uhtomskiy2025-mvF3005

Функциональные изоформ-специфические взаимодействия Na,K-АТФазы с молекулярным окружением

Игорь И. Кривой[1]

[1] St Petersburg University

Solicited talk

iikrivoi@gmail.com

Проблемы возбудимости и пластичности остаются актуальными в нейрофизиологии со времен классических работ Н.Е. Введенского и А.А. Ухтомского. Основную роль в поддержании электрогенеза и возбудимости клеток играет активность Na,K-АТФазы. В мышечной, нейрональной и эпителиальной тканях экспрессируются альфа1-, альфа2- и альфа-3 изоформы каталитической и транспортной альфа-субъединицы Na,K-АТФазы, функциональные взаимодействия которых с молекулярным окружением во многом остаются неясными. Перечисленные ниже приоритетные данные получены нами в опытах на базе СПбГУ, а также в совместных исследованиях с российскими и зарубежными партнерами. Доказано, что альфа1Na,K-АТФаза играет основную роль в поддержании электрогенеза, возбудимости и работоспособности скелетной мышцы; альфа2Na,K-АТФаза отличается пластичностью за счет специфической мембранной локализации, функциональных и молекулярных взаимодействий с белковым и липидным окружением. Выявлен мультимолекулярный комплекс никотинового холинорецептора с альфа2Na,K-АТФазой, участвующий в поддержании постсинаптического электрогенеза и эффективности нервно-мышечной передачи, включающий также белок FXYD1, кавеолин-3 и холестерин. Установлен молекулярный механизм функциональных нарушений альфа2Na,K-АТФазы, приводящих к деполяризации и снижению возбудимости сарколеммы при двигательной дисфункции. Эти нарушения относятся к наиболее

ранним событиям, которые предшествуют развитию мышечной атрофии и сопровождаются деструкцией концевых пластинок и липидной фазы сарколеммы. Исследованы эффекты наномолярных концентраций специфического лиганда Na,K-АТФазы уабаина (соответствующих уровню его циркулирующего эндогенного аналога). Выявлена способность уабаина модулировать мембранную локализацию и активность альфа2Na,K-АТФазы, что может быть основой протективных свойств уабаина в условиях нарушений электрогенеза скелетной мышцы (двигательная разгрузка, радиационное поражение). Установлены нейропротекторные свойства уабаина в условиях эксайтотоксичности и накопления внутриклеточного кальция в нейронах коры головного мозга, предположительно реализуемые за счет функциональной связи альфа3Na,K-АТФазы и Na,Ca-обменника. Выявлены функциональное взаимодействие альфа1Na,K-АТФазы и клаудинов, ключевых белков межклеточного транспорта, и способность уабаина модулировать экспрессию этих белков, что лежит в основе его протективного эффекта в условиях радиационного поражения кишечного эпителия. Исследования поддержаны грантами СПбГУ, РФФИ и РНФ.