

УДК 577.352.4

РОЛЬ МАЛЫХ G-БЕЛКОВ В РЕГУЛЯЦИИ ИОННЫХ КАНАЛОВ

© 2020 г. А. В. Карпушев^а, *, В. Б. Михайлова^а, **, Д. В. Абрамочкин^б, ***

^аНациональный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Москва, Россия

^бМосковский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*e-mail: akarpushev@yandex.ru

**e-mail: hastar.teerend@yandex.ru

***e-mail: abram340@mail.ru

Поступила в редакцию 08.08.2019 г.

После доработки 05.09.2019 г.

Принята к публикации 20.10.2019 г.

Малые G-белки играют важную роль в основных клеточных процессах, включая дифференцировку, клеточное деление, динамику цитоскелета, мембранный и белковый транспорт. Присутствуя во всех эукариотических клетках и являясь ключевыми ферментами сигнальных каскадов, малые G-белки связывают рецепторы различных регуляторных факторов с множеством эффекторных молекул, среди которых важное место занимают ионные каналы. В обзоре приведены данные по функциональному взаимодействию малых G-белков Ras, Rho и Rab семейств с различными ионными каналами.

Ключевые слова: малые G-белки, ионные каналы, Ras, Rho, Rab

DOI: 10.31857/S0301179820010063

ВВЕДЕНИЕ

Малые G-белки, также известные как малые или мономерные ГТФазы (гуанозин трифосфатазы), составляют суперсемейство, носящее название Ras (**Rat sarcoma**), данное по первым членам, Ras протоонкогенам, обнаруженным в начале 1980-х [79]. Малые G-белки образуют разветвленные сигнальные сети, активируемые различными внешними экстраклеточными факторами, и могут опосредовать высокоспецифичные клеточные ответы благодаря наличию множества эффекторов. Малые G-белки являются ключевыми регуляторами большинства процессов в клетке, включая дифференцировку, пролиферацию, динамику и транспорт везикул и органелл, ядерную динамику и регуляцию цитоскелета [79]. Как одноклеточные, так и многоклеточные эукариотические организмы экспрессируют гены суперсемейства Ras белков. На сегодняшний день малые G-белки обнаружены во всех эукариотических клетках, а у человека выявлено 167 малых ГТФаз [62, 81]. В соответствии со структурным и функциональным сходством малые G-белки подразделяются на пять основных семейств: Ras (совпадает с на-

званием всего суперсемейства), Rho, Rab, Arf и Ran [122]. Белки семейства Ras в основном регулируют экспрессию генов, белки семейства Rho участвуют как в реорганизации цитоскелета так и в экспрессии генов, члены семейств Rab и Arf регулируют внутриклеточный везикулярный транспорт, а белки семейства Ran регулируют нуклеоцитоплазматический транспорт во время фаз G1, S и G2 клеточного цикла и организацию микротрубочек во время фазы M [109].

Малые G-белки состоят из одной полипептидной цепи молекулярной массой 20-25 кДа, гомологичной альфа-субъединице гетеротримерных G-белков, и демонстрируют высокоаффинное связывание с ГДФ и ГТФ, а также обладают слабой собственной гидролитической ГТФ/ГДФ активностью [13]. Таким образом, малые ГТФазы, функционируя как ГТФ/ГДФ-регулируемые молекулярные “выключатели”, могут находиться в двух состояниях: “включенном” ГТФ-связанном или “выключенном” ГДФ-связанном. ГТФ-связанная форма является активной, т.е. обладающей высоким сродством к эффекторным молекулам, в то время как ГДФ-связанная форма инактивирована [9, 80]. Контроль цикла активации/инактивации малых G-белков требует участия положительных и отрицательных регуляторных факторов.

Сокращения: ГДФ – гуанозиндифосфат; ГТФ – гуанозинтрифосфат; ПД – потенциал действия; ФП – фибрилляция предсердий.

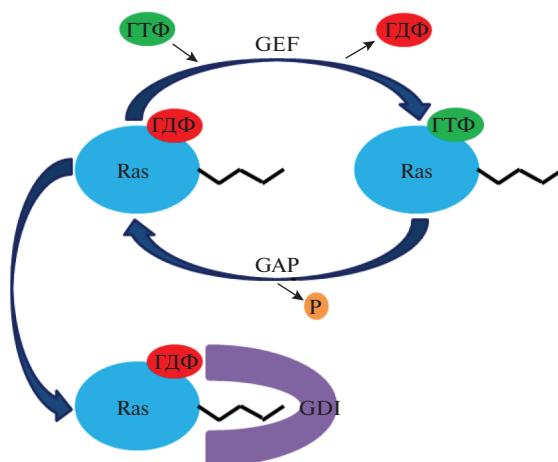


Рис. 1. Схема активации/инактивации малых G-белков суперсемейства Ras. GEF (guanine nucleotide exchange factor) – фактор обмена гуаниновых нуклеотидов, GAP (GTPase-activating protein) – активатор ГТФазной активности, GDI (guanine nucleotide dissociation inhibitor) – ингибитор диссоциации гуаниновых нуклеотидов, ГДФ – гуанозиндифосфат, ГТФ – гуанозинтрифосфат. GEF активирует малый G-белок, катализируя замену ГДФ на ГТФ. GAP активирует гидролиз ГТФ и приводит малый G-белок в неактивное состояние. GDI поддерживает малый G-белок в неактивном состоянии.

Степень и продолжительность нахождения в активной форме определяется взаимодействием с тремя типами факторов: факторы обмена гуаниновых нуклеотидов (guanine nucleotide exchange factors, GEFs), белки-активаторы ГТФазной активности (GTPase-activating proteins, GAPs) и ингибиторы диссоциации гуаниновых нуклеотидов (guanine nucleotide dissociation inhibitors, GDIs) (рис. 1) [15, 63, 113].

GEFs катализируют замену ГДФ на ГТФ, что приводит к активации малых ГТФаз [95]. GEFs являются связующим звеном между мембранными рецепторами нейротрансмиттеров, цитокинов, различных факторов роста и малыми G-белками [16, 63]. Поскольку малые G-белки имеют низкий уровень собственной каталитической активности, для гидролиза ГТФ необходимо взаимодействие с GAPs. В нативном состоянии GAPs находятся в свернутой, автоингибированной конформации, что ограничивает доступность каталитического сайта. GAPs контролируются несколькими различными механизмами, включая фосфорилирование/дефосфорилирование, липид-белковое или белок-белковое взаимодействия и деградацию/ресинтез [58, 60, 61]. Взаимодействие с GDIs поддерживает малые ГТФазы в неактивном состоянии [22]. Большинство малых G-белков содержат модифицированный липидами С-конец, который локализует их на клеточной мембране. Самый важный эффект GDIs – это их способность контактировать с пренилированным С-концом и отрывать от мембраны ГДФ-связанные малые ГТФазы, со-

храняя их в инактивированной форме в цитозоле путем защиты гидрофобного липидного хвоста от водного растворителя [16, 31, 41, 57, 64]. Цитозольная фракция GDI-связанных малых G-белков защищена от замены гуаниновых нуклеотидов ГДФ/ГТФ белками GEFs [20]. Диссоциация комплекса GDI с малой ГТФазой является необходимым условием для GEF- и GAP-опосредованной регуляции активности малых G-белков. Сигнальные молекулы, включая Src киназу, протеинкиназу С (PKC) и протеинкиназу А (PKA), являются регуляторами GEFs и влияют на сродство последних к малым G-белкам [98]. Стабильность и субклеточная локализация малых G-белков регулируется также посттрансляционными модификациями, такими как фосфорилирование или убиквитинирование [1].

Малые G-белки локализуются либо в цитозоле, либо на цитоплазматической или внутриклеточных мембранах. Обычно, представители каждого из семейств малых G-белков локализуются на определенном типе мембран [109]. Например, белки Ras семейства локализуются на цитоплазматической поверхности клеточной мембраны. Эта локализация обусловлена посттрансляционным липидированием (пренилирование) и протеолизом [23]. Rho белки, напротив, динамически перемещаются между плазмолеммой и цитозолем. Большинство Rab белков посредством геранилгеранилирования мотивов Cys-X-Cys и Cys-Cys локализуются на цитоплазматических поверхностях клеточной мембраны или на мембранах внутри-

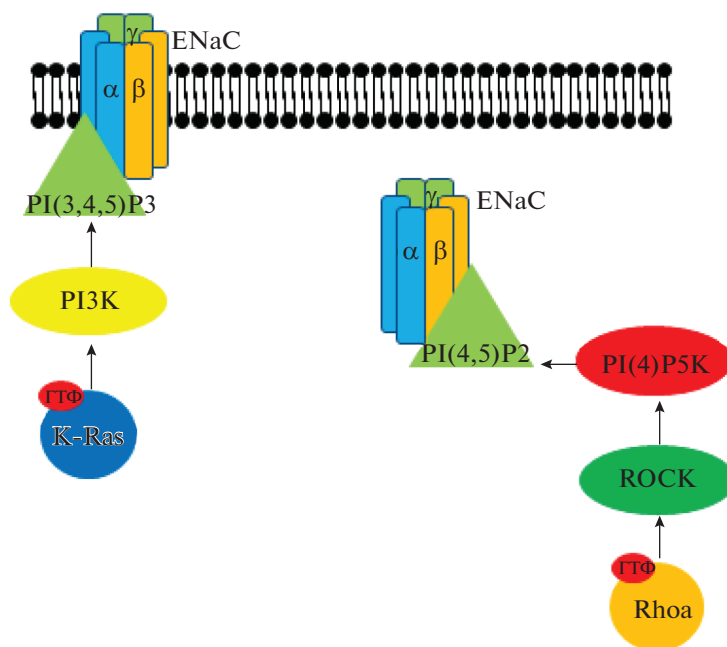


Рис. 2. Схема регуляции активности эпителиального натриевого канала ENaC (epithelial sodium channel) малыми G-белками K-Ras и RhoA. PI3K (phosphoinositide 3-kinase) – фосфоинозитид-3-киназа, PI(4)P5K (phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase) – фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназа, ROCK – Rho киназа, PI(3,4,5)P3 – фосфатидилинозитол (3,4,5)-трифосфат, PI(4,5)P2 – фосфатидилинозитол (4,5)-дифосфат, ГТФ – гуанозинтрифосфат. K-Ras повышает вероятность открытого состояния ENaC через PI3K-зависимый сигнальный путь и PI(3,4,5)P3. RhoA увеличивает экспрессию ENaC на клеточной мембране через сигнальный путь, включающий в себя последовательно ROCK, PI(4)P5K и PI(4,5)P2.

клеточных компартментов. Белки Arg также взаимодействуют с различными мембранами, а малые G-белки семейства Rap перемещаются между цитозолем и ядром через комплексы ядерных пор [109].

Взаимодействие малых G-белков с эффекторами приводит к изменению в активности последних. За прошедшие два десятилетия накопилось большое количество данных о том, что ионные каналы являются одними из конечных эффекторов малых G-белков. Сигнальные пути с участием малых G-белков могут модулировать активность широкого спектра мембранных ионных каналов. Регуляция токов ионных каналов обуславливается двумя фундаментальными механизмами: изменением вероятности открытого состояния одиночных каналов и изменением общего количества каналов на мембране. Первый механизм связан с контролем воротного аппарата ионного канала. Второй механизм может регулироваться как на уровне экспрессии генов, так и на уровне транспорта и локализации белковых субъединиц на наружной мембране или их интернализации. Малые G-белки могут участвовать на всех этапах контроля активности ионных каналов. Например, для

эпителиального натриевого канала ENaC (epithelial sodium channel) показано, что K-Ras повышает вероятность открытого состояния канала, а RhoA увеличивает экспрессию канала на клеточной мембране (рис. 2) [76]. При этом нет данных об эффектах малых G-белков на селективность ионных каналов.

В некоторых случаях малые ГТФазы непосредственно взаимодействуют с ионными каналами, в других регуляция опосредуется промежуточными сигнальными белками. Например, Rab11a напрямую связывается с эпителиальными Ca^{2+} каналами транзитного рецепторного потенциала ванилоидного подсемейства TRPV5 и TRPV6 (Transient Receptor Potential channel Vanilloid subfamily) [114], а Rem ГТФаза образует регуляторный комплекс со вспомогательной бета-субъединицей $Ca_v\beta$ кальциевого канала $Ca_v1.2$ [28]. Точно так же RhoA физически связывается с N-концом калиевого канала $K_v1.2$ [18]. В то же время K-Ras и RhoA усиливают активность ENaC через сигнальные пути фосфоинозитид-3-киназы PI3K (phosphoinositide 3-kinase) и фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназы PI(4)P5K (phosphatidyli-

inositol-4-phosphate 5-kinases) (рис. 2) [75, 76]. Rac1 обеспечивает быстрое встраивание в цитоплазматическую мембрану неселективного катионного канала TRPC5 (Transient Receptor Potential channel Canonical subfamily) посредством стимуляции PI(4)P5K [7].

РЕГУЛЯЦИЯ ИОННЫХ КАНАЛОВ МАЛЫМИ G-БЕЛКАМИ СЕМЕЙСТВА RAS

Гены Ras были впервые идентифицированы как онкогены саркомы при исследовании ретровирусов, выделенных из крыс [24]. Семейство Ras состоит из 36 членов [122]. Белки семейства Ras инициируют целую сеть внутриклеточных сигнальных путей. Наиболее изученный нисходящий сигнальный каскад включает митоген-активируемые протеинкиназы MAPKs (mitogen-activated protein kinases), в частности, регулируемые внеклеточными сигналами киназы ERK 1/2 (extracellular signal-regulated kinase) [130]. Ras ГТФазы могут напрямую связываться и активировать серин/треониновую протеинкиназу Raf [25]. В свою очередь, активированная Raf-киназа фосфорилирует и активирует MEK1/2-киназу, последняя активирует ERK1/2-киназу. Активированная ERK1/2-киназа перемещается в клеточное ядро, где фосфорилирует транскрипционные факторы Ets семейства, что имеет результатом активацию Ets-регулируемых промоторов для индукции экспрессии генов [56, 109]. Rap1 может активировать ERK через b-Raf и p38MAPK [36, 50]. Кроме того Ras ГТФазы активируют Ral GDS, RIN1 и PI3K [10, 44, 96].

Активность белков Ras семейства регулируется факторами GAPs и GEFs. Остатки фосфотирозина рецептора эпидермального фактора роста EGFR (epidermal growth factor receptor) служат в качестве сайтов докинга для SH2 доменов адаптерных белков, таких как Grb2 (growth-factor-receptor-bound protein 2), который, в свою очередь, через SH3 домены рекрутирует Ras-GEF SOS для создания комплекса рецептор–адаптор–GEF, способного активировать Ras ГТФазы [109]. Рецепторы, не обладающие собственной тирозинкиназной активностью, могут также активировать Ras ГТФазы через Src-подобную тирозинкиназу или через лиганд-независимую активацию тирозинкиназных рецепторов [109]. Кроме того, рецепторы, сопряженные с гетеротримерными G-белками GPCRs (G-protein-coupled receptors), такие как мускариновые ацетилхолиновые рецепторы mAChRs (muscarinic acetylcholine receptors), альфа-адренергические рецепторы и рецепторы лизофосфатидной кислоты LPARs (ly-

sophosphatidic acid receptors) могут активировать белки семейства Ras [8, 40, 45, 65].

Передача сигналов, опосредуемая Ras малыми G-белками, может влиять на активность ионных каналов клеточной мембраны. В ряде работ показано, что K-RasA повышает активность ENaC [101, 102]. В эпителии собирательных трубочек почек альдостерон, контролируя экспрессию генов, повышает активность малого G-белка K-Ras [42, 69, 99, 100, 105]. K-Ras усиливает активность ENaC за счет увеличения вероятности открытого состояния канала через PI3K-зависимый сигнальный путь (рис. 2) [69, 101, 102]. Непосредственно с ионным каналом взаимодействует продукт киназы фосфатидилинозитол (3,4,5)-трифосфата PI(3,4,5)P3. Эффект K-Ras на ENaC блокируется ингибитором фермента PI3K вортманнином и имитируется при гиперэкспрессии активной PI3K. Реабсорбция ионов Na⁺ через канал ENaC в дистальном отделе нефрона почки является ключевым фактором регуляции объема циркулирующей в организме жидкости и давления крови в сосудах [3, 94, 97, 106]. Таким образом, K-Ras-зависимая регуляция канала ENaC определяет системный баланс Na⁺ и артериального давления [2].

Воздействие малых G-белков на активность ионных каналов может иметь различный характер в зависимости от типа канала. Например, Ras через MAPK-зависимый сигнальный каскад является негативным регулятором K⁺ канала входящего выпрямления IRK1 (inward-rectifier potassium channel), экспрессированного в клетках линии эмбриональных почек человека НЕК-293 (Human Embryonic Kidney). Активный Ras снижает K⁺ ток I_{K1}, уменьшая количество каналов IRK1 на поверхности клеточной мембраны. Эффект обусловлен нарушением внутриклеточной транспортировки ионного канала без изменений биофизических характеристик и не затрагивает транскрипционного уровня [34]. Однако Ras увеличивает активность Ca²⁺ канала T-типа в нейронах спинальных ганглиев куриного эмбриона [38].

Точная доставка каналов в соответствующий мембранный домен является важным аспектом регуляции активности ионных каналов. Поддержание адекватного уровня экспрессии на клеточной мембране функционально активных ионных каналов представляет собой динамический процесс, определяемый балансом anterograde (экзоцитоз, рециркуляция) и retrograde (интернализация) транспортов. Локализация и стабилизация ионных каналов на мембране регулируется белками-партнерами и вспомогательными субъ-

единицами каналов. Малые G-белки подсемейства RGK (Rad, Rem, Rem2, kir/Gem, Ras-related protein) напрямую связываются с бета-субъединицей Ca^{2+} канала L-типа и, регулируя экспрессию ионного канала на клеточной поверхности, снижают активность $Ca_v1.2$ [5, 28, 29]. Beguin и соавторы обнаружили, что трафик Ca^{2+} канала L-типа и, следовательно, характеристика Ca^{2+} тока регулируются малым G-белком kir/Gem подсемейства RGK, который был идентифицирован как партнер вспомогательной бета-субъединицы канала [5]. Взаимодействие kir/Gem с бета-субъединицей ингибировало сборку последней с альфа-субъединицей канала, и как следствие препятствовало экспрессии канала на клеточной поверхности. Прямое взаимодействие белков продемонстрировала коиммунопреципитация Rem и Rad с $Ca_v\beta_{2a}$ экспрессированных в клетках HEK-293 [29]. Также экспрессия Rem в клетках линии мышечных миоцитов C2C12 ингибировала активность Ca^{2+} канала L-типа [29]. При этом, Rem не влияет на активность Ca^{2+} канала T-типа $Ca_v3.2$, не требующего вспомогательной бета-субъединицы для генерации ионного тока. Кроме того Rem2 подавляет активность Ca^{2+} канала N-типа $Ca_v2.2$ в нейронах спинальных ганглиев и симпатических нейронах паравентральных ганглиев крысы, не влияя на плотность каналов на клеточной мембране [19].

Немаловажным значением Ras белков является их участие в регуляции сократительной функции миокарда и сердечного ритма. Было показано, что конститутивно-активный H-Ras-V12 уменьшает амплитуду тока Ca^{2+} канала L-типа в неонатальных желудочковых кардиомиоцитах крысы путем уменьшения экспрессии порообразующей субъединицы α_{1C} $Ca_v1.2$ через активацию Raf-MEK-ERK-зависимого сигнального пути [43]. Поскольку общей чертой всех членов подсемейства RGK является их способность мощно ингибировать Ca^{2+} каналы L-типа, активация RGK ГТФаз уменьшает систолическую функцию левого желудочка [70, 116, 125]. Кроме того, недавно было показано, что Rem предотвращает стимулирующее действие цАМФ-активируемой протеинкиназы (PKA) на Ca^{2+} канал L-типа, подтверждая физиологическую и/или патофизиологическую роль белков RGK в бета-адренергической регуляции сердечной функции [124]. Эта гипотеза также подтверждается наблюдением, что избыточная экспрессия Rad элиминирует бета-адренергические эффекты на Ca^{2+} ток L-типа [116]. Одним из преобладающих объяснений этого эффекта является то, что белки RGK препятствуют переносу

порообразующей субъединицы α_{1C} на сарколемму, возможно, путем буферизации эндогенных β -субъединиц (β_1 , β_2 и β_3), тем самым снижая поверхностную плотность сердечных Ca^{2+} каналов L-типа [5, 77]. Однако последние данные свидетельствуют, что Rem преимущественно подавляет ток Ca^{2+} канала L-типа, $Ca_v1.2$, снижая вероятность открытого состояния находящихся на клеточной поверхности каналов [124]. Таким образом, белки RGK используют различные механизмы и детерминанты для ингибирования Ca^{2+} тока канала L-типа.

В 1991 году была установлена связь между геном H-ras и клиническим фенотипом аритмогенного синдрома удлиненного интервала QT (LQTS) [52]. Поскольку Ras является негативным регулятором K^+ канала входящего выпрямления $K_{ir}2.1$ через MAPK-зависимый сигнальный каскад [34], Ras рассматривается как ген-кандидат для этой аутосомно-доминантной аритмии сердца. Трансгенные мыши с тамоксифен-индуцированной кардиоспецифичной экспрессией конститутивно-активного H-Ras-V12 демонстрировали постепенное развитие аритмии [82]. Записи электрокардиограммы указывали на остановку синоатриального узла, идиовентрикулярный ритм, желудочковую тахикардию, нарушение проводимости и ФП. Роль подсемейства RGK в регуляции сердечного ритма напрямую связана с их действием на Ca^{2+} канал L-типа. *In vivo* трансдукция белка Gem в левый желудочек сердца морской свинки приводила к значительному сокращению интервала QT вследствие снижения экспрессии Ca^{2+} канала L-типа и уменьшения длительности ПД [70]. Гиперэкспрессия Gem в атриовентрикулярном узле свиньи удлиняла интервал PR, что указывает на замедление атриовентрикулярной проводимости, а также снижала на 20% частоту сокращений желудочков. В противоположность этому гиперэкспрессия доминантно-негативного мутанта S105N Rad у мышей приводила к удлинению интервала QT. Это было связано с повышенной экспрессией α_{1C} -субъединицы Ca^{2+} канала L-типа и, как следствие увеличенной длительностью ПД [125]. Также у мышей, экспрессирующих S105N Rad, наблюдались различные аритмии, такие как дисфункция синусового узла, атриовентрикулярная блокада и желудочковая экстрасистолия. Белки Rap и Ras оказывают противоположные действия на K^+ токи предсердий. Введение в субнаномолярных концентрациях экзогенных Ras и Ras-GAP в изолированные клетки предсердий блокировало K^+ ток $I_{K,ACN}$, активируемый через M2-мускариновые рецепторы [127]. Этот эффект скорее обусловлен разобщением M2-рецептора и гетеротримерного

G-белка, а не изоляцией G-белка от ионного канала [68]. Скрининг ДНК-микрочипов у пациентов с ФП выявил *Rap1a* как ген, потенциально участвующий в патологическом процессе. Экспрессия *Rap1a* отрицательно коррелирует с клиническим фенотипом ФП [53]. Интересно, что *Rap1a* противодействует способности *Ras* и *Ras-GAP* ингибировать ацетилхолин-зависимый K^+ ток $I_{K,ACH}$ [128]. Также *Ras* и *Rap1* являются антагонистами в регуляции потенциал-зависимых Na^+ каналов в клетках гибрида нейробластомы и глиомы NG108-15 [46], НМДА- (*N-methyl-D-aspartic acid*, NMDA) и АМРА-рецепторов (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, АМРА) глутаматергической синаптической передачи в органотипической культуре гипокампальных нейронов крыс [47]. *Ras* опосредует синаптическую потенциацию, регулируя доставку АМРА-рецепторов. Напротив, *Rap* опосредует синаптическую депрессию, удаляя АМРА-рецепторы [134].

Таким образом, *Ras* ГТФазы модулируют активность ионных каналов, оказываются вовлеченными в регуляцию различных физиологических и патофизиологических процессов в сердечной, нервной и выделительной системах организма.

РЕГУЛЯЦИЯ ИОННЫХ КАНАЛОВ МАЛЫМИ G-БЕЛКАМИ RHO СЕМЕЙСТВА

В середине 1980-х Madaule и Axel [66] идентифицировали первый гомолог *Ras* в морском моллюске *Aplysia* и назвали его *Rho* (**R**as **h**omologous). В настоящее время известно 23 члена *Rho* семейства [39, 71]. Наиболее изученными членами *Rho* семейства являются *RhoA*, *Rac1* и *Cdc42*. *Rho* ГТФазы контролируя внутриклеточную динамику полимеризации F-актина, оказываются задействованными в широком спектре клеточных процессов, включая пролиферацию клеток, дифференцировку, адгезию, секрецию, транскрипцию генов и клеточный цикл [12, 21, 35, 73, 118, 131]. К настоящему времени идентифицировано более 30 потенциальных эффекторов *Rho*, *Rac* и *Cdc42* [9]. Показано, что передача сигналов *Rho* ГТФаз модулирует активность нескольких классов ионных каналов, включая K^+ каналы $K_v1.2$, $K_{ir}2.1$ и *ERG*, Ca^{2+} каналы и эпителиальные Na^+ каналы, а также неселективный катионный канал *TRPC5*, Ca^{2+} каналы *TRPV5/6* и потенциал-зависимый Na^+ канал $Na_v1.5$ [18, 27, 32, 48, 59, 75, 103, 107, 123].

Подобно другим малым G-белкам, *Rho* ГТФазы действуют как ГТФ/ГДФ-зависимые молекулярные переключатели. В ГТФ-связанном состоя-

нии *Rho* ГТФазы взаимодействуют с эффекторными молекулами, такими как *Rho* киназа (*ROCK*), *WASP*, *PI(4)P5K* и *PI3K*. *RhoA*, *Rac1*, а также *ROCK*, активируя *PI(4)P5K*, увеличивают синтез фосфатидилинозитол (4,5)-дифосфата *PI(4,5)P2* [87, 119, 120, 126]. *Rac* и *Cdc42* также взаимодействуют с *PI3K* и увеличивают образование *PI(3,4,5)P3* [11, 112, 133]. Посредством фосфолипидных вторичных мессенджеров и адаптерных белков *Rho* ГТФазы контролируют везикулярный транспорт, влияя как на эндоцитоз, так и на экзоцитоз [54, 78, 83, 110].

Эффект *RhoA* на *ENaC* аналогичен эффекту *K-Ras*, в том смысле, что они оба увеличивают активность канала. Однако пути передачи сигнала и механизмы активации значительно различаются [76]. *K-Ras* повышает вероятность открытого состояния канала, тогда как *RhoA* увеличивает экспрессию канала на клеточной мембране. *RhoA* активирует *ENaC*, иницируя быструю транслокацию и встраивание канала в цитоплазматическую мембрану через сигнальный каскад, включающий в себя последовательно *ROCK*, *PI(4)P5K* и *PI(4,5)P2* (рис. 2) [75, 103]. Интересно, что фосфолипиды служат сигнальными молекулами в обоих случаях: *PI(3,4,5)P3* при *K-Ras*-зависимой активации и *PI(4,5)P2* при *RhoA*-зависимой активации. Другой малый G-белок *Rho* семейства *Rac1*, также как и *RhoA*, значительно увеличивает активность *ENaC* как в эпителии собирательных трубочек почки, так и в клетках линии *CHO* (*Chinese hamster ovary*), экспрессирующих экзогенный канал [55]. Причем белки *WAVE1/2* также являются необходимыми компонентами *Rac1*-зависимого сигнального пути активации *ENaC*. Ни дикий тип *Cdc42*, ни постоянно активный мутант (*G12V*) не оказывают влияния на активность *ENaC*. *Rac1* способствует встраиванию *TRPC5* в плазматическую мембрану в клетках *HEK-293* [7]. Этот эффект на *TRPC5* является *ROCK*- и *PI(4)P5K*-зависимым, что еще раз указывает на то, что *PI(4,5)P2* играет роль ключевой сигнальной молекулы. *RhoA* подавляет цАМФ-зависимую транслокацию водного канала аквапорин-2 (*AQP2*) на апикальную мембрану эпителиальной выстилки почечных канальцев при помощи контроля организации актинового цитоскелета [110, 111].

Rho ГТФазы участвуют в регуляции сердечной деятельности. В исследованиях *in vivo* на трансгенных мышцах были проанализированы эффекты *Rho* белков на ионные каналы кардиомиоцитов. Гиперэкспрессия *RhoA* индуцировала выраженную дисфункцию синусового и атриовентрикулярного узлов, характеризующуюся снижением частоты сердечных сокращений, удлиненным

интервалом PR, атриовентрикулярной блокадой второй степени и ФП [84]. В то время как у контрольных мышей атропин вызывал положительный хронотропный эффект вследствие блокады мускариновых рецепторов, у трансгенных мышей этот эффект не наблюдался, т.е. атропин не устранял брадикардию, что можно объяснить тормозящим воздействием RhoA на $K_{ir}2.1$. Изолированные кардиомиоциты желудочка трансгенных мышей, гиперэкспрессирующих Rho GDI α демонстрировали 40% снижение плотности Ca^{2+} тока L-типа [129]. Эффект не был связан с изменением в количестве мРНК и белка Ca^{2+} канала. Экспрессия доминантно-негативной формы RhoA, но не доминантно-негативных Rac1 или Cdc42, имитировала эффект Rho GDI α , указывая на то, что ионный канал является конечным эффектором RhoA в миоцитах сердца. У мышей с гиперэкспрессией Rho GDI α также наблюдался прогрессирующий дефект атриовентрикулярной проводимости [121]. Однако, что удивительно, у трансгенных животных с гиперэкспрессией Rho GDI α желудочковая сократительная функция сохранялась.

RhoA также известен как ингибитор K^+ тока входящего выпрямления I_{K1} . В гетерологической экспрессионной системе клеток линии tsA201 конститутивно-активный RhoA ингибировал $K_{ir}2.1$, а доминантно-негативная форма RhoA устраняла эффект подавления $K_{ir}2.1$, опосредованный активацией мускариновых рецепторов [48]. Это предполагает участие RhoA в регуляции $K_{ir}2.1$ при активации мускариновых рецепторов. В другом случае конститутивно-активный Rac1 не оказывал влияния на K^+ ток канала $K_{ir}2.1$ реконструированного в клетках HEK-293, а доминантно-негативный Rac1 увеличивал K^+ ток [14]. Иммуногистохимическое окрашивание и блокада эффекта Rac1 мутантной формой динамина свидетельствуют о снижении уровня интернализации $K_{ir}2.1$ в ответ на экспрессию доминантно-негативного малого G-белка.

Также было показано, что RhoA ингибирует K^+ каналы задержанного выпрямления $K_v1.2$, первоначально клонированные из предсердия крысы и реконструированные в ооцитах *Xenopus* [18]. Эксперименты по коиммунопреципитации подтвердили, что RhoA взаимодействует с $K_v1.2$. Кроме того, в клетках HEK-293, экспрессирующих $K_v1.2$ и мускариновый рецептор M1, инактивация RhoA *Clostridium botulinum* C3-экзоэнзимом блокировала эффект M1-рецептор-зависимого ингибирования $K_v1.2$. Следовательно, RhoA регулирует

активность $K_v1.2$ и является центральным компонентом в механизме рецептор-опосредованной супрессии $K_v1.2$. Большой интерес представляют данные по снижению экспрессии РНК и белков, а также пиковой амплитуды Na^+ тока сердечной изоформы потенциал-зависимого канала $Na_v1.5$, в культурах клеток рака груди MDA-MB-231 и MCF-7 при подавлении экспрессии RhoA [27]. RhoA и ROCK также участвуют в регуляции Ca^{2+} токов каналов TRPV5/6, индуцированных лизофосфатидилхолином (lysophosphatidylcholine, LPC) в кардиомиоцитах желудочков морской свинки [59]. LPC является амфипатическим метаболитом мембранного фосфатидилхолина. Высокие концентрации LPC были обнаружены в ишемических сердцах. Предполагается, что LPC является одной из причин перегрузки Ca^{2+} и аритмии во время ишемии и реперфузии сердца.

Исследования, выполненные на линии клеток гипофиза крысы GH_4C_1 помогли определить молекулярную идентичность каналов, лежащих в основе эффектов Rac1 и RhoA на сердечный ритм. Мишенью малых G-белков оказался потенциал-зависимый K^+ канал $K_v11.1$ или hERG (human Ether-à-go-go-Related Gene), ответственный за быструю составляющую K^+ токов задержанного выпрямления I_{Kr} [85, 86]. В клетках GH_4C_1 Rac1 и RhoA опосредуют противоположную регуляцию канала ERG. RhoA ингибирует ионный канал через серин/треониновую протеинкиназу, тогда как Rac активует канал через серин/треониновую фосфатазу [107]. Было показано, что серин/треониновая фосфатаза PP5 действует как прямой молекулярный эффектор активированного Rac1 [32, 107].

Таким образом, нарушение Rho-опосредованной регуляции ионных каналов может вносить вклад в изменение сердечного ритма и развитие сердечной патологии.

РЕГУЛЯЦИЯ ИОННЫХ КАНАЛОВ МАЛЫМИ G-БЕЛКАМИ РАВ СЕМЕЙСТВА

Rab (**R**as-like proteins in **b**rain) белки составляют самую большую группу в суперсемействе малых G-белков [26, 122]. В клетках млекопитающих идентифицировано более 60 Rab белков [37, 49, 72]. Это семейство белков в первую очередь связано с различными аспектами регуляции везикулярного транспорта в эндо- и экзоцитозе [20, 30, 35, 122]. Показано участие Rab5 в эндоцитозе, присутствие Rab7 в ранних эндосомах, Rab9, 24 и 27 в поздних эндосомах и лизосомах, Rab4 и 11 в рециркулирующих эндосомах и Rab3 в секретор-

ных пузырьках [51, 67, 132]. Rab ГТФазы используют ГТФ/ГДФ-зависимый механизм переключения для регуляции каждого из четырех основных этапов внутриклеточного транспорта везикул: (i) отпочковывание везикулы от донорной мембраны, (ii) нацеливание везикулы на акцепторную мембрану, (iii) стыковка везикулы и (iv) слияние везикулы с акцепторной мембраной. Процесс почкования в первую очередь регулируется малыми G-белками Arf семейства [109]. Rab белки могут модулировать активность различных ионных каналов, участвуя в распределении каналов между компартментами в клетке и на цитоплазматической мембране [88]. Rab ГТФазы активируются по крайней мере четырьмя различными типами Rab GEFs (подсемейства, имеющие домен Vps9 или домен DENN, комплекс TRAPP и Sec2) и инактивируются Rab GAPs, принадлежащими большому семейству TBC (Tre2/Bub2/Cdc16)-домен содержащих белков [35].

Rab-зависимый везикулярный транспорт представляет собой важный механизм для поддержания надлежащей экспрессии ионных каналов на клеточной поверхности [104]. Van de Graaf и соавторы идентифицировали Rab11a как белок колокализированный с TRPV5 и TRPV6 в Ca^{2+} -транспортирующих эпителиальных клетках почки [114]. Здесь Rab11a и TRPV5 присутствуют в везикулярных структурах, лежащих под апикальной плазматической мембраной [115]. TRPV5 и TRPV6 преимущественно взаимодействуют с Rab11a в ГТФ-связанном состоянии. Коэкспрессия мутантного белка Rab11a, заблокированного в ГДФ-связанном состоянии приводит к значительному снижению входа Ca^{2+} , вызванному уменьшением экспрессии ионных каналов на апикальной поверхности. Это указывает на прямую роль Rab11a в доставке TRPV5 и TRPV6 к цитоплазматической мембране. Было установлено, что сайтом взаимодействия с Rab11a является участок C-концевой спирали TRPV5, содержащий 5 аминокислотных остатков в положении 595–601. Более того, этот участок является консервативным среди всех идентифицированных видов TRPV5 и TRPV6. Другие Rab ГТФазы Rab7 и Rab22b не демонстрируют эффектов на TRPV5 и TRPV6, что указывает на специфичность взаимодействия TRPV5 и TRPV6 с Rab11a [114]. Вероятно, что эпителиальные Ca^{2+} каналы TRPV5 и TRPV6 доставляются на цитоплазматическую мембрану посредством Rab11a-зависимого везикулярного транспорта.

Rab3, Rab4 и Rab27a ингибируют активность ENaC посредством белок-белковых взаимодействий [89, 90]. Rab27a ингибирует функцию ENaC

через сложный механизм, включающий Munc13–4 (первичный фактор экзоцитоза) и синаптогагинподобный белок SLP-5 [91]. Экспрессия доминантно-негативных Rab11a и Rab11b значительно снижают цАМФ-стимулируемый Na^+ ток опосредованный каналом ENaC в клетках в линии клеток mpkCCDc14 (cortical collecting duct), выделенных из собирательных трубочек почки мыши [17]. Аналогично, Rab27a и Rab4 снижают активность регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), хлоридного канала на апикальной поверхности эпителия дыхательных путей, кишечника и половых путей [92, 93]. Rab5 регулирует перемещение CFTR с цитоплазматической мембраны в ранние эндосомы. Из ранних эндосом CFTR транспортируется обратно в цитоплазматическую мембрану посредством рециркуляции эндосом контролируемой белками Rab11 и Rme1 [74]. Rab7 контролирует перемещение CFTR из ранних эндосом в поздние эндосомы, а также облегчает доставку CFTR в лизосомы. Rab9 направляет CFTR из поздних эндосом в транс-сеть Гольджи, откуда CFTR повторно через секреторный путь доставляется на цитоплазматическую мембрану. Таким образом, белки Rab играют важнейшую роль в рециркуляции CFTR между клеточной поверхностью и аппаратом Гольджи посредством регуляции везикулярного транспорта (рис. 3). Наиболее распространенная мутация в гене CFTR, делеция остатка фенилаланина $\Delta F508$, вызывающая муковисцидоз, нарушает правильную укладку и доставку белка в клеточную мембрану [33, 108]. Исследования Rab-зависимой регуляции транспортировки CFTR показали, что ингибирование Rab5-зависимой интернализации, либо активация Rab11-зависимой стадии рециркуляции приводили к увеличению пула $\Delta F508$ -CFTR на цитоплазматической мембране, демонстрируя физиологическую важность регуляции с помощью малых G-белков [33].

В сердце Rab11b был идентифицирован как фактор, регулирующий плотность Ca^{2+} канала L-типа $Ca_v1.2$ на клеточной поверхности [6]. Rab11b экспрессируется в миокарде желудочков сердца; экспрессия доминантно-негативной формы Rab11b-S25N увеличивала пиковый Ca^{2+} ток L-типа на 98% в неонатальных кардиомиоцитах крысы и на 64% в клетках HEK-293. Для Rab25 была показана колокализация с Ca^{2+} каналом $Ca_v1.2$ в гладкомышечных клетках церебральных артерий крысы. Нокдаун Rab25 снижал плотность плотность Ca^{2+} тока в результате протеосомальной и лизосомальной деградации [4]. Таким

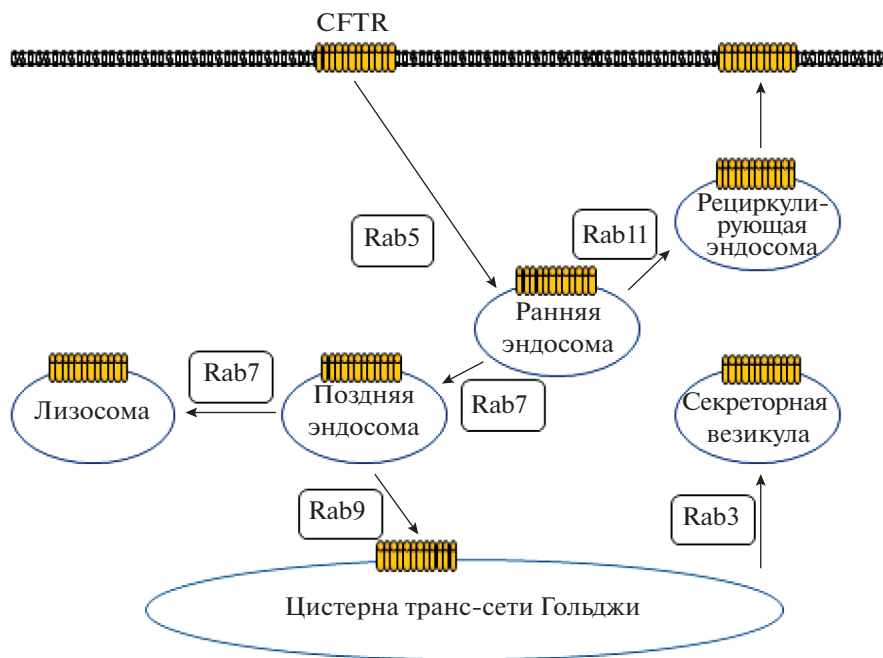


Рис. 3. Схема модуляции везикулярной транспортировки регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) белками Rab.

образом Rab белки играют заметную роль в регуляции работы сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последних десятилетий значительно расширили наши представления о роли малых G-белков в регуляции активности ионных каналов. В данной ситуации малые G-белки выступают в качестве посредников в передаче сигналов от мембранных клеточных рецепторов различных регуляторных факторов и медиаторов. Дисбаланс в такой передаче может быть связан с развитием патологии. Поэтому малые G-белки оказываются в фокусе внимания исследований различных патологических состояний, ассоциированных с дисфункцией ионных каналов, таких как сердечные аритмии, почечные и церебральные заболевания. Малые G-белки и инициируемые ими сигнальные каскады могут рассматриваться как потенциальные мишени при разработке терапевтических стратегий.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-315-20049, а также Гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-5508.2018.7 (соглашение № 075-15-2019-161 от 23.05.2019)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ahearn I.M., Haigis K., Bar-Sagi D., Philips M.R.* Regulating the regulator: post-translational modification of RAS // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2011. V. 13. P. 39–51. <https://doi.org/10.1038/nrm3255>
2. *Alvarez de la Rosa D., Canessa C.M., Fyfe G.K., Zhang P.* Structure and regulation of amiloride-sensitive sodium channels // *Annu. Rev. Physiol.* 2000. V. 62. P. 573–594. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.62.1.573>
3. *Ashcroft F.M.* Ion channels and Disease. 2000. San Diego, CA: Academic Press, pp. 1502.
4. *Bannister J.P., Bulley S., Leo M.D. et al.* Rab25 influences functional Cav1.2 channel surface expression in arterial smooth muscle cells // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2016. P. 310. № 11. P. 885–93. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00345.2015>
5. *Beguín P., Nagashima K., Gono T. et al.* Regulation of Ca²⁺ channel expression at the cell surface by the small G-protein kir/Gem // *Nature.* 2001. V. 411. P. 701–706. <https://doi.org/10.1038/35079621>
6. *Best J.M., Foell J.D., Buss C.R. et al.* Small GTPase Rab11b regulates degradation of surface membrane L-type Cav1.2 channels // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2011. V. 300. P. 1023–1033. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00288.2010>
7. *Bezzerides V.J., Ramsey I.S., Kotecha S. et al.* Rapid vesicular translocation and insertion of TRP channels // *Nat. Cell Biol.* 2004. V. 6. P. 709–720. <https://doi.org/10.1038/ncb1150>

8. *Bhattacharya M., Babwah A.V., Ferguson S.S.* Small GTP-binding protein-coupled receptors // *Biochem. Soc. Trans.* 2004. V. 32. P. 1040–1044. <https://doi.org/10.1042/BST0321040>
9. *Bishop A.L., Hall A.* Rho GTPases and their effector proteins // *Biochem. J.* 2000. V. 348. P. 241–255. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3480241>
10. *Bliss J.M., Venkatesh B., Colicelli J.* The RIN family of Ras effectors // *Methods Enzymol.* 2005. V. 407. P. 335–344. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(05\)07028-X](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(05)07028-X)
11. *Bokoch G.M., Vlahos C.J., Wang Y. et al.* Rac GTPase interacts specifically with phosphatidylinositol 3-kinase // *Biochem. J.* 1996. V. 315. P. 775–779. <https://doi.org/10.1042/bj3150775>
12. *Boureaux A., Vignal E., Faure S., Fort P.* Evolution of the Rho family of Ras-like GTPases in eukaryotes // *Mol. Biol. Evol.* 2007. V. 24. P. 203–216. <https://doi.org/10.1093/molbev/msl145>
13. *Bourne H.R., Sanders D.A., McCormick F.* The GTPase superfamily: conserved structure and molecular mechanism // *Nature.* 1991. V. 349. P. 117–127. doi: 10.1038/349117a0.
14. *Boyer S.B., Slesinger P.A., Jones S.V.* Regulation of Kir2.1 channels by the Rho-GTPase, Rac1 // *J. Cell Physiol.* 2009. V. 218. P. 385–393. <https://doi.org/10.1002/jcp.21610>
15. *Buday L., Downward J.* Many faces of Ras activation // *Biochim. Biophys. Acta.* 2008. V. 1786. P. 178–187. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2008.05.001>
16. *Bustelo X.R., Sauzeau V., Berenjano I.M.* GTP-binding proteins of the Rho/Rac family: regulation, effectors and functions in vivo // *Bioessays.* 2007. V. 29. P. 356–370. <https://doi.org/10.1002/bies.20558>
17. *Butterworth M.B., Edinger R.S., Silvis M.R. et al.* Rab11b regulates the trafficking and recycling of the epithelial sodium channel (ENaC) // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2012. 302(5): F581–F590. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00304.2011>
18. *Cachero T.G., Morielli A.D., Peralta E.G.* The Small GTP-binding protein RhoA regulates a delayed rectifier potassium channel // *Cell.* 1998. V. 93. P. 1077–1085. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81212-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81212-X)
19. *Chen H., Puhl H.L., Niu S.L. et al.* Expression of Rem2, an RGK family small GTPase, reduces N-type calcium current without affecting channel surface density // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. P. 9762–9772. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3111-05.2005>
20. *Cherfils J., Zeghouf M.* Regulation of Small GTPases by GEFs, GAPs, and GDIs // *Physiol. Rev.* 2013. V. 93. P. 269–309. <https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2012>
21. *Cingolani L.A., Goda Y.* Actin in action: the interplay between the actin cytoskeleton and synaptic efficacy // *Nat. Rev. Neurosci.* 2008. V. 9. P. 344–356. <https://doi.org/10.1038/nrn2373>
22. *Claing A.* Beta-Arrestins: Modulators of small GTPase activation and function // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2013. V. 118. P. 149–174. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394440-5.00006-1>
23. *Colicelli J.* Human RAS superfamily proteins and related GTPases // *Sci. STKE.* 2004. V. 2004. RE13. <https://doi.org/10.1126/stke.2502004re13>
24. *Cox A.D., Der C.J.* Ras history: the saga continues // *Small GTPases.* 2010. V. 1. P. 2–27. <https://doi.org/10.4161/sgtp.1.1.12178>
25. *Dickson B., Sprenger F., Morrison D., Hafen E.* Raf functions downstream of Ras1 in the Sevenless signal transduction pathway // *Nature.* 1992. V. 360. P. 600–603. <https://doi.org/10.1038/360600a0>
26. *Diekmann Y., Seixas E., Gouw M. et al.* Thousands of Rab GTPases for the cell biologist // *PLoS Comput. Biol.* 2011. V. 7. e1002217. doi: 22217. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.10>
27. *Dulong C., Fang Y.J., Gest C. et al.* The small GTPase RhoA regulates the expression and function of the sodium channel Nav1.5 in breast cancer cells // *Int. J. Oncol.* 2014. 44(2): 539–47. <https://doi.org/10.3892/ijo.2013.2214>
28. *Finlin B.S., Correll R.N., Pang C. et al.* Analysis of the complex between Ca²⁺ channel beta-subunit and the Rem GTPase // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. P. 23557–23566. <https://doi.org/10.1074/jbc.M604867200>
29. *Finlin B.S., Crump S.M., Satin J., Andres D.A.* Regulation of voltage-gated calcium channel activity by the Rem and Rad GTPases // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. V. 100. P. 14469–14474. <https://doi.org/10.1073/pnas.2437756100>
30. *Gao Y., Wilson G.R., Stephenson S.E.M. et al.* The emerging role of Rab GTPases in the pathogenesis of Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2018. V. 33. P. 196–207. doi: 27270. <https://doi.org/10.1002/mds>
31. *Garcia-Mata R., Boulter E., Burridge K.* The “invisible hand”: regulation of RHO GTPases by RHOGDIs // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2011. V. 12. P. 493–504. <https://doi.org/10.1038/nrm3153>
32. *Gentile S., Darden T., Erxleben C. et al.* Rac GTPase signaling through the PP5 protein phosphatase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. V. 103. P. 5202–5206. <https://doi.org/10.1073/pnas.0600080103>
33. *Gentzsch M., Chang X.B., Cui L. et al.* Endocytic trafficking routes of wild type and DeltaF508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator // *Mol. Biol. Cell.* 2004. V. 15. P. 2684–2696. <https://doi.org/10.1091/mbc.e04-03-0176>
34. *Giovannardi S., Forlani G., Balestrini M. et al.* Modulation of the inward rectifier potassium channel IRK1 by the Ras signaling pathway // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 12158–12163. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110466200>

35. *Goitre L., Trapani E., Trabalzini L., Retta S.F.* The Ras superfamily of small GTPases: the unlocked secrets // *Methods Mol. Biol.* 2014. V. 1120. P. 1–18. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-791-4_1
36. *Grewal S.S., Horgan A.M., York R.D. et al.* Neuronal calcium activates a Rap1 and B-Raf signaling pathway via the cyclic adenosine monophosphate-dependent protein kinase // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 3722–3728. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.5.3722>
37. *Grosshans B.L., Ortiz D., Novick P.* Rabs and their effectors: achieving specificity in membrane traffic // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. V. 103. P. 11821–11827. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601617103>
38. *Hahnel C., Gottmann K., Wittinghofer A., Lux H.D.* p21ras oncogene protein selectively increases low-voltage-activated Ca²⁺ current density in embryonic chick dorsal root ganglion neurons // *Eur. J. Neurosci.* 1992. V. 4. P. 361–368. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1992.tb00883.x>
39. *Hall A.* Rho family GTPases // *Biochem. Soc. Trans.* 2012. V. 40. P. 1378–1382. <https://doi.org/10.1042/BST20120103>
40. *Hawes B.E., van Biesen T., Koch W.J. et al.* Distinct pathways of Gi- and Gq-mediated mitogen-activated protein kinase activation // *J. Biol. Chem.* 1995. V. 270. P. 17148–17153. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.29.17148>
41. *Heasman S.J., Ridley A.J.* Mammalian Rho GTPases: new insights into their functions in vivo studies // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008. V. 9. P. 690–701. <https://doi.org/10.1038/nrm2476>
42. *Hendron E., Stockand J.D.* Activation of mitogen-activated protein kinase (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase) cascade by aldosterone // *Mol. Biol. Cell.* 2002. V. 13. P. 3042–3054. <https://doi.org/10.1091/mbc.e02-05-0260>
43. *Ho P.D., Fan J.S., Hayes N.L. et al.* Ras reduces L-type calcium channel current in cardiac myocytes. Corrective effects of L-channels and SERCA2 on [Ca²⁺]_i regulation and cell morphology // *Circ. Res.* 2001. V. 88. P. 63–69. <https://doi.org/10.1161/01.res.88.1.63>
44. *Hofer F., Fields S., Schneider C., Martin G.S.* Activated Ras interacts with the Ral guanine nucleotide dissociation stimulator // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. V. 91. P. 11089–11093. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.23.11089>
45. *Howe L.R., Marshall C.J.* Lysophosphatidic acid stimulates mitogen activated protein kinase activation via a G-protein-coupled pathway requiring p21ras and p74raf-1 // *J. Biol. Chem.* 1993. V. 268. P. 20717–20720.
46. *Imamura Y., Matsumoto N., Kondo S. et al.* Effects of ras and Rap1 on electrical excitability of differentiated NG108–15 cells // *Neuroscience.* 2004. V. 127. P. 973–981. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.05.051>
47. *Imamura Y., Matsumoto N., Kondo S. et al.* Possible involvement of Rap1 and Ras in glutamatergic synaptic transmission // *Neuroreport.* 2003. V. 14. P. 1203–1207. <https://doi.org/10.1097/00001756-200307010-00003>
48. *Jones S.V.* Role of the small GTPase Rho in modulation of the inwardly rectifying potassium channel Kir2.1 // *Mol. Pharmacol.* 2003. V. 64. P. 987–993. <https://doi.org/10.1124/mol.64.4.987>
49. *Jordens I., Marsman M., Kuijl C., Neeffes J.* Rab proteins, connecting transport and vesicle fusion // *Traffic.* 2005. V. 6. P. 1070–1077. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2005.00336.x>
50. *Kanda Y., Watanabe Y.* Adrenaline increases glucose transport via a Rap1-p38MAPK pathway in rat vascular smooth muscle cells // *Br. J. Pharmacol.* 2007. V. 151. P. 476–482. <https://doi.org/10.1038/sj.bjpp.0707247>
51. *Kawasaki M., Nakayama K., Wakatsuki S.* Membrane recruitment of effector proteins by Arf and Rab GTPases // *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2005. V. 15. P. 681–689. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2005.10.015>
52. *Keating M., Atkinson D., Dunn C. et al.* Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene // *Science.* 1991. V. 252. P. 704–706. <https://doi.org/10.1126/science.1673802>
53. *Kharlap M.S., Goriunova L.E., Timofeeva A.V. et al.* Gene expression analysis in myocytes of right atrial appendages in patients with atrial fibrillation using cDNA microarray technique // *Kardiologiya.* 2008. V. 48. P. 34–42.
54. *Klussmann E., Tamma G., Lorenz D. et al.* An inhibitory role of Rho in the vasopressin-mediated translocation of aquaporin-2 into cell membranes of renal principal cells // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. P. 20451–20457. <https://doi.org/10.1074/jbc.M010270200>
55. *Karpushev A.V., Levchenko V., Ilatovskaya D.V. et al.* Novel role of Rac1/WAVE signaling mechanism in regulation of the epithelial Na⁺ channel // *Hypertension.* 2011. V. 57. P. 996–1002. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA-HA.110.157784>
56. *Lange-Carter C.A., Johnson G.L.* Ras-dependent growth factor regulation of MEK kinase in PC12 cells // *Science.* 1994. V. 265. P. 1458–1461. <https://doi.org/10.1126/science.8073291>
57. *Lawson C.D., Ridley A.J.* Rho GTPase signaling complexes in cell migration and invasion // *J. Cell Biol.* 2018. V. 217. P. 447–457. <https://doi.org/10.1083/jcb.201612069>
58. *Levy M., Settleman J., Ligeti E.* Regulation of the substrate preference of p190RhoGAP by protein kinase C-mediated phosphorylation of a phospholipid binding site // *Biochemistry.* 2009. V. 48. P. 8615–8623. <https://doi.org/10.1021/bi900667y>
59. *Li L., Matsuoka I., Suzuki Y. et al.* Inhibitory effect of fluvastatin on lysophosphatidylcholine-induced non-selective cation current in guinea pig ventricular myocytes // *Mol. Pharmacol.* 2002. V. 62. P. 602–607. <https://doi.org/10.1124/mol.62.3.602>

60. *Ligeti E., Dagher M.C., Hernandez S.E. et al.* Phospholipids can switch the GTPase substrate preference of a GTPase-activating protein // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. P. 5055–5058.
<https://doi.org/10.1074/jbc.C300547200>
61. *Ligeti E., Welti S., Scheffzek K.* Inhibition and termination of physiological responses by GTPase activating proteins // *Physiol. Rev.* 2012. V. 92. P. 237–272.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2010>
62. *Liu W.N., Yan M., Chan A.M.* A thirty-year quest for a role of R-Ras in cancer: from an oncogene to a multitasking GTPase // *Cancer Lett.* 2017. V. 403. P. 59–65.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.06.003>
63. *Loirand G., Scalbert E., Bril A., Pacaud P.* Rho exchange factors in the cardiovascular system // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2008. V. 8. P. 174–180.
<https://doi.org/10.1016/j.coph.2007.12.006>
64. *Loirand G., Pacaud P.* The role of Rho protein signaling in hypertension // *Nat. Rev. Cardiol.* 2010. V. 7. P. 637–647.
<https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.136>
65. *Lopez De J.M., Stope M.B., Oude Weernink P.A. et al.* Cyclic AMP-dependent and Epac-mediated activation of R-Ras by G protein-coupled receptors leads to phospholipase D stimulation // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. P. 21837–21847.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M604156200>
66. *Madaule P., Axel R.* A novel Ras-related gene family // *Cell.* 1985. V. 41. P. 31–40.
[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(85\)90058-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(85)90058-3)
67. *Markgraf D.F., Peplowska K., Ungermann C.* Rab cascades and tethering factors in the endomembrane system // *FEBS Lett.* 2007. V. 581. P. 2125–2130.
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.01.090>
68. *Martin G.A., Yatani A., Clark R. et al.* GAP domains responsible for ras p21-dependent inhibition of muscarinic atrial K channel currents // *Science.* 1992. V. 255. P. 192–194.
<https://doi.org/10.1126/science.1553544>
69. *Mastroberardino L., Spindler B., Forster I. et al.* Ras pathway activates epithelial Na⁺ channel and decreases its surface expression in *Xenopus* oocytes // *Mol. Biol. Cell.* 1998. V. 9. P. 3417–3427.
<https://doi.org/10.1091/mbc.9.12.3417>
70. *Murata M., Cingolani E., McDonald A.D. et al.* Creation of a genetic calcium channel blocker by targeted gem gene transfer in the heart // *Circ. Res.* V. 95. P. 398–405.
<https://doi.org/10.1161/01.RES.0000138449.85324.c5>
71. *Narumiya S., Thumkeo D.* Rho signaling research: history, current status and future directions // *FEBS Lett.* 2018. V. 592. P. 1763–1776.
<https://doi.org/10.1002/1873-3468.13087>
72. *Pereira-Leal J.B., Seabra M.C.* Evolution of the Rab family of small GTP-binding proteins // *J. Mol. Biol.* 2001. V. 313. P. 889–901.
<https://doi.org/10.1006/jmbi.2001.5072>
73. *Peru Y., Colón de Portugal R.L., Acevedo S.F., Rodan A.R. et al.* Adult neuronal Arf6 controls ethanol-induced behavior with Arfaptin downstream of Rac1 and RhoGAP18B // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. P. 17706–17713.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.1944-12>
74. *Picciano J.A., Ameen N., Grant B.D., Bradbury N.A.* Rme-1 regulates the recycling of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2003. V. 285. P. 1009–1018.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00140.2003>
75. *Pochynyuk O., Medina J., Gamper N. et al.* Rapid translocation and insertion of the epithelial Na⁺ channel in response to RhoA signaling // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. P. 26520–26527.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M603716200>
76. *Pochynyuk O.M., Zheleznova N.N., Medina J.L. et al.* Regulation of epithelial sodium channels (ENaC) by small G-proteins // *Biol. Membr.* 2006. V. 23. P. 382–393.
77. *Pochynyuk O., Stockand J.D., Staruschenko A.* Ion channel regulation by Ras, Rho, and Rab small GTPases // *Exp. Biol. Med.* 2007. V. 232. P. 1258–1265.
<https://doi.org/10.3181/0703-MR-76>
78. *Pochynyuk O., Tong Q., Staruschenko A. et al.* Regulation of the epithelial Na⁺ channel (ENaC) by phosphatidylinositides // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2006. V. 290. P. 949–957.
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00386.2005>
79. *Reiner D.J., Lundquist E.A.* Small GTPases // *WormBook.* 2018. Aug 16. V. 2018. P. 1–65.
<https://doi.org/10.1895/wormbook.1.67.2>
80. *Repasky G.A., Chenette E.J., Der C.J.* Renewing the conspiracy theory debate: does Raf function alone to mediate Ras oncogenesis? // *Trends Cell Biol.* 2004. V. 14. P. 639–647.
<https://doi.org/10.1016/j.tcb.2004.09.014>
81. *Rojas A.M., Fuentes G., Rausell A., Valencia A.* The Ras protein superfamily: evolutionary tree and role of conserved amino acids // *J. Cell Biol.* 2012. V. 196. P. 189–201.
<https://doi.org/10.1083/jcb.201103008>
82. *Ruan H., Mitchell S., Vainoriene M. et al.* Gi alpha 1-mediated cardiac electrophysiological remodeling and arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation.* 2007. V. 116. P. 596–605.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.682773>
83. *Runnels L.W., Yue L., Clapham D.E.* The TRPM7 channel is inactivated by PIP(2) hydrolysis // *Nat. Cell Biol.* 2002. V. 4. P. 329–336.
<https://doi.org/10.1038/ncb781>
84. *Sah V.P., Minamisawa S., Tam S.P. et al.* Cardiac-specific overexpression of RhoA results in sinus and atrioventricular nodal dysfunction and contractile failure // *J. Clin. Invest.* 1999. V. 103. P. 1627–1634.
<https://doi.org/10.1172/JCI6842>

85. *Sanguinetti M.C., Jiang C., Curran M.E. et al.* A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the I_{Kr} potassium channel // *Cell*. 1995. V. 81. P. 299–307. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90340-2](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90340-2)
86. *Sanguinetti M.C., Tristani-Firouzi M.* hERG potassium channels and cardiac arrhythmia // *Nature*. 2006. V. 440. P. 463–469. <https://doi.org/10.1038/nature04710>
87. *Santarius M., Lee C.H., Anderson R.A.* Supervised membrane swimming: small G-protein ligands regulate PIPK signalling and monitor intracellular PtdIns(4,5)P₂ pools // *Biochem. J.* 2006. V. 398. P. 1–13. <https://doi.org/10.1042/BJ20060565>
88. *Saxena S.K., Kaur S.* Regulation of epithelial ion channels by Rab GTPases // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. V. 351. P. 582–587. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.10.087>
89. *Saxena S.K., Singh M., Shibata H. et al.* Rab4 GTP/GDP modulates amiloride-sensitive sodium channel (ENaC) function in colonic epithelia // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. V. 340. P. 726–733. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.12.036>
90. *Saxena S., Singh M., Engisch K. et al.* Rab proteins regulate epithelial sodium channel activity in colonic epithelial HT-29 cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. V. 337. P. 1219–1223. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.09.186>
91. *Saxena S.K., Horiuchi H., Fukuda M.* Rab27a regulates epithelial sodium channel (ENaC) activity through synaptotagmin-like protein (SLP-5) and Munc13–4 effector mechanism // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. V. 344. P. 651–657. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.03.160>
92. *Saxena S.K., Kaur S.* Rab27a negatively regulates CFTR chloride channel function in colonic epithelia: involvement of the effector proteins in the regulatory mechanism // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. V. 346. P. 259–267. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.05.102>
93. *Saxena S.K., Kaur S., George C.* Rab4GTPase modulates CFTR function by impairing channel expression at plasma membrane // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. V. 341. P. 184–191. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.12.170>
94. *Schild L.* The epithelial sodium channel: from molecule to disease // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2004. V. 151. P. 93–107. <https://doi.org/10.1007/s10254-004-0023-7>
95. *Schmidt A., Hall A.* Guanine nucleotide exchange factors for Rho GTPases: turning on the switch // *Genes Dev.* 2002. V. 16. P. 1587–1609. <https://doi.org/10.1101/gad.1003302>
96. *Shaw R.J., Cantley L.C.* Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth // *Nature*. 2006. V. 441. P. 424–430. <https://doi.org/10.1038/nature04869>
97. *Snyder P.M.* Regulation of epithelial Na⁺ channel trafficking // *Endocrinology*. 2005. V. 146. P. 5079–5085. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0894>
98. *Spiering D., Hodgson L.* Dynamics of the Rho-family small GTPases in actin regulation and motility // *Cell Adhes. Migr.* 2011. V. 5. P. 170–180. <https://doi.org/10.4161/cam.5.2.14403>
99. *Spindler B., Mastroberardino L., Custer M., Verrey F.* Characterization of early aldosterone-induced RNAs identified in A6 kidney epithelia // *Pflugers. Arch. Eur. J. Physiol.* 1997. V. 434. P. 323–331. <https://doi.org/10.1007/s004240050403>
100. *Spindler B., Verrey F.* Aldosterone action: induction of p21ras and fra-2 and transcription-independent decrease in myc, jun, and fos // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 1999. V. 276. P. 1154–1161. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1999.276.5.C1154>
101. *Staruschenko A., Patel P., Tong Q. et al.* Ras activates the epithelial Na⁺ channel through phosphoinositide 3-OH kinase signaling // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. P. 37771–37778. <https://doi.org/10.1074/jbc.M402176200>
102. *Staruschenko A., Pochynyuk O.M., Tong Q., Stockand J.D.* Ras couples phosphoinositide 3-OH kinase to the epithelial Na⁺ channel // *Biochim. Biophys. Acta*. 2005. V. 1669. P. 108–115. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2005.01.005>
103. *Staruschenko A., Nichols A., Medina J.L. et al.* Rho small GTPases activate the epithelial Na⁺ channel // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. P. 49989–49994. <https://doi.org/10.1074/jbc.M409812200>
104. *Stenmark H.* Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2009. V. 10. P. 513–525. <https://doi.org/10.1038/nrm2728>
105. *Stockand J.D., Spier B.J., Worrell R.T. et al.* Regulation of Na⁺ reabsorption by the aldosterone-induced small G protein K-Ras2A // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274. P. 35449–35454. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.50.35449>
106. *Stockand J.D.* New ideas about aldosterone signaling in epithelia // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2002. V. 282. P. 559–576. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00320.2001>
107. *Storey N.M., O'Bryan J.P., Armstrong D.L.* Rac and Rho mediate opposing hormonal regulation of the ether-a-go-go-related potassium channel // *Curr. Biol.* 2002. V. 12. P. 27–33. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(01\)00625-x](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(01)00625-x)
108. *Swiatecka-Urban A., Brown A., Moreau-Marquis S. et al.* The short apical membrane half-life of rescued {Delta}F508-cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) results from accelerated endocytosis of {Delta}F508-CFTR in polarized human airway epithelial cells // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. P. 36762–36772. <https://doi.org/10.1074/jbc.M508944200>

109. Takai Y., Sasaki T., Matozaki T. Small GTP-binding proteins // *Physiol. Rev.* 2001. V. 81. № 1. P. 153–208. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.1.153>
110. Tamma G., Klussmann E., Maric K. et al. Rho inhibits cAMP-induced translocation of aquaporin-2 into the apical membrane of renal cells // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2001. V. 281. P. 1092–1101. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.0091.2001>
111. Tamma G., Klussmann E., Procino G. et al. cAMP-induced AQP2 translocation is associated with RhoA inhibition through RhoA phosphorylation and interaction with RhoGDI // *J. Cell. Sci.* 2003. V. 116. P. 1519–1525. <https://doi.org/10.1242/jcs.00355>
112. Tolia K.F., Cantley L.C., Carpenter C.L. Rho family GTPases bind to phosphoinositide kinases // *J. Biol. Chem.* 1995. V. 270. P. 17656–17659. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.30.17656>
113. Vigil D., Cherfils J., Rossman K.L., Der C.J. Ras superfamily GEFs and GAPs: validated and tractable targets for cancer therapy? // *Nat. Rev. Cancer* 2010. V. 10. P. 842–857. <https://doi.org/10.1038/nrc2960>
114. van de Graaf S.F., Chang Q., Mensenkamp A.R. et al. Direct interaction with Rab11a targets the epithelial Ca²⁺ channels TRPV5 and TRPV6 to the plasma membrane // *Mol. Cell Biol.* 2006. V. 26. P. 303–312. <https://doi.org/10.1128/MCB.26.1.303-312.2006>
115. van de Graaf S.F., Hoenderop J.G., Bindels R.J. Regulation of TRPV5 and TRPV6 by associated proteins // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2006. V. 290. F. 1295–1302. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00443.2005>
116. Wang G., Zhu X., Xie W. et al. Rad as a novel regulator of excitation-contraction coupling and beta-adrenergic signaling in heart // *Circ. Res.* 2010. V. 106. P. 317–327. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.208272>
117. Ward Y., Spinelli B., Quon M.J. et al. Phosphorylation of critical serine residues in gem separates cytoskeletal reorganization from down-regulation of calcium channel activity // *Mol. Cell Biol.* 2004. V. 24. P. 651–661. <https://doi.org/10.1128/mcb.24.2.651-661.2004>
118. Watabe-Uchida M., Govek E.E., Van Aelst L. Regulators of Rho GTPases in neuronal development // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. P. 10633–10635. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4084-06.2006>
119. Weernink P.A., Meletiadis K., Hommeltenberg S. et al. Activation of type I phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase isoforms by the Rho GTPases, RhoA, Rac1, and Cdc42 // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. P. 7840–7849. <https://doi.org/10.1074/jbc.M312737200>
120. Weernink P.A., Schulte P., Guo Y. et al. Stimulation of phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase by Rho-kinase // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 10168–10174. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.14.10168>
121. Wei L., Taffet G.E., Houry D.S. et al. Disruption of Rho signaling results in progressive atrioventricular conduction defects while ventricular function remains preserved // *FASEB J.* 2004. V. 18. P. 857–859. <https://doi.org/10.1096/fj.03-0664fje>
122. Wennerberg K., Rossman K.L., Der C.J. The Ras superfamily at a glance // *J. Cell Sci.* 2005. V. 118. P. 843–846. <https://doi.org/10.1242/jcs.01660>
123. Wilk-Blaszczak M.A., Singer W.D., Quill T. et al. The monomeric G-proteins Rac1 and/or Cdc42 are required for the inhibition of voltage-dependent calcium current by bradykinin // *J. Neurosci.* 1997. V. 17. P. 4094–4100. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-11-04094.1997>
124. Xu X., Marx S.O., Colecraft H.M. Molecular mechanisms, and selective pharmacological rescue, of Rem-inhibited CaV1.2 channels in heart // *Circ. Res.* 2010. V. 107. P. 620–630. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.224717>
125. Yada H., Murata M., Shimoda K. et al. Dominant negative suppression of Rad leads to QT prolongation and causes ventricular arrhythmias via modulation of L-type Ca²⁺ channels in the heart // *Circ. Res.* 2007. V. 101. P. 69–77. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.106.146399>
126. Yang S.A., Carpenter C.L., Abrams C.S. Rho and Rho-kinase mediate thrombin-induced phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase trafficking in platelets // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. P. 42331–42336. <https://doi.org/10.1074/jbc.M404335200>
127. Yatani A., Okabe K., Polakis P. et al. ras p21 and GAP inhibit coupling of muscarinic receptors to atrial K⁺ channels // *Cell.* 1990. V. 61. P. 769–776. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90187-j](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90187-j)
128. Yatani A., Quilliam L.A., Brown A.M., Bokoch G.M. Rap1A antagonizes the ability of Ras and Ras-Gap to inhibit muscarinic K⁺ channels // *J. Biol. Chem.* 1991. V. 266. P. 22222–22226.
129. Yatani A., Irie K., Otani T. et al. RhoA GTPase regulates L-type Ca²⁺ currents in cardiac myocytes // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005. V. 288. H. 650–659. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00268.2004>
130. Ye X., Carew T.J. Small G protein signaling in neuronal plasticity and memory formation: the specific role of ras family proteins // *Neuron.* 2010. V. 68. P. 340–361. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.09.013>
131. Zamboni V., Jones R., Umbach A. et al. Rho GTPases in intellectual disability: from genetics to therapeutic opportunities // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. pii: E1821. <https://doi.org/10.3390/ijms19061821>
132. Zerial M., McBride H. Rab proteins as membrane organizers // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2001. V. 2. P. 107–117. <https://doi.org/10.1038/35052055>
133. Zheng Y., Bagrodia S., Cerione R.A. Activation of phosphoinositide 3-kinase activity by Cdc42Hs binding to p85 // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. P. 18727–18730.
134. Zhu J.J., Qin Y., Zhao M. et al. Ras and Rap control AMPA receptor trafficking during synaptic plasticity // *Cell.* 2002. V. 110. P. 443–455. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00897-8](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00897-8)

The Role of Small G-Proteins in the Regulation of Ion Channels

A. V. Karpushev^{1, *}, V. B. Mikhailova^{1, **}, and D. V. Abramochkin^{2, ***}

¹*Almazov National Medical Research Center, Moscow, Russia*

²*Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

**e-mail: akarpushev@yandex.ru*

***e-mail: hastar.teerend@yandex.ru*

****e-mail: abram340@mail.ru*

Received August 8, 2019; revised September 5, 2019; accepted October 20, 2019

Small G-proteins play an important role in basic cellular processes, including differentiation, cell division, cytoskeletal dynamics, membrane and protein transport. Being present in all eukaryotic cells and being key enzymes of signaling cascades, small G-proteins bind receptors of various regulatory factors to many effector molecules, among which ion channels occupy an important place. The review presents data on the functional interaction of small G-proteins of the Ras, Rho, and Rab families with different ion channels.

Keywords: small G-proteins, ion channels, Ras, Rho, Rab