

ОБЗОРНЫЕ  
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 577.21;616.127

РОЛЬ ГЕНОВ ФОСФОЛАМБАНА (*PLN*), ТРИАДИНА (*TRDN*)  
И ДЖУНКТИНА (*ASPH*) В РАЗВИТИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ  
ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА

© 2021 г. Э. Ф. Муслимова<sup>1</sup> \*, Т. Ю. Реброва<sup>1</sup>, Д. С. Кондратьева<sup>1</sup>, С. А. Афанасьев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный  
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, 634012 Россия

\*e-mail: muslimovef@yandex.ru

Поступила в редакцию 09.06.2020 г.

После доработки 30.07.2020 г.

Принята к публикации 25.08.2020 г.

Обзор охватывает ряд исследований, посвященных оценке роли генов и белков фосфоламбана (*PLN*), триадины (*TRDN*), джунктина (*ASPH*) в развитии сократительной дисфункции миокарда. Представлены результаты, отражающие влияние изменений в структуре и экспрессии указанных генов на функционирование  $Ca^{2+}$ -транспортирующей системы саркоплазматического ретикулаума кардиомиоцитов.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, фосфоламбан, триадин, джунктин, экспрессия генов, полиморфные варианты.

**DOI:** 10.31857/S0016675821050064

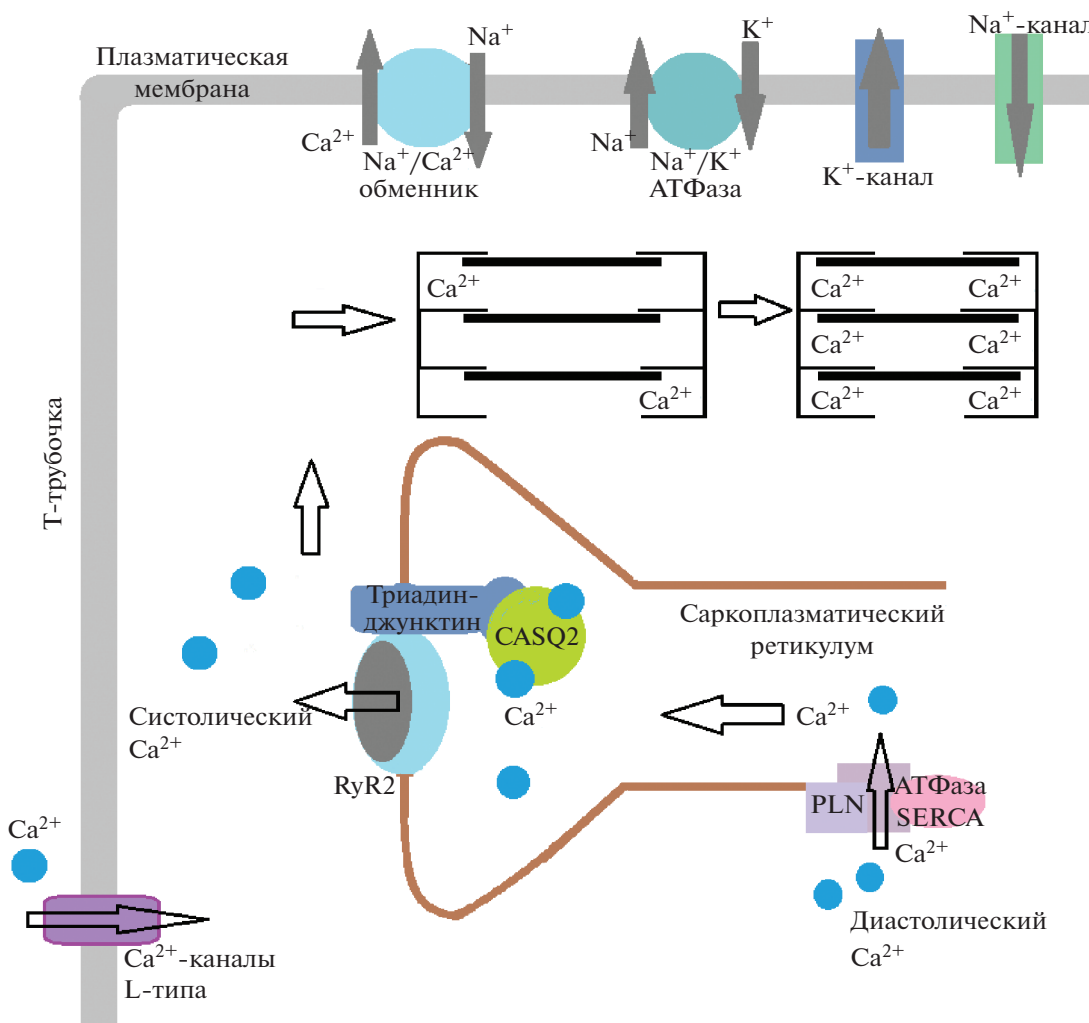
Развитие хронической сердечной недостаточности (**ХСН**) у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы является серьезным фактором, ограничивающим качество жизни в трудоспособном возрасте и препятствующим активному долголетию. Признается, что существующих знаний недостаточно для понимания патогенеза сократительной дисфункции кардиомиоцитов и для разработки новых способов профилактики и лечения ХСН [1, 2]. С этой позиции изучение молекулярных механизмов регуляции внутриклеточного гомеостаза ионов кальция  $Ca^{2+}$  может выявить новые мишени для направленного терапевтического воздействия [3].

Хорошо известно, что состоятельность обмена  $Ca^{2+}$  в саркоплазматическом ретикулуме (**СР**) во время цикла сокращения–расслабления играет ключевую роль в реализации сократительной функции кардиомиоцитов. Одними из наиболее важных и изученных  $Ca^{2+}$ -транспортирующих белков СР являются  $Ca^{2+}$ -АТФаза *SERCA2a*, осуществляющая перенос ионов кальция из миоплазмы через мембрану СР, кальсеквестрин *CASQ2*, связывающий большую часть  $Ca^{2+}$ , поступающего в СР из миоплазмы во время диастолы, и риаинодиновые рецепторы *RyR2*, освобождающие  $Ca^{2+}$  из СР во время систолы [4, 5]. Отмечено, что нарушение экспрессии и активности данных белков имеет серьезные последствия для нормальной работы

сердца, провоцирует развитие сердечной недостаточности и нарушений ритма сердца [6–8].

Однако нормальное функционирование  $Ca^{2+}$ -транспортирующей системы СР зависит и от других белков, которые регулируют работу *SERCA2a*, *CASQ2*, *RyR2* (рис. 1). К таким белкам, в первую очередь, относятся фосфоламбан, триадин и джунктин. Фосфоламбан – основной регулятор активности *SERCA2a*, а триадин и джунктин обеспечивают взаимодействие между *RyR2* и *CASQ2* [9, 10]. Следовательно, нарушения в функционировании и содержании фосфоламбана, триадины и джунктина также могут играть значимую роль в формировании ХСН. Кроме того, изменение любого компонента  $Ca^{2+}$ -транспортирующей системы в кардиомиоцитах может привести к нарушению процесса возбудимости, электрической дисфункции миокарда и аритмогенезу [11]. Одними из основных факторов, определяющих представленность в клетке тех или иных белков и влияющих на их функциональную состоятельность, являются уровень экспрессии соответствующих генов, а также их полиморфные варианты.

В данном обзоре мы постарались представить результаты различных исследований, посвященных полиморфным вариантам и особенностям экспрессии генов фосфоламбана, триадины и джунктина при сердечно-сосудистой патологии. Также в обзоре отражены данные работ по изуче-



**Рис. 1.** Схема Ca<sup>2+</sup>-транспортирующей системы саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов с обозначением ключевых белков: Ca<sup>2+</sup>-АТФазы SERCA, фосфоламбана (PLN), риаинодиновых рецепторов RyR, кальсеквестрина (CASQ2), триадин (triadin), джунктина (junctin) (в соответствии с [4, 7, 9]).

нию влияния изменений в уровне экспрессии генов триадина, джунктина и фосфоламбана на работу Ca<sup>2+</sup>-транспортирующей системы саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов.

### ФОСФОЛАМБАН

Фосфоламбан регулирует активность SERCA2a в кардиомиоцитах. Показано, что дефосфорилированная форма фосфоламбана, существующая в основном в виде мономера, связывает и ингибирует активность SERCA2a [12]. В этом состоянии у SERCA2a снижается сродство к ионам Ca<sup>2+</sup>. В результате нарушается удаление свободных ионов Ca<sup>2+</sup> из цитозоля и становится невозможным полноценное расслабление, а затем и сокращение кардиомиоцитов и миокарда в целом [10, 13]. Активность белка критически регулируется фосфорилированием цАМФ-зависимой протеинкина-

зой и Ca<sup>2+</sup>-CaM-зависимой протеинкиназой в ответ на бета-адренергическую стимуляцию.

У человека белок фосфоламбан кодируется геном *PLN* (MIM 172405, ENSG00000198523), локализованным на хромосоме 6 (6q22.31). Структура гена включает два экзона и охватывает 13.42 тпн [14, 15]. Сравнительные исследования показали, что ген *PLN* человека структурно близок аналогичному гену кролика, крысы и мыши [16]. Однако значимость фосфоламбана в регулировании сократительной функции сердца имеет некоторые видовые различия. Так, мыши с дефицитом фосфоламбана за счет полного удаления кодирующей области гена фенотипически выглядели нормально, а их пульс и кровяное давление значимо не отличались от животных дикого типа. Более того, в условиях изолированной перфузии сердце мыши с дефицитом фосфоламбана характеризовалось даже повышенными значениями

сократительных показателей [17]. Однако в отличие от мышей для человека необходимо поддержание нормальной экспрессии гена *PLN*. Нарушение работы гена может приводить к летальной сердечной недостаточности [18].

Наглядным примером незаменимой роли фосфоламбана для функционирования  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующей системы миокарда человека можно считать мутацию T116G в гене *PLN*, при которой отмечено снижение его экспрессии и отсутствие детектируемого белка в сердечной мышце. Следовательно, при такой мутации не было регулирующего воздействия фосфоламбана на *SERCA2a*. И если у гетерозиготных носителей наблюдалась гипертрофия без снижения сократительной способности, то у гомозиготных носителей уже в возрасте 16 и 27 лет развились дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) и сердечная недостаточность, требующая трансплантации сердца [18]. Кроме того, показано, что пациенты с тяжелой ХСН (III–IV функциональный класс) и фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) менее 35% характеризовались сниженной экспрессией гена *PLN* в ткани ЛЖ по сравнению с более легкими больными с нормальной функцией ЛЖ. При этом экспрессия гена, кодирующего *SERCA2a*, также была снижена, а экспрессия гена мозгового натрийуретического пептида *BNP*, маркера сердечной недостаточности, повышена [19].

Согласно базе данных OMIM (MIM 172405), для клинической практики большое значение имеют изменения в структуре гена *PLN*, так как они могут приводить к наследственным формам кардиомиопатии. Для таких пациентов характерны увеличенные размеры камеры и нарушения сократительной функции сердца уже в 20–30 лет. Ярким примером является упомянутая ранее замена T116G, при которой происходят изменение стоп-кодона и снижение экспрессии гена *PLN* [18]. Еще один пример – миссенс-мутация, обуславливающая замену аргинина на цистеин (R9C) в цитозольном домене фосфоламбана, которая приводила к аутосомно-доминантной ДКМП с сердечной недостаточностью. Средний возраст на момент смерти у пациентов составил 25–30 лет. Показано, что мутантный белок не ингибирует непосредственно *SERCA2a* [20]. Мутация R9C приводит к стабилизации пентамерной формы белка вследствие образования дисульфидного мостика между цитоплазматическими доменами отдельных субъединиц, следовательно нарушается диссоциация пентамера на мономеры [21].

Мутация R9C является примером нарушения структуры гена *PLN*, приводящего к патологии сердца за счет отсутствия ингибирующего влияния белка на *SERCA2a*. Другой вариант – делеция по аргинину R14Del в кодирующей области гена *PLN* – приводил к кардиомиопатии за счет необ-

ратимого хронического ингибирования *SERCA2a* измененным белком. В семье, в которой была обнаружена мутация, к среднему возрасту у гетерозиготных лиц (гомозигот по патологическому аллелю не выявлено) развились дилатация ЛЖ, сократительная дисфункция и эпизодические желудочковые аритмии. В эксперименте на трансгенных мышцах был показан сходный эффект избыточной экспрессии мутантного белка, приводящей к преждевременной смерти [22].

Еще один вариант – AF177763.1: g.203A>C в области промотора *PLN* – приводил к увеличению экспрессии гена. У гетерозиготных носителей этого варианта описана сердечная недостаточность в возрасте 18–44 лет с низкой фракцией выброса  $22 \pm 9\%$  [23]. Известны и другие варианты гена *PLN* (табл. 1), связанные с развитием сердечной недостаточности и кардиомиопатий [24–26].

Проводились исследования, направленные на выявление связи вариаций числа копий ДНК (copy number variation, CNV) в регионе, затрагивающем ген *PLN*, с патологией сердца [26, 28]. Так, проводился анализ CNVs у детей с врожденными пороками сердца (ВПС) и была выявлена дупликация 6q22.31 (chr6: 118693553–119050523, 360 тпн). Однако вариант не был унаследован от родителей, и его клиническая значимость остается неизвестной [28]. В исследовании I. Mademont-Soler et al. [29] при скрининге CNVs выявили у двух пациентов с гипертрофической кардиомиопатией делеции всей кодирующей области гена *PLN*. Первый пациент имел делецию c.1-7587\_159 + + 190del7936, включающую часть интрона и второго экзона гена. Вторая делеция *PLN* не была дополнительно охарактеризована. Эти варианты были классифицированы как патогенные [29].

Процесс поиска и более подробного изучения вариантов гена *PLN* не прекращается. Развитие технологий генной терапии позволяет надеяться на появление в будущем эффективных подходов к профилактике развития ХСН и лечению пациентов с нарушениями в структуре столь значимого для функционирования  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующей системы гена.

## ТРИАДИН И ДЖУНКТИН

Белки триадин и джунктин обеспечивают взаимодействие между *RyR2* и *CASQ2* в рамках единой  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующей системы СР кардиомиоцитов [9, 30]. При этом установлено, что это взаимодействие является чувствительным к концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в СР. В условиях низкой концентрации ионов кальция триадин и джунктин формируют прочный комплекс с белками *CASQ2* и *RyR2*. В этом состоянии выброс  $\text{Ca}^{2+}$  из СР через рианодиновые рецепторы невозможен. Если же  $\text{Ca}^{2+}$  в СР слишком много, то этот

**Таблица 1.** Варианты гена фосфоламбана, связанные с развитием кардиомиопатии и сердечной недостаточности

Вариант	Эффект	Патология	Ссылки
rs111033560, T116G, L39X	Снижение экспрессии гена, белок не регулирует работу SERCA2a	Дилатационная кардиомиопатия	[18]
RCV000022714, -42C-G	Снижение экспрессии гена	Гипертрофическая кардиомиопатия	[25]
p.Glu2Ter, c.4G>T	Снижение экспрессии белка у гетерозигот, отсутствие у гомозиготы	Дилатационная кардиомиопатия	[26]
RCV000022715, -36A-C	Увеличение экспрессии гена	Сердечная недостаточность в молодом возрасте	[23]
RCV000022713, -77A-G	Увеличение экспрессии гена	Гипертрофическая кардиомиопатия	[24]
rs111033559, C25T, R9C	Белок не ингибирует SERCA2a	Дилатационная кардиомиопатия	[20, 21]
rs397516784, c.40_42del, R14Del	Белок необратимо ингибирует работу SERCA2a	Дилатационная кардиомиопатия	[22, 27]

комплекс менее прочен, благодаря чему RyR2 могут открыться и происходит выброс ионов в миоплазму.

Установлено, что у человека белок триадин кодируется геном *TRDN* (MIM 603283, ENSG00000186439), локализованным в 6-й (6q22.31) хромосоме [31]. Экзон 1 содержит иницирующей кодон, а экзон 41 содержит стоп-кодон и 1.3 тпн нетранслируемой последовательности. Для гена *TRDN* (420.612 тпн) характерен альтернативный сплайсинг, что обеспечивает синтез нескольких изоформ белка, по-разному представленных в скелетной и сердечной мышцах [32]. Для сердца специфична изоформа триадин CT1 (Cardiac Triadin), она же Trisk 32 (TRIadin Skeletal). Транскрипт (ENST00000546248.5) длиной в 1.179 пн содержит восемь экзонов [33].

Белок джунктин кодируется геном *ASPH* (MIM 600582, ENSG00000198363), который локализован в 8-й (8q12.3) хромосоме. Особенностью этого гена (214.037 тпн, 25 экзонов) является то, что кроме джунктина он определяет синтез белков аспартат бета-гидроксилазы и junctate. Для синтеза *ASPH* задействованы экзоны 1, 3, 5 и 8–16, тогда как для джунктина используются экзоны 2, 3, 5 и 6, а для junctate – экзоны 2–5 и 8–16. Белки имеют значительные различия в своих С-концевых доменах, что определяет их особенности в функциональных свойствах. При этом джунктин экспрессируется только в сердечной и скелетных мышцах и является частью Ca<sup>2+</sup>-транспортной системы CP, будучи связанным с кальсеквстрином [34, 35].

Триадин и джунктин обеспечивают взаимодействие между RyR2 и CASQ2, контролируя таким образом процесс выброса Ca<sup>2+</sup> из CP в миоплазму при возбуждении кардиомиоцитов [9].

Следовательно есть основания считать, что уровень экспрессии как триадин, так и джунктина – один из критических факторов, влияющих на эффективность CP как компартмента, обеспечивающего внутриклеточные осцилляции ионов Ca<sup>2+</sup> в ходе цикла сокращение–расслабление [36]. Сравнительное исследование трех трансгенных линий мышей показало, что сверхэкспрессия либо джунктина, либо триадин вызывает снижение экспрессии комплементарного белка и RyR2. В работе [37] были использованы линия мышей с повышенной экспрессией белка триадин, линия с повышенной экспрессией джунктина и линия с повышенной экспрессией обоих белков. Повышенная экспрессия триадин сопровождалась снижением содержания джунктина, и наоборот, однако добиться сочетанного выраженного увеличения содержания белков триадин и джунктина не удалось даже у мышей с увеличенной экспрессией обоих генов. У таких животных содержание белка триадин было в 2.9 раза выше, чем у мышей дикого типа, в то время как содержание белка джунктина оставалось на уровне дикого типа. Во всех трех линиях трансгенных мышей оказалась снижена экспрессия риадиноновых рецепторов, а вот экспрессия фосфоламбана и Serca2a не изменялась. Частота сердечных сокращений также была ниже во всех трех линиях мышей во время физической нагрузки и во время восстановления после тренировки по сравнению с мышами дикого типа. Но у мышей с повышенной экспрессией обоих белков стресс или физическая нагрузка были способны провоцировать желудочковую тахикардию при нормальных размерах ЛЖ и адекватной систолической функции сердца [37]. Повышенная в 5 раз экспрессия гена *Trdn 1*, сопровождавшаяся увеличенным содержанием белка триадин, оказалась сопряжена со снижен-

**Таблица 2.** Варианты гена *TRDN*, связанные с развитием сердечной недостаточности и аритмий

Вариант	Эффект	Патология	Ссылки
rs397515459, с.176C>G, T59R	Нарушение стабильности, быстрая деградация белка	КПЖТ	[43]
rs397515458, с.613C>T, Q205X	Преждевременный стоп-кодон, короткий транскрипт	КПЖТ	[43]
rs768049331, с.53_56del	Сдвиг рамки считывания, преждевременный стоп-кодон, потеря основной части белка	КПЖТ, синдром удлиненного интервала Q-T	[43, 46]
с.del 572_576	Преждевременный стоп-кодон	Синдром удлиненного интервала Q-T	[46]
с.613C>T, р.Q205*	Преждевременный стоп-кодон	КПЖТ	[44]
с.22 + 29A>G	Нарушение сплайсинга, более длинный транскрипт, преждевременный стоп-кодон	КПЖТ	[44]
rs361508, с.*62G>A	Предположительно изменение экспрессии гена или связи с другими белками	Риск внезапной сердечной смерти у пациентов с ХСН	[45]

Примечание. КПЖТ – катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

ными более чем наполовину уровнями экспрессии белков рианодиновых рецепторов и джунктина без изменения экспрессии кальсеквестрина, фосфоламбана и *Serca2a* у трансгенных мышей. У таких животных описаны гипертрофия сердца, нарушение расслабления и ослабление сократимости при увеличении нагрузки давлением. При этом максимальное укорочение кардиомиоцитов со сверхэкспрессией *Trdn1* было снижено, к тому же трансгенным миоцитам потребовалось больше времени для расслабления, чем контрольным миоцитам [38]. При исследовании биологического материала человека также было обнаружено, что пациенты с ишемической и дилатационной кардиомиопатией отличались значительно повышенной экспрессией гена *TRDN* по сравнению с результатами, полученными при исследовании здорового миокарда лиц, погибших в результате травмы головы или субарахноидального кровоизлияния [39].

Однако у мышей с нокаутированным геном *Trdn1*, наряду с отсутствием белка триады, снижается и содержание белков *Casq2* и джунктина. При этом даже небольшое снижение содержания кальсеквестрина увеличивает утечку диастолического  $Ca^{2+}$ , что приводит к аритмиям [40]. Показано, что скорость высвобождения  $Ca^{2+}$  из СР была значительно снижена, а диастолический  $Ca^{2+}$  и содержание  $Ca^{2+}$  в СР были увеличены в миоцитах *Trdn*-/- по сравнению с *Trdn*+/+ миоцитами. Стоит отметить, что у мышей *Trdn*-/- структурный анализ указывает на гораздо более слабую ассоциацию *Casq2* с комплексом *RyR2*. Это может способствовать снижению скорости диффузии  $Ca^{2+}$  в просвете СР и высвобождения  $Ca^{2+}$ , на-

блюдаемого в миоцитах [41]. В миокарде мышей, дефицитных по гену джунктина, не выявлено каких-либо значительных изменений уровней *RyR*, триады или кальсеквестрина, а также в активности транспорта  $Ca^{2+}$  по сравнению с диким типом. Но в миоцитах *Asph*-/- амплитуда индуцированного кофеином высвобождения  $Ca^{2+}$  была увеличена, что указывает на более высокое содержание  $Ca^{2+}$  СР, а время высвобождения  $Ca^{2+}$  было сокращено. В то же время у трансгенных мышей со сверхэкспрессией джунктина выявлены противоположные эффекты, т.е. сниженная сократительная функция. Важно отметить, что животные *Asph*-/- быстро погибали из-за аритмий, вызванных спонтанным высвобождением ионов  $Ca^{2+}$  из СР [42].

Для гена *RYR2* и гена *CASQ2* описаны варианты, сопряженные с нарушениями ритма сердца [3]. В связи с этим вполне ожидаемо, что и для гена *TRDN* были обнаружены варианты, носительство которых оказалось ассоциировано с риском развития аритмий и внезапной сердечной смерти [36]. Так, выявлены варианты гена *TRDN* (табл. 2), являющиеся основой для развития катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии (КПЖТ) [43, 44]. Так, один из этих вариантов – миссенс-мутация T59R (с.176C<G в экзоне 2) – влияет на стабильность белка, а другой – нонсенс-мутация Q205X (с.613C>T в экзоне 8) – приводит к преждевременной терминации синтеза белка. Также описана делеция (с.53\_56delACAG) в экзоне 2 гена *TRDN*, вызвавшая сдвиг рамки считывания у двухлетнего пациента, умершего от остановки сердца из-за КПЖТ. Авторы, описавшие варианты гена *TRDN*, у этих же пациентов пред-

приняли анализ структуры гена *ASPH*, кодирующего джунктин, но каких-либо вариантов, связанных с тахикардией, им обнаружить не удалось [43]. Обнаружена ассоциация варианта rs361508 в 3'-нетранслируемой области гена *TRDN* с риском внезапной сердечной смерти у пациентов с ХСН. Предположительно данный вариант может приводить к снижению экспрессии гена или к изменению связи с другими белками-партнерами. В рамках этой же работы проводился анализ вариантов rs4507756, rs7003147, rs6759 гена *ASPH*, но для них не выявлено связи с внезапной сердечной смертью [45].

Таким образом, исследование генов  $Ca^{2+}$ -транспортирующей системы СР кардиомиоцитов может способствовать выявлению лиц с повышенным риском сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти. Однако особенности в экспрессии генов *TRDN* и *ASPH* и соответствующих белков у людей, в том числе в условиях патологии, по-прежнему остаются малоизученными. Исследования на биоптатах сердца человека могли бы прояснить, какие изменения в уровне экспрессии наиболее значимо влияют на функцию  $Ca^{2+}$ -транспортирующей системы СР и риск неблагоприятного течения ХСН.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре представлены данные исследований, посвященных изучению генов, кодирующих фосфолампан, триадин и джунктин, в контексте сократительной функции миокарда и ее нарушений. В частности, показаны результаты, указывающие на значимую роль изменений структуры и экспрессии генов *PLN*, *TRDN* и *ASPH* в обеспечении нормальной работы  $Ca^{2+}$ -транспортирующей системы СР и развитии сердечной недостаточности и аритмий.

Обзор подготовлен в рамках НИР НИИ кардиологии АААА-А15-115123110026-3-0.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н. и др.* Оценка роли полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы-3 в развитии хронической сердечной недостаточности // *Терапевтический архив*. 2015. Т. 87. № 4. С. 8–12. <https://doi.org/10.17116/terarkh20158748-12>
2. *Свеклина Т.С., Шустов С.Б., Козлов В.А. и др.* Протеомный анализ в диагностике хронической сердечной недостаточности с нормальной фракцией выброса // *Вестник Северо-Западного гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова*. 2019. Т. 11. № 2. С. 79–90. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201911279-90>
3. *Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Кондратьева Д.С. и др.* Роль полиморфных вариантов генов  $Ca^{2+}$ -АТФазы 2А (АТР2А2), рианодиновых рецепторов (RYR2) и кальсеквестрина (CASQ2) в развитии сердечной недостаточности // *Генетика*. 2018. Т. 54. № 6. С. 597–602. <https://doi.org/10.7868/S0016675818060024>
4. *Faggioni M., Knollmann B.C.* Calsequestrin 2 and arrhythmias // *Am. J. Physiol.-Heart and Circulatory Physiol.* 2012. V. 302. № 6. P. H1250–H1260. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00779.2011>
5. *Dulhunty A.F., Beard N.A., Hanna A.D.* Regulation and dysregulation of cardiac ryanodine receptor (RyR2) open probability during diastole in health and disease // *J. Gen. Physiol.* 2012. V. 140. № 2. P. 87–92. <https://doi.org/10.1085/jgp.201210862>
6. *Salazar-Cantú A., Pérez-Treviño P., Montalvo-Parra D. et al.* Role of SERCA and the sarcoplasmic reticulum calcium content on calcium waves propagation in rat ventricular myocytes // *Archiv. Biochem. Biophys.* 2016. V. 604. P. 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.05.018>
7. *Zarain-Herzberg A., García-Rivas G., Estrada-Avilés R.* Regulation of SERCA pumps expression in diabetes // *Cell Calcium*. 2014. V. 56. № 5. P. 302–310. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2014.09.005>
8. *Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Кондратьева Д.С. и др.* Экспрессия гена  $Ca^{2+}$ -АТФазы SERCA2a (АТР2А2) и гена рианодиновых рецепторов (RYR2) у больных хронической сердечной недостаточностью // *Генетика*. 2020. Т. 56. № 7. С. 819–825. <https://doi.org/10.31857/S0016675820070103>
9. *Bers D.M.* Macromolecular complexes regulating cardiac ryanodine receptor function // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2004. V. 37. № 2. P. 417–429. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2004.05.026>
10. *Asahi M., Otsu K., Nakayama H. et al.* Cardiac-specific overexpression of sarcolipin inhibits sarco(endo)plasmic reticulum  $Ca^{2+}$  ATPase (SERCA2a) activity and impairs cardiac function in mice // *PNAS*. 2004. V. 101. № 25. P. 9199–9204. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402596101>
11. *Shemarova I.V., Nesterov V.P.* Evolution of  $Ca^{2+}$ -signaling mechanisms: the role of  $Ca^{2+}$  in regulation of specialized cardiomyocyte functions in chronic heart diseases // *J. Evol. Biochem. and Physiol.* 2014. V. 50. № 6. P. 420–427. <https://doi.org/10.1134/S0022093014060027>
12. *Park W.J., Oh J.G.* SERCA2a: a prime target for modulation of cardiac contractility during heart failure // *BMB Reports*. 2013. V. 46. № 5. P. 237–243. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2013.46.5.077>
13. *Yokoe S., Asahi M.* Phospholamban is downregulated by pVHL-mediated degradation through oxidative stress in failing heart // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. № 11. P. 2232. <https://doi.org/10.3390/ijms18112232>
14. *Fujii J., Zarain-Herzberg A., Willard H.F. et al.* Structure of the rabbit phospholamban gene, cloning of the human cDNA, and assignment of the gene to human

- chromosome 6 // *The J. Biol. Chem.* 1991. V. 266. P. 11669–11675.
15. *Otsu K., Fujii J., Periasamy M. et al.* Chromosome mapping of five human cardiac and skeletal muscle sarcoplasmic reticulum protein genes // *Genomics*. 1993. V. 17. № 2. P. 507–509. <https://doi.org/10.1006/geno.1993.1357>
  16. *McTiernan C.F., Frye C.S., Lemster B.H. et al.* The human phospholamban gene: structure and expression // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1999. V. 31. № 3. P. 679–692. <https://doi.org/10.1006/jmcc.1998.0904>
  17. *Luo W., Grupp I.L., Harrer J. et al.* Targeted ablation of the phospholamban gene is associated with markedly enhanced myocardial contractility and loss of beta-agonist stimulation // *Circ. Res.* 1994. V. 75. № 3. P. 401–409. <https://doi.org/10.1161/01.RES.75.3.401>
  18. *Haghighi K., Kolokathis F., Pater L. et al.* Human phospholamban null results in lethal dilated cardiomyopathy revealing a critical difference between mouse and human // *J. Clin. Invest.* 2003. V. 111. № 6. P. 869–876. <https://doi.org/10.1172/JCI17892>
  19. *Vanderheyden M., Mullens W., Delrue L. et al.* Myocardial gene expression in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy responders versus nonresponders // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. V. 51. № 2. P. 129–136. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.087>
  20. *Schmitt J.P., Kamisago M., Asahi M. et al.* Dilated cardiomyopathy and heart failure caused by a mutation in phospholamban // *Science*. 2003. V. 299. № 5611. P. 1410–1413. <https://doi.org/10.1126/science.1081578>
  21. *Ha K.N., Masterson L.R., Hou Z. et al.* Lethal Arg9Cys phospholamban mutation hinders Ca<sup>2+</sup>-ATPase regulation and phosphorylation by protein kinase A // *PNAS*. 2011. V. 108. № 7. P. 2735–2740. <https://doi.org/10.1073/pnas.1013987108>
  22. *Haghighi K., Kolokathis F., Gramolini A.O. et al.* A mutation in the human phospholamban gene, deleting arginine 14, results in lethal, hereditary cardiomyopathy // *PNAS*. 2006. V. 103. № 5. P. 1388–1393. <https://doi.org/10.1073/pnas.0510519103>
  23. *Haghighi K., Chen G., Sato Y. et al.* A human phospholamban promoter polymorphism in dilated cardiomyopathy alters transcriptional regulation by glucocorticoids // *Hum. Mutat.* 2008. V. 29. № 5. P. 640–647. <https://doi.org/10.1002/humu.20692>
  24. *Minamisawa S., Sato Y., Tatsuguchi Y. et al.* Mutation of the phospholamban promoter associated with hypertrophic cardiomyopathy // *Biochem. Biophys. Res. Communicat.* 2003. V. 304. № 1. P. 1–4. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)00526-6](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)00526-6)
  25. *Medin M., Hermida-Prieto M., Monserrat L. et al.* Mutational screening of phospholamban gene in hypertrophic and idiopathic dilated cardiomyopathy and functional study of the PLN –42C>G mutation // *Eur. J. Heart Failure*. 2007. V. 9. № 1. P. 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.04.007>
  26. *Li Z., Chen P., Xu J. et al.* A PLN nonsense variant causes severe dilated cardiomyopathy in a novel autosomal recessive inheritance mode // *Intern. J. Cardiol.* 2019. V. 279. P. 122–125. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.12.075>
  27. *Karakikes I., Stillitano F., Nonnenmacher M. et al.* Correction of human phospholamban R14del mutation associated with cardiomyopathy using targeted nucleases and combination therapy // *Nat. Commun.* 2015. № 6. P. 6955. <https://doi.org/10.1038/ncomms7955>
  28. *Wu X., Li R., Fu F. et al.* Chromosome microarray analysis in the investigation of children with congenital heart disease // *BMC Pediatr.* 2017. № 17. Article 117. <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0863-3>
  29. *Mademont-Soler I., Mates J., Yotti R. et al.* Additional value of screening for minor genes and copy number variants in hypertrophic cardiomyopathy // *PLoS One*. 2017. V. 12. № 8. e0181465. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181465>
  30. *Chopra N., Knollmann B.C.* Triadin regulates cardiac muscle couplon structure and microdomain Ca<sup>2+</sup> signalling: a path towards ventricular arrhythmias // *Cardiovascular Res.* 2013. V. 98. № 2. P. 187–191. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt023>
  31. *Taske N.L., Eyre H.J., O'Brien R.O. et al.* Molecular cloning of the cDNA encoding human skeletal muscle triadin and its localisation to chromosome 6q22–6q23 // *FEBS J.* 1995. V. 233. № 1. P. 258–265. [https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1995.258\\_1.x](https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1995.258_1.x)
  32. *Thevenon D., Smida-Rezgui S., Chevessier F. et al.* Human skeletal muscle triadin: gene organization and cloning of the major isoform, Trisk 51 // *Biochem. Biophys. Res. Communicat.* 2003. V. 303. № 2. P. 669–675. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)00406-6](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)00406-6)
  33. *Marty I., Faur'e J., Fourest-Lieuvain A. et al.* Triadin: what possible function 20 years later? // *J. Physiol.* 2009. V. 587. № 13. P. 3117–3121. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.171892>
  34. *Treves S., Feriotto G., Moccagatta L. et al.* Molecular cloning, expression, functional characterization, chromosomal localization, and gene structure of junctate, a novel integral calcium binding protein of sarco(endo)plasmic reticulum membrane // *The J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 39555–39568. <https://doi.org/10.1074/jbc.M005473200>
  35. *Dinchuk J.E., Focht R.J., Kelley J.A. et al.* Absence of post-translational aspartyl β-hydroxylation of epidermal growth factor domains in mice leads to developmental defects and an increased incidence of intestinal neoplasia // *The J. Biol. Chem.* 2001. V. 277. P. 12970–12977. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110389200>
  36. *Wleklinski M.J., Kannankeril P.J., Knollmann B.C.* Molecular and tissue mechanisms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *The J. Physiology*. 2020. V. 598. № 14. P. 2817–2834. Online Ver. <https://doi.org/10.1113/JP276757>
  37. *Kirchhof P., Klimas J., Fabritz L. et al.* Stress and high heart rate provoke ventricular tachycardia in mice expressing triadin // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2007. V. 42. № 5. P. 962–971. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2007.02.012>

38. Kirchhefer U., Neumann J., Baba H.A. et al. Cardiac hypertrophy and impaired relaxation in transgenic mice overexpressing triadin 1 // *The J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. P. 4142–4149.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M006443200>
39. Zhang L., Salgado-Somoza A., Vausort M. et al. A heart-enriched antisense long non-coding RNA regulates the balance between cardiac and skeletal muscle triadin // *Biochim. Biophys. Acta (BBA) – Mol. Cell Res.* 2018. V. 1865. № 2. P. 247–258.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.11.002>
40. Knollmann B.C. New roles of calsequestrin and triadin in cardiac muscle // *The J. Physiology.* 2009. V. 587. № 13. P. 3081–3087.  
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.172098>
41. Chopra N., Yang T., Asghari P. et al. Ablation of triadin causes loss of cardiac Ca<sup>2+</sup> release units, impaired excitation–contraction coupling, and cardiac arrhythmias // *PNAS.* 2009. V. 106. № 18. P. 7636–7641.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0902919106>
42. Yuan Q., Fan G., Dong M. et al. Sarcoplasmic reticulum calcium overloading in junctin deficiency enhances cardiac contractility but increases ventricular automaticity // *Circulation.* 2007. V. 115. P. 300–309.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.654699>
43. Roux-Buisson N., Cacheux M., Fourest-Lieuvain A. et al. Absence of triadin, a protein of the calcium release complex, is responsible for cardiac arrhythmia with sudden death in human // *Hum. Mol. Genet.* 2012. V. 21. № 12. P. 2759–2767.  
<https://doi.org/10.1093/hmg/dds104>
44. Rooryck C., Kyndt F., Bozon D. et al. New family with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia linked to the triadin gene // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2015. V. 26. № 10. P. 1146–1150.  
<https://doi.org/10.1111/jce.12763>
45. Liu Z., Liu X., Yu H. et al. Common variants in *TRDN* and *CALM1* are associated with risk of sudden cardiac death in chronic heart failure patients in chinese Han population // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 7. P. e0132459.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132459>
46. Altmann H.M., Tester D.J., Will M.L. et al. Homozygous/compound heterozygous triadin mutations associated with autosomal-recessive long-QT syndrome and pediatric sudden cardiac arrest. Elucidation of the triadin knockout syndrome // *Circulation.* 2015. V. 131. P. 2051–2060.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015397>

## Role of Phospholamban (*PLN*), Triadin (*TRDN*), and Junctin (*ASPH*) Genes in the Development of Contractive Myocardial Dysfunction

E. F. Muslimova<sup>a,\*</sup>, T. Yu. Rebrova<sup>a</sup>, D. S. Kondratieva<sup>a</sup>, and S. A. Afanasiev<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,  
Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634012 Russia

\*e-mail: muslimovef@yandex.ru

The review covers studies evaluating the role of genes and proteins of phospholamban (*PLN*), triadin (*TRDN*), and junctin (*ASPH*) in the development of contractile myocardial dysfunction. The results reflecting the effect of changes in the structure and expression of these genes on the functioning of the Ca<sup>2+</sup> transporting system of the cardiomyocytes' sarcoplasmic reticulum are presented.

**Keywords:** heart failure, phospholamban, triadin, junctin, gene expression, polymorphic variants.