

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ, ТРАНСПОРТА И БИОФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОТЕНЦИАЛ-ЗАВИСИМЫХ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ СЕРДЦА

Зайцева А. К.^{1,2}, Костарева А. А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Зайцева Анастасия Константиновна,
 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
 Минздрава России,
 ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
 Россия, 197341.
 E-mail: zaytseva_ak@almazovcentre.com

Статья поступила в редакцию 13.10.2022
 и принята к печати 01.11.2022.

Резюме

Генетические варианты в гене *SCN5A*, кодирующем сердечную изоформу потенциал-зависимого натриевого канала $Na_v1.5$, были обнаружены у множества пациентов с различными наследственными заболеваниями сердца. Актуальными проблемами современной электрофизиологии являются, с одной стороны, поиск механизмов развития заболевания и, с другой — поиск способов коррекции дисфункции натриевого тока при патологических состояниях.

В последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в понимании жизненного цикла $Na_v1.5$ и особенностей распределения каналов в различных микродоменах плазматической мембраны.

Регуляция $Na_v1.5$ осуществляется на всех возможных уровнях от экспрессии *SCN5A* до контроля убиквитин-зависимой деградации. В зависимости от микродомена плазматической мембраны $Na_v1.5$ входит в состав различных макромолекулярных комплексов. Так, в латеральной мембране $Na_v1.5$ ко-локализован с дистрофин-синтрофиновым комплексом, а в области вставочного диска натриевые каналы находятся в окружении десмосомальных белков, G-анкирина, белков щелевых контактов. В данном обзоре систематизированы знания о белковых-партнерах $Na_v1.5$ в разных участках мембраны кардиомиоцитов, а также о посттрансляционных модификациях $Na_v1.5$. Отдельное внимание уделяется вопросам потенциального клинического применения. Рассмотрены варианты терапии, направленные на синтез *SCN5A*, транспорт $Na_v1.5$ и поздний натриевый ток. Таким образом, изучение механизмов регуляции функционирования α - $Na_v1.5$ в будущем сыграет важную роль не только в понимании биологии и патофизиологии $Na_v1.5$, но и в поиске новых перспективных методов терапии.

Ключевые слова: аритмии, дифференциальное распределение ионных каналов в мембране, посттрансляционные модификации, потенциал-зависимые натриевые каналы сердца, регуляция, $Na_v1.5$.

Для цитирования: Зайцева А.К., Костарева А.А. Механизмы регуляции экспрессии, транспорта и биофизической активности потенциал-зависимых натриевых каналов сердца. Трансляционная медицина. 2022;9(6):71-94. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-6-71-94

MECHANISMS OF REGULATION OF EXPRESSION, TRANSPORT AND BIOPHYSICAL ACTIVITY OF POTENTIAL-GATED HEART SODIUM CHANNELS

Anastasia K. Zaytseva^{1,2}, Anna A. Kostareva¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anastasia K. Zaytseva,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: zaytseva_ak@almazovcentre.com

Received 13 October 2022; accepted
01 November 2022.

Abstract

Genetic variants in the *SCN5A* gene, encoding the cardiac isoform of the $\text{Na}_v1.5$ voltage-gated sodium channel, were observed in patients with various hereditary heart diseases. Actual problems of modern electrophysiology covers the search for mechanisms of the disease development and the search for approaches to correct sodium current dysfunction in pathological conditions.

In recent decades, significant progress has been achieved in understanding the life cycle of $\text{Na}_v1.5$ and the distribution of channels in various microdomains of the plasma membrane.

$\text{Na}_v1.5$ is regulated at all possible levels from *SCN5A* expression to control of ubiquitin-dependent degradation. Depending on the microdomain of the plasma membrane, $\text{Na}_v1.5$ is part of various macromolecular complexes. Thus, in the lateral membrane, $\text{Na}_v1.5$ is co-localized with the dystrophin-syntrophin complex, and in the region of the intercalated disc, sodium channels are surrounded by desmosomal proteins, G-ankyrin, and gap junction proteins. This review systematizes knowledge about $\text{Na}_v1.5$ protein partners in different regions of the cardiomyocyte membrane, as well as about post-translational modifications of $\text{Na}_v1.5$. Special attention is paid to potential clinical applications. Therapy strategies targeting *SCN5A* synthesis, $\text{Na}_v1.5$ transport, and late sodium current are considered. Thus, the study of the mechanisms regulating the functioning of $\alpha\text{-Na}_v1.5$ in the future will play an important role not only in understanding the biology and pathophysiology of $\text{Na}_v1.5$, but also in the search for new promising methods of therapy.

Key words: arrhythmia, cardiac voltage-gated sodium channels, differential distribution of ion channels in the membrane, $\text{Na}_v1.5$, post-translational modifications, regulation.

For citation: Zaytseva AK, Kostareva AA. Mechanisms of expression, trafficking and biophysical activity regulation of voltage-gated cardiac sodium channels. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2022;9(6):71-94. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-6-71-94

Список сокращений: АГ — аппарат Гольджи, АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, АМРК — аденозин-50-монофосфат-активируемая протеинкиназа, ВД — вставочный диск, ИР — ишемия и реперфузия, ЛМ — латеральная мембрана, ПД — потенциал действия, ПТМ — посттрансляционные модификации, ЭПР —

эндоплазматический ретикулум, DGC — дистрофин-гликопротеиновый комплекс.

Введение

Потенциал-зависимый натриевый канал сердца $\text{Na}_v1.5$ состоит из порообразующей α -субъединицы (220 кДа) и вспомогательных β -субъединиц

(30 кДа). Ген *SCN5A* локализован на хромосоме 3p21, кодирует α -субъединицу $\text{Na}_v1.5$, которая состоит из четырех гомологичных доменов (I–IV), С-конца и N-конца. Каждый домен канала $\text{Na}_v1.5$ состоит из шести трансмембранных сегментов (S1–S6). Сегмент S4 выполняет функцию сенсора напряжения, в то время как трансмембранные сегменты S5 и S6 образуют пору с P-петлей, которая определяет селективность и поток ионов [1]. Канал $\text{Na}_v1.5$ опосредует быстрый вход ионов натрия (Na^+) в клетку, который инициирует потенциал действия (ПД) в сердце и вызывает быструю деполяризацию [2]. Натриевый ток (I_{Na}), генерируемый $\text{Na}_v1.5$, определяется плотностью каналов на плазматической мембране и биофизическими свойствами канала. Несмотря на то, что функциональной единицей $\text{Na}_v1.5$ традиционно считается мономер, общепризнано, что $\text{Na}_v1.5$ может организовываться в димеры и демонстрировать скоординированную работу [3]. Субъединицы $\beta 1$ – $\beta 4$, кодируемые генами *SCN1B-4B*, состоят из внеклеточного N-конца, трансмембранной α -спирали и внутриклеточного С-конца [4]. β -субъединицы действуют как модуляторы биофизических свойств $\text{Na}_v1.5$ и облегчают локализацию канала в области вставочных дисков.

Цель данного обзора — обобщить данные о регуляции потенциал-зависимых натриевых каналов сердца в различных микродоменах плазматической мембраны и на разных этапах жизненного цикла потенциал-зависимых натриевых каналов.

Специализированные мембранные домены в саркомере сердца и распределение $\text{Na}_v1.5$

Кардиомиоциты, подобно нейронам или эпителиальным клеткам, представляют собой структурно поляризованные клетки, обладающие высокоорганизованными мембранными доменами. Они характеризуются наличием определенных наборов белков. В кардиомиоцитах ионные каналы локализованы в трех основных функциональных и структурных единицах (микродоменах плазматической мембраны): 1) вставочные диски, ответственные за электромеханическое взаимодействие; 2) Т-трубочки, где происходит сопряжение возбуждения и сокращения; и 3) фокально-адгезионные комплексы (костамеры), которые связывают соседние миоциты в миокарде посредством взаимодействия с внеклеточным матриксом. В то время как передача потенциала действия (ПД) между миоцитами происходит на вставочном диске (ВД), ПД проводится вдоль латеральной мембраны (ЛМ), где локализуются Т-трубочки и комплексы фокальных контактов. Эта специфическая организация обеспечивает анизотропное распространение ПД между сосед-

ними миоцитами и гармоничную деполяризацию всего миокарда.

Вставочные диски

Вставочные диски обеспечивают быстрое и скоординированное распространение ПД по длине сердечной мышцы, придавая миокарду синцитиеподобные свойства. В области ВД присутствуют три типа межклеточных адгезионных структур: щелевые контакты, адгезионные контакты и десмосомы [5].

Щелевые контакты — это адгезионная структура, ответственная за передачу ПД между соседними клетками. Они состоят из двух коннексонов (образованных шестью коннексинами), расположенных в соседних кардиомиоцитах [6]. Эти соединения обеспечивают неселективную диффузию молекул с молекулярным весом до ~1000 Да [7, 8], включая ионы и небольшие молекулы, такие как вторичные мессенджеры, что приводит к электрометаболическому взаимодействию. Области мембраны, где локализованы щелевые контакты, являются жесткими и подвержены разрушению в ответ на механический стресс. С целью скомпенсировать это влияние, щелевые контакты в кардиомиоцитах всегда располагаются в непосредственной близости от других адгезионных структур, особенно от адгезионных контактов.

Адгезионные контакты и десмосомы представляют собой механические соединения, ответственные за межклеточную адгезию. Они связывают как цитоскелетные структуры, так и белки соседней клетки во внеклеточном пространстве. В то время как адгезионные контакты являются местами закрепления актина для соединения клеток с саркомерами, десмосомы связывают промежуточные филаменты, соединяющие клетки вместе. У млекопитающих во вставочных дисках сердца существует соединительная структура смешанного типа, называемая «гибридным адгезионным контактом», или *area composita*, что позволяет предположить, что она эволюционно возникла для усиления механической связи между соседними клетками [9, 10]. В работающем миокарде как адгезионные контакты, так и десмосомы принимают непосредственное участие в восприятии и регулировании механических напряжений, действующих в продольном направлении.

Генетические дефекты в генах, кодирующих белки структур межклеточной адгезии, были обнаружены у пациентов с различными кардиомиопатиями [11]. Важность ассоциации между щелевыми контактами и адгезионными/механическими контактами была показана при таких заболеваниях

ях, как болезнь Наксоса и синдром Карвахалья, которые возникают в результате мутаций в плакоглобине и десмоплакине [12].

Латеральная мембрана

В физиологических условиях ПД распространяется вдоль латеральной мембраны кардиомиоцитов в сторону вставочных дисков. В латеральной мембране (ЛМ) кардиомиоцитов можно выделить две основные структуры: костамер и систему Т-трубочек. Костамер связывает кардиомиоциты с внеклеточным матриксом и гарантирует поддержание трехмерной организации миокарда. Система Т-трубочек связана с расширениями саркоплазматического ретикулула и инициирует сопряжение возбуждения и сокращения.

Костамер

Основным последствием мышечного сокращения является деформация клеток из-за изменения их длины. Во время этого процесса сократительный аппарат саркомеров должен оставаться связанным как с сарколеммой, так и с внеклеточным матриксом, чтобы должным образом координировать сокращение в трехмерной организации слоев сердечной мышцы. Костамеры представляют собой белковые структуры, которые связывают Z-диски с плазматической мембраной [13, 14]. Обеспечивая физическую связь между Z-дисками, сарколеммой и внеклеточным матриксом, они воспринимают и передают механические силы, возникающие как внутри клетки, так и извне [15–19]. Два различных макромолекулярных комплекса играют главные регуляторные роли на уровне костамеров: интегриновый комплекс и дистрофин-гликопротеиновый комплекс (DGC).

Интегрины связывают внеклеточный ламинин и связываются с актиновым цитоскелетом посредством взаимодействия с талином, винкулином и родственным небулину белком N-RAP, а также с саркомерным актинином [20]. В дополнение к их функции в качестве молекул адгезии, интегрины являются механотрансдукторами в кардиомиоцитах, а также в неммышечных клетках [21–23]. Комплекс интегрина необходим для поддержания нормального физиологического функционирования сердца, что было выявлено у мышей с нокаутом $\beta 1$ -интегрина и винкулина, у которых развиваются дилатационная кардиомиопатия [24] и кардиомиопатия, индуцированная стрессом, соответственно [25].

DGC представляет собой большой комплекс белков, присоединенных к внеклеточному ламинину через α -дистрогликан, связанный с трансмембранными белками β -дистрогликаном и сар-

когликанами. На цитоплазматической стороне дистрофин связывается с синтрофином, дистробревином и синтазой оксида азота (NOS) и прикрепляет весь макромолекулярный комплекс к актиновому цитоскелету. Исследования с использованием животных моделей мышечных дистрофий Дюшенна и Беккера показали физиологическую роль DGC [26, 27]. DGC необходим для стабилизации сарколеммы при физических нагрузках. Животные с дефицитом дистрофина демонстрируют хрупкость мембраны и потерю ее целостности [28, 29]. В дополнение к своим механическим и структурным функциям DGC участвует в клеточной коммуникации посредством взаимодействия с сигнальными молекулами NOS и Grb2 [30, 31].

Система Т-трубочек

Т-трубочки являются характерными узкими трубчатыми инвагинациями латеральной сарколеммы, наблюдаемыми в желудочковых кардиомиоцитах взрослых млекопитающих [32, 33]. Эти структуры находятся в непосредственной близости от прилежащей мембраны саркоплазматического ретикулула. Короткое межмембранное пространство между сарколеммой и ретикуломом образует диадическую щель для связи кальция, которая управляет сопряжением возбуждения и сокращения.

Локализация каналов $\text{Na}_v 1.5$ в мембранных микродоменах кардиомиоцитов

Вставочные диски делают возможным быстрое распространение ПД по сердечным волокнам. Это достигается благодаря тому, что в этой области локализован ряд ионных каналов. В частности, наблюдается дифференциальная концентрация каналов $\text{Na}_v 1.5$ в различных мембранных микродоменах; так, в области ВД наблюдается более высокая амплитуда натриевого тока, чем ток, зарегистрированный в средней части ЛМ с помощью метода макрпатча [34–36]. Кроме того, модель мышечной дистрофии Дюшенна у мышей mdx с дефицитом дистрофина показала, что количество $\text{Na}_v 1.5$ в ЛМ сильно снижено, а I_{Na} уменьшается примерно на 30 % [37, 38]. Наконец, эксперименты по детубуляции с использованием обработки формамидом показали, что I_{Na} , генерируемый каналом $\text{Na}_v 1.5$ в Т-трубочках, составляет 20 % от общего тока [32].

Жизненный цикл $\text{Na}_v 1.5$

Жизненный цикл $\text{Na}_v 1.5$ начинается с транскрипции гена *SCN5A* и процессинга РНК. Затем белки $\text{Na}_v 1.5$ синтезируются в шероховатом эндоплазматическом ретикулуле (ЭПР) и следуют по секреторному пути, чтобы достичь плазматической

мембраны. Множество различных белков участвуют в биосинтезе, внутриклеточном транспорте, локализации канала в определенных микродоменах, посттрансляционных модификациях, регуляции биофизических свойств и деградации $\text{Na}_v1.5$ путем прямого или косвенного взаимодействия с различными мотивами и доменами $\text{Na}_v1.5$ [39].

Транскрипция *SCN5A* и процессинг РНК

Ген *SCN5A* человека состоит из приблизительно 8000 п.н. и представлен 28 экзонами. Экзоны 2–28 кодируют белок-кодирующую последовательность. Экзон 1 и часть экзона 2 кодируют 5'-нетранслируемую область мРНК (5'-UTR). Экзон 28 кодирует мРНК 3'-UTR [40]. Транскрипция гена *SCN5A* регулируется различными факторами транскрипции. Позитивная регуляция транскрипции (например, под действием транскрипционных факторов TBX5 и NF- κ B) [41, 42] приводит к повышению экспрессии *SCN5A* и дополнительно к увеличению количества каналов на мембране и увеличению плотности I_{Na} , в то время как негативная регуляция (например, с помощью транскрипционных факторов FOXO1 и Snail) демонстрирует противоположные эффекты [43, 44]. Микро-РНК (миРНК) регулируют экспрессию генов посредством ингибирования трансляции или деградации мРНК. Сообщается, что miR-192-5p негативно регулирует экспрессию $\text{Na}_v1.5$ и снижает плотность I_{Na} путем взаимодействия с 3'-UTR мРНК *SCN5A* человека [45].

В результате альтернативного сплайсинга образуется множество сплайс-вариантов $\text{Na}_v1.5$, включая функциональные и нефункциональные типы [46]. По сравнению с полноразмерным $\text{Na}_v1.5$, сплайс-варианты $\text{Na}_v1.5$, такие как $\text{Na}_v1.5a$, $\text{Na}_v1.5d$ и $\text{Na}_v1.5e$, демонстрируют изменение электрофизиологических свойств; биофизические характеристики $\text{Na}_v1.5c$ не отличаются; $\text{Na}_v1.5b$, $\text{Na}_v1.5f$ и укороченные варианты E28B–E28D образуют функционально неактивные каналы [46].

Внутриклеточный транспорт и микродоменная локализация

мРНК *SCN5A* экспортируется из ядра. Трансляция и фолдинг происходят в шероховатом ЭПР. Далее белок транслоцируется в аппарат Гольджи (АГ) для дальнейшей модификации и сортировки. После выхода из аппарата Гольджи $\text{Na}_v1.5$ транспортируется в плазматическую мембрану.

Экспорт из ядра

Ядерные поровые комплексы, также известные как нуклеопорины, опосредуют обмен молекулами между нуклеоплазмой и цитоплазмой.

Нуклеопорин 107 (Nup107) избирательно облегчает экспорт мРНК *SCN5A* из ядра в цитоплазму, не влияя на уровень мРНК *SCN5A* [47]. Кроме того, повышенный уровень Nup107 и $\text{Na}_v1.5$ наблюдался в кардиомиоцитах и тканях сердца в условиях гипоксического и окислительного стресса. Это говорит о том, что Nup107 является белком, который быстро реагирует на повреждения и может быть разработан в качестве новой молекулярной терапевтической мишени для лечения ишемического повреждения миокарда. MOG1 может также играть регуляторную роль в ядерно-цитоплазматическом транспорте мРНК *SCN5A*. Установлено, что MOG1 взаимодействует с Ran ГТФазой, небольшим белком, который опосредует импорт и экспорт белков, и РНК ядром [48]. Также было показано, что MOG1 способствует внутриклеточному переносу $\text{Na}_v1.5$ из ЭПР [49].

Экспорт из ЭПР

На уровне ЭПР протекают процессы фолдинга белков, контроля качества и сборки белковых комплексов. В ионных каналах идентифицировано несколько мотивов удержания и экспорта из ЭПР [50, 51]. Мотивы экспорта из ЭПР имеют решающее значение для эффективного экспорта зрелых и правильно свернутых белков из ЭПР с помощью везикул, покрытых COPII. COPII везикулы в ассоциации с Sec23/24, Sec13/31, Sar1 и Sec12 опосредуют антероградный перенос белка между ЭПР и АГ [52]. MOG1 способствует экспорту $\text{Na}_v1.5$ из ЭПР и улучшает экспрессию $\text{Na}_v1.5$ на клеточной поверхности, вероятно, за счет взаимодействия с Sar1A и Sar1B [49, 52–54]. В настоящее время признано, что сигналы удержания в ЭПР могут также играть важную роль в экспорте из ЭПР многих белков плазматической мембраны. После маскировки сигналов удержания в ЭПР белки высвобождаются из ЭПР. Линкерная область I–II $\text{Na}_v1.5$ содержит три предполагаемых мотива удержания в ЭПР RXR-типа (RKR479-481, RRR533-535 и RQR659-661). Опосредованное протеинкиназой A (PKA) фосфорилирование $\text{Na}_v1.5$ маскирует сигналы удержания в области линкера I–II $\text{Na}_v1.5$ и способствует экспорту $\text{Na}_v1.5$ из ЭПР в аппарат Гольджи [55, 56].

Тем не менее, механизм экспорта из ЭПР $\text{Na}_v1.5$ все еще плохо изучен. Rab ГТФазы, крупнейшие члены суперсемейства Ras, играют важную роль в транспортировке белков между внутриклеточными компартментами у эукариот [57]. Сообщается, что Rab1 и Rab2 регулируют транспорт белка между ЭПР и аппаратом Гольджи, но их роль в транспорте $\text{Na}_v1.5$ неясна и нуждается в дальнейших исследованиях.

Экспорт из аппарата Гольджи

Селективный экспорт белков из АГ на плазматическую мембрану является другим ключевым этапом в переносе белков, который был изучен на калиевых каналах внутреннего выпрямления [58]. Однако мало что известно о регуляции транспорта $\text{Na}_v1.5$ из АГ. Предполагается, что мотивы удержания и экспорта из АГ, возможно, модулируют выход $\text{Na}_v1.5$ из аппарата Гольджи [59].

Деградация

Последним этапом жизненного цикла канала $\text{Na}_v1.5$ является деградация, которую можно рассматривать как форму ретроградного транспорта. Существуют два основных пути деградации $\text{Na}_v1.5$: протеасомный и аутофагический пути деградации.

Путь протеасомной деградации

Убиквитинирование является общим сигналом для интернализации и деградации белка. Убиквитинлигаза E3 Nedd4-2 содержит домены WW, N-концевой домен C2, связывающий кальций/белок, и C-концевой домен HECT. Когда домен C2 связывается с доменом HECT, Nedd4-2 находится в неактивном состоянии. Когда Ca^{2+} связывается с доменом C2, домен HECT подвергается воздействию и активируется Nedd4-2. Активированный Nedd4-2 связывается с мотивами PY белков-мишеней через свои WW-домены для убиквитинирования [60]. Ионные каналы, помеченные убиквитином, обычно входят в состав везикул, предназначенных для деградации (лизосомной или протеасомной системой), или возвращаются обратно в мембрану с помощью небольших Rab ГТФаз. Nedd4-2 связывается с PY-мотивом $\text{Na}_v1.5$ через WW-домены для убиквитинирования, что приводит к быстрой интернализации и деградации $\text{Na}_v1.5$ [61]. Зависимая от кальция активация Nedd4-2 ускоряет деградацию $\text{Na}_v1.5$ и снижает плотность I_{Na} [62]. Сообщается, что аВ-кристаллин [63], сывороточная и глюкокортикоид-индуцируемая киназа (SGK) [64] и UBC9 [65] взаимодействуют с Nedd4-2 для регуляции деградации $\text{Na}_v1.5$.

Аутофагия

Аденозин-50-монофосфат-активируемая протеинкиназа (AMPK) играет важную роль в опосредовании аутофагической деградации $\text{Na}_v1.5$ во время ишемии и реперфузии (ИР) сердца. Сообщалось, что стимуляция ИР снижает количество $\text{Na}_v1.5$ в сердцах крыс. Исследование *in vitro* показало, что в условиях ИР стресса $\text{Na}_v1.5$ деградировал через AMPK-опосредованный аутофагический путь, а не через протеасомный путь [65]. AMPK помогает

$\text{Na}_v1.5$ связываться с адапторным белком аутофагии и легкой цепью 3 белка 1, ассоциированного с микротрубочками (LC3), путем фосфорилирования $\text{Na}_v1.5$ по треонину (T) 101 и усиливает последующую деградацию посредством аутофагического пути [66].

Регуляция активности $\text{Na}_v1.5$

Активация $\text{Na}_v1.5$ во многом определяется сегментом S4, который содержит множество положительно заряженных аминокислот, которые перемещаются внутри мембраны в ответ на изменения мембранного потенциала. Потенциал-чувствительный домен (VSD), образованный S1–S4, меняет конформацию, когда деполяризация мембраны перемещает сегмент S4 внутри I–III наружу относительно других сегментов канала. Это позволяет ионам Na^+ проходить через пору, образованную сегментами S5 и S6 и P-петлей. Активация $\text{Na}_v1.5$ вызывает быструю инициацию ПД. Инактивация $\text{Na}_v1.5$ включает два различных процесса: быструю и медленную инактивацию. Быстрая инактивация тесно связана с активацией и происходит в течение миллисекунд. В этом процессе важную роль играет изолейцин-фенилаланин-метиониновый (IFM) мотив, который представляет собой высококонсервативный аминокислотный триплет в линкере III–IV [67]. В отличие от быстрой инактивации, медленная инактивация не связана с процессом активации и может длиться до нескольких секунд. Конформационные модификации в следующих трех доменах вызывают медленный процесс инактивации: трансмембранный сегмент S4/IV, петля между S5–S6/II (P-петля/II) и сегмент S6/II [68]. Когда каналы $\text{Na}_v1.5$ не полностью инактивированы, в кардиомиоцитах может детектироваться продолжительный натриевый ток с амплитудой менее 0,5 % от пикового тока, который известен как поздний I_{Na} ($I_{\text{Na-L}}$). Из-за короткой продолжительности плато ПД $I_{\text{Na-L}}$ может привести к ситуациям, когда «нагрузка» $\text{Na}_v1.5$ со временем становится в два раза больше, чем пиковый I_{Na} , и это играет важную роль при стенокардии, аритмии и сердечной недостаточности [69]. Было идентифицировано множество белков, которые модулируют биофизические свойства $\text{Na}_v1.5$: β -субъединицы, FGF, CaMKII и 14–3–3. Кроме того, модуляция внутриклеточного транспорта и биофизических свойств $\text{Na}_v1.5$ может осуществляться с помощью посттрансляционных модификаций.

Белки-партнеры $\text{Na}_v1.5$ и их роль в регуляции натриевого тока

В последнее десятилетие были сделаны важные наблюдения относительно регуляции функцио-

нальной экспрессии $\text{Na}_v1.5$ посредством его ассоциации со специфическими партнерами. Действительно, $\text{Na}_v1.5$ могут быть локализованы в разных мембранных доменах кардиомиоцитов и входить в состав различных макромолекулярных комплексов в зависимости от их связи с конкретными белками, такими как белки щелевых контактов [70, 71], десмосомальные белки [72, 73], актин-связывающие белки [74, 75] дистрофин-синтрофиновый комплекс [36–38] и мембранно-ассоциированные белки гуанилаткиназы (MAGUK) [38, 76, 77].

Белки-партнеры $\text{Na}_v1.5$ в ВД

Анкирин-G

Основная функция анкиринов заключается в закреплении мембранных белков ионного транспорта, таких как ионные каналы и ион-транспортирующие АТФазы, на актиновом и спектриновом цитоскелете. В то время как и анкирин-B (кодируемый ANK2), и анкирин-G (ANK3) экспрессируются в миокарде, было показано, что только анкирин-G взаимодействует с $\text{Na}_v1.5$ [78]. Анкирин-G локализуется во вставочном диске и в Т-трубочках взрослых миоцитов. Анкирин-G взаимодействует с $\text{Na}_v1.5$ через свой домен, связывающий анкирин-G (мотив VPIAVAESD на петле 2). Первое свидетельство о роли анкирина-G в направленном транспорте и обеспечении локализации канала $\text{Na}_v1.5$ в область ВД было получено при идентификации мутации (E1053K) у пациента с BrS, локализованной в анкирин-связывающем мотиве $\text{Na}_v1.5$ [79]. Мутация E1053K делает невозможным взаимодействие $\text{Na}_v1.5$ с анкирином-G и предотвращает его накопление на клеточной поверхности в желудочковых кардиомиоцитах без изменения фолдинга белка или опосредованного аппаратом Гольджи транспорта. Также на мышинной модели нокаутной по анкирину-G было показано нарушение СаМКП-зависимой регуляции позднего тока натрия при β -адренергической стимуляции и реорганизация белка вставочных дисков PKP2 [74].

Белки щелевых контактов

Делеция последних пяти аминокислот на С-конце cx43 у мышей (мотив связывания ZO-1) приводит к заметному нарушению свойств электрической активации сердца и тяжелым желудочковым аритмиям. Оптическое картирование выявляет обширные задержки проводимости вместе со сниженной плотностью натриевого и калиевого токов. У этой мыши экспрессия канала $\text{Na}_v1.5$ снижена в области ВД без изменения уровня белка. Следовательно, cx43-зависимые аритмии могут развиваться по механизмам, отличным от нарушения функ-

циональной активности щелевых соединений [80]. Группа Дельмара исследовала ультраструктурную организацию ВД у мутантных мышей и проверила гипотезу о том, что плюс-конец микротрубочки (EB1) лежит в основе взаимодействия cx43- $\text{Na}_v1.5$. Предыдущие исследования показали, что $\text{Na}_v1.5$ доставляется в мембрану через сеть микротрубочек [81] и что EB1 осуществляет доставку cx43 непосредственно в область адгезионных контактов [82]. На уровне сверхвысокого разрешения и EB1, и $\text{Na}_v1.5$ распределяются в кластеры N-кадгерина в области ВД. У мутантных мышей снижено количество кластеров EB1 и $\text{Na}_v1.5$, также показали снижение I_{Na} исключительно в области ВД. Следовательно, локализация $\text{Na}_v1.5$ и EB1 в ВД, по-видимому, зависит от cx43 [70, 71]. Авторы предложили модель, в которой cx43 является частью молекулярного комплекса, который захватывает плюс-конец микротрубочки, обеспечивая точную доставку $\text{Na}_v1.5$ в ВД. Эти наблюдения связывают возбудимость и электрическую связь через общий молекулярный механизм.

Десмосомальные белки

Плакофилин 2

Плакофилин 2 (PKP2) — один из белков, входящих в состав десмосомы, кодируется геном *PKP2*. Генетические варианты в гене *PKP2* были обнаружены у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией (АКМП), наследственным заболеванием, связанным с желудочковыми аритмиями и внезапной смертью в молодом возрасте. Группой Дельмара было показано, что PKP2 и $\text{Na}_v1.5$ ко-локализованы в области ВД свежеевыделенных миоцитов [73]. Сайленсинг PKP2 *in vitro* снижает I_{Na} в кардиомиоцитах и приводит к сдвигу кривой инактивации в сторону более отрицательных потенциалов. Важность PKP2 в модуляции I_{Na} была продемонстрирована *in vivo* с использованием мышинной модели гаплонедостаточности PKP2. У гетерозигот PKP2 (PKP2-hz) снижение уровней белка PKP2 не сопровождается снижением других белков ВД (cx43, N-кадгерин, плакоглобин) и $\text{Na}_v1.5$. Наблюдается снижение экспрессии PKP2 в ВД и изменение организации десмосом, однако изменений в локализации $\text{Na}_v1.5$, cx43, плакоглобина или N-кадгерина замечено не было. Аналогично результатам *in vitro* экспериментов, плотность I_{Na} снижается и сопровождается отрицательным сдвигом кривой инактивации. Микроскопия со сверхвысоким разрешением показала, что снижение I_{Na} связано с уменьшением количества каналов в области ВД [83].

Скрининг вариантов *PKP2* у пациентов с диагнозом синдрома Бругада (BrS) и отсутствием при-

знаков аритмогенной кардиомиопатии или мутаций в генах, связанных с BrS (*SCN5A*, *CACNA1C*, *GPD1L* и *MOG1*), выявил пять случаев одиночных аминокислотных замен [84]. Мутации, протестированные в клетках, происходящих из HL-1, эндогенно экспрессирующих $\text{Na}_v1.5$, но не *PKP2*, показали, что локализация $\text{Na}_v1.5$ восстанавливалась путем трансфекции *WT PKP2*. Этого не происходило при трансфекции генетическими вариантами в *PKP2*, обнаруженными у пациентов с BrS. Сходным образом, кардиомиоциты, полученные из иПСК, от пациента с мутацией *PKP2* показали резкое снижение I_{Na} , который можно восстановить путем трансфекции *WT PKP2*, но не мутантами *PKP2*, связанными с BrS [84].

Полноэкзомное секвенирование пациентов с АКМП без десмосомных мутаций выявило редкий миссенс-вариант в *SCN5A* p.Arg1898His, R1898H). В кардиомиоцитах, полученных из иПСК, в миссенс-варианте наблюдали заметное снижение I_{Na} и снижение экспрессии $\text{Na}_v1.5$ и N-кадгерина в ВД. Эти наблюдения предполагают, что $\text{Na}_v1.5$ существует в функциональных комплексах, состоящих из молекул адгезии, и раскрывают потенциальные неканонические механизмы, с помощью которых дисфункция $\text{Na}_v1.5$ может вызывать кардиомиопатию [85].

Десмоглеин 2

Десмоглеины относятся к семейству кадгеринов, состоящему из белков, кодируемых генами *DSG1*, *DSG2*, *DSG3* и *DSG4*. Десмоглеины представляют собой кальций-связывающие трансмембранные гликопротеиновые компоненты десмосом. Мутации в гене *DSG2* ассоциированы с АКМП. В исследовании, демонстрирующем роль десмоглеина-2 (*Dsg2*) в регуляции I_{Na} , использовалась мышьяная модель АКМП со сверхэкспрессией мутантного десмоглеина-2 (*Dsg2-N271S*) [86], гомолога мутации *DSG2-N266S*, выявленной у пациента с АКМП [87]. До 6 недель мутантные по *Dsg2* мыши не проявляют кардиомиопатических изменений. В возрасте < 2 недель оптическое картирование выявило тенденцию к снижению скорости проведения. Через 3–4 недели наблюдалось дискретное замедление желудочковой проводимости (фракционирование комплекса QRS). На более поздних стадиях у мутантов *Dsg2* развивалось значительное удлинение QRS, аномальная морфология QRS, нарушения спонтанного желудочкового ритма и снижение скорости проведения. Авторы предположили, что замедление проводимости, наблюдаемое в сердце до кардиомиопатических изменений в возрасте 3–4 недель, может быть

связано с измененной локализацией или сниженным уровнем компонентов ВД. Кардиомиоциты, полученные из мутанта по *Dsg2*, показали более низкую скорость подъема ПД и сниженную плотность I_{Na} . Морфометрический анализ показал, что среднее межклеточное пространство расширялось у мутантных мышей в возрасте 3–4 недель и продолжало увеличиваться в более позднем возрасте. Таким образом, *Dsg2* и $\text{Na}_v1.5$ взаимодействуют *in vivo*, и замедление проводимости и развитие аритмии при АКМП проявляются раньше гистологических изменений сердца [86].

Плакоглобин

Плакоглобин, также известный как γ -катенин, кодируется геном *JUP*. Плакоглобин является членом семейства белков катенина и гомологичен β -катенину. Плакоглобин является цитоплазматическим компонентом десмосом и соединительных структур межпозвонкового диска. Мутации в плакоглобине связаны с АКМП. Используя данные свободной стенки левого и правого желудочка, полученные от пациентов с АКМП и контрольной группы, авторы показали сниженный иммунореактивный сигнал плакоглобина, *cx43* и $\text{Na}_v1.5$ в ВД, тогда как сигналы и распределение N-кадгерина и десмоплакина были нормальными у пациентов с АКМП. Сигналы *PKP2* не изменялись, если не присутствовала мутация *PKP2*, вызывающая гапло-недостаточность [88].

Десмоплакин

Десмоплакин кодируется геном *DSP*. Десмоплакин является критическим компонентом десмосом, и было показано, что мутации в десмоплакине играют роль в развитии дилатационной кардиомиопатии, АКМП и синдрома Карвахалы. Нокдаун десмоплакина в клетках HL-1 приводит к снижению экспрессии *cx43* и $\text{Na}_v1.5$, а также к аномальному распределению *cx43* и $\text{Na}_v1.5$. Количество щелевых контактов между соседними клетками также уменьшается. Также наблюдается снижение I_{Na} и скорости проведения. Это исследование показывает, что нарушение механической связи потенциально влияет на электрическую функцию при АКМП [89].

Таким образом, в области ВД существует сеть белок-белковых взаимодействий или «коннексом», где молекулы, классически определяемые как принадлежащие к одной конкретной структуре (например, десмосома, щелевое соединение, комплекс натриевых каналов), фактически взаимодействуют с другими. Вместе они контролируют возбудимость, электрическую связь и межклеточную ад-

гезию в сердце. Концепция «коннексама» может способствовать нашему пониманию механизмов, ведущих к таким наследственным аритмиям, как ARVC и BrS [70, 71, 90, 91].

Белки MAGUK

Белки MAGUK составляют большое семейство мультидоменных белков. Белки MAGUK выполняют функцию организаторов специализированных микродоменов плазматической мембраны, которые регулируют поверхностную экспрессию нескольких трансмембранных белков в различных типах клеток, включая кардиомиоциты.

Молекулярное разнообразие белков MAGUK было выявлено при изучении синапсов нейронов [92]. К белкам MAGUK относятся PSD-95 [93], SAP90 [94], SAP97 [95], ZO-1 [96] и ZO-2 (Zona Occludens) [97]. Структурно большинство белков MAGUK экспрессируют один домен Src-гомологии 3 (SH3), один домен, подобный гуанилаткиназе (GUK), и один или несколько доменов PSD-95/Dlg/ZO-1 (PDZ). Помимо этих канонических доменов, некоторые MAGUK экспрессируют домены WW (консервативные Т-остатки), домены L27 (Lin2-Lin7) и/или домен CaMKII.

SAP97

SAP97, также известный как синапс-ассоциированный белок 97 или большой гомолог дисков 1 (DLG1), кодируется геном *SAP97*. SAP97 состоит из трех доменов PDZ (класс I), одного домена SH3, одного домена GUK и одного домена L27, расположенного на N-конце. SAP97 преимущественно локализован в ВД или вблизи него, но также наблюдается латерально вдоль ЛМ [38, 76, 98–100]. Было показано, что несколько сердечных ионных каналов взаимодействуют с SAP97, среди них $\text{Na}_v1.5$ [36, 38, 76]. Функциональным следствием этого взаимодействия *in vitro* является увеличение I_{Na} [38, 76]. Никаких изменений в проводимости одиночных каналов или вероятности открытия $\text{Na}_v1.5$ не наблюдалось, но сообщалось об увеличении плотности функциональных каналов [76]. На уровне белка поверхностная экспрессия $\text{Na}_v1.5$ снижена в кардиомиоцитах, с подавленной экспрессией *SAP97* [38]. Таким образом, стимулирующее действие SAP97 на I_{Na} связано не с изменением биофизических свойств $\text{Na}_v1.5$, а с увеличением количества каналов на плазматической мембране. Интересно, что для взаимодействия с синтрофином последние три остатка (SIV) С-конца $\text{Na}_v1.5$ необходимы для взаимодействия с SAP97 [36]. Делеция этих остатков у мышей приводит к неправильной локализации каналов $\text{Na}_v1.5$ в ЛМ. Наконец, миссенс-мутация,

идентифицированная в С-концевом домене $\text{Na}_v1.5$ у пациента с BrS (V2016M), не только снижает экспрессию I_{Na} и мембраны канала, но также снижает взаимодействие между $\text{Na}_v1.5$ и SAP97 [36]. Следовательно, С-концевые остатки SIV составляют PDZ-домен — мотив связывания, который взаимодействует с PDZ-белками в разных местах внутри кардиомиоцита: в ЛМ с синтрофином и в ВД с SAP97, тем самым определяя различные мультибелковые комплексы $\text{Na}_v1.5$.

Белки-партнеры $\text{Na}_v1.5$ в ЛМ

Комплекс дистрофин-синтрофин

Ген *DMD*, кодирующий белок дистрофина, является одним из самых больших генов человека. Дистрофин является цитоплазматическим белком и центральным партнером белкового комплекса, который соединяет цитоскелет мышечных волокон с окружающим внеклеточным матриксом через клеточную мембрану [101]. Пациенты — носители мутаций в гене *DMD* проявляют тяжелые кардиофенотипы, в частности, большинство больных с синдромом Дюшенна и Беккера страдают дилатационной кардиомиопатией [102]. Х-сцепленная форма дилатационной кардиомиопатии также вызывается мутациями в *DMD* [103].

Дистрофин имеет множество доменов белок-белкового взаимодействия, но также может косвенно взаимодействовать с дополнительными белками через адапторные белки синтрофина [104]. Ген *SNTA1* кодирует белок синтрофин $\alpha 1$ (SNTA1), который имеет стержневидную форму и выполняет функцию адаптора. SNTA1 содержит домен PDZ, два домена гомологии плекстрина (PH) и домен уникального синтрофина (SU). Синтрофиновые белки взаимодействуют со специфическим доменом на С-конце дистрофина и через его домен PDZ с С-концевым хвостом различных ионных каналов сердца. $\text{Na}_v1.5$ содержит мотив связывания домена PDZ на своем С-конце, мотив SIV. Этот мотив необходим для непрямого взаимодействия с дистрофином через синтрофиновые белки [37]. Gavillet и соавторы показали, что в дефицитных по дистрофину клетках сердца мышей mdx экспрессия белка $\text{Na}_v1.5$ снижена наряду с I_{Na} [37]. Взаимодействие между $\text{Na}_v1.5$ и дистрофином происходит исключительно на ЛМ, так как и дистрофин, и синтрофин практически отсутствуют в области ВД [38]. Хотя механизм, с помощью которого DGC регулирует экспрессию и локализацию $\text{Na}_v1.5$, до сих пор неизвестен, вероятно, это происходит посредством посттрансляционной регуляции, так как уровни мРНК $\text{Na}_v1.5$ не изменяются в ткани с дефицитом дистрофина [37]. Роль

мотива SIV Na_v1.5 была исследована *in vivo*. Нок-ин мыши, лишенные домена SIV (Δ SIV), обнаруживают сниженную экспрессию Na_v1.5 и уменьшение I_{Na} в ЛМ, тогда как в области ВД различий не наблюдалось [36]. Оптическое картирование Δ SIV сердца показало, что скорость проведения преимущественно уменьшалась в поперечном направлении, что приводило к изменению анизотропии. Шай и коллеги показали, что интернализация каналов Δ SIV не изменяется в клетках HEK293. После обработки протеасомным ингибитором MG132, I_{Na} восстанавливается в клетках Δ SIV, указывая на роль этого мотива в процессе деградации Na_v1.5 [36]. При экспрессии в клетках HEK293 мутация приводила к снижению экспрессии Na_v1.5 на клеточной поверхности и I_{Na} , что указывает на клиническую значимость мотива SIV в развитии заболеваний сердца [36].

Недавно была продемонстрирована роль N-конца Na_v1.5 (132 а.о.) в реципрокной регуляции каналов K_{ir} и Na_v1.5 [76]. N-концевой домен Na_v1.5 содержит остатки, сходные с C-концевой консенсусной последовательностью для связывания с синтрофином, и способен взаимодействовать с α 1-синтрофином. N-концевой домен Na_v1.5 оказывает шапероноподобный эффект, увеличивая натриевый ток и калиевый ток внутреннего выпрямления за счет усиления экспрессии каналов Na_v1.5, K_{ir}2.1 и K_{ir}2.2. Следовательно, N-конец Na_v1.5 действует как внутренний PDZ-подобный связывающий домен и играет критическую роль в реципрокных взаимодействиях Na_v1.5-K_{ir}2.x [105]. Различные исследования выявили мутации в *SNTA1* у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT (LQTS) [106, 107]. Было показано, что мутация *SNTA1* p.A390V нарушает ассоциацию нейрональной NOS (nNOS), Ca-АТФазы плазматической мембраны типа 4b, синтрофина и Na_v1.5. Экспрессия мутантного синтрофина в кардиомиоцитах увеличивает поздний I_{Na} , что может объяснить удлинение интервала QT у пациентов с этой мутацией. Предполагаемый механизм состоит в том, что при устранении взаимодействия между синтрофином, nNOS и Ca-АТФазой нитрозилирование Na_v1.5 увеличивается и впоследствии стимулирует поздний I_{Na} [107]. Пациенты, несущие двойную мутацию как в *SCN5A* (R800L), так и в *SNTA1* (A261V), демонстрируют более выраженный клинический фенотип [108]. При совместной экспрессии с nNOS и Ca²⁺-АТФазы двойной мутант не показывает изменений в амплитуде пикового I_{Na} , а, скорее, усиливает поздний ток, который может быть заблокирован ингибиторами nNOS. Следовательно, мутации в *SCN5A* и *SNTA1* совместно вызывают nNOS-зависимую регуляцию

I_{Na} , потенциально приводящую к увеличению продолжительности ПД и фенотипу LQTS [108].

Кавеолины

Кавеолины 1–3 являются интегральными мембранными белками, которые образуют шпильку внутри мембраны с внутриклеточными C- и N-концевыми доменами. Кавеолины являются основными составляющими кавеол и действуют как каркасные белки, концентрируя сигнальные молекулы и ионные каналы. Кавеолин-3 (CAV3) является основной изоформой кавеолина, экспрессируемой в миокарде. Было показано, что CAV3 ко-иммунопреципитирует с Na_v1.5 из сердечной ткани крысы. Бета-адренергическая стимуляция в сердечных миоцитах увеличивает I_{Na} за счет прямой активации альфа-субъединицы G-белка [109]. Интересно, что авторы предположили, что активация G-белка посредством β -адренергической стимуляции индуцирует открытие кавеол и, следовательно, добавление функциональных натриевых каналов к сарколемме. Хотя на сегодняшний день сайт взаимодействия между CAV3 и Na_v1.5 все еще неизвестен, остаток гистидина в положении 41 G-альфа является критическим для увеличения I_{Na} [110]. Также было показано, что дистрофин является компонентом кавеол [111], что повышает вероятность того, что взаимодействие CAV3 с Na_v1.5 может быть непрямым, вероятно, через белки DGC [37]. Из наблюдения, что канал Na_v1.5 локализуется в кавеолах [112], последующие исследования изучали, могут ли мутации в *CAV3* представлять новые патогенетические механизмы для LQTS и синдрома внезапной детской смерти (SIDS). Четыре мутации в *CAV3* (F97C, S141R, T78M и A85T) были идентифицированы у неродственных пациентов с LQTS. Мутанты CAV3 приводили к увеличению позднего I_{Na} [113]. Совместная экспрессия *SCN5A*, *SNTA1*, *nNOS* и F97C мутированного *CAV3* в клетках HEK приводила к усилению S-нитрозилирования Na_v1.5. Ингибиторы nNOS обращали как вызванное CAV3-F97C увеличение позднего и пикового I_{Na} , так и снижали S-нитрозилирование *SCN5A* [114]. Точно так же при СВДС были идентифицированы три различные мутации в гене *CAV3*, приводящие к увеличению позднего I_{Na} (V14L, T78M и L79R) [115]. Эти исследования предоставляют функциональные доказательства того, что мутации CAV3 могут вызывать усиление функции позднего I_{Na} у субъектов, связанных с LQTS или SIDS.

Белок CASK

Белок CASK (CaLcium/кальмодулин-зависимая серин/треонинкиназа) кодируется геном CASK,

также известным как CMG2 (CAMGUK белок 2), и относится к белкам семейств MAGUK. CASK содержит мультидоменные модули, которые опосредуют белок-белковые взаимодействия, важные для установления и поддержания поляризации в нейронах и эпителиальных клетках [116–119]. Было проведено несколько исследований, касающихся экспрессии и роли CASK в миокарде, несмотря на то, что о ее экспрессии сообщалось с 1998 года [120]. Недавнее исследование показало, что CASK ограничивается LM миоцитов, что делает CASK первым MAGUK, исключенным из состава ВД [77]. Интересно, что локализация CASK в ЛМ, как было обнаружено, зависит от присутствия дистрофина, поскольку CASK больше не экспрессируется на мембране в миокарде мышей mdx с дефицитом дистрофина. CASK и дистрофин также ко-локализуются и ко-иммунопреципитируются, указывая на то, что CASK может быть новым членом DGC в костамере. В отличие от всех других идентифицированных партнеров канала $\text{Na}_v1.5$, CASK негативно регулирует натриевый ток: в то время как избыточная экспрессия CASK снижает I_{Na} , подавление экспрессии CASK *in vitro* и нокдаун *in vivo* увеличивает I_{Na} [77]. Было показано, что CASK напрямую взаимодействует с $\text{Na}_v1.5$. В то время как CASK не модифицирует экспрессию $\text{Na}_v1.5$, подавление экспрессии CASK увеличивает количество каналов $\text{Na}_v1.5$ на плазматической мембране и, более конкретно, в ЛМ.

Посттрансляционные модификации (ПТМ)

Наряду со вспомогательными/регуляторными белками ПТМ каналов $\text{Na}_v1.5$ имеют решающее значение в регуляции различных аспектов физиологии и патофизиологии каналов $\text{Na}_v1.5$. ПТМ обеспечивают взаимосвязь активированных внутриклеточных сигнальных путей и сердечной возбудимости [121].

Гликозилирование $\text{Na}_v1.5$

Известно, что многие ионные каналы содержат фрагменты гликанов, которые обращены к внеклеточной стороне мембраны и закрепляются на таких остатках, как серин, треонин (О-связанное гликозилирование) или аспарагин (N-связанное гликозилирование) [122]. Эти гликаны обычно заканчиваются сиаловыми кислотами, которые, как предполагается, модулируют функцию потенциал-зависимых ионных каналов посредством того, что несут отрицательные заряды [123]. Гликозилирование белка Na^+ -канала сердца крысы было впервые продемонстрировано Коэном и Левиттом с использованием ферментов дегликозидазы [124].

Было показано, что крысиный $\text{Na}_v1.5$ имеет всего около 13 кДа углеводов, что меньше, чем у других изоформ нейронов с 50–60 кДа. Также было продемонстрировано, что паттерн гликозилирования $\text{Na}_v1.5$ в тканях предсердий мышей отличается от тканей желудочков [125].

Группа Беннета внесла существенный вклад в понимание роли сialiрования в регуляции функции потенциал-зависимых натриевых каналов. Они впервые продемонстрировали, что $\text{Na}_v1.5$ менее гликозилирован, чем изоформа канала $\text{Na}_v1.4$ скелетных мышц, в клеточной линии CHO, и что при временной трансфекции сам по себе он не показывает никаких изменений в потенциал-зависимости активации и инактивации при сialiровании [126]. Эти эффекты сиаловых кислот были приписаны внешнему отрицательному поверхностному потенциалу, который предположительно вызывает открытие каналов после деполяризации [126, 127].

Фосфорилирование $\text{Na}_v1.5$

Фосфорилирование, безусловно, является наиболее хорошо изученной ПТМ каналов $\text{Na}_v1.5$ в сердце, с участием различных протеинкиназ, которые, как известно, влияют на различные аспекты функционирования каналов. К этим ферментам относятся протеинкиназы А (РКА) и С (РКС), Ca^{2+} /кальмодулин-зависимая протеинкиназа II (CaMKII), фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), сывороточные и глюкокортикоид-индуцируемые киназы (SGK), Gyn и аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (AMPK).

РКА-зависимое фосфорилирование

Хотя хорошо известно, что цАМФ-зависимый сигнальный путь протеинкиназы (РКА) регулирует каналы $\text{Na}_v1.5$, сообщалось о различных эффектах в различных препаратах клеток сердца, и значение этой регуляции в физиологии и/или патофизиологии не изучено. Активация β -адренергических рецепторов модулирует I_{Na} сердца через прямые и не прямые сигнальные пути с участием G-белков [128, 129]. Было показано, что непрямой РКА-зависимый путь фосфорилирования, представляющий особый интерес, вызывает либо увеличение [56, 128, 130–135], либо снижение [136] плотности I_{Na} . Интересно, однако, что исследование с использованием технологии cell-attached macropatch в кардиомиоцитах собак, кроликов и морских свинок показало сдвиги в зависимости инактивации и активации от напряжения в сторону гиперполяризованных потенциалов, тогда как ни максимальная проводимость, ни одноканальная

проводимость не изменились [137]. Авторы предположили, что многие из, казалось бы, несопоставимых результатов, о которых сообщалось ранее, можно отнести к этим наблюдаемым сдвигам, подразумевая удерживающий и тестовый потенциалы, которые использовались в различных экспериментах, как причину расхождений. Соответственно, наиболее воспроизводимым результатом различных исследований, проведенных на кардиомиоцитах, был отрицательный сдвиг кривой инактивации при активации РКА [129, 131, 137–140].

CaMKII-зависимое фосфорилирование

Подобно регуляции с помощью РКА, обсуждались эффекты Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (CaMKII) на токи Na^+ в сердце. Ранее было высказано предположение, что Ca^{2+} /кальмодулин-зависимые протеинкиназы (CaMK) регулируют инактивацию канала $\text{Na}_v1.5$, хотя окончательные выводы сделать нельзя из-за различных эффектов, наблюдаемых в ответ на два различных ингибитора CaMK, KN93 и AIP [141]. Основополагающая работа группы Майера впоследствии продемонстрировала ключевую роль CaMKII δ c, преобладающей сердечной цитозольной изоформы CaMKII, в регуляции инактивации каналов $\text{Na}_v1.5$ как остро в здоровых желудочковых миоцитах кролика, так и хронически в поврежденных желудочковых миоцитах, которые были выделены у мышей (CaMKII δ c-Tg) со сверхэкспрессией CaMKII δ c [142]. Как острая, так и хроническая сверхэкспрессия CaMKII δ c сдвигает стационарную инактивацию Na^+ -каналов к более отрицательным потенциалам, усиливает промежуточную инактивацию и замедляет восстановление из инактивированного состояния Ca^{2+} -зависимым и предположительно взаимосвязанным образом. Острая сверхэкспрессия CaMKII δ c также заметно замедляет быструю инактивацию I_{Na} и увеличивает плотность I_{NaL} . Соответственно, несколько других исследований на клетках, выделенных из нормальных [143–146] или пораженных [147] желудочков, показали, что передача сигналов Ca^{2+} -кальмодулина и/или CaMKII замедляет инактивацию тока Na^+ и/или увеличивает I_{NaL} . С помощью компьютерного моделирования было показано, что такие изменения в функции Na^+ каналов в условиях повышенной активности CaMKII могут участвовать в удлинении потенциала действия при низкой частоте сердечных сокращений и замедлении сердечной проводимости при более коротких диастолических интервалах, таким образом способствуя аритмогенезу [148, 149]. Однако важно признать, что другие исследования показа-

ли различные эффекты CaMKII на Na^+ токи [141, 150] и что необходимо соблюдать осторожность, особенно при интерпретации результатов, полученных с различными изоформами CaMKII, экспериментальными планами и/или типами клеток.

РКС-зависимое фосфорилирование

Исследования кардиомиоцитов желудочков показали, что активация протеинкиназы C (ПКС) снижает пиковый I_{Na} и сдвигает стационарную инактивацию в сторону гиперполяризации, и что наблюдаемое снижение тока может быть связано исключительно со снижением вероятности открытого состояния канала [151, 152]. Последующий анализ на моделях гетерологической системы экспрессии показал, что влияние на плотность тока: 1) может быть в значительной степени связано с активацией обычных, Ca^{2+} -чувствительных изоформ ПКС [153, 154]; 2) зависит, как и сдвиг зависимости инактивации от напряжения, от фосфорилирования ранее известного [155] и высококонсервативного серина-1503 в внутриклеточном линкере канала [153, 156, 157]; 3) требует повышенного содержания активных форм кислорода (АФК) [153]; и 4) вопреки первоначальным сообщениям [151], связано с уменьшением транспорта каналов на клеточную поверхность [153, 154]. Хотя в этих предыдущих сообщениях не наблюдалось никакого влияния на кинетику инактивации каналов [151, 157], другие исследования показали, что активация ПКС либо непосредственно, либо в ответ на применение повышенной внутриклеточной концентрации Ca^{2+} или перекиси водорода (H_2O_2) замедляет инактивацию каналов и/или увеличивает I_{NaL} в желудочковых миоцитах [145, 158, 159]. Вместе с результатами CaMKII эти данные свидетельствуют о том, что ингибирование путей CaMKII и/или РКС может быть терапевтической целью для уменьшения дисфункции миокарда и сердечных аритмий, вызванных перегрузкой Ca^{2+} и/или усилением I_{NaL} .

PI3K- и SGK-зависимое фосфорилирование

Было показано, что удлинение продолжительности потенциала действия и интервала QT в контексте лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT [160] и диабета [161] опосредовано, по крайней мере частично, ингибированием фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и последующим увеличением I_{NaL} . Соответственно, мышинные сердца, лишенные каталитической субъединицы PI3K p110 α , демонстрируют пролонгированный потенциал действия и интервал QT, которые, по крайней мере, частично являются результатом увеличения I_{NaL} [160]. Далее авторы

продемонстрировали, что PI3K-зависимое увеличение I_{NaL} в диабетическом сердце опосредовано ингибированием протеин-киназы B (PKB/Akt), нижестоящего эффектора PI3K, и что ингибирование PKB/Akt само по себе также может повышать I_{NaL} в недиабетических кардиомиоцитах [161]. Вместе эти данные свидетельствуют о том, что ингибирование субъединицы PI3K p110 α и нижестоящих участников каскада PKB/Akt опосредует общий механизм, который увеличивает плотность I_{NaL} и, как следствие, повышает риск развития жизнеугрожающих аритмий.

Сывороточные и глюкокортикоид-индуцируемые киназы (SGK) являются членами семейства серин/треониновых протеинкиназ, активность которых строго регулируется как на уровне транскрипции несколькими различными сигнальными путями, включая пути инсулина или IGF1, так и посттрансляционно (фосфорилирование/дефосфорилирование), например, с помощью рецептор-активируемой PI3K [162]. Первоначальные исследования на модели ооцитов *Xenopus* показали, что SGK1 и SGK3, две сердечные изоформы SGK, увеличивают плотность N_{a+} тока, и что SGK3 дополнительно сдвигает зависимость инактивации и активации от напряжения в сторону положительных и отрицательных потенциалов, соответственно [64]. Противоположные сдвиги в свойствах активации и инактивации были вызваны индивидуальными мутациями консенсусных серинов SGK-484 или -664, предполагая прямое участие фосфорилирования по этим двум серинам.

Фун-зависимое фосфорилирование

$Na_v1.5$ также является мишенью тирозинкиназы семейства Src Fyn [163]. Действие Fyn на $Na_v1.5$ на модели гетерологической системы экспрессии проявляется в виде сдвига кривой инактивации в сторону деполяризации, увеличения скорости восстановления после инактивации и замедления развития промежуточной инактивации. Биохимические и функциональные данные *in vitro* свидетельствуют о том, что этот эффект зависит от фосфорилирования тирозина Y1495, расположенного на семь аминокислот ниже IFM-инактивирующего «шарика» во внутриклеточном линкере III–IV каналов, и что сердечные $Na_v1.5$ каналы действительно фосфорилированы по тирозину. Соответственно, в другом исследовании сообщалось, что протеин-тирозинфосфатаза, PTPN1, которая взаимодействует с C-концевым доменом PDZ $Na_v1.5$, обратно сдвигает зависимость инактивации от напряжения в сторону гиперполяризованных потенциалов [164].

АМРК-зависимое фосфорилирование

Сердечные каналы $Na_v1.5$ также могут быть субстратами для аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК). АМРК — это ключевая часть регуляторного механизма, который, как предполагается, отвечает за аритмогенную активность, наблюдаемую у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, ассоциированным с мутациями АМРК и повышенной активностью АМРК [165]. В этом исследовании авторы показали на линии клеток млекопитающих, что конститутивно активный мутант АМРК замедляет инактивацию канала $Na_v1.5$ с появлением постоянного тока Na^+ и сдвигает зависимость активации канала $Na_v1.5$ от напряжения в сторону гиперполяризованных потенциалов. Эти результаты были подтверждены в культуре миоцитов желудочка крыс, инфицированных аденовирусом, которые продемонстрировали пролонгированную продолжительность потенциала действия и раннюю постдеполяризацию. Локализация задействованных сайтов фосфорилирования не исследовалась.

Метилирование аргинина и N-концевое ацетилирование $Na_v1.5$

Четыре недавних исследования группы Рамона Бругады показали роль метилирования аргинина и ацетилирования аланина в модуляции сердечных каналов $Na_v1.5$. Первый протеомный анализ стабильной клеточной линии, экспрессирующей $Na_v1.5$, предоставил первые доказательства того, что аргинины R513, R526 и R680, расположенные в первой внутриклеточной линкерной петле $Na_v1.5$, модифицируются путем метилирования [166]. Было обнаружено, что каждый из трех аргининов монометилирован; R526 и R680 также были обнаружены в диметилированном состоянии. Функциональная значимость этих результатов была подчеркнута тем фактом, что R526H и R680H представляют собой мутации, которые вызывают синдром Бругада и удлиненного интервала QT 3 типа соответственно. Второе исследование дополнительно продемонстрировало, что протеин-аргинин-метилтрансферазы (PRMT)-3 и -5 метилируют $Na_v1.5$ *in vitro*, взаимодействуют с $Na_v1.5$ в клетках HEK293 и увеличивают экспрессию $Na_v1.5$ на поверхности клеток и плотность I_{Na} [167]. Наконец, эти результаты недавно были подтверждены масс-спектрометрической идентификацией моно- и диметилирования R526 из нативных каналов $Na_v1.5$, которые были очищены из желудочков человека с терминальной стадией сердечной недостаточности [168]. В этих нативных образцах метилированные R513 и R680 не обнаружены.

Еще более интригующим является существование N-конца, лишённого иницирующего метионина и ацетилованного по полученному исходному остатку аланина (AcA2) в белке $\text{Na}_v1.5$ человека, выделенном из образца с сердечной недостаточностью [168]. Особый интерес представляет реципрокная регуляция фосфорилирования (снижение фосфорилирования) и метилирования (повышение метилирования, в том числе по R513) в соседних сайтах, что, как недавно предполагалось, лежит в основе изменений функции нейрональных каналов $\text{Na}_v1.2$ в ответ на острые приступы [169]. В этом отношении можно предположить, что метилирование аргинина может играть роль в регуляции фосфорилирования ключевых остатков серина или наоборот, особенно во внутриклеточном линкере I–II каналов $\text{Na}_v1.5$, который содержит сайты как для метилирования, так и для фосфорилирования. Это антагонистическое взаимодействие было недавно продемонстрировано для $\text{Na}_v1.5$: метилирование R513 *in vitro* снижает фосфорилирование S516, и, наоборот, фосфорилирование S516 блокирует метилирование R513 [170]. Авторы этого недавнего исследования также предположили, что мутация G514C в $\text{Na}_v1.5$, связанная с нарушением сердечной проводимости, может действовать, уравнивая это равновесие метилирования/фосфорилирования.

Окислительно-восстановительная регуляция $\text{Na}_v1.5$

Чувствительность каналов $\text{Na}_v1.5$ к восстановлению/окислению (редокс) включает несколько различных механизмов: регуляция промотора *SCN5A* [42, 43], регуляция каналов редокс-активируемыми белками/путями (в частности, киназами) и прямая химическая модификация субъединиц каналов активными формами кислорода (АФК). Здесь мы сосредоточимся только на этих двух последних механизмах, связанных с ПТМ $\text{Na}_v1.5$. АФК состоят из супероксида ($\text{O}_2 \cdot^-$), перекиси водорода (H_2O_2), гидроксильных радикалов ($\cdot\text{OH}$) и пероксинитрита (ONOO^-). Они генерируются несколькими метаболическими путями, которые включают несвязанные синтазы оксида азота (NOS), НАД(Ф)Н-оксидазы, ксантиноксидазы и митохондриальную цепь переноса электронов (ЭТЦ), которая является основным источником АФК в сердце.

Повышенный внутриклеточный НАДН, будь то в условиях мутаций *GPD1L*, связанных с *BrS* или *СВСД*, или в контексте неишемической кардиомиопатии, снижает I_{Na} в сердце. Помимо потенциально РКС-зависимого фосфорилирования $\text{Na}_v1.5$ [171], наблюдается повышенная продукция супероксида

[172, 173] за счет активности III митохондриального ЭТЦ [174]. Однако H_2O_2 -зависимое увеличение позднего I_{Na} отсутствует в *CaMKII δ* -дефицитных миоцитах [175], что свидетельствует о том, что доминирующий механизм, участвующий в этой регуляции, не опосредуется прямым окислением тиола $\text{Na}_v1.5$, а, скорее, зависит от непрямого окисления и последующей активации *CaMKII δ* и, возможно, фосфорилирования $\text{Na}_v1.5$.

Третьим источником АФК, имеющим отношение к регуляции каналов $\text{Na}_v1.5$, является оксид азота ($\cdot\text{NO}$), который в сердечно-сосудистой системе в основном синтезируется эндотелиальной NOS (eNOS) в эндотелии коронарных артерий. $\cdot\text{NO}$ также продуцируется в кардиомиоцитах конститутивной нервной NOS (nNOS). Предполагается, что NO действует на белки, в том числе $\text{Na}_v1.5$, по крайней мере двумя различными путями: через прямое S-нитрозилирование сульфгидрильных групп специфических остатков цистеина и через непрямую активацию гуанилатциклазы (GC)/цГМФ. Увеличение загрузки Ca^{2+} , индуцированное иономицином, увеличивает I_{NaL} в желудочковых миоцитах взрослых крыс, и этот эффект, блокируемый ингибиторами NOS, но не ингибиторами пути GC/cGMP, может зависеть от прямой химической модификации каналов Na_v [176]. Напротив, другое исследование продемонстрировало, что $\cdot\text{NO}$ снижает I_{Na} в миоцитах желудочков морских свинок и мышей и что этот эффект опосредован как GC/cGMP/протеинкиназой G (PKG), так и аденилатциклазного пути (AC)/cAMP/PKA [177]. Важно отметить, что при изучении воздействия монооксида углерода (CO) как на нативные, так и на гетерологически экспрессируемые каналы $\text{Na}_v1.5$, два дополнительных исследования согласовали эти исследования между собой, показав, что CO в основном за счет образования $\cdot\text{NO}$ и изменения окислительно-восстановительного статуса каналов способен как увеличивать I_{NaL} , так и уменьшать I_{Na} [178, 179].

Заболевания, связанные с *SCN5A*, и возможные терапевтические стратегии

Активность $\text{Na}_v1.5$ тесно связана с патогенезом различных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как аритмия, ишемическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть. Большинство случаев сердечной аритмии и внезапной сердечной смерти вызваны генетическими вариантами в гене *SCN5A*, которые изменяют экспрессию и активность $\text{Na}_v1.5$. Мутации, усиливающие активность *SCN5A*, которые приводят к увеличению I_{NaL} , могут привести к синдрому удлиненного интервала QT 3 (LQT3).

Мутации, ассоциированные с уменьшением активности $\text{Na}_v1.5$, которые приводят к снижению I_{Na} , могут вызывать синдром Бругада (BrS), синдром слабости синусового узла, фибрилляцию предсердий и другие заболевания [180]. На сегодняшний день в базе данных ClinVar имеются данные более чем о 1 600 миссенс-вариантах в *SCN5A*, ассоциированных с различными аритмогенными синдромами. Предыдущие исследования показали, что экспрессия $\text{Na}_v1.5$ подавлена на фоне сердечной недостаточности [62]. Повышенная экспрессия Nedd4-2, совместная локализация Nedd4-2 с $\text{Na}_v1.5$ и повышенные диастолические концентрации кальция наблюдались в модели сердечной недостаточности у крыс. Это позволяет предположить, что Nedd4-2-опосредованное убиквитинирование играет важную роль в подавлении $\text{Na}_v1.5$ при сердечной недостаточности [62]. В настоящее время признано, что варианты *SCN5A* участвуют в патогенезе сердечной недостаточности. A1180V, вариант *SCN5A*, снижал I_{Na} и умеренно повышал $I_{\text{Na-L}}$. Носители A1180V без сердечной дисфункции первоначально обнаруживают ухудшение сердечных функций, которые прогрессируют до сердечной недостаточности или атриовентрикулярной блокады во время последующих наблюдений [181]. Хотя некоторые исследования выявили корреляцию между $\text{Na}_v1.5$ и сердечной недостаточностью, конкретные механизмы еще не известны.

Принимая во внимание важную роль $\text{Na}_v1.5$ при этих заболеваниях, были разработаны новые терапевтические стратегии, направленные на биосинтез, транспорт и амплитуду натриевого тока $\text{Na}_v1.5$.

Терапия, направленная на биосинтез $\text{Na}_v1.5$

В нескольких исследованиях было высказано предположение, что содействие процессу трансляции может позволить рибосомам игнорировать стоп-кодон для производства полноразмерных белков и в определенной степени уменьшить вредные результаты, вызванные нонсенс-мутациями. Фармакологические стратегии для усиления трансляции включают аминокгликозиды, малые интерферирующие РНК (siRNA), которые нацелены на эукариотические факторы высвобождения (eRF), и супрессорные tРНК, которые распознают стоп-кодона [182]. Эта идея была проверена на нонсенс-мутации *SCN5A*-W822X с использованием аминокгликозидов и siRNA против eRF3a и оказалась эффективной, что может быть новой стратегией лечения носителей нонсенс-мутации *SCN5A* [183]. Однако ее применение в клинической практике в значительной степени ограничено из-за соображений безопасности, таких как внесение

изменений в последовательность восстановленных полноразмерных белков.

Другим перспективным направлением является компенсация снижения I_{Na} за счет активации сигнального пути Wnt путем ингибирования GSK3-beta киназы. Ранее на модели рыбок *D. rerio* с АКМП наблюдалось уменьшение I_{Na} вследствие мутации в гене плакоглобина [184]. Амплитуда тока восстанавливалась до значений дикого типа после обработки ингибитором GSK3-beta киназы. Тот же эффект был обнаружен на модели кардиомиоцитов, полученных из иПСК пациента с АКМП, ассоциированной с генетическими вариантами в гене *PKP2* [185].

Терапия, направленная на транспорт $\text{Na}_v1.5$

H558R, распространенный полиморфизм *SCN5A*, восстанавливает дефектный транспорт связанных с BrS мутаций R282H, S216L, K317N и D1690N в гене *SCN5A*, способствуя правильной укладке белка [186–188]. Механизмы, с помощью которых H558R восстанавливает мутации *SCN5A*, противоречивы. Снижение метилирования промотора *SCN5A* с помощью H558R является одним из задействованных механизмов [189]. В исследовании *in vitro* было показано, что небольших пептидов, которые охватывают полиморфизм H558R, достаточно для восстановления дефекта переноса связанных с BrS мутаций *SCN5A*-R282H, что указывает на возможность использования пептидов, содержащих R558, в качестве новой стратегии терапии в случае определенных BrS-ассоциированных генетических вариантов [187]. Тем не менее, компенсаторные эффекты полиморфизма *in vivo* еще предстоит изучить.

Терапия, направленная на $I_{\text{Na-L}}$ $\text{Na}_v1.5$

Ранолазин, элеклазин, амиодарон, мексилетин, флекаинид и хинидин, нацеленные на $I_{\text{Na-L}}$, широко изучались для лечения пациентов с LQT3 [69]. Ранолазин, одобренный для лечения стенокардии, предпочтительно снижает $I_{\text{Na-L}}$. На сегодняшний день ранолазин исследовался в отношении мутаций *SCN5A*, таких как IKPQ, Y1767C, R1623Q и D1790G [190–193]. Мексилетин, пероральный антиаритмический препарат класса Ib, воздействует на $\text{Na}_v1.5$ и преимущественно ингибирует $I_{\text{Na-L}}$. Сообщалось, что мексилетин может эффективно укорачивать интервал QT у части пациентов с LQT3, в то время как другие пациенты нечувствительны к препарату [194]. Предполагается, что конформация менее активированного домена, чувствительного к напряжению III (III-VSD) $\text{Na}_v1.5$, является причиной нечувствительности к мексилетину у этих пациентов [195]. Комбинация мексилетина с препаратом,

который может способствовать активации III-VSD, может быть новой терапевтической стратегией для этих нечувствительных к мексилетину пациентов.

Заключение

Потенциал-зависимые натриевые каналы сердца — это сложные трансмембранные белки, регуляция активности которых осуществляется на всех возможных уровнях от экспрессии *SCN5A* до контроля убиквитин-зависимой деградации. Жизненный цикл $\text{Na}_v1.5$ начинается с транскрипции и трансляции гена *SCN5A*. Затем $\text{Na}_v1.5$ перемещается из ЭПР в аппарат Гольджи, а затем в сарколемму с помощью цитоскелета. Наконец, $\text{Na}_v1.5$ интернализуется и деградирует. В последние десятилетия были достигнуты большие успехи в понимании регуляции $\text{Na}_v1.5$ от биосинтеза и транспортировки до деградации. Полученные знания помогают понять патогенез заболеваний, связанных с *SCN5A*, и ведение этих пациентов. Важной перспективой будущих исследований будет определение сложной взаимосвязи между организацией микродоменов, белками-партнерами и процессами транспорта $\text{Na}_v1.5$ в различные мембранные микродомены, как в физиологических условиях, так и во время патофизиологического ремоделирования, связанного с изменениями локализации каналов и изменениями ультраструктуры миокарда.

Колоссальное разнообразие посттрансляционных модификаций $\alpha\text{-Na}_v1.5$ предоставляет огромные возможности для разработки будущих терапевтических подходов. Предполагается, что некоторые из этих ПТМ играют важную роль в регуляции экспрессии и функции $\alpha\text{-Na}_v1.5$. Учитывая важную роль $\text{Na}_v1.5$ в развитии наследственных аритмогенных синдромов, были разработаны новые терапевтические стратегии, направленные на биосинтез, транспорт и амплитуду натриевого тока $\text{Na}_v1.5$. Таким образом, изучение механизмов регуляции функционирования $\alpha\text{-Na}_v1.5$ в будущем сыграет важную роль не только в понимании биологии и патофизиологии $\text{Na}_v1.5$, но и в поиске новых перспективных методов терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Работа поддержана грантом РФФИ №20-34-90142 «Связь наследственных нарушений сердечного ритма с процессами инактивации потенциал-зависимого натриевого канала Nav1.5 ». / The

work was supported by RFBR grant No. 20-34-90142 «The relationship of hereditary heart rhythm disorders with the processes of inactivation of the potential-dependent sodium channel Nav1.5 ».

Список литературы / References

1. Jiang D, Shi H, Tonggu L, et al. Structure of the Cardiac Sodium Channel. *Cell*. 2020; 180(1):122–134.e110. DOI:10.1016/j.cell.2019.11.041.
2. Han D, Tan H, Sun C, et al. Dysfunctional Nav1.5 channels due to *SCN5A* mutations. *Exp Biol Med* (Maywood). 2018; 243(10):852–863. DOI:10.1177/1535370218777972.
3. Clatot J, Hoshi M, Wan X, et al. Voltage-gated sodium channels assemble and gate as dimers. *Nat Commun*. 2017; 8(1):2077. DOI:10.1038/s41467-017-02262-0.
4. Salvage SC, Huang CL, Jackson AP. Cell-Adhesion Properties of β -Subunits in the Regulation of Cardiomyocyte Sodium Channels. *Biomolecules*. 2020; 10(7). DOI:10.3390/biom10070989.
5. Clark KA, McElhinny AS, Beckerle MC, et al. Striated muscle cytoarchitecture: an intricate web of form and function. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2002; 18:637–706. DOI:10.1146/annurev.cellbio.18.012502.105840.
6. Yeager M. Structure of cardiac gap junction intercellular channels. *J Struct Biol*. 1998; 121(2):231–245. DOI:10.1006/jsbi.1998.3972.
7. Kumar NM, Gilula NB. The gap junction communication channel. *Cell*. 1996; 84(3):381–388. DOI:10.1016/s0092-8674(00)81282-9.
8. Loewenstein WR. Junctional intercellular communication: the cell-to-cell membrane channel. *Physiol Rev*. 1981; 61(4):829–913. DOI:10.1152/physrev.1981.61.4.829.
9. Borrmann CM, Grund C, Kuhn C, et al. The area composita of adhering junctions connecting heart muscle cells of vertebrates. II. Colocalizations of desmosomal and fascia adherens molecules in the intercalated disk. *Eur J Cell Biol*. 2006; 85(6):469–485. DOI:10.1016/j.ejcb.2006.02.009.
10. Franke WW, Borrmann CM, Grund C, et al. The area composita of adhering junctions connecting heart muscle cells of vertebrates. I. Molecular definition in intercalated disks of cardiomyocytes by immunoelectron microscopy of desmosomal proteins. *Eur J Cell Biol*. 2006; 85(2):69–82. DOI:10.1016/j.ejcb.2005.11.003.
11. Saffitz JE, Macrae CA. Mutations in desmosomal protein genes and the pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2010; 7(1):30–32. DOI:10.1016/j.hrthm.2009.10.028.
12. Saffitz JE. Dependence of electrical coupling on mechanical coupling in cardiac myocytes: insights gained from cardiomyopathies caused by defects in cell-cell connections. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1047:336–344. DOI:10.1196/annals.1341.030.

13. Pardo JV, Siliciano JD, Craig SW. A vinculin-containing cortical lattice in skeletal muscle: transverse lattice elements ("costameres") mark sites of attachment between myofibrils and sarcolemma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983; 80(4):1008–1012. DOI:10.1073/pnas.80.4.1008.
14. Pardo JV, Siliciano JD, Craig SW. Vinculin is a component of an extensive network of myofibril-sarcolemma attachment regions in cardiac muscle fibers. *J Cell Biol*. 1983; 97(4):1081–1088. DOI:10.1083/jcb.97.4.1081.
15. Danowski BA, Imanaka-Yoshida K, Sanger JM, et al. Costameres are sites of force transmission to the substratum in adult rat cardiomyocytes. *J Cell Biol*. 1992; 118(6):1411–1420. DOI:10.1083/jcb.118.6.1411.
16. Mansour H, de Tombe PP, Samarel AM, et al. Restoration of resting sarcomere length after uniaxial static strain is regulated by protein kinase Cepsilon and focal adhesion kinase. *Circ Res*. 2004; 94(5):642–649. DOI:10.1161/01.Res.0000121101.32286.C8.
17. McCain ML, Parker KK. Mechanotransduction: the role of mechanical stress, myocyte shape, and cytoskeletal architecture on cardiac function. *Pflugers Arch*. 2011; 462(1):89–104. DOI:10.1007/s00424-011-0951-4.
18. Samarel AM. Costameres, focal adhesions, and cardiomyocyte mechanotransduction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 289(6):H2291–2301. DOI:10.1152/ajpheart.00749.2005.
19. Sharp WW, Simpson DG, Borg TK, et al. Mechanical forces regulate focal adhesion and costamere assembly in cardiac myocytes. *Am J Physiol*. 1997; 273(2 Pt 2):H546–556. DOI:10.1152/ajpheart.1997.273.2.H546.
20. Bershadsky AD, Balaban NQ, Geiger B. Adhesion-dependent cell mechanosensitivity. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2003; 19:677–695. DOI:10.1146/annurev.cellbio.19.111301.153011.
21. Miranti CK, Brugge JS. Sensing the environment: a historical perspective on integrin signal transduction. *Nat Cell Biol*. 2002; 4(4):E83–90. DOI:10.1038/ncb0402-e83.
22. Ross RS. Molecular and mechanical synergy: cross-talk between integrins and growth factor receptors. *Cardiovasc Res*. 2004; 63(3):381–390. DOI:10.1016/j.cardiores.2004.04.027.
23. Boycott HE, Barbier CS, Eichel CA, et al. Shear stress triggers insertion of voltage-gated potassium channels from intracellular compartments in atrial myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(41):E3955–3964. DOI:10.1073/pnas.1309896110.
24. Shai SY, Harpf AE, Ross RS. Integrins and the myocardium. *Genet Eng (N Y)*. 2002; 24:87–105. DOI:10.1007/978-1-4615-0721-5_5.
25. Zemljic-Harpf AE, Ponrartana S, Avalos RT, et al. Heterozygous inactivation of the vinculin gene predisposes to stress-induced cardiomyopathy. *Am J Pathol*. 2004; 165(3):1033–1044. DOI:10.1016/s0002-9440(10)63364-0.
26. Allamand V, Campbell KP. Animal models for muscular dystrophy: valuable tools for the development of therapies. *Hum Mol Genet*. 2000; 9(16):2459–2467. DOI:10.1093/hmg/9.16.2459.
27. Durbeej M, Campbell KP. Muscular dystrophies involving the dystrophin-glycoprotein complex: an overview of current mouse models. *Curr Opin Genet Dev*. 2002; 12(3):349–361. DOI:10.1016/s0959-437x(02)00309-x.
28. Cohn RD, Campbell KP. Molecular basis of muscular dystrophies. *Muscle Nerve*. 2000; 23(10):1456–1471. DOI:10.1002/1097-4598(200010)23:10<1456::aid-mus2>3.0.co;2-t.
29. Lapidos KA, Kakkar R, McNally EM. The dystrophin glycoprotein complex: signaling strength and integrity for the sarcolemma. *Circ Res*. 2004; 94(8):1023–1031. DOI:10.1161/01.Res.0000126574.61061.25.
30. Brenman JE, Chao DS, Xia H, et al. Nitric oxide synthase complexed with dystrophin and absent from skeletal muscle sarcolemma in Duchenne muscular dystrophy. *Cell*. 1995; 82(5):743–752. DOI:10.1016/0092-8674(95)90471-9.
31. Grady RM, Grange RW, Lau KS, et al. Role for alpha-dystrobrevin in the pathogenesis of dystrophin-dependent muscular dystrophies. *Nat Cell Biol*. 1999; 1(4):215–220. DOI:10.1038/12034.
32. Orchard C, Brette F. t-Tubules and sarcoplasmic reticulum function in cardiac ventricular myocytes. *Cardiovasc Res*. 2008; 77(2):237–244. DOI:10.1093/cvr/cvm002.
33. Tohse N, Seki S, Kobayashi T, et al. Development of excitation-contraction coupling in cardiomyocytes. *Jpn J Physiol*. 2004; 54(1):1–6. DOI:10.2170/jjphysiol.54.1.
34. Lin X, Liu N, Lu J, et al. Subcellular heterogeneity of sodium current properties in adult cardiac ventricular myocytes. *Heart Rhythm*. 2011; 8(12):1923–1930. DOI:10.1016/j.hrthm.2011.07.016.
35. Verkerk AO, van Ginneken AC, van Veen TA, et al. Effects of heart failure on brain-type Na⁺ channels in rabbit ventricular myocytes. *Europace*. 2007; 9(8):571–577. DOI:10.1093/europace/eum121.
36. Shy D, Gillet L, Ogrodnik J, et al. PDZ domain-binding motif regulates cardiomyocyte compartment-specific Nav1.5 channel expression and function. *Circulation*. 2014; 130(2):147–160. DOI:10.1161/circulationaha.113.007852.
37. Gavillet B, Rougier JS, Domenighetti AA, et al. Cardiac sodium channel Nav1.5 is regulated by a multiprotein complex composed of syntrophins and dystrophin. *Circ Res*. 2006; 99(4):407–414. DOI:10.1161/01.RES.0000237466.13252.5e.
38. Petitprez S, Zmoos AF, Ogrodnik J, et al. SAP97 and dystrophin macromolecular complexes determine two pools of cardiac sodium channels Nav1.5 in cardiomyocytes. *Circ Res*. 2011; 108(3):294–304. DOI:10.1161/circresaha.110.228312.

39. Dong C, Wang Y, Ma A, et al. Life Cycle of the Cardiac Voltage-Gated Sodium Channel Na(V)1.5. *Front Physiol.* 2020; 11:609733. DOI:10.3389/fphys.2020.609733.
40. Wang Q, Li Z, Shen J, et al. Genomic organization of the human SCN5A gene encoding the cardiac sodium channel. *Genomics.* 1996; 34(1):9–16. DOI:10.1006/geno.1996.0236.
41. Steimle JD, Moskowitz IP. TBX5: A Key Regulator of Heart Development. *Curr Top Dev Biol.* 2017; 122:195–221. DOI:10.1016/bs.ctdb.2016.08.008.
42. Shang LL, Sanyal S, Pfahnl AE, et al. NF-kappaB-dependent transcriptional regulation of the cardiac scn5a sodium channel by angiotensin II. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008; 294(1):C372–379. DOI:10.1152/ajpcell.00186.2007.
43. Mao W, You T, Ye B, et al. Reactive oxygen species suppress cardiac Nav1.5 expression through Foxo1. *PLoS One.* 2012; 7(2):e32738. DOI:10.1371/journal.pone.0032738.
44. Atack TC, Stroud DM, Watanabe H, et al. Informatic and functional approaches to identifying a regulatory region for the cardiac sodium channel. *Circ Res.* 2011; 109(1):38–46. DOI:10.1161/circresaha.110.235630.
45. Zhao Y, Huang Y, Li W, et al. Post-transcriptional regulation of cardiac sodium channel gene SCN5A expression and function by miR-192-5p. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1852(10 Pt A):2024–2034. DOI:10.1016/j.bbdis.2015.07.016.
46. Schroeter A, Walzik S, Blechschmidt S, et al. Structure and function of splice variants of the cardiac voltage-gated sodium channel Na(v)1.5. *J Mol Cell Cardiol.* 2010; 49(1):16–24. DOI:10.1016/j.yjmcc.2010.04.004.
47. Guan Y, Gao X, Tang Q, et al. Nucleoporin 107 facilitates the nuclear export of Scn5a mRNA to regulate cardiac bioelectricity. *J Cell Mol Med.* 2019; 23(2):1448–1457. DOI:10.1111/jcmm.14051.
48. Steggerda SM, Paschal BM. Identification of a conserved loop in Mog1 that releases GTP from Ran. *Traffic.* 2001; 2(11):804–811. DOI:10.1034/j.1600-0854.2001.21109.x.
49. Yu G, Liu Y, Qin J, et al. Mechanistic insights into the interaction of the MOG1 protein with the cardiac sodium channel Na(v)1.5 clarify the molecular basis of Brugada syndrome. *J Biol Chem.* 2018; 293(47):18207–18217. DOI:10.1074/jbc.RA118.003997.
50. Mikosch M, Homann U. How do ER export motifs work on ion channel trafficking? *Curr Opin Plant Biol.* 2009; 12(6):685–689. DOI:10.1016/j.pbi.2009.09.020.
51. Benyair R, Ron E, Lederkremer GZ. Protein quality control, retention, and degradation at the endoplasmic reticulum. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2011; 292:197–280. DOI:10.1016/b978-0-12-386033-0.00005-0.
52. Kurokawa K, Nakano A. The ER exit sites are specialized ER zones for the transport of cargo proteins from the ER to the Golgi apparatus. *J Biochem.* 2019; 165(2):109–114. DOI:10.1093/jb/mvy080.
53. Chakrabarti S, Wu X, Yang Z, et al. MOG1 rescues defective trafficking of Na(v)1.5 mutations in Brugada syndrome and sick sinus syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013; 6(2):392–401. DOI:10.1161/circcep.111.000206.
54. Wang Z, Yu G, Liu Y, et al. Small GTPases SAR1A and SAR1B regulate the trafficking of the cardiac sodium channel Na(v)1.5. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018; 1864(11):3672–3684. DOI:10.1016/j.bbdis.2018.09.003.
55. Rook MB, Evers MM, Vos MA, et al. Biology of cardiac sodium channel Nav1.5 expression. *Cardiovasc Res.* 2012; 93(1):12–23. DOI:10.1093/cvr/cvr252.
56. Zhou J, Shin HG, Yi J, et al. Phosphorylation and putative ER retention signals are required for protein kinase A-mediated potentiation of cardiac sodium current. *Circ Res.* 2002; 91(6):540–546. DOI:10.1161/01.res.0000033598.00903.27.
57. Li G, Marlin MC. Rab family of GTPases. *Methods Mol Biol.* 2015; 1298:1–15. DOI:10.1007/978-1-4939-2569-8_1.
58. Li X, Ortega B, Kim B, et al. A Common Signal Patch Drives AP-1 Protein-dependent Golgi Export of Inwardly Rectifying Potassium Channels. *J Biol Chem.* 2016; 291(29):14963–14972. DOI:10.1074/jbc.M116.729822.
59. Gao C, Cai Y, Wang Y, et al. Retention mechanisms for ER and Golgi membrane proteins. *Trends Plant Sci.* 2014; 19(8):508–515. DOI:10.1016/j.tplants.2014.04.004.
60. Lamothe SM, Zhang S. Chapter Five — Ubiquitination of Ion Channels and Transporters. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2016; 141:161–223. DOI:10.1016/bs.pmbts.2016.02.005.
61. van Bemmelen MX, Rougier JS, Gavillet B, et al. Cardiac voltage-gated sodium channel Nav1.5 is regulated by Nedd4-2 mediated ubiquitination. *Circ Res.* 2004; 95(3):284–291. DOI:10.1161/01.Res.0000136816.05109.89.
62. Luo L, Ning F, Du Y, et al. Calcium-dependent Nedd4-2 upregulation mediates degradation of the cardiac sodium channel Nav1.5: implications for heart failure. *Acta Physiol (Oxf).* 2017; 221(1):44–58. DOI:10.1111/apha.12872.
63. Huang Y, Wang Z, Liu Y, et al. α B-Crystallin Interacts with Nav1.5 and Regulates Ubiquitination and Internalization of Cell Surface Nav1.5. *J Biol Chem.* 2016; 291(21):11030–11041. DOI:10.1074/jbc.M115.695080.
64. Boehmer C, Wilhelm V, Palmada M, et al. Serum and glucocorticoid inducible kinases in the regulation of the cardiac sodium channel SCN5A. *Cardiovasc Res.* 2003; 57(4):1079–1084. DOI:10.1016/s0008-6363(02)00837-4.
65. Tang B, Hu Y, Wang Z, et al. UBC9 regulates cardiac sodium channel Na(v)1.5 ubiquitination, degradation and sodium current density. *J Mol Cell Cardiol.* 2019; 129:79–91. DOI:10.1016/j.yjmcc.2019.02.007.
66. Liu X, Chen Z, Han Z, et al. AMPK-mediated degradation of Nav1.5 through autophagy. *Faseb j.* 2019; 33(4):5366–5376. DOI:10.1096/fj.201801583RR.

67. Chadda KR, Jeevaratnam K, Lei M, et al. Sodium channel biophysics, late sodium current and genetic arrhythmic syndromes. *Pflugers Arch.* 2017; 469(5–6):629–641. DOI:10.1007/s00424-017-1959-1.
68. Detta N, Frisso G, Salvatore F. The multifaceted aspects of the complex cardiac Nav1.5 protein in membrane function and pathophysiology. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1854(10 Pt A):1502–1509. DOI:10.1016/j.bbapap.2015.07.009.
69. Makielski JC. Late sodium current: A mechanism for angina, heart failure, and arrhythmia. *Trends Cardiovasc Med.* 2016; 26(2):115–122. DOI:10.1016/j.tcm.2015.05.006.
70. Agullo-Pascual E, Cerrone M, Delmar M. Arrhythmogenic cardiomyopathy and Brugada syndrome: diseases of the connexome. *FEBS Lett.* 2014; 588(8):1322–1330. DOI:10.1016/j.febslet.2014.02.008.
71. Agullo-Pascual E, Lin X, Leo-Macias A, et al. Super-resolution imaging reveals that loss of the C-terminus of connexin43 limits microtubule plus-end capture and Nav1.5 localization at the intercalated disc. *Cardiovasc Res.* 2014; 104(2):371–381. DOI:10.1093/cvr/cvu195.
72. Sato PY, Coombs W, Lin X, et al. Interactions between ankyrin-G, Plakophilin-2, and Connexin43 at the cardiac intercalated disc. *Circ Res.* 2011; 109(2):193–201. DOI:10.1161/circresaha.111.247023.
73. Sato PY, Musa H, Coombs W, et al. Loss of plakophilin-2 expression leads to decreased sodium current and slower conduction velocity in cultured cardiac myocytes. *Circ Res.* 2009; 105(6):523–526. DOI:10.1161/circresaha.109.201418.
74. Makara MA, Curran J, Little SC, et al. Ankyrin-G coordinates intercalated disc signaling platform to regulate cardiac excitability *in vivo*. *Circ Res.* 2014; 115(11):929–938. DOI:10.1161/circresaha.115.305154.
75. Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature.* 2003; 421(6923):634–639. DOI:10.1038/nature01335.
76. Milstein ML, Musa H, Balbuena DP, et al. Dynamic reciprocity of sodium and potassium channel expression in a macromolecular complex controls cardiac excitability and arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012; 109(31):E2134–2143. DOI:10.1073/pnas.1109370109.
77. Eichel CA, Beuriot A, Chevalier MY, et al. Lateral Membrane-Specific MAGUK CASK Down-Regulates Nav1.5 Channel in Cardiac Myocytes. *Circ Res.* 2016; 119(4):544–556. DOI:10.1161/circresaha.116.309254.
78. Hashemi SM, Hund TJ, Mohler PJ. Cardiac ankyrins in health and disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2009; 47(2):203–209. DOI:10.1016/j.yjmcc.2009.04.010.
79. Mohler PJ, Rivolta I, Napolitano C, et al. Nav1.5 E1053K mutation causing Brugada syndrome blocks binding to ankyrin-G and expression of Nav1.5 on the surface of cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101(50):17533–17538. DOI:10.1073/pnas.0403711101.
80. Lübckemeier I, Requardt RP, Lin X, et al. Deletion of the last five C-terminal amino acid residues of connexin43 leads to lethal ventricular arrhythmias in mice without affecting coupling via gap junction channels. *Basic Res Cardiol.* 2013; 108(3):348. DOI:10.1007/s00395-013-0348-y.
81. Casini S, Tan HL, Demirayak I, et al. Tubulin polymerization modifies cardiac sodium channel expression and gating. *Cardiovasc Res.* 2010; 85(4):691–700. DOI:10.1093/cvr/cvp352.
82. Shaw RM, Fay AJ, Puthenveedu MA, et al. Microtubule plus-end-tracking proteins target gap junctions directly from the cell interior to adherens junctions. *Cell.* 2007; 128(3):547–560. DOI:10.1016/j.cell.2006.12.037.
83. Cerrone M, Noorman M, Lin X, et al. Sodium current deficit and arrhythmogenesis in a murine model of plakophilin-2 haploinsufficiency. *Cardiovasc Res.* 2012; 95(4):460–468. DOI:10.1093/cvr/cvs218.
84. Cerrone M, Lin X, Zhang M, et al. Missense mutations in plakophilin-2 cause sodium current deficit and associate with a Brugada syndrome phenotype. *Circulation.* 2014; 129(10):1092–1103. DOI:10.1161/circulationaha.113.003077.
85. Te Riele AS, Agullo-Pascual E, James CA, et al. Multilevel analyses of SCN5A mutations in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy suggest non-canonical mechanisms for disease pathogenesis. *Cardiovasc Res.* 2017; 113(1):102–111. DOI:10.1093/cvr/cvw234.
86. Rizzo S, Lodder EM, Verkerk AO, et al. Intercalated disc abnormalities, reduced Na(+) current density, and conduction slowing in desmoglein-2 mutant mice prior to cardiomyopathic changes. *Cardiovasc Res.* 2012; 95(4):409–418. DOI:10.1093/cvr/cvs219.
87. Pilichou K, Nava A, Basso C, et al. Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation.* 2006; 113(9):1171–1179. DOI:10.1161/circulationaha.105.583674.
88. Noorman M, van der Heyden MA, van Veen TA, et al. Cardiac cell-cell junctions in health and disease: Electrical versus mechanical coupling. *J Mol Cell Cardiol.* 2009; 47(1):23–31. DOI:10.1016/j.yjmcc.2009.03.016.
89. Zhang Q, Deng C, Rao F, et al. Silencing of desmoplakin decreases connexin43/Nav1.5 expression and sodium current in HL-1 cardiomyocytes. *Mol Med Rep.* 2013; 8(3):780–786. DOI:10.3892/mmr.2013.1594.
90. Leo-Macias A, Agullo-Pascual E, Delmar M. The cardiac connexome: Non-canonical functions of connexin43 and their role in cardiac arrhythmias. *Semin Cell Dev Biol.* 2016; 50:13–21. DOI:10.1016/j.semdb.2015.12.002.
91. Balse E, Eichel C. The Cardiac Sodium Channel and Its Protein Partners. *Handb Exp Pharmacol.* 2018; 246:73–99. DOI:10.1007/164_2017_45.

92. Kim E, Niethammer M, Rothschild A, et al. Clustering of Shaker-type K⁺ channels by interaction with a family of membrane-associated guanylate kinases. *Nature*. 1995; 378(6552):85–88. DOI:10.1038/378085a0.
93. Cho KO, Hunt CA, Kennedy MB. The rat brain postsynaptic density fraction contains a homolog of the *Drosophila* discs-large tumor suppressor protein. *Neuron*. 1992; 9(5):929–942. DOI:10.1016/0896-6273(92)90245-9.
94. Kistner U, Wenzel BM, Veh RW, et al. SAP90, a rat presynaptic protein related to the product of the *Drosophila* tumor suppressor gene *dlg-A*. *J Biol Chem*. 1993; 268(7):4580–4583.
95. Müller BM, Kistner U, Veh RW, et al. Molecular characterization and spatial distribution of SAP97, a novel presynaptic protein homologous to SAP90 and the *Drosophila* discs-large tumor suppressor protein. *J Neurosci*. 1995; 15(3 Pt 2):2354–2366. DOI:10.1523/jneurosci.15-03-02354.1995.
96. Itoh M, Morita K, Tsukita S. Characterization of ZO-2 as a MAGUK family member associated with tight as well as adherens junctions with a binding affinity to occludin and alpha catenin. *J Biol Chem*. 1999; 274(9):5981–5986. DOI:10.1074/jbc.274.9.5981.
97. Itoh M, Nagafuchi A, Yonemura S, et al. The 220-kD protein colocalizing with cadherins in non-epithelial cells is identical to ZO-1, a tight junction-associated protein in epithelial cells: cDNA cloning and immunoelectron microscopy. *J Cell Biol*. 1993; 121(3):491–502. DOI:10.1083/jcb.121.3.491.
98. El-Haou S, Balse E, Neyroud N, et al. Kv4 potassium channels form a tripartite complex with the anchoring protein SAP97 and CaMKII in cardiac myocytes. *Circ Res*. 2009; 104(6):758–769. DOI:10.1161/circresaha.108.191007.
99. Godreau D, Vranckx R, Maguy A, et al. Different isoforms of synapse-associated protein, SAP97, are expressed in the heart and have distinct effects on the voltage-gated K⁺ channel Kv1.5. *J Biol Chem*. 2003; 278(47):47046–47052. DOI:10.1074/jbc.M308463200.
100. Peters CJ, Chow SS, Angoli D, et al. In situ co-distribution and functional interactions of SAP97 with sinoatrial isoforms of HCN channels. *J Mol Cell Cardiol*. 2009; 46(5):636–643. DOI:10.1016/j.yjmcc.2009.01.010.
101. Hoffman EP, Brown RH, Jr., Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*. 1987; 51(6):919–928. DOI:10.1016/0092-8674(87)90579-4.
102. Finsterer J, Stöllberger C. The heart in human dystrophinopathies. *Cardiology*. 2003; 99(1):1–19. DOI:10.1159/000068446.
103. Towbin JA, Hejtmancik JF, Brink P, et al. X-linked dilated cardiomyopathy. Molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus. *Circulation*. 1993; 87(6):1854–1865. DOI:10.1161/01.cir.87.6.1854.
104. Albrecht DE, Froehner SC. Syntrophins and dystrobrevins: defining the dystrophin scaffold at synapses. *Neurosignals*. 2002; 11(3):123–129. DOI:10.1159/000065053.
105. Matamoros M, Pérez-Hernández M, Guerrero-Serna G, et al. Nav1.5 N-terminal domain binding to α 1-syntrophin increases membrane density of human Kir2.1, Kir2.2 and Nav1.5 channels. *Cardiovasc Res*. 2016; 110(2):279–290. DOI:10.1093/cvr/cvw009.
106. Wu G, Ai T, Kim JJ, et al. alpha-1-syntrophin mutation and the long-QT syndrome: a disease of sodium channel disruption. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008; 1(3):193–201. DOI:10.1161/circep.108.769224.
107. Ueda K, Valdivia C, Medeiros-Domingo A, et al. Syntrophin mutation associated with long QT syndrome through activation of the nNOS-SCN5A macromolecular complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(27):9355–9360. DOI:10.1073/pnas.0801294105.
108. Hu RM, Tan BH, Orland KM, et al. Digenic inheritance novel mutations in SCN5a and SNTA1 increase late I(Na) contributing to LQT syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013; 304(7):H994–h1001. DOI:10.1152/ajpheart.00705.2012.
109. Yarbrough TL, Lu T, Lee HC, et al. Localization of cardiac sodium channels in caveolin-rich membrane domains: regulation of sodium current amplitude. *Circ Res*. 2002; 90(4):443–449. DOI:10.1161/hh0402.105177.
110. Palygin OA, Pettus JM, Shibata EF. Regulation of caveolar cardiac sodium current by a single Gsalpha histidine residue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 294(4):H1693–1699. DOI:10.1152/ajpheart.01337.2007.
111. Doyle DD, Goings G, Upshaw-Earley J, et al. Dystrophin associates with caveolae of rat cardiac myocytes: relationship to dystroglycan. *Circ Res*. 2000; 87(6):480–488. DOI:10.1161/01.res.87.6.480.
112. Shibata EF, Brown TL, Washburn ZW, et al. Autonomic regulation of voltage-gated cardiac ion channels. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; 17 Suppl 1:S34–s42. DOI:10.1111/j.1540-8167.2006.00387.x.
113. Vatta M, Ackerman MJ, Ye B, et al. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome. *Circulation*. 2006; 114(20):2104–2112. DOI:10.1161/circulationaha.106.635268.
114. Cheng J, Valdivia CR, Vaidyanathan R, et al. Caveolin-3 suppresses late sodium current by inhibiting nNOS-dependent S-nitrosylation of SCN5A. *J Mol Cell Cardiol*. 2013; 61:102–110. DOI:10.1016/j.yjmcc.2013.03.013.
115. Cronk LB, Ye B, Kaku T, et al. Novel mechanism for sudden infant death syndrome: persistent late sodium current secondary to mutations in caveolin-3. *Heart Rhythm*. 2007; 4(2):161–166. DOI:10.1016/j.hrthm.2006.11.030.
116. Atasoy D, Schoch S, Ho A, et al. Deletion of CASK in mice is lethal and impairs synaptic function. *Proc Natl*

- Acad Sci U S A. 2007; 104(7):2525–2530. DOI:10.1073/pnas.0611003104.
117. Hsueh YP. Calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase and mental retardation. *Ann Neurol*. 2009; 66(4):438–443. DOI:10.1002/ana.21755.
 118. Hsueh YP, Wang TF, Yang FC, et al. Nuclear translocation and transcription regulation by the membrane-associated guanylate kinase CASK/LIN-2. *Nature*. 2000; 404(6775):298–302. DOI:10.1038/35005118.
 119. Leonoudakis D, Mailliard W, Wingerd K, et al. Inward rectifier potassium channel Kir2.2 is associated with synapse-associated protein SAP97. *J Cell Sci*. 2001; 114(Pt 5):987–998. DOI:10.1242/jcs.114.5.987.
 120. Cohen AR, Woods DF, Marfatia SM, et al. Human CASK/LIN-2 binds syndecan-2 and protein 4.1 and localizes to the basolateral membrane of epithelial cells. *J Cell Biol*. 1998; 142(1):129–138. DOI:10.1083/jcb.142.1.129.
 121. Herren AW, Bers DM, Grandi E. Post-translational modifications of the cardiac Na channel: contribution of CaMKII-dependent phosphorylation to acquired arrhythmias. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013; 305(4):H431–445. DOI:10.1152/ajpheart.00306.2013.
 122. Lazniewska J, Weiss N. The “sweet” side of ion channels. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2014; 167:67–114. DOI:10.1007/112_2014_20.
 123. Ednie AR, Bennett ES. Modulation of voltage-gated ion channels by sialylation. *Compr Physiol*. 2012; 2(2):1269–1301. DOI:10.1002/cphy.c110044.
 124. Cohen SA, Levitt LK. Partial characterization of the rH1 sodium channel protein from rat heart using subtype-specific antibodies. *Circ Res*. 1993; 73(4):735–742. DOI:10.1161/01.res.73.4.735.
 125. Arakel EC, Brandenburg S, Uchida K, et al. Tuning the electrical properties of the heart by differential trafficking of KATP ion channel complexes. *J Cell Sci*. 2014; 127(Pt 9):2106–2119. DOI:10.1242/jcs.141440.
 126. Bennett ES. Isoform-specific effects of sialic acid on voltage-dependent Na⁺ channel gating: functional sialic acids are localized to the S5-S6 loop of domain I. *J Physiol*. 2002; 538(Pt 3):675–690. DOI:10.1113/jphysiol.2001.013285.
 127. Johnson D, Montpetit ML, Stocker PJ, et al. The sialic acid component of the beta1 subunit modulates voltage-gated sodium channel function. *J Biol Chem*. 2004; 279(43):44303–44310. DOI:10.1074/jbc.M408900200.
 128. Matsuda JJ, Lee H, Shibata EF. Enhancement of rabbit cardiac sodium channels by beta-adrenergic stimulation. *Circ Res*. 1992; 70(1):199–207. DOI:10.1161/01.res.70.1.199.
 129. Schubert B, VanDongen AM, Kirsch GE, et al. Beta-adrenergic inhibition of cardiac sodium channels by dual G-protein pathways. *Science*. 1989; 245(4917):516–519. DOI:10.1126/science.2547248.
 130. Aiba T, Farinelli F, Kostecki G, et al. A mutation causing Brugada syndrome identifies a mechanism for altered autonomic and oxidant regulation of cardiac sodium currents. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014; 7(3):249–256. DOI:10.1161/circgenetics.113.000480.
 131. Baba S, Dun W, Boyden PA. Can PKA activators rescue Na⁺ channel function in epicardial border zone cells that survive in the infarcted canine heart? *Cardiovasc Res*. 2004; 64(2):260–267. DOI:10.1016/j.cardiores.2004.06.021.
 132. Frohnwieser B, Chen LQ, Schreibmayer W, et al. Modulation of the human cardiac sodium channel alpha-subunit by cAMP-dependent protein kinase and the responsible sequence domain. *J Physiol*. 1997; 498 (2):309–318. DOI:10.1113/jphysiol.1997.sp021859.
 133. Hallaq H, Yang Z, Viswanathan PC, et al. Quantitation of protein kinase A-mediated trafficking of cardiac sodium channels in living cells. *Cardiovasc Res*. 2006; 72(2):250–261. DOI:10.1016/j.cardiores.2006.08.007.
 134. Schreibmayer W, Frohnwieser B, Dascal N, et al. Beta-adrenergic modulation of currents produced by rat cardiac Na⁺ channels expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *Recept Channels*. 1994; 2(4):339–350.
 135. Zhou J, Yi J, Hu N, et al. Activation of protein kinase A modulates trafficking of the human cardiac sodium channel in *Xenopus* oocytes. *Circ Res*. 2000; 87(1):33–38. DOI:10.1161/01.res.87.1.33.
 136. Sunami A, Fan Z, Nakamura F, et al. The catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase directly inhibits sodium channel activities in guinea-pig ventricular myocytes. *Pflugers Arch*. 1991; 419(3–4):415–417. DOI:10.1007/bf00371125.
 137. Ono K, Fozzard HA, Hanck DA. Mechanism of cAMP-dependent modulation of cardiac sodium channel current kinetics. *Circ Res*. 1993; 72(4):807–815. DOI:10.1161/01.res.72.4.807.
 138. Gintant GA, Liu DW. Beta-adrenergic modulation of fast inward sodium current in canine myocardium. Syncytial preparations versus isolated myocytes. *Circ Res*. 1992; 70(4):844–850. DOI:10.1161/01.res.70.4.844.
 139. Kirstein M, Eickhorn R, Langenfeld H, et al. Influence of beta-adrenergic stimulation on the fast sodium current in the intact rat papillary muscle. *Basic Res Cardiol*. 1991; 86(5):441–448. DOI:10.1007/bf02190712.
 140. Ono K, Kiyosue T, Arita M. Isoproterenol, DBcAMP, and forskolin inhibit cardiac sodium current. *Am J Physiol*. 1989; 256(6 Pt 1):C1131–1137. DOI:10.1152/ajpcell.1989.256.6.C1131.
 141. Deschênes I, Neyroud N, DiSilvestre D, et al. Isoform-specific modulation of voltage-gated Na⁽⁺⁾ channels by calmodulin. *Circ Res*. 2002; 90(4):E49–57. DOI:10.1161/01.res.0000012502.92751.e6.
 142. Wagner S, Dybkova N, Rasenack EC, et al. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II regulates cardiac Na⁺ channels. *J Clin Invest*. 2006; 116(12):3127–3138. DOI:10.1172/jci26620.

143. Dybkova N, Wagner S, Backs J, et al. Tubulin polymerization disrupts cardiac β -adrenergic regulation of late I_{Na} . *Cardiovasc Res*. 2014; 103(1):168–177. DOI:10.1093/cvr/cvu120.
144. Horvath B, Banyasz T, Jian Z, et al. Dynamics of the late Na^{+} current during cardiac action potential and its contribution to afterdepolarizations. *J Mol Cell Cardiol*. 2013; 64:59–68. DOI:10.1016/j.yjmcc.2013.08.010.
145. Ma J, Luo A, Wu L, et al. Calmodulin kinase II and protein kinase C mediate the effect of increased intracellular calcium to augment late sodium current in rabbit ventricular myocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012; 302(8):C1141–1151. DOI:10.1152/ajpcell.00374.2011.
146. Maltsev VA, Reznikov V, Undrovinas NA, et al. Modulation of late sodium current by Ca^{2+} , calmodulin, and CaMKII in normal and failing dog cardiomyocytes: similarities and differences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 294(4):H1597–1608. DOI:10.1152/ajpheart.00484.2007.
147. Toischer K, Hartmann N, Wagner S, et al. Role of late sodium current as a potential arrhythmogenic mechanism in the progression of pressure-induced heart disease. *J Mol Cell Cardiol*. 2013; 61:111–122. DOI:10.1016/j.yjmcc.2013.03.021.
148. Christensen MD, Dun W, Boyden PA, et al. Oxidized calmodulin kinase II regulates conduction following myocardial infarction: a computational analysis. *PLoS Comput Biol*. 2009; 5(12):e1000583. DOI:10.1371/journal.pcbi.1000583.
149. Grandi E, Puglisi JL, Wagner S, et al. Simulation of Ca-calmodulin-dependent protein kinase II on rabbit ventricular myocyte ion currents and action potentials. *Biophys J*. 2007; 93(11):3835–3847. DOI:10.1529/biophysj.107.114868.
150. Aiba T, Hesketh GG, Liu T, et al. Na^{+} channel regulation by Ca^{2+} /calmodulin and Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II in guinea-pig ventricular myocytes. *Cardiovasc Res*. 2010; 85(3):454–463. DOI:10.1093/cvr/cvp324.
151. Qu Y, Rogers J, Tanada T, et al. Modulation of cardiac Na^{+} channels expressed in a mammalian cell line and in ventricular myocytes by protein kinase C. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91(8):3289–3293. DOI:10.1073/pnas.91.8.3289.
152. Weigt HU, Kwok WM, Rehmert GC, et al. Modulation of cardiac sodium current by $\alpha 1$ -stimulation and volatile anesthetics. *Anesthesiology*. 1997; 87(6):1507–1516. DOI:10.1097/00000542-199712000-00030.
153. Hallaq H, Wang DW, Kunic JD, et al. Activation of protein kinase C alters the intracellular distribution and mobility of cardiac Na^{+} channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 302(3):H782–789. DOI:10.1152/ajpheart.00817.2010.
154. Shin HG, Murray KT. Conventional protein kinase C isoforms and cross-activation of protein kinase A regulate cardiac Na^{+} current. *FEBS Lett*. 2001; 495(3):154–158. DOI:10.1016/S0014-5793(01)02380-8.
155. West JW, Numann R, Murphy BJ, et al. A phosphorylation site in the Na^{+} channel required for modulation by protein kinase C. *Science*. 1991; 254(5033):866–868. DOI:10.1126/science.1658937.
156. Murray KT, Hu NN, Daw JR, et al. Functional effects of protein kinase C activation on the human cardiac Na^{+} channel. *Circ Res*. 1997; 80(3):370–376. DOI:10.1161/01.res.80.3.370.
157. Qu Y, Rogers JC, Tanada TN, et al. Phosphorylation of S1505 in the cardiac Na^{+} channel inactivation gate is required for modulation by protein kinase C. *J Gen Physiol*. 1996; 108(5):375–379. DOI:10.1085/jgp.108.5.375.
158. Ward CA, Giles WR. Ionic mechanism of the effects of hydrogen peroxide in rat ventricular myocytes. *J Physiol*. 1997; 500(3):631–642. DOI:10.1113/jphysiol.1997.sp022048.
159. Watson CL, Gold MR. Modulation of Na^{+} current inactivation by stimulation of protein kinase C in cardiac cells. *Circ Res*. 1997; 81(3):380–386. DOI:10.1161/01.res.81.3.380.
160. Lu Z, Wu CY, Jiang YP, et al. Suppression of phosphoinositide 3-kinase signaling and alteration of multiple ion currents in drug-induced long QT syndrome. *Sci Transl Med*. 2012; 4(131):131ra150. DOI:10.1126/scitranslmed.3003623.
161. Lu Z, Jiang YP, Wu CY, et al. Increased persistent sodium current due to decreased PI3K signaling contributes to QT prolongation in the diabetic heart. *Diabetes*. 2013; 62(12):4257–4265. DOI:10.2337/db13-0420.
162. Park J, Leong ML, Buse P, et al. Serum and glucocorticoid-inducible kinase (SGK) is a target of the PI 3-kinase-stimulated signaling pathway. *Embo j*. 1999; 18(11):3024–3033. DOI:10.1093/emboj/18.11.3024.
163. Ahern CA, Zhang JF, Wookalis MJ, et al. Modulation of the cardiac sodium channel $NaV1.5$ by Fyn, a Src family tyrosine kinase. *Circ Res*. 2005; 96(9):991–998. DOI:10.1161/01.RES.0000166324.00524.dd.
164. Jespersen T, Gavillet B, van Bemmelen MX, et al. Cardiac sodium channel $Na(v)1.5$ interacts with and is regulated by the protein tyrosine phosphatase PTPH1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 348(4):1455–1462. DOI:10.1016/j.bbrc.2006.08.014.
165. Light PE, Wallace CH, Dyck JR. Constitutively active adenosine monophosphate-activated protein kinase regulates voltage-gated sodium channels in ventricular myocytes. *Circulation*. 2003; 107(15):1962–1965. DOI:10.1161/01.Cir.0000069269.60167.02.
166. Beltran-Alvarez P, Pagans S, Brugada R. The cardiac sodium channel is post-translationally modified by arginine methylation. *J Proteome Res*. 2011; 10(8):3712–3719. DOI:10.1021/pr200339n.
167. Beltran-Alvarez P, Espejo A, Schmauder R, et al. Protein arginine methyl transferases-3 and -5 increase

- cell surface expression of cardiac sodium channel. *FEBS Lett.* 2013; 587(19):3159–3165. DOI:10.1016/j.febslet.2013.07.043.
168. Beltran-Alvarez P, Tarradas A, Chiva C, et al. Identification of N-terminal protein acetylation and arginine methylation of the voltage-gated sodium channel in end-stage heart failure human heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2014; 76:126–129. DOI:10.1016/j.yjmcc.2014.08.014.
169. Baek JH, Rubinstein M, Scheuer T, et al. Reciprocal changes in phosphorylation and methylation of mammalian brain sodium channels in response to seizures. *J Biol Chem.* 2014; 289(22):15363–15373. DOI:10.1074/jbc.M114.562785.
170. Beltran-Alvarez P, Feixas F, Osuna S, et al. Interplay between R513 methylation and S516 phosphorylation of the cardiac voltage-gated sodium channel. *Amino Acids.* 2015; 47(2):429–434. DOI:10.1007/s00726-014-1890-0.
171. Valdivia CR, Ueda K, Ackerman MJ, et al. GPD1L links redox state to cardiac excitability by PKC-dependent phosphorylation of the sodium channel SCN5A. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009; 297(4):H1446–1452. DOI:10.1152/ajpheart.00513.2009.
172. Liu M, Gu L, Sulkin MS, et al. Mitochondrial dysfunction causing cardiac sodium channel downregulation in cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 2013; 54:25–34. DOI:10.1016/j.yjmcc.2012.10.011.
173. Liu M, Sanyal S, Gao G, et al. Cardiac Na⁺ current regulation by pyridine nucleotides. *Circ Res.* 2009; 105(8):737–745. DOI:10.1161/circresaha.109.197277.
174. Liu M, Liu H, Dudley SC, Jr. Reactive oxygen species originating from mitochondria regulate the cardiac sodium channel. *Circ Res.* 2010; 107(8):967–974. DOI:10.1161/circresaha.110.220673.
175. Wagner S, Ruff HM, Weber SL, et al. Reactive oxygen species-activated Ca/calmodulin kinase II δ is required for late I(Na) augmentation leading to cellular Na and Ca overload. *Circ Res.* 2011; 108(5):555–565. DOI:10.1161/circresaha.110.221911.
176. Ahern GP, Hsu SF, Klyachko VA, et al. Induction of persistent sodium current by exogenous and endogenous nitric oxide. *J Biol Chem.* 2000; 275(37):28810–28815. DOI:10.1074/jbc.M003090200.
177. Ahmmed GU, Xu Y, Hong Dong P, et al. Nitric oxide modulates cardiac Na⁺ channel via protein kinase A and protein kinase G. *Circ Res.* 2001; 89(11):1005–1013. DOI:10.1161/hh2301.100801.
178. Dallas ML, Yang Z, Boyle JP, et al. Carbon monoxide induces cardiac arrhythmia via induction of the late Na⁺ current. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186(7):648–656. DOI:10.1164/rccm.201204-0688OC.
179. Elies J, Dallas ML, Boyle JP, et al. Inhibition of the cardiac Na⁺ channel Nav1.5 by carbon monoxide. *J Biol Chem.* 2014; 289(23):16421–16429. DOI:10.1074/jbc.M114.569996.
180. Li W, Yin L, Shen C, et al. SCN5A Variants: Association With Cardiac Disorders. *Front Physiol.* 2018; 9:1372. DOI:10.3389/fphys.2018.01372.
181. Ge J, Sun A, Paajanen V, et al. Molecular and clinical characterization of a novel SCN5A mutation associated with atrioventricular block and dilated cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008; 1(2):83–92. DOI:10.1161/circep.107.750752.
182. Carnes J, Jacobson M, Leinwand L, et al. Stop codon suppression via inhibition of eRF1 expression. *Rna.* 2003; 9(6):648–653. DOI:10.1261/rna.5280103.
183. Teng S, Gao L, Paajanen V, et al. Readthrough of nonsense mutation W822X in the SCN5A gene can effectively restore expression of cardiac Na⁺ channels. *Cardiovasc Res.* 2009; 83(3):473–480. DOI:10.1093/cvr/cvp116.
184. Asimaki A, Kléber AG, MacRae CA, et al. Arrhythmogenic Cardiomyopathy — New Insights into Disease Mechanisms and Drug Discovery. *Prog Pediatr Cardiol.* 2014; 37(1–2):3–7. DOI:10.1016/j.pppedcard.2014.10.001.
185. Khudiakov A, Zaytseva A, Perepelina K, et al. Sodium current abnormalities and deregulation of Wnt/ β -catenin signaling in iPSC-derived cardiomyocytes generated from patient with arrhythmogenic cardiomyopathy harboring compound genetic variants in plakophilin 2 gene. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020; 1866(11):165915. DOI:10.1016/j.bbdis.2020.165915.
186. Marangoni S, Di Resta C, Rocchetti M, et al. A Brugada syndrome mutation (p.S216L) and its modulation by p.H558R polymorphism: standard and dynamic characterization. *Cardiovasc Res.* 2011; 91(4):606–616. DOI:10.1093/cvr/cvr142.
187. Shinlapawittayatorn K, Dudash LA, Du XX, et al. A novel strategy using cardiac sodium channel polymorphic fragments to rescue trafficking-deficient SCN5A mutations. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011; 4(5):500–509. DOI:10.1161/circgenetics.111.960633.
188. Núñez L, Barana A, Amorós I, et al. p.D1690N Nav1.5 rescues p.G1748D mutation gating defects in a compound heterozygous Brugada syndrome patient. *Heart Rhythm.* 2013; 10(2):264–272. DOI:10.1016/j.hrthm.2012.10.025.
189. Matsumura H, Nakano Y, Ochi H, et al. H558R, a common SCN5A polymorphism, modifies the clinical phenotype of Brugada syndrome by modulating DNA methylation of SCN5A promoters. *J Biomed Sci.* 2017; 24(1):91. DOI:10.1186/s12929-017-0397-x.
190. Moss AJ, Zareba W, Schwarz KQ, et al. Ranolazine shortens repolarization in patients with sustained inward sodium current due to type-3 long-QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008; 19(12):1289–1293. DOI:10.1111/j.1540-8167.2008.01246.x.
191. Huang H, Priori SG, Napolitano C, et al. Y1767C, a novel SCN5A mutation, induces a persistent Na⁺ current

and potentiates ranolazine inhibition of Nav1.5 channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 300(1):H288–299. DOI:10.1152/ajpheart.00539.2010.

192. Rajamani S, El-Bizri N, Shryock JC, et al. Use-dependent block of cardiac late Na(+) current by ranolazine. *Heart Rhythm.* 2009; 6(11):1625–1631. DOI:10.1016/j.hrthm.2009.07.042.

193. Chorin E, Hu D, Antzelevitch C, et al. Ranolazine for Congenital Long-QT Syndrome Type III: Experimental and Long-Term Clinical Data. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016; 9(10). DOI:10.1161/circep.116.004370.

194. Mazzanti A, Maragna R, Faragli A, et al. Gene-Specific Therapy With Mexiletine Reduces Arrhythmic Events in Patients With Long QT Syndrome Type 3. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(9):1053–1058. DOI:10.1016/j.jacc.2015.12.033.

195. Zhu W, Mazzanti A, Voelker TL, et al. Predicting Patient Response to the Antiarrhythmic Mexiletine Based on Genetic Variation. *Circ Res.* 2019; 124(4):539–552. DOI:10.1161/circresaha.118.314050.

Информация об авторах:

Зайцева Анастасия Константиновна, аспирант, ИЭФБ РАН им. И. М. Сеченова; младший научный сотрудник, НИЛ молекулярного и клеточного моделирования и генной терапии, НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна, д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, заведующий НИЛ молекулярного и клеточного моделирования и генной терапии, НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Anastasia K. Zaytseva, postgraduate student, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences; junior researcher, Research Laboratory of Molecular and Cellular Modeling and Gene Therapy, Research Centre of Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Anna A. Kostareva, D.M.Sc., Ph.D., Head of Research Laboratory of Molecular and Cellular Modeling and Gene Therapy, Research Centre of Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases, World-Class Research Centre for personalized medicine; head of Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre.