

Роль адаптерного белка нейрональной NO-синтазы в патогенезе метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа

Л.А. Кузнецова, Н.Е. Басова

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореца, 44*

Резюме

Патогенез метаболического синдрома (МС) характеризуется ожирением, гипертонией, дислипидемией и инсулинорезистентностью. МС увеличивает риск развития сахарного диабета 2-го типа (СД2). Для нейрональной изоформы синтазы оксида азота (nNOS) характерны сложные белок-белковые взаимодействия, так как nNOS, в отличие от других изоформ NOS, содержит С-концевой домен PDZ, позволяющий ей сопрягаться с другими белками. Для этого домена характерно взаимодействие с адаптерным белком, называемым в нашей работе адаптер нейрональной, или типа 1, синтазы оксида азота (NOS1AP), также обозначаемым как CAPON. Изменение взаимодействия между nNOS и NOS1AP приводит к нарушению метаболизма в мозге, сердце, печени и скелетных мышцах, что играет ключевую роль при развитии МС и СД2. NOS1AP, взаимодействуя с доменом PDZ nNOS, конкурирует с белком постсинаптической плотности (PSD95) и регулирует стабильность субклеточной локализации nNOS и экспрессию фермента при формировании синапсов. NOS1AP способствует связыванию nNOS с такими мишенями, как малая ГТФаза (Dexras1) и синапсины, регулирует образование дендритных корешков, опосредует активацию пути «nNOS – p38MAP-киназа» при эксайтотоксичности. Показано, что однонуклеотидный полиморфизм гена *NOS1AP* или его избыточная экспрессия в миокарде приводит к проявлению синдрома удлинённого интервала QT, что проявляется у пожилых пациентов с СД2. Обнаружено, что полиморфизм гена *NOS1AP* влияет на секрецию инсулина при использовании блокаторов кальциевых каналов и может способствовать развитию СД2. Обнаружена функциональная роль NOS1AP в стабилизации функций nNOS скелетных мышц в цитоскелетном комплексе, связанном с дистрофином/утрофином. Цель обзора – предоставить обновленную информацию о роли NOS1AP и комплекса nNOS/NOS1AP в патогенезе МС и СД2. Обсуждаются потенциальные молекулярные механизмы взаимодействия NOS1AP с nNOS и другими белками, что приводит к изменению активности nNOS, ее локализации и уровня NO.

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, нейрональная синтаза оксида азота, адаптер нейрональной синтазы оксида азота, оксид азота.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа поддержана Госзаданием № 075-00967-23-00.

Автор для переписки: Кузнецова Л.А., e-mail: praskovia1231@mail.ru

Для цитирования: Кузнецова Л.А., Басова Н.Е. Роль адаптерного белка нейрональной NO-синтазы в патогенезе метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):34–49. doi: 10.18699/SSMJ20230504

The role of the neural NO synthase adapter protein in the pathogenesis of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus

L.A. Kuznetsova, N.E. Basova

*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS
194223, St. Petersburg, Thoreza ave., 44*

Abstract

The pathogenesis of metabolic syndrome (MS) is characterized by obesity, hypertension, dyslipidemia and insulin resistance. MS increases the risk of developing type 2 diabetes mellitus (DM2). The neuronal isoform of nitric oxide synthase (nNOS) is defined by complex protein-protein interactions, since nNOS, unlike other isoforms of NOS,

contains a C-terminal PDZ domain, which allows it to conjugate with other proteins and, first of all, to interact with an adapter of neuronal, or type 1, nitric oxide synthase (NOS1AP), also denoted CAPON in our work. Changes in the interaction between nNOS and NOS1AP lead to metabolic disorders in brain, heart, liver and skeletal muscles, which plays a key role in the development of MS and T2DM. NOS1AP, interacting with the PDZ domain of nNOS, competes with the postsynaptic density protein (PSD95) and regulates the stability of subcellular localization of nNOS and enzyme expression during synapse formation. NOS1AP promotes nNOS binding to targets such as small GTPase (Dexras1), synapsins, regulating the formation of dendritic roots, mediates activation of the nNOS-p38MAP kinase pathway during excitotoxicity. It has been shown that single-nucleotide polymorphism of the NOS1AP gene and its overexpression in the myocardium leads to the manifestation of long QT syndrome, which is most clearly manifested in elderly patients with DM2. It was found that the genetic polymorphism of NOS1AP affects insulin secretion when using calcium blockers, and can promote the development of DM2. The functional role of NOS1AP in stabilizing the functions of skeletal muscle nNOS in the cytoskeletal complex associated with dystrophin/utrophin was discovered. The purpose of the review is to provide updated information on the role of NOS1AP and the nNOS/NOS1AP complex in the pathogenesis of MS and DM2. The potential molecular mechanisms of the interaction of NOS1AP with nNOS and with other proteins, which leads to change in nNOS activity, localization and content, are discussed.

Key words: metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, neuronal nitric oxide synthase, adapter of neuronal nitric oxide synthase, nitric oxide.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. This work was carried out within the framework of state assignment № 075-00967-23-00.

Correspondence author: Kuznetsova L.A., e-mail: praskovia1231@mail.ru

Citation: Kuznetsova L.A., Basova N.E. The role of the neural NO synthase adapter protein in the pathogenesis of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(5):34–49. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230504

Введение

Метаболический синдром (МС) относится к неинфекционным заболеваниям. Причиной нарушения обмена веществ, как правило, является ожирение, возникающее в результате изменения привычного питания, что постепенно приводит к различным сопутствующим заболеваниям, таким как сахарный диабет 2 типа (СД2), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и др. [1, 2], сопровождающимся невыраженным хроническим воспалением. Следует подчеркнуть, что МС включает группу метаболических нарушений: абдоминальное ожирение, резистентность к инсулину, нарушение толерантности к глюкозе, гипертония, атерогенная дислипидемия и атеросклероз [2]. При этих нарушениях в условиях развития МС в жировой ткани и печени развивается хроническое воспаление, что приводит к образованию адипокинов с про- или противовоспалительными функциями [2–5]. Распространенность МС составляет от 14 до 32 % во всем мире. Как правило, он приводит к повышенному риску формирования СД2 (примерно в 5 раз) и ССЗ (в 2 раза). Наряду с ожирением и резистентностью к инсулину в основе большинства случаев развития МС лежит взаимодействие генов и окружающей среды, которые повышают риск заболевания [1–3, 5]. МС представляет собой центральное звено возникновения раннего атеросклероза и атерогенной дислипидемии [3].

Нейрональная изоформа синтазы оксида азота (nNOS) является основным источником NO в центральной и периферической нервной системе, также экспрессируется в других органах и тканях (сердце, гладкие и скелетные мышцы и др.) [6, 7]. В дополнение к связыванию кальмодулина/ Ca^{2+} , для nNOS характерны прямые и сложные белок-белковые взаимодействия. Показано, что взаимодействие nNOS с партнерами приближает фермент к специфическим субклеточным компонентам и сопрягает его с активаторами или ингибиторами, регулируя активность фермента [8]. Так, в мозге и кардиомиоцитах nNOS локализуется преимущественно в субклеточном компартменте, взаимодействуя с «якорным», или адаптерным, белком NOS1AP (CAPON) с участием кальция, что может иметь решающее значение для проведения сигнала nNOS. Следует подчеркнуть, что только nNOS, в отличие от других изоформ NOS, содержит С-концевой домен PDZ, позволяющий ей связываться с широким спектром белков [6, 9], в том числе с NOS1AP. Известно, что NOS1AP состоит из трех доменов: N-концевой домен NOS1AP (содержит фосфотирозинсвязывающий участок (PTB)), С-концевой PDZ-связывающий домен и средний домен [10, 11]. NOS1AP конкурирует с PSD95 за взаимодействие с nNOS [10] и способен изменять субклеточную локализацию фермента. N-концевой домен NOS1AP сопрягается с синапсином, образуя тройной комплекс nNOS/NOS1AP/синапсин [11] или nNOS/NOS1AP/Dexras1 [12]. В зависимо-

сти от локализации nNOS способна модулировать ток Ca^{2+} L-типа, рианодиновый рецептор-2 и АТФазы, тем самым способствуя стабильности функций саркоплазматического ретикула [13]. С другой стороны, близость продукции NO к рецептору N-метил-D-аспартата (NMDAR) после активации nNOS может приводить к нитрозилированию NMDAR, тем самым инактивируя его [6]. Цель обзора – предоставить обновленную информацию об исследованиях, касающихся роли NOS1AP в патогенезе МС и СД2. Будут обсуждены потенциальные молекулярные механизмы взаимодействия nNOS с адаптерным белком NOS1AP и адаптера с другими белками, что приводит к изменению активности фермента, его локализации и функций.

Экспрессия и структура NOS1AP в тканях

Ген *NOS1AP* расположен на хромосоме 1q22.3. NOS1AP (молекулярная масса 55 кДа, 506 аминокислотных оснований), выполняет роль каркасного белка для nNOS и регулирует ее активность посредством взаимодействия с PDZ-связывающей областью nNOS [14, 15]. NOS1AP экспрессируется в головном мозге, сердце, гладких и скелетных мышцах, поджелудочной железе и других органах, играет значительную роль в патогенезе ожирения, СД2 и МС, ССЗ, атеросклероза и некоторых неврологических, психических расстройств [12, 14]. NOS1AP, состоящий из трех доменов, называется длинной изоформой белка (NOS1AP-L) [10, 11]. Короткая изоформа – NOS1AP-S – представляет собой усеченную форму NOS1AP-L, содержащую только PDZ-связывающий домен [16]. Наряду с этим обнаружено множество транскриптов NOS1AP [17–19], как правило, кодирующих одни и те же N-концевые домены, включая PTB, но различные С-концевые домены, в которых может отсутствовать PDZ и которые часто называют рецессивными вариантами [18]. Однако роль редких вариантов NOS1AP в заболеваниях человека слабо изучена. Показано, что на клеточном уровне NOS1AP способен регулировать динамику актина и образование дендритов нейронов NOS1AP [17–19]. Согласно литературным данным, полиморфизм гена *NOS1AP* связан с аритмиями у человека [20].

Идентификация и характеристика множественных изоформ NOS1AP

NOS1AP представляет собой сильно сплайсированный белок, имеющий множество изоформ (по крайней мере 8), рис. 1 [19]. Изоформы NOS1AP, содержащие домен PTB, могут взаимодействовать с целым рядом белков, и при этом имеют уникальные тканевые и субклеточные

локализации. Домена PTB достаточно для присоединения NOS1AP к плазматической мембране, где он связывается с кислыми фосфолипидами. К длинным формам, состоящим из трех доменов разной длины, можно отнести NOS1APc, NOS1APd и NOS1APe. NOS1APc, также как NOS1APa, имеет фосфотирозинсвязывающий домен PTB, содержит С-концевое расширение в ≈ 30 кДа, которое отсутствует у NOS1APa [19]. В изоформе NOS1APd (см. рис. 1) также присутствуют три домена, но они короче по сравнению с NOS1APc. Изоформа NOS1APe сходна с NOS1APd за исключением уникальной 5-аминокислотной вставки (LLLLQ) в домене PTB. Молекулярная масса NOS1APf составляет около 40 кДа, изоформа почти не содержит N-доменов. Обнаружен новый вариант адаптера NOS1APb с уникальным доменом, напоминающим входящий в состав NOS1APc. Выявлены также две новые изоформы, NOS1APg и NOS1APh, их функции еще не изучены.

Изоформы NOS1AP экспрессируются в разных типах клеток, но различны в количественном выражении [19]. Изоформы, имеющие уникальные С-концевые области (NOS1APc, -d, -e и -f), найдены в наибольшем количестве копий мРНК в обонятельной луковице, коре головного мозга, гиппокампе, мозжечке, полосатом теле, почках и поджелудочной железе. Более низкий уровень обнаружен в стволе головного мозга, среднем мозге, спинном мозге, сердце и скелетных мышцах. В целом наиболее выражена экспрессия NOS1APa во всей ЦНС, в то время как NOS1APc, -d и -e бо-

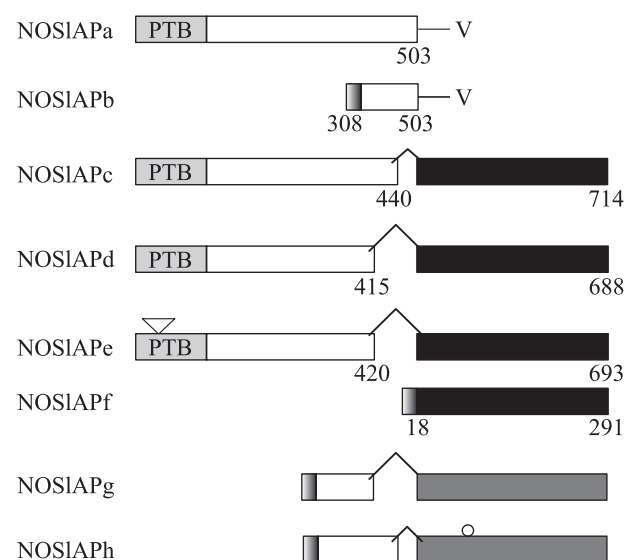


Рис. 1. Изоформы NOS1AP в мозге (по [19] с изменениями)

Fig. 1. NOS1AP isoforms in brain (according to [19] with changes)

лее равномерно распределены по множеству тканей, в максимальном количестве – в обонятельной луковице [19]. Решающее значение для расположения NOS1APa в мембране, очевидно, имеет домен PTB. В то же время удлиненная С-концевая область NOS1APc или NOS1APd может блокировать взаимодействие домена PTB с мембранами и препятствовать меж- или внутримолекулярному взаимодействию. Вставка LLLLQ в изоформе NOS1APe также способна вызывать конформационное изменение и ослабить взаимодействие, позволяющее домену PTB получить доступ к мембранам. В совокупности это свидетельствует о роли домена PTB во взаимодействии NOS1APa или NOS1APe с плазматической мембраной и о том, что фосфолипиды являются основными мишенями для данных изоформ [16, 19, 21–24].

Белок-белковые взаимодействия NOS1AP в мозге

Ранее обнаружено, что nNOS способна сопрягаться с цитоскелетным белком, называемым белком постсинаптической плотности и обозначаемым PSD95. Это связывание приводит к взаимодействию nNOS с другими белками, содержащими PSD95, такими как субъединица NR2 NMDAR, что объясняет эффективную активацию nNOS при стимуляции NMDAR глутаматом [7, 8]. Комплекс рецепторов NOS-1/PSD95/NMDA имеет решающее значение для физиологической функции nNOS мозга. Считается, что дисфункция этого комплекса вовлечена в развитие метаболических и психических расстройств [17–19, 25–27]. Интересно, что повышенный уровень NOS1AP обнаружен в крови пациентов с шизофренией, что позволяет предположить, что нарушение взаимодействия PDZ nNOS с PSD95 может быть важно для этого заболевания [21]. В мозге nNOS может взаимодействовать с двумя основными адаптерными белками – PSD95 и NOS1AP. Они доставляют nNOS к нейронам и обеспечивают изменения локализации фермента [27]. Исследования взаимодействия NOS1AP с nNOS указывают на то, что адаптер может быть связан как с растворимой формой nNOS, так и с мембранной изоформой фермента в нейронах [28]. NOS1AP в свою очередь способен сопрягаться и с другими белками и комплексами: Dexras1 – член семейства ГТФ-связывающих белков (G-белки); синапсы трех типов; Akt/mTOR/P53; nNOS-p38MAPK [12, 19].

Образование тройного комплекса nNOS, NOS1AP и Dexras1

Глутамат, взаимодействуя с NMDAR, запускает поступление кальция в клетки с участием комплекса «кальций – кальмодулин», что приводит к

активации nNOS и, соответственно, к сопряжению nNOS с NOS1AP, обеспечивая доставку NO к Dexras1 и S-нитрозилирование Dexras1 по цистеину-11 [12] (рис. 2).

PTB-домен NOS1AP взаимодействует с Dexras1 [12]. При этом активность Dexras1 определяется именно связью с комплексом nNOS/NOS1AP. Так, обнаружено, что стимуляция Dexras1 избирательно снижается у мышей при делеции nNOS, и в то же время активация Dexras1 с участием nNOS увеличивается в присутствии NOS1AP. Dexras1, ГТФаза с молекулярной массой 30 кДа, относится к подсемейству Ras, локализован преимущественно в головном мозге, способен активироваться синтетическим глюкокортикоидом дексаметазоном. Dexras1 имеет около 35 % гомологии с подсемейством белков Ras и содержит все консервативные домены, типичные для ГТФаз, такие как GTP-связывающий, Mg^{2+} -связывающий и С-концевой. В отличие от обычных ГТФаз, Dexras1 содержит удлиненный С-концевой участок длиной 7 кДа. Существование тройного комплекса nNOS, NOS1AP и Dexras1 и избирательное снижение активации Dexras1 в мозге мышей с блокадой nNOS доказывает, что NO в нейронах служит фактором обмена ГДФ на ГТФ для активации Dexras1 путем S-нитрозилирования [12].

Сопряжение с комплексом nNOS/NOS1AP приводит к S-нитрозилированию и активации Dexras1 [29–30]. Он также может выполнять роль активатора передачи сигналов G-белков (AGS1) [31]. Термин «AGS1» относится к спо-

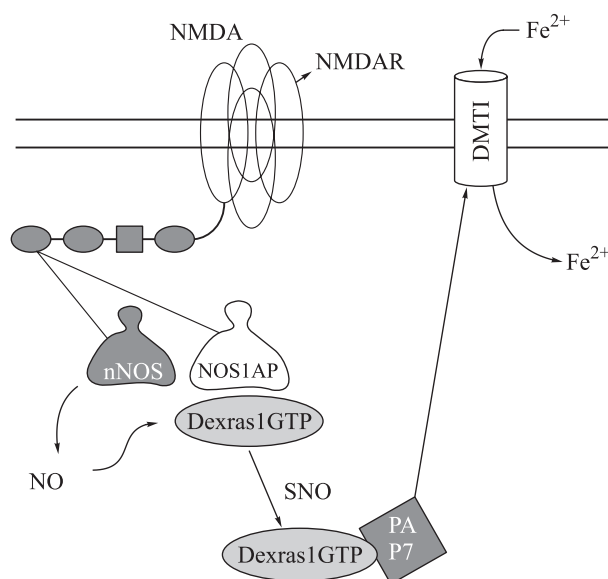


Рис. 2. Взаимодействие комплекса nNOS/NOS1AP с Dexras1 (по [12] с изменениями)

Fig. 2. Interaction of the nNOS/NOS1AP complex with Dexras1 (according to [12] with changes)

способности Dexas1 избирательно взаимодействовать с α i-субъединицей ГТФ-связывающего белка (Gi2-белок), увеличивая сопряжение GTPyS с Gi- и Go-белками и активируя внеклеточные киназы, регулируемые сигналом ERK1/2 [29, 30, 32]. Dexas1 способен опосредовать вызванную NMDA нейротоксичность через приток NO и железа. Для идентификации этапов ниже Dexas1 использовали двухгибридный анализ и обнаружили взаимодействие Dexas1 с бензодиазепиновым рецептором (PAP7), который связывается периферическим бензодиазепиновым рецептором (DMT1) [30]. Далее PAP7 сопрягается с DMT1 единственным известным физиологическим каналом импорта железа. PAP7 представляет собой белок массой 62 кДа и состоит из нескольких доменов: белок, связывающий ацетил-коэнзим А (ACBP) и двудольный сигнал ядерной локализации (NLS) на N-конце, домен Гольджи (GOLD) на C-конце, а также глутамат (E)-, глутамин (Q)- и аспарагин (N)-богатую область в середине белка [33]. PAP7 в значительном количестве выявляется во многих тканях мыши, включая мозг, надпочечники, сердце, легкие, печень, селезенку и семенники, но не обнаруживается в почках, тогда как уровень Dexas1 выше в мозге и ниже в сердце и семенниках. PAP7 экспрессируется в одинаковых количествах в нескольких областях мозга [34]. Этот сигнальный каскад участвует в нейротоксичности NMDA, которая предотвращается селективным хелатированием железа [30]. Кроме того, показано, что GTPаза Dexas1 функционирует, включая участие NMDAR, комплекса nNOS/NOS1AP, при MC, СД2, психиатрических и неврологических заболеваниях [34]. Действительно, продемонстрировано, что Dexas1 опосредует транспорт железа и NMDA-зависимую нейродегенерацию, но роль Dexas1 в нормальной функции мозга изучена слабо. Так, установлено, что уровень Dexas1 повышается во время стресса или при лечении дексаметазоном [29–34].

Комплекс nNOS/NOS1AP с синапсинами

Комплекс nNOS/NOS1AP способен взаимодействовать с синапсином типа I, что важно для локализации nNOS в пресинаптических терминалях [11]. Наряду с этим показано, что NOS1AP может связываться с каждым из трех членов семейства синапсинов (I, II, III). Область синапсина I, содержащая сайт связывания для NOS1AP – аминокислоты 200–300, является частью высококонсервативного домена С, общего для всех изоформ синапсина, что свидетельствует о способности NOS1AP взаимодействовать со всеми типами этих белков [35]. Для подтверждения этого предположения проведены эксперименты с исполь-

зованием радиоактивно меченного РТВ-домена NOS1AP в качестве зонда, в результате обнаружен тройной комплекс – nNOS, NOS1AP и синапсин I [36]. Синапсины являются исключительно пресинаптическими факторами, определяющими пресинаптическое присутствие nNOS, что позволяет избирательно доставлять синтезируемый нейронами NO к мишеням. Действительно, связывание nNOS с синапсинами при участии NOS1AP может способствовать избирательному воздействию различных белков, ассоциированных с синапсином, на NO [11, 35–36].

NOS1AP и nNOS/p38MAP-киназа

nNOS, NOS1AP и p38MAP-киназа вовлечены в эксайтотоксичность – многоступенчатый механизм нейродегенерации, который является общим для многих острых и хронических заболеваний нервной системы, ССЗ и осложнений СД2 [37–41]. NO может оказывать благотворное действие при эксайтотоксических состояниях [42], что побуждает к поиску мишеней взаимодействия белков даунстрим nNOS. Показано, что эксайтотоксический стимул индуцирует образование комплекса NOS1AP/nNOS в нейронах коры головного мозга крысы [38]. Эксайтотоксическая активация при взаимодействии nNOS с NOS1AP и далее p38MAP-киназой за счет конкуренции снижает последующую гибель нейронов (рис. 3). Проникающий через мембрану пептид конкурирует за PDZ-домен в молекуле nNOS, взаимодействующий с NOS1AP, что приводит к ингибированию взаимодействия NMDAR с NOS1AP/nNOS. Представленная на рис. 3 необычная специфичность взаимодействия nNOS/NOS1AP через петлю в молекуле nNOS и участие в эксайтотоксической передаче сигналов могут предоставить будущие возможности для создания нейропротекторов с высокой специфичностью [38–41].

В работе S. Gao et al. [37] доказывается необходимость присутствия NOS1AP в эксайтотоксической передаче сигналов даунстрим комплекса NR/PSD-95/nNOS и активацию p38MAP-киназы. Показано, что NOS1AP взаимодействует с киназой MKK3, необходимой для эксайтотоксической активации p38MAP-киназы. Для эксайтотоксичности необходимо и важно присутствие комплекса NOS1AP/nNOS, и что конкуренция за взаимодействие nNOS с NOS1AP снижает эксайтотоксическую передачу сигналов. Обнаружено, что взаимодействие рецепторов NMDA с PSD95/PDZ и затем с nNOS/NOS1AP напрямую зависит от каталитической активности nNOS: так, оно снижалось при действии трех каталитических ингибиторов nNOS [41–43]. Таким образом, взаимодействие между PDZ, основным доменом

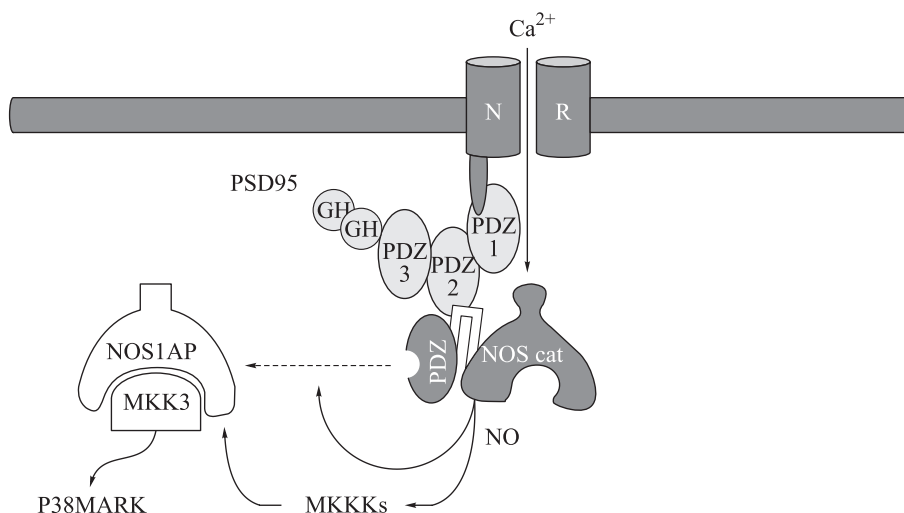


Рис. 3. Образование комплекса NOS1AP/nNOS в нейронах коры головного мозга крысы. Эксайтотоксический стимул индуцирует образование комплекса NOS1AP/nNOS в нейронах коры головного мозга крысы (по [38] с изменениями)

Fig. 3. Formation of the NOS1AP/nNOS complex in neurons of the rat cerebral cortex. An excitotoxic stimulus induces the formation of the NOS1AP/nNOS complex in neurons of the rat cerebral cortex (according to [38] with changes)

nNOS, и NOS1AP опосредует связь и потребность в NOS1AP при зависимой от p38MAP-киназы эксайтотоксической гибели нейронов. NOS1AP является адаптерным белком, который, как известно, сам по себе не имеет ферментативной функции, и пока точно неизвестно, как NOS1AP может приводить к активации p38MAP-киназы. В мозге обнаружены комплексы, содержащие NOS1AP и p38-активирующую MKK, позволяя предположить, что NOS1AP может быть новым сигнальным каркасом для MKK3, а сверхэкспрессия адаптера NOS1AP подавляет nNOS-индуцированную активацию MKK3 [43]. Наряду с этим обнаружен и другой вариант с участием ГТФазы Rho, который также может способствовать эксайтотоксической активации p38MAP-киназы и гибели нейронов [44]. В этой связи пока не ясно, вносят ли пути MKK3 и Rho при участии nNOS взаимозависимый вклад в эксайтотоксический путь p38MAP-киназы или эти пути действуют независимо [44, 45]. В целом приведенные данные показывают ранее не известную роль NOS1AP в качестве медиатора активации p38MAP-киназы, эффектора эксайтотоксичности ниже тройного комплекса NR/PSD-95/nNOS [45, 46]. Интересно, что nNOS/PDZ взаимодействует с весьма необычными последовательностями лигандов, отличными от обычных мотивов связывания PDZ [47, 48]. Это может значительно облегчить создание молекул селективных ингибиторов. Подводя итог, можно сказать, что NOS1AP может быть важной новой мишенью для разра-

ботки средств защиты от эксайтотоксичности [45, 46].

Резюмируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что NOS1AP в нейрональных тканях, взаимодействуя с С-концевым доменом PDZ nNOS [49, 50]:

1) конкурирует с PSD95 за взаимодействие с доменом nNOS PDZ через его С-конец, следовательно, NOS1AP может влиять на функцию nNOS в синаптических и постсинаптических структурах [10];

2) действует как адаптерный белок, связывающий nNOS со своими нижестоящими мишенями, такими как Dexras1 [12] и синапсины [11], через РТВ-домен;

3) регулирует образование дендритных ко-решков и формирование паттернов в синапсах через РТВ-домен через взаимодействие с опухолевым супрессором Scribble [19, 49];

4) опосредует активацию пути nNOS/p38MAP-киназа во время гибели нейронов при эксайтотоксичности [23, 38].

В дополнение к этим клеточным и биохимическим исследованиям, в основном сосредоточенным на функции NOS1AP в тканях нейронов, при изучении генетических ассоциаций выявлены общие варианты в NOS1AP, которые связаны с ССЗ и метаболическими заболеваниями, включая синдром удлиненного интервала QT, МС и СД2 [21, 39, 40, 51–53]. В этой связи необходимо привести и обсудить возможные модели и механизмы взаимодействия между NOS1AP, nNOS и PSD95 (рис. 4).

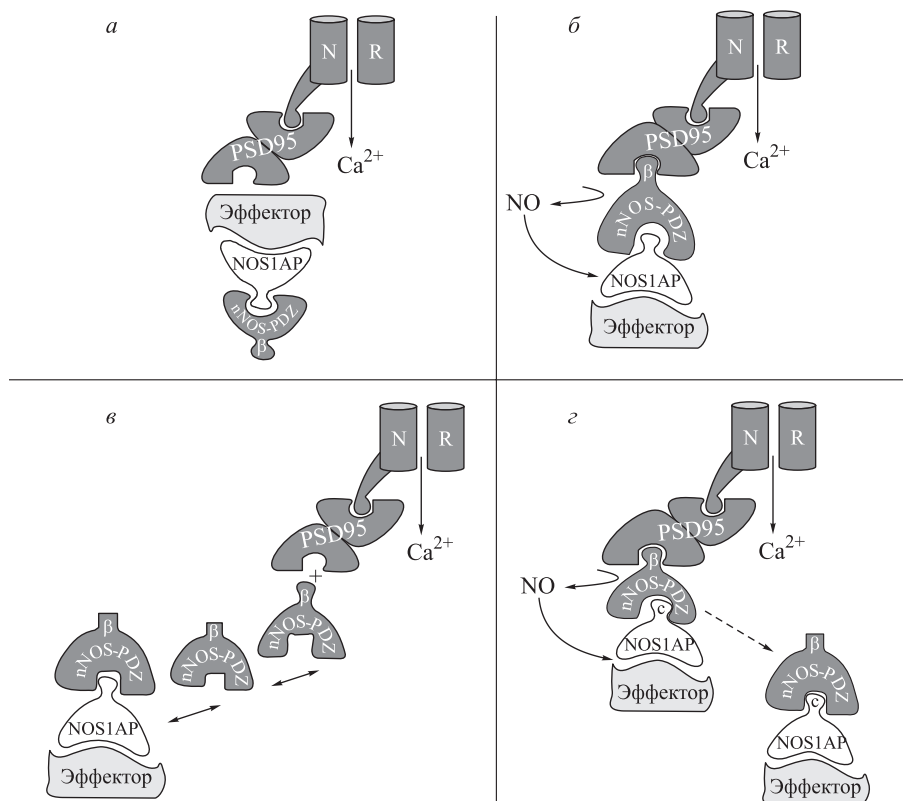


Рис. 4. Схема моделей взаимодействия NOS1AP с nNOS и PSD95.

а – модель исключения и функции ингибитора; *б* – модель каркаса; *в* – модель двух конформационных состояний PDZ-домена nNOS; *г* – модель с отсроченным отсоединением комплекса nNOS/NOS1AP

Fig. 4. Diagram of NOS1AP interaction models with nNOS and PSD95.

a – exclusion model and inhibitor function; *б* – frame model; *в* – model of two conformational states of the PDZ domain nNOS; *г* – model with delayed disconnection of the nNOS/NOS1AP complex

Модель исключения и функции ингибитора (см. рис. 4, *а*). Связывание PSD95 с nNOS исключает связывание комплекса NOS1AP/nNOS посредством взаимодействия PDZ-PDZ и конкуренции PSD95. Соединение nNOS с NMDAR через PSD95 и приток Ca^{2+} в комплексе с кальмодулином важны для активации фермента и синтеза NO. В этом случае nNOS, не сопряженная с комплексом NMDAR/ Ca^{2+} /кальмодулин, не синтезирует NO. В данной модели комплекс nNOS/NOS1AP с эффектором, к примеру Dexas1, не связан с рецептором, а NO не синтезируется из-за отсутствия притока кальция [10, 11, 54, 55].

Модель каркаса (см. рис. 4, *б*). Связывание β -пальца nNOS с PSD95 облегчает образование комплекса, включающего NOS1AP. В этом случае nNOS располагается близко к источнику поступления кальция, а NOS1AP рядом с эффектором возле образовавшегося NO, что согласуется с данными об активации NMDAR с участием NOS1AP/nNOS. Следует отметить, что эта модель не противоречит результатам бесклоточных экспериментов, в которых обнаружено,

что NOS1AP конкурирует с PSD95 за связывание nNOS [10, 12, 29, 38, 39, 56].

Модель двух конформационных состояний PDZ-домена nNOS (см. рис. 4, *в*). Предполагается, что PDZ-домен nNOS может существовать в двух конформационных состояниях: при одном PSD95 способен связываться с nNOS без взаимодействия с NOS1AP, при втором NOS1AP взаимодействует с nNOS, но не с PSD95. Эта модель может объяснить конкуренцию между PSD95 и NOS1AP, однако она помещает комплекс nNOS-NOS1AP на расстоянии от NMDAR, ограничивая активацию nNOS в комплексе nNOS/NOS1AP [12, 29, 38].

Модель с отсроченным отсоединением комплекса nNOS/NOS1AP (см. рис. 4, *г*). В данном случае NOS1AP может взаимодействовать с незанятым карманом PDZ-домена nNOS, позволяя связывать передачу сигналов NMDAR/nNOS с NOS1AP-зависимыми путями. Однако имеются механизмы, при которых нарушается связывание PSD95 с β -пальцем PDZ-домена nNOS. Эти конформационные изменения ведут к замедленной

диссоциации комплекса nNOS/NOS1AP от рецептора. В то же время комплекс nNOS/NOS1AP может взаимодействовать с рецептором в течение ограниченного времени, что зависит от поступления кальция. Эта модель в какой-то мере объясняет противоречивые данные о функции NOS1AP [38].

Белок-белковые взаимодействия NOS1AP в сердце

Число исследований, посвященных функции NOS1AP в тканях, не связанных с нервной системой, невелико. В то же время обнаружены варианты однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) в гене *NOS1AP*, связанные с изменением интервала QT, что сопряжено с риском внезапной сердечной смерти [57, 58]. В этой связи было предложено понятие «синдром удлиненного интервала QT», а варианты гена *NOS1AP* причислили к генетическим модификаторам фенотипа данного синдрома [59, 60]. Созданы модели грызунов с избыточной экспрессией NOS1AP, ограниченной в пределах одного органа, или модели с нокаутом адаптера, что делает грызунов идеальным объектом для изучения функции гена *NOS1AP* [68]. Сверхэкспрессия NOS1AP в миоцитах желудочков морских свинок с использованием переноса генов *in vivo* приводит к укорочению интервала QT, опосредованному ингибированием кальциевых токов L-типа. Эти данные свидетельствуют о том, что измененный уровень экспрессии NOS1AP влияет на электрофизиологию клеток сердца [61]. Известно, что некоторые варианты в гене *NOS1AP* связаны с ССЗ, метаболическими и нейрональными заболеваниями у людей, поэтому вероятно, что уровень экспрессии NOS1AP в различных типах клеток является основным механизмом, посредством которого NOS1AP влияет на риск заболевания.

В современной литературе активно обсуждаются ОНП в гене *NOS1AP*, которые могут приводить к изменениям интервала QT и даже к внезапной сердечной смерти [62–64]. С одной стороны, имеются достаточно убедительные генетические доказательства связи NOS1AP с продолжительностью интервала QT и тяжестью заболевания, особенно при СД2, а с другой стороны, существуют несколько противоречивые данные о биологических эффектах вариантов гена *NOS1AP* на реполяризацию кардиомиоцитов [62–65]. Показано, что минорные аллели вариантов *NOS1AP*, ассоциированные с увеличением интервала QT у пациентов с ССЗ, коррелировали с более высоким уровнем экспрессии гена *NOS1AP* в миокарде желудочков человека [62, 63]. Особое внимание уделяется таким модификациям гена *NOS1AP*, как rs12143842, rs10494366, rs12567209 и rs16847548

у пациентов с СД2 и ССЗ. Обнаружено, что ОНП rs10494366 NOS1AP, а именно генотип ТТ, увеличивает риск развития внезапной смерти по сравнению с пациентами с генотипом GG [58, 65, 66]. Особое внимание обращается на генетические особенности и функции NOS1AP в связи с изменением интервалов QT при СД2 и ишемической болезни сердца. Известно, что удлинение интервала QT связано как с СД1, так и с СД2 [41, 67]. Оно сопряжено с вариациями в нескольких генах, но также может возникать в ходе лечения нейролептиками, антидепрессантами и блокаторами кальциевых каналов [68–70].

Внезапная сердечная смерть, или первичная остановка сердца, является одной из причин смертности больных СД2 и обычно возникает при аритмии и ишемической болезни сердца [41, 67]. Патогенез синдрома внезапной сердечной смерти включает взаимосвязанные последствия СД2, состоящие в удлинении интервала QT и в вегетативной недостаточности [71]. Предполагается, что сниженный резерв реполяризации при СД и полиморфизм гена *NOS1AP* могут оказать синергический эффект, что нарушит реполяризацию миокарда [72]. Показано, что полиморфизм гена *NOS1AP* у пациентов с СД увеличивает интервал QT (от 11,3 до 13,9 мс у альтернативных гомозигот). В других исследованиях интервал был меньше (4–8 мс [49], 6,3–7,2 мс [73] и 0,2–6,1 мс [74]). Следует подчеркнуть, что 34 % пациентов с СД2 для лечения использовали препараты, удлиняющие интервал QT. Их применение у больных СД2 в сочетании с наличием полиморфизма гена *NOS1AP* может увеличить риск развития аритмий и внезапной смерти у этой группы пациентов [73, 74]. В исследовании A.B. Lehtinen et al. [42] показано, что влияние полиморфизма гена *NOS1AP* на интервал QT более выражено у больных СД2 по сравнению с пациентами без диабета. В другой работе выявлена сверхэкспрессия NOS1AP и также обнаружено зависимое от NOS1AP увеличение нитрозилирования кальциевых каналов L-типа, что привело к желудочковым тахикардиям [41]. Кроме того, этот эффект наиболее четко проявлялся у пожилых пациентов с СД2 [59, 66, 71, 75].

Изучение структурных особенностей сердца трансгенных мышей не выявило изменений в размере сердца, а его стенки не содержали аномального количества фиброзной ткани после трех месяцев сверхэкспрессии NOS1AP по сравнению с контролем, не изменялась продукция цГМФ и активных форм кислорода, в то же время изменялся интервал QT и снижалась выживаемость трансгенных животных (60 % через 12 недель

по сравнению со 100 % в контрольной группе) вследствие развития желудочковых аритмий [76].

Обнаружена связь между полиморфизмом в гене *NOS1AP* (rs10494366) и риском развития СД2 у больных, которые лечились блокаторами кальциевых каналов (класс лекарств, используемых для лечения гипертензии, стенокардии и некоторых аритмий) [70]. Поскольку показано, что данный полиморфизм связан с реполяризацией сердца [12], предполагается, что он участвует в регуляции кальциевых каналов, управляемых напряжением, которые блокируются этими блокаторами кальциевых каналов. Таким образом, полиморфизм гена *NOS1AP* (rs10494366) может влиять на секрецию инсулина поджелудочной железой и связан с риском развития СД2 при использовании блокаторов кальциевых каналов [70]. Если механизм влияния *NOS1AP* подтвердится, то необходимо будет учитывать, что назначение данных препаратов может влиять на риск развития СД2 дифференцированно в зависимости от полиморфизма гена *NOS1AP*. Однако механизм, посредством которого *NOS1AP* действует на кардиомиоциты, в настоящее время недостаточно исследован.

Белок-белковые взаимодействия *NOS1AP* в печени

Печень является важной мишенью для инсулина, и накопление жира в печени тесно связано с резистентностью к инсулину и с СД2 [77, 78]. Пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени склонны к развитию СД2 [79]. Сочетание генетических факторов и факторов окружающей среды играет важную роль в формировании этих заболеваний. Установлено, что ОНП rs12742393 *NOS1AP* связан с патогенезом СД2, а носители аллеля С имеют более высокий риск развития СД2 [80, 81]. Для уточнения функции адаптера созданы модели мыши с нокаутом и с избыточной экспрессией *NOS1AP* в печени [81]. Оказалось, что белок *NOS1AP* в значительном количестве экспрессируется в печени человека в норме. В то же время синтез белка снижается при высокожировой диете [79]. Показано, что у мышей с ожирением, вызванным высокожировой диетой, специфичная для печени делеция гена *NOS1AP* приводит к нарушению чувствительности к глюкозе, инсулину и пирувату и накоплению липидов в печени, в то время как сверхэкспрессия адаптера ослабляет непереносимость глюкозы и пирувата, улучшает чувствительность к инсулину и снижает содержание триглицеридов в печени. Выявлена новая роль *NOS1AP* в отношении глюконеогенеза и стеатоза печени за счет улучшения передачи сигналов инсулина, главным образом через его PDZ-домен [81].

Показано, что пациенты с rs12742393 *NOS1AP* страдают ожирением печени и имеют более высокий риск развития стеатоза печени, особенно носители аллеля С. Поскольку *NOS1AP* участвует в регуляции чувствительности к инсулину и гомеостазе глюкозы в печени, можно считать этот белок потенциальной терапевтической мишенью для лечения и/или профилактики печеночной инсулинорезистентности и СД2 (рис. 5).

Известно, что инсулиновая резистентность печени служит основным фактором при развитии СД2, а *NOS1AP* является ключевым игроком в ее ингибировании. Генетическое исследование показало, что полиморфизм в гене *NOS1AP* был связан с СД2 [80]. Способность взаимодействия *NOS1AP* с nNOS у больных с аллелем rs12742393-С была намного ниже по сравнению с пациентами, имеющими аллель rs12742393-А [82]. Важно, что биологическая значимость *NOS1AP* в качестве ключевого регулятора чувствительности печени к инсулину подтверждается на мышиных моделях как при утрате, так и при увеличении функции адаптера. Показано, что нокаут *NOS1AP* при-

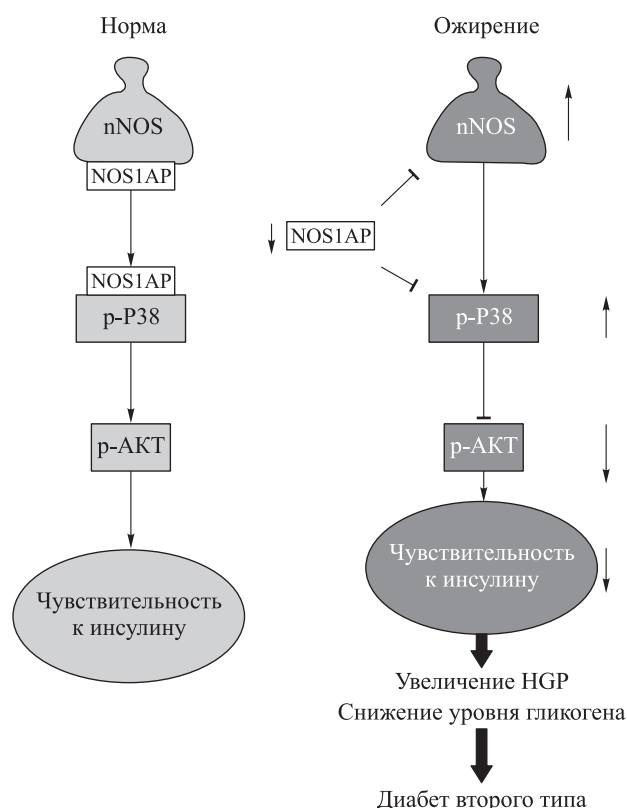


Рис. 5. Влияние ожирения на комплекс nNOS/*NOS1AP* (по [81, 82] с изменениями). HGP – производство глюкозы печенью (hepatic glucose production)

Fig. 5. The effect of obesity on the nNOS/*NOS1AP* complex (according to [81, 82] with changes). HGP – hepatic glucose production

водит к увеличению уровня глюкозы в ткани, а сверхэкспрессия NOS1AP у мышей при ожирении улучшает передачу сигналов инсулина в печени, о чем свидетельствует увеличение фосфорилирования инсулинового рецептора, киназ Akt и GSK3 β ; чувствительный к инсулину регулирующий эффект NOS1AP в печени связан со снижением накопления в ней липидов [81]. Носители аллеля C в rs12742393 NOS1AP имеют более высокую степень гепатостеатоза, чем носители аллеля AA. Накопление липидов и глюконеогенез в печени являются двумя основными признаками печеночной резистентности к инсулину при ожирении. Установлено, что как полноразмерный NOS1AP, так и его C-концевой, но не N-концевой домен улучшают толерантность к глюкозе и инсулину при сверхэкспрессии в печени мышей с ожирением, т.е. PDZ-связывающий домен NOS1AP отвечает за регуляцию чувствительности печени к инсулину [81]. Подводя итог, можно сказать, что высокий уровень экспрессии адаптера в печени человека и мыши определяет его жизненно важную роль в регуляции чувствительности печени к инсулину, ингибировании глюконеогенеза и липогенеза, а также при инактивации p38MAP-киназы в печени мышей с индуцированным высокожировой диетой и/или генетическим ожирением. Таким образом, регуляторная роль NOS1AP в чувствительности печени к инсулину подчеркивает важность этого адаптерного белка в развитии СД2 и определяет NOS1AP в качестве терапевтической мишени для профилактики и лечения диабета путем улучшения чувствительности печени к инсулину [80, 81].

Участие nNOS и NOS1AP в метаболизме скелетных мышц при СД2 и МС

В скелетных мышцах адаптер NOS1AP сопряжен с изоформой nNOS μ , а локализация этой синтазы ограничена сарколеммальным цитоскелетом, связанным с комплексом DGC через взаимодействие с доменами PDZ синтрофина. Дистрофин, значительный по размеру (427 кДа) мембранный белок, связывает цитоскелет актина с внеклеточным матриксом через сложный комплекс, представляя собой группу трансмембранных и периферических белков, известных как дистрофин-ассоциированный белковый комплекс (DGC) [7, 83]. В скелетных мышцах этот комплекс играет как структурную роль, сохраняя целостность мембраны, так и сигнальную путем взаимодействия с синтрофинами и дистробреинами. DGC имеет решающее значение для поддержания стабильности мышечной мембраны, что определяет важную роль дистрофина и связанного с ним утrophина в мембране мышц и в нервно-мышечном соединении [84]. Комплекс DGC с NOS1AP/nNOS μ в скелетных мышцах вовлечен в рост мышечной ткани, восстановление повреждений путем регулирования активности или стабильности nNOS [85]. Локализация NOS1AP/nNOS μ в сарколемме с внутренней стороны мембраны обусловлена ее взаимодействием с синтрофином. Спектриновые повторы 16 и 17 дистрофина взаимодействуют с NOS1AP/nNOS μ , что удерживает комплекс вблизи мембраны (рис. 6) [86–88].

При МС, СД2 и особенно при нейромышечных болезнях в скелетных мышцах выявлены де-

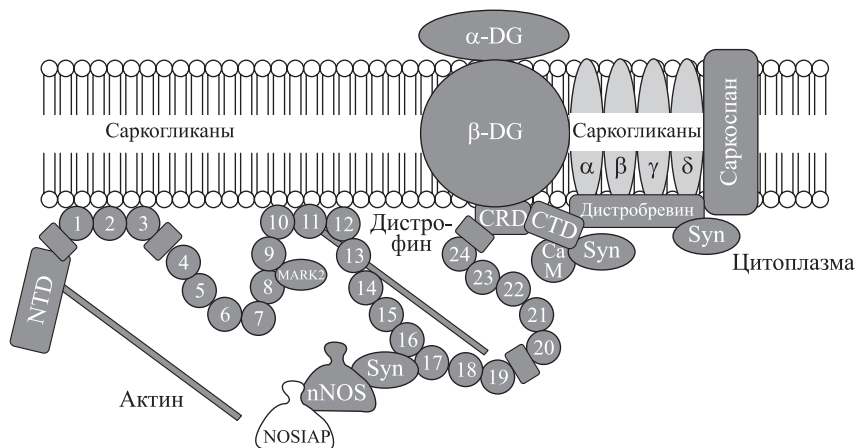


Рис. 6. Комплекс адаптера NOS1AP с nNOS- μ , сопряженный с комплексом DGC через взаимодействие с доменами PDZ синтрофина.

α -DG – α -дистрогликан; β -DG – β -дистрогликан; CRD – богатый цистеином домен дистрофина; CTD – C-концевой домен дистрофина; NTD – N-концевой домен дистрофина; Syn – синтрофин; CaM – кальмодулин

Fig. 6. The complex of the NOS1AP adapter with nNOS- μ conjugated with the dystrophin – dystroglycan (DGC) complex through interaction with the PDZ domains of syntrophin.

α -DG – α - dystroglycan; β - dystroglycan; CRD – cysteine-rich dystrophin domain; CTD – C-terminal dystrophin domain; NTD – N- terminal dystrophin domain; Syn – syntrophin; CaM – calmodulin

фекты локализации комплекса NOS1AP/nNOS-μ [88]. В настоящее время вопрос о механизмах локализации и регуляции комплекса NOS1AP/nNOS-μ при МС или СД2 находится в стадии изучения. Показано, что в скелетных мышцах в отсутствие дистрофина локализация комплекса NOS1AP/nNOS-μ дестабилизирована, что влияет на функцию мышц и активацию клеток-сателлитов [88]. Обнаружено, что мРНК NOS1AP экспрессируется в развивающихся нормальных и дистрофических мышцах вблизи соединений волокон с сухожилиями. В регенерирующих нормальных мышцах, а также в дистрофических мышцах мышцы транскрипты NOS1AP в значительных количествах содержались в клетках-сателлитах и новых миотрубках. Экспрессия мРНК NOS1AP увеличивалась в мышце диафрагмы нормальных мышей и животных с дистрофией после обработки L-аргинином, субстратом NOS [85]. Содержание белка NOS1AP и утrophина повышается в дистрофичной четырехглавой мышце после лечения стероидом дефлазакортом в сочетании с L-аргинином.

Следует отметить, что строго определенная локализация комплекса NOS1AP/nNOS-μ направляет и усиливает доставку и специфичность сигнала NO. Такой тщательный контроль функций типичен для NO-сигнализации и способствует сложной регуляции транскрипции и трансляции генов *nNOS* и *NOS1AP* [85, 88]. Действительно, взаимодействие NOS1AP через домен PDZ nNOS помогает регулировать активность nNOS в мышцах, а экспрессия NOS1AP в мышцах уменьшается после аксотомии и восстанавливается при реиннервации [85, 88]. Эти изменения предполагают, что NOS1AP способствует регуляции стабильности локализации и экспрессии nNOS при реиннервации мышц. Изучение транскриптов NOS1AP и белка в мышцах млекопитающих и реакция на L-аргинин позволит выяснить функциональную роль NOS1AP в стабилизации nNOS скелетных мышц в цитоскелетном комплексе, связанном с дистрофином/утрофином [85]. Показано, что недостаток дистрофина приводит к нарушению взаимодействия DGC с комплексом NOS1AP/nNOS-μ и вызывает дистрофию скелетных мышц. Однако имеются данные о том, что nNOS-μ может ослаблять симптомы дистрофии скелетных мышц, даже когда она расположена не в саркомере. Активная nNOS уменьшает специфическую для дистрофии патологию, выраженную в усилении фиброза в мышцах диафрагмы и задних конечностей [87–90].

Заключение

Так какую же роль выполняет NOS1AP при разных заболеваниях? Следует подчеркнуть, что у здорового человека функции адаптера практически не изучались. Однако после открытия NOS1AP он рассматривался как ингибитор функции nNOS [10], особенно при обсуждении возможного отношения к заболеваниям человека, таким как МС и СД2 [41, 91, 92]. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что белки, содержащие домен PDZ, функционируют не только как каркасы, но и как медиаторы или модуляторы активности ассоциированного белка, в частности, это касается комплекса nNOS/NOS1AP [93]. Так, некоторые исследователи полагают, что NOS1AP является медиатором передачи сигналов nNOS и вносит вклад в NMDAR/nNOS-зависимую регуляцию функций нейронов [12, 29]. Снижение экспрессии NOS1AP с помощью пептидных конкурентов nNOS приводит к снижению взаимодействия с NOS1AP и ингибирует события, вызванные NMDAR/nNOS в нейронах [38]. Обнаружена конкуренция между NOS1AP и PSD95 за взаимодействие с nNOS, которая, однако, показана только в бесклеточных экспериментах; доказательств ингибирования nNOS *in vivo* не обнаружено. Важно отметить, что NOS1AP непосредственно не способен ингибировать ферментативную активность nNOS [10]. Поскольку адаптер ингибирует взаимодействие PSD95/nNOS в бесклеточных системах, выдвинуто предположение о его способности подавлять активность nNOS с участием NMDAR; на интактных клетках и моделях животных получены доказательства того, что NOS1AP является посредником nNOS-опосредованной передачи сигналов NMDAR для активации Dexas1, транспорта железа, p38MAP-киназы и нейродегенерации [12, 29, 38]. Влияние NOS1AP на архитектуру нейритов уменьшалось при действии ингибитора nNOS L-NAME [93]. Приведенные данные подтверждают роль NOS1AP как положительного медиатора или модулятора передачи сигналов nNOS. Понятно, что очевидные расхождения могут возникать из-за различий между бесклеточными и более биологическими используемыми системами. Таким образом, доказательства того, что NOS1AP опосредует передачу сигналов NMDAR/nNOS в интактных системах, более убедительны, чем доказательства обратного. Каковы различия в функциях адаптера в условиях здоровья, при заболевании МС и СД2 – вопрос, требующий дальнейших исследований.

Благодарности

Авторы благодарят Маслова Андрея Сергеевича за помощь в оформлении рисунков.

Список литературы / References

1. Samson S.L., Garber A.J. Metabolic syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2014;43(1):1–23. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.009
2. Rizvi A.A., Stoian A.P., Rizzo M. Metabolic syndrome: from molecular mechanisms to novel therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(18):10038. doi: 10.3390/ijms221810038
3. Rizvi A.A. Cytokine biomarkers, endothelial inflammation, and atherosclerosis in the metabolic syndrome: Emerging concepts. *Am. J. Med. Sci.* 2009;338(4):310–318. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181a4158c
4. Кузнецова Л.А., Шпаков А.О. Адипокины и их возможная роль в ожирении и сахарном диабете 2-го типа. *Сарат. науч.-мед. ж.* 2018;14(2):201–206.
- Kuznetsova L.A., Shpakov A.O. Adipokines and their possible role in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2018;14(2):201–206. [In Russian].
5. Кузнецова Л.А. Метаболический синдром: влияние адипокинов на L-аргинин-NO-синтаза-NO сигнальный путь. *Acta Biomed. Sci.* 2021;6(2):22–40. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.3
- Kuznetsova L.A. Metabolic syndrome: the influence of adipokines on the L-arginine-NO synthase-nitric oxide signaling pathway. *Acta Biomedica Scientifica.* 2021;6(2):22–40. [In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.3
6. Freudenberg F., Alttoa A., Reif A. Neuronal nitric oxide synthase (NOS1) and its adaptor, NOS1AP, as a genetic risk factors for psychiatric disorders. *Genes Brain Behav.* 2015;14(1):46–63. doi: 10.1111/gbb.12193
7. Kuznetsova L.A., Basova N.E., Shpakov A.O. Neuronal nitric oxide synthase in pathogenesis of metabolic syndrome. *Cell Tissues Biololgy.* 2023;17(1):1–15. doi: 10.1134/S199905119X23010108
8. Courtney M.J., Li L.L., Lai Y.Y. Mechanisms of NOS1AP action on NMDA receptor-nNOS signaling. *Front. Cell. Neurosci.* 2014;8:252. doi: 10.3389/fncel.2014.00252
9. Jemth P., Gianni S. PDZ domains: folding and binding. *Biochemistry.* 2007;46(30):8701–8708. doi: 10.1021/bi7008618
10. Jaffrey S.R., Snowman A.M., Eliasson M.J., Cohen N.A., Snyder S.H. CAPON: a protein associated with neuronal nitric oxide synthase that regulates its interactions with PSD95. *Neuron.* 1998;20(1):115–124. doi: 10.1016/S0896-6273(00)80439-0
11. Jaffrey S.R., Benfenati F., Snowman A.M., Czernik A.J., Snyder S.H. Neuronal nitric-oxide synthase localization mediated by a ternary complex with synapsin and CAPON. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002;99(5):3199–3204. doi: 10.1073/pnas.261705799
12. Fang M., Jaffrey S.R., Sawa A., Ye K., Luo X., Snyder S.H. Dexas1: a G protein specifically coupled to neuronal nitric oxide synthase via CAPON. *Neuron.* 2000;28(1):183–193. doi: 10.1016/S0896-6273(00)00095-7
13. Ronchi C., Bernardi J., Mura M., Stefanello M., Badone B., Rocchetti M., Crotti L., Brink P., Schwartz P.J., Gnechi M., Zaza A. NOS1AP polymorphisms reduce NOS1 activity and interact with prolonged repolarization in arrhythmogenesis. *Cardiovasc. Res.* 2021;117(2):472–483. doi: 10.1093/cvr/cvaa036
14. Wang T., Song J.F., Zhou X.Y., Li C.L., Yin X.X., Lu Q. PPARD rs2016520 (T/C) and NOS1AP rs12742393 (A/C) polymorphisms affect therapeutic efficacy of nateglinide in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Med. Genomics.* 2021;14(1):267. doi: 10.1186/s12920-021-01108-5
15. Gheibi S., Ghasemi A. Insulin secretion: the nitric oxide controversy. *EXCLI J.* 2020;19:1227–1245. doi: 10.17179/excli2020-2711
16. Majmundar A.J., Buerger F., Fobes T.A., Klambt V., Schneider R., Deutsch K., Kitzler T.M., Howden S.E., Scurr M., Tan K.S., ... Hildebrand F. Recessive NOS1AP variants impair actin remodeling and cause glomerulopathy in humans and mice. *Science Advances.* 2021;7(1):1386. doi: 10.1126/sciadv.abe1386
17. Richier L., Williton K., Clattenburg L., Colwill K., O'Brien M., Tsang C., Kolar A., Zinck N., Metalnikov P., Trimble W.S., ... Fawcett J.P. NOS1AP associates with Scribble and regulates dendritic spine development. *J. Neurosci.* 2010;30(13):4796–4805. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3726-09.2010
18. Hernandez K., Swiatkowski P., Patel M.V., Liang C., Dudzinski N.R., Brzustowicz L.M., Firestein B.L. Overexpression of isoforms of nitric oxide synthase 1 adaptor protein, encoded by a risk gene for schizophrenia, alters actin dynamics and synaptic function. *Front. Cell. Neurosci.* 2016;10:6. doi: 10.3389/fncel.2016.00006
19. Clattenburg L., Wigerius M., Qi J., Rainey J.K., Rourke J.L., Muruganandan S., Sinal C.J., Fawcett J.P. NOS1AP functionally associates with YAP to regulate Hippo signaling. *Mol. Cell. Biol.* 2012;35(13):2265–2277. doi: 10.1128/MCB.00062-15
20. Sugiyama K., Sasano T., Kurokawa J., Takahashi K., Okamura T., Kato N., Isobe M., Furukawa T. Oxidative stress induced ventricular arrhythmia and impairment of cardiac function in Nos1ap deleted mice. *Int. Heart J.* 2016;57(3):341–349. doi: 10.1536/ihj.15-471
21. Brzustowicz L.M. NOS1AP in schizophrenia. *Curr. Psychiatry Rep.* 2008;10(2):158–163. doi: 10.1007/S11920-008-0027-0

22. Cordenonsi M., Zanconato F., Azzolin L., Forcato M., Rosato A., Frasson C., Inui M., Montagner M., Parenti A.R., Poletti A., ... Piccolo S. The Hippo transducer TAZ confers cancer stem cell-related traits on breast cancer cells. *Cell*. 2011;147(4):759–772. doi: 10.1016/j.cell.2011.09.048
23. Mohseni M., Sun J., Lau A., Curtis S., Goldsmith J., Fox V.L., Wei C., Frazier M., Samson O., Wong K.K., Kim C., Camargo F.D. A genetic screen identifies an LKB1-MARK signalling axis controlling the Hippo-YAP pathway. *Nat. Cell Biol.* 2014;16(1):108–117. doi: 10.1038/ncb2884
24. Anastas J.N., Biechele T.L., Robitaille M., Muster J., Allison K.H., Angers S., Moon R.T. A protein complex of SCRIB, NOS1AP and VANGL1 regulates cell polarity and migration, and is associated with breast cancer progression. *Oncogene*. 2012;31(32):3696–3708. doi: 10.1038/onc.2011.528
25. Doucet M.V., Harkin A., Dev K.K. The PSD-95/nNOS complex: new drugs for depression? *Pharmacol. Ther.* 2012;133(2):218–229. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.11.005
26. Weber H., Klammer D., Freudenberg F., Kittel-Schneider S., Rivero O., Scholz C.J., Volkert J., Kopf J., Heupel J., Herterich S., ... Reif A. The genetic contribution of the NO system at the glutamatergic post-synapse to schizophrenia: further evidence and meta-analysis. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014;24(1):65–85. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.09.005
27. Zhou L., Zhu D.Y. Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. *Nitric Oxide*. 2009;20(4):223–230. doi: 10.1016/j.niox.2009.03.001
28. Liang D., Song Y., Fan G., Ji D., Zhang T., Nie E., Liu X., Liang J., Yu R., Gao S. Effects of Long Form of CAPON Overexpression on glioma cell proliferation are dependent on AKT/mTOR/P53 signaling. *Int. J. Med. Sci.* 2019;16(4):614–622. doi: 10.7150/ijms.31579
29. Cheah J.H., Kim S.F., Hester L.D., Clancy K.W., Patterson S.E., Papadopoulos V., Solomon H., Snyder S.H. NMDA receptor-nitric oxide transmission mediates neuronal iron homeostasis via the GTPase Dexas1. *Neuron*. 2006;51(4):431–440. doi: 10.1016/j.neuron.2006.07.011
30. Chen Y., Khan R.S., Cwanger A., Song Y., Steenstra C., Bang S., Cheah J.H., Dunaief J., Shindler K.S., Snyder S.H., Kim S.F. Dexas1, a small GTPase, is required for glutamate-NMDA neurotoxicity. *J. Neurosci.* 2013;33(8):3582–3587. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1497-12.2013
31. Blumer J.B., Cismowski M.J., Sato M., Lanier S.M. AGS proteins: receptor-independent activators of G-protein signaling. *Trends Pharmacol. Sci.* 2005;26(9):470–476. doi: 10.1016/j.tips.2005.07.003
32. Cismowski M.J., Ma C., Ribas C., Xie X., Spruyt M., Lizano J.S., Lanier S.M., Duzic E. Activation of heterotrimeric G-protein signaling by a ras-related protein: implications for signal integration. *J. Biol. Chem.* 2000;275(31):23421–23424. doi: 10.1074/jbc.C000322200
33. Li H., Degenhardt B., Tobin D., Yao Z.X., Tasken K., Papadopoulos V. Identification, localization, and function in steroidogenesis of PAP7: a peripheral-type benzodiazepine receptor- and PKA (RIalpha)-associated protein. *Mol. Endocrinol.* 2001;15(2):2211–2228. doi: 10.1210/mend.15.12.0736
34. Carlson G.C., Lin R.E., Chen Y., Brookshire B.R., White R.S., Lucki I., Siegel S.J., Kim S.F. Dexas1 a unique ras-GTPase interacts with NMDA receptor activity and provides a novel dissociation between anxiety, working memory and sensory gating. *Neuroscience*. 2016;322:408–415. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.02.063
35. Jaffrey S.R., Benfenati F., Snowman A.M., Czernik A.J., Snyder S.H. Neuronal nitric-oxide synthase localization mediated by a ternary complex with synapsin and CAPON. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002;99(5):3199–3204. doi: 10.1073/pnas.261705799
36. Gao S., Zhang T., Jin L., Liang D., Fan G., Song Y., Lucassen P.J., Yu R., Swaab D.F. CAPON is a critical protein in synaptic molecular networks in the prefrontal cortex of mood disorder patients and contributes to depression-like behavior in a mouse model. *Cereb. Cortex*. 2019;29(9):3752–3765. doi: 10.1093/cercor/bhy254
37. Gao S., Wang J., Zhang T., Liu G., Jin L., Ji D., Wang P., Meng Q., Zhu Y., Yu R. Low expression of CAPON in glioma contributes to cell proliferation via the akt signaling pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(11):1859. doi: 10.3390/ijms17111859
38. Li L.L., Ginet V., Liu X., Vergun O., Tuittila M., Mathieu M., Bonny C., Puyal J., Truttmann A.C., Courtney M.J. The nNOS-p38MAPK pathway is mediated by nos1ap during neuronal death. *J. Neurosci.* 2013;33(19):8185–8201. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4578-12.2013
39. Arking D.E., Pfeufer A., Post W., Kao W.H., Newton-Cheh C., Ikeda M., West K., Kashuk C., Akyol M., Perz S., ... Chakravarti A. A common genetic variant in the NOS1 regulator NOS1AP modulates cardiac repolarization. *Nat. Genet.* 2006;38(6):644–651. doi: 10.1038/ng1790
40. Prokopenko I., Zeggini E., Hanson R.L., Mitchell B.D., Rayner N.W., Akan P., Baier L., Das S.K., Elliott K.S., Fu M., ... International Type 2 Diabetes 1q Consortium. Linkage disequilibrium mapping of the replicated type 2 diabetes linkage signal on chromosome 1q. *Diabetes*. 2009;58(7):1704–1709. doi: 10.2337/db09-0081
41. Lehtinen A.B., Newton-Cheh C., Ziegler J.T., Langefeld C.D., Freedman B.I., Daniel K.R., Herrington D.M., Bowden D.W. Association of NOS1AP genetic variants with QT interval duration in families from the Diabetes Heart Study. *Diabetes*. 2008;57(4):1108–1114. doi: 10.2337/db07-1365

42. Atochin D.N., Clark J., Demchenko I.T., Moskowitz M.A., Huang P.L. Rapid cerebral ischemic preconditioning in mice deficient in endothelial and neuronal nitric oxide synthases. *Stroke*. 2003;34(5):1299–1303. doi: 10.1161/01.STR.0000066870.70976.57
43. Dickens M., Rogers J.S., Cavanagh J., Raitano A., Xia Z., Halpern J.R., Greenberg M.E., Sawyers C.L., Davis R.J. A cytoplasmic inhibitor of the JNK signal transduction pathway. *Science*. 1997;277(5326):693–696. doi: 10.1126/science.277.5326.693
44. Semenova M.M., Mäki-Hokkonen A.M., Cao J., Komarovski V., Forsberg K.M., Koistinaho M., Coffey E.T., Courtney M.J. Rho mediates calcium-dependent activation of p38alpha and subsequent excitotoxic cell death. *Nat. Neurosci.* 2007;10(4):436–443. doi: 10.1038/nn1869
45. Cao J., Viholainen J.I., Dart C., Warwick H.K., Leyland M.L., Courtney M.J. The PSD-95-nNOS interface: a target for inhibition of excitotoxic p38 stress-activated protein kinase activation and cell death. *J. Cell Biol.* 2005;168(1):117–126. doi: 10.1083/jcb.200407024
46. Soriano F.X., Martel M.A., Papadia S., Vasilin A., Baxter P., Rickman C., Forder J., Tymianski M., Duncan R., Aarts M., Clarke P., Wyllie D.J., Hardingham G.E. Specific targeting of pro-death NMDA receptor signals with differing reliance on the NR2B PDZ ligand. *J. Neurosci.* 2008;28(42):10696–10710. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1207-08.2008
47. Schepens J., Cuppen E., Wieringa B., Hendriks W. The neuronal nitric oxide synthase PDZ motif binds to -G(DE)XV* carboxyterminal sequences. *FEBS Lett.* 1997;409(1):53–56. doi: 10.1016/S0014-5793(97)00481-X
48. Stricker N.L., Christopherson K.S., Yi B.A., Schatz P.A., Raab R.W., Dawes G., Bassett D.E., Brecht D.S., Li M. PDZ domain of neuronal nitric oxide synthase recognises novel C-terminal peptide sequences. *Nat. Biotech.* 1997;15(4):336–342. doi: 10.1038/nbt0497-336
49. Li L.L., de Mera R.M.M.F., Chen J., Ba W., Kasri N.N., Zhang M., Courtney M.J. Unexpected heterodivalent recruitment of NOS1AP to nNOS reveals multiple sites for pharmacological intervention in neuronal disease models. *J. Neurosci.* 2015;35(19):7349–7364. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0037-15.2015
50. Auer D.R., Sysa-Shah P., Bedja D., Simmers J.L., Pak E., Dutra A., Cohn R., Gabrielson K.L., Chakravarti A., Kapoor A. Generation of a cre recombinase-conditional Nos1ap over-expression transgenic mouse. *Biotechnol. Lett.* 2014;36(6):1179–1185. doi: 10.1007/s10529-014-1473-x
51. Newton-Cheh C., Eijgelsheim M., Rice K.R., de Bakker P.I.W., Yin X., Estrada K., Bis J.C., Marciante K., Rivadeneira F., Noseworthy P.A., ...Stricker B.H.C. Common variants at ten loci influence QT interval duration in the QTGEN Study. *Nat. Genet.* 2009;41(4):399–406. doi: 10.1038/ng.364
52. Pfeufer S., Sanna D.E., Arking M., Müller V., Gateva C., Fuchsberger G.B., Ehret G.B., Orru M., Pattaro C., Köttgen A., ...Chakravarti A. Common variants at ten loci modulate the QT interval duration in the QTSCD Study. *Nat. Genet.* 2009;41(4):407–414. doi: 10.1038/ng.362
53. Becker M.L., Aarnoudse A.J., Newton-Cheh C., Hofman A., Witteman J.C., Uitterlinden A.G., Visser L.E., Stricker B.H. Common variation in the NOS1AP gene is associated with reduced glucose-lowering effect and with increased mortality in users of sulfonylurea. *Pharmacogenet. Genom.* 2008;18(7):591–597. doi: 10.1097/FPC.0b013e328300e8c5
54. Aarts M., Liu Y., Liu L., Besshoh S., Arundine M., Gurd J. W., Wang Y.T., Salter M.W., Tymianski M. Treatment of ischemic brain damage by perturbing NMDA receptor-PSD-95 protein interactions. *Science*. 2002;298(5594):846–850. doi: 10.1126/science.1072873
55. Ishii H., Shibuya K., Ohta Y., Mukai H., Uchino S., Takata N., Rose J.A., Kawato S. Enhancement of nitric oxide production by association of nitric oxide synthase with N-methyl-D-aspartate receptors via postsynaptic density 95 in genetically engineered Chinese hamster ovary cells: real-time fluorescence imaging using nitric oxide sensitive dye. *J. Neurochem.* 2006;96(6):1531–1539. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03656.x
56. Christopherson K.S., Hillier B.J., Lim W.A., Brecht D.S. PSD-95 assembles a ternary complex with the N-methyl-D-aspartic acid receptor and a bivalent neuronal NO synthase PDZ domain. *J. Biol. Chem.* 1999;274(39):27467–27473. doi: 10.1074/jbc.274.39.27467
57. Eijgelsheim M., Newton-Cheh C., Aarnoudse A.L., van Noord C., Witteman J.C., Hofman A., Uitterlinden A.G., Stricker B.H. Genetic variation in NOS1AP is associated with sudden cardiac death: evidence from the Rotterdam study. *Hum. Mol. Genet.* 2009;18(21):4213–4218. doi: 10.1093/hmg/ddp356
58. Kao W.H., Arking D.E., Post W., Rea T.D., Sotoodehnia N., Prineas R.J., Bishe B., Doan B.Q., Boerwinkle E., Psaty B.M., ... Chakravarti A. Genetic variations in nitric oxide synthase 1 adaptor protein are associated with sudden cardiac death in US white community-based populations. *Circulation*. 2009;119(7):940–951. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.108.791723
59. Crotti L., Monti M.C., Insolia R., Peljto A., Goosen A., Brink P.A., Greenberg D.A., Schwartz P.J., George A.L.Jr. NOS1AP is a genetic modifier of the long-QT syndrome. *Circulation*. 2009;120(17):1657–1663. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.109.879643
60. Tomas M., Napolitano C., de Giuli L., Bloise R., Subirana I., Malovini A., Bellazzi R., Arking D.E., Marban E., Chakravarti A., Spooner P.M., Priori S.G. Polymorphisms in the NOS1AP gene modulate QT interval duration and risk of arrhythmias in the long

- QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;55(24):2745–2752. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.065
61. Chang K.C., Barth A.S., Sasano T., Kizana E., Kashiwakura Y., Zhang Y., Foster D.B., Marban E. CAPON modulates cardiac repolarization via neuronal nitric oxide synthase signaling in the heart. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008;105(11):4477–4482. doi: 10.1073/pnas.0709118105
62. Kapoor A., Sekar R.B., Hansen N.F., Fox-Talbot K., Morley M., Pihur V., Chatterjee S., Brandimarto J., Moravec C.S., Pulit S.L. ... Chakravarti A. An enhancer polymorphism at the cardiomyocyte intercalated disc protein NOS1AP locus is a major regulator of the QT interval. *Am. J. Hum. Genet.* 2014;94(6):854–869. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.05.001
63. Schwartz P.J., Crotti L., George A.L. Modifier genes for sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* 2018;39(44):3925–3931. doi: 10.1093/eurheartj/ehy502
64. Zang X., Zhang S., Li S., Wang X., Song W., Chen K., Ma J., Tu X., Xia Y., Zhao Y., Gao C. Evaluating common NOS1AP variants in patients with implantable cardioverter defibrillators for secondary prevention: evaluating SNPs in NOS1AP. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2022;64(3):793–800. doi: 10.1007/s10840-022-01137-9
65. Earle N., Yeo H.D., Pilbrow A., Crawford J., Smith W., Shelling A.N., Cameron V., Love D.R., Skinner J.R. Single nucleotide polymorphisms in arrhythmia genes modify the risk of cardiac events and sudden death in long QT syndrome. *Heart. Rhythm.* 2014;11(1):76–82. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.10.005
66. Zang X., Li S., Zhao Y., Chen K., Wang X., Song W., Ma J., Tu X., Xia Y., Zhang S., Gao C. Systematic meta-analysis of the association between a common NOS1AP genetic polymorphism, the QTs interval, and sudden death. *Int. Heart J.* 2019;60(5):1083–1090. doi: 10.1536/ihj.19-024
67. Whitsel E.A., Boyko E.J., Rautaharju P.M., Raghunathan T.E., Lin D., Pearce R.M., Weinmann S.A., Siscovick D.S. Electrocardiographic QT interval prolongation and risk of primary cardiac arrest in diabetic patients. *Diabetes Care.* 2005;28(8):2045–2047. doi: 10.2337/diacare.28.8.2045
68. Roden D.M. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N. Engl. J. Med.* 2004;350(10):1013–1022. doi: 10.1056/NEJMra032426
69. Toba-Oluboka T., Tibbo P.G., Dempster K., Alda M. Genetic factors contribute to medication-induced QT prolongation: A review. *Psychiatry Res. Actions.* 2022;317:114891. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114891
70. Chu A.Y., Coresh J., Arking D.E., Pankow J.S., Tomaselli G.F., Chakravarti A., Post W.S., Spooner P.H., Boerwinkle E., Kao W.H.L. NOS1AP variant associated with incidence of type 2 diabetes in calcium channel blocker users in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia.* 2010;53(3):510–516. doi: 10.1007/s00125-009-1608-0
71. Straus S.M., Kors J.A., de Bruin M.L., van der Hooft C.S., Hofman A., Heeringa J., Deckers J.W., Kingma J.H., Sturkenboom M.C., Stricker B.H., Witteman J.C. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47(2):362–367. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.067
72. Lengyel C., Virag L., Biro T., Jost N., Magyar J., Biliczki P., Kocsis E., Skoumal R., Nanasi P.P., Toth M., ... Varro A. Diabetes mellitus attenuates the repolarization reserve in mammalian heart. *Cardiovasc. Res.* 2007;73(3):512–520. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.11.010
73. Aarnoudse A.J., Newton-Cheh C., de Bakker P.I., Straus S.M., Kors J.A., Hofman A., Uitterlinden A.G., Witteman J.C., Stricker B.H. Common NOS1AP variants are associated with a prolonged QTc interval in the Rotterdam Study. *Circulation.* 2007;116(1):10–16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676783
74. Post W., Shen H., Damcott C., Arking D.E., Kao W.H., Sack P.A., Ryan K.A., Chakravarti A., Mitchell B.D., Shuldiner A.R. Associations between genetic variants in the NOS1AP (CAPON) gene and cardiac repolarization in the old order Amish. *Hum. Hered.* 2007;64(4):214–219. doi: 10.1159/000103630
75. Lu J., Hu C., Hu W., Zhang R., Wang C., Qin W., Yu W., Xiang K. International Type 2 Diabetes 1q Consortium. Jia W. A common variant of NOS1AP is associated with QT interval duration in a Chinese population with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2010;27(9):1074–1079. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03072.x
76. Jönsch M., Lubomirov L.T., Trum M., Williams T., Schmitt J., Scuh K., Qadri F., Maier L.S., Bader M., Ritter O. Inducible over-expression of cardiac NOS1AP causes short QT syndrome in transgenic mice. *FEBS Open Bio.* 2023; 13(1):118–132. doi: 10.1002/2211-5463.13520
77. Birkenfeld A.L., Shulman G.I. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology.* 2014;59(2):713–723. doi: 10.1002/hep.26672
78. Perry R.J., Samuel V.T., Petersen K.F., Shulman G.I. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2014;510(7503):84–91. doi: 10.1038/nature13478
79. Tai F.W., Syn W.K., Alazawi W. Practical approach to non-alcoholic fatty liver disease in patients with diabetes. *Diabet Med.* 2015;32(9):1121–1133. doi: 10.1111/dme.12725
80. Hu C., Wang C., Zhang R., Ng M.C., Bao Y., Wang C. Association of genetic variants of NOS1AP with type 2 diabetes in a Chinese population. *Diabetologia.* 2010;53(2):290–298. doi: 10.1007/s00125-009-1594-2
81. Mu K., Sun Y., Zhao Y., Zhao T., Li Q., Zhang M., Li H., Zhang R., Hu C., Wang C., Jia W. Hepatic nitric

oxide synthase 1 adaptor protein regulates glucose homeostasis and hepatic insulin sensitivity in obese mice depending on its PDZ binding domain. *EBioMedicine*. 2019;47:352–364. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.08.033

82. Wratten N.S., Memoli H., Huang Y., Dulencin A.M., Matteson P.G., Cornacchia M.A. Identification of a schizophrenia-associated functional noncoding variant in NOS1AP. *Am. J. Psychiatry*. 2009;166(4):434–441. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08081266

83. Rafael J.A., Brown S.C. Dystrophin and utrophin: genetic analyses of their role in skeletal muscle. *Microsc. Res. Tech.* 2000;48(3-4):155–166. doi: 10.1002/(SICI)1097-0029(20000201/15)48:3/4<155::AID-JEMT4>3.0.CO;2-0

84. Johnson E.K., Zhang L., Adams M.E., Phillips A., Freitas M.A., Froehner S.C., Green-Church K.B., Montanazo F. Proteomic analysis reveals new cardiac-specific dystrophin-associated proteins. *PLoS One*. 2012;7(8):e43515. doi: 10.1371/journal.pone.0043515

85. Segalat L., Grisoni K., Archer J., Vargas C., Bertrand A., Anderson J.E. CAPON expression in skeletal muscle is regulated by position, repair, NOS activity, and dystrophy. *Exp. Cell Res.* 2005;302(2):170–179. doi: 10.1016/j.yexcr.2004.09.007

86. Suhr F., Gehlert S., Grau M., Bloch W. Skeletal muscle function during exercise-fine-tuning of diverse subsystems by nitric oxide. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14(4):7109–7139. doi: 10.3390/ijms14047109

87. Lai Y., Zhao J., Yue Y., Duan D. $\alpha 2$ and $\alpha 3$ helices of dystrophin R16 and R17 frame a microdomain in the $\alpha 1$ helix of dystrophin R17 for neuronal NOS binding. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2013;110(2):525–530. doi: 10.1073/pnas.1211431109

88. Balke J.E., Zhang L., Percival J.M. Neuronal nitric oxide synthase (nNOS) splice variant function: Insights into nitric oxide signaling from skeletal muscle. *Nitric Oxide*. 2019;82:35–47. doi: 10.1016/j.niox.2018.11.004

89. Wehling-Henricks M., Tidball J.G. Neuronal nitric oxide synthase-rescue of dystrophin/utrophin double knockout mice does not require nNOS localization to the cell membrane. *PLoS One*. 2011;6(10):e25071. doi: 10.1371/journal.pone.0025071

90. Terradas A.L.I., Vitadello M., Traini L., Namuduri A.V., Gastaldello S., Gorza L. Sarcolemmal loss of active nNOS (Nos1) is an oxidative stress-dependent, early event driving disuse atrophy. *J. Pathol.* 2018;246(4):433–446. doi: 10.1002/path.5149

91. Qin W., Zhang R., Hu C., Wang C.R., Lu J.Y., Yu W.H., Bao Y., Xiang K.; International Type 2 Diabetes 1q Consortium; Jia W. A variation in NOS1AP gene is associated with repaglinide efficacy on insulin resistance in type 2 diabetes of Chinese. *Acta Pharmacol. Sin.* 2010;31(4):450–454. doi: 10.1038/aps.2010.25

92. Beigi F., Oskouei B.N., Zheng M., Cook C.A., Lamirault G., Hare J.M. Cardiac nitric oxide synthase-1 localization within the cardiomyocyte is accompanied by the adapter protein, CAPON. *Nitric Oxide*. 2009;21(3-4):226–223. doi: 10.1016/j.niox.2009.09.005

93. Carrel D., Du Y., Komlos D., Hadzimichalis N.M., Kwon M., Wang B., Brzustowicz L.M., Firestein B.L. NOS1AP regulates dendrite patterning of hippocampal neurons through a carboxypeptidase E-mediated pathway. *J. Neurosci.* 2009;29(25):8248–8258. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5287-08.2009

Сведения об авторах:

Кузнецова Людмила Александровна, д.б.н., ORCID: 0000-0001-9215-6018, e-mail: praskovia1231@mail.ru

Басова Наталия Евгеньевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-7316-2882, e-mail: basovnat@mail.ru

Information about the authors:

Lyudmila A. Kuznetsova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0001-9215-6018, e-mail: praskovia1231@mail.ru

Nataliia E. Basova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7316-2882, e-mail: basovnat@mail.ru

Поступила в редакцию 24.03.2023

После доработки 10.05.2023

Принята к публикации 09.06.2023

Received 24.03.2023

Revision received 10.05.2023

Accepted 09.06.2023