

УДК 577.25

НОРМАЛИЗАЦИЯ КАЛЬЦИЕВОГО БАЛАНСА В НЕЙРОНАХ СТРИАТУМА ПРИ БОЛЕЗНИ ХАНТИНГТОНА: РОЛЬ СИГМА-1-РЕЦЕПТОРА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ МИШЕНИ ДЛЯ ТЕРАПИИ

Мини-обзор

© 2021 Н.А. Красковская^{1*}, И.Б. Безпрозванный^{1,2*}

¹ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,
лаборатория молекулярной нейродегенерации, 195251 Санкт-Петербург, Россия;
электронная почта: ninakraskovskaya@gmail.com; mnlabspb@gmail.com

² Юго-Западный медицинский центр Университета Техаса,
отдел физиологии, Даллас, 75390 Техас, США

Поступила в редакцию 16.10.2020

После доработки 24.12.2020

Принята к публикации 24.12.2020

Болезнь Хантингтона (БХ) является нейродегенеративным, доминантно-наследуемым генетическим заболеванием. Причиной БХ является экспансия полиглутаминового тракта в гене белка хантингтина. На клеточном уровне БХ характеризуется накоплением мутантного белка хантингтина в клетках головного мозга, что приводит к развитию фенотипа БХ, при котором наблюдаются психические расстройства, снижение когнитивных способностей и прогрессирующие двигательные нарушения, проявляющиеся в виде хорей. Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор не установлена однозначная связь между накоплением мутантного белка и селективной гибелью нейронов стриатума. Результаты исследований последних лет указывают на нарушения в кальциевом гомеостазе нейронов стриатума при БХ. Клетки данного типа крайне чувствительны к изменениям в концентрации кальция в цитоплазме, и чрезмерное его повышение приводит к их гибели. Один из возможных путей нормализации кальциевого баланса в нейронах стриатума лежит через воздействие на сигма-1-рецептор (С1Р). Данный белок действует как кальциевый сенсор и проявляет модулирующую шаперонную активность в условиях клеточного стресса, наблюдаемого при развитии многих нейродегенеративных заболеваний. Лиганд-опосредованное функционирование делает С1Р новой перспективной молекулярной мишенью для разработки лекарственной терапии при БХ на основе агонистов данного рецептора.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сигма-1-рецептор, болезнь Хантингтона, дендритные шипики, кальций, депо-управляемый вход кальция, эндоплазматический ретикулум, митохондрии.

DOI: 10.31857/S0320972521040072

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Хантингтона (БХ) является нейродегенеративным, доминантно-наследуемым генетическим заболеванием и характеризуется

Принятые сокращения: БХ – болезнь Хантингтона; ДУВК – депо-управляемый вход кальция; кальций – Ca^{2+} ; МММ – мембрана ЭПР, ассоциированная с митохондрией; СШН – средний шипиковый нейрон стриатума; ЭПР – эндоплазматический ретикулум; IP_3 – инозитол-3-фосфат; С1Р – сигма-1-рецептор; $\text{IP}_3\text{R1}$ – рецептор инозитол-3-фосфата 1-типа; mHtt – мутантный хантингтин; NMDAR – рецептор, активируемый N-метил-D-аспаратом; 3-PPP – (3-(3-гидроксифенил)-N-n-пропилпиперидин); STIM – stromal interaction molecule; TRPC – transient receptor potential canonical; VGCC – потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы.

* Адресат для корреспонденции.

тремя основными клиническими симптомами: психические расстройства, снижение когнитивных способностей и экстрапирамидные расстройства. Все три нарушения быстро прогрессируют и в конечном итоге приводят к слабоумию и кахексии [1, 2]. Известно, что при БХ в первую очередь поражается стриатум, так как клеточной гибели наиболее подвержены нейроны именно этой области – ГАМКергические средние шипиковые нейроны (СШН), которые составляют 95% нейронов стриатума. Стриатум является частью базальных ганглиев – области мозга, которая играет ключевую роль в контроле движений и поведения. Дегенерация клеток стриатума приводит к нарушениям двигательной активности, что выражается в появлении у больных характерных непроизвольных, беспо-

рядочных, отрывистых движений, семантически объединенных термином «хорея», которая является основным клиническим симптомом данного заболевания.

На молекулярном уровне увеличение количества повторов кодона CAG в первом экзоне гена хантингтина выше порога в 36 триплетов приводит к патологическому удлинению полиглутаминового тракта в белке и развитию фенотипа БХ [3]. Продуктом данного гена является растворимый белок хантингтин (Htt) с молекулярной массой 348 кДа. Несмотря на точно установленную генетическую природу данного заболевания, до сих пор не известны конкретные молекулярно-биохимические пути, нарушающиеся в клетках под воздействием мутантного хантингтина (mHtt). Известно, что Htt транскрибируется в различных тканях и имеет множество партнёров по взаимодействию [4]. Он участвует в таких важных клеточных процессах, как экспрессия генов, внутриклеточный транспорт белков и везикул, передача сигналов, а также вовлечён в анти-апоптотические биохимические каскады. На животных моделях показано, что отсутствие Htt приводит к гибели организма на стадии эмбриогенеза.

Согласно кристаллической структуре, полиглутаминовый тракт белка представляет собой альфа-спираль, участвующую в белок-белковых взаимодействиях [5]. В зависимости от белкового окружения он также может принимать различные альтернативные виды фолдинга. Удлинение данного участка приводит к повышению вероятности взаимодействий с белковыми партнёрами, нетипичными для Htt дикого типа, а также, скорее всего, является причиной накопления агрегатов mHtt в ядре, цитоплазме и отростках нейрона. Основным следствием увеличения полиглутаминового тракта в mHtt является изменение структуры белка с последующей гипотетической потерей нормальной и приобретением им токсичной функции, что в любом случае приводит к нарушению функционирования клетки.

В последние годы агрегационная гипотеза патогенеза БХ, которую можно описать однозначной связью «агрегация = токсичность», была подвергнута сомнению, а токсический эффект mHtt на настоящий момент связывается либо с абберантными взаимодействиями мономерной формы мутантного белка, либо с его олигомерными формами [6, 7]. Последние данные говорят о том, что токсичны именно дезагрегированные формы белка, к тому же первые биохимические нарушения детектируются в клетке ещё до появления агрегатов mHtt [7–9]. Таким образом, остается актуальным поиск новых аль-

тернативных теорий, которые могли бы на молекулярном уровне объяснить токсический эффект mHtt. Исследования показали, что белок Htt с увеличенным полиглутаминовым трактом характеризуется приобретением новых патологических функций, влияющих на такие ключевые аспекты функционирования нейронов, как аксональный транспорт [10], эндоцитоз [11], синаптическая передача [12] и кальциевый (Ca^{2+}) сигналинг [13]. Нарушения механизмов Ca^{2+} -регуляции в СШН связывают с их селективной дегенерацией при развитии БХ [14]. В настоящем обзоре обобщаются имеющиеся в литературе данные о нарушениях Ca^{2+} -сигналинга при развитии БХ, в особенности в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР), и их вкладе в развитие синаптической дисфункции, как одного из самых ранних проявлений нейропатологических процессов на клеточном уровне. Также обсуждается роль сигма-1-рецептора (С1Р) в развитии патогенеза БХ и перспективы применения его агонистов, в частности придопидина, для нормализации Ca^{2+} -баланса в нейронах и поддержания функциональной активности синапсов на самых ранних стадиях развития нейропатологических изменений.

РОЛЬ КАЛЬЦИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ ХАНТИНГТОНА

Ca^{2+} является одним из важнейших вторичных посредников в нейронах, преобразующих поступающие извне сигналы в активацию эффекторных ферментов и запуск Ca^{2+} -опосредованных каскадов биохимических реакций, формирующих специфический клеточный ответ, влияющий на структуру и функцию нейронов. Механизмы регуляции Ca^{2+} запускаются путем входящего тока Ca^{2+} в цитоплазму нейрональных клеток при различных стимулах через потенциал-зависимые (VGCC) и лиганд-управляемые Ca^{2+} -каналы, а также каналы семейства transient receptor potential canonical (TRPC). Также возможно увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} при его выходе в цитоплазму из внутриклеточных депо, в основном из гладкого эндоплазматического ретикулума, при активации сигнальных каскадов других вторичных посредников, таких как инозитол-3-фосфат (IP_3), или при активации рианодиновых рецепторов. Поскольку ЭПР является основным динамическим депо Ca^{2+} в клетках, существует механизм, обеспечивающий приток Ca^{2+} из внеклеточного матрикса для поддержания стабильного уровня Ca^{2+} в ЭПР в отсутствие притока через потенциал-зависимые и лиганд-управляе-

мые Ca^{2+} -каналы. Депо-управляемый вход Ca^{2+} (ДУВК) представляет собой каскад биохимических реакций, который активируется при опустошении запасов Ca^{2+} внутри клетки и запускает вход Ca^{2+} из внеклеточного пространства для его восполнения во внутриклеточных депо [15]. В ходе этого процесса активируются белки семейства *strome interaction molecule* (STIM), являющиеся Ca^{2+} -сенсорами, которые, в свою очередь, активируют расположенные на плазматической мембране высокоселективные Ca^{2+} -каналы из семейств ORAI и TRPC, по которым Ca^{2+} поступает в цитозоль и далее в ЭПР при помощи АТФазы сарко/эндоплазматического ретикулума (SERCA).

В невозбудимых клетках ДУВК является основным источником восполнения внутриклеточных запасов Ca^{2+} . Долгое время считалось, что ДУВК отсутствует в нейронах, пока не было показано, что белки семейства ORAI, а также белок STIM1 и его гомолог STIM2 экспрессируются в ЦНС [16–18]. Белок STIM2 является более чувствительным Ca^{2+} -сенсором, чем его гомолог, STIM1, поскольку он активируется даже при незначительных изменениях концентрации Ca^{2+} в ЭПР [18]. STIM2 имеет меньшую кинетику олигомеризации, в связи с чем менее эффективно связывается с белками семейства ORAI [19]. Предполагается, что таким образом обеспечивается нейропротекторный эффект, защищающий нейроны от чрезмерного повышения концентрации Ca^{2+} внутри клетки.

Роль Ca^{2+} , как вторичного посредника, трудно переоценить, поскольку наиболее важные функции нейронов, такие как изменение возбудимости нейронов (посредством изменения активности и характера экспрессии ионных каналов), синаптическая передача и синаптическая пластичность, а также изменения в экспрессии генов основаны на ряде Ca^{2+} -зависимых процессов, включающих активацию Ca^{2+} -активируемых эффекторных белков, вовлеченных в Ca^{2+} -сигналинг. Поэтому, ввиду чрезвычайной чувствительности нейронов к концентрации Ca^{2+} внутри клетки, даже небольшие изменения в нейронах способны нарушать тонкие механизмы Ca^{2+} -регуляции и в конечном итоге привести к гибели нейрональных клеток [20].

Молекулярно-биологическими методами было показано изменение концентрации Ca^{2+} в нейронах стриатума [21], а также изменение уровней экспрессии многих белков Ca^{2+} -сигналинга при БХ. Самые ранние исследования патогенеза БХ указывали на нейротоксическое действие глутамата, вызывающего дегенерацию нейронов стриатума. В частности, интрастриатные инъекции нейротоксинов, таких как хино-

линовая кислота, индуцируют избыточное поступление Ca^{2+} в нейроны через ионотропные рецепторы глутамата, приводят к выраженной гибели клеток из-за эксайтотоксичного эффекта [22]. В результате у животных наблюдается фенотип схожий с БХ. Одна из гипотез, связывающих повышенную уязвимость СШН и токсичное действие глутамата, заключается в том, что экспрессия mHtt способствует увеличению активности внесинаптических рецепторов, активируемых N-метил-D-аспаратом (NMDAR) [23]. В присутствии mHtt в СШН наблюдается увеличение плотности Ca^{2+} -тока через NMDAR, содержащие N2R субъединицы, которые преимущественно являются внесинаптическими в зрелых нейронах. В то время как активация синаптических NMDAR способствует экспрессии анти-апоптотических, антиоксидантных и нейропротекторных факторов, таких как нейротрофический фактор мозга, который поддерживает рост нейритов и формирование дендритных шипиков; активация внесинаптических NMDAR вызывает противоположный эффект, ассоциированный с активацией про-апоптотических факторов. Фармакологическое ингибирование NMDAR с помощью низких доз мемантина, блокирующих пул внесинаптических рецепторов, оказывает нейропротекторный эффект, что было продемонстрировано на первичной культуре стриатных клеток, выделенных из мышей с моделью БХ [24], а также в первой фазе клинических испытаний [25].

Важным этапом развития «кальциевой гипотезы» патогенеза БХ стало открытие новой токсичной функции mHtt, заключающейся в его непосредственной ассоциации с C-концом рецептора инозитол-3-фосфата первого типа ($\text{IP}_3\text{R1}$), располагающегося на мембране ЭПР – основного динамического внутриклеточного Ca^{2+} -депо, располагающегося на мембране ЭПР. На мышинной модели БХ было показано, что белки, ассоциированные с Htt 1-го типа, mHtt и $\text{IP}_3\text{R1}$ формируют белковые комплексы на мембране ЭПР, опосредующие избыточный выход Ca^{2+} из внутриклеточного депо в результате повышения сродства IP_3 к своему рецептору [26]. Снижение содержания Ca^{2+} в ЭПР приводит к нарушению фолдинга белков, накоплению и агрегации непроцессированных белков, вызывая ЭПР-стресс. Для восполнения запасов Ca^{2+} в ЭПР запускается компенсаторный механизм – ДУВК [27]. На различных клеточных моделях БХ была выявлена повышенная активация данного биохимического пути [28–30], а также повышение уровня экспрессии белка STIM2, отвечающего за активацию данного биохимического пути [30]. Кроме того, гиперак-

тивация ДУВК была продемонстрирована на индуцированных плюрипотентных стволовых клетках, полученных от пациентов с БХ [31]. Со временем, вследствие чрезмерной активации данного биохимического пути, компенсаторный механизм становится патологическим, поскольку Ca^{2+} начинает накапливаться в цитоплазме, в конечном итоге индуцируя апоптоз СШН [32]. Кроме того, гиперактивация ДУВК может приводить к нарушению специфических функций нейрональных клеток. В целом ряде работ показано, что активация ДУВК негативно влияет на работу VGCC, что выражается в их интернализации при запуске ДУВК [33]. Электрофизиологический анализ нейронов стриатума выявил первоначальное увеличение плотности VGCC, которое затем сменялось снижением их плотности при БХ [34]. Снижение плотности VGCC может являться критическим фактором, определяющим ингибирующее действие СШН, поскольку выброс нейромедиатора напрямую контролируется VGCC [35]. Долговременное ингибирование VGCC может приводить к снижению выброса тормозного нейромедиатора ГАМК и нарушению в ингибировании эффекторных отделов головного мозга. В то же время показано, что в культуре нейронов коры, полученных от мышей с моделью БХ, наблюдается увеличение входа Ca^{2+} в пресинаптическую терминаль через VGCC N-типа, и это приводит к повышенному высвобождению глутамата [35]. Кроме того, в нейронах коры наблюдается повышение экспрессии VGCC L-типа, а также увеличение общей плотности Ca^{2+} -токов в каналах данного типа [36].

Повышенный выброс глутамата из аксонных терминалей нейронов коры наблюдается на довольно ранних стадиях развития нейропатологии, задолго до наступления первых клинических симптомов [36, 37], и согласуется с гипотезой о том, что повышенное высвобождение глутамата вызывает эксайтотоксическое повреждение СШН. На более поздних стадиях происходит уменьшение высвобождения глутамата из кортикальных нейронов, что также вносит вклад в развитие кортико-стриатной синаптической дисфункции [37]. Поскольку mHtt экспрессируется во всех клетках головного мозга, изменение Ca^{2+} -гомеостаза может нарушать Ca^{2+} -зависимые механизмы синаптической передачи как в пре-, так и в постсинаптической области, в том числе из-за повышения активности ДУВК.

Нарушение функциональной активности митохондрий вносит существенный вклад в развитие патогенеза БХ. Митохондрии играют критическую роль в поддержании нейронов, гене-

рируя АТФ и биосинтетические субстраты, поддерживая Ca^{2+} -гомеостаз и инициируя апоптоз. Важными механизмами, напрямую влияющими на активность и функционирование митохондрий, являются процессы слияния и деления [38]. Слияние помогает смягчить стресс, смешивая содержимое частично поврежденных митохондрий как форму комплементации. Деление необходимо для создания новых митохондрий, а также способствует контролю качества, позволяя удалять поврежденные митохондрии, и может способствовать апоптозу во время высоких уровней клеточного стресса. При гистопатологическом исследовании у пациентов с БХ было выявлено значительное и прогрессирующее, в зависимости от стадии, уменьшение количества митохондрий в СШН с заметным изменением их размера [39]. Эти нарушения в сочетании со значительным увеличением экспрессии белка деления Dgr1 и снижением белка слияния митофизина 1-го типа свидетельствуют о высоком уровне клеточного стресса в нейронах [40]. Митохондрии являются одним из внутриклеточных Ca^{2+} -депо, захватывая избыточный цитозольный Ca^{2+} , поддерживают его жесткую внутриклеточную регуляцию. Когда буферные способности митохондрий истощаются, происходит критическое изменение мембранного потенциала, вызывая открытие митохондриальной поры переходной проницаемости, высвобождая апоптотические медиаторы, такие как цитохром c, в цитозоль, что запускает гибель нейрона. Большое количество исследований свидетельствует об изменении мембранного потенциала и снижении буферной емкости Ca^{2+} в митохондриях [41–45]. Причем у пациентов с ювенальной формой БХ снижение буферной емкости наблюдается гораздо раньше по сравнению с проявлением в зрелом возрасте [46].

Почти 90% IP_3R локализуется в специализированных участках мембраны ЭПР, ассоциированных с митохондрией (МАМ, mitochondria-associated membrane). Нарушение Ca^{2+} -баланса в ЭПР вследствие гиперактивации IP_3R1 может критически влиять на организацию МАМ, синхронность молекулярных процессов и функциональную взаимосвязь между двумя органеллами, что приводит в конечном итоге к нарушению в функционировании митохондрий и запуску про-апоптотических сигнальных каскадов. В частности, в недавнем исследовании было продемонстрировано, что в культуре нейронов стриатума, полученных от мышей с моделью БХ, наблюдалось снижение ко-локализации ЭПР и митохондрий [47]. Продemonстрировано, что в стриатуме двух различных мышинных моделей БХ и в стриатуме пациентов наблюда-

лось значительное снижение уровня IP_3R1 и белка-шаперона Grp75, ключевого белка, обеспечивающего трансфер Ca^{2+} из ЭПР в митохондрии. Снижение уровня митофизина 2-го типа наблюдалось также в стриатуме пациентов с БХ. Ингибирование белка Dpr1 не только предотвращало потерю контактов между ЭПР и митохондрией, но также восстанавливало трансфер Ca^{2+} из ЭПР в митохондрии, восстанавливая Ca^{2+} -баланс в нейронах.

Наиболее чувствительными к изменению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} являются синаптические контакты, в особенности область постсинапса, поскольку функциональная активность постсинаптических дендритных шипиков во многом определяется внутриклеточной концентрацией Ca^{2+} . Изменение Ca^{2+} -регуляции в нейронах стриатума на самых ранних стадиях развития БХ приводит к элиминации синаптических связей и развитию кортико-стриатной синаптической дисфункции, которая, как считается, приводит в дальнейшем к двигательным нарушениям, характерным для данной нейропатологии. Считается, что элиминация дендритных шипиков СШН в значительной степени зависит от экспрессии mHtt в данном типе клеток. Однако целый ряд исследований указывает на взаимосвязь стабильности дендритных шипиков с нарушением Ca^{2+} -сигналинга в пресинаптической области [48–50]. В частности, недавние исследования показали, что в присутствии mHtt в культуре кортикальных нейронов наблюдается повышение частоты миниатюрных синаптических выбросов глутамата, опосредованное спонтанным высвобождением Ca^{2+} из ЭПР, и снижение выброса глутамата при генерации потенциала действия [50]. В культуре нейронов коры, выделенных из мышей с моделью БХ, также наблюдается снижение количества грибовидных дендритных шипиков, которые считаются стабильными функционально-активными постсинаптическими структурами. Снижение количества грибовидных шипиков в пирамидных нейронах обусловлено нарушением гомеостатической синаптической пластичности вследствие нарушения Ca^{2+} -сигналинга [51]. Важность афферентной иннервации от нейронов коры была также продемонстрирована с помощью оптогенетического подхода. Длительное угнетение спонтанной активности нейронов коры приводило к значительному снижению плотности СШН в ко-культуре нейронов коры и стриатума, выделенных из мышей с моделью БХ по сравнению с диким типом [2]. Аналогичные результаты наблюдались в оптогенетических исследованиях *ex vivo* на кортико-стриатных срезах мышей с моделью БХ. Пико-

вая амплитуда и площадь рецептора, активируемого α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислотой (AMPA), и NMDAR-опосредованных ответов, вызванных стимуляцией нейронов коры, были снижены в СШН, что хорошо коррелирует со снижением плотности дендритных шипиков в данном типе клеток [52]. Развитие синаптической дисфункции в присутствии mHtt, по-видимому, является системным патологическим процессом, поскольку при БХ наблюдаются также функциональные изменения в таламо-стриатных синапсах, причем эти изменения предшествуют кортико-стриатным [53]. В частности, в таламо-стриатных синапсах, также как и в кортико-стриатных, наблюдалось повышение внесинаптического тока Ca^{2+} через NMDAR, а также соотношение токов через AMPAR и NMDAR.

Таким образом, различные нарушения Ca^{2+} -гомеостаза в нейронах стриатума при БХ под действием mHtt могут повлиять на целый ряд молекулярных механизмов функционирования СШН. В связи с этим различные препараты, способствующие нормализации Ca^{2+} -баланса в клетках стриатума, например, вещества, препятствующие ассоциации IP_3R1 с mHtt, или ингибиторы ДУВК могут являться потенциальными терапевтическими агентами для лечения БХ.

РОЛЬ СИГМА-1-РЕЦЕПТОРА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРА КАЛЬЦИЕВОГО БАЛАНСА В НЕЙРОНАХ ПРИ БОЛЕЗНИ ХАНТИНГТОНА

Сигма-рецепторы изначально считались разновидностью опиоидных рецепторов, однако сейчас они классифицируются как отдельный класс уникальных по структуре и набору связывающихся с ними лигандов. Среди рецепторов данного класса фармакологически наиболее изучен рецептор первого типа. Его функциональная активность и локализация зависят от функционального состояния клетки, стимуляции рецептора лигандами, а также от уровня Ca^{2+} в ЭПР. В неактивном состоянии, а также при стимуляции антагонистами С1Р формирует устойчивый комплекс с другим резидентным шапероном ЭР – белком связывания иммуноглобулинов (binding immunoglobulin protein, BiP или GRP78), который является Ca^{2+} -сенсором [54]. На молекулярном уровне С1Р представляет собой лиганд-управляемый молекулярный шаперон, который принимает участие в различных биохимических путях, активирующихся в условиях клеточного стресса. Например, при инициации стресса в ЭПР С1Р регули-

рует функцию IP_3R , обеспечивая трансфер Ca^{2+} в митохондрии, поддерживая синтез АТФ и ингибируя запуск апоптотических каскадов [54, 55]. Формирование белкового комплекса $C1P-IP_3R$ происходит в МАМ.

Несколько независимых экспериментальных групп показали на невозбудимых клетках, что активность ДУВК может быть ингибирована при помощи $C1P$ [56, 57]. В частности, активация $C1P$ при помощи агонистов снижает амплитуду ДУВК, а аппликация антагонистов рецептора, наоборот, усиливает активность данного биохимического пути. Нокдаун рецептора в культуре клеток также повышает амплитуду ДУВК. Было также продемонстрировано, что $C1P$ непосредственно взаимодействует с белками $STIM1$ и $ORAI1$ и препятствует их ассоциации [56].

Кроме того, $C1P$ играет важную роль в поддержании биоэнергетического баланса в нейронах, а также выступает в качестве модулятора широкого спектра ионных каналов различных типов, включая Ca^{2+} и Ca^{2+} -активируемые каналы [58–62]. Миссенс-мутация E102Q в молекуле рецептора приводит к развитию ювенальной формы бокового амиотрофического склероза [63]. Данная мутация приводит к снижению продукции АТФ в нейронах и вызывает гибель нервных клеток [64]. Нокдаун $C1P$ в нейронах гиппокампа приводит к уменьшению размера митохондрий, а также к изменению мембранного потенциала [65]. На ганглиозных клетках сетчатки было показано, что $C1P$ препятствует эксцитотоксичности и снижает апоптоз клеток, регулируя Ca^{2+} -сигналинг и ингибируя активацию про-апоптотических факторов, таких как Вах и каспаза 3-типа [66]. Нарушение Ca^{2+} -баланса в ЭПР может непосредственно влиять на агрегацию mHtt при развитии БХ. В частности, было продемонстрировано, что IP_3R1 является важной молекулярной мишенью при БХ, поскольку нокдаун и химическое ингибирование IP_3R1 снижают агрегацию mHtt и предотвращают гибель клеток [67]. Кроме того, было показано, что внутриядерные включения, состоящие из агрегатов mHtt в нейронах, ко-локализуются с $C1P$ в головном мозге пациентов, пораженных болезнями полиглутаминового тракта, в том числе при БХ [68]. На клеточной модели БХ было показано, что подавление экспрессии $C1P$ с помощью анти-смысловой РНК увеличивало количество агрегатов mHtt как в цитоплазме, так и в ядре клеток. Более того, активность протеасом была значительно снижена после нокдауна $C1P$ [68].

Важные результаты, свидетельствующие о вовлеченности $C1P$ в модуляцию Ca^{2+} -сигнализации в нейронах, были получены при исследо-

вании нейропротекторных свойств придопидина, который в настоящий момент рассматривается как потенциальный терапевтический агент для лечения БХ [69–71]. Придопидин изначально был открыт как «дофаминовый стабилизатор», связывающийся с D2-рецепторами дофамина. Однако сродство придопидина к D2-рецепторам дофамина невелико ($K_d = 60$ мкМ). В то же время структурный аналог придопидина, соединение 3-PPP (3-(3-гидроксифенил)-N-n-пропилпиперидин), является высоко аффинным лигандом $C1P$ ($K_d = 80$ нМ) [72]. Зависимость «доза–эффект» для придопидина имеет куполообразную форму, характерную для большинства агонистов $C1P$ [73]. Последние исследования с помощью позитронно-эмиссионной томографии также показали, что при клинически значимой разовой дозе придопидин действует как селективный агонист $C1P$, демонстрируя почти полное связывание с $C1P$ и незначительное – с рецепторами дофамина D2 и D3 [74].

Придопидин и 3-PPP оказывают нейропротекторный эффект в наномолярных концентрациях на клеточной модели БХ. Оба соединения стабилизировали синаптические связи между кортикальным и стриатными нейронами в первичных кортико-стриатных ко-культурах, полученных из мышечной линии YAC128. Нокдаун $C1P$ с помощью Cas9 нивелировал нейропротекторное действие придопидина и 3-PPP. Интересно, что нокаут $C1P$ приводил к значительному снижению плотности дендритных шипиков в ко-культуре нейронов коры и стриатума, выделенных из мышечной дикого типа. Это наблюдение указывает на важную роль $C1P$ в поддержании стабильности дендритных шипиков. Синаптопротекторное действие придопидина напрямую связано с Ca^{2+} -регуляцией в нейронах, что было подтверждено серией экспериментов по Ca^{2+} -визуализации. Предыдущие исследования показали, что аномальный Ca^{2+} -сигналинг в постсинаптических шипиках ответственен за их дестабилизацию при развитии БХ. Аппликация придопидина в кортико-стриатную культуру, выделенную из мышечной с моделью БХ, предотвращала гиперактивность IP_3R1 , восстанавливала уровень Ca^{2+} в ЭПР и снижала активность ДУВК. Нокдаун $C1P$ в культуре нейронов дикого типа приводил к истощению запасов Ca^{2+} в ЭПР. Это позволяет предположить, что рецептор может стабилизировать дендритные шипики посредством гомеостатического контроля уровня Ca^{2+} . Придопидин оказывал также нейропротекторное действие в культуре нейронов коры, выделенных из мышечной с моделью БХ, нормализуя дефекты гомеостатической синаптической пластичности и повышая плотность дендритных шипиков [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, можно заключить, что при развитии БХ нарушение Ca^{2+} -гомеостаза приводит к изменению функциональной активности нейрональных клеток. На ранних стадиях заболевания СШН способны компенсировать нарушения Ca^{2+} -баланса благодаря большому количеству компенсаторных механизмов. Однако с возрастом их нейропротекторный потенциал уменьшается из-за общего снижения метаболической активности клеток и снижения уровня экспрессии Ca^{2+} -буферных белков. Продолжающиеся нарушения механизмов Ca^{2+} -регуляции в конечном итоге вызывают истощение компенсаторных возможностей клеток и устойчивое повышение уровня цитозольного Ca^{2+} , что фактически приводит к дегенерации нейронов.

С1Р представляет собой перспективную терапевтическую мишень для лечения БХ, поскольку принимает участие в модуляции активности различных Ca^{2+} -зависимых сигнальных путей. Активация С1Р с помощью селективных агонистов защищает нейроны от эксайтотоксического действия глутамата, снижает гиперактивацию ДУВК и поддерживает структурную целостность МАМ, необходимую для синхронной активности между митохондрией и ЭПР, а также обеспечения биоэнергетического баланса в клетках. Придопидин, который в настоящий момент рассматривается как высокоселективный агонист С1Р, оказывает нейропротекторное действие на различных клеточных и животных моделях БХ, во многом обусловленное норма-

лизацией Ca^{2+} -сигналинга в нейронах. Особенно важным является синаптопротекторное действие придопидина, наблюдаемое как в нейронах коры, так и в нейронах стриатума, что может свидетельствовать о системном эффекте придопидина в терапии БХ. Поскольку развитие синаптической дисфункции является одним из самых ранних проявлений нейропатологии на клеточном уровне, нормализация Ca^{2+} -баланса при помощи придопидина может остановить развитие заболевания на молекулярном уровне, начиная с самых ранних стадий. В связи с этим можно предположить, что наибольший терапевтический эффект придопидина будет наблюдаться в случае превентивной терапии еще до стадии первых клинических симптомов, что поддержит компенсаторные возможности нейрональных клеток и существенно задержит прогрессирование БХ.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-15-00184, глава «Роль кальция в патогенезе болезни Хантингтона») и Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-34-00994, глава «Роль сигма-1-рецептора в качестве модулятора кальциевого баланса в нейронах при болезни Хантингтона»).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Walker, F. O. (2007) Huntington's Disease, *Semin. Neurol.*, **27**, 143-150, doi: 10.1055/s-2007-971176.
- Artamonov, D. N., Korzhova, V. V., Wu, J., Rybalchenko, P. D., Im, C., et al. (2013) Characterization of synaptic dysfunction in an *in vitro* corticostriatal model system of Huntington's disease, *Biol. Membrany*, **30**, 276-288, doi: 10.7868/S0233475513040026.
- MacDonald, Me E., Ambrose, C. M., Duyao, M. P., Myers, R. H., Lin, C., et al. (1993) A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group, *Cell*, **72**, 971-983, doi: 10.1016/0092-8674(93)90585-e.
- Strong, T. V., Tagle, D. A., Valdes, J. M., Elmer, L. W., et al. (1993) Widespread expression of the human and rat Huntington's disease gene in brain and nonneural tissues, *Nat. Genet.*, **5**, 259-265, doi: 10.1038/ng1193-259.
- Kim, M. W., Chelliah, Y., Kim, S. W., Otwinowski, Z., and Bezprozvanny, I. (2009) Secondary structure of Huntingtin amino-terminal region, *Structure*, **17**, 1205-1212, doi: 10.1016/j.str.2009.08.002.
- Kim, Y. E., Hosp, F., Frottin, F., Ge, H., Mann, M., et al. (2016) Soluble oligomers of PolyQ-expanded huntingtin target a multiplicity of key cellular factors, *Mol. Cell*, **63**, 951-964, doi: 10.1016/j.molcel.2016.07.022.
- Leitman, J., Ulrich Hartl, F., and Lederkremer, G. Z. (2013) Soluble forms of polyQ-expanded huntingtin rather than large aggregates cause endoplasmic reticulum stress, *Nat. Commun.*, **4**, 2753, doi: 10.1038/ncomms3753.
- Leitman, J., Barak, B., Benyair, R., Shenkman, M., Ashery, U., et al. (2014) ER stress-induced eIF2-alpha phosphorylation underlies sensitivity of striatal neurons to pathogenic huntingtin, *PLoS One*, **9**, e90803, doi: 10.1371/journal.pone.0090803.
- Lajoie, P., and Snapp, E. L. (2010) Formation and toxicity of soluble polyglutamine oligomers in living cells, *PLoS One*, **5**, e15245, doi: 10.1371/journal.pone.0015245.
- Reddy, P. H., and Shirendeb, U. P. (2012) Mutant huntingtin, abnormal mitochondrial dynamics, defective axonal transport of mitochondria, and selective synaptic degeneration in Huntington's disease, *Biochim. Biophys. Acta*, **1822**, 101-110, doi: 10.1016/j.bbadis.2011.10.016.
- McAdam, R. L., Morton, A., Gordon, S. L., Alterman, J. F., Khvorova, A., et al. (2020) Loss of huntingtin function slows synaptic vesicle endocytosis in striatal neurons from the htt(Q140/Q140) mouse model of Huntington's

- disease, *Neurobiol. Dis.*, **134**, 104637, doi: 10.1016/j.nbd.2019.104637.
12. Smith, R., Brundin, P., and Li, J. Y. (2005) Synaptic dysfunction in Huntington's disease: a new perspective, *Cell. Mol. Life Sci.*, **62**, 1901-1912, doi: 10.1007/s00018-005-5084-5.
 13. Schrank, S., Barrington, N., and Stutzmann, G. E. (2020) Calcium-handling defects and neurodegenerative disease, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **12**, doi: 10.1101/cshperspect.a035212.
 14. Tang, T. S., Slow, E., Lupu, V., Stavrovskaya, I. G., Sugimori, M., et al. (2005) Disturbed Ca²⁺ signaling and apoptosis of medium spiny neurons in Huntington's disease, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 2602-2607, doi: 10.1073/pnas.0409402102.
 15. Parekh, A. B., and Putney, J. W., Jr. (2005) Store-operated calcium channels, *Physiol. Rev.*, **85**, 757-810, doi: 10.1152/physrev.00057.2003.
 16. Sun, S., Zhang, H., Liu, J., Popugaeva, E., Xu, N. J., et al. (2014) Reduced synaptic STIM2 expression and impaired store-operated calcium entry cause destabilization of mature spines in mutant presenilin mice, *Neuron*, **82**, 79-93, doi: 10.1016/j.neuron.2014.02.019.
 17. Wu, J., Ryskamp, D., Birnbaumer, L., and Bezprozvany, I. (2018) Inhibition of TRPC1-dependent store-operated calcium entry improves synaptic stability and motor performance in a mouse model of Huntington's disease, *J. Huntingtons Dis.*, **7**, 35-50, doi: 10.3233/JHD-170266.
 18. Segal, M., and Korkotian, E. (2014) Endoplasmic reticulum calcium stores in dendritic spines, *Front. Neuroanat.*, **8**, 64, doi: 10.3389/fnana.2014.00064.
 19. Stathopoulos, P. B., Zheng, L., and Ikura, M. (2009) Stromal interaction molecule (STIM) 1 and STIM2 calcium sensing regions exhibit distinct unfolding and oligomerization kinetics, *J. Biol. Chem.*, **284**, 728-732, doi: 10.1074/jbc.C800178200.
 20. Toescu, E. C., and Verkhratsky, A. (2007) Role of calcium in normal aging and neurodegeneration, *Aging Cell*, **6**, 265, doi: 10.1111/j.1474-9726.2007.00299.x.
 21. Rockabrand, E., Slepko, N., Pantalone, A., Nukala, V. N., Kazantsev, A et al. (2007) The first 17 amino acids of Huntingtin modulate its sub-cellular localization, aggregation and effects on calcium homeostasis, *Hum. Mol. Genet.*, **16**, 61-77, doi: 10.1093/hmg/ddl440.
 22. Ferrante, R. J., Kowall, N. W., Cipolloni, P. B., Storey, E., and Beal, M. F. (1993) Excitotoxin lesions in primates as a model for Huntington's disease: histopathologic and neurochemical characterization, *Exp. Neurol.*, **119**, 46-71, doi: 10.1006/exnr.1993.1006.
 23. Milnerwood, A. J., Gladding, C. M., Pouladi, M. A., Kaufman, A. M., Hines, R. M., et al. (2010) Early increase in extrasynaptic NMDA receptor signaling and expression contributes to phenotype onset in Huntington's disease mice, *Neuron*, **65**, 178-190, doi: 10.1016/j.neuron.2010.01.008.
 24. Dau, A., Gladding, C. M., Sepers, M. D., and Raymond, L. A. (2014) Chronic blockade of extrasynaptic NMDA receptors ameliorates synaptic dysfunction and pro-death signaling in Huntington disease transgenic mice, *Neurobiol. Dis.*, **62**, 533-542, doi: 10.1016/j.nbd.2013.11.013.
 25. Ondo, W. G., Mejia, N. I., and Hunter, C. B. (2007) A pilot study of the clinical efficacy and safety of memantine for Huntington's disease, *Parkinsonism Relat. Disord.*, **13**, 453-454, doi: 10.1016/j.parkreldis.2006.08.005.
 26. Tang, T. S., Tu, H., Orban, P. C., Chan, E. Y., Hayden, M. R., and Bezprozvany, I. (2004) HAP1 facilitates effects of mutant huntingtin on inositol 1,4,5-trisphosphate-induced Ca release in primary culture of striatal medium spiny neurons, *Eur. J. Neurosci.*, **20**, 1779-1787, doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03633.x.
 27. Glushankova, L. N., Zimina, O. A., Vigont, V. A., Mozhaeva, G. N., Bezprozvany, I. B., and Kaznacheeva, E. V. (2010) Changes in the store-dependent calcium influx in a cellular model of Huntington's disease, *Dokl. Biol. Sci.*, **433**, 293-295, doi: 10.1134/S0012496610040162.
 28. Wu, J., Shih, H. P., Vigont, V., Hrdlicka, L., Diggins, L., et al. (2011) Neuronal store-operated calcium entry pathway as a novel therapeutic target for Huntington's disease treatment, *Chem. Biol.*, **18**, 777-793, doi: 10.1016/j.chembiol.2011.04.012.
 29. Czeredys, M., Maciag, F., Methner, A., and Kuznicki, J. (2017) Tetrahydrocarbazoles decrease elevated SOCE in medium spiny neurons from transgenic YAC128 mice, a model of Huntington's disease, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **483**, 1194-1205, doi: 10.1016/j.bbrc.2016.08.106.
 30. Wu, J., Ryskamp, D. A., Liang, X., Egorova, P., Zakharova, O., et al. (2016) Enhanced store-operated calcium entry leads to striatal synaptic loss in a Huntington's disease mouse model, *J. Neurosci.*, **36**, 125-141, doi: 10.1523/Jneurosci.1038-15.2016.
 31. Nekrasov, E. D., Vigont, V. A., Klyushnikov, S. A., Lebedeva, O. S., Vassina, E. M., et al. (2016) Manifestation of Huntington's disease pathology in human induced pluripotent stem cell-derived neurons, *Mol. Neurodegener.*, **11**, 27, doi: 10.1186/s13024-016-0092-5.
 32. Zhang, H., Li, Q., Graham, R. K., Slow, E., Hayden, M. R., and Bezprozvany, I. (2008) Full length mutant huntingtin is required for altered Ca²⁺ signaling and apoptosis of striatal neurons in the YAC mouse model of Huntington's disease, *Neurobiol. Dis.*, **31**, 80-88, doi: 10.1016/j.nbd.2008.03.010.
 33. Park, C. Y., Shcheglovitov, A., and Dolmetsch, R. (2010) The CRAC channel activator STIM1 binds and inhibits L-type voltage-gated calcium channels, *Science*, **330**, 101-105, doi: 10.1126/science.1191027.
 34. Cepeda, C., Wu, N., Andre, V. M., Cummings, D. M., and Levine, M. S. (2007) The corticostriatal pathway in Huntington's disease, *Prog. Neurobiol.*, **81**, 253-271, doi: 10.1016/j.pneurobio.2006.11.001.
 35. Chen, S., Yu, C., Rong, L., Li, C. H., Qin, X., Ryu, H., and Park, H. (2018) Altered synaptic vesicle release and Ca²⁺ influx at single presynaptic terminals of cortical neurons in a knock-in mouse model of Huntington's disease, *Front. Mol. Neurosci.*, **11**, 478, doi: 10.3389/fnmol.2018.00478.
 36. Miranda, A. S., Cardozo, P. L., Silva, F. R., de Souza, J. M., Olmo, I. G., et al. (2019) Alterations of calcium channels in a mouse model of Huntington's disease and neuroprotection by blockage of CaV1 channels, *ASN Neuro*, **11**, 1759091419856811, doi: 10.1177/1759091419856811.
 37. Joshi, P. R., Wu, N. P., Andre, V. M., Cummings, D. M., Cepeda, C., et al. (2009) Age-dependent alterations of corticostriatal activity in the YAC128 mouse model of Huntington's disease, *J. Neurosci.*, **29**, 2414-2427, doi: 10.1523/JNEUROSCI.5687-08.2009.
 38. Youle, R. J., and van der Bliek, A. M. (2012) Mitochondrial fission, fusion, and stress, *Science*, **337**, 1062-1065, doi: 10.1126/science.1219855.
 39. Kim, J., Moody, J. P., Edgerly, C. K., Bordiuk, O. L., Cormier, K., et al. (2010) Mitochondrial loss, dysfunction and altered dynamics in Huntington's disease, *Hum. Mol. Genet.*, **19**, 3919-3935, doi: 10.1093/hmg/ddq306.
 40. Costa, V., Giacomello, M., Hudec, R., Lopreiato, R., Ermak, G., et al. (2010) Mitochondrial fission and cristae disruption increase the response of cell models of Huntington's disease to apoptotic stimuli, *EMBO Mol. Med.*, **2**, 490-503, doi: 10.1002/emmm.201000102.

41. Yano, H., Baranov, S. V., Baranova, O. V., Kim, J., Pan, Y., et al. (2014) Inhibition of mitochondrial protein import by mutant huntingtin, *Nat. Neurosci.*, **17**, 822-831, doi: 10.1038/nn.3721.
42. Oliveira, J. M., Chen, S., Almeida, S., Riley, R., Goncalves, J., et al. (2006) Mitochondrial-dependent Ca²⁺ handling in Huntington's disease striatal cells: effect of histone deacetylase inhibitors, *J. Neurosci.*, **26**, 11174-11186, doi: 10.1523/JNEUROSCI.3004-06.2006.
43. Seong, I. S., Ivanova, E., Lee, J. M., Choo, Y. S., Fossale, E., et al. (2005) HD CAG repeat implicates a dominant property of huntingtin in mitochondrial energy metabolism, *Hum. Mol. Genet.*, **14**, 2871-2880, doi: 10.1093/hmg/ddi319.
44. Choo, Y. S., Johnson, G. V., MacDonald, M., Detloff, P. J., and Lesort, M. (2004) Mutant huntingtin directly increases susceptibility of mitochondria to the calcium-induced permeability transition and cytochrome c release, *Hum. Mol. Genet.*, **13**, 1407-1420, doi: 10.1093/hmg/ddh162.
45. Shirendeb, U., Reddy, A. P., Manczak, M., Calkins, M. J., Mao, P., et al. (2011) Abnormal mitochondrial dynamics, mitochondrial loss and mutant huntingtin oligomers in Huntington's disease: implications for selective neuronal damage, *Hum. Mol. Genet.*, **20**, 1438-1455, doi: 10.1093/hmg/ddr024.
46. Panov, A. V., Gutekunst, C. A., Leavitt, B. R., Hayden, M. R., Burke, J. R., et al. (2002) Early mitochondrial calcium defects in Huntington's disease are a direct effect of polyglutamines, *Nat. Neurosci.*, **5**, 731-736, doi: 10.1038/nn884.
47. Cherubini, M., Lopez-Molina, L., and Gines, S. (2020) Mitochondrial fission in Huntington's disease mouse striatum disrupts ER-mitochondria contacts leading to disturbances in Ca²⁺ efflux and Reactive Oxygen Species (ROS) homeostasis, *Neurobiol. Dis.*, **136**, 104741, doi: 10.1016/j.nbd.2020.104741.
48. Schmidt, M. E., Buren, C., Mackay, J. P., Cheung, D., Dal Cengio, L., et al. (2018) Altering cortical input unmasks synaptic phenotypes in the YAC128 cortico-striatal co-culture model of Huntington disease, *BMC Biol.*, **16**, 58, doi: 10.1186/s12915-018-0526-3.
49. Koch, E. T., Woodard, C. L., and Raymond, L. A. (2018) Direct assessment of presynaptic modulation of corticostriatal glutamate release in a Huntington's disease mouse model, *J. Neurophysiol.*, **120**, 3077-3084, doi: 10.1152/jn.00638.2018.
50. Mackay, J. P., Buren, C., Smith-Dijak, A. I., Koch, E. T., Zhang, P., et al. (2020) Spontaneous axonal ER Ca²⁺ waves mediate a shift from action potential-dependent to independent glutamate release in the YAC128 HD-Model, *bioRxiv*, doi: 10.1101/2020.01.31.929299.
51. Smith-Dijak, A. I., Nassrallah, W. B., Zhang, L. Y. J., Geva, M., Hayden, M. R., and Raymond, L. A. (2019) Impairment and restoration of homeostatic plasticity in cultured cortical neurons from a mouse model of Huntington's disease, *Front. Cell Neurosci.*, **13**, 209, doi: 10.3389/fncel.2019.00209.
52. Parievsky, A., Moore, C., Kamdjou, T., Cepeda, C., Meshul, C. K., and Levine, M. S. (2017) Differential electrophysiological and morphological alterations of thalamostriatal and corticostriatal projections in the R6/2 mouse model of Huntington's disease, *Neurobiol. Dis.*, **108**, 29-44, doi: 10.1016/j.nbd.2017.07.020.
53. Kolodziejczyk, K., and Raymond, L. A. (2016) Differential changes in thalamic and cortical excitatory synapses onto striatal spiny projection neurons in a Huntington disease mouse model, *Neurobiol. Dis.*, **86**, 62-74, doi: 10.1016/j.nbd.2015.11.020.
54. Hayashi, T., and Su, T. P. (2007) Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca²⁺ signaling and cell survival, *Cell*, **131**, 596-610, doi: 10.1016/j.cell.2007.08.036.
55. Mori, T., Hayashi, T., Hayashi, E., and Su, T. P. (2013) Sigma-1 receptor chaperone at the ER-mitochondrion interface mediates the mitochondrion-ER-nucleus signaling for cellular survival, *PLoS One*, **8**, e76941, doi: 10.1371/journal.pone.0076941.
56. Srivats, S., Balasuriya, D., Pasche, M., Vistal, G., Edwardson, J. M., et al. (2016) Sigma receptors inhibit store-operated Ca²⁺ entry by attenuating coupling of STIM1 to Orail, *J. Cell Biol.*, **213**, 65-79, doi: 10.1083/jcb.201506022.
57. Brailoiu, G. C., Deliu, E., Console-Bram, L. M., Soboloff, J., Abood, M. E., et al. (2016) Cocaine inhibits store-operated Ca²⁺ entry in brain microvascular endothelial cells: critical role for sigma-1 receptors, *Biochem. J.*, **473**, 1-5, doi: 10.1042/BJ20150934.
58. Kourrich, S., Su, T. P., Fujimoto, M., and Bonci, A. (2012) The sigma-1 receptor: roles in neuronal plasticity and disease, *Trends Neurosci.*, **35**, 762-771, doi: 10.1016/j.tins.2012.09.007.
59. Tchedre, K. T., Huang, R. Q., Dibas, A., Krishnamoorthy, R. R., Dillon, G. H., and Yorio, T. (2008) Sigma-1 receptor regulation of voltage-gated calcium channels involves a direct interaction, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **49**, 4993-5002, doi: 10.1167/iovs.08-1867.
60. Zhang, K., Zhao, Z., Lan, L., Wei, X., Wang, L., Liu, X., Yan, H., and Zheng, J. (2017) Sigma-1 receptor plays a negative modulation on N-type calcium channel, *Front. Pharmacol.*, **8**, 302, doi: 10.3389/fphar.2017.00302.
61. Martina, M., Turcotte, M. E., Halman, S., and Bergeron, R. (2007) The sigma-1 receptor modulates NMDA receptor synaptic transmission and plasticity via SK channels in rat hippocampus, *J. Physiol.*, **578**, 143-157, doi: 10.1113/jphysiol.2006.116178.
62. Klette, K. L., Lin, Y., Clapp, L. E., DeCoster, M. A., Moreton, J. E., and Tortella, F. C. (1997) Neuroprotective sigma ligands attenuate NMDA and trans-ACPD-induced calcium signaling in rat primary neurons, *Brain Res.*, **756**, 231-240, doi: 10.1016/s0006-8993(97)00142-x.
63. Al-Saif, A., Al-Mohanna, F., and Bohlega, S. (2011) A mutation in sigma-1 receptor causes juvenile amyotrophic lateral sclerosis, *Ann. Neurol.*, **70**, 913-919, doi: 10.1002/ana.22534.
64. Tagashira, H., Shinoda, Y., Shioda, N., and Fukunaga, K. (2014) Methyl pyruvate rescues mitochondrial damage caused by SIGMAR1 mutation related to amyotrophic lateral sclerosis, *Biochim. Biophys. Acta*, **1840**, 3320-3334, doi: 10.1016/j.bbagen.2014.08.012.
65. Tsai, S. Y., Hayashi, T., Harvey, B. K., Wang, Y., Wu, W. W., et al. (2009) Sigma-1 receptors regulate hippocampal dendritic spine formation via a free radical-sensitive mechanism involving Rac1xGTP pathway, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 22468-22473, doi: 10.1073/pnas.0909089106.
66. Tchedre, K. T., and Yorio, T. (2008) Sigma-1 receptors protect RGC-5 cells from apoptosis by regulating intracellular calcium, Bax levels, and caspase-3 activation, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **49**, 2577-2588, doi: 10.1167/iovs.07-1101.
67. Bauer, P. O., Hudec, R., Ozaki, S., Okuno, M., Ebisui, E., et al. (2011) Genetic ablation and chemical inhibition of IP3R1 reduce mutant huntingtin aggregation, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **416**, 13-17, doi: 10.1016/j.bbrc.2011.10.096.
68. Miki, Y., Tanji, K., Mori, F., and Wakabayashi, K. (2015) Sigma-1 receptor is involved in degradation of intranuclear inclusions in a cellular model of Huntington's disease, *Neurobiol. Dis.*, **74**, 25-31, doi: 10.1016/j.nbd.2014.11.005.

69. Ryskamp, D., Wu, J., Geva, M., Kusko, R., Grossman, I., Hayden, M., and Bezprozvanny, I. (2017) The sigma-1 receptor mediates the beneficial effects of pridopidine in a mouse model of Huntington's disease, *Neurobiol. Dis.*, **97**, 46-59, doi: 10.1016/j.nbd.2016.10.006.
70. Ryskamp, D. A., Korban, S., Zhemkov, V., Kraskovskaya, N., and Bezprozvanny, I. (2019) Neuronal sigma-1 receptors: signaling functions and protective roles in neurodegenerative diseases, *Front. Neurosci.*, **13**, 862, doi: 10.3389/fnins.2019.00862.
71. Eddings, C. R., Arbez, N., Akimov, S., Geva, M., Hayden, M. R., and Ross, C. A. (2019) Pridopidine protects neurons from mutant-huntingtin toxicity via the sigma-1 receptor, *Neurobiol. Dis.*, **129**, 118-129, doi: 10.1016/j.nbd.2019.05.009.
72. Sahlholm, K., Arhem, P., Fuxe, K., and Marcellino, D. (2013) The dopamine stabilizers ACR16 and (-)-OSU6162 display nanomolar affinities at the sigma-1 receptor, *Mol. Psychiatry*, **18**, 12-14, doi: 10.1038/mp.2012.3.
73. Brimson, J. M., Brimson, S., Chomchoei, C., and Tencommao, T. (2020) Using sigma-ligands as part of a multi-receptor approach to target diseases of the brain, *Expert Opin. Ther. Targets*, 1-20, doi: 10.1080/14728222.2020.1805435.
74. Grachev, I. D., Meyer, P. M., Becker, G. A., Bronzel, M., Marsteller, D., et al. (2020) Sigma-1 and dopamine D2/D3 receptor occupancy of pridopidine in healthy volunteers and patients with Huntington's disease: a [(18)F] fluspidine and [(18)F] fallypride PET study, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, doi: 10.1007/s00259-020-05030-3.

NORMALIZATION OF THE CALCIUM BALANCE IN STRIATAL NEURONS IN HUNTINGTON'S DISEASE: THE ROLE OF SIGMA 1 RECEPTOR AS A POTENTIAL TARGET FOR THERAPY

Mini-review

N. A. Kraskovskaya^{1*} and I. B. Bezprozvanny^{1,2*}

¹ *Laboratory of Molecular Neurodegeneration, Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, 195251 Saint-Petersburg, Russia; E-mail: ninakraskovskaya@gmail.com; mnlabspb@gmail.com*

² *Department of Physiology, UT Southwestern Medical Center at Dallas, 75390 Dallas, USA*

Huntington's disease (HD) is a neurodegenerative, dominantly inherited genetic disease. The cause of HD is the expansion of the polyglutamine tract in the huntingtin gene. At the cellular level HD is characterized by the accumulation of a mutant huntingtin protein in brain cells resulting in development of the HD phenotype which include mental disorders, decreased cognitive abilities and progressive motor impairment in the form of chorea. Despite numerous studies, a clear connection between the accumulation of mutant protein and the selective death of striatal neurons has not yet been established. Recent studies have shown impairment in calcium homeostasis in striatal neurons in case of HD. Cells of this type are extremely sensitive to changes in the concentration of calcium in the cytoplasm and its excessive increase leads to their death. One of the possible ways to normalize the calcium balance in striatum neurons is through to the sigma 1 receptor (S1R). This protein is a calcium sensor and exhibits modulating chaperone activity under conditions of cell stress observed during the development of many neurodegenerative diseases. Ligand-operated functioning makes S1R a new promising molecular target for the development of drug therapy for HD treatment based on the agonists of the receptor.

Keywords: sigma 1 receptor, Huntington's disease, dendritic spines, calcium, store-operated calcium entry, endoplasmic reticulum, mitochondria