

NO-зависимые механизмы изменения миозинового фенотипа в m. Soleus при функциональной разгрузке**Научный руководитель – Шенкман Борис Стивович*****Любимова Кристина Андреевна****Аспирант*

Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

E-mail: lubimowa.cristina@yandex.ru

Миозиновый фенотип скелетной мышцы (т. е. относительное содержание в мышечных волокнах различных изоформ миозина) обуславливает важнейшие функциональные характеристики скелетной мышцы, такие как скорость сокращения и утомляемость. В условиях разгрузки в камбаловидной мышце (m Soleus) крысы наблюдается снижение экспрессии изоформ тяжелых цепей миозина (ТЦМ) медленного типа (I β), и, в некоторых случаях, IIa типа, а также увеличение экспрессии изоформ ТЦМ IIb и IId/x. В основе одного из механизмов, определяющих трансформацию фенотипа мышечного волокна из медленного в быстрый, может лежать дефосфорилирование/активация GSK3 β , киназы, способствующей экспорту из ядра транскрипционного кофактора NFATc1, который обеспечивает экспрессию ТЦМ I β . Известно, что оксид азота (NO) через гуанилатциклазный каскад может способствовать фосфорилированию и тем самым подавлению активности GSK3 β [1]. Мы предположили, что снижение содержания NO в камбаловидной мышце крысы при функциональной разгрузке [2] приводит к активации GSK3 β , которая в свою очередь способствует экспорту NFATc1 из ядра и снижению экспрессии мРНК ТЦМ I β . Целью нашего исследования стал анализ влияния содержания NO в миоплазме и активности GSK3 β на параметры, определяющие мышечный фенотип в условиях функциональной разгрузки. Самцы крыс Вистар были подвергнуты функциональной разгрузке задних конечностей (по методу Морей-Холтон) на протяжении 7 дней. Животным группы А в течение всего периода вывешивания вводили внутривенно раствор L-аргинина, субстрата и активатора NO-синтазы. Чтобы иметь возможность исключить NO-независимые эффекты L-аргинина, группе N вводили раствор L-аргинина в той же дозировке, что и группе А, совместно с блокатором активности NO-синтазы L-NAME. Животным из группы G вводили ингибитор GSK3 β AR-A014418. В предварительном эксперименте было показано, что 7-суточное вывешивание приводит к снижению содержания NO в m Soleus. Такое же снижение было обнаружено и в группе N. В группе А содержание оксида азота не отличалось от уровня в группе виварного контроля. В группе А мы не обнаружили уменьшения уровня фосфорилирования GSK3 β и снижения содержания мРНК ТЦМ I β , в отличие от группы животных, подвергнутых вывешиванию с плацебо (HS). При этом в группе N произошло даже более значительное снижение экспрессии ТЦМ I β и уровня фосфорилирования GSK3 β , чем в группе HS. На основе полученных данных можно предположить, что повышение уровня NO препятствует ингибиторной активности GSK3 β и предотвращает снижение уровня экспрессии медленного миозина. Стоит отметить, что в группе с введением ингибитора GSK3 β также не произошло снижение экспрессии ТЦМ I β . Соответственно, можно прийти к заключению, что снижение уровня NO в m Soleus крысы приводит к активации GSK3 β , которая в свою очередь способствует экспорту NFATc1 из ядра и стабилизации быстрого миозинового фенотипа.

Источники и литература

- 1) Drenning JA, Lira VA, Soltow QA, Canon CN, Valera LM, Brown DL & Criswell DS (2009). Endothelial nitric oxide synthase is involved in calcium-induced Akt signaling in mouse skeletal muscle. *Nitric Oxide* 21, 192–200.
- 2) Lomonosova Y. N., Kalamkarov G. R., Bugrova A. E., Shevchenko T. F., Kartashkina N. L., Lysenko E. A., et al. . (2011). Protective effect of L-arginine administration on proteins of unloaded m. soleus. *Biochemistry (Mosc.)*. 76, 571–580.