

УДК 612.172

ЦИРКИН Виктор Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии Казанского государственного медицинского университета. Автор 450 научных публикаций, в т. ч. 17 монографий, 5 учебников и 15 учебных пособий

КОРОТАЕВА Юлия Владимировна, аспирант кафедры биологии естественно-географического факультета Вятского государственного гуманитарного университета (г. Киров). Автор 13 научных публикаций

УЧАСТИЕ ПРОТЕИНКИНАЗ А, В, С И D В РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИМОСТИ КАРДИОМИОЦИТОВ (обзор). Сообщение I

Обзор посвящен роли протеинкиназы А (ПКА), протеинкиназы В (Akt), протеинкиназы С (ПКС) и сравнительно недавно открытой протеинкиназы D (ПКD) в регуляции активности кардиомиоцитов и других клеток организма, в т. ч. осуществляемой катехоламинами при активации альфа₁-, бета₁- и бета₂-адренорецепторов (АР). В частности, приводятся данные литературы о том, что активность протеинкиназы А (ПКА) кардиомиоцитов возрастает при взаимодействии катехоламинов с бета₁-АР и бета₂-АР (при Gs-сигнализации). Это повышает проницаемость Са-каналов L-типа, усиливает работу Са-насосов саркоплазматического ретикулума и плазматической мембраны, а также повышает активность протеинкиназы D (ПКD) и протеинкиназы В (Akt). Проникая в ядро, протеинкиназа А (ПКА) регулирует транскрипцию генов, в т. ч. генов нейротрофина, мозгового нейротрофического фактора, тирозингидроксилазы, транскрипционного фактора c-fos. Протеинкиназа В (Akt) в кардиомиоцитах и других клетках играет важную роль в таких процессах, как транспорт и метаболизм глюкозы, пролиферация, миграция клеток, апоптоз, транскрипция, гипертрофия миокарда, развитие мозга. Активность протеинкиназы С (ПКС) в кардиомиоцитах возрастает при активации альфа₁-АР. Она повышает проницаемость Са-каналов L-типа и TRPC-каналов для ионов Са, регулирует транскрипцию генов, клеточный цикл и рост клеток, а также активирует протеинкиназу D (ПКD). В последние годы установлено, что ПКD активируется при взаимодействии катехоламинов с альфа₁-АР. Эта киназа участвует в регуляции сократимости миокарда, в т. ч. за счет воздействия на активность тропонина I и миозин-связывающего белка С (сМуВР-С), о чем более детально говорится в части 2 обзора. Кроме того, протеинкиназа D (ПКD) регулирует транскрипцию генов за счет фосфорилирования гистондеацетилазы 5, или HDAC5, а тем самым регулирует гипертрофию миокарда и его ремоделирование. Она также активирует транскрипционный фактор NF-kB, благодаря чему блокирует апоптоз. Показана причастность ПКD к развитию сердечной недостаточности.

Ключевые слова: протеинкиназа А, протеинкиназа В, протеинкиназа С, протеинкиназа D, кардиомиоциты, сократимость, катехоламины.

Протеинкиназы – это группа ферментов, катализирующих перенос фосфата от АТФ к специфическому аминокислотному остатку, в роли

которого выступают серин, треонин или тирозин, и тем самым меняющих свойства фосфорилируемых белков. В настоящее время выделяют

протеинкиназу А, или ПКА [1-10], протеинкиназу В, или Akt [7, 11-17], протеинкиназу С, или ПКС [2, 8, 10, 16, 18-27] и протеинкиназу D, или ПКD [10, 22, 25-34]. Цель данного обзора: дать представление об участии этих протеинкиназ, в т. ч. сравнительно недавно открытой ПКD, в регуляции сократительной активности кардиомиоцитов, направленной преимущественно на такие сократительные белки, как миозин, актин, тропонин, тропомиозин и миозинсвязывающий белок С.

Протеинкиназа А, или цАМФ-зависимая протеинкиназа, или ПКА, относится к семейству ферментов, активность которых зависит от уровня цАМФ в клетке. Этот уровень изменяется под влиянием активации рецепторов, сопряженных с Gs- или G_i-белками, следствием чего является изменение активности аденилатциклазы. Например, такая ситуация возникает при активации бета₁-адренорецепторов (АР) и бета₂-АР кардиомиоцитов [2, 3, 10, 16, 17, 35]. Уровень цАМФ зависит также от активности фосфодиэстеразы, которая превращает цАМФ в АМФ и тем самым снижает концентрацию цАМФ, а это в свою очередь уменьшает активность ПКА [10, 16, 35].

Функции ПКА разнообразны. Но в основном ПКА обеспечивает эффект активации рецепторов, ассоциированных с Gs-белком, в т. ч. эффекты активации бета₁-АР и бета₂-АР в кардиомиоцитах [4-7, 16, 17]. Так, под влиянием ПКА в кардиомиоцитах повышается проницаемость Са-каналов L-типа [35], активируется работа Са-насосов саркоплазматического ретикулома, или SERCA [8], и Са-насоса плазматической мембраны, или PMCA [6, 7], происходит фосфорилирование миозинсвязывающего белка С, или сМуBP-С [32, 36, 37], и сердечного тропонина I [4, 5, 37]. Недавно было установлено, что ПКА участвует в регуляции активности протеинкиназы D, или ПКD [10], которая, в свою очередь, также фосфорилирует сердечный тропонин I, или сTnI [26, 27, 34], хотя, по данным ряда авторов, ПКА препятствует активации ПКD [10, 22]. Совместно с инсулином ПКА, активируя ПКD, повышает вход глюкозы

в кардиомиоцит [17]. Показано, что ПКА способна фосфорилировать протеинкиназу В, или Akt [17]. По данным литературы [9], ПКА, проникая в ядро, участвует в цАМФ-стимулируемой транскрипции генов, которые имеют цАМФ-реактивный элемент (сAMP response elements) в регуляторном участке гена. Для этого ПКА фосфорилирует (по остатку серина 133) транскрипционный фактор CREB (сAMP response element-binding protein). Этот фактор, активируемый в том числе при взаимодействии катехоламинов с бета₁-АР и бета₂-АР, индуцирует транскрипцию генов нейротрофина, мозгового нейротрофического фактора, или BDNF, тирозингидроксилазы, многих нейропептидов, в т. ч. соматостатина, энкефалина, белка, индуцируемого фактором роста нервов, или VGF, кортиколиберина, а также транскрипционного фактора c-fos [9].

Протеинкиназа В, или Akt (название было дано по источнику выделения из клеток мышей, которым была привита тимомма, т. е. лимфома тимуса) представляет собой серин-треониновую киназу [7, 11-17]. Выделяют три изоформы протеинкиназы В: Akt1, Akt2, Akt3 [15]. Все они становятся активными при фосфорилировании [11, 14, 17] и/или убиквитировании. Фосфорилирование Akt1, Akt2 и Akt3 может осуществляться тремя путями: с участием фосфоинозитидзависимой киназы 1 (PDK1), с участием нерецепторной тирозинкиназы и с участием ПКА [14, 17]. При этом фосфорилированию подвергается треонин 450, треонин 308 и серин 473 [14, 17]. Согласно данным литературы [14], для того чтобы произошло фосфорилирование Akt с участием PDK1, к специальному домену Akt (так называемый домен PH, или домен гомологии Pleckstrin) должен присоединиться фосфатидилинозитол 3, 4, 5 – трифосфат, т. е. PIP₃, либо фосфатидилинозитол 3,4 – бифосфат, или PIP₂, который под влиянием PIP₃-киназ фосфорилируется и переходит в форму PIP₃, что и позволяет PDK1 фосфорилировать Akt по серину 473. Нерецепторные тирозинкиназы фосфорилируют Akt по серину 473, по треонину 308 и тирозину 176, что

происходит, например, под влиянием инсулина [14, 17]. Недавно в опытах с кардиомиоцитами крысы было показано, что фосфорилирование Akt может происходить и с участием ПКА [17]. Действительно, эти авторы, оценивая фосфорилирование Akt с помощью вестерн-блоттинга и фосфо-специфических антител, установили, что инсулин с участием тирозинкиназы активирует Akt (по серину 473 и по треонину 308), в то время как изопреналин, а также селективный агонист бета₁-АР добутамин и селективный агонист бета₂-АР сальбутамол в отсутствие инсулина не активировали Akt. Однако если агонисты бета-АР воздействовали на фоне инсулина, то они повышали способность инсулина активировать Akt. При этом изопреналин и добутамин повышали эту способность в 3 раза, а сальбутамол – в 1,8 раза. Согласно представлениям этих авторов [17], такое действие агонистов бета-АР обусловлено тем, что при активации бета₁-АР и в меньшей степени бета₂-АР повышается содержание цАМФ и тем самым активируется ПКА. Это увеличивает способность инсулина фосфорилировать Akt. По мнению авторов, эти результаты указывают на то, что Akt играет важную роль в регуляции деятельности сердца, в т. ч. за счет повышения транспорта глюкозы. Инактивация Akt происходит с участием фосфатаз [14, 17]. Помимо фосфорилирования активация Akt может происходить при убиквитировании, т. е. за счет присоединения небольшого по размеру белка убиквитина, что повышает способность Akt изменять экспрессию генов.

Показано, что Akt играет ключевую роль в таких клеточных процессах, как транспорт и метаболизм глюкозы [12, 15], апоптоз [7, 15, 16], пролиферация [7, 15], миграция клеток [15], транскрипция [7, 15, 16], гипертрофия миокарда [15]. Известно [16], что Akt, фосфорилируя транскрипционный фактор NF-κB, ингибирует активность каспаз и тем самым тормозит апоптоз [7, 15, 16]. Это указывает на важную роль Akt в организме человека и животных. Именно благодаря торможению апоптоза, Akt (в частности, изоформа Akt1) вызывает развитие опухолевого процесса, в связи

с чем Akt рассматривается в качестве онкогена [16]. Как известно, в опухолевых клетках, действительно, повышена экспрессия Akt1 [7, 15, 16]. В связи с этими данными считается перспективным использование в онкологии таких искусственных ингибиторов Akt, как перифозин (perifosine) и милтефозин (miltefosine), т. к. за счет ингибирования Akt способность клетки к апоптозу может быть восстановлена [9]. Полагают, что изоформа Akt2 преимущественно участвует в реализации способности инсулина повышать транспорт глюкозы, в т. ч. в кардиомиоцитах [12, 15, 17], а изоформа Akt3, вероятно, необходима для развития головного мозга, т. к. мыши, лишённые гена Akt3, имеют недоразвитый мозг [13].

Протеинкиназы С, или PKC, – это семейство серин-треониновых протеинкиназ, которые, как правило, активируются в присутствии фосфатидилхолина под влиянием ионов Ca²⁺ и диацилглицерола, образующегося из фосфолипидов мембраны с участием фосфолипазы С при активации рецепторов, ассоциированных с Gq-белком [16, 23]. В частности, в миокарде активация фосфолипазы С происходит при взаимодействии катехоламинов с альфа₁-АР [10, 18, 22, 25–27]. В этом случае Gq-белок распадается на альфа-субъединицу и на бета-гамма-субъединицу, которые по одной версии – под влиянием альфа-субъединицы, по другой – под влиянием бета-гамма-субъединицы активируют фосфолипазу С: вероятнее всего, ее изоформу бета, т. е. фосфолипазу С_{бета} (помимо нее, как известно, существуют как минимум еще три изоформы фосфолипазы С – альфа, гамма и дельта). Активированная фосфолипаза С воздействует на фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат и вызывает образование инозитолтрифосфата (ИТФ₃), а также диацилглицерола (ДАГ), который активирует PKC [10, 18, 22, 26, 27]. Известно 15 изоформ PKC [40]. Среди них выделяют конвенциональные, или классические изоформы, которые активируются ДАГ и ионами Ca [18, 22]. Кроме того, выделяют новые, или оригинальные, или нестандартные PKC, которые активируются ДАГ без участия ионов Ca [18, 22]. Наконец, выделяют

нетипичные ПКС, активация которых происходит без участия ДАГ и ионов Са, но с участием фосфатидилсерина [18, 22]. Среди конвенциональных ПКС выделяют альфа-, бета₁-, бета₂- и гамма-изоформы; среди оригинальных, или нестандартных, ПКС выделяют дельта-, дельта₁-, дельта₂-, дельта₃-, эпсилон-, ню- и тета- изоформы, а среди нетипичных ПКС выделяют йота-, дзета-, N₁-, N₂- и N₃-изоформы [18, 22]. Показано, что при активации классической ПКС диацилглицерол (ДАГ) присоединяется к ее регуляторному домену С1, а ионы Са – к регуляторному домену С2. При этом домен С1 помимо ДАГ может присоединять форболовые эфиры, в связи с чем их нередко применяют в эксперименте для активации ПКС. После присоединения Са и ДАГ к ПКС она фосфорилируется по механизму аутофосфорилирования и прикрепляется к плазматической мембране, где присоединяется к RACK-белкам (Receptor for Activated C-Kinase) и, высвобождая из каталитического центра так называемый псевдосубстрат, выполняет свои многочисленные функции, фосфорилируя соответствующие белки.

В частности, в кардиомиоцитах с участием ПКС при активации альфа₁-АР возрастает проницаемость Са-каналов L-типа [2] и проницаемость TRPC-каналов [23, 24]. Кроме того, ПКС также опосредует сократительные эффекты простагландина F_{2α} и тромбоксанов в отношении гладких мышц пищеварительного тракта [19], реализует стимулирующие эффекты, возникающие при активации альфа₁-АР в миоцитах сосудов [21], матки [20] и мочевого пузыря [20], вазоконстрикторные эффекты серотонина при активации серотониновых (5HT_{2A}) рецепторов [21], проагрегационный эффект серотонина при активации 5HT_{2A}-рецепторов тромбоцитов [21]. ПКС также участвует в регуляции активности нейронов мозга, причастных к обучению и формированию памяти [21]. Недавно было установлено, что ПКС активирует ПКД [10, 22, 25–27], о чем более детально будет сказано ниже. Кроме того, ПКС регулирует иммунные реакции, транскрипцию генов, клеточный цикл и рост клеток [21].

Протеинкиназа D, или ПКД, – это семейство протеинкиназы D было открыто сравнительно недавно [22, 25–27, 31, 32]. В частности, было установлено ее наличие в кардиомиоцитах [10, 25–34]. В настоящее время выделено три изоформы ПКД: ПКД₁ [25, 26], ПКД₂ [25, 26] и ПКД₃ [25]. Активация ПКД реализуется путем фосфорилирования, осуществляемого с участием ПКС [10, 22, 25–27, 32], в т. ч. такой ее изоформы, как ПКС_{эпсилон} [10, 22], а также за счет аутофосфорилирования [22, 32]. Показано, что процессу активации ПКД препятствует ПКА [10]. Считается, что фосфорилирование ПКД осуществляется по остаткам серина в положении 22 [32], 23 [32], 412 [27], 738 [27], 740 [27], 744 [22, 25], 748 [22, 25] и 916 [22]. При этом, как установлено в опытах с культурой кардиомиоцитов желудочков крыс, фосфорилирование ПКД с участием ПКС идет по серину 744 и по серину 748 [22], а аутофосфорилирование происходит по серину 916 [22].

Таким образом, исходным процессом, необходимым для активации ПКД, является активация (под влиянием фосфолипазы С_{бета} и фосфолипазы С_{гамма}) протеинкиназы С_{эпсилон}. Поэтому вещества, повышающие активность ПКС, будут активировать и ПКД. Среди этих веществ – эндотелин-1 [22], форбол-12-миристан-13-ацетат [22] и катехоламины, активирующие альфа₁-АР [25–27, 34].

Рассмотрим цитируемые работы более подробно. Так, Haworth R. et al. [22] в опытах с культурой кардиомиоцитов желудочков крысы показали, что при действии форбол-12-миристан-13-ацетата, а также эндотелина-1 происходит активация ПКД. При ингибировании ПКС с помощью препарата GF109203X или препарата Ro31-8220 фосфорилирование ПКД не происходило. Для определения изоформ ПКС, участвующих в активации ПКД под влиянием эндотелина-1, кардиомиоциты были инфицированы аденовирусными векторами, которые ингибировали синтез таких ее изоформ, как ПКС_{альфа}, ПКС_{дельта} и ПКС_{эпсилон}. Клетки, лишённые ПКС_{альфа} и ПКС_{дельта}, сохраняли способность активировать ПКД под влиянием

эндотелина-1, в то время как клетки, лишённые РКС_{эпсилон}, эту способность утрачивали. Авторы пришли к выводу, что именно РКС_{эпсилон} играет решающую роль в активации ПКД под влиянием эндотелина-1. Haworth R. et al. [10] в опытах с культивируемыми кардиомиоцитами желудочков взрослых крыс показали, что активация ПКД под влиянием эндотелина-1 происходит с участием ПКС_{эпсилон}, но этому препятствует ПКА, эффект которой зависит от наличия в клетке фосфодиэстераз, разрушающих цАМФ. Fu Y., Rubin C. [25] показали, что при активации альфа-АР происходит активация фосфолипазы С_{бета} и фосфолипазы С_{гамма}. Они расщепляют фосфатидилинозитолбифосфат до инозитолтрифосфата (ИТФ₃) и диацилглицерола (ДАГ), который и активирует ПКС_{эпсилон}. Активированная ПКС_{эпсилон} фосфорилирует ПКД по серину 744 и серину 748, что индуцирует конформационные изменения в ПКД и повышает ее активность.

Показано, что ПКД играет важную роль в регуляции деятельности ряда органов и клеток, в т. ч. в регуляции сократимости кардиомиоцитов, причем чаще всего снижая ее [4, 10, 27, 31, 32, 34] и одновременно повышая скорость расслабления [4]. Кроме того, показано, что ПКД причастна к развитию сердечной недостаточности [25, 26, 31]. Анализ данных литературы показывает, что в кардиомиоцитах ПКД:

1) фосфорилирует миозин-связывающий белок С (сМуВР-С) и тем самым уменьшает чувствительность миофилламентов к ионам Са²⁺ [32], что может приводить к развитию сердечной недостаточности [25, 26];

2) фосфорилирует сердечный тропонин I и тем самым уменьшает сократимость миокарда [10, 27], что также может приводить к развитию сердечной недостаточности [26, 31],

а также ускоряет процесс расслабления кардиомиоцитов [10, 27];

3) фосфорилирует (по серину 748) гистондеацетилазу 5 (HDAC5) и тем самым повышает доступность ДНК для транскрипционных факторов, т. е. повышает транскрипционную активность и способствует развитию адреналинвызванной или эндотелинвызванной гипертрофии миокарда [10, 25, 31] и ремоделированию миокарда [26, 31];

4) провоцирует деградацию ингибиторного фактора Iκβ, тем самым активирует транскрипционный фактор NF-κB и вызывает его переход из цитоплазмы в ядро, в результате чего повышается выживаемость клеток после окислительного стресса за счет ингибирования апоптоза и удаления токсических радикалов, образующихся при окислительном стрессе [25];

5) за счет фосфорилирования ряда белков симулирует продукцию фосфоинозитол-тетрафосфата (PIP₄), что обеспечивает доставку холецестерина и керамидов в эндоплазматическую сеть для образования мембраны пузырьков Гольджи [25];

6) повышает дифференцировку и активность цитотоксических Т-лимфоцитов, индуцированную антигенами [25];

7) подавляет метастазирование раковых клеток [25];

8) в ответ на повышение уровня глюкозы в крови повышает секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы [25].

Более подробно роль ПКД в регуляции сократимости миокарда за счет фосфорилирования тропонина I и миозин-связывающего белка С (сМуВР-С), сведения о которых появились в последнее время, рассматривается во второй части статьи.

Список литературы

1. Hussain M., Orchard C.H. Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺ Content, L-Type Ca²⁺ Current and the Ca²⁺ Transient in Rat Myocytes During Beta-Adrenergic Stimulation // J. Physiol. 1997. Vol. 505(2). P. 385–402.
2. Kamp T.J., Hell J.W. Regulation of Cardiac L-Type Calcium Channels by Protein Kinase A and Protein Kinase C // Circ. Res. 2000. Vol. 87(12). P. 1095–1102.
3. Du Y.M., Tang M., Liu C.J., Luo H.Y., Hu X.W. Inhibitory Effect of Adrenomedullin on L-Type Calcium Currents in Guinea-Pig Ventricular Myocytes // Sheng Li Xue Bao. 2002. Vol. 54 (6). P. 479–484.

4. Molenaar P., Chen L., Semmler A.B., Parsonage W.A., Kaumann A.J. Human Heart Beta-Adrenoceptors: Beta1-Adrenoceptor Diversification Through 'Affinity States' and Polymorphism // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2007. Vol. 34 (10). P. 1020–1028.
5. Boontje N.M., Merkus D., Zaremba R., Versteilen A., de Waard M.C., Mearini G., de Beer V.J., Carrier L., Walker L.A., Niessen H.W., Dobrev D., Stienen G.J., Duncker D.J., van der Velden J. Enhanced Myofilament Responsiveness Upon β -Adrenergic Stimulation in Post-Infarct Remodeled Myocardium // *Mol. Cell Cardiol.* 2011. Vol. 50 (3). P. 487–499.
6. Dean W.L. Role of Platelet Plasma Membrane Ca-ATPase in Health and Disease // *World J. Biol. Chem.* 2010. Vol. 1(9). P. 265–270.
7. Chen G., Yang X., Alber S., Shusterman V., Salama G. Regional Genomic Regulation of Cardiac Sodium-Calcium Exchanger by Oestrogen // *J. Physiol.* 2011. Vol. 589. Pt. 5. P. 1061–1080.
8. Aschar-Sobbi R., Emmett T.L., Kargacin G.J., Kargacin M.E. Phospholamban Phosphorylation Increases the Passive Calcium Leak from Cardiac Sarcoplasmic Reticulum // *Pflugers Arch.* 2012. Vol. 464 (3). P. 295–305.
9. Braun D., Madrigal J.L., Feinstein D.L. Noradrenergic Regulation of Glial Activation: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications // *Curr. Neuropharmacol.* 2014. Vol. 12 (4). P. 342–352.
10. Haworth R.S., Cuello F., Avkiran M. Regulation by Phosphodiesterase Isoforms of Protein Kinase A-Mediated Attenuation of Myocardial Protein Kinase D Activation // *Basic Res. Cardiol.* 2011. Vol. 106 (1). P. 51–63.
11. Franke T.F., Kaplan D.R., Cantley L.C., Toker A. Direct Regulation of the Akt Proto-Oncogene Product by Phosphatidylinositol-3,4-Bisphosphate // *Science.* 1997. Vol. 275 (5300). P. 665–668.
12. Garofalo R.S., Orena S.J., Rafidi K., Torchia A.J., Stock J.L., Hildebrandt A.L., Coskran T., Black S.C., Brees D.J., Wicks J.R., McNeish J.D., Coleman K.G. Severe Diabetes, Age-Dependent Loss of Adipose Tissue, and Mild Growth Deficiency in Mice Lacking Akt2/PKB Beta // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112 (2). P. 197–208.
13. Yang Z.Z., Tschopp O., Baudry A., Dümmler B., Hynx D., Hemmings B.A. Physiological Functions of Protein Kinase B/Akt // *Biochem. Soc. Trans.* 2004. Vol. 32. Pt. 2. P. 350–354.
14. Sarbassov D.D., Guertin D.A., Ali S.M., Sabatini D.M. Phosphorylation and Regulation of Akt/PKB by the Rictor-mTOR Complex // *Science.* 2005. Vol. 307 (5712). P. 1098–1101.
15. Song G., Ouyang G., Bao S. The Activation of Akt/PKB Signaling Pathway and Cell Survival // *J. Cell. Mol. Med.* 2005. Vol. 9 (1). P. 59–71.
16. Мушкамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. М., 2007. 536 с.
17. Stuenkel J.T., Bolling A., Ingvaldsen A., Romundstad C., Sudar E., Lin F.C., Lai Y.C., Jensen J. Beta-Adrenoceptor Stimulation Potentiates Insulin-Stimulated PKB Phosphorylation in Rat Cardiomyocytes Via cAMP and PKA // *Br. J. Pharmacol.* 2010. Vol. 160 (1). P. 116–129.
18. Mellor H., Parker P.J. The Extended Protein Kinase C Superfamily // *Biochem. J.* 1998. Vol. 332. Pt 2. P. 281–292.
19. Cao W., Cheng L., Behar J., Biancani P., Harnett K.M. L-1beta Signaling in Cat Lower Esophageal Sphincter Circular Muscle // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006. Vol. 291 (4). P. 672–680.
20. Chou E., Capello S., Levin R., Longhurst P. Excitatory α 1-Adrenergic Receptors Predominate over Inhibitory β -Receptors in Rabbit Dorsal Detrusor // *J. Urol.* 2003. Vol. 170 (6). Pt. 1. P. 2503–2507.
21. Rang H. Pharmacology. Edinburgh, 2003. 187 p.
22. Haworth R.S., Roberts N.A., Cuello F., Avkiran M. Regulation of Protein Kinase D Activity in Adult Myocardium: Novel Counter-Regulatory Roles for Protein Kinase C_{epsilon} and Protein Kinase A // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2007. Vol. 43 (6). P. 686–695.
23. Chung D., Kim Y.S., Phillips J.N., Ulloa A., Ku C.Y., Galan H.L., Sanborn B.M. Attenuation of Canonical Transient Receptor Potential-Like Channel 6 Expression Specifically Reduces the Diacylglycerol-Mediated Increase in Intracellular Calcium in Human Myometrial Cells // *Endocrinology.* 2010. Vol. 151 (1). P. 406–416.
24. Woodard G.E., López J.J., Jardín I., Salido G.M., Rosado J.A. TRPC3 Regulates Agonist-Stimulated Ca²⁺ Mobilization by Mediating the Interaction Between Type I Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor, RACK1, and Orai1 // *J. Biol. Chem.* 2010. Vol. 285 (11). P. 8045–8053.
25. Fu Y., Rubin C.S. Protein Kinase D: Coupling Extracellular Stimuli to the Regulation of Cell Physiology // *EMBO Rep.* 2011. Vol. 12 (8). P. 785–796.
26. Guo J., Gertsberg Z., Ozgen N., Sabri A., Steinberg S.F. Protein Kinase D Isoforms Are Activated in an Agonist-Specific Manner in Cardiomyocytes // *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286 (8). P. 6500–6509.
27. Phan D., Stratton M.S., Huynh Q.K., McKinsey T.A. A Novel Protein Kinase C Target Site in Protein Kinase D Is Phosphorylated in Response to Signals for Cardiac Hypertrophy // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011. Vol. 411(2). P. 335.

28. Nishizawa T., Iwase M., Kanazawa H., Ichihara S., Ichihara G., Nagata K., Obata K., Kitaichi K., Yokoi T., Watanabe M., Tsunematsu T., Ishikawa Y., Murohara T., Yokota M. Serial Alterations of Beta-Adrenergic Signaling in Dilated Cardiomyopathic Hamsters: Possible Role of Myocardial Oxidative Stress // *Circ. J.* 2004. Vol. 68 (11). P. 1051–1060.

29. Landesberg G., Vesselov Y., Einav S., Goodman S., Sprung C.L., Weissman C. Myocardial Ischemia, Cardiac Troponin, and Long-Term Survival of High-Cardiac Risk Critically Ill Intensive Care unit Patients // *Crit. Care Med.* 2005. Vol. 33, № 6. P. 1281–1287.

30. Nishio Y., Sato Y., Taniguchi R., Shizuta S., Doi T., Morimoto T., Kimura T., Kita T. Cardiac Troponin T vs Other Biochemical Markers in Patients with Congestive Heart Failure // *Circ. J.* 2007. Vol. 71 (5). P. 631–635.

31. Avkiran M., Rowland A.J., Cuello F., Haworth R.S. Protein Kinase D in the Cardiovascular System: Emerging Roles in Health and Disease // *Circ. Res.* 2008. Vol. 102 (2). P. 157–163.

32. Bardswell S.C., Cuello F., Rowland A.J., Sadayappan S., Robbins J., Gautel M., Walker J.W., Kentish J.C., Avkiran M. Distinct Sarcomeric Substrates Are Responsible for Protein Kinase D-Mediated Regulation of Cardiac Myofilament Ca²⁺ Sensitivity and Cross-Bridge Cycling // *J. Biol. Chem.* 2010. Vol. 285 (8). P. 5674–5682.

33. Katrukha I.A. Human Cardiac Troponin Complex. Structure and Functions // *Biochemistry (Mosc.)*. 2013. Vol. 78 (13). P. 1447–1465.

34. Stathopoulou K., Cuello F., Candasamy A.J., Kemp E.M., Ehler E., Haworth R.S., Avkiran M. Four-and-a-Half LIM Domains Proteins Are Novel Regulators of the Protein Kinase D Pathway in Cardiac Myocytes // *Biochem. J.* 2014. Vol. 457 (3). P. 451–461.

35. Одношувкина Ю.Г., Петров А.М., Зефирова А.Л. Механизм опосредуемой β₂-адренорецепторами медленно развивающейся положительной инотропной реакции предсердий мыши // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2011. Т. 97 (11). С. 1223–1236.

36. Belknap B., Harris S.P., White H.D. Modulation of Thin Filament Activation of Myosin ATP Hydrolysis by N-Terminal Domains of Cardiac Myosin Binding Protein-C // *Biochemistry*. 2014. Vol. 53 (42). P. 6717–6724.

37. Rao V., Cheng Y., Lindert S., Wang D., Oxenford L., McCulloch A.D., McCammon J.A., Regnier M. PKA Phosphorylation of Cardiac Troponin I Modulates Activation and Relaxation Kinetics of Ventricular Myofibrils // *Biophys. J.* 2014. Vol. 107 (5). P. 1196–1204.

38. Ghobrial I.M., Roccaro A., Hong F., Weller E., Rubin N., Leduc R., Rourke M., Chuma S., Sacco A., Jia X., Azab F., Azab A.K., Rodig S., Warren D., Harris B., Varticovski L., Sportelli P., Leleu X., Anderson K.C., Richardson P.G. Clinical and Translational Studies of a Phase II Trial of the Novel Oral Akt Inhibitor Perifosine in Relapsed or Relapsed/Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia // *Clin. Cancer Res.* 2010. Vol. 16 (3). P. 1033–1041.

References

1. Hussain M., Orchard C.H. Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺ Content, L-Type Ca²⁺ Current and the Ca²⁺ Transient in Rat Myocytes During Beta-Adrenergic Stimulation. *J. Physiol.*, 1997, vol. 505 (2), pp. 385–402.

2. Kamp T.J., Hell J.W. Regulation of Cardiac L-Type Calcium Channels by Protein Kinase A and Protein Kinase C. *Circ. Res.*, 2000, vol. 87 (12), pp. 1095–1102.

3. Du Y.M., Tang M., Liu C.J., Luo H.Y., Hu X.W. Inhibitory Effect of Adrenomedullin on L-Type Calcium Currents in Guinea-Pig Ventricular Myocytes. *Sheng Li Xue Bao*, 2002, vol. 54 (6), pp. 479–484.

4. Molenaar P., Chen L., Semmler A.B., Parsonage W.A., Kaumann A.J. Human Heart Beta-Adrenoceptors: Beta₁-Adrenoceptor Diversification Through 'Affinity States' and Polymorphism. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2007, vol. 34 (10), pp. 1020–1028.

5. Boontje N.M., Merkus D., Zaremba R., Versteilen A., de Waard M.C., Mearini G., de Beer V.J., Carrier L., Walker L.A., Niessen H.W., Dobrev D., Stienen G.J., Duncker D.J., van der Velden J. Enhanced Myofilament Responsiveness Upon β-Adrenergic Stimulation in Post-Infarct Remodeled Myocardium. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 2011, vol. 50 (3), pp. 487–499.

6. Dean W.L. Role of Platelet Plasma Membrane Ca-ATPase in Health and Disease. *World J. Biol. Chem.*, 2010, vol. 1 (9), pp. 265–270.

7. Chen G., Yang X., Alber S., Shusterman V., Salama G. Regional Genomic Regulation of Cardiac Sodium-Calcium Exchanger by Oestrogen. *J. Physiol.*, 2011, vol. 589, pt. 5, pp. 1061–1080.

8. Aschar-Sobbi R., Emmett T.L., Kargacin G.J., Kargacin M.E. Phospholamban Phosphorylation Increases the Passive Calcium Leak from Cardiac Sarcoplasmic Reticulum. *Pflugers Arch.*, 2012, vol. 464 (3), pp. 295–305.

9. Braun D., Madrigal J.L., Feinstein D.L. Noradrenergic Regulation of Glial Activation: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Curr. Neuropharmacol.*, 2014, vol. 12 (4), pp. 342–352.

10. Haworth R.S., Cuello F., Avkiran M. Regulation by Phosphodiesterase Isoforms of Protein Kinase A-Mediated Attenuation of Myocardial Protein Kinase D Activation. *Basic Res. Cardiol.*, 2011, vol. 106 (1), pp. 51–63.
11. Franke T.F., Kaplan D.R., Cantley L.C., Toker A. Direct Regulation of the Akt Proto-Oncogene Product by Phosphatidylinositol-3,4-Bisphosphate. *Science*, 1997, vol. 275 (5300), pp. 665–668.
12. Garofalo R.S., Orena S.J., Rafidi K., Torchia A.J., Stock J.L., Hildebrandt A.L., Coskran T., Black S.C., Brees D.J., Wicks J.R., McNeish J.D., Coleman K.G. Severe Diabetes, Age-Dependent Loss of Adipose Tissue, and Mild Growth Deficiency in Mice Lacking Akt2/PKB Beta. *J. Clin. Invest.*, 2003, vol. 112 (2), pp. 197–208.
13. Yang Z.Z., Tschopp O., Baudry A., Dümmler B., Hynx D., Hemmings B.A. Physiological Functions of Protein Kinase B/Akt. *Biochem. Soc. Trans.*, 2004, vol. 32, pt. 2, pp. 350–354.
14. Sarbassov D.D., Guertin D.A., Ali S.M., Sabatini D.M. Phosphorylation and Regulation of Akt/PKB by the Rictor-mTOR Complex. *Science*, 2005, vol. 307 (5712), pp. 1098–1101.
15. Song G., Ouyang G., Bao S. The Activation of Akt/PKB Signaling Pathway and Cell Survival. *J. Cell. Mol. Med.*, 2005, vol. 9 (1), pp. 59–71.
16. Mushkambarov N.N., Kuznetsov S.L. *Molekulyarnaya biologiya* [Molecular Biology]. Moscow, 2007. 536 p.
17. Stuenkel J.T., Bolling A., Ingvaldsen A., Rommundstad C., Sudar E., Lin F.C., Lai Y.C., Jensen J. Beta-Adrenoceptor Stimulation Potentiates Insulin-Stimulated PKB Phosphorylation in Rat Cardiomyocytes Via cAMP and PKA. *Br. J. Pharmacol.*, 2010, vol. 160 (1), pp. 116–129.
18. Mellor H., Parker P.J. The Extended Protein Kinase C Superfamily. *Biochem. J.*, 1998, vol. 332, pt. 2, pp. 281–292.
19. Cao W., Cheng L., Behar J., Biancani P., Harnett K.M. L-1beta Signaling in Cat Lower Esophageal Sphincter Circular Muscle. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2006, vol. 291 (4), pp. 672–680.
20. Chou E., Capello S., Levin R., Longhurst P. Excitatory α 1-Adrenergic Receptors Predominate over Inhibitory β -Receptors in Rabbit Dorsal Detrusor. *J. Urol.*, 2003, vol. 170 (6), pt. 1, pp. 2503–2507.
21. Rang H. *Pharmacology*. Edinburgh, 2003. 187 p.
22. Haworth R.S., Roberts N.A., Cuello F., Avkiran M. Regulation of Protein Kinase D Activity in Adult Myocardium: Novel Counter-Regulatory Roles for Protein Kinase C_{epsilon} and Protein Kinase A. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 2007, vol. 43 (6), pp. 686–695.
23. Chung D., Kim Y.S., Phillips J.N., Ulloa A., Ku C.Y., Galan H.L., Sanborn B.M. Attenuation of Canonical Transient Receptor Potential-Like Channel 6 Expression Specifically Reduces the Diacylglycerol-Mediated Increase in Intracellular Calcium in Human Myometrial Cells. *Endocrinology*, 2010, vol. 151 (1), pp. 406–416.
24. Woodard G.E., López J.J., Jardín I., Salido G.M., Rosado J.A. TRPC3 Regulates Agonist-Stimulated Ca²⁺ Mobilization by Mediating the Interaction Between Type I Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor, RACK1, and Orai1. *J. Biol. Chem.*, 2010, vol. 285 (11), pp. 8045–8053.
25. Fu Y., Rubin C.S. Protein Kinase D: Coupling Extracellular Stimuli to the Regulation of Cell Physiology. *EMBO Rep.*, 2011, vol. 12 (8), pp. 785–796.
26. Guo J., Gertsberg Z., Ozgen N., Sabri A., Steinberg S.F. Protein Kinase D Isoforms Are Activated in an Agonist-Specific Manner in Cardiomyocytes. *J. Biol. Chem.*, 2011, vol. 286 (8), pp. 6500–6509.
27. Phan D., Stratton M.S., Huynh Q.K., McKinsey T.A. A Novel Protein Kinase C Target Site in Protein Kinase D Is Phosphorylated in Response to Signals for Cardiac Hypertrophy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011, vol. 411 (2), p. 335.
28. Nishizawa T., Iwase M., Kanazawa H., Ichihara S., Ichihara G., Nagata K., Obata K., Kitaichi K., Yokoi T., Watanabe M., Tsunematsu T., Ishikawa Y., Murohara T., Yokota M. Serial Alterations of Beta-Adrenergic Signaling in Dilated Cardiomyopathic Hamsters: Possible Role of Myocardial Oxidative Stress. *Circ. J.*, 2004, vol. 68 (11), pp. 1051–1060.
29. Landesberg G., Vesselov Y., Einav S., Goodman S., Sprung C.L., Weissman C. Myocardial Ischemia, Cardiac Troponin, and Long-Term Survival of High-Cardiac Risk Critically Ill Intensive Care Unit Patients. *Crit. Care Med.*, 2005, vol. 33, no. 6, pp. 1281–1287.
30. Nishio Y., Sato Y., Taniguchi R., Shizuta S., Doi T., Morimoto T., Kimura T., Kita T. Cardiac Troponin T vs Other Biochemical Markers in Patients with Congestive Heart Failure. *Circ. J.*, 2007, vol. 71 (5), pp. 631–635.
31. Avkiran M., Rowland A.J., Cuello F., Haworth R.S. Protein Kinase D in the Cardiovascular System: Emerging Roles in Health and Disease. *Circ. Res.*, 2008, vol. 102 (2), pp. 157–163.
32. Bardswell S.C., Cuello F., Rowland A.J., Sadayappan S., Robbins J., Gautel M., Walker J.W., Kentish J.C., Avkiran M. Distinct Sarcomeric Substrates Are Responsible for Protein Kinase D-Mediated Regulation of Cardiac Myofilament Ca²⁺ Sensitivity and Cross-Bridge Cycling. *J. Biol. Chem.*, 2010, vol. 285 (8), pp. 5674–5682.
33. Katrukha I.A. Human Cardiac Troponin Complex. Structure and Functions. *Biochemistry (Mosc)*, 2013, vol. 78 (13), pp. 1447–1465.

34. Stathopoulou K., Cuello F., Candasamy A.J., Kemp E.M., Ehler E., Haworth R.S., Avkiran M. Four-and-a-Half LIM Domains Proteins Are Novel Regulators of the Protein Kinase D Pathway in Cardiac Myocytes. *Biochem. J.*, 2014, vol. 457 (3), pp. 451–461.

35. Odnoshivkina Yu.G., Petrov A.M., Zefirov A.L. Mekhanizm oposreduemoy β_2 -adrenoretseptorami medlenno razvivayushcheyasya polozhitel'noy inotropnoy reaktsii predserdiy myshi [Mechanism of the Slow Inotropic Response of the Mouse Atrium Mediated by the β_2 -Adrenoreceptor]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*, 2011, vol. 97 (11), pp. 1223–1236.

36. Belknap B., Harris S.P., White H.D. Modulation of Thin Filament Activation of Myosin ATP Hydrolysis by N-Terminal Domains of Cardiac Myosin Binding Protein-C. *Biochemistry*, 2014, vol. 53 (42), pp. 6717–6724.

37. Rao V., Cheng Y., Lindert S., Wang D., Oxenford L., McCulloch A.D., McCammon J.A., Regnier M. PKA Phosphorylation of Cardiac Troponin I Modulates Activation and Relaxation Kinetics of Ventricular Myofibrils. *Biophys. J.*, 2014, vol. 107 (5), pp. 1196–1204.

38. Ghobrial I.M., Roccaro A., Hong F., Weller E., Rubin N., Leduc R., Rourke M., Chuma S., Sacco A., Jia X., Azab F., Azab A.K., Rodig S., Warren D., Harris B., Varticovski L., Sportelli P., Leleu X., Anderson K.C., Richardson P.G. Clinical and Translational Studies of a Phase II Trial of the Novel Oral Akt Inhibitor Perifosine in Relapsed or Relapsed/Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Clin. Cancer Res.*, 2010, vol. 16 (3), pp. 1033–1041.

Tsirkin Victor Ivanovich

Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Korotaeva Yuliya Vladimirovna

Postgraduate Student, Natural Geography Faculty, Vyatka State Humanities University (Kirov, Russia)

THE ROLE OF PROTEIN KINASE A, B, C AND D IN THE REGULATION OF CARDIOMYOCYTE CONTRACTILITY (Review). Report I

The review focuses on the role of protein kinase A (PKA), protein kinase B (Akt), protein kinase C (PKC) and relatively recently discovered protein kinase D (PKD) in the regulation of the activity of cardiomyocytes and other cells, performed by catecholamines at activation of α_1 -, β_1 - and β_2 - adrenoceptors (AR). In particular, scientific literature indicates that the activity of cardiomyocyte PKA intensifies during the interaction of catecholamine with β_1 - and β_2 -AR (at Gs-signaling). This increases permeability of L-type Ca-channels, strengthens Ca-pumps of sarcoplasmic reticulum and plasma membrane as well as enhances PKC and Akt activity. Penetrating into the nucleus, PKA regulates the transcription of genes, including neurotrophin genes, brain-derived neurotrophic factor, tyrosine hydroxylase, and c-fos transcription factor. Akt in cardiomyocytes and other cells plays an important role in such processes as glucose transport and metabolism, proliferation, cell migration, apoptosis, transcription, myocardial hypertrophy and brain development. PKC activity in cardiomyocytes intensifies with α_1 -AR activation. It increases permeability of L-type Ca-channels and TRPC-channels for Ca ions, regulates gene transcription, cell cycle and cell growth and activates PKD. In recent years it has been found that PKD is activated by the interaction between catecholamines and α_1 -AR. This kinase is involved in the regulation of myocardial contractility, including by affecting the activity of troponin I and myosin-binding protein C (cMyBP-C), which is addressed in detail in Part 2 of our review. In addition, PKD regulates gene transcription by phosphorylating histone deacetylase 5 (HDAC5) and thereby regulates cardiac hypertrophy and remodelling. PKD also activates NF- κ B transcription factor, thus blocking apoptosis. Further, the article shows the role of PKD in heart failure development.

Keywords: *protein kinase A, protein kinase B, protein kinase C, protein kinase D, cardiomyocyte, contractility, catecholamines.*

Контактная информация:

Циркин Виктор Иванович

адрес: 610002, г. Киров, ул. Свободы, д. 122;

e-mail: tsirkin@list.ru

Коротаева Юлия Владимировна

адрес: 610002, г. Киров, ул. Свободы, д. 122;

e-mail: segecha-meinherz@mail.ru