

УДК 612.821

РОЛЬ СИГМА-1 РЕЦЕПТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЦА. ЧАСТЬ 1. СТРУКТУРА, ЛОКАЛИЗАЦИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СИГМА-1 РЕЦЕПТОРОВ В КАРДИОМИОЦИТАХ

© 2021 г. С. А. Крыжановский^{1, *}, И. А. Мирошкина¹¹ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В.В. Закусова”, Москва, Россия

*E-mail: sak-538@yandex.ru

Поступила в редакцию 09.05.2020 г.

После доработки 09.06.2020 г.

Принята к публикации 30.09.2020 г.

В 1-ой части обзора подробно рассмотрена структура сигма-1 рецепторов, особенности их внутриклеточной локализации и транслокации. Приведены литературные данные, свидетельствующие о том, что сигма-1 рецепторы, находящиеся в составе так называемой липидной везикулы, не только стационарно располагаются на наружной мембране саркоплазматического ретикулума, но транслоцируются к внутренней поверхности клеточной мембраны и/или к наружной мембране ядра клетки. Также подробно рассмотрена роль сигма-1 рецепторов в регуляции функциональной активности кардиомиоцитов.

Ключевые слова: сигма-1 рецепторы, шапероны, саркоплазматический ретикулум, IP3-рецепторы 3-го типа, риаудиновые рецепторы 2-го типа, ионы Ca²⁺.

DOI: 10.31857/S0131164621020053

Открытые *W.R. Martin* в 1976 г. сигма рецепторы (σR) изначально рассматривали как один из подтипов опиоидных рецепторов [1]. Однако позднее было показано, что σR , в отличие от канонических опиоидных рецепторов, имеют крайне низкий аффинитет к налоксону и налтрексону, что позволило *T.P. Su et al.* в 1982 г. выделить σR в самостоятельную группу [2]. В настоящее время идентифицировано 2 подтипа σR – $\sigma 1R$ и $\sigma 2R$, отличающиеся друг от друга по молекулярной массе, аффинитету к лигандам, а также распределением по тканям и органам [3, 4]. $\sigma 1R$ были выделены из микросом печени морской свинки в 1996 г. группой американских исследователей под руководством проф. *M. Hanner* [5]. Было показано, что $\sigma 1R$ не являются гомологами каких-либо других белков млекопитающих и представляют собой самостоятельный класс цитозольных рецепторов. Впоследствии $\sigma 1R$ были выделены также из тканей человека, мышей и крыс [6–10]. В 2007 г. *T. Hayashi et al.* показали, что $\sigma 1R$ являются шаперонами [11], а в 2011 г. *E. Laurini et al.* методом гомологичного моделирования создали трехмерную пространственную модель σR [12]. В 2014 г. *K.A. Gromek et al.* установили, что $\sigma 1R$ в наиболее активном состоянии имеет олигомерную конформацию [13], а в 2016 г. *H.R. Schmidt et al.* впервые описали кристаллическую структуру $\sigma 1R$ [14]. Показано, что $\sigma 1R$ экспрессируются

в нейронах ЦНС (кора головного мозга, полосатое тело, гиппокамп), в клетках печени, почек, грудного отдела аорты и кардиомиоцитах [15]. На современном этапе $\sigma 1R$ рассматривают как эволюционно сформировавшийся “ремонтный комплекс”, обеспечивающий гомеостаз клетки и тем самым поддерживающий ее жизнедеятельность [16].

Если структура и биологическая роль $\sigma 1R$ в настоящее время достаточно хорошо изучены, то структура и биологическая роль $\sigma 2R$ до последнего времени оставалась неясной. $\sigma 2R$, идентифицированные *S.B. Hellewell, W.D. Bowen* в 1990 г. в клетках феохромоцитомы (PC12) крысы, были определены как сайт связывания с высоким сродством к галоперидолу, умеренным к фенциклидину, но не к бензоморфанам [4]. Авторы данного исследования показали, что $\sigma 2R$ представляет собой внутриклеточный мембранный белок 18–22 кДа, однако ген, кодирующий $\sigma 2R$, до последнего времени оставался неизвестным, что являлось главным препятствием для изучения его биологической роли. В 2011 г. *J. Xu et al.* высказали предположение, что $\sigma 2R$ является компонентом мембранного рецептора прогестерона 1 (PGRMC1) [17]. Однако в более поздних исследованиях было показано, что соответственно нокдаун PGRMC1 по siRNA [18] и нокаут PGRMC1 по CRISPR [19] генов мышиного и человеческого PGRMC1 не

оказывают влияния на связывание $\sigma 2R$. Лишь в 2017 г. *A. Alon et al.* с помощью метода аффинной хроматографии окончательно идентифицировали $\sigma 2R$ как TMEM97 [20]. Показано, что $\sigma 2R$ экспрессируются в нейронах ЦНС (мозжечок, моторная кора, черная субстанция, гиппокамп) [21], в клетках печени, почек и легких [22], а также в злокачественных клетках [17]. Убедительные данные, свидетельствующие о том, что $\sigma 2R$ экспрессируются в кардиомиоцитах, отсутствуют. В литературе представлена только одна работа, опубликованная в 2007 г., из результатов которой следует, что агонисты $\sigma 2R$ (трео-ифенпродил, LNP250A и 1,3-ди(2-толил)гуанидин) блокируют активность встроенных в клеточную мембрану кардиомиоцитов K^+ каналов – hERG (Kv11.1), через которые протекает быстрый выходящий K^+ ток замедленного выпрямления (IKr) [23]. Однако авторы данного исследования сообщают, что остается не выясненным вопрос, блокируют ли K^+ каналы собственно активированные $\sigma 2R$ или блокада каналов осуществляется непосредственно использованными агонистами. В настоящее время $\sigma 2R$ рассматривают как перспективную мишень для создания психотропных лекарственных средств [24], а также средств для диагностики и лечения злокачественных новообразований [25].

Первая часть настоящего обзора посвящена описанию структуры, внутриклеточной локализации и функциональной активности $\sigma 1R$ в кардиомиоцитах.

Структура $\sigma 1R$

Показано, что $\sigma 1R$ представляет собой интегральный мембранный белок, преимущественно экспрессируемый в саркоплазматическом ретикулуме (СПР). Ген $\sigma 1R$ у человека локализован в коротком плече 9-й хромосомы, в положении 9p13.3 и кодирует 7 изоформ данного белка [26, 27]. Каноническая изоформа 1 $\sigma 1R$ имеет небольшие размеры (223 аминокислотных остатка с общей молекулярной массой 25250 Да). Аминокислотные последовательности данных сигнальных белков у человека, морских свинок, мышей и крыс совпадают на 90% [6, 15], т.е. σR является высококонсервативным белком млекопитающих [5, 28].

Единого мнения о пространственном строении $\sigma 1R$ не существует. До 2016 г. общепризнанной считалась модель $\sigma 1R$ с двумя трансмембранными доменами, располагающимися на N-терминале (аминокислотные остатки 81-101) и в центре белка (аминокислотные остатки 1-30) [11]. Особенностью трансмембранного домена является мотив GXXXG (Gly-87-Gly-88-Trp-89-Met-90-Gly-91), участвующий в олигомеризации белка из мономерного состояния, что приводит к

изменению функциональной активности $\sigma 1R$. Постулируется, что трансмембранный домен содержит лиганд-связывающий фармакофор [29]. Эта трансмембранная область $\sigma 1R$ по своему строению более чем на 80% идентична стероид-связывающему “карману” изомеразы стерола, что подтверждает предположение о том, что $\sigma 1R$ является стероид-связывающим белком, использующим встроенный в мембрану домен для ассоциации с липидными лигандами [5].

S-домен, состоящий из β -спирали и фланговых α -спиралей, обладает шаперонной активностью, препятствующей агрегации белка. Полагают, что этот домен $\sigma 1R$, находящийся в просвете СПР, локализуется таким образом, что стабилизирует СПР-люменальные и/или СПР-мембранные белки [12]. Шаперонная активность этого домена $\sigma 1R$ регулируется прямым белково-белковым взаимодействием с другим шапероном (белок, связывающий иммуноглобулин или глюкозо-регулируемый белок теплового шока 78 kDa [BiP/GRP-78]), также расположенным в СПР [12].

В 2016 г. с помощью рентгеноструктурного анализа было показано, что $\sigma 1R$ является олигомером и представляет собой тримерную структуру с тройной некристаллографической осью симметрии, перпендикулярной к плоскости мембраны СПР (рис. 1) [14]. В отличие от большинства мембранных рецепторов, каждый из 3-х его протомеров содержит не два, а один трансмембранный домен. Трансмембранные домены $\sigma 1R$ отделены друг от друга и располагаются в каждом углу треугольного тримера (рис. 1, А). Мембранно-проксимальная сторона цитозольных доменов представляет собой чрезвычайно плоскую гидрофобную поверхность, которая прилежит/встроена в тело мембраны (рис. 1, Б). Цитозольный домен каждого из трех протомеров образует окружную чашечку, в центре которой находится активный, лиганд-связывающий центр $\sigma 1R$. Лиганд-связывающий домен $\sigma 1R$ высоко консервативен и сохраняет свою аминокислотную последовательность как у млекопитающих, так и у человека [14]. Авторы этого и других подобных исследований полагают, что необычное пространственное расположение $\sigma 1R$ является уникальным среди других известных белковых структур.

Внутриклеточная локализация и транслокация $\sigma 1R$

Согласно современным представлениям, $\sigma 1R$ локализуется в цитозоле клетки в сильно кластеризованных глобулярных структурах, содержащих умеренное количество свободного холестерина и нейтральных липидов, образующих детергентно-нерастворимые липидные микродомены

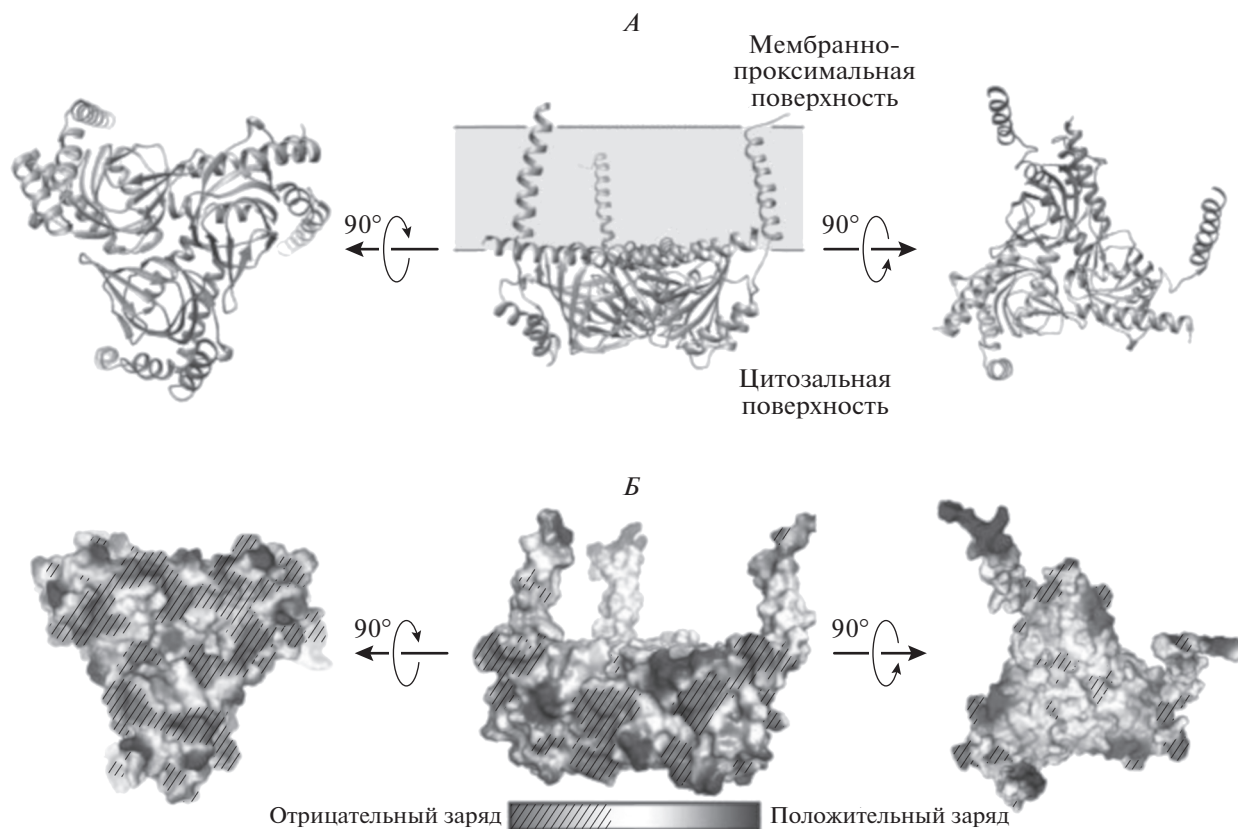


Рис. 1. Тримерная структура $\sigma 1R$ (по [11]).
Объяснения в тексте.

(липидные плоты), называемые “липидной везикулой” (lipid droplet) [30]. В состав липидной везикулы, помимо собственно $\sigma 1R$, входит IP3-рецептор 3-го типа (IP3R-3) и адаптерный якорный белок цитоскелета анкирин-В 220. Также имеются данные о том, что в липидной везикуле $\sigma 1R$ локализован с белком кавеолином-2, связывающим холестерин и сфинголипиды [31].

Липидные везикулы преимущественно локализуются на плазматической мембране СПР и располагаются в области его митохондрии-связывающего участка (МАМ), рядом с Ca^{2+} каналом. Помимо СПР, отдельные пулы $\sigma 1R$ могут располагаться на наружной ядерной мембране (NE), мембране аппарата Гольджи и плазматических мембранах ряда внутриклеточных органелл [5]. В 2017 г. были опубликованы результаты исследования, свидетельствующие о том, что $\sigma 1R$ локализуются не только на наружной ядерной мембране, но и во внутриядерном пространстве. Авторы показали, что $\sigma 1R$ располагаются в нуклеоплазматическом ретикулуме – специализированном ядерном отсеке, образованном путем инвагинации NE в нуклеоплазму (рис. 2) [32].

В области МАМ $\sigma 1R$ в составе липидной везикулы имеют стационарную локализацию, по всей

видимости, из-за их тесной связи с богатыми холестерином/церамидами липидными микродоменами [33]. Помимо стационарных пулов $\sigma 1R$ на плазматической мембране СПР и внутриклеточных органелл, представлены высокоподвижные пулы $\sigma 1R$, которые после активации рецептора могут транслоцироваться к другим органеллам и/или внутренней поверхности клеточной мембраны со скоростью, которая достигает около 8–10 мкм/мин [34]. Полагают, что высокоподвижные пулы $\sigma 1R$ выполняют в цитозоле клетки функцию “скорой помощи” [35]. Концентрация высокоподвижных пулов $\sigma 1R$ в клетке существенно выше, чем стационарных – соответственно 70 и 30% [35].

Стационарную локализацию липидной везикулы в области МАМ, по всей видимости, определяет наличие в структуре СПР двойного аргининового удерживающего мотива. При взаимодействии с лигандами $\sigma 1R$ перераспределяются от детергентно-нерастворимых липидных микродоменов к растворимым мембранным доменам [36]. В результате этого процесса $\sigma 1R$ приобретают подвижность и могут как самостоятельно, так и в составе липидной везикулы транслоцироваться от СПР к цитоплазматической мембране. Следует

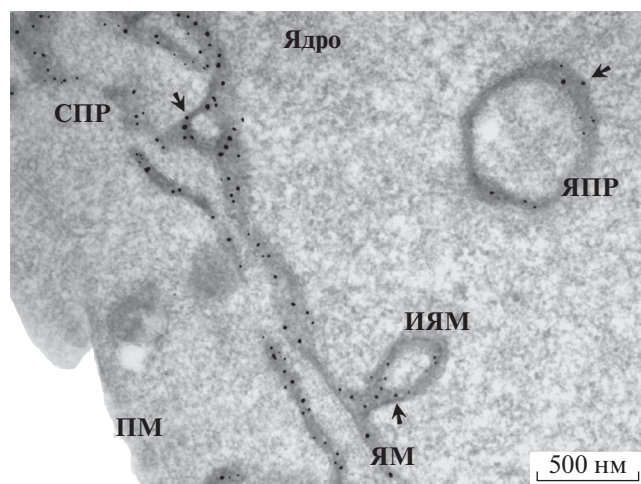


Рис. 2. Локализация $\sigma 1R$ в поперечном сечении мембраны NR (по [32]).

Электроннограмма, усиленная APEx2, с частицами золота. Шкала бар: 0.5 мкм. Обозначения: СПР – саркоплазматический ретикулум, ЯПР – ядерный плазматический ретикулум, ЯМ – ядерная мембрана, ИЯМ – инвагинация ядерной мембраны, ПМ – плазматическая мембрана. Черные точки – $\sigma 1R$ (указаны стрелкой).

отметить, что транспорт белков из СПР в цитоплазматическую мембрану представляет собой достаточно быстрый процесс, и как правило, занимает от нескольких до 30 мин [37].

В литературе приводятся данные о том, что активированные $\sigma 1R$ были обнаружены и во внеклеточном пространстве, что дало основание авторам данного исследования высказать гипотезу о том, что $\sigma 1R$ могут действовать как шапероны и за пределами клетки [36].

Можно полагать, что именно со способностью $\sigma 1R$ свободно перемещаться в цитозоле клетки и встраиваться в структуру цитоплазматических мембран связана их способность модулировать/регулировать функциональную активность ионных каналов, внутриклеточных органелл, а также контролировать разнообразные внутриклеточные сигнальные каскады [35]. Также есть мнение о том, что $\sigma 1R$ выступают в роли сигнального модулятора, координирующего взаимосвязь отдельных внутриклеточных органелл, действуя не только локально – на мембране СПР, где они контролирует СПР–митохондриальную и СПР–ядерную сигнализацию, но и “отдаленно” – в области плазмолеммы, где они регулируют функциональные белки клеточной мембраны [29].

Роль $\sigma 1R$ в регуляции функциональной активности кардиомиоцитов

Исторически $\sigma 1R$ рассматривались как внутриклеточные регуляторные белки, играющие

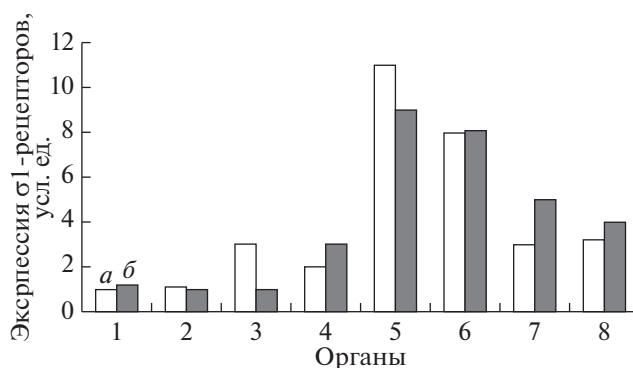


Рис. 3. Уровень экспрессии $\sigma 1R$ в различных органах крысы (по [15]).

а – крысы-самцы, б – крысы-самки. 1 – кора головного мозга, 2 – полосатое тело, 3 – гиппокамп, 4 – грудная аорта, 5 – левый желудочек сердца, 6 – правый желудочек сердца, 7 – левая почка, 8 – правая почка. Данные выражены в виде кратного экспрессии в коре головного мозга.

важную роль в регуляции функциональной активности нейронов [38, 39]. Однако после публикации результатов исследований *M.S. Bhuiyan et al.*, свидетельствующих о том, что уровень экспрессии м-РНК $\sigma 1R$ в миокарде желудочков на порядок превышает таковой в нейронах ЦНС (рис. 3) [15], возник интерес к изучению роли $\sigma 1R$ в физиологии и патологии сердечной мышцы. Также в этой работе было показано, что $\sigma 1R$ в достаточно большом количестве экспрессируются и в гладкомышечных клетках аорты.

К настоящему времени накоплен достаточно большой литературный материал, позволяющий говорить о том, что $\sigma 1R$ являются важным внутриклеточным белком, поддерживающим/регулирующим функциональную активность сердечной мышцы, а их аномальная экспрессия играет существенную роль в генезе ее патологии.

Как было отмечено выше, активированные $\sigma 1R$ в составе липидной везикулы мигрируют к внутренней поверхности клеточной мембраны, где, в частности, встраиваясь в структуру потенциалзависимых трансмембранных Na^+ , K^+ и Ca^{2+} каналов, модулируют (оптимизируют/блокируют) их функциональную активность. Такая мобильность $\sigma 1R$ обусловлена способностью входящего в состав липидной везикулы анкирина В-220 транслоцироваться по микротрубочкам из СПР в область клеточной мембраны [31].

Показано, что модуляция ионных каналов $\sigma 1R$ не зависит от взаимодействия с G-белками или фосфорилирования каналов [40], а является следствием прямого белково-белкового взаимодействия между $\sigma 1R$ и каналом [41].

В экспериментах *in vitro*, выполненных на клеточной культуре неонатальных кардиомиоцитов

мышы, показано, что селективные агонисты $\sigma 1R$ [(+)-SKF-10047 и (+)-пентазоцин] на $\approx 50\%$ подавляют быстрый входящий Na^+ ток (I_{Na}), протекающий через быстрые трансмембранные потенциалзависимые Na^+ ($Na_v1.5$) каналы (рис. 4). Не менее важно и то, что авторы этого исследования убедительно показали, что блокада I_{Na} агонистами $\sigma 1R$ обусловлена активацией этих рецепторов, поскольку в клетках с небольшой или нулевой экспрессией $\sigma 1R$ (клетки COS-7, клетки HEK-293, кардиомиоциты мышей, нокаутных по $\sigma 1R$) (+)-SKF-10047 и (+)-пентазоцин не оказывают существенного влияния на I_{Na} [42].

В экспериментах *in vitro*, выполненных на клеточной культуре нейронов внутрисердечных ганглиев новорожденных крыс, показано, что селективный агонист $\sigma 1R$ (+)-пентазоцин вызывает дозозависимое подавление быстрого входящего I_{Na} , протекающего через Na^+ каналы, встроенные в клеточную мембрану интракардиальных нейронов [43] (рис. 3). Анализируя полученные данные, авторы приходят к заключению, что активация $\sigma 1R$ приводит к подавлению функциональной активности и увеличению латентного периода потенциалзависимых Na^+ каналов интракардиальных нейронов и способствует изменению конфигурации потенциала действия. Помимо этого, происходит смещение величины напряжения инактивации Na^+ каналов в сторону отрицательных потенциалов, что, в свою очередь, приводит к уменьшению количества Na^+ каналов, доступных для активации при нормальной величине диастолического потенциала (потенциал покоя).

Впервые о способности агонистов $\sigma 1R$ блокировать трансмембранные потенциалзависимые K^+ каналы сообщили в 1999 г. *O. Soriani et al.* [44]. В экспериментах *in vitro*, выполненных на клеточной культуре меланотропных клеток гипофиза лягушки, было показано, что агонисты $\sigma 1R$ игмезин (JO 1784) и (+)-пентазоцин вызывают дозозависимую блокаду быстрого инактивируемого потенциалзависимого K^+ -тока (I_A ; син. транзиторийный выходящий K^+ ток $-I_{to}$), протекающего через трансмембранные потенциалзависимые K^+ каналы. Эти данные представляют интерес в контексте настоящего обзора, поскольку трансмембранные потенциалзависимые K^+ каналы, через которые протекает I_A , идентифицированы в кардиомиоцитах, где они обеспечивают формирование ранней фазы реполяризации и могут модулировать длительность потенциала действия [45].

В экспериментах *in vitro* показано, что агонисты $\sigma 1R$ (+)-SKF-10047, (+)-пентазоцин и дитолгуанидин (DTG) ингибируют потенциалзависимые K^+ каналы в терминалях нейронов гипо-

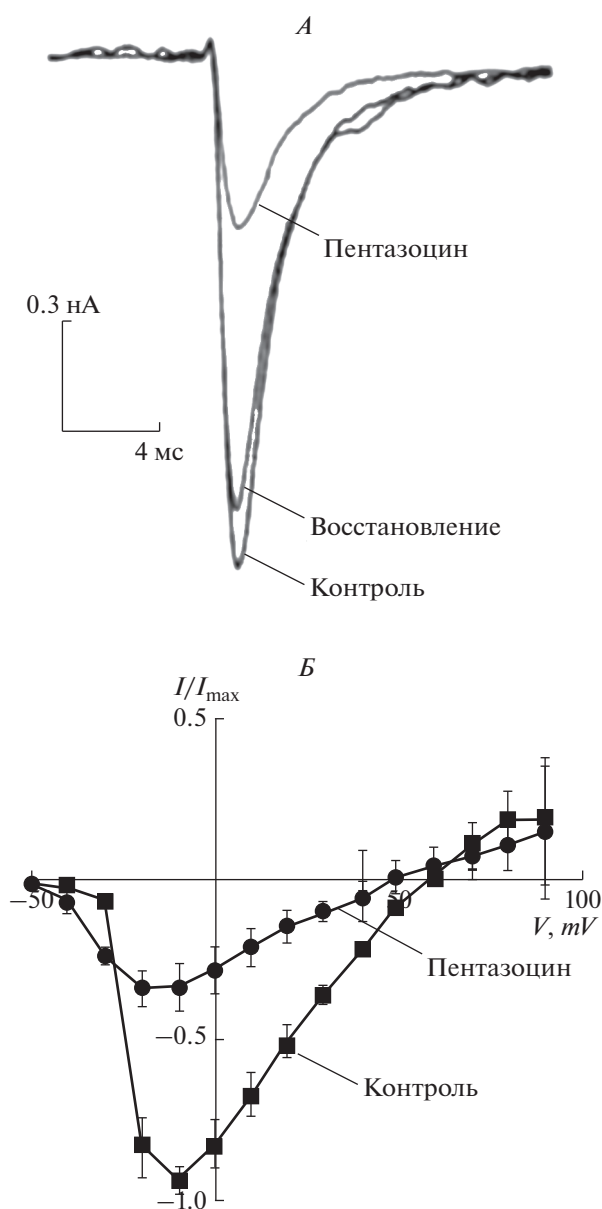


Рис. 4. Влияние агонистов $\sigma 1R$ на трансмембранный натриевый ток.

A – подавление селективным агонистом $\sigma 1R$ (+)-пентазоцином быстрого входящего Na^+ тока (I_{Na}), протекающего через быстрые трансмембранные потенциалзависимые Na^+ ($Na_v1.5$) каналы, встроенные в клеточную мембрану кардиомиоцитов мышши [42]. *B* – подавление селективным агонистом $\sigma 1R$ (+)-пентазоцином быстрого входящего Na^+ тока (I_{Na}), протекающего через быстрые трансмембранные потенциалзависимые Na^+ ($Na_v1.5$) каналы, встроенные в клеточную мембрану интракардиальных нейронов [43].

физа, подавляя (\approx на 50%) как быстрый, так и медленный компоненты выходящего K^+ тока задержанного выпрямления (I_K) [46]. Также в экспериментах *in vitro* продемонстрировано, что $\sigma 1R$ модулируют/блокируют K^+ ток через клеточную

мембрану ооцитов шпорцевых лягушек посредством образования комплексов с K^+ каналами $K_v1.4$ (K^+ каналы $K_v1.4$, помимо клеточной мембраны ооцитов, идентифицированы и на клеточной мембране кардиомиоцитов) и $K_v1.5$ каналами как в присутствии, так и в отсутствии лигандов [41]. Авторы данного исследования делают заключение о том, что $\sigma 1R$ служат вспомогательными субъединицами потенциалзависимых K^+ каналов и принимают участие в регуляции их функциональной активности в зависимости от наличия или отсутствия лиганда.

Помимо $K_v1.4$ и $K_v1.5$ каналов, активированные $\sigma 1R$ модулируют активность hERG K^+ каналов ($K_v11.1$), через которые протекает быстрый выходящий K^+ ток замедленного выпрямления (I_{Kr}), который, как известно, формирует 3-ю фазу реполяризации кардиомиоцитов. В экспериментах *in vitro*, выполненных на клеточной культуре K562, показано, что агонист $\sigma 1R$ (+)-пентазоцин обратимо, на $40.85 \pm 2.83\%$ подавляет I_{Kr} [47].

В экспериментах *in vitro*, выполненных на клеточной культуре нейронов внутрисердечных ганглиев новорожденных крыс, показано, что агонисты $\sigma 1R$ (+)-пентазоцин, ибогаин и DTG вызывают дозозависимую блокаду позднего выходящего K^+ тока задержанного выпрямления ($I_{K(DR)}$), протекающего через трансмембранные потенциалзависимые K^+ каналы внутреннего выпрямления (K_{ir}) [48] (рис. 5). Также в этом исследовании было показано, что агонисты $\sigma 1R$ блокируют $I_{K(DR)}$ непосредственно посредством активации $\sigma 1R$, поскольку антагонист DTG – метафит (metaphit) полностью нивелировал каналотропное действие DTG. Авторы этого исследования приходят к заключению, что активированные $\sigma 1R$ подавляют активность множественных подтипов стробированных (открытых, но не активированных) K^+ каналов и тем самым снижают возбудимость внутрисердечных парасимпатических нейронов и, как следствие этого, модулируют влияние парасимпатической системы на деятельность сердца.

В экспериментах *in vitro*, выполненных на культуре клеток линии RGC-5, показано, что агонист $\sigma 1R$ (+)-SKF-10047 в значительной мере подавляет трансмембранный медленный входящий Ca^{2+} ток, протекающий через медленные потенциалзависимые Ca^{2+} каналы L-типа [49] (рис. 6). Этот эффект (+)-SKF-10047 по интенсивности сопоставим с таковым, полученным для эталонного блокатора медленных Ca^{2+} каналов нифедипина и полностью блокируется на фоне предварительного внесения в клеточную культуру VD1047 – антагониста $\sigma 1R$.

В экспериментах *in vitro*, выполненных на клеточной культуре симпатических нейронов шейных ганглиев и интракардиальных парасимпати-

ческих нейронах новорожденных крыс, впервые было продемонстрировано, что они активно экспрессируют $\sigma 1R$ [50]. Далее было показано, что агонисты $\sigma 1R$ (+)-пентазоцин, ибогаин и DTG эффективно подавляют пиковый Ca^{2+} ток, протекающий через все типы Ca^{2+} каналов (L, P, Q и R), встроенных в клеточную мембрану как нейронов шейных ганглиев, так и внутрисердечных нейронов, а также увеличивают скорость их инактивации.

На основании полученных данных авторы делают заключение о том, что активированные $\sigma 1R$, локализованные в симпатических нейронах шейных ганглиев и парасимпатических интракардиальных нейронах, модулируют межклеточную сигнализацию в вегетативных ганглиях и, следовательно, контролируют регуляцию сердечной деятельности периферической нервной системой.

Таким образом, на основании литературных данных можно говорить о том, что в кардиомиоцитах $\sigma 1R$ играют значимую роль в регуляции/оптимизации функциональной активности трансмембранных потенциалзависимых быстрых Na^+ , K^+ и медленных Ca^{2+} каналов L-типа, а агонисты $\sigma 1R$, вызывающие блокаду этих каналов, обладают свойствами антиаритмических лекарственных средств I, III и IV классов по классификации *Vaughan Williams*.

Также можно полагать, что способность активированных $\sigma 1R$ блокировать трансмембранные потенциалзависимые Ca^{2+} каналы L-типа указывает на возможность того, что их агонисты могут защищать миокард от ишемического повреждения. Не менее важно и то, что $\sigma 1R$, блокируя аномальную активность трансмембранных потенциалзависимых быстрых Na^+ , K^+ и Ca^{2+} каналов L, P, Q и R типов, встроенных в клеточную мембрану как шейных, так интракардиальных нейронов, препятствуют реализации избыточной тонической активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы и тем самым уменьшают риск развития нарушений сердечного ритма и ишемических инцидентов, регулируют/оптимизируют пластичность миокарда и т.д.

Транслоцировавшиеся к клеточной мембране в составе липидной везикулы $\sigma 1R$ не только встраиваются в структуру ионных каналов, но и оптимизируют фосфолипидный состав клеточной мембраны за счет импорта в мембрану холестерина, входящего в состав липидной везикулы, и тем самым оказывают мембраностабилизирующее действие [51]. Известно, что уменьшение содержания в плазматической мембране холестерина (холестериновое истощение) приводит к снижению уровня ее плотности и развитию апоптоза (вариант апоптоза в ответ на нарушение адгезии клеток), снижению активности антиапоптотиче-

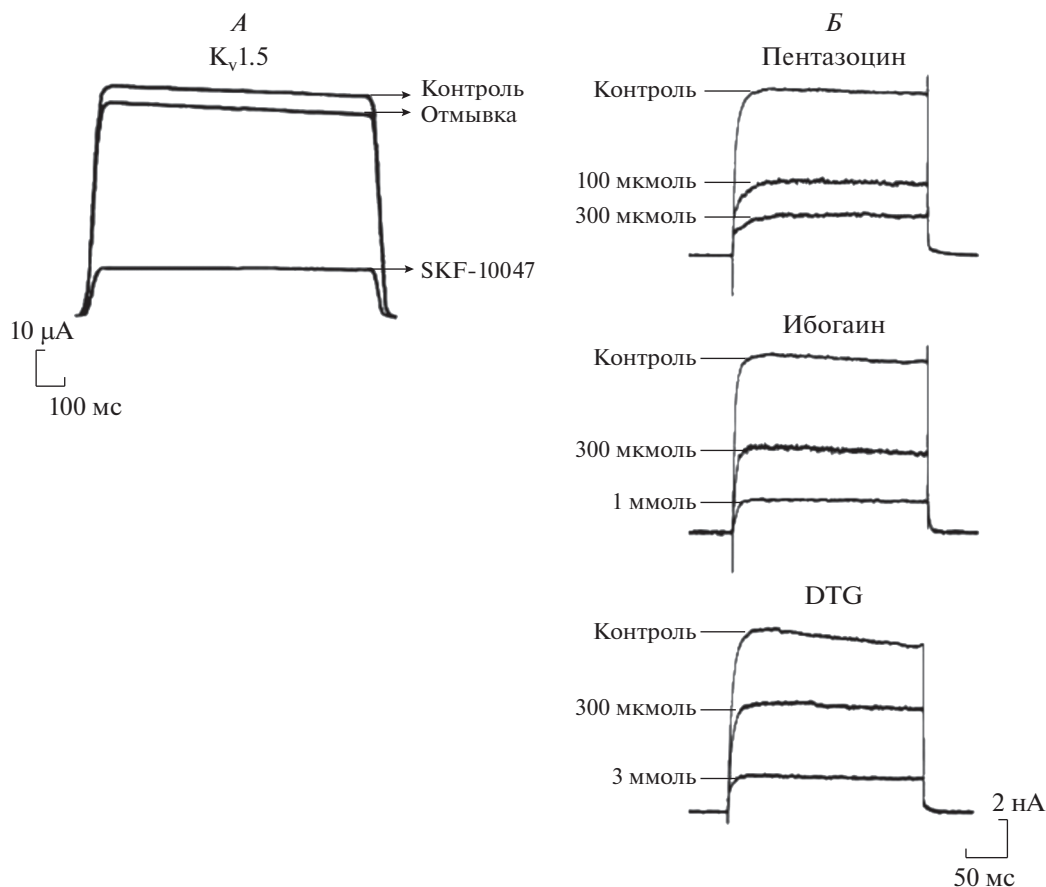


Рис. 5. Влияние агонистов σ 1R на трансмембранные K^+ токи.

А – подавление агонистом (+)-SKF-10047 входящего K^+ тока задержанного выпрямления (I_{K1}), протекающего через трансмембранные потенциалзависимые быстро инактивируемые K^+ каналы ($K_v1.4$), встроенные в клеточную мембрану ооцитов (по [41]). *Б* – подавление агонистами σ 1R (+)-пентазоцином, ибобаином и DTG позднего выходящего K^+ тока задержанного выпрямления ($I_{K(DR)}$), протекающего через трансмембранные потенциалзависимые K^+ каналы внутреннего выпрямления (K_{ir}), встроенные в клеточную мембрану нейронов внутрисердечных ганглиев (по [48]).

ского белка Vcl-xL, инактивации протеинкиназы B (Akt) и активации каспазы-3 [52].

Уже было отмечено, что на наружной мембране СПР кардиомиоцитов локализуется стационарная форма липидных везикул, включающая в себя, помимо собственно σ 1R, якорный белок анкирин-В 220 и инозитол-1,4,5-трифосфат связанный рецептор (IP3R). В отсутствие лиганда анкирин-В 220 выступает в качестве блокатора IP3R за счет высокой аффинности (константа диссоциации K_d 0.2 нМ) к С-концевой терминали IP3R [53]. При взаимодействии σ 1R с агонистом анкирин-В 220 дислоцируется от С-терминали IP3R и последний стробируется (другими словами, в данном контексте, рецепторный канал IP3R переходит в открытое, но не активированное состояние). Далее стробированный IP3R взаимодействует со своим агонистом 1,4,5-инозитол-трифосфатом (IP3), в результате чего IP3R активируется и инициирует выход ионов Ca^{2+} из депо СПР в цитоплазму [53].

IP3R представляет собой трансмембранный встроенный в плазматическую мембрану СПР канал-образующий белок, относящийся к суперсемейству ионных каналов с шестью трансмембранными доменами [54]. IP3R состоит из 3-х функциональных субъединиц: N-концевой лиганд-связывающей цитоплазматической субъединицы, модуляторной/связывающей субъединицы и С-концевой трансмембранной/каналообразующей субъединицы, расположенной рядом с Ca^{2+} -содержащими депо СПР [54]. IP3R является одним из самых больших из известных ионных каналов, каждая из 3-х его субъединиц содержит ≈ 2700 аминокислотных остатков. По своим размерам IP3R уступает только также встроенным в мембрану СПР трансмембранным риадиноновым Ca^{2+} -регулирующим рецепторам (RyR), каждая из 4-х субъединиц которых содержит ≈ 5000 аминокислотных остатков [55]. Для активации IP3R необходимо 4 молекулы IP3.

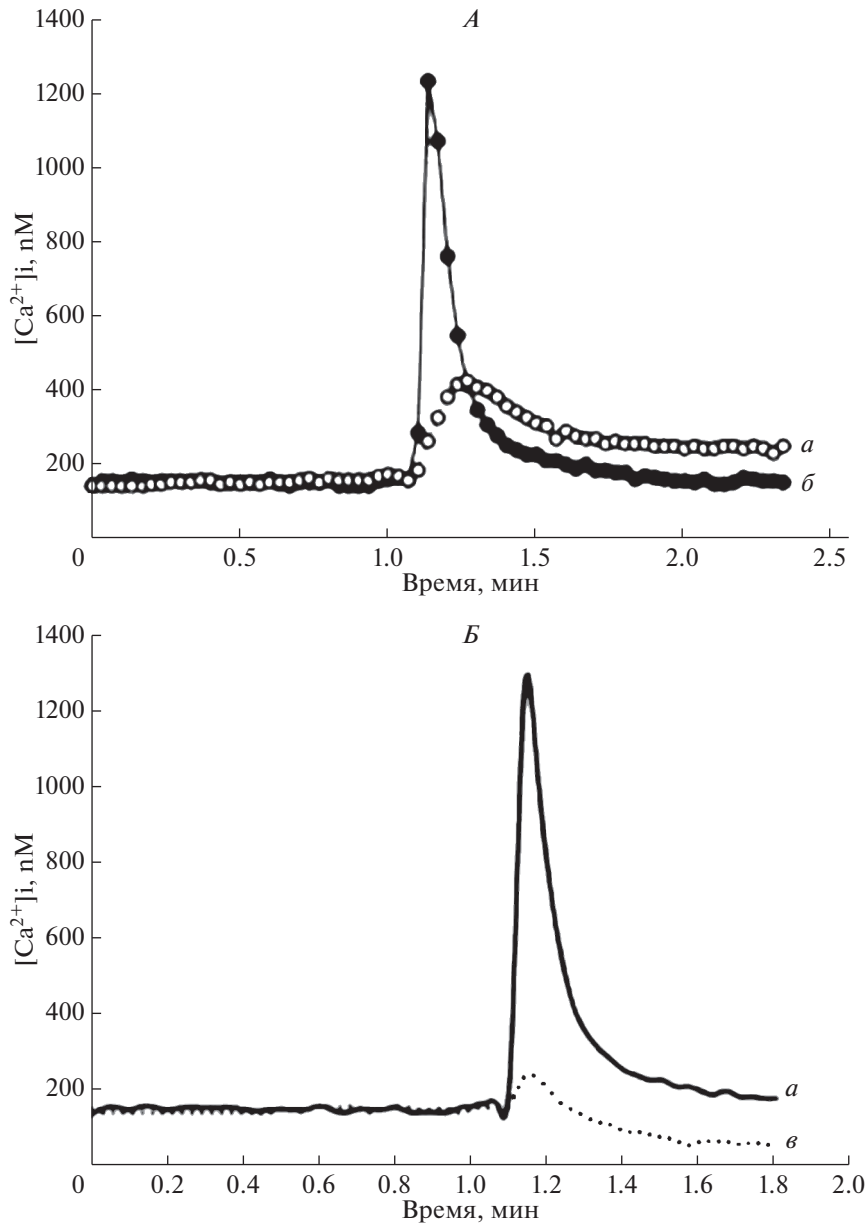


Рис. 6. Влияние агониста $\sigma 1R$ и эталонного антагониста ионов Ca^{2+} нифедипина на трансмембранный Ca^{2+} ток (по [49]).

А – подавление агонистом (+)-SKF-10047 KCl-индуцированного тока ионов Ca^{2+} , протекающего через медленные потенциалзависимые трансмембранные Ca^{2+} каналы L-типа, встроенные в клеточную мембрану клеток линии RGC-5. *Б* – подавление антагонистом ионов Ca^{2+} нифедипином KCl-индуцированного тока ионов Ca^{2+} , протекающего через медленные потенциалзависимые трансмембранные Ca^{2+} каналы L-типа, встроенные в клеточную мембрану клеток линии RGC-5. Кривые: *а* – KCl (20 мМ), *б* – KCl (20 мМ) + (+)-SKF-10047 (1 мкМ), *в* – KCl (20 мМ) + нифедипин (10 мкМ).

В настоящее время идентифицировано 3 изоформы IP3R – 1-го, 2-го и 3-го типа. Липидные везикулы, расположенные на мембране СПР нейронов, содержат в своем составе преимущественно изоформу IP3R 3-го типа (IP3R3) [11, 31, 56], экспрессия которой превалирует в нейронах ЦНС [57]. В сократительных кардиомиоцитах желудочков, в отличие от нейронов, в основном экс-

прессируется не 3-я, а 2-я изоформа IP3R (IP3R2). Согласно имеющимся литературным данным, липидная везикула, располагающаяся на плазматической мембране СПР кардиомиоцитов, содержит в своем составе IP3R рецепторы 2-го типа, которые переходят в открытое состояние при взаимодействии агониста с $\sigma 1R$ [58]. В этой работе показано, что вслед за опосредованной $\sigma 1R$

активацией IP3R2 активируются и расположенные на мембране СПР рианодиновые рецепторы 2-го типа (RyR2), которые так же, как и IP3R являются 6-ти доменными трансмембранными Ca^{2+} -проводящими каналами. RyR2 экспрессируются только в клетках сердечной мышцы [59], и в настоящее время их позиционируют в качестве ключевых игроков, регулирующих сократительную и ритмическую функцию кардиомиоцитов [60]. Несмотря на то, что RyR2 по своим размерам в 2 раза превосходят IP3R2, а их плотность на клеточной мембране СПР по сравнению с IP3R2 значительно больше – RyR2 : IP3R2 \approx 100 : 1 [61], эти два рецептора демонстрируют большое сходство в своей функции, регуляции и строении. Например, аминокислотная последовательность их трансмембранных субъединиц совпадает на 37% [62].

Механизм активации, посредством которого $\sigma 1R$ активируют RyR2, не известен, однако можно полагать, что этот эффект опосредуется через IP3R2, поскольку известно, что активация последних при связывании с IP3 может вызывать сенсбилизацию соседних с ними RyR2, что приводит к кратковременному “мощному” выбросу ионов Ca^{2+} из депо СПР – так называемому выбросу “искры Ca^{2+} ” [63]. Синхронный выброс “искры Ca^{2+} ” в цитозоль кардиомиоцитов из депо СПР через IP3R2 и RyR2 каналы обусловлен тем, что они физически и функционально связаны между собой таким образом, что активность отдельного канала координируется с соседним. Этот феномен носит название “сопряженное стробирование” [64].

Выброс ионов Ca^{2+} из депо СПР является ключевым событием, связывающим деполяризацию мембраны кардиомиоцитов и их механическую (инотропную) активность в процессе электро-механического сопряжения клеток сердца.

Поскольку концентрация ионов Ca^{2+} , депонированных в СПР, на несколько порядков превышает их концентрацию в цитоплазме, ионы Ca^{2+} диффундируют во внутриклеточное пространство, в результате чего концентрация ионов Ca^{2+} в цитоплазме увеличивается с 10^{-7} до 10^{-6} – 10^{-5} М, что обеспечивает их взаимодействие с регуляторным глобулярным белком тропонином С (TnC). Образовавшийся комплекс Ca^{2+} /TnC сдвигает фибриллярный белок тропомиозин с активного центра волокон актина, что позволяет последнему присоединиться к миозину и инициировать сокращение кардиомиоцитов. Сразу же после завершения сокращения в мембране СПР в результате сАМР-опосредованной активации протеинкиназы А (РКА) фосфорилируется ключевой ре-

гулятор расслабления кардиомиоцитов белок фосфоламбан (PLB или PLN), который активирует Ca^{2+} -зависимую АТФазу (sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase, SERCA2) – кальциевый насос СПР. SERCA2 стимулирует активный транспорт ионов Ca^{2+} из цитоплазмы в депо СПР, где они связываются белком кальсеквестрином. По окончании работы кальциевого насоса СПР концентрация ионов Ca^{2+} в цитозоле кардиомиоцитов снижается до 10^{-8} М, а в депо СПР – возрастает до 10^{-3} М. Помимо этого, РКА, фосфорилируя нити актина, снижает их чувствительность к ионам Ca^{2+} и тем самым способствует расслаблению кардиомиоцитов.

Таким образом, $\sigma 1R$, локализованные на плазматической мембране СПР, с одной стороны, принимают участие в обеспечении гомеостаза ионов Ca^{2+} в цитозоле кардиомиоцитов, а с другой – играют важную роль в регуляции их электромеханического сопряжения и тем самым контролируют инотропную функцию сердечной мышцы.

Не исключено, что $\sigma 1R$ -опосредованная регуляция гомеостаза ионов Ca^{2+} в цитозоле кардиомиоцитов может быть, в той или иной мере, связана с их шаперонной активностью. Выше уже говорилось о том, что шаперонная активность $\sigma 1R$ обусловлена их прямым белково-белковым взаимодействием с другим СПР-резидентным шапероном BiP [11]. Известно, что шаперон BiP играет непосредственную роль в контроле выброса “искры Ca^{2+} ” из депо СПР путем закрытия трансмембранной “воронки” белкового комплекса Sec61 (син. SecYEG), встроенного в мембрану СПР, или регуляции активности SERCA2 [65].

Впервые о способности $\sigma 1R$ регулировать инотропную функцию сердца сообщили в 1994 г. С. Ela et al., которые в опытах на изолированных кардиомиоцитах крысы показали, что агонист $\sigma 1R$ (+)-пентазоцин и их антагонист галоперидол индуцировали специфические изменения сократительной способности электростимулированных кардиомиоцитов [66]. Позднее это было подтверждено в целом ряде исследований [58, 67–70].

Не менее важную роль $\sigma 1R$ играют и в регуляции энергообразующей и Ca^{2+} -регулирующей функций митохондрий. Известно, что функциональная взаимосвязь между СПР и митохондриями является ключевым фактором, контролирующим Ca^{2+} -опосредованные внутриклеточные сигнальные каскады и продукцию АТФ [71]. Это взаимодействие осуществляется за счет наличия на на-

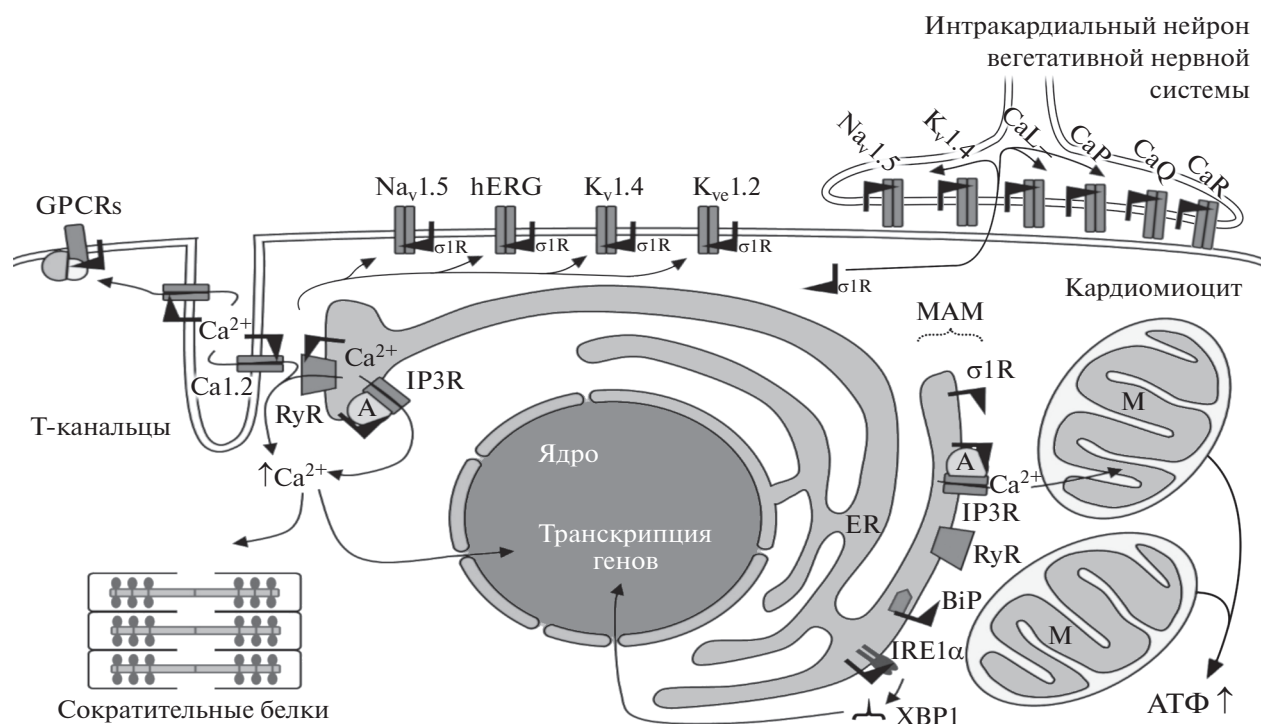


Рис. 7. Схематическое отображение точек приложения действия $\sigma 1R$ в кардиомиоцитах. Объяснения в тексте.

ружной мембране СПР расположенного в области Ca^{2+} канала, образованного IP3R, высокоаффинного белкового комплекса, ассоциированного с мембраной митохондрий (mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes – MAM), который опосредует транспорт ионов Ca^{2+} из СПР в митохондрии [72]. Комплекс MAM преимущественно формируется из шаперонов BiP, которые в большом количестве экспрессируются в митохондриях, и обеспечивает взаимодействие между IP3R и расположенным на наружной мембране митохондрий потенциалзависимым анионным каналом (voltage-dependent anion channel – VDAC). Шаперон BiP образует туннель, соединяющий IP3R с VDAC, по которому ионы Ca^{2+} перемещаются из депо СПР к наружной мембране митохондрий [63]. $\sigma 1R$, связанные с шапероном BiP, стабилизируют открытые IP3R и тем самым пролонгируют время перехода ионов Ca^{2+} из СПР к митохондриям (рис. 7). По мере истощения запасов ионов Ca^{2+} , депонированных в СПР, $\sigma 1R$ диссоциируют от шаперонов BiP, что влечет за собой инактивацию IP3R [72]. Как полагают авторы этой публикации, $\sigma 1R$ является ключевым белком, обеспечивающим надлежащее поступление ионов Ca^{2+} из СПР в митохондрии.

Импортированные из СПР в митохондрии ионы Ca^{2+} посредством прямого взаимодействия с такими ферментами как Ca^{2+} -зависимые пируватдегидрогеназа и фосфатаза, α -кетоглутаратдегидрогеназа и изоцитратдегидрогеназа увеличивают доступность НАДН⁺ и, следовательно, поток электронов вниз по дыхательной цепи, что влечет за собой увеличение/оптимизацию продукции АТФ [71]. Кроме того, физиологический “захват” ионов Ca^{2+} митохондриями ограничивает избыточный подъем его концентрации в цитоплазме, что, в свою очередь, подавляет процессы, инициирующие аутофагию, апоптоз и некроз клетки, а также обеспечивает быстрое затухание Ca^{2+} -опосредованных внутриклеточных сигналов [73, 74].

Помимо СПР, $\sigma 1R$ в составе липидной везикулы локализуются и на наружной поверхности ядерной мембраны. Функциональная роль $\sigma 1R$, расположенных на ядерной мембране (NE) кардиомиоцитов, в настоящее время не ясна. Однако в литературе имеются сообщения о том, что активированные IP3R, встроенные в NE, регулируют активность различных наборов транскрипционных факторов, в частности семейств транскрипционных факторов – фактора усиления миоцитов – 2 (Mef2) и ядерного фактора активированных

T-клеток – NFAT [60]. Семейство транскрипционных факторов Mef2 состоит из 4-х транскрипционных белков: Mef2a, Mef2b, Mef2c и Mef2d, которые являются ключевыми регуляторами экспрессии сердечных генов [75]. Семейство транскрипционных факторов NFAT также состоит из 5-ти транскрипционных белков: NFATc1, NFATc2, NFATc3, NFATc4 и NFAT5, которые принимают активное участие в поддержании гомеостаза ионов Ca²⁺ в кардиомиоцитах, а также регулируют транскрипцию генов, ответственных за экспрессию ростовых факторов [61]. Помимо этого, высказывается предположение о том, что IP3R, встроенные в NE, модулируют трансмембранный ток ионов Ca²⁺ и тем самым защищают ядро от перегрузки ими во время систолы [60]. Кроме того, имеются данные о том, что σ1R контролируют в ядре экспрессию гена антиапоптотического белка Bcl-2 путем активации ядерного транскрипционного фактора κB (NFκB) [76]. Показано, что в условиях стресса СПР увеличение экспрессии σ1R препятствует прогрессированию апоптоза [72].

Говоря о роли σ1R в регуляции/оптимизации функциональной активности клеток, в частности кардиомиоцитов, необходимо отметить, что несмотря на достаточно большой литературный материал, посвященный этой проблеме, многие детали этого процесса остаются далеко не ясными в силу полифункционального влияния σ1R на клеточную функцию самых разнообразных белков и ионных каналов и, как следствие этого, шаперон-опосредованную модуляцию различных внутриклеточных, зачастую не сопряженных между собой, сигнальных путей.

Действительно, к настоящему времени идентифицировано более 50 внутриклеточных белков, с которыми непосредственно взаимодействуют σ1R (рис. 8), в том числе **20 ионных каналов**: (Na⁺ канал [Na_v1.5], Ca²⁺ каналы L- и N-типов [Ca_v1.2 и Ca_v2.2], Ca²⁺ релиз-активированные каналы [CRAC/ ORAI1], 6 K⁺ каналов [K_v1.2; K_v1.3; K_v1.4; K_v1.5; K_v2.1 и hERG или K_v11.1], Ca²⁺ активируемый K⁺ канал [SK3 или KCNN3], кислоточувствительный ионный канал 1a [ASIC1a], зависимый от напряжения анионный канал 2 [VDAC2], 2 изоформы инозитол-трифосфатных рецепторов [IP3R2 и IP3R3], рианодиновые рецепторы 2 типа [RyR2], 3 подтипа N-метил-D-аспартатных рецепторов [NMDAR Glun1, NMDAR Glun2a и NMDAR Glun2b]); **5 G белок-связанных рецепторов** (μ опиоидный рецептор [μOPR], D1 дофаминовый рецептор [D1R], D2 дофаминовый рецептор [D2R], каннабиноидный рецептор 1-го типа

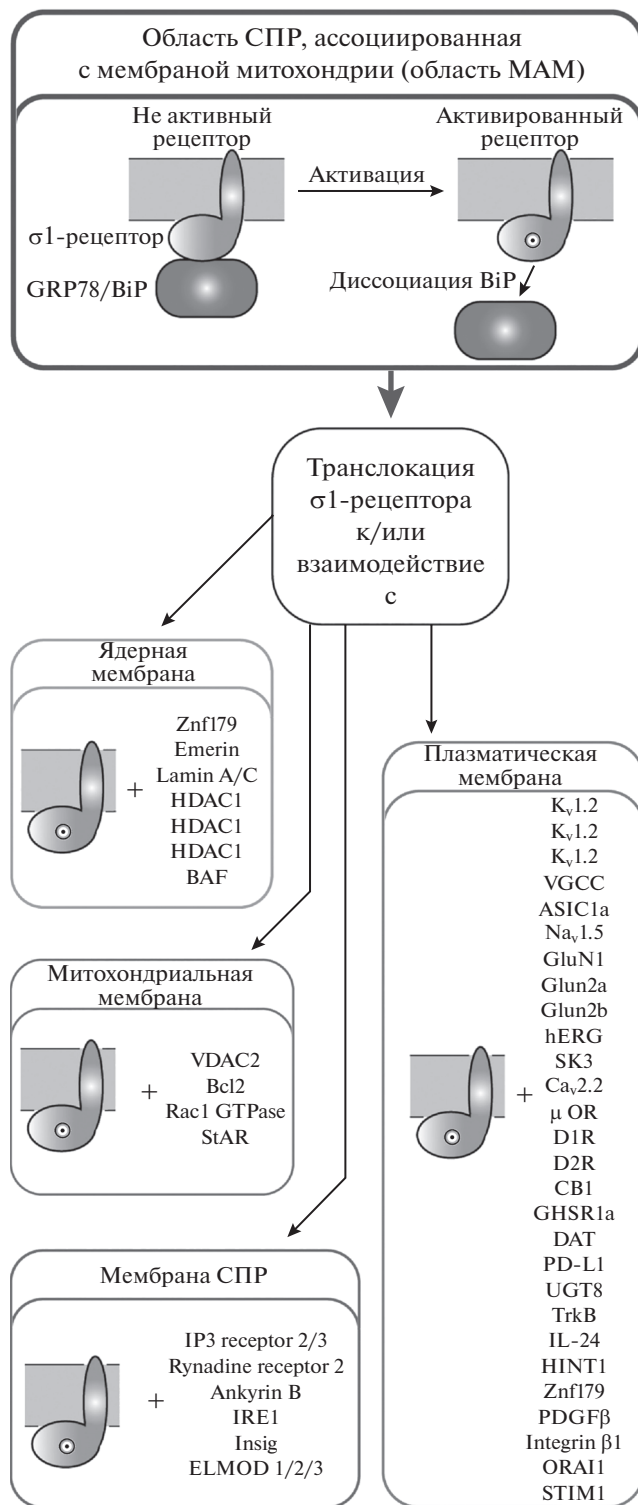


Рис. 8. Внутриклеточные эффекторы σ1R (по [78]).
Объяснения в тексте.

[CB1] и рецептор грелина 1a [GHSR1a]); **26 различных белков** (анкирин B [ANK2], иммуноглобулин-связывающий белок [BiP], транспортер дофамина [DAT], запрограммированный лиганд

смерти 1 [PD-L1 или CD274], цереброзид-синтаза [UGT8], сенсор стресса саркоплазматического ретикула — IRE1, тирозинкиназный рецептор В [BDNF/NT-3], интерлейкин-24 [IL-24], регулятор апоптоза Bcl2, малая GTPase Rac1, гистидин нуклеотид-связывающий белок 1 [HINT1], пинковый белок цинка 179 [Znf179], индуцированный инсулином ген 1 [INSIG1], 3 белка, содержащих домен ELMO [ELMOD1, ELMOD2 и ELMOD3], белок острой стероидной регуляции [StAR], рецептор тромбоцитарного фактора роста β [PDGFR- β], интегрин β 1 [ITGB1], эмерин [EMD], ламин А/С [LMNA], 3 деацетилазы гистонов 1-го класса [HDAC1, HDAC2 и HDAC3], барьер для фактора автоинтеграции 1 [BANF1] и сенсор ионов Ca^{2+} саркоплазматического ретикула [STIM1]) [77, 78].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о значимой роли σ 1R в регуляции функциональной активности кардиомиоцитов: они модулируют/оптимизируют активность трансмембранных потенциалзависимых Na^+ , K^+ и Ca^{2+} каналов, встроенных в клеточную мембрану как кардиомиоцитов, так и нейронов вегетативной нервной системы — интракардиальных ганглиев; стабилизируют наружную мембрану кардиомиоцитов и поддерживают в них гомеостаз ионов Ca^{2+} ; регулируют процессы электромеханического сопряжения кардиомиоцитов и тем самым поддерживают инотропный статус сердечной мышцы; оптимизируют энергообеспечение кардиомиоцитов; обладают свойствами шаперонов; противодействуют стрессу СПР и являются ограничивающим фактором апоптоза; контролируют экспрессию ряда транскрипционных факторов и регулируют активность внутриклеточных сигнальных каскадов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность за помощь в оформлении работы н.с. В.В. Барчукову (ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В.В. Закусова”, Москва).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Martin W.R., Eades C.G., Thompson J.A. et al. The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1976. V. 197. № 3. P. 517.
- Su T.P. Evidence for sigma opioid receptor: binding of [3H]SKF-10047 to etorphine-inaccessible sites in guinea-pig brain // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1982. V. 223. № 2. P. 284.
- Quirion R., Bowen W.D., Itzhak Y. et al. A proposal for the classification of sigma binding sites // *Trends Pharmacol. Sci.* 1992. V. 13. № 3. P. 85.
- Hellewell S.B., Bowen W.D. A sigma-like binding site in rat pheochromocytoma (PC12) cells: decreased affinity for (+)-benzomorphans and lower molecular weight suggest a different sigma receptor form from that of guinea pig brain // *Brain. Res.* 1990. V. 527. № 2. P. 244.
- Hanner M., Moebius F.F., Flandorfer A. et al. Purification, molecular cloning, and expression of the mammalian sigma1-binding site // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1996. V. 93. № 15. P. 8072.
- Kekuda R., Prasad P.D., Fei Y.J. et al. Cloning and functional expression of the human type 1 sigma receptor (hSigmaR1) // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996. V. 229. № 2. P. 553.
- Seth P., Leibach F.H., Ganapathy V. Cloning and structural analysis of the cDNA and the gene encoding the murine type 1 sigma receptor // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997. V. 241. № 2. P. 535.
- Pan Y.X., Mei J., Xu J. et al. Cloning and characterization of a mouse sigma1 receptor // *J. Neurochem.* 1998. V. 70. № 6. P. 2279.
- Seth P., Fei Y.J., Li H.W. et al. Cloning and functional characterization of a sigma receptor from rat brain // *J. Neurochem.* 1998. V. 70. № 3. P. 922.
- Mei J., Pasternak G.W. Molecular cloning and pharmacological characterization of the rat sigma1 receptor // *Biochem. Pharmacol.* 2001. V. 62. № 3. P. 349.
- Hayashi T., Su T.P. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca^{2+} signaling and cell survival // *Cell.* 2007. V. 131. № 3. P. 596.
- Laurini E., Marson D., Fermeglia M., Priol S. 3D homology model of Sigma1 receptor // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017. V. 244. P. 27.
- Gromek K.A., Suchy F.P., Meddaugh H.R. et al. The oligomeric states of the purified sigma-1 receptor are stabilized by ligands // *J. Biol. Chem.* 2014. V. 289. № 29. P. 20333.
- Schmidt H.R., Zheng S., Gurpinar E. et al. Crystal structure of the human sigma receptor // *Nature.* 2016. V. 532. № 7600. P. 527.
- Bhuiyan M.S., Fukunaga K. Targeting sigma-1 receptor signaling by endogenous ligands for cardioprotection // *Expert Opin. Ther. Targets.* 2011. V. 15. № 2. P. 145.
- Середенин С.Б., Воронин М.В. Нейрорецепторные механизмы действия афобазола // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2009. Т. 72. № 1. С. 3.
- Xu J., Zeng C., Chu W. et al. Identification of the PGRMC1 protein complex as the putative sigma-2 receptor binding site // *Nat. Commun.* 2011. V. 2. P. 380.
- Abate C., Niso M., Infantino V. et al. Elements in support of the ‘non-identity’ of the PGRMC1 protein with the sigma2 receptor // *Eur. J. Pharmacol.* 2015. V. 758. P. 16.
- Chu U.B., Mavlyutov T.A., Chu M.L. et al. The sigma-2 receptor and progesterone receptor membrane component 1 are different binding sites derived from independent genes // *EBioMedicine.* 2015. V. 2. № 11. P. 1806.

20. *Alon A., Schmidt H.R., Wood M.D. et al.* Identification of the gene that codes for the σ_2 receptor // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2017. V. 114. № 27. P. 7160.
21. *Bouchard P., Quirion R.* [3H]1,3-di(2-tolyl)guanidine and [3H](+)pentazocine binding sites in the rat brain: autoradiographic visualization of the putative sigma1 and sigma2 receptor subtypes // Neuroscience. 1997. V. 76. № 2. P. 467.
22. *Hellewell S.B., Bruce A., Feinstein G. et al.* Rat liver and kidney contain high densities of sigma 1 and sigma 2 receptors: characterization by ligand binding and photoaffinity labeling // Eur. J. Pharmacol. 1994. V. 268. № 1. P. 9.
23. *Monassier L., Manoury B., Bellocq C. et al.* Sigma(2) Receptor ligand-mediated inhibition of inwardly rectifying K(+) channels in the heart // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007. V. 322. № 1. P. 341.
24. *Schmidt H.R., Kruse A.C.* The Molecular Function of σ Receptors: Past, Present, and Future // Trends Pharmacol. Sci. 2019. V. 40. № 9. P. 636.
25. *Van Waarde A., Rybczynska A.A., Ramakrishnan N.K. et al.* Potential applications for sigma receptor ligands in cancer diagnosis and therapy // Biochim. Biophys. Acta. 2015. V. 1848. № 10. Pt. B. P. 2703.
26. *Seth P., Leibach F.H., Ganapathy V.* Cloning and structural analysis of the cDNA and the gene encoding the murine type 1 sigma receptor // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997. V. 241. № 2. P. 535.
27. *Prasad P.D.* Exon-intron structure, analysis of promoter region, and chromosomal localization of the human type 1 sigma receptor gene // J. Neurochem. 1998. V. 70. № 2. P. 443.
28. *Brune S.* The sigma enigma: in vitro/in silico site-directed mutagenesis studies unveil σ_1 Receptor ligand binding // Biochemistry. 2014. V. 53. № 18. P. 2993.
29. *Su T.P., Hayashi T., Maurice T. et al.* The sigma-1 receptor chaperone as an inter-organellar signaling modulator // Trends Pharmacol. Sci. 2010. V. 31. № 12. P. 557.
30. *Hayashi T., Su T.P.* The potential role of sigma-1 receptors in lipid transport and lipid raft reconstitution in the brain: implication for drug abuse // Life Sci. 2005. V. 77. № 14. P. 1612.
31. *Hayashi T., Su T.P.* Regulating ankyrin dynamics: Roles of sigma-1 receptors // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2001. V. 98. № 2. P. 491.
32. *Mavlyutov T.A., Yang H., Epstein M.L. et al.* APEX2-enhanced electron microscopy distinguishes sigma-1 receptor localization in the nucleoplasmic reticulum // Oncotarget. 2017. V. 8. № 31. P. 51317.
33. *Hayashi T., Fujimoto M.* Detergent Resistant microdomains determine the localization of sigma-1 receptors to the endoplasmic reticulum-mitochondria junction // Mol. Pharmacol. 2010. V. 77. № 4. P. 517.
34. *Hayashi T., Su T.P.* Subcellular Localization and Intracellular Dynamics of Sigma-1 Receptors / Sigma Receptors: Chemistry, Cell Biology and Clinical Implications // Eds.: Su T.-P., Matsumoto R.R., Bowen W.D. Springer: New York, NY, USA, 2007. P. 151.
35. *Katz J.L., Hong W.C., Hiranita T., Su T.P.* A role for sigma receptors in stimulant self-administration and addiction // Behav. Pharmacol. 2016. V. 27. № 2–3 (Spec Issue). P. 100.
36. *Hayashi T., Su T.P.* Sigma-1 receptors (sigma(1) binding sites) form raft-like microdomains and target lipid droplets on the endoplasmic reticulum: roles in endoplasmic reticulum lipid compartmentalization and export // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003. V. 306. № 2. P. 718.
37. *Schroder M., Kaufman R.J.* The mammalian unfolded protein response // Annu. Rev. Biochem. 2005. V. 74. P. 739.
38. *Kourrich S., Su T.P., Fujimoto M., Bonci A.* The sigma-1 receptor: roles in neuronal plasticity and disease // Trends Neurosci. 2012. V. 35. № 12. P. 762.
39. *Tsai S.A., Su T.P.* Sigma-1 Receptors Fine-Tune the Neuronal Networks // Adv. Exp. Med. Biol. 2017. V. 964. P. 79.
40. *Palmer C.P., Aydar E., Jackson M.B.* σ Receptor modulation of ion channels / Sigma Receptors: Chemistry, Cell Biology, and Clinical Implications // Eds. Matsumoto R., Bowen W.D., Su T.P. New York, NY: Kluwer Acad, 2007. P. 127.
41. *Aydar E., Palmer C.P., Klyachko V.A., Jackson M.B.* The sigma receptor as a ligand-regulated auxiliary potassium channel subunit // Neuron. 2002. V. 34. № 3. P. 399.
42. *Johannessen M.A., Ramachandran S., Riemer L.* Voltage-gated sodium channel modulation by sigma receptors in cardiac myocytes and heterologous systems // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2009. V. 296. № 5. P. 1049.
43. *Zhang H., Katnik C., Cuevas J.* Sigma receptor activation inhibits voltage-gated sodium channels in rat intracardiac ganglion neurons // Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol. 2009. V. 2. № 1. P. 1.
44. *Soriani O., Foll F. Le, Galas L.* The sigma-ligand (+)-pentazocine depresses M current and enhances calcium conductances in frog melanotrophs // Am. J. Physiol. 1999. V. 277. № 1. Pt. 1. P. E73.
45. *Nerbonne J.M.* Molecular basis of functional myocardial potassium channel diversity // Card. Electrophysiol. Clin. 2016. V. 8. № 2. P. 257.
46. *Wilke R.A., Lupardus P.J., Grandy D.K. et al.* K⁺ channel modulation in rodent neurohypophysial nerve terminals by sigma receptors and not by dopamine receptors // J. Physiol. 1999. V. 517. Pt 2. P. 391.
47. *Crottès D., Martial S., Rapetti-Mauss R. et al.* Sig1R protein regulates hERG channel expression through a post-translational mechanism in leukemic cells // J. Biol. Chem. 2011. V. 286. № 32. P. 27947.
48. *Zhang H., Cuevas J.* Sigma Receptor activation blocks potassium channels and depresses neuroexcitability in rat intracardiac neurons // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005. V. 313. № 3. P. 1387.
49. *Tchedre K.T., Huang R.Q., Dibas A.* Sigma-1 receptor regulation of voltage-gated calcium channels involves a direct interaction // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008. V. 49. P. 4993.
50. *Zhang H., Cuevas J.* Sigma receptors inhibit high-voltage-activated calcium channels in rat sympathetic and parasympathetic neurons // J. Neurophysiol. 2002. V. 87. № 6. P. 2867.

51. *Takebayashi M., Hayashi T., Su T.P.* Sigma-1 receptors potentiate epidermal growth factor signaling towards neuriteogenesis in PC12 cells: potential relation to lipid raft reconstitution // *Synapse*. 2004. V. 53. № 2. P. 90.
52. *Li Y.C., Park M.J., Ye S.K. et al.* Elevated levels of cholesterol-rich lipid rafts in cancer cells are correlated with apoptosis sensitivity induced by cholesterol-depleting agents // *Am. J. Pathol.* 2006. V. 168. № 4. P. 1107.
53. *Wu Z., Bowen W.D.* Role of sigma-1 receptor C-terminal segment in inositol 1,4,5-trisphosphate receptor activation: constitutive enhancement of calcium signaling in MCF-7 tumor cells // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. № 42. P. 28198.
54. *Mikoshiha K.* IP3 receptor/Ca²⁺ channel: from discovery to new signaling concepts // *J. Neurochem.* 2007. V. 102. № 5. P. 1426.
55. *Prole D.L., Taylor C.W.* Structure and Function of IP3 Receptors // *Cold Spring Harb. Perspect Biol.* 2019. V. 11. № 4. P. a035063.
56. *Ryskamp D.A., Korban S., Zhemkov V. et al.* Neuronal Sigma-1 Receptors: Signaling Functions and Protective Roles in Neurodegenerative Diseases // *Front. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 862.
57. *Sharp A.H., Nucifora F.C., Jr., Blondel O. et al.* Differential cellular expression of isoforms of inositol 1,4,5-triphosphate receptors in neurons and glia in brain // *J. Comp. Neurol.* 1999. V. 406. № 2. P. 207.
58. *Tagashira H., Bhuiyan M.S., Fukunaga K.* Diverse regulation of IP3 and ryanodine receptors by pentazocine through $\sigma 1$ Receptor in cardiomyocytes // *Am. J. Physiol. – Heart Circulat. Physiol.* 2013. V. 305. № 8. P. 1201.
59. *Fill M., Copello J.A.* Ryanodine receptor calcium release channels // *Physiol Rev.* 2002. V. 82. № 4. P. 893.
60. *Hohendanner F., McCulloch A.D., Blatter L.A., Michailova A.P.* Calcium and IP3 dynamics in cardiac myocytes: experimental and computational perspectives and approaches // *Front. Pharmacol.* 2014. V. 5. P. 35.
61. *Bootman M.D., Fearnley C., Smyrniak I. et al.* An update on nuclear calcium signaling // *J. Cell. Sci.* 2009. V. 122. № 14. P. 2337.
62. *Amador F.J., Stathopoulos P.B., Enomoto M., Ikura M.* Ryanodine receptor calcium release channels: lessons from structure-function studies // *FEBS J.* 2013. V. 280. № 21. P. 5456.
63. *Harzheim D., Movassagh M., Foo R.S. et al.* Increased InsP3Rs in the junctional sarcoplasmic reticulum augment Ca²⁺ transients and arrhythmias associated with cardiac hypertrophy // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2009. V. 106. № 27. P. 11406.
64. *Marx S.O., Gaburjakova J., Gaburjakova M. et al.* Coupled gating between cardiac calcium release channels (ryanodine receptors) // *Circ. Res.* 2001. V. 88. № 11. P. 1151.
65. *Dudek J., Benedix J., Cappel S. et al.* Functions and pathologies of BiP and its interaction partners // *Cell. Mol. Life Sci.* 2009. V. 66. № 9. P. 1556.
66. *Ela C., Barg J., Vogel Z. et al.* Sigma receptor ligands modulate contractility, Ca⁺⁺ influx and beating rate in cultured cardiac myocytes // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994. V. 269. № 3. P. 1300.
67. *Fialova K., Krizanova O., Jarkovsky J., Novakova M.* Apparent desensitization of the effects of sigma receptor ligand haloperidol in isolated rat and guinea pig hearts after chronic treatment // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2009. V. 87. № 12. P. 1019.
68. *Novakova M., Sedlakova B., Sirova M. et al.* Haloperidol increases expression of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptors in rat cardiac atria, but not in ventricles // *Gen. Physiol. Biophys.* 2010. V. 29. № 4. P. 381.
69. *Stracina T., Slaninova I., Polanska H. et al.* Long-term haloperidol treatment prolongs qt interval and increases expression of sigma 1 and IP3 receptors in guinea pig hearts // *Tohoku J. Exp. Med.* 2015. V. 236. № 3. P. 199.
70. *Mortl D., Agneter E., Krivanek P. et al.* Dual rate-dependent cardiac electrophysiologic effects of haloperidol. Slowing of intraventricular conduction and lengthening of repolarization // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2003. V. 41. P. 870.
71. *Patron M., Raffaello A., Granatiero V. et al.* The mitochondrial calcium uniporter (MCU): molecular identity and physiological roles // *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. № 15. P. 10750.
72. *Mammucari C., Patron M., Granatiero V., Rizzuto R.* Molecules and roles of mitochondrial calcium signaling // *Biofactors.* 2011. V. 37. № 3. P. 219.
73. *De Stefani D., Rizzuto R., Pozzan T.* Enjoy the Trip: Calcium in Mitochondria Back and Forth // *Annu. Rev. Biochem.* 2016. V. 85. P. 161.
74. *Marchi S., Patergnani S., Missiroli S. et al.* Mitochondrial and endoplasmic reticulum calcium homeostasis and cell death // *Cell Calcium.* 2018. V. 69. P. 62.
75. *Anderson C.M., Hu J., Thomas R.* Cooperative activation of cardiac transcription through myocardin bridging of paired MEF2 sites // *Development.* 2017. V. 144. № 7. P. 1235.
76. *Meunier J., Hayashi T.* Sigma-1 receptors regulate Bcl-2 expression by reactive oxygen species-dependent transcriptional regulation of nuclear factor kappa B // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010. V. 332. № 2. P. 388.
77. *Soriani O., Rapetti-Mauss R.* Sigma 1 receptor and ion channel dynamics in cancer / *Sigma Receptors: Their Role in Disease and as Therapeutic Targets* // Eds. Smith S.B., Su T.P. Springer Int. Publish. AG, 2017. P. 63.
78. *Schmidt H.R., Kruse A.C.* The molecular function of σ receptors: Past, present, and future // *Trends Pharmacol. Sci.* 2019. V. 40. № 9. P. 636.

**The Role of Sigma-1 Receptors in the Heart Activities Regulation.
Part 1. The Structure, Localization and Functional Activity
of Sigma-1 Receptors in Cardiomyocytes**

S. A. Kryzhanovskii^a, *, I. A. Miroshkina^a

^aZakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

**E-mail: sak-538@yandex.ru*

The first part of the review examines in detail the structure of sigma-1 receptors, the characteristics of the intracellular localization and translocation. The presented literature data indicates that sigma-1 receptors that are a part of the so-called “lipid droplet”, are not only stationary on the outer membrane of the sarcoplasmic reticulum, but translocate to the inner surface of the cell membrane and/or to the outer membrane of the cell nucleus. The role of sigma-1 receptors in the regulation of the functional activity of cardiomyocytes is also examined in detail.

Keywords: sigma-1 receptors, chaperones, sarcoplasmic reticulum, IP3 Receptors type 3, ryanodine receptors type 2, Ca²⁺ ions.