БИОФИЗИКА, 2021, том 66, № 4, с. 651–656

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОФИЗИКА

УДК 577.3

АТФ-ЗАВИСИМЫЕ ПУТИ РЕГУЛЯЦИИ СИГНАЛЛИНГА СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ГЕННОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКЕ: РОЛЬ «МЕДЛЕННОГО» КАЛЬЦИЯ

© 2021 г. Т.Л. Немировская

ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, 123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76а

E-mail: nemirovskaya@bk.ru

Поступила в редакцию 27.04.2021 г.
После доработки 27.05.2021 г.
Принята к публикации 28.05.2021 г.

Целью обзора является описание механизмов работы АТФ-зависимых путей регуляции сигналлинга скелетных мышц при их функциональной разгрузке. Особое внимание уделяется описанию роли паннексиновых каналов, P2Y-пуринэргических рецепторов и IP3-рецепторов в активации специфических транскрипционных сигнальных программ m. soleus при ее функциональной разгрузке. Известно, что при функциональной разгрузке мышц происходит накопление макроэргических фосфатов (АТФ, креатинфосфата) и ионов Ca в мышечных волокнах. Ранее показано, что введение при моделировании функциональной разгрузки препарата, снижающего в мышце уровень макроэргических фосфатов, а также уровень кальция, предотвращает трансформацию мышечных волокон в «быструю» сторону и снижает степень ее атрофии. Предлагаемый обзор описывает возможные механизмы, с помощью которых АТФ достигает рецепторов, воспринимающих этот сигнал, а также способ его передачи для запуска «медленного» Ca^{2+}-сигнала, участвующего в активации специфических транскрипционных программ в мышце при моделировании ее функциональной разгрузки.

Ключевые слова: АТФ-зависимая сигнализация, скелетные мышцы, кальциевая сигнализация, функциональная разгрузка мышц.

DOI: 10.31857/S0006302921040049

При длительной гипокинезии, гравитационной разгрузке, иммобилизации конечности, а также при длительном лишении человека обычной двигательной активности скелетные мышцы подвергаются атрофии в результате нарушающегося баланса между синтезом и деградацией белка. Недавно показано, что даже непродолжительное нахождение крыс в клетках ограниченного размера вызывает атрофию «быстрых» скелетных мышц (и ускоренный набор веса тела) животного [1]. Исследование причины этих изменений и разработка способов профилактики атрофии мышц особенно актуальны сейчас, когда в условиях изоляции в ограниченном пространстве значительное число людей отмечали негативные изменения в своем организме. Для разработки способа предотвращения развития атрофического процесса необходимо выявить фундаментальные механизмы (триггеры) его инициирования. При гипокинезии снижается активность мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR – mammalian target of rapamycin) [2, 3] и увеличивается активность убиквитин-протеасомного сигнального пути, который отвечает за существенную часть круговорота цитоплазматического белка, доступного для протеолиза [4]. Деградация мышечных белков усиливается при увеличении экспрессии убиквитинлигаз E3, определяющих интенсивность протеасомного пути белковой деградации. Однако физиологические механизмы, активизирующие эти процессы, не полностью понятны. Известно, что при функциональной разгрузке мышц происходит накопление макроэргических фосфатов (АТФ, креатинфосфата) и ионов Ca^{2+} в мышечных волокнах [5–8]. Ранее было показано для многих тканей, что внеклеточный АТФ является основным аутокринно-паракринным медиатором для клеточной сигнализации, вызываемой гормонами, факторами роста, нейротрансмиттерами, механическими стимулами и воспалением

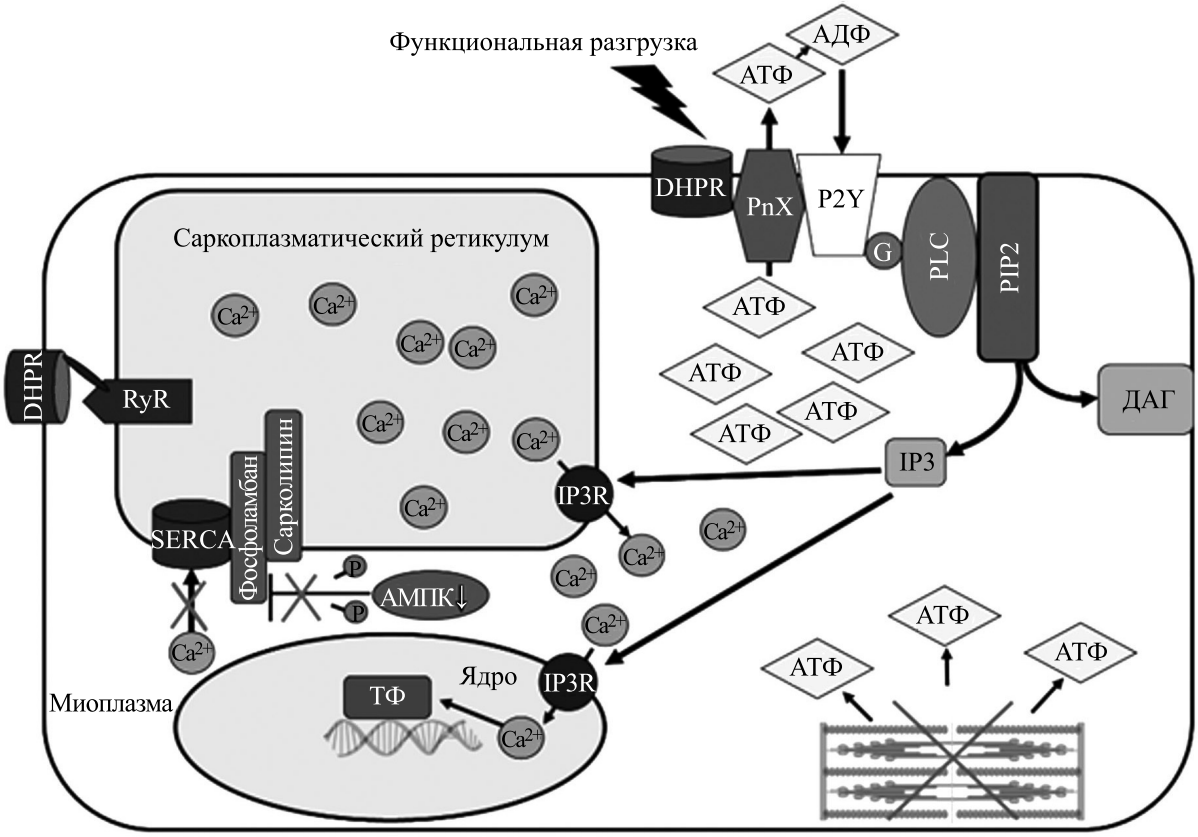
Сокращения: mTOR – мишень рапамицина у млекопитающих, SERCA – Ca2+-активируемая АТФаза P-типа, DHPR – дигидропиридин, IP3 – инозитол-1,4,5-трифосфат, PnX1 – паннексин 1, PI3K – фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназа, PLC – фосфолипаза C, АМПК – АМФ-активируемая протеинкиназа.

[9], поэтому мы предполагаем, что АТФ может быть одним из центральных интеграторов стимулов, полученных для клеток скелетных мышц, чтобы позволить и координировать события для экспрессии мышечных генов. Мы предположили, что АТФ и «медленный» Ca^{2+} могут стимулировать запуск внутриклеточных сигнальных путей и атрофических процессов при функциональной разгрузке скелетных мышц. Под термином «медленный» кальций здесь понимается тот кальций, повышенная концентрация которого в течение длительного времени находится в цитоплазме (из-за изменений в ферментах (например, SERCA – Ca2+-активируемая АТФаза Р-типа)) и затруднения его обратного транспорта в саркоплазматический ретикулум. В обзоре будет проанализирован источник поступления, пути передачи и действия этих стимулов на генную экспрессию при функциональной разгрузке мышц.

АТФ-ЗАВИСИМЫЕ ПУТИ РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ

Для разработки способа предотвращения развития атрофии мышц необходимо выявить механизмы ее инициирования. В то же время именно ранние этапы развития атрофии при функциональной разгрузке мышц изучены хуже всего. Стимул, активирующий работу АТФ-зависимых путей регуляции сигналлинга скелетных мышц при их разгрузке может быть следующий. Функциональная разгрузка мышц ведет к изменению электромиограммы, открытию дигидропиридиновых каналов (DHPR-каналы, относящиеся к L-типу Ca^{2+}-зависимых каналов), которые плотно соединены с паннексиновыми каналами [10, 11]. Паннексины были открыты в 2000 г. как новое семейство белков, способных формировать каналы в мембране [12, 13]. Они были обнаружены у всех хордовых животных [14]. В скелетных мышцах широко представлен паннексин 1 (48 кДа). Показано, что паннексиновые каналы пропускают АТФ из цитоплазмы во внеклеточное пространство [15–17]. АТФ является важной сигнальной молекулой [18, 19]. Мы полагаем, что внеклеточный АТФ при функциональной разгрузке может являться одним из основных сигналов в скелетных мышцах для регулирования различных процессов, среди которых – экспрессия генов. Ранее было показано, что высвобождение АТФ регулируется прямым взаимодействием паннексиновых и DHPR-каналов [10]. Обнаружено, что в мышечных волокнах АТФ выходит из клетки через паннексиновые каналы и взаимодействует с пуринергическими P2Y2-рецепторами [20] (см. рисунок). Было также показано, что активация пуринэргических рецепторов экзогенными агонистами вызывает выход кальция, который зависит от инозитол-1,4,5-трифосфатного (IP3) пути, но не зависит от работы RyR-каналов [21]. Пуринорецепторы делятся на несколько классов и обладают разной чувствительностью к АТФ и продуктам его распада (АДФ, АМФ и аденозину), а также к другим нуклеотидтрифосфатам и их производным [22]. Несколько лет назад мы обнаружили, что метаболические изменения и атрофические процессы в мышце предотвращаются при ингибировании DHPR или снижении концентрации макроэргических фосфатов при вывешивании крыс [8, 23] – наиболее часто используемой модели для исследования функциональной разгрузки мышц [24]. Но схема работы этого механизма была не до конца понятна. Мы предположили, что АТФ и «медленный» Ca^{2+} могут стимулировать запуск внутриклеточных сигнальных путей и атрофических процессов при разгрузке мышц. Механизм этого процесса может быть следующим: при функциональной разгрузке АТФ из мышцы через паннексиновые каналы (pannexin-1; PnX1) может выходить во внеклеточное пространство. Эти нуклеотиды затем могут взаимодействовать с каналами P2Y (G protein Y-coupled receptors), которые, в свою очередь, активируют гамма-субъединицу фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PI3K) (в Т-каналах – мембраны и в конечном итоге IP3-рецепторы, находящиеся в ядре и саркоплазматическом ретикулуме). Активация IP3-рецепторов (IP3R) может вызывать слабый сигнал высвобождения кальция, как цитозольный, так и нуклеоплазматический [25, 26], который способствует (возможно, с другими сигнальными каскадами) активации транскрипционных факторов, что приводит к экспрессии или репрессии генов, участвующих в фенотипе мышц. Мы проверили эту гипотезу в нашей лаборатории, применив в модели функциональной разгрузки мышц крыс (вывешивании) ингибирование паннексиновых каналов (PnX1), пропускающих АТФ из цитоплазмы во внеклеточное пространство. Было обнаружено, что PnX1-опосредованный транспорт АТФ влияет на экспрессию мышечно-специфичных Е3-убиквитинлигаз MuRF1 и MAFbx и регулирует сигнальные пути, контролирующие процессы трансляции и элонгации белка.

В настоящее время существует мало информации о сигнальных путях, активируемых конформационными изменениями вольт-чувствительных DHP-каналов в экспериментах *in vivo*. В экспериментах на культуре мышечных клеток было обнаружено новое свойство DHPR как сенсора напряжения для сигнала, регулируемого G-белком цитоплазматической мембраны, включающим активацию фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и фосфолипазы С (PLC) [11]. Авторы показали, что деполяризация мембраны вызывает активацию фосфолипазы С, ведущую к последу-



Схематическое описание АТФ-зависимого механизма передачи сигналов в скелетных мышцах. АТФ высвобождается через паннексиновые каналы (PnX1) при функциональной разгрузке мышц; сенсором напряжения являются дигидропиридиновые рецепторы (DHPR). АТФ быстро распадается на аденозиндифосфат (АДФ), аденозинмонофосфат (АМФ) и аденозин под действием эктонуклеотидаз. АТФ и АДФ могут действовать на P2Y-рецепторы, связанные с G-белком, которые, в свою очередь, активируют PI3-киназу в мембране Т-трубочек. PI3-киназа катализирует фосфорилирование фосфатидилинозитолдифосфата (PIP2), давая PIP3 высокозаряженный остаток, который рекрутирует фосфолипазу C (PLC) в мембрану, запуская гидролиз PIP2 на диацилглицерин (ДАГ) и инозитол-1,4,5-трифосфат (IP3). IP3 затем связывается с рецепторами IP3 (IP3R), присутствующими как в ядерной оболочке, так и в саркоплазматической сети, вызывая слабый сигнал высвобождения кальция как в цитозоле, так и нуклеоплазме, что способствует (возможно, с другими сигнальными каскадами) к активации транскрипционных факторов (ТФ), приводящих к экспрессии или репрессии генов, вовлеченных в фенотип мышечных клеток.

ющему высвобождению медленного Ca^{2+}, из-за действия инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3) (рисунок). Введение агониста DHPR (Bay K 8644) при отсутствии внешнего Ca^{2+} ускоряло медленный кальциевый сигнал [27]. Потенциал действия в качестве стимула для медленных сигналов Ca^{2+} был подтвержден путем блокирования тетродотоксином потенцал-зависимых Na^{+}-каналов [28]. Начало медленного кальциевого сигнала, вызванного тетанической стимуляцией миотуб, имело 30-40-секундную задержку после окончания стимуляции, откуда следует, что сигнальный путь должен быть активирован в течение этого периода. В обзоре [11] описана связь между последовательно находящимися в плазмолемме DHPR- и PnX1-каналами, G-белком, PLC и PI3K. Ранее с применением ряда методов исследовали участие PI3K как части этого механизма трансдукции [11, 27, 29]. Показано, что конформационные изменения DHPR могут активировать гамма- и бета-субъединицы G-белка плазмолеммы, который активирует гамма-PI3K и затем гамма-PLC (фосфолипазу C) (см. рисунок). Чтобы дополнительно оценить, участвует ли PI3K в активации PLC, на миотубы воздействовали ингибиторами PI3K (LY294002 и вортманнином) [27]. Оказалось, что они полностью блокировали как медленные сигналы Ca^{2+}, так и кратковременное увеличение содержания IP3, вызванное электростимуляцией (рисунок). Этот результат вместе с тем фактом, что PI3K гамма активируется G-белком (его бета- и гамма-субъединицами), свидетельствует, что гамма-PI3K является хорошим кандидатом для регуляции продукции IP3. Хотя мРНК гамма-PI3K в скелетных мышцах была выявлена более десяти лет назад, ее физиоло-

гическая роль и активирующие ее стимулы все еще не выяснены.

Почему IP3, IP3K и IP3R заинтересовали нас в связи с исследованием АТФ-зависимых атрофических процессов при функциональной разгрузке скелетных мышц? Ранее было показано, что IP3R-зависимые медленные сигналы Ca^{2+} могут участвовать в активации специфических транскрипционных программ фенотипа медленных и быстрых мышечных волокон [11]. Ранее показано, что транспорт транскрипционного фактора гена медленного миозина NFATC1 в ядро скелетно-мышечных волокон осуществляется при участии IP3R [30]. IP3R, находящиеся как в мембране саркоплазматического ретикулума, так и ядра [25, 26, 31], активируются и IP3, и ионами Ca^{2+} [25]. Нуклеотиды, высвобождаемые из мышечных волокон во внеклеточную среду, вызывают переходные процессы кальция и экспрессию генов в скелетных мышцах [21]. Ранее высказывалось предположение о том, что околоядерные и внутриядерные кальциевые сигналы могут быть мощным инструментом для клетки для регулирования адаптивных процессов, таких как экспрессия генов [26]. Вероятно, кальций при функциональной разгрузке мышцы выполняет роль ключевого вторичного мессенджера, активирующего кальцийзависимые транскрипционные факторы в процессе, называемом сопряжением возбуждения и транскрипции. Можно предположить, что локализованный в цитоплазме кальциевый сигнал запрашивается для активации и транслокации кальций-зависимых транскрипционных факторов (цитоплазматический ядерный фактор активации Т-лимфоцитов-1 (NFATc1); гистоновых деацетилаз (HDACs), миогенина, FOXO3, TFEB и др.)) в ядро (в том числе и, опосредованно, через процессы их фосфорилирования/дефосфорилирования) для последующей экспрессии генов. Вполне вероятно, что IP3-рецепторы являются существенно значимым звеном для трафика транскрипционных факторов в ядро [32]. Подтверждено также участие Ca^{2+}, IP3 и IP3R в процессах сопряжения возбуждения и транскрипции в кардиомиоцитах [31]. Мы полагаем, что при функциональной разгрузке ряд ключевых транскрипционных факторов также может проникать в ядро через IP3-рецепторы и стимулировать экспрессию генов, изменяющих процессы белкового синтеза и деградации.

Итак, можно заключить, что в экспериментах на миотубах и культуре мышечных клеток было обнаружено, что в мышечных волокнах внеклеточная АТФ активирует мембранный сигнальный каскад, который в конечном итоге, высвобождая «медленный» кальций, регулирует экспрессию генов. Аналогичный механизм активации G-белка был обнаружен и в сосудистых клетках [33]. Авторы показали, что АТФ, которая оказывается во внеклеточном пространстве, вызывает отставленное медленное высвобождение кальция через P2Y2R-PLC-IP3 путь. Введение антагониста P2Y2-рецептора блокировало медленное высвобождение кальция, демонстрируя, что оно происходит из-за активации сигнального пути P2Y2R-PLC-IP3. Вполне вероятно, что регуляция этого пути является не уникальной для мышечных волокон, а универсальным механизмом регуляции генной экспрессии при различных физиологических воздействиях *in vivo*.

ВОЗМОЖНОЙ СПОСОБ РЕГУЛЯЦИИ БЕЛКОВОГО МЕТАБОЛИЗМА АТФ-ЗАВИСИМЫМ СИГНАЛЛИНГОМ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКЕ МЫШЦ

В настоящее время роль макроэргических фосфатов и PnX1-опосредованного транспорта АТФ в регуляции сигнального пути P2Y2R-PLC-IP3 и ядерного транспорта транскрипционных факторов при функциональной разгрузке мышц находится в начале своего исследования. Известно, что IP3K участвует в регуляции анаболических и катаболических процессов в скелетных мышцах [34, 35]. Например, PI3K контролирует и PI3K-Akt-mTORC1/p70S6k и Akt/GSK-сигнальные пути [34, 36]. Мы обнаружили интересный феномен. Если при длительных сроках функциональной разгрузки мышц происходит снижение mTORC1 сигнального пути (семь-четырнадцать суток), то на ранних сроках (после одних-трех суток гравитационной разгрузки) наблюдается повышение содержания фосфорилированной формы ключевой рибосомальной киназы p70S6K [37]. Аналогичное повышение уровня фосфорилирования p70S6k было впоследствии продемонстрировано в эксперименте с двенадцатичасовым вывешиванием задних конечностей крысы [38]. До сих пор не было выяснено, что является источником такого парадоксального поведения компонентов анаболического сигналлинга на ранних сроках функциональной разгрузки мышц. Мы полагаем, что одним из механизмов может быть работа системы передачи АТФ-опосредованного сигнала через PnX1/P2Y2R/IP3K-компоненты этого пути. Ранее в эксперименте с культурой клеток человека показано, что импорт внешней АТФ и АМФ регулирует внутриклеточный сигналлинг AMPK и mTORC1 [39]. В экспериментах с одно-трехсуточной функциональной разгрузкой мышц было показано, что к фосфорилированию p70S6K имеет отношение AMPK [35]. На фосфорилирование/дефосфорилирование IP3R (регулирующих ее функцию) влияет ряд фосфатаз и киназ [40], в том числе, возможно, и АМФ-активируемая протеинкиназа (АМПК). АМПК иг-

рает ключевую роль в регуляции сигнальных путей, которые контролируют метаболические, структурные и функциональные изменения в скелетной мышце при разгрузке. Каким образом АМПК может быть ассоциирована с регуляцией кальциевого обмена при разгрузке мышц? Показано, что АМПК может фосфорилировать фосфоламбан и сарколипин [41]. При разгрузке мышц (а также некоторых мышечных заболеваниях, сопровождающихся атрофией) активность SERCA ингибируется фосфоламбаном (PLN) и сарколипином (SLP), в результате чего нарушается кальциевый обмен [42–44]. AMPK, фосфорилируя PLN и SLP, как известно, активирует SERCA [41]. Потенциально, этот механизм воздействия на активность SERCA при разгрузке можно было бы использовать для снижения негативного эффекта нарушения кальциевого обмена в мышце. Такая взаимосвязь между активностью AMPK и SERCA характерна не только для скелетных мышц. Например, активация АМПК метформином *in vivo* подавляет стресс эндоплазматического ретикулума за счет увеличения фосфорилирования фосфоламбана [41]. Фосфоламбан также регулирует запасы Ca^{2+} в ядре и опосредованный IP3R его обмен (между ядром, эндоплазматическим ретикулумом и саркоплазмой) [45]. Другие авторы также отмечали взаимосвязь между экспрессией SERCA2a и активностью AMPK2α в скелетной мышце [46]. Таким образом, AMPK регулирует множество процессов в мышечном волокне, и одним из стимулов для ее активации, по-видимому, является изменение АТФ-зависимого сигналлинга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, АТФ и кальций являются триггерами для активации или репрессии генов при функциональной разгрузке мышц. Механизм их действия может быть следующим. Функциональная разгрузка мышц ведет к изменению электромиограммы, открытию DHPR-каналов, которые плотно соединены с паннексиновыми каналами. DHPR, взаимодействуя с RYR, способствуют быстрому выходу ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. Одновременно с этим АТФ, которая быстро накапливается при функциональной разгрузке, выходит из клетки через паннексиновые каналы и взаимодействует с пуринергическими P2Y2-рецепторами. IP3 и Ca^{2+} взаимодействуют с IP3R, которые пропускают в этом состоянии Ca^{2+} и, возможно, транскрипционные факторы, регулирующие экспрессию генов. Вероятно, активность SERCA и IP3R рецепторов может регулировать АМПК, фосфорилируя PLN и SLP и тем самым влияя на концентрацию ионов Ca^{2+} в волокне.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-15-00228) и Российсского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-015-00138).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. П. Белова, С. А. Тыганов, Е. П. Мочалова и др., Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова **107** (6), 1 (2021).
2. S. C. Bodine, E. Latres, S. Baumhueter, et al., Science **294** (5547), 1704 (2001).
3. S. C. Bodine, J. Appl. Physiol. **129** (2), 272 (2020).
4. D. Aweida and S. Cohen, Biomolecules **11** (1), (2021).
5. Y. Ohira, W. Yasui, F. Kariya, et al., Acta Astronautica **33**, 113 (1994).
6. C. P. Ingalls, G. L. Warren, and R. B. Armstrong, J. Appl. Physiol. **87** (1), 386 (1999).
7. C. P. Ingalls, J. C. Wenke, and R. B. Armstrong, Aviation, Space, and Environ. Medicine **72** (5), 471 (2001).
8. B. S. Shenkman and T. L. Nemirovskaya, J. Muscle Res. Cell Motil. **29** (6–8), 221 (2008).
9. E. R. Lazarowski, R. C. Boucher, and T. K. Harden, Mol. Pharmacol. **64** (4), 785 (2003).
10. M. Casas, S. Buvinic, and E. Jaimovich, Exercise and Sport Sci. Rev. **42** (3), 110 (2014).
11. L. A. Cea, M. A. Riquelme, A. A. Vargas, et al., Front. Physiol. **5**, 139 (2014).
12. Y. Panchin, I. Kelmanson, M. Matz, et al., Curr. Biol. **10** (13), R473 (2000).
13. Y. V. Panchin, J. Exp. Biol. **208** (Pt 8), 1415 (2005).
14. V. I. Shestopalov and Y. Panchin, Cell. Mol. Life Sci. **65** (3), 376 (2008).
15. B. A. MacVicar and R. J. Thompson, Trends Neurosci. **33** (2), 93 (2010).
16. S. Penuela, R. Gehi, and D. W. Laird, Biochim. Biophys. Acta **1828** (1), 15 (2013).
17. G. Dahl, Philos. Trans. Roy. Soc. B **370** (1672), (2015).
18. G. Burnstock, J. Theor. Biol. **62** (2), 491 (1976).
19. G. Burnstock, BioEssays **34** (3), 218 (2012).
20. S. Buvinic, G. Almarza, M. Bustamante, et al., J. Biol. Chem. **284** (50), 34490 (2009).

21. C. May, L. Weigl, A. Karel, et al., Biochem. Pharmacol. **71** (10), 1497 (2006).
22. T. L. Nemirovskaya, B. S. Shenkman, D. D. Matsievskii, et al., Doklady Biol. Sci. **370** (1–6), 10 (2000).
23. V. Ralevic and G. Burnstock, Pharmacol. Rev. **50** (3), 413 (1998).
24. E. Morey-Holton, R. K. Globus, A. Kaplansky, et al., Adv. Space Biol. Med. **10**, 7 (2005).
25. C. W. Taylor and S. C. Tovey, Cold Spring Harbor Persp. Biol. **2** (12), a004010 (2010).
26. T. Georgiev, M. Svirin, E. Jaimovich, et al., Front. Physiol. **6** (263 (2015).
27. M. Casas, R. Figueroa, G. Jorquera, et al., J. Gen. Physiol. **136** (4), 455 (2010).
28. J. M. Eltit, J. Hidalgo, J. L. Liberona, et al., Biophys. J. **86** (5), 3042 (2004).
29. R. Araya, J. L. Liberona, J. C. Cardenas, et al., J. Gen. Physiol. **121** (1), 3 (2003).
30. 30. J. R. Crew, K. Falzari, and J. X. DiMario, Exp. Cell Res. **316** (6), 1039 (2010).
31. F. Hohendanner, S. Walther, J. T. Maxwell, et al., J. Physiol. **593** (6), 1459 (2015).
32. M. A. Carrasco, E. Jaimovich, U. Kemmerling, et al., Biol. Res. **37** (4), 701 (2004).
33. B. Liu, W. Cao, J. Li, et al., Cell Calcium **76**, 62 (2018).
34. D. J. Glass, Curr. Topics Microbiol. Immunol. **346**, 267 (2010).
35. S. Cohen, D. Lee, B. Zhai, et al., J. Cell Biol. **204** (5), 747 (2014).
36. N. Ito, U. T. Ruegg, and S. Takeda, Int. J. Mol. Sci. **19** (9), 2804 (2018).
37. S. P. Belova, N. A. Vilchinskaya, E. P. Mochalova, et al., Arch. Biochem. Biophys. **674**, 108105 (2019).
38. A. V. Chibalin, B. Benziane, G. F. Zakyrjanova, et al., J. Cell. Physiol. **233** (10), 6329 (2018).
39. G. M. Forte, E. Davie, S. Lie, et al., J. Cell Sci. **132** (7), (2019).
40. V. Vanderheyden, B. Devogelaere, L. Missiaen, et al., Biochim. Biophys. Acta **1793** (6), 959 (2009).
41. Q. Duan, P. Song, Y. Ding, et al., Brit. J. Pharmacol. **174** (13), 2140 (2017).
42. M. Komatsu, T. Nakada, H. Kawagishi, et al., J. Muscle Res. Cell Motil. **39** (5–6), 163 (2018).
43. V. A. Fajardo, E. Bombardier, E. McMillan, et al., Disease Models & Mechanisms **8** (8), 999 (2015).
44. D. H. MacLennan, M. Asahi, and A. R. Tupling, Ann. N. Y. Acad. Sci. **986**, 472 (2003).
45. M. Chen, D. Xu, A. Z. Wu, et al., J. Mol. Cell. Cardiol **123**, 185 (2018).
46. M. P. Morissette, S. E. Susser, A. N. Stammers, et al., J. Appl. Physiol. **117** (5), 544 (2014).

ATP-Dependent Pathways Involved in the Regulation of Skeletal Muscle Signaling and the Relationship between These Pathways and Gene Expression during Muscle Unloading: the Role of «Slow» Calcium

T.L. Nemirovskaya

Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Khoroshevskoe shosse 76a, Moscow, 123007 Russia

This review aims to describe the mechanisms by which ATP-dependent pathways involved in the regulation of skeletal muscle signaling act during muscle unloading. Special attention is paid to the description of the role of pannexin channels, purinergic P2Y receptors, and IP3 receptors in the activation of specific transcriptional signaling programs of soleus muscle under unloading conditions. It is known that muscle unloading causes accumulation of high-energy phosphates (ATP, PCr), and Ca ions in muscle fibers. Previously, it was shown that the drug administered during unloading and that able to decrease the level of high-energy phosphates in the muscle, as well as the level of calcium, can prevent the shift of muscle fibers to fast-twitch fibers and reduce the degree of muscle atrophy. This review describes possible mechanisms by which ATP may reach the receptors that perceive this signal, as well as the way of signal transmission to trigger the "slow" Ca^{2+} signal involved in the activation of specific transcriptional programs in the muscle while simulating unloading conditions.

Keywords: ATP-dependent signaling, skeletal muscle, calcium signaling, muscle unloading