
ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

МЕХАНОСЕНСОРНЫЕ СТРУКТУРЫ В СИСТЕМЕ
МЕХАНОТРАНСДУКЦИИ МЫШЕЧНОГО ВОЛОКНА

© 2023 г. Т. М. Мирзоев¹, *, Б. С. Шенкман¹

¹Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

*E-mail: tmirzoev@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.05.2023 г.

После доработки 27.06.2023 г.

Принята к публикации 01.07.2023 г.

Способность скелетных мышц воспринимать механические стимулы и реагировать на них путем изменения внутриклеточных электрохимических и биохимических процессов (механотрансдукция) имеет важнейшее значение для регуляции физиологических процессов в мышечных волокнах. В настоящем обзоре представлена характеристика основных сарколеммальных, саркомерных и цитоскелетных механочувствительных структур, а также проанализированы механо-зависимые сигнальные пути и механизмы, участвующие в регуляции экспрессии генов, а также процессах синтеза и распада белка. В заключительной части обзора сформулированы специфические вопросы в области механотрансдукции скелетных мышц, требующие разрешения в дальнейших исследованиях. Понимание особенностей механотрансдукции в скелетных мышцах необходимо для разработки эффективных средств, направленных на лечение мышечных дистрофий, саркопении, а также профилактики мышечной атрофии, вызванной гипокинезией.

Ключевые слова: скелетная мышца, механосенсоры, механотрансдукция, механический сигнал, функциональная разгрузка, синтез белка, внутриклеточная сигнализация

DOI: 10.31857/S0869813923080083, EDN: GAJLSJ

ВВЕДЕНИЕ

Способность мышечного волокна воспринимать механические сигналы, обусловленные в том числе самой его механической (сократительной) деятельностью, и реагировать на них путем изменения внутриклеточных биохимических процессов (механотрансдукция), определяющих структурно-метаболический фенотип волокна, является одной из неотъемлемых характеристик скелетных мышц млекопитающих. В ответ на изменение механической нагрузки мышечные волокна/клетки способны значительно менять интенсивность экспрессии различных генов и характер метаболизма, что в итоге сказывается на морфологическом профиле мышечных волокон. Так, регулярная физическая нагрузка в виде силовых упражнений приводит к усилению интенсивности синтеза мышечных белков и последующей гипертрофии мышечных волокон, тогда как хроническая функциональная разгрузка (гипокинезия, пребывание в невесомости), напротив, приводит к резкому снижению интенсивности синтеза белка, увеличению протеолиза и, как следствие, атрофии волокон скелетных мышц [1–3].

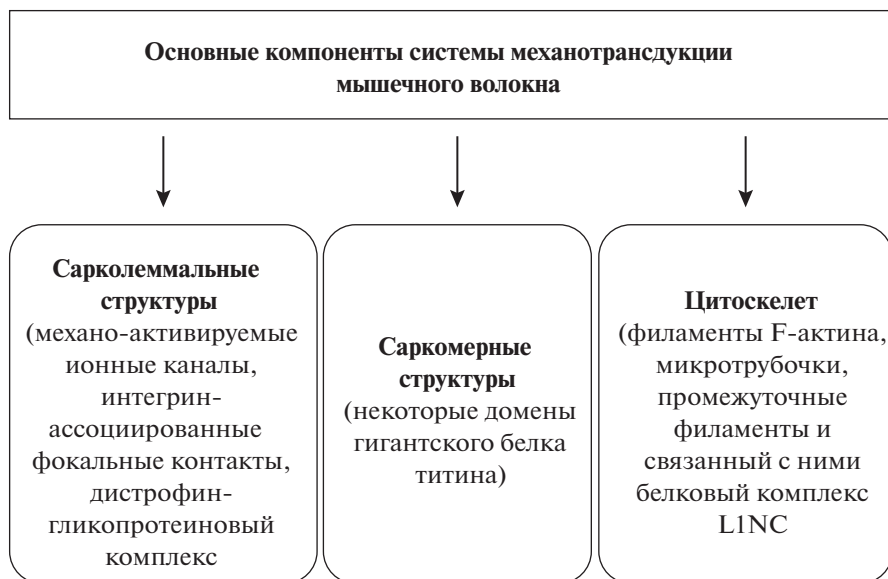


Рис. 1. Схема, иллюстрирующая основные компоненты системы механотрансдукции мышечного волокна.

Сигнальные пути, влияющие на структуру и метаболизм мышечного волокна, запускаются двумя способами: во-первых, изменениями концентрации молекулярных мессенджеров, обусловленной мышечной активностью или ее снижением (АТФ, АДФ, АМФ, ионы кальция, протоны, лактат-ионы, окисленный и восстановленный НАД и др.), а во-вторых, непосредственно механическими сигналами, отражающими характер сократительной активности и механических возмущений, действующих на волокно (например, пассивное растяжение или укорочение).

Волокна скелетных мышц, выполняющих большой объем механической работы, снабжены соответствующими механосенсорными структурами, которые участвуют в восприятии и преобразовании механических возмущений в молекулярные сигналы, регулирующие мышечную пластичность. Анализ доступной литературы, посвященной механотрансдукции в поперечнополосатых мышцах, позволяет выделить следующие основные компоненты системы механотрансдукции мышечного волокна в зависимости от места их расположения: 1) сарколеммальные структуры (механо-активируемые ионные каналы, интегрин-ассоциированные фокальные контакты, дистрофин-гликопротеиновый комплекс (DGC)), 2) саркомерные структуры (отдельные домены белка титина) и 3) цитоскелетные структуры (микрофиламенты F-актина, промежуточные филаменты и связанный с ними белковый комплекс LINC (Linker of Nucleoskeleton and Cytoskeleton)) (рис. 1). При мышечном сокращении происходит скопление мышечных волокон вдоль структур внеклеточного матрикса, в результате чего сарколеммальные механосенсоры испытывают состояние напряжения сдвига (shear stress). В условиях, при которых сокращающейся скелетной мышце приходится преодолевать сопротивление или удерживать внешний груз, длина саркомера мышечных волокон будет превышать минимальные значения, что формирует условия относительного растяжения мышцы. Этот фактор можно назвать фактором продольной механической нагрузки или продольной передачи силы (longitudinal force transmission) [4]. Такая продольная нагрузка может восприниматься как саркомерными, так и сарколеммальными механосенсорами.

Кроме того, генерируемая при мышечной работе сила передается от саркомерных структур к периферии мышечного волокна, проходя от Z-диска к цитоскелету и далее к структурам внеклеточного матрикса. Данный фактор принято называть фактором поперечной механической нагрузки или поперечной передачи силы (lateral force transmission) [4]. При этом большая часть генерируемой саркомерами силы в скелетных мышцах млекопитающих передается в поперечном направлении [5]. Ключевыми структурами, обеспечивающими передачу силы в поперечном направлении, являются интегрины, DGC, а также белки цитоскелета.

К настоящему моменту назрела необходимость обобщения имеющихся данных о роли различных компонентов системы механотрансдукции в регуляции синтеза и распада белка и экспрессии ряда генов, определяющих рост и развитие мышечных волокон, их атрофию или гипертрофию. В связи с этим, в настоящем обзоре будет представлена характеристика основных сарколеммальных, саркомерных и цитоскелетных механочувствительных структур мышечного волокна, а также проанализированы основные внутриклеточные сигнальные пути, активирующиеся в ответ на механические стимулы.

САРКОЛЕММАЛЬНЫЕ СТРУКТУРЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В МЕХАНОТРАНСДУКЦИИ

Механо-активируемые ионные каналы

Механо-активируемые (МА) ионные каналы представляют собой трансмембранные белки способные активироваться (то есть открываться и пропускать различные ионы) в ответ на механическую деформацию клеточной мембраны (механическое напряжение мембраны, вызванное растяжением, напряжением сдвига и др.). В мышечных клетках (культура клеток, полученная из грудной мышцы куриного эмбриона) МА-каналы были впервые описаны Guharay и Sachs в 1984 г. путем обнаружения ионного тока одиночного канала методом локальной фиксации потенциала (patch-clamp) [6]. МА-каналы можно условно разделить на неселективные катионные каналы, обеспечивающие входящий ток ионов (например, ионов Ca^{2+} и Na^{+} через каналы семейства Piezo) и селективные калиевые каналы, реализующие исходящий ток ионов K^{+} (например, представители подсемейства двупоровых калиевых каналов TREK (TWIK-related K^{+} -channel) и TRAAK (TWIK-related arachidonic acid activated K^{+} -channel)) [7, 8]. Было установлено, что МА-каналы мышечных клеток проницаемы для ионов Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} и Li^{+} [9, 10]. При этом для ингибирования данных каналов исследователи используют гадолиний, аминогликозиды (стрептомицин), а также пептид GsMTx-4, полученный из яда чилийского розового птицеда (*Grammostola rosea*) [11–13]. При этом важно отметить, что перечисленные ингибиторы МА-каналов нельзя назвать высокоспецифичными, а высокоселективных блокаторов данных каналов пока не выявлено. По современным представлениям активация МА-каналов в ответ на приложенное механическое напряжение может осуществляться как путем взаимодействия с окружающими канал липидами (force-from-lipid model), так и посредством взаимодействия каналов с белками подмембранного цитоскелета и (или) внеклеточного матрикса (force-from-filament model) [14]. В связи с этим на ионную проводимость данных каналов может оказывать существенное воздействие как содержание различных липидов в клеточной мембране (холестерин, сфингомиелин, церамид и др.), так и организация актиновой сети (филаменты F-актина) в районе сарколеммы. Для ознакомления с литературными данными (иногда весьма противоречивыми) о роли кортикального цитоскелета и мембранных липидов в модуляции активности МА-каналов читатель может обратиться к нескольким недавно опубликованным обзорам

[15–17]. Используя соль гадолиния и стрептомицин, в 2006 г. Spangenburg и McBride впервые установили, что для полной активации анаболического сигнального пути mTORC1/p70S6K в скелетной мышце (*m. tibialis anterior*) крысы после эксцентрических сокращений необходимы нормально функционирующие МА-ионные каналы (stretch-activated channels) [18]. Исследуя влияние механической разгрузки (методом антиортостатического вывешивания задних конечностей крысы) на процесс передачи механического сигнала, был обнаружен интересный феномен: после 24-часовой разгрузки анаболический ответ (т.е. интенсивность синтеза белка) изолированной камбаловидной мышцы на эксцентрическую нагрузку был значительно ниже, чем у изолированной мышцы, взятой у контрольного животного [19]. Этот эффект сохранялся и при более продолжительных экспозициях животных в условиях разгрузки. Учитывая вышеупомянутую работу Spangenburg and McBride, мы предположили, что обнаруженный нами феномен механо-анаболической резистентности мог быть связан с нарушениями в работе МА-каналов. Для блокирования этих каналов мы применили соль гадолиния. Оказалось, что обработка камбаловидной мышцы, изолированной у интактных контрольных животных, солью гадолиния, существенно снижала уровень фосфорилирования p70S6K в ответ на эксцентрическую нагрузку. В то же время обработка солью гадолиния мышцы, изолированной у животного, подвергнутого 7-суточному вывешиванию, не приводила к углублению эффекта снижения анаболического ответа на нагрузку [19]. Такие результаты свидетельствуют о том, что механизмы, затронутые действием разгрузки, сходны с механизмами, измененными под действием гадолиния. Следовательно, уменьшение амплитуды анаболического ответа изолированной мышцы на эксцентрическую нагрузку после вывешивания, по-видимому, обусловлено нарушением работы МА-ионных каналов. Природа описанного эффекта может быть связана с изменениями микроокружения МА-каналов. Так, ранее была выявлена зависимость работы МА-каналов (stretch-activated channels) от содержания холестерина в мембране. При удалении холестерина активность МА-каналов в клетках миелоидной лейкемии человека K562 резко снижалась [20], но восстанавливалась при экспериментальной дезинтеграции сети актиновых стресс-фибрилл [21]. На раннем этапе функциональной разгрузки скелетных мышц также наблюдается деструкция холестериновых рафтов в мышечных волокнах [22], по-видимому, вследствие накопления в них церамида [23, 24]. Поэтому не исключено, что уменьшение анаболического сигнального ответа на механический стимул (механо-анаболическая резистентность) может обуславливаться деструкцией холестериновых рафтов сарколеммы.

В нашей лаборатории также было установлено, что нормально функционирующие МА-ионные каналы необходимы для полной активации анаболических процессов в камбаловидной мышце крысы в остром периоде восстановления (12 ч реадaptации) после периода механической разгрузки [25]. Таким образом, можно сделать вывод о существовании связи между работой МА-ионных каналов и активацией анаболического mTORC1-зависимого сигнального пути. К настоящему времени точно установить молекулярный механизм, вовлеченный в проведение механического сигнала от МА-каналов к комплексу mTORC1, пока не удалось, однако некоторые литературные данные позволяют выдвинуть ряд сигнальных путей, которые могут быть задействованы в этом процессе. С одной стороны показано, что МА-каналы необходимы для синтеза оксида азота (NO) в миотубах в ответ на механическое воздействие в виде напряжения сдвига (shear stress) [26]. Увеличение продукции NO в этом случае может быть связано с Ca^{2+} -зависимой активацией NO-синтазы [27]. Увеличение продукции NO может ингибировать активность киназы гликогенсинтазы GSK-3 (негативного регулятора анаболических процессов в клетке) посредством классического сигнального пути NO/гуанилатциклаза

(GC)/циклический гуанозинмонофосфат (cGMP)/протеинкиназа G (PKG) [28, 29]. NO-зависимая регуляция активности GSK-3 может оказывать влияние как на синтез белка, так и на трансформацию миозинового фенотипа мышечных волокон [29]. Еще один механизм, связывающий активацию МА-канала, вызванную механической нагрузкой, и регуляцию синтеза мышечного белка, может быть связан с сигнальным путем Ca^{2+} /кальмодулин (CaM)/ Ca^{2+} -кальмодулин-зависимая протеинкиназа (CaMK)/JNK (c-jun N-terminal kinase)/p70S6K. Действительно, было показано, что CaMK может активировать JNK [30], а JNK, в свою очередь, активирует киназу p70S6 [31], участвующую в регуляции трансляции мРНК.

Говоря о МА-ионных каналах, возникает закономерный вопрос о молекулярной природе данных каналов в скелетной мышце млекопитающих. В 2005 г. Maroto и соавт. на ооцитах лягушки было установлено, что канонический катионный канал с транзиторным рецепторным потенциалом (TRPC1, Transient Receptor Potential Canonical 1) является компонентом МА-каналов, активность которых регулируется напряжением липидного бислоя клеточной мембраны [32]. Позднее было подтверждено, что белок TRPC1 является компонентом МА-каналов и в клетках скелетных мышц, а также участвует в депо-управляемом входе ионов кальция [33]. При этом следует отметить, что не все исследователи поддерживают тезис о механо-зависимой функции каналов TRPC1 [34, 35]. В частности, ряд экспериментов показал, что каналы семейства TRP не являются “первичными механосенсорами” (primary mechanosensors), то есть не активируются непосредственно в ответ на растяжение плазматической мембраны, а скорее выполняют функцию “усилителей” (amplifiers) механо-зависимых сигнальных каскадов [36]. Так, Zano и соавт. продемонстрировали вовлечение TRPC1-каналов в развитие скелетной мышцы *in vitro* посредством кальций-зависимой активации сигнального пути АКТ/mTOR/p70S6K в период дифференцировки первичных миобластов, а также во время регенерации скелетной мышцы после ранения [37]. Кроме того, было показано, что снижение механической нагрузки на мышцы задних конечностей мышей (в течение 14 сут) приводит к достоверному снижению содержания белков TRPC1 и TRPC3 в камбаловидной мышце [38, 39]. Также было обнаружено, что ингибирование экспрессии TRPC1 (путем инъекции siRNA и электропорации) ухудшало восстановление массы камбаловидной мышцы, атрофированной вследствие механической разгрузки [39]. Нокаут или нокдаун гена TRPC1 у мышей выражается в уменьшении площади поперечного сечения мышечных волокон и снижении содержания миофибриллярных белков [39, 40]. Основываясь на вышеперечисленных данных о роли TRPC1 в мышечных клетках, можно предположить, что данная молекула может принимать участие в реализации анаболического сигнала в ответ на внешние механические воздействия. В 2010 г. научной группой, возглавляемой А. Ратапутиан, на культуре мышинных нейробластов были впервые идентифицированы белки семейства Piezo (Piezo1 и Piezo2), представляющие собой МА-ионные каналы [41]. Спустя 5 лет была идентифицирована синтетическая молекула Yoda1, являющаяся специфическим активатором каналов Piezo1 [42]. Кроме Yoda1, были идентифицированы низкомолекулярные вещества Jedi1/2, способные селективно активировать каналы Piezo1 [43]. При этом Yoda1 и Jedi1/2 являются химическими активаторами каналов, присоединяясь к специфическим доменам белка Piezo1, что отличает их от неселективных ингибиторов МА-каналов, которые действуют не напрямую, а через окружающие МА-канал липиды. На сегодняшний день опубликовано несколько работ о роли Piezo1 в клетках скелетных мышц. Так, группой японских исследователей на культуре клеток C2C12 была показана важная роль активации Piezo1 для протекания морфогенеза во время образования миотуб при слиянии миобластов [44]. Bosutti и соавт. охарактеризовали клеточную локализацию Piezo1 в сателлитных клетках, миотубах и зрелых мышечных волокнах, а также проанализировали воздействие

активации Piezo1 с помощью Yoda1 на ключевые этапы миогенеза [45]. В частности, было показано, что применение Yoda1 стимулировало дифференцировку и слияние клеток, но не пролиферацию сателлитных клеток [45]. На культуре миотуб недавно была показана роль Piezo1 в высвобождении миокина (интерлейкина 6, IL-6) в ответ на инкубацию мышечных клеток с Yoda1 [46]. Однако это исследование противоречит опубликованным данным о том, что иммобилизация/атрофия скелетных мышц связана с инактивацией Piezo1 и последующей повышенной экспрессией IL-6 посредством транскрипционного фактора Krüppel-like factor-15 [47]. Выявление причин расхождения между этими двумя работами потребует дополнительных исследований.

Костамер мышечного волокна

Волокна поперечнополосатых мышц характеризуются наличием *костамеров* — особых белковых комплексов, соединяющих сарколемму с саркомерами в проекции Z-диска [48]. Весь ансамбль белковых молекул, составляющих костамер мышечного волокна, условно разделяют на два комплекса, а именно, дистрофин-гликопротеиновый комплекс (DGC) и белковый комплекс “интегрин—талин—винкулин” [48]. Ниже будет рассмотрена роль этих комплексов в передаче механического сигнала к внутриклеточным путям сигнальной трансдукции.

Дистрофин-гликопротеиновый комплекс

DGC, располагающийся как в сарколемме, так и непосредственно под ней, играет ключевую роль в поддержании целостности мембраны, а также в процессе передачи силы (force transmission) и механотрансдукции. DGC состоит из дистрофина, дистрогликанов (α - и β -), саркогликанов (α -, β -, γ - и δ -) и саркоспана [49] (рис. 2). Важность комплекса DGC в скелетных мышцах доказывается тем, что нарушения экспрессии белков DGC приводят к мышечным дистрофиям — заболеваниям, характеризующимся прогрессирующей потерей мышечной массы и силы, дегенерацией мышц [49]. При этом наиболее часто встречающаяся врожденная форма мышечной дистрофии связана с мутацией в гене белка дистрофина, что приводит к дефициту данного белка в мышечных волокнах и развитию летального заболевания (миодистрофия Дюшенна) [50].

Комплекс DGC взаимодействует через актиновый цитоскелет с фокальными контактами (focal adhesions, FA), представляющими собой скопление интегринов, соединяющих внеклеточный матрикс с подмембранным цитоскелетом через белки талин и винкулин. Недавно была предложена модель, согласно которой дистрофин выступает в качестве аллостерического регулятора фокальных контактов за счет увеличения напряжения винкулина и общих тяговых усилий (overall traction forces) мышечной клетки, что может приводить к усилению передачи силы через актиновый цитоскелет и последующей транслокации в ядро транскрипционного фактора YAP (Yes-associated protein) [51]. В мышечных клетках с мутациями в гене дистрофина наблюдается ослабление связи между DGC (дистрофином) и фокальными контактами. Это приводит к уменьшению натяжения фокальных контактов, снижению передачи силы к ядру через актиновые нити и последующему снижению содержания YAP в ядре [51].

В серии элегантных экспериментов Barton впервые показала роль гамма-саркогликана (γ -SG) (используя мышей *gsg*—/—, то есть без гамма-саркогликана) и дистрофина (используя мышей *mdx*, то есть без дистрофина) в механотрансдукции в скелетных мышцах млекопитающих [52]. В состоянии покоя обе линии трансгенных мышей (*gsg*—/— и *mdx*) имели более высокое фосфорилирование ERK1 в *m. extensor digitorum longus*, а в мышцах мышей *gsg*—/— наблюдалось повышенное фосфо-

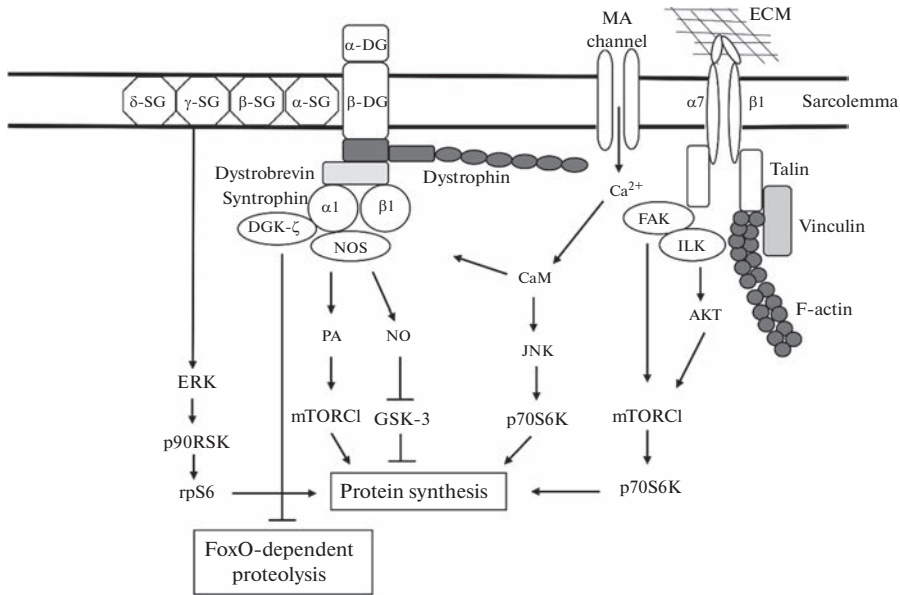


Рис. 2. Сарколеммальные компоненты системы механотрансдукции мышечного волокна и соответствующие механо-зависимые сигнальные пути, регулирующие синтез и распад белка. Модифицировано из [49]. Обозначения: DG – дистрогликан, SG – саркогликан, MA channel – механо-активируемый ионный канал, ECM – внеклеточный матрикс, $\alpha 7$ и $\beta 1$ – субъединицы интегрина, ERK – киназа, регулируемая внеклеточным сигналом, p90RSK – рибосомальная киназа p90, rpS6 – рибосомальный белок S6, FoxO – транскрипционный фактор, DGK- ζ – диацилглицеролкиназа (изоформа дзета), mTORC1 – мишень рапамицина млекопитающих (комплекс 1), NO – оксид азота, GSK-3 – (киназа гликогенсинтазы 3), CaM – кальций-кальмодулиновый комплекс, JNK – N-концевая киназа белка c-Jun, p70S6K – рибосомальная киназа p70, FAK – киназа фокальных контактов, ILK – киназа, связанная с интегрином, AKT – протеинкиназа B.

рирование ERK2 по сравнению с мышцами дикого типа [52]. Серия эксцентрических мышечных сокращений привела к увеличению фосфорилирования ERK1/2 в нормальной мышце, тогда как мыши *mdx* не демонстрировали изменений в фосфорилировании ERK1/2 после механического воздействия. В мышцах мышей *gsg*–/– не наблюдалось значительного увеличения фосфорилирования ERK1 в ответ на эксцентрические сокращения, однако фосфорилирование ERK2 было более высоким, чем в группе мышей дикого типа [52]. Кроме того, отсутствие γ -SG в *m. extensor digitorum longus* мыши изменяло фосфорилирование p70S6K в ответ на серию растяжений изолированной мышцы: уровень фосфорилирования данной киназы в ответ на механическое воздействие был значительно выше, чем в мышце контрольных животных [53]. Эти данные свидетельствуют о том, что наличие интактного γ -SG в мышечных волокнах препятствует гиперактивации mTORC1-зависимого анаболического сигнального пути.

Важно также отметить, что в волокнах скелетных мышц нейрональная NO-синтаза (nNOS) локализуется под сарколеммой, ассоциируясь с DGC посредством синтрофина и дистрофина [54, 55] (рис. 2). Следовательно, можно предположить, что нарушения в DGC могут повлиять на активность nNOS (фосфорилирование по Ser 1412) и продукцию NO. Действительно, Garbincius и Michele, используя культу-

ру кардиомиоцитов и методику циклических растяжений, показали, что DGC способствует механо-зависимой активации pNOS и синтезу NO, при этом активируя АМФ-активируемую протеинкиназу (АМРК) [56]. Важно заметить, что нарушение проведения механо-зависимого сигнала к системе синтеза NO в клетках с дефицитом дистрофина, полностью устранялось при фармакологической активации АМРК [56].

Ранее было показано, что в волокнах скелетных мышц с синтрофинами также колокализована дзета изоформа диацилглицеролкиназы (DGK- ζ) [57] (рис. 2). Данная киназа играет важную роль в синтезе фосфатидной кислоты (РА) путем фосфорилирования диацилглицерола (DAG). В лаборатории доктора Hornberger было установлено, что в ответ на механическое растяжение в скелетной мышце происходит увеличение как количества DAG, так и киназной активности DGK- ζ , что приводит к повышенной концентрации РА, являющейся непосредственным активатором комплекса mTORC1 [58] (рис. 2). Более того, DGK- ζ не только участвует в активации анаболической сигнализации в ответ на механическую нагрузку, но также ингибирует сигнальные пути, связанные с убиквитин-протеасомной деградацией мышечных белков посредством регуляции экспрессии транскрипционного фактора FoxO [59] (рис. 2).

Интегрины

В скелетных мышцах комплекс DGC работает совместно с интегринами для передачи силы в поперечном направлении [4]. Интегрины представляют собой трансмембранные гетеродимеры нековалентно связанных α - и β -субъединиц [60] (рис. 2). Преобладающим интегрином в скелетных мышцах взрослого человека является интегрин $\alpha 7 \beta 1$, причем $\alpha 7$ -субъединица отвечает за связывание с ламинином в базальной мембране, а $\beta 1$ -субъединица участвует в связывании с актином через различные субсарколеммальные белки, такие как α -актинин, десмин и паксиллин [60]. В скелетных мышцах интегрины функционируют как рецепторы, которые опосредуют взаимодействие внеклеточного матрикса с сарколеммой мышечного волокна. Эта важная функция интегринов обуславливает интерес к исследованию интегриновых комплексов в механотрансдукции и передаче силы во время механических нагрузок. В период минимальной мышечной активности “внеклеточная” головка интегрин принимает изогнутую форму, что блокирует ее взаимодействие с компонентами внеклеточного матрикса [61]. При физической нагрузке “внеклеточная” головка интегрин выпрямляется, две субъединицы интегрин разделяются, и происходит связывание внеклеточного белка и распространение силы в поперечном направлении [61]. Данные литературы свидетельствуют, что в ответ на физическую нагрузку в виде бега по наклонной плоскости в скелетных мышцах мышей происходит значительное увеличение экспрессии mPDK $\alpha 7$ -интегрин (через 3 ч после окончания бега) [62], а также увеличение белкового содержания данного рецептора (через 24 ч после окончания бега) [63]. Lueders и соавт. показали, что через 24 ч после однократной эксцентрической нагрузки (бег по склону -20° , со скоростью 17 м/мин в течение 60 мин) у трансгенных мышей с дополнительной экспрессией $\alpha 7$ -интегрин mTORC1-зависимая анаболическая сигнализация была значительно активирована по сравнению с животными дикого типа [64]. Более того, сарколемма мышей с повышенной экспрессией интегринов была лучше защищена от повреждений, вызванных эксцентрической нагрузкой [63].

Отсутствие $\alpha 7$ -интегрин в мышечных волокнах приводит к развитию деструктивных процессов схожих с миодистрофией Дюшенна [65]. В частности, наблюдаются некротические процессы в мышечной ткани, нарушается структура саркомеров,

волокна характеризуются наличием миомер с центральной локализацией [65]. С другой стороны, при отсутствии дистрофина (мышинная модель миодистрофии Дюшенна) была выявлена повышенная экспрессия $\alpha 7$ -интегрина, что рассматривается как механизм, компенсирующий опосредованную дистрофином связь сарколеммы с базальной мембраной [66]. При этом дополнительная экспрессия $\alpha 7\beta 1$ интегрин оказывает положительный эффект на скелетную и сердечную мышцы с дефицитом дистрофина [67].

С комплексом “интегрин—талин—винкулин” тесно связаны два регуляторных белка с киназной активностью: киназа фокальных контактов (focal adhesion kinase, FAK) и интегрин-зависимая киназа (integrin-linked kinase, ILK) (рис. 2). Из данных литературы следует, что FAK способствует фосфорилированию TSC2 (tuberous sclerosis complex 2) по сайту Thr 1462 и последующей активации сигнального пути mTORC1/p70S6K в миотубах C2C12 [68]. При этом Klossner и соавт. показали, что в скелетной мышце FAK способствует фосфорилированию p70S6K независимо от протеинкиназы B/AKT [69]. FAK является механо-зависимой киназой, реагируя на механическую нагрузку, испытываемую скелетной мышцей. Так, содержание фосфорилированной FAK (Tyr 397) повышается после 1-суточной функциональной перегрузки (overload) камбаловидной мышцы крысы [70, 71]. Кроме того, повышенная экспрессия мРНК FAK наблюдалась после 7 суток механической перегрузки *m. soleus* и *m. extensor digitorum longus* у мышей [72]. И наоборот, функциональная разгрузка (unloading) мышц в течение 7 дней приводила к снижению фосфорилирования FAK в скелетных мышцах крыс и человека [71, 73]. Примечательно, что повышенное содержание фосфорилированной FAK в *m. vastus lateralis* человека в ответ на физическую нагрузку коррелировало с содержанием винкулина и интегрин [74]. В нашей лаборатории было проведено исследование роли FAK в проведении механического стимула к анаболическому пути mTORC1 и синтезу белка в изолированной *m. soleus* крысы, атрофированной в результате 7-суточной функциональной разгрузки задних конечностей. Ингибирование активности FAK в атрофированной вследствие гравитационной разгрузки камбаловидной мышце крысы предотвратило снижение анаболического ответа (интенсивность белкового синтеза, фосфорилирование p70S6K), вызванного серией эксцентрических сокращений *ex vivo* [75]. Причина этого феномена пока не установлена, однако имея в виду, что передача сигнала от FAK к анаболическим сигнальным путям может быть связана с активацией актиновых стресс-фибрилл, которые оказывают влияние на активность МА-каналов [76, 77], ответы сигнальных мишеней этих механосенсорных структур (FAK и МА-каналов) могут быть реципрокны.

Основной функцией ILK является организация актинового цитоскелета путем рекрутирования актин-связывающих и актин-регулирующих белков, таких как парвин, паксиллин и kindlin, а также фосфорилирование нескольких ферментов, включая GSK-3 β и AKT [78]. В скелетных мышцах, в которых отсутствует ILK, обнаруживаются признаки мягкой формы дистрофии, при этом активация AKT-зависимого сигнального пути в ответ на физическую нагрузку в таких мышцах значительно снижена [78].

Таким образом, рассмотренные выше сарколеммальные механосенсорные структуры и ассоциированные с ними регуляторные ферменты (МА-каналы, дистрофин, саркогликан, NOS, DGK- ζ , интегрины, FAK, ILK) играют значительную роль в механо-зависимой регуляции внутриклеточных сигнальных процессов в скелетной мышце млекопитающих (рис. 2). Сложные взаимосвязи между этими механочувствительными сарколеммальными элементами предстоит исследовать в будущих экспериментах.

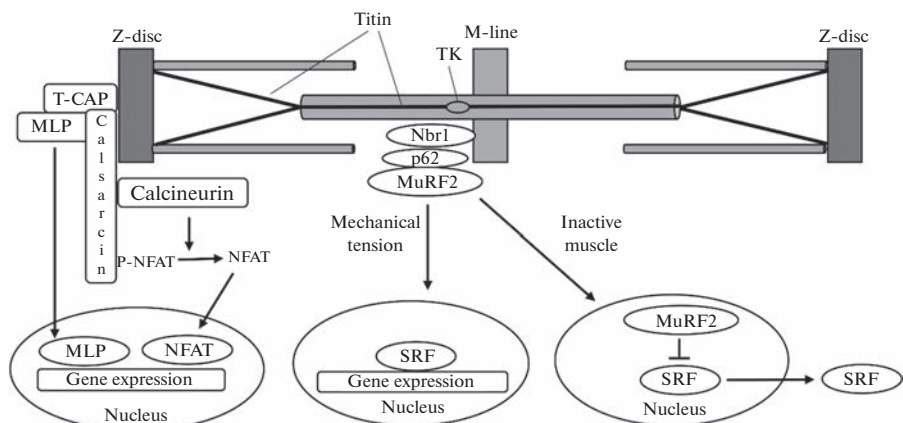


Рис. 3. Саркомерные титин-зависимые структуры, опосредующие механотрансдукцию в мышечном волокне. Модифицировано из [79]. Обозначения: T-CAP – телетонин, MLP – мышечный белок LIM, NFAT – ядерный фактор активированных T-клеток, SRF – фактор реагирования на сыворотку, MuRF – мышечная E3 убиквитин-лигаза, содержащая RING-домен, Nbr1 – белок, соседствующий с BRCA1.

САРКОМЕРНЫЕ СТРУКТУРЫ, ОПОСРЕДУЮЩИЕ МЕХАНОТРАНСДУКЦИЮ

В течение последних 10–15 лет в литературе обсуждалась возможная роль гигантского саркомерного белка титина в качестве одного из важнейших механосенсоров в волокнах поперечнополосатых мышц млекопитающих [79–81]. Титин представляет собой гигантский белок (3.3–3.7 МДа), который охватывает половину саркомера мышечного волокна (от Z-диска до M-линии) и экспрессируется в виде множества сплайс-вариантов [80]. Учитывая гигантские размеры титина и его центральное положение внутри саркомера, данный белок выступает ключевой структурой мышечного волокна, способной воспринимать изменения механической нагрузки [80]. В литературе обсуждаются два ключевых механосенсорных комплекса, непосредственно связанных с молекулой титина. Первый белковый комплекс расположен в Z-диске саркомера. Он образован доменами титина, расположенными в Z-диске и ассоциированными с ними белками MLP (muscle LIM protein) и телетонином (T-CAP) (рис. 3). При этом белок MLP может перемещаться между цитоплазмой и ядром. В кардиомиоцитах было показано, что механический стресс способствует ядерной локализации MLP, опосредуя “запуск” гипертрофического процесса [82]. Также на культуре миобластов C2C12 было продемонстрировано, что дополнительная экспрессия MLP усиливает миогенез, тогда как ингибирование активности MLP блокирует терминальную дифференцировку миобластов [83]. При этом MLP активировал миогенез посредством взаимодействия с транскрипционным фактором MyoD [83]. Knöll и соавт. было предложено, что домены титина, MLP, T-CAP в сочетании со структурным белком Z-диска альфа-актенином образуют белковый комплекс, чувствительный к механическому растяжению [84, 85]. Было показано, что T-CAP взаимодействует с кальсарцином – белком, который связывает кальцинейрин с Z-диском [86] и ингибирует его фосфатазную активность [87]. Свободный кальцинейрин представляет собой Ca^{2+} -зависимую фосфатазу, способную дефосфорилировать транскрипционный фактор NFAT (Nuclear Factor of Activated T-cells), индуцируя его транслокацию в ядро и активацию генов-мишеней [86] (рис. 3).

Было показано, что N2A-домен титина взаимодействует с мышечными белками семейства MARP (Muscle Ankyrin Repeat Proteins), в частности с анкирином-2 (Ankrd2), являющимся основным белком семейства MARP в скелетных мышцах человека [88]. Предполагается, что Ankrd2 играет важную роль в регуляции транскрипции, сборке миофибрилл, а изменение его экспрессии при нервно-мышечных расстройствах подразумевает его участие в развитии патологических состояний в скелетных мышцах млекопитающих [89]. Интересно заметить, что у трансгенных мышей, лишенных белков семейства MARP, мышечные волокна обладали большей, чем в норме, длиной саркомера в состоянии покоя, а также теряли жесткость. Такие волокна экспрессировали более длинную изоформу титина, чем у животных дикого типа, это указывает на то, что взаимодействие MARP с титином может оказывать влияние на пассивные механические свойства волокон скелетных мышц [90].

Вторым ключевым белковым комплексом, обладающим механосенсорными свойствами, является титин-киназный домен (ТК), расположенный на периферии М-линии саркомера (рис. 3). Было показано, что в активированном состоянии ТК непосредственно взаимодействует с убиквитин-ассоциированным белком Nbr1 (neighbor of BRCA1-gene-1), который образует сигнальный комплекс с белками p62 и MuRF2 (Muscle Ring Finger Protein 2) [91] (рис. 3). Было установлено, что при отсутствии механической нагрузки вследствие денервации в волокнах скелетных мышц происходит транслокация MuRF2 в ядро, причем накопление MuRF2 в мышечных ядрах наблюдается уже через 6 ч после денервации [91]. Одновременно с этим из ядра удаляется транскрипционный фактор SRF (serum-response factor) и соответственно подавляется транскрипция ряда SRF-зависимых генов [91] (рис. 3). В частности, важная роль SRF в регуляции транскрипции генов интерлейкина-4 (IL-4) и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) была отмечена в скелетных мышцах мышей в период постнатального роста [92]. Кроме того, SRF является ключевым регулятором экспрессии ряда изоформ актина [93]. Важно также отметить, что кроме своей роли в “гипертрофической” передаче сигнала, белковый комплекс Nbr1/p62 может участвовать в регуляции внутриклеточных систем белковой деградации (убиквитин-протеасомный путь и аутофагия) [94, 95].

Позднее оказалось, что киназная активность ТК зависит от механического состояния титиновой молекулы. Связывание MuRF-2 и других лигандов возможно лишь при “снятии” аутоингибирования АТФ-связывающего сайта, которое происходит только при создании механического напряжения/растяжения титиновой молекулы [96]. Как показали сотрудники Labeit, на состояние ТК также оказывает влияние активность другой убиквитин-лигазы MuRF-1, которая связывается с другим доменом титиновой молекулы, находящемся в некотором отдалении от ТК [97]. При отсутствии механического напряжения участок титиновой молекулы между ТК и MuRF-1-связывающим сайтом принимает компактную конформацию, что позволяет молекуле MuRF-1 сблизиться с ТК и убиквитинировать его, тем самым модулируя его активность [97]. При растяжении молекулы титина происходит “развертывание” (unfolding) промежуточного сайта и дистанцирование MuRF-1 от ТК, что снижает его убиквитинизацию и повышает активность [97]. Таким образом, авторы цитируемой работы предлагают еще один механизм регуляции активности титин-киназы при изменении механического состояния волокна. Примечательно, что в нашей лаборатории впервые наблюдали ядерную локализацию обоих сплайс-вариантов убиквитин-лигазы MuRF (MuRF-1 и MuRF-2) в условиях функциональной разгрузки (при использовании общепринятой модели вывешивания задних конечностей крысы) [98]. Не исключено, что ядерная транслокация этих молекул обусловлена ослаблением их связывания с титином (см. выше).

Одним из важнейших свойств титина, с которым может быть связана его механосенсорная функция, является способность к значительным изменениям жесткости его “пружинного” домена PEVK (домен, обогащенный пролином [P], глутаматом [E], валином [V] и лизином [K]). В недавних экспериментах с односторонней денервацией диафрагмы группа исследователей сопоставила некоторые сигнальные процессы в мышцах мышей двух мутантных линий, различающихся повышенной и пониженной жесткостью молекулы титина [99]. Атрофия, вызванная односторонней денервацией диафрагмы, в этом эксперименте преодолевалась с помощью пассивного механического растяжения полу-диафрагмы, стимулирующего анаболические процессы и последующую гипертрофию [99]. Оказалось, что анаболический эффект растяжения был более выражен у мышей с повышенной жесткостью титина [99]. При этом было отмечено повышенное связывание белка семейства MARP с N2A доменом титина. Авторы этого исследования предполагают, что, связываясь с областью N2A титина, MARP1 может увеличивать жесткость титина, при этом формируя каркас для других титин-связывающих белков, чтобы облегчить передачу “гипертрофических” сигналов, стимулирующих экспрессию генов, отвечающих за анаболические процессы в волокне [99]. Так, механический сигнал мышечного растяжения мог бы трансформироваться в химический сигнал, стимулирующий синтез белка. Интересно отметить, что этой же группой исследователей недавно было установлено, что снижение максимальной силы диафрагмальной мышцы вследствие механической разгрузки (искусственная вентиляция легких в течение 8 ч) было предотвращено у мутантных мышей с пониженной жесткостью титина [100]. Для установления причин данного феномена потребуются дальнейшие исследования. Таким образом, накопленные к настоящему времени данные позволяют говорить о важной роли механосенсорных доменов молекулы титина и связанных с ними белковых комплексов в процессе механотрансдукции в мышечных волокнах.

ЦИТОСКЕЛЕТ И МЕХАНОТРАНСДУКЦИЯ

Клеточный цитоскелет, состоящий из актиновых филаментов, промежуточных филаментов и микротрубочек, представляет собой динамическую структуру, аналогичную системе “строительных лесов” (scaffold), на которую в значительной степени влияют внутренние и внешние механические раздражители [101]. Согласно концепции Ingber, структура любой клетки организована по архитектурному принципу “тенсегрити” (tensional integrity (tensegrity), т.е. “напряженносвязанная” конструкция), что необходимо для механической стабилизации клетки [101, 102]. С помощью модели “тенсегрити” объясняется, как клетка может воспринимать внешний механический сигнал, приложенный локально к интегринам/фокальным контактам, и одновременно передавать его через элементы цитоскелета во множество других мест в клетке (ядро, митохондрии и др.) [101, 102]. Действительно, литературные данные убедительно показывают, что существует непосредственная физическая связь между ключевыми компонентами цитоскелета (микротрубочки, микрофиламенты и промежуточные филаменты) и белками, находящимися во внешней ядерной мембране [103, 104]. Связь между цитоскелетом и ядром опосредована комплексом LINC (Linker of Nucleoskeleton and Cytoskeleton), представляющим собой белок несприн (nesprin), расположенный во внешней ядерной мембране, и белки SUN, которые находятся во внутренней ядерной мембране и взаимодействуют с ядерной ламиной [103, 104] (рис. 4). Ядерная ламина, в свою очередь, непосредственно связана с хроматином. Таким образом, механическое напряжение может передаваться непосредственно к хроматину, влияя на экспрессию различных генов. При этом домены неспринов взаимодействуют с доменами белка

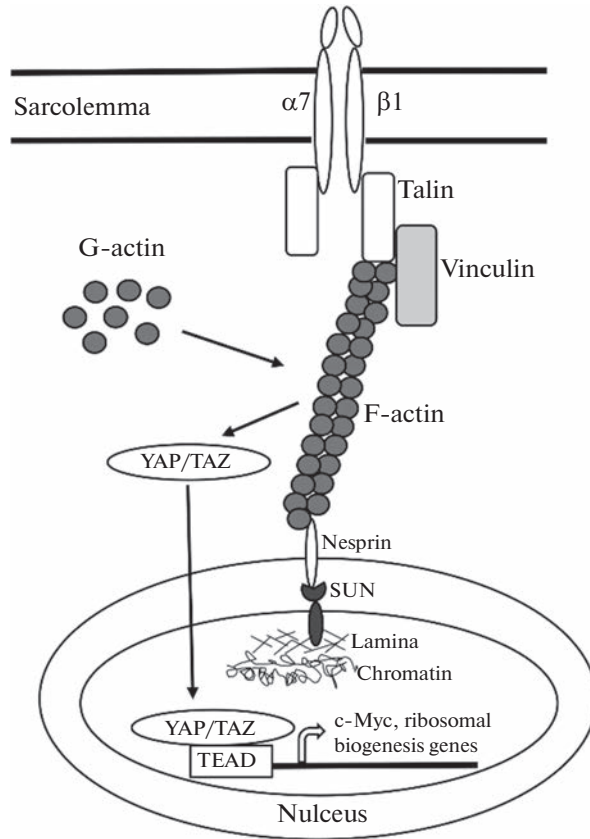


Рис. 4. Передача механического сигнала от сарколеммы к ядру посредством цитоскелета. Модифицировано из [112, 113]. Обозначения: $\alpha 7$ и $\beta 1$ – субъединицы интегрина, G-actin – глобулярный актин (мономерный), F-actin – фибриллярный актин (полимерный), YAP – коактиватор транскрипции, ассоциированный с белком Yes, TAZ – коактиватор транскрипции с PDZ-связывающим мотивом, TEAD – транскрипционный фактор, содержащий домен TEA.

SUN в пределах перинуклеарного пространства (пространство между внешней и внутренней ядерными мембранами), обеспечивая непрерывную связь между клеточным цитоскелетом и нуклеоскелетом [103]. Tajik и соавт. продемонстрировали, что локальный механический стресс, приложенный к интегринам клеточной мембраны, передается через актиновые филаменты на ядерный комплекс LINC, что приводит к растяжению хроматина и активации транскрипции [105]. При этом увеличение экспрессии исследуемого гена *DHFR* было обнаружено уже через 15 с после применения механического стресса [105].

В литературе описаны два ключевых механизма, с помощью которых механические силы преобразуются в биохимические изменения через актиновый цитоскелет [106]. Во-первых, механическое воздействие может менять структуру актиновых нитей таким образом, что изменяется сродство актин-связывающих и регуляторных белков к актину. При этом актин-связывающие белки под действием механической силы могут изменять свою конформацию, открывая сайты связывания для других регуляторных белков. Так, при приложении механического стресса

к актиновым фибриллам рекрутирование белка кофилина, расщепляющего актин, уменьшается, при этом связывание актина с миозином увеличивается [106]. Во-вторых, механические силы могут оказывать влияние на плотность и организацию сети актиновых нитей, влияя на скорость полимеризации актина при участии таких белков как профилин и формин [107]. Таким образом, актиновый цитоскелет способен активно реагировать на оказываемую на него механическую нагрузку, изменяя свою организацию и взаимодействие с другими белками.

В 2005 г. Hornberger и соавт. на культуре миотуб C2C12 впервые продемонстрировали роль актинового цитоскелета в механотрансдукции к анаболическому mTORC1-зависимому сигнальному пути [108]. Миотубы инкубировались в среде с цитохалазином (ингибитор полимеризации актина) в течение 45 мин, а затем подвергались циклическому растяжению (10 мин, растяжение на 15%, 1 Гц) [108]. После этого оценивалось фосфорилирование рибосомальной киназы p70S6 (маркер активности mTORC1) [108]. Применение цитохалазина полностью предотвратило вызванное механической нагрузкой увеличение фосфорилирования рибосомальной киназы p70S6, что свидетельствовало о вкладе актинового цитоскелета в проведение механического сигнала к комплексу mTORC1 [108]. При этом нарушение актинового цитоскелета в этом эксперименте не повлияло на повышенное фосфорилирование протеинкиназы B (AKT) и ERK в ответ на растяжение [108]. Кроме того, в литературе описана способность миозин-связанных актиновых стресс-фибрилл регулировать ядерную локализацию и активность транскрипционных коактиваторов YAP и TAZ, являющихся компонентами сигнального пути Hippo [109]. Данные коактиваторы транскрипции могут фосфорилироваться киназами LATS1/2, что приводит к выходу YAP/TAZ из ядра и, как следствие, снижению экспрессии ряда генов. Дефосфорилированные YAP и TAZ локализуются в ядре, где связываются с транскрипционными факторами, содержащими домен TEA (TEAD), и активируют экспрессию различных генов, связанных с ростом и пролиферацией клеток [109]. Согласно описанной в литературе модели, под воздействием механического напряжения, сократительные F-актиновые фибриллы способны передавать сигнал на удержание YAP и TAZ в ядре посредством пока неизвестных молекулярных механизмов [109] (рис. 4). Важность механо-зависимого белка YAP в регуляции анаболических/гипертрофических процессов в скелетных мышцах млекопитающих была впервые показана в работах Watt и соавт. и Goodman и соавт. в 2015 г. В частности, Watt и соавт. продемонстрировали, что у мышей с дополнительной экспрессией (overexpression) YAP наблюдались повышенный синтез мышечных белков и увеличение диаметра мышечных волокон и массы мышц [110]. И наоборот, подавление экспрессии гена YAP (YAP knockdown) привело к значительному снижению интенсивности белкового синтеза и атрофии мышечных волокон *m. tibialis anterior* [110]. Goodman и соавт. продемонстрировали увеличение экспрессии YAP на уровне мРНК и белка в *m. plantaris* мышцы в ответ на механическую нагрузку (overload), вызванную удалением мышцы-синергиста [111]. Более того, эти авторы показали, что мышечная гипертрофия, наблюдаемая в ответ на увеличенную экспрессию YAP, может быть связана с тем, что данный коактиватор транскрипции значительно усиливает промоторную активность генов Мус и MyoD, при этом снижая промоторную активность MuRF-1 [111]. Таким образом, регуляторный белок YAP может играть важную роль в механотрансдукции в волокнах скелетных мышц (рис. 4).

Интересно, что канонические, связанные с внутриволоконным метаболизмом, сигнальные пути оказывают регуляторные влияния на F-актиновый цитоскелет, что, очевидно, позволяет корректировать механотрансдукцию. Так, недавно показано, что AMPK может фосфорилировать тропомодулин-3 в цитозоле мышечных волокон, это приводит к перестройке цитоплазматической сети F-актина, способ-

ствующей, в частности, транслокации GLUT-4 в сарколемму и тем самым облегчающей глюкозный транспорт [114].

Уменьшение интенсивности механических сигналов или их отсутствие также сказывается на F-актиновом цитоскелете и его регуляторах. Ogneva и соавт. уже после 6 и 12 ч функциональной разгрузки (антиортостатического вывешивания крыс) обнаружили снижение содержания α -актинина-4 в мембранной фракции волокон камбаловидной мышцы [115]. Содержание этого белка в цитозоле, напротив, повышалось [115]. При этом в мембранной фракции уменьшалось содержание β - и γ -актина [115]. Эти изменения сопровождались снижением жесткости кортикального слоя волокна, измеренной методом атомной силовой микроскопии [115]. Интересно, что введение лецитина в мышцу вывешенных животных позволило предотвратить описанные изменения [116].

В 2021 г. Coleman и соавт. оценили роль ацетилированного тубулина в регуляции жесткости цитоскелета и механотрансдукции в поперечнополосатых мышцах [117]. Микротрубочки, обогащенные ацетилированным α -тубулином, увеличили жесткость цитоскелета и вязкоупругость мышечных волокон [117]. Эти изменения замедлили скорость сокращения и ослабления при ненагруженном сокращении волокон, а также увеличили продукцию активных форм кислорода в мышечных волокнах *m. flexor digitorum brevis*, подвергнутых циклическому пассивному растяжению с частотой 2 Гц [117].

Таким образом, интактный цитоскелет является необходимым условием для многих внутриклеточных биохимических реакций, возникающих в ответ на механические стимулы, а также обеспечивает физическую связь между пространственно разделенными механосенсорными элементами [106]. Так, как упоминалось выше, регуляция поверхностного натяжения клеточной мембраны, а, значит и активность МА-каналов и интегринов, зависит от взаимодействия с нижележащей кортикальной актиновой сетью и стресс-фибриллами. Аналогичным образом, приложение механического стресса к интегриновым рецепторам или актиновым стресс-фибриллам может приводить к увеличению ионной проводимости клеточной мембраны, что предполагает наличие взаимодействия между интегринами и МА-каналами [106].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование механизмов реализации механотрансдукции в скелетных мышцах млекопитающих и человека представляет собой активно развивающуюся область современной клеточной физиологии, биохимии и биофизики. Перед исследовательскими коллективами, занимающимися проблемами механотрансдукции в мышечных волокнах, стоят множество вопросов, ответы на которые потребуют многочисленных исследований в ближайшие годы и десятилетия. В частности, исследователям предстоит ответить на следующие вопросы. Принимают ли участие МА-каналы Piezo1 в реализации анаболического сигналинга в скелетной мышце в ответ на механические стимулы? Какова роль кортикального цитоскелета и липидных рафтов в регуляции активности каналов Piezo1 в волокнах скелетных мышц? Каким образом состав внеклеточного матрикса влияет на работу интегрин-зависимой системы передачи механического сигнала в скелетных мышцах? Как различные виды механической нагрузки (например, напряжение сдвига, пассивное растяжение волокон, электростимуляция, эксцентрические и концентрические сокращения и др.) воспринимаются разными компонентами системы механотрансдукции мышечных клеток/волокон. Влияет ли интенсивность физической нагрузки (высокоинтенсивная vs. низкоинтенсивная), ее длительность на общее количество и/или качество ключевых белковых комплексов (комплекс “интегрин–талин–винкулин”,

цитоскелетные белки, DGC, механочувствительные домены титина) определяющих процесс механотрансдукции в скелетных мышцах? Какие компоненты системы механотрансдукции мышечного волокна определяют изменения в экспрессии генов и регуляции метаболизма (синтез и распад белка) в условиях острой и хронической механической разгрузки двигательной системы?

В целом, механотрансдукция имеет важнейшее значение для регуляции ключевых физиологических процессов в клетке. Нарушение процесса механотрансдукции в волокнах скелетных мышц наблюдается при патологических состояниях (мышечные дистрофии, саркопении, кахексия), а также в условиях пониженной механической нагрузки на двигательный аппарат (постельная гипокинезия, иммобилизация, невесомость). Поэтому лучшее понимание особенностей механотрансдукции в скелетных мышцах позволит создать необходимый теоретический фундамент для разработки эффективных средств, направленных на лечение мышечных дистрофий и саркопении, а также профилактики мышечной атрофии, вызванной гипокинезией.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием животных или участием людей в качестве объектов исследований.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 22-75-10046).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Идея работы (Т.М.М. и Б.С.Ш.), сбор и обработка данных литературы (Т.М.М. и Б.С.Ш.), написание и редактирование манускрипта (Т.М.М. и Б.С.Ш.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Goldberg AL, Etlinger JD, Goldspink DF, Jablecki C* (1975) Mechanism of work-induced hypertrophy of skeletal muscle. *Med Sci Sports* 7(3): 185–198.
2. *McGlory C, Phillips SM* (2015) Exercise and the Regulation of Skeletal Muscle Hypertrophy. *Prog Mol Biol Transl Sci* 135: 153–173.
<https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.06.018>
3. *Bodine SC* (2013) Disuse-induced muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol* 45(10): 2200–2208.
<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.06.011>
4. *Hughes DC, Wallace MA, Baar K* (2015) Effects of aging, exercise, and disease on force transfer in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 309(1): E1–E10.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00095.2015>
5. *Ramaswamy KS, Palmer ML, van der Meulen JH, Renoux A, Kostrominova TY, Michele DE, Faulkner JA* (2011) Lateral transmission of force is impaired in skeletal muscles of dystrophic mice and very old rats. *J Physiol* 589(5): 1195–1208.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.201921>
6. *Guharay F, Sachs F* (1984) Stretch-activated single ion channel currents in tissue-cultured embryonic chick skeletal muscle. *J Physiol* 352: 685–701.
7. *Maingret F, Fosset M, Lesage F, Lazdunski M, Honore E* (1999) TRAAK is a mammalian neuronal mechano-gated K⁺-channel. *J Biol Chem* 274(3): 1381–1387.
<https://doi.org/10.1074/jbc.274.3.1381>
8. *Herrera-Perez S, Lamas JA* (2023) TREK channels in Mechanotransduction: a Focus on the Cardiovascular System. *Front Cardiovasc Med* 10: 1180242.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1180242>

9. Franco A Jr, Lansman JB (1990) Calcium entry through stretch-inactivated ion channels in mdx myotubes. *Nature* 344(6267): 670–673.
<https://doi.org/10.1038/344670a0>
10. Franco-Obregon A Jr, Lansman JB (1994) Mechanosensitive ion channels in skeletal muscle from normal and dystrophic mice. *J Physiol* 481(Pt 2): 299–309.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1994.sp020440>
11. Franco A Jr, Winegar BD, Lansman JB (1991) Open channel block by gadolinium ion of the stretch-inactivated ion channel in mdx myotubes. *Biophys J* 59(6): 1164–1170.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(91\)82332-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(91)82332-3)
12. Winegar BD, Haws CM, Lansman JB (1996) Subconductance block of single mechanosensitive ion channels in skeletal muscle fibers by aminoglycoside antibiotics. *J Gen Physiol* 107(3): 433–443.
<https://doi.org/10.1085/jgp.107.3.433>
13. Suchyna TM, Johnson JH, Hamer K, Leykam JF, Gage DA, Clemons HF, Baumgarten CM, Sachs F (2000) Identification of a peptide toxin from *Grammostola spatulata* spider venom that blocks cation-selective stretch-activated channels. *J Gen Physiol* 115(5): 583–598.
<https://doi.org/10.1085/jgp.115.5.583>
14. Martinac B, Poole K (2018) Mechanically activated ion channels. *Int J Biochem Cell Biol* 97: 104–107.
<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2018.02.011>
15. Vasileva V, Chubinskiy-Nadezhdin V (2023) Regulation of PIEZO1 channels by lipids and the structural components of extracellular matrix/cell cytoskeleton. *J Cell Physiol* 238(5): 918–930.
<https://doi.org/10.1002/jcp.31001>
16. Richardson J, Kotevski A, Poole K (2022) From stretch to deflection: the importance of context in the activation of mammalian, mechanically activated ion channels. *FEBS J* 289(15): 4447–4469.
<https://doi.org/10.1111/febs.16041>
17. Mirzoev TM (2023) Mechanotransduction for Muscle Protein Synthesis via Mechanically Activated Ion Channels. *Life (Basel)* 13(2): 341.
<https://doi.org/10.3390/life13020341>
18. Spangenburg EE, McBride TA (2006) Inhibition of stretch-activated channels during eccentric muscle contraction attenuates p70S6K activation. *J Appl Physiol* (1985) 100(1): 129–135.
<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00619.2005>
19. Tyganov S, Mirzoev T, Shenkman B (2019) An Anabolic Signaling Response of Rat Soleus Muscle to Eccentric Contractions Following Hindlimb Unloading: A Potential Role of Stretch-Activated Ion Channels. *Int J Mol Sci* 20(5): 1165.
<https://doi.org/10.3390/ijms20051165>
20. Morachevskaya E, Sudarikova A, Negulyaev Y (2007) Mechanosensitive channel activity and F-actin organization in cholesterol-depleted human leukaemia cells. *Cell Biol Int* 31(4): 374–381.
<https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2007.01.024>
21. Chubinskiy-Nadezhdin VI, Negulyaev YA, Morachevskaya EA (2011) Cholesterol depletion-induced inhibition of stretch-activated channels is mediated via actin rearrangement. *Biochem Biophys Res Commun* 412(1): 80–85.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.07.046>
22. Petrov AM, Kravtsova VV, Matchkov VV, Vasiliev AN, Zefirov AL, Chibalin AV, Heiny JA, Krivov II (2017) Membrane lipid rafts are disturbed in the response of rat skeletal muscle to short-term disuse. *Am J Physiol Cell Physiol* 312(5): C627–C637.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00365.2016>
23. Bryndina IG, Shalagina MN, Sekunov AV, Zefirov AL, Petrov AM (2018) Clomipramine counteracts lipid raft disturbance due to short-term muscle disuse. *Neurosci Lett* 66: 1–6.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.11.009>
24. Petrov AM, Shalagina MN, Protopopov VA, Sergeev VG, Ovechkin SV, Ovchinnina NG, Sekunov AV, Zefirov AL, Zakirjanova GF, Bryndina IG (2019) Changes in Membrane Ceramide Pools in Rat Soleus Muscle in Response to Short-Term Disuse. *Int J Mol Sci* 20(19): 4860.
<https://doi.org/10.3390/ijms20194860>
25. Mirzoev TM, Tyganov SA, Petrova IO, Shenkman BS (2019) Acute recovery from disuse atrophy: the role of stretch-activated ion channels in the activation of anabolic signaling in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 316(1): E86–E95.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00261.2018>
26. Juffer P, Bakker AD, Klein-Nulend J, Jaspers RT (2014) Mechanical loading by fluid shear stress of myotube glycocalyx stimulates growth factor expression and nitric oxide production. *Cell Biochem Biophys* 69(3): 411–419.
<https://doi.org/10.1007/s12013-013-9812-4>
27. Tatsumi R, Wuollet AL, Tabata K, Nishimura S, Tabata S, Mizunoya W, Ikeuchi Y, Allen RE (2009) A role for calcium-calmodulin in regulating nitric oxide production during skeletal

- muscle satellite cell activation. *Am J Physiol Cell Physiol* 296(4): C922–C929.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00471.2008>
28. *Drenning JA, Lira VA, Simmons CG, Soltow QA, Sellman JE, Criswell DS* (2008) Nitric oxide facilitates NFAT-dependent transcription in mouse myotubes. *Am J Physiol Cell Physiol* 294(4): C1088–C1095.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00523.2007>
 29. *Mirzoev TM, Sharlo KA, Shenkman BS* (2021) The Role of GSK-3beta in the Regulation of Protein Turnover, Myosin Phenotype, and Oxidative Capacity in Skeletal Muscle under Disuse Conditions. *Int J Mol Sci* 22(10): 5081.
<https://doi.org/10.3390/ijms22105081>
 30. *Enslen H, Tokumitsu H, Stork PJ, Davis RJ, Soderling TR* (1996) Regulation of mitogen-activated protein kinases by a calcium/calmodulin-dependent protein kinase cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(20): 10803–10808.
<https://doi.org/10.1073/pnas.93.20.10803>
 31. *Martin TD, Dennis MD, Gordon BS, Kimball SR, Jefferson LS* (2014) mTORC1 and JNK coordinate phosphorylation of the p70S6K1 autoinhibitory domain in skeletal muscle following functional overloading. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 306(12): E1397–E1405.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00064.2014>
 32. *Maroto R, Raso A, Wood TG, Kurosky A, Martinac B, Hamill OP* (2005) TRPC1 forms the stretch-activated cation channel in vertebrate cells. *Nat Cell Biol* 7(2): 179–185.
<https://doi.org/10.1038/ncb1218>
 33. *Sauc S, Frieden M* (2017) Neurological and Motor Disorders: TRPC in the Skeletal Muscle. *Adv Exp Med Biol* 993: 557–575.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-57732-6_28
 34. *Gottlieb P, Folgering J, Maroto R, Raso A, Wood TG, Kurosky A, Bowman C, Bichet D, Patel A, Sachs F, Martinac B, Hamill OP, Honore E* (2008) Revisiting TRPC1 and TRPC6 mechanosensitivity. *Pflugers Arch* 455(6): 1097–1103.
<https://doi.org/10.1007/s00424-007-0359-3>
 35. *Dietrich A, Kalwa H, Storch U, Mederos Y, Schnitzler M, Salanova B, Pinkenburg O, Dubrovskaya G, Essin K, Gollasch M, Birnbaumer L, Gudermann T* (2007) Pressure-induced and store-operated cation influx in vascular smooth muscle cells is independent of TRPC1. *Pflugers Arch* 455(3): 465–477.
<https://doi.org/10.1007/s00424-007-0314-3>
 36. *Nikolaev YA, Cox CD, Ridone P, Rohde PR, Cordero-Morales JF, Vasquez V, Laver DR, Martinac B* (2019) Mammalian TRP ion channels are insensitive to membrane stretch. *J Cell Sci* 132(23): jcs238360.
<https://doi.org/10.1242/jcs.238360>
 37. *Zanou N, Schakman O, Louis P, Ruegg UT, Dietrich A, Birnbaumer L, Gailly P* (2012) Trpc1 ion channel modulates phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway during myoblast differentiation and muscle regeneration. *J Biol Chem* 287(18): 14524–14534.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M112.341784>
 38. *Zhang BT, Yeung SS, Cheung KK, Chai ZY, Yeung EW* (2014) Adaptive responses of TRPC1 and TRPC3 during skeletal muscle atrophy and regrowth. *Muscle Nerve* 49(5): 691–699.
<https://doi.org/10.1002/mus.23952>
 39. *Xia L, Cheung KK, Yeung SS, Yeung EW* (2016) The involvement of transient receptor potential canonical type 1 in skeletal muscle regrowth after unloading-induced atrophy. *J Physiol* 594(11): 3111–3126.
<https://doi.org/10.1113/JP271705>
 40. *Zanou N, Shapovalov G, Louis M, Tajeddine N, Gallo C, Van Schoor M, Anguish I, Cao ML, Schakman O, Dietrich A, Lebacqz J, Ruegg U, Roulet E, Birnbaumer L, Gailly P* (2010) Role of TRPC1 channel in skeletal muscle function. *Am J Physiol Cell Physiol* 298(1): C149–C162.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00241.2009>
 41. *Coste B, Mathur J, Schmidt M, Earley TJ, Ranade S, Petrus MJ, Dubin AE, Patapoutian A* (2010) Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science* 330(6000): 55–60.
<https://doi.org/10.1126/science.1193270>
 42. *Syeda R, Xu J, Dubin AE, Coste B, Mathur J, Huynh T, Matzen J, Lao J, Tully DC, Engels IH, Petrassi HM, Schumacher AM, Montal M, Bandell M, Patapoutian A* (2015) Chemical activation of the mechanotransduction channel Piezo1. *Elife* 4: e07369.
<https://doi.org/10.7554/eLife.07369>
 43. *Wang Y, Chi S, Guo H, Li G, Wang L, Zhao Q, Rao Y, Zu L, He W, Xiao B* (2018) A lever-like transduction pathway for long-distance chemical- and mechano-gating of the mechanosensitive Piezo1 channel. *Nat Commun* 9(1): 1300.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-03570-9>
 44. *Tsuchiya M, Hara Y, Okuda M, Itoh K, Nishioka R, Shiomi A, Nagao K, Mori M, Mori Y, Ikenouchi J, Suzuki R, Tanaka M, Ohwada T, Aoki J, Kanagawa M, Toda T, Nagata Y, Matsuda R,*

- Takayama Y, Tominaga M, Umeda M* (2018) Cell surface flip-flop of phosphatidylserine is critical for PIEZO1-mediated myotube formation. *Nat Commun* 9(1): 2049.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-04436-w>
45. *Bosutti A, Giniatullin A, Odnoshivkina Y, Giudice L, Malm T, Sciancalepore M, Giniatullin R, D'Andrea P, Lorenzon P, Bernareggi A* (2021) “Time window” effect of Yoda1-evoked Piezo1 channel activity during mouse skeletal muscle differentiation. *Acta Physiol (Oxf)* 233(4): e13702.
<https://doi.org/10.1111/apha.13702>
46. *Sciancalepore M, Massaria G, Tramer F, Zacchi P, Lorenzon P, Bernareggi A* (2022) A preliminary study on the role of Piezo1 channels in myokine release from cultured mouse myotubes. *Biochem Biophys Res Commun* 623: 148–153.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.07.059>
47. *Hirata Y, Nomura K, Kato D, Tachibana Y, Niikura T, Uchiyama K, Hosooka T, Fukui T, Oe K, Kuroda R, Hara Y, Adachi T, Shibasaki K, Wake H, Ogawa W* (2022) A Piezo1/KLF15/IL-6 axis mediates immobilization-induced muscle atrophy. *J Clin Invest* 132(10): 1–13.
<https://doi.org/10.1172/JCI154611>
48. *Peter AK, Cheng H, Ross RS, Knowlton KU, Chen J* (2011) The costamere bridges sarcomeres to the sarcolemma in striated muscle. *Prog Pediatr Cardiol* 31(2): 83–88.
<https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2011.02.003>
49. *Wilson DGS, Tinker A, Iskratsch T* (2022) The role of the dystrophin glycoprotein complex in muscle cell mechanotransduction. *Commun Biol* 5(1): 1022.
<https://doi.org/10.1038/s42003-022-03980-y>
50. *Patterson G, Conner H, Groneman M, Blavo C, Parmar MS* (2023) Duchenne muscular dystrophy: Current treatment and emerging exon skipping and gene therapy approach. *Eur J Pharmacol* 947: 175675.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175675>
51. *Ramirez MP, Anderson MJM, Kelly MD, Sundby LJ, Hagerty AR, Wenthe SJ, Odde DJ, Ervasti JM, Gordon WR* (2022) Dystrophin missense mutations alter focal adhesion tension and mechanotransduction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 119(25): e2205536119.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2205536119>
52. *Barton ER* (2006) Impact of sarcoglycan complex on mechanical signal transduction in murine skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 290(2): C411–C419.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00192.2005>
53. *Moorwood C, Philippou A, Spinazzola J, Keyser B, Macarak EJ, Barton ER* (2014) Absence of gamma-sarcoglycan alters the response of p70S6 kinase to mechanical perturbation in murine skeletal muscle. *Skelet Muscle* 4: 13.
<https://doi.org/10.1186/2044-5040-4-13>
54. *Molza AE, Mangat K, Le Rumeur E, Hubert JF, Menhart N, Delalande O* (2015) Structural Basis of Neuronal Nitric-oxide Synthase Interaction with Dystrophin Repeats 16 and 17. *J Biol Chem* 290(49): 29531–29541.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M115.680660>
55. *Abdelmoity A, Padre RC, Burzynski KE, Stull JT, Lau KS* (2000) Neuronal nitric oxide synthase localizes through multiple structural motifs to the sarcolemma in mouse myotubes. *FEBS Lett* 482(1–2): 65–70.
[https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(00\)02038-X](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(00)02038-X)
56. *Garbincius JF, Michele DE* (2015) Dystrophin-glycoprotein complex regulates muscle nitric oxide production through mechanoregulation of AMPK signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112(44): 13663–13668.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1512991112>
57. *Abramovici H, Hogan AB, Obagi C, Topham MK, Gee SH* (2003) Diacylglycerol kinase-zeta localization in skeletal muscle is regulated by phosphorylation and interaction with syntrophins. *Mol Biol Cell* 14(11): 4499–4511.
<https://doi.org/10.1091/mbc.e03-03-0190>
58. *You JS, Lincoln HC, Kim CR, Frey JW, Goodman CA, Zhong XP, Hornberger TA* (2014) The role of diacylglycerol kinase zeta and phosphatidic acid in the mechanical activation of mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling and skeletal muscle hypertrophy. *J Biol Chem* 289(3): 1551–1563.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M113.531392>
59. *You JS, Dooley MS, Kim CR, Kim EJ, Xu W, Goodman CA, Hornberger TA* (2018) A DGKzeta-FoxO-ubiquitin proteolytic axis controls fiber size during skeletal muscle remodeling. *Sci Signal* 11(530): eaao6847.
<https://doi.org/10.1126/scisignal.aao6847>
60. *Mayer U* (2003) Integrins: redundant or important players in skeletal muscle? *J Biol Chem* 278(17): 14587–14590.
<https://doi.org/10.1074/jbc.R200022200>

61. Schwartz MA (2010) Integrins and extracellular matrix in mechanotransduction. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2(12): a005066.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005066>
62. Boppart MD, Volker SE, Alexander N, Burkin DJ, Kaufman SJ (2008) Exercise promotes alpha7 integrin gene transcription and protection of skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295(5): R1623–R1630.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00089.2008>
63. Boppart MD, Burkin DJ, Kaufman SJ (2006) Alpha7beta1-integrin regulates mechanotransduction and prevents skeletal muscle injury. *Am J Physiol Cell Physiol* 290(6): C1660–C1665.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00317.2005>
64. Lueders TN, Zou K, Huntsman HD, Meador B, Mahmassani Z, Abel M, Valero MC, Huey KA, Boppart MD (2011) The alpha7beta1-integrin accelerates fiber hypertrophy and myogenesis following a single bout of eccentric exercise. *Am J Physiol Cell Physiol* 301(4): C938–C946.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00515.2010>
65. Mayer U, Saher G, Fassler R, Bornemann A, Echtermeyer F, von der Mark H, Miosge N, Poschl E, von der Mark K (1997) Absence of integrin alpha 7 causes a novel form of muscular dystrophy. *Nat Genet* 17(3): 318–323.
<https://doi.org/10.1038/ng1197-318>
66. Hodges BL, Hayashi YK, Nonaka I, Wang W, Arahata K, Kaufman SJ (1997) Altered expression of the alpha7beta1 integrin in human and murine muscular dystrophies. *J Cell Sci* 110(Pt 22): 2873–2881.
<https://doi.org/10.1242/jcs.110.22.2873>
67. Burkin DJ, Wallace GQ, Milner DJ, Chaney EJ, Mulligan JA, Kaufman SJ (2005) Transgenic expression of alpha7beta1 integrin maintains muscle integrity, increases regenerative capacity, promotes hypertrophy, and reduces cardiomyopathy in dystrophic mice. *Am J Pathol* 166(1): 253–263.
[https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)62249-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)62249-3)
68. Crossland H, Kazi AA, Lang CH, Timmons JA, Pierre P, Wilkinson DJ, Smith K, Szewczyk NJ, Atherton PJ (2013) Focal adhesion kinase is required for IGF-1-mediated growth of skeletal muscle cells via a TSC2/mTOR/S6K1-associated pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 305(2): E183–E193.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00541.2012>
69. Klossner S, Durieux AC, Freyssenet D, Flueck M (2009) Mechano-transduction to muscle protein synthesis is modulated by FAK. *Eur J Appl Physiol* 106(3): 389–398.
<https://doi.org/10.1007/s00421-009-1032-7>
70. Fluck M, Carson JA, Gordon SE, Ziemiecki A, Booth FW (1999) Focal adhesion proteins FAK and paxillin increase in hypertrophied skeletal muscle. *Am J Physiol* 277(Pt 1): 152–162.
71. Gordon SE, Fluck M, Booth FW (2001) Selected Contribution: Skeletal muscle focal adhesion kinase, paxillin, and serum response factor are loading dependent. *J Appl Physiol* (1985) 90(3): 1174–1183; discussion 1165.
<https://doi.org/10.1152/jappl.2001.90.3.1174>
72. Fortes MA, Pinheiro CH, Guimaraes-Ferreira L, Vitzel KF, Vasconcelos DA, Curi R (2015) Overload-induced skeletal muscle hypertrophy is not impaired in STZ-diabetic rats. *Physiol Rep* 3(7): e12457.
<https://doi.org/10.14814/phy2.12457>
73. De Boer MD, Selby A, Atherton P, Smith K, Seynnes OR, Maganaris CN, Maffulli N, Movin T, Narici MV, Rennie MJ (2007) The temporal responses of protein synthesis, gene expression and cell signalling in human quadriceps muscle and patellar tendon to disuse. *J Physiol* 585(Pt 1): 241–251.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.142828>
74. Li R, Narici MV, Erskine RM, Seynnes OR, Rittweger J, Pisot R, Simunic B, Fluck M (2013) Costamere remodeling with muscle loading and unloading in healthy young men. *J Anat* 223(5): 525–536.
<https://doi.org/10.1111/joa.12101>
75. Tyganov SA, Mirzoev TM, Rozhkov SV, Shenkman BS (2019) Role of the focal adhesion kinase in the anabolic response to the mechanical stimulus in rat's atrophied postural muscle. *Aviakosm Ekol Med* 53(4): 74–79.
<https://doi.org/10.21687/0233-528X-2019-53-4-74-79>
76. Sbrana F, Sassoli C, Meacci E, Nosi D, Squecco R, Paternostro F, Tiribilli B, Zecchi-Orlandini S, Francini F, Formigli L (2008) Role for stress fiber contraction in surface tension development and stretch-activated channel regulation in C2C12 myoblasts. *Am J Physiol Cell Physiol* 295(1): C160–C172.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00014.2008>
77. Martino F, Perestrelo AR, Vinarsky V, Pagliari S, Forte G (2018) Cellular Mechanotransduction: From Tension to Function. *Front Physiol* 9: 824.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00824>

78. Wang HV, Chang LW, Brixius K, Wickstrom SA, Montanez E, Thievessen I, Schwander M, Muller U, Bloch W, Mayer U, Fassler R (2008) Integrin-linked kinase stabilizes myotendinous junctions and protects muscle from stress-induced damage. *J Cell Biol* 180(5): 1037–1049. <https://doi.org/10.1083/jcb.200707175>
79. Kotter S, Andresen C, Kruger M (2014) Titin: central player of hypertrophic signaling and sarcomeric protein quality control. *Biol Chem* 395(11): 1341–1352. <https://doi.org/10.1515/hsz-2014-0178>
80. Kruger M, Kotter S (2016) Titin, a Central Mediator for Hypertrophic Signaling, Exercise-Induced Mechanosignaling and Skeletal Muscle Remodeling. *Front Physiol* 7: 76. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00076>
81. Gautel M (2011) Cytoskeletal protein kinases: titin and its relations in mechanosensing. *Pflugers Arch* 462(1): 119–134. <https://doi.org/10.1007/s00424-011-0946-1>
82. Boateng SY, Senyo SE, Qi L, Goldspink PH, Russell B (2009) Myocyte remodeling in response to hypertrophic stimuli requires nucleocytoplasmic shuttling of muscle LIM protein. *J Mol Cell Cardiol* 47(4): 426–435. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2009.04.006>
83. Kong Y, Flick MJ, Kudla AJ, Konieczny SF (1997) Muscle LIM protein promotes myogenesis by enhancing the activity of MyoD. *Mol Cell Biol* 17(8): 4750–4760. <https://doi.org/10.1128/MCB.17.8.4750>
84. Knoll R, Linke WA, Zou P, Miocic S, Kostin S, Buyandelger B, Ku CH, Neef S, Bug M, Schafer K, Knoll G, Felkin LE, Wessels J, Toischer K, Hagn F, Kessler H, Didie M, Quentin T, Maier LS, Teucher N, Unsold B, Schmidt A, Birks EJ, Gunkel S, Lang P, Granzier H, Zimmermann WH, Field LJ, Faulkner G, Dobbelsstein M, Barton PJ, Sattler M, Wilmanns M, Chien KR (2011) Telethonin deficiency is associated with maladaptation to biomechanical stress in the mammalian heart. *Circ Res* 109(7): 758–769. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.245787>
85. Knoll R, Hoshijima M, Hoffman HM, Person V, Lorenzen-Schmidt I, Bang ML, Hayashi T, Shiga N, Yasukawa H, Schaper W, McKenna W, Yokoyama M, Schork NJ, Omens JH, McCulloch AD, Kimura A, Gregorio CC, Poller W, Schaper J, Schultheiss HP, Chien KR (2002) The cardiac mechanical stretch sensor machinery involves a Z disc complex that is defective in a subset of human dilated cardiomyopathy. *Cell* 111(7): 943–955. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)01226-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)01226-6)
86. Frey N, Richardson JA, Olson EN (2000) Calsarcins, a novel family of sarcomeric calcineurin-binding proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(26): 14632–14637. <https://doi.org/10.1073/pnas.260501097>
87. Frey N, Barrientos T, Shelton JM, Frank D, Rutten H, Gehring D, Kuhn C, Lutz M, Rothmel B, Bassel-Duby R, Richardson JA, Katus HA, Hill JA, Olson EN (2004) Mice lacking calsarcin-1 are sensitized to calcineurin signaling and show accelerated cardiomyopathy in response to pathological biomechanical stress. *Nat Med* 10(12): 1336–1343. <https://doi.org/10.1038/nm1132>
88. Wette SG, Smith HK, Lamb GD, Murphy RM (2017) Characterization of muscle ankyrin repeat proteins in human skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 313(3): C327–C339. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00077.2017>
89. Cenni V, Kojic S, Capanni C, Faulkner G, Lattanzi G (2019) Ankrd2 in Mechanotransduction and Oxidative Stress Response in Skeletal Muscle: New Cues for the Pathogenesis of Muscular Laminopathies. *Oxid Med Cell Longev* 2019: 7318796. <https://doi.org/10.1155/2019/7318796>
90. Barash IA, Bang ML, Mathew L, Greaser ML, Chen J, Lieber RL (2007) Structural and regulatory roles of muscle ankyrin repeat protein family in skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 293(1): C218–C227. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00055.2007>
91. Lange S, Xiang F, Yakovenko A, Vihola A, Hackman P, Rostkova E, Kristensen J, Brandmeier B, Franzen G, Hedberg B, Gunnarsson LG, Hughes SM, Marchand S, Sejersen T, Richard I, Edstrom L, Ehler E, Udd B, Gautel M (2005) The kinase domain of titin controls muscle gene expression and protein turnover. *Science* 308(5728): 1599–1603. <https://doi.org/10.1126/science.1110463>
92. Coletti D, Daou N, Hassani M, Li Z, Parlakian A (2016) Serum Response Factor in Muscle Tissues: From Development to Ageing. *Eur J Transl Myol* 26(2): 6008. <https://doi.org/10.4081/ejtm.2016.6008>
93. Miano JM, Long X, Fujiwara K (2007) Serum response factor: master regulator of the actin cytoskeleton and contractile apparatus. *Am J Physiol Cell Physiol* 292(1): C70–C81. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00386.2006>
94. Cha-Molstad H, Lee SH, Kim JG, Sung KW, Hwang J, Shim SM, Ganipiseti S, McGuire T, Mook-Jung I, Ciechanover A, Xie XQ, Kim BY, Kwon YT (2018) Regulation of autophagic prote-

- olysis by the N-recognin SQSTM1/p62 of the N-end rule pathway. *Autophagy* 14(2): 359–361.
<https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1415190>
95. *Seibenhener ML, Geetha T, Wooten MW* (2007) Sequestosome 1/p62 – more than just a scaffold. *FEBS Lett* 581(2): 175–179.
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.12.027>
 96. *Puchner EM, Alexandrovich A, Kho AL, Hensen U, Schafer LV, Brandmeier B, Grater F, Grubmüller H, Gaub HE, Gautel M* (2008) Mechanoenzymatics of titin kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(36): 13385–13390.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0805034105>
 97. *Bogomolovas J, Fleming JR, Franke B, Manso B, Simon B, Gasch A, Markovic M, Brunner T, Knoll R, Chen J, Labeit S, Scheffner M, Peter C, Mayans O* (2021) Titin kinase ubiquitination aligns autophagy receptors with mechanical signals in the sarcomere. *EMBO Rep* 22(10): e48018.
<https://doi.org/10.15252/embr.201948018>
 98. *Lomonosova YN, Turtikova OV, Shenkman BS* (2016) Reduced expression of MyHC slow isoform in rat soleus during unloading is accompanied by alterations of endogenous inhibitors of calcineurin/NFAT signaling pathway. *J Muscle Res Cell Motil* 37(1–2): 7–16.
<https://doi.org/10.1007/s10974-015-9428-y>
 99. *Van der Pijl R, Strom J, Conijn S, Lindqvist J, Labeit S, Granzier H, Ottenheijm C* (2018) Titin-based mechanosensing modulates muscle hypertrophy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 9(5): 947–961.
<https://doi.org/10.1002/jcsm.12319>
 100. *Van den Berg M, Peters EL, van der Pijl RJ, Shen S, Heunks LMA, Granzier HL, Ottenheijm CAC* (2022) Rbm20(DeltaRRM) Mice, Expressing a Titin Isoform with Lower Stiffness, Are Protected from Mechanical Ventilation-Induced Diaphragm Weakness. *Int J Mol Sci* 23(24): 15689.
<https://doi.org/10.3390/ijms232415689>
 101. *Ingber DE* (2006) Cellular mechanotransduction: putting all the pieces together again. *FASEB J* 20(7): 811–827.
<https://doi.org/10.1096/fj.05-5424rev>
 102. *Ingber DE* (2008) Tensegrity-based mechanosensing from macro to micro. *Prog Biophys Mol Biol* 97(2–3): 163–179.
<https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2008.02.005>
 103. *Iyer SR, Folker ES, Lovering RM* (2021) The Nucleoskeleton: Crossroad of Mechanotransduction in Skeletal Muscle. *Front Physiol* 12: 724010.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2021.724010>
 104. *van Ingen MJA, Kirby TJ* (2021) LINCing Nuclear Mechanobiology With Skeletal Muscle Mass and Function. *Front Cell Dev Biol* 9: 690577.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.690577>
 105. *Tajik A, Zhang Y, Wei F, Sun J, Jia Q, Zhou W, Singh R, Khanna N, Belmont AS, Wang N* (2016) Transcription upregulation via force-induced direct stretching of chromatin. *Nat Mater* 15(12): 1287–1296.
<https://doi.org/10.1038/nmat4729>
 106. *Kanoldt V, Fischer L, Grashoff C* (2019) Unforgettable force – crosstalk and memory of mechanosensitive structures. *Biol Chem* 400(6): 687–698.
<https://doi.org/10.1515/hsz-2018-0328>
 107. *Courtemanche N, Lee JY, Pollard TD, Greene EC* (2013) Tension modulates actin filament polymerization mediated by formin and profilin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(24): 9752–9757.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1308257110>
 108. *Hornberger TA, Armstrong DD, Koh TJ, Burkholder TJ, Esser KA* (2005) Intracellular signaling specificity in response to uniaxial vs. multiaxial stretch: implications for mechanotransduction. *Am J Physiol Cell Physiol* 288(1): C185–C194.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00207.2004>
 109. *Halder G, Dupont S, Piccolo S* (2012) Transduction of mechanical and cytoskeletal cues by YAP and TAZ. *Nat Rev Mol Cell Biol* 13(9): 591–600.
<https://doi.org/10.1038/nrm3416>
 110. *Watt KI, Turner BJ, Hagg A, Zhang X, Davey JR, Qian H, Beyer C, Winbanks CE, Harvey KF, Gregorevic P* (2015) The Hippo pathway effector YAP is a critical regulator of skeletal muscle fibre size. *Nat Commun* 6: 6048.
<https://doi.org/10.1038/ncomms7048>
 111. *Goodman CA, Dietz JM, Jacobs BL, McNally RM, You JS, Hornberger TA* (2015) Yes-Associated Protein is up-regulated by mechanical overload and is sufficient to induce skeletal muscle hypertrophy. *FEBS Lett* 589(13): 1491–1497.
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2015.04.047>

112. Olsen LA, Nicoll JX, Fry AC (2019) The skeletal muscle fiber: a mechanically sensitive cell. *Eur J Appl Physiol* 119(2): 333–349.
<https://doi.org/10.1007/s00421-018-04061-x>
113. Jabre S, Hleihel W, Coirault C (2021) Nuclear Mechanotransduction in Skeletal Muscle. *Cells* 10(2): 318.
<https://doi.org/10.3390/cells10020318>
114. Shrestha MM, Lim CY, Bi X, Robinson RC, Han W (2021) Tmod3 Phosphorylation Mediates AMPK-Dependent GLUT4 Plasma Membrane Insertion in Myoblasts. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12: 653557.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.653557>
115. Ogneva IV, Biryukov NS, Leinsoo TA, Larina IM (2014) Possible role of non-muscle alpha-actinins in muscle cell mechanosensitivity. *PLoS One* 9(4): e96395.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096395>
116. Ogneva IV, Biryukov NS (2016) Lecithin Prevents Cortical Cytoskeleton Reorganization in Rat Soleus Muscle Fibers under Short-Term Gravitational Disuse. *PLoS One* 11(4): e0153650.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153650>
117. Coleman AK, Joca HC, Shi G, Lederer WJ, Ward CW (2021) Tubulin acetylation increases cytoskeletal stiffness to regulate mechanotransduction in striated muscle. *J Gen Physiol* 153(7): .
<https://doi.org/10.1085/jgp.202012743>

Mechanosensory Structures in the Mechanotransduction System of Muscle Fibers

T. M. Mirzoev^a, * and B. S. Shenkman^a

^a*Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

*e-mail: tmirzoev@yandex.ru

The ability of skeletal muscles to sense mechanical stimuli and respond to them by changing intracellular electrochemical and biochemical processes (mechanotransduction) is of crucial importance for the regulation of physiological processes in muscle fibers. This review describes the main sarcolemmal, sarcomeric, and cytoskeletal mechanosensitive structures and analyzes mechano-dependent signaling pathways and mechanisms involved in the regulation of gene expression as well as muscle protein synthesis and degradation. The final part of the review formulates specific questions in the field of muscle mechanotransduction that need to be addressed in future studies. Understanding of skeletal muscle mechanotransduction is necessary for the development of effective measures aimed at the treatment of muscular dystrophies, sarcopenia, and prevention of disuse-induced muscle atrophy.

Keywords: skeletal muscle, mechanosensors, mechanotransduction, mechanical signal, mechanical unloading, protein synthesis, intracellular signaling