

УДК 612.017.2

Ca-КАНАЛЫ, УПРАВЛЯЕМЫЕ КАЛЬЦИЕВЫМ ДЕПО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© 2020 г. В. И. Циркин^{a, b, *}, Е. Н. Сизова^{c, **}

^aВятский государственный университет, Киров, Россия

^bКазанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

^cКировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

*e-mail: esbartsirkin@list.ru

**e-mail: cizovahelena@mail.ru

Поступила в редакцию 22.07.2019 г.

После доработки 08.10.2019 г.

Принята к публикации 10.10.2019 г.

В обзоре представлены результаты анализа литературы о Ca-каналах, управляемых кальциевым депо (*SOC*-каналы). Рассматриваются вопросы об истории развития учения о кальциевых каналах, управляемых кальциевым депо, характеризуются разновидности Ca-каналов. Обсуждается причастность *SOC*-каналов к формированию патологии и их роль в эффектах ряда биологически активных веществ.

Ключевые слова: кальциевые каналы, кальциевое депо

DOI: 10.31857/S0301179820020101

ВВЕДЕНИЕ

Ионы Ca^{2+} играют важную роль в возбудимых (нейронах, скелетно-мышечных волокнах, кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках, гормон-продуцирующих клетках) и невозбудимых (клетках крови, печени, жировой ткани, костной ткани и др.) клетках и тканях. Они поступают в цитозоль из внешней среды и внутриклеточных кальциевых депо. Основная часть внутриклеточных ионов Ca^{2+} депонируется в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР), а в мышечных клетках – саркоплазматическом ретикулуме (СР). При необходимости ионы Ca^{2+} выходят из ЭР (СР) в цитозоль и используются, например, для инициации сокращения. Ионы Ca^{2+} выходят из ЭР при активации Ca-каналов мембраны СР, например, ИТФ₃-чувствительных каналов и/или рианодин-чувствительных каналов, что приводит к истоще-

нию их запасов в депо. Ca-насосы мембраны ЭР (СР) или *SERCA* активным транспортом вносят ионы Ca^{2+} из цитозоля в полость ЭР (СР) для восстановления их содержания внутри ЭР или СР, но этого в ряде случаев оказывается недостаточным. Оказалось, что имеются специальные белки, выполняющие функцию Ca-каналов, по которым ионы Ca^{2+} поступают в цитозоль из внеклеточного пространства, затем с помощью *SERCA* вносятся в полость ЭР (СР) и восстанавливают запасы кальция до требуемого уровня. Это депоуправляемые Ca-каналы, или store-operated Ca^{2+} channels [76], или store-operated Ca^{2+} channels, или *SOCs* [27, 55], или store-operated Ca^{2+} (SOC) channels [64, 65], или store-operated calcium channel, или *SOC* [42], или store-operated calcium (*SOC*) channel [6, 70], или store-operated channels, или *SOCs* [11, 81], или *SOC* channels [21]. В русскоязычной литературе – это депо-управляемые катионные (*SOC*) каналы [3]. Первоначально они назывались как Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} channels, или *CRAC* channel [80, 81, 89], или Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} (*CRAC*) channels т.е. Ca^{2+} -каналы, регулируемые высвобождением Ca^{2+} из внутренних депо [23, 79], или store-operated Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} (*CRAC*) channels [60], или store-release-activated channel, или *CRAC* [83], или *CRAC* channel [6, 54, 55, 57, 64], или *CRAC* ion channels [17], реже как

Сокращения: АТФ – аденозинтрифосфорная кислота; БАВ – биологически активные вещества; ДАГ – диацилглицерол; ИТФ₃ – инозитол 1,4,5-трифосфат; ПЦР – полимеразно-цепная реакция; СР – саркоплазматический ретикулум; ЭР – эндоплазматический ретикулум; АРВ – aminoethylidiphenyl borinate; ССЕ – sarcoptative Ca^{2+} entry; *CRAC* – Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} channels; ELA – Ehrlich Lettre Ascites; NMDA – N-метил-D-аспаратат; SCID – severe combined immunodeficiency; *SERCA* – sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase; *SOC* – store-operated Ca^{2+} ; *SOCE* – store-operated calcium entry; *STIM* – stromal interacting molecule; *TRP* – transient receptor potential; *TRPC* – transient receptor potential channel-related.

каналы емкостного входа, *capacitative Ca²⁺ entry channels*, или *CCE1* [67].

Процесс входа ионов Ca^{2+} внутрь клетки по этим каналам называется как вход по каналам, управляемым кальциевым депо, или *Store-operated calcium entry*, или *SOCE*. Употребляется также термины *Ca²⁺ stores activates Ca²⁺ influx* [54], *store-operated Ca²⁺ influx* [23, 89], *SOC entry* [21], *Ca²⁺-store-depletion-triggered Ca²⁺ influx*, или *Ca²⁺-store-depletion-mediated Ca²⁺influx*, *SOC influx* [64]. В отечественной литературе – депо-управляемый кальциевый вход, или *SOCE* [2]. Используя термины как *capacitative Ca²⁺ entry*, или *CCE*, т.е. емкостный вход ионов Ca^{2+} [9, 11, 45, 54, 67, 76, 82] или *capacitative calcium entry*, или *CCE* [42, 58, 61], либо *Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ (CRAC) channel activation* [54, 70, 84].

Кальциевые токи, обусловленные вхождением ионов Ca^{2+} по каналам, управляемым кальциевым депо, обозначили как *Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ current* или I_{CRAC} [54, 64, 70, 81], или *calcium release-activated calcium (CRAC) currents*, или *CRAC current* [23, 57, 60, 64], или *store-operated CRAC current*, или I_{CRAC} [57, 67], или *inward current calcium release activated current*, или *CRAC* [45], или *Ca²⁺-release-activated Ca²⁺ (CRAC) signaling*, или *CRAC-mediated Ca²⁺ signaling* [81], или *Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ (CRAC) channel activity* [89]. Реже употребляется термин I_{SOCE} [2].

Функцию входа ионов Ca^{2+} из среды в цитозоль выполняют три типа белка: *TRP* – транзиторный рецепторный потенциал (*transient receptor potential*), *Orai* и *STIM*. В разных клетках могут экспрессироваться разновидности *TRP* – *TRPC1*, ..., *TRPC7*, разновидности *Orai*, в том числе *Orai1*-, *Orai2*- и *Orai3*-каналы, а также разновидности *STIM* – *STIM1* и *STIM2*.

В покое эти белки-каналы неактивны, а в период опустошения ЭР (СР) они активируются, и ионы Ca^{2+} поступают в цитозоль, а затем с помощью *SERCA*, переносятся в полость ЭР (СР). Предполагают, что в активации *TRP*-, *Orai*- и *STIM*-каналов участвует некий мобильный фактор из опустошенного кальциевого депо [65]. На его роль выдвигались многие факторы, способные модулировать Са-каналы: G-белки, ингибируемые коклюшным токсином, малые G-белки, cGMP, различные липиды, протеинкиназы и другие вещества [65]. Наиболее интересным представлялся фактор входа Ca^{2+} -СІФ лимфоцитов. Этот фосфорилированный анион индуцирует вход ионов Ca^{2+} в Т-лимфоцитах, макрофагах и фибробластах. Предполагали, что СІФ высвобождается или образуется во внутриклеточных пулах при их опустошении. Но в настоящее время признано, что активация *TRP*-каналов происхо-

дит с участием белка – *STIM1*. Этот белок находится в мембране ЭР (СР) как Са-сенсор. При снижении содержания ионов Ca^{2+} в ЭР (СР) белок меняет свою конформацию и диффундирует вместе с мембраной ЭР (СР) к плазматической мембране, где соединяется с *TRP*- и/или с *Orai*-и/или *STIM2*-каналом и за счет контакта типа “белок–белок” и активирует эти белки, т.е. способствует входу ионов Ca^{2+} из внеклеточной среды в цитозоль.

История открытия SOC-каналов. Гипотеза существования Са-каналов, управляемых кальциевым депо, впервые была выдвинута Casteels, Droogmans в 1981 г. [13]. По обменным характеристикам кальциевых депо, чувствительных к норадреналину, в гладкомышечных клетках ушной артерии кролика установлено, что норадреналин повышал тонус сегментов ушной артерии, но этот эффект не блокировался блокаторами Са-каналов, в том числе препаратом D600 и никардипином, т.е. эффект не связан с входом ионов Ca^{2+} из внеклеточной среды. Однако тонус, вызванный норадреналином, блокировался ионами Mn^{2+} . Косвенно это означало, что этот тонус обусловлен высвобождением кальция из кальциевого депо. Замеры выхода меченного ^{45}Ca из кальциевого депо подтвердили это. После истощения запасов кальция в депо содержание в нем ионов Ca^{2+} восстанавливалось, и чем выше была концентрация ионов Ca^{2+} в среде, тем выше была скорость восстановления. Гиперкалиевый раствор (140 мМ KCl) также вызывал сокращение, но оно блокировалось блокаторами Са-каналов, в том числе препаратом D600 и никардипином, а также ионами Mn^{2+} . Следовательно, этот вид сокращения обусловлен входом ионов Ca^{2+} из среды. Входящие ионы Ca^{2+} пополняли запасы этих ионов в кальциевом депо. При этом ионы Mn^{2+} блокировали заполнение депо ионами Ca^{2+} . В интактной мышце ионы Ca^{2+} , вошедшие в миоциты из среды, заполняли кальциевое депо, а скорость этого заполнения была тем выше, чем выше концентрация кальция в среде. Блокаторы Са-каналов (препарат D600 и никардипин) не блокировали заполнение кальциевого депо ионами Ca^{2+} . Скорость заполнения кальциевого депо после его истощения была гораздо выше в обычных условиях, чем в бескальциевой среде, а степень заполнения кальциевого депо зависела от концентрации ионов Ca^{2+} в среде. Переход ионов Ca^{2+} из среды в депо идет по особым путям, которые не блокировались классическими блокаторами Са-каналов. Авторы предположили, что в физиологических условиях наполнение кальциевого депо ионами Ca^{2+} происходило путем прямой связи между кальциевым депо и внеклеточной средой, т.е. в мембране есть специализированные Са-ка-

налы, которые позволяют ионами Ca^{2+} из внеклеточной среды непосредственно переходить в СР. Так была постулирована гипотеза о наличии специальных Ca-каналов, управляемых кальциевым депо, или емкостных каналов для кальциевого депо.

Putney et al. [61] предположили, что после высвобождения кальция из ЭР и других чувствительных к гормонам эндогенных Ca-хранилищ, их последующее заполнение происходило не только за счет обратного транспорта кальция из цитоплазмы АТР-азами, т.е. с помощью Ca-насоса, но и при прямом поступлении внеклеточного кальция. При этом образовывался физический контакт между плазматической мембраной и мембраной внутриклеточных кальциевых депо. В месте контакта образовывалась пора, через которую и пополнялись запасы кальция в этих депо. Необходимым условием активации входа ионов Ca^{2+} по такому механизму являлось опустошение кальциевого депо.

Все это инициировало поиск каналов, обеспечивающих восстановление запасов ионов Ca^{2+} в ЭР (СР) и в других внутриклеточных хранилищах. Первыми были открыты каналы TRP в фоторецепторных клетках *Drosophila* и в клетках млекопитающих, а затем – каналы *Orai* и *STIM*.

Депоуправляемые Ca-каналы, т.е. семейство SOC (в том числе TRP-, STIM- и Orai-каналы) ингибировались ионами лантана (La^{3+}), или лантанидами [11, 26, 30, 73], ионами гадолиния, или Gd^{3+} [10, 34, 48, 69], ионами марганца, или Mn^{2+} [13], 2-аминоэтоксифенил боратом (2-aminoethoxydiphenyl borate, 2-АПВ [10, 29, 44, 49, 66], 2-аминоэтилдифенил боринатом, или 2-aminoethylidiphenyl borinate, или 2-АПВ [34, 41], препаратом SKF-96365 [11, 25, 41, 69], препаратом Puz3 [34, 66], метил-бета-циклодекстрином [26], препаратом МК801 как неконкурентным блокатором глутаматных NMDA-рецепторов [88], неселективным блокатором протеинкиназы С хелеритрином [27], селективным блокатором изоформы дельта протеинкиназы С роттлерином [27], препаратом ML-9 как ингибитором киназы легкой цепи миозина [29], препаратом EVP4593 как структурным аналогом хиназолина [2], наночастицами ZnO до 20 нм [81].

Блокаторы Ca-каналов семейства SOC были использованы в опытах с фоторецепторами дрозофилы [30], культурой клеток яичника китайского хомячка [81], культурой клеток НЕК293, т.е. клеток почки эмбриона человека [26], культурой клеток Ehrlich Lettre Ascites, или ELA [41], культурой клеток рака ротовой полости линии ОС2 [14], нейтрофилами человека [66], Т-лимфоцитами человека [88], нейронами коры мозга мышшей [11] и крысы [29], нейронами гиппокампа [49], клетками нейроblastомы человека линии

SK-N-SH и шипиковыми нейронами стриатума мышцы, или MSN [2], а также с миоцитами мочевого пузыря морской свинки [44], аорты крысы [10, 34] и быка [10], легочной артерии кролика [25], дыхательных путей крысы [27], ушной артерии кролика [13], матки небеременных [48] и беременных женщин [48, 69, 73].

TRP-каналы первоначально были обнаружены у плодовой мушки дрозофилы еще в 1969 году Cozens, Manning [30, 45, 47]. Свое название они получили от английского выражения “transient receptor potential”, т.е. транзиторный рецепторный потенциал. Так был назван ген плодовой мушки (дрозофилы), при отсутствии или при мутации которого в ее фоторецепторе в ответ на его освещение вместо постоянного рецепторного потенциала, длительность которого у дикого вида соответствует длительности светового воздействия, генерируется лишь кратковременный (транзиторный) потенциал несмотря на продолжающееся воздействие света. При этом мутанты в Т-образном лабиринте при низкой освещенности вели себя правильно, т.е. как и дрозофилы дикого типа (“положительно”), а при высокой освещенности вели себя как слепые. Этот ген, как оказалось, контролирует синтез Ca-канала, активность которого управляется кальциевым депо. Именно наличие такого канала обеспечивает генерацию постоянного рецепторного потенциала при освещении фоторецептора дрозофилы. Природа белка, синтез которого контролировался геном TRP, была установлена в 1989 году Montell, Rubin [47]. Этот белок состоит из 1275 аминокислот, имеет 8 трансмембранных доменов и является Ca-каналом фоторецептора. В 1992 году Hardie, Minke [30] доказали, что белок, синтез которого контролируется геном TRP, является Ca-каналом. До воздействия света этот канал находится в закрытом состоянии. При действии света в фоторецепторе с участием фосфолипазы С образуется инозитолтрифосфат (ИТФ₃), который высвобождает ионы Ca^{2+} из ЭР. Это повышает уровень ионов Ca^{2+} в цитозоле и вызывает начальную часть рецепторного потенциала. При продолжающемся воздействии света в результате опустошения ионов Ca^{2+} в ЭР происходит активация белка TRP, т.е. активация Ca-каналов, что и создает условие для поддержания рецепторного потенциала в фоторецепторе. У мутантных дрозофил фоторецептор отвечал на свет не постоянной деполяризацией, а транзиторной, т.е. быстро проходящей, так как у мутанта отсутствует этот светочувствительный Ca-канал. Они же показали [30], что ионы лантана La^{3+} в опытах с фоторецепторами дикого типа дрозофилы селективно блокирует TRP-канал. В результате этого в условиях освещения постоянный ответ (постоянная деполяризация) пре-

вращалась в транзиторный ответ, т.е. в ответ, который наблюдается у *TRP*-мутанта.

В 1995 г. вышли работы, где описывался белок, подобный по строению и свойствам *TRP*-белку дрозофилы [82, 91]. В частности, Wes [82] сообщили о клонировании гена человека, контролирующего синтез белка, похожего на белок канала *TRP* дрозофилы. Этому белку была присвоена аббревиатура *hTRPC1*. У многих позвоночных и беспозвоночных производство в клетках инозитол-1,4,5-фосфата порождало двухфазный Ca^{2+} -сигнал, т.е. повышение уровня ионов Ca^{2+} в цитозоле. Первая фаза обусловлена выходом в цитозоль ионов Ca^{2+} из внутриклеточных кальциевых депо (как правило, из ЭР), а вторая фаза возникала из-за того, что истощение запасов кальция в кальциевом депо активировало Ca -каналы плазматической мембраны, через которые в цитозоль, а затем и в ЭР дополнительно входят ионы Ca^{2+} , т.е. происходит депоуправляемый вход ионов Ca^{2+} (*store-operated Ca^{2+} entry*, или *SOCE*), или емкостной вход Ca^{2+} (*capacitative Ca^{2+} entry*). Активация этих каналов не была связана с деполяризацией, т.е. это не потенциалуправляемые или агониступравляемые каналы. Однако, что такое каналы, управляемые кальциевым депо (*SOC*), было не ясно. Используя свой опыт исследования гена и белка *TRP* дрозофилы группа Монтелла [47] показала, что белок *hTRPC1* на 40% идентичен *TRP* дрозофилы, но в нем не было заряженных остатков в S4 трансмембранной области, которая во многих потенциалзависимых каналах являлась датчиком мембранного потенциала. У плодов человека экспрессия *TRPC1* наиболее выражена в головном мозге, а у взрослых — в сердце, головном мозге, семенниках и яичниках. *TRPC1* — представитель семейства белков *TRP*. Работы последующих лет, с одной стороны подтвердили выводы авторов, а с другой, указали, что не все белки семейства *TRP* являются кальциевыми депоуправляемыми катионными каналами. Группа исследователей [91], руководимая Бирнбаумером, в 1995 году сообщила о выделении в тканях человека гена и белка *hTRP-1*. Белок состоял из 793 аминокислотных остатков. На 37% он был идентичен и на 62% подобен *TRP* дрозофилы. Он экспрессировался во многих тканях человека, но особенно в яичниках, яичках, сердце и мозге. Авторы предположили, что этот белок выполняет функцию депоуправляемого Ca -канала, т.е. принадлежал к семейству *SOC*. В 1996 г. Minke, Seelinger [45] подтвердили результаты исследования Wes et al. [82] и Zhu et al. [91] и также предположили, что белок *TRP* у млекопитающих может быть одним из кальциевых каналов плазматической мембраны, который обеспечивает вход ионов Ca^{2+} в ЭР и другие кальциевые депо после снижения ниже нормы ионов Ca^{2+} в депо, т.е. после ис-

тощения кальциевого депо. В последующем *TRP*-каналы были найдены у позвоночных, в том числе у млекопитающих, где они экспрессированы во многих типах клеток и тканей [4, 5, 7, 10, 15, 18, 19, 25, 27, 28, 44, 48, 63, 69, 75, 82, 83, 91] и представлены 28 [46, 62, 87], или даже 30 разновидностями [56]. При этом каждому подсемейству присвоена аббревиатура (*TRP*) с добавлением как правило еще одного символа. Например, канал *TRPC* — это *TRP*-каналы канонические или классические (*C-canonical* или *classic*), т.е. *transient receptor potential classic*. В настоящее время наиболее изучены *TRPC*-каналы, представленные 7 подтипами (*TRPC-1*, ..., *TRPC-7*). По мнению одних исследователей *TRPC*-каналы млекопитающих — это Ca -каналы, управляемые кальциевым депо [2, 6, 17–19, 25–27, 37, 40, 41, 46, 48, 49, 58, 68, 76, 85, 90, 91]. Но, по мнению других авторов *TRPC*-каналы — это Ca - или Na -каналы, управляемые агонистами [5, 10, 15, 33, 37, 40, 52, 67, 72, 75, 78, 84, 86, 89, 90]. Ряд авторов считают, что *TRPC*-каналы управляются и кальциевым депо, и рецепторами. Среди них *TRPC1*- [6, 36, 41], *TRPC4*- [17, 46, 58] и *TRPC5*-каналы [37, 58].

Современная классификация *TRP*-каналов млекопитающих. *TRP*-каналы — это группа тетрамерных катионных Ca - или Na -каналов плазматической мембраны многих клеток человека и животных [17].

У дрозофил известно два вида *TRP* фоторецепторов — собственно *TRP* [30, 45, 47] и *TRPL* [82, 91]. Оба канала участвуют в фототрансдукции, т.е. обеспечении преобразования воздействия фотонов в рецепторный потенциал. Именно *TRP* дрозофилы дал название подобным белкам клеток млекопитающих.

У млекопитающих известно около 20 [17], либо 28 [46, 62, 87], или даже 30 [56] *TRP*-каналов со структурными сходствами друг с другом. В частности, по Montell et al. [46], эти белки гомологичны на 90%, хотя свойства у них разные.

Предложено [46, 62, 87] все семейство белков *TRP* разделить на 6 подсемейств: 1) *TRPC* (*canonical*, канонические или классические), 2) *TRPV* (*vanilloid*, ваниллоидные), 3) *TRPM* (*melastatin*, меластатиновые), 4) *TRPP* (*polycystin*, полицистиновые), 5) *TRPML* (*mucoipin*, муколипиновые), 6) *TRPA* (*ankyrin*, анкириновые). Предложено [17, 56] добавить 7-е подсемейство — белок *TRPN*, или *Drosophila NOMPC*. По гомологии последовательностей все *TRP*-каналы подразделены на 3 подсемейства — *TRPCx* (или короткие), *TRPVx* (ваниллоидные или *osm-9-like*) и *TRPMx* (длинные, или меластатиновые). При этом наиболее характерные сегменты (домены) для каждого из трех подсемейств локализованы вдоль С-терминального конца, тогда как наиболее законсер-

вированные области находятся в домене S6 – по-рообразующей части канала.

Подсемейство TRPV-каналов содержит 6 членов (*TRPV1*, ..., *TRPV6*). Они выявлены в нейронах и в ГМК висцеральных органов (*TRPV1*). Каналы *TRPV1–TRPV4* являются неселективными кальциевыми каналами, активируемыми температурой и другими внешними стимулами [46, 62, 87].

Подсемейство TRPM-каналов. Меластатин (*mela-statin*) – ген, экспрессируемый в меланоцитах и участвующий в развитии немеланоцитов. Подсемейство *TRPM*-каналов содержит 8 членов, они содержат серин-треониновые протеинкиназы. Каналы экспрессированы в нейронах и других клетках. При этом *TRPM3*, *TRPM6* и *TRPM7* являются высокопроницаемыми как для ионов Ca^{2+} и для ионов Mg^{2+} , в то время как *TRPM4*- и *TRPM5*-каналы непроницаемы для ионов Ca^{2+} . Подсемейство каналов *TRPM* разделяют на 4 группы по их гомологии: *TRPM1/3*, *TRPM2/8*, *TRPM4/5*, *TRPM6* [46, 62, 87].

Подсемейство TRPP-каналов содержит 8 изоформ, из которых каналами являются лишь *TRPP2*, *TRPP3* и *TRPP5*. *TRPP2*-каналы важны для правильного расположения органов в эмбриогенезе. *TRPP3*-канал вовлечен во вкусовую рецепцию. *TRPP5* играет роль в гомеостазе кальция [46, 62, 87].

Подсемейство TRPL-каналов содержит 3 изоформы, они способны модулировать клеточную выживаемость и аутофагию [82, 91].

Подсемейство TRPA-каналов. *TRPA1*-канал является единственным членом подсемейства. *TRPA1*-канал экспрессируется в волосковых клетках, в ноцицепторах малого диаметра, в ряде нейронов мозга. *TRPA1* активируется сильным холодом и другими веществами, включая аллилизотиоцианат, аллицин и никотин. *TRPA1*-каналы играют важную роль в передаче боли, вызванной холодом или химическими веществами. Они также причастны к формированию и поддержанию воспаления [46, 62, 87].

Подсемейство TRPN-каналов. В качестве механорецепторов *TRPN*-канал реагируют на быстрое изменение механической силы. Не исключено, что они имеют отношение к проприорецепции и к восприятию звуков [17, 56].

Подробнее остановимся на характеристике *TRPC*-каналов.

Подсемейство TRPC (классических) каналов состоит из 7 белков – *TRPC1*, *TRPC2*, *TRPC3*, *TRPC4*, *TRPC5*, *TRPC6* и *TRPC7* [7, 58, 63, 67, 72, 86]. По характеру аминокислотной последовательности все *TRPC*-каналы разделены [17, 46] на 4 группы – *TRPC1* (группа 1), *TRPC2* (группа 2), *TRPC3/6/7* (группа 3) и *TRPC4/5* (группа 4). При этом считается, что рецептор-опосредованная

стимуляция фосфолипазы C – это ключевое событие активации, характерное для всех изоформ *TRPC*. Кроме того, *TRPC3*, *TRPC6* и *TRPC7* активируются диацилглицеролом (DAG) [40, 78, 89], а *TRPC4* и *TRPC5* активируются кальциевым депо, т.е. являются Ca-депоуправляемыми каналами [58].

Подсемейства TRPV, TRPM, TRPP, TRPML, TRPA, TRPH (NOMPC). Полагают [7, 46, 56, 62, 87, 89], что все эти белки-каналы находятся в плазматической мембране и функционируют как ионные (катионные) каналы, проницаемые для ионов Ca^{2+} , а также для натрия и/или магния. Они активируются различными стимулами, но среди них, как правило, нет каналов, которые бы активировались кальциевым депо. *TRP* модулируются фосфорилированием/дефосфорилированием или за счет других клеточных сигнальных механизмов, например, с участием кальмодулина, при этом каждый тип каналов обладает своими свойствами и функциями [62]. Эти каналы выполняют роль специфических рецепторов различных ощущений, так как с их участием происходит восприятие запахов, вкуса, тепла, холода, боли, осмотически активных веществ, степени растяжения клетки, вибрации. Белки *TRP* млекопитающих играют важную роль в сенсорной физиологии, физиологии сосудов, мужской фертильности [46]. Вероятно, такая специализация и привела к наличию 6 подсемейств *TRP*-каналов и отдельных групп в каждом из них. Возможно, что при отсутствии тех или иных каналов при генетических мутациях развивается патология, например, муколипидоз типа IV или поликистоз почек [12].

Общие представления о TRPC-каналах (функции и механизм активации). Считают [76], что все *TRPC*-каналы обеспечивают емкостный вход ионов Ca^{2+} (capacitative Ca^{2+} entry, *CCE*, или Ca-депозависимый вход ионов Ca^{2+} , или *SOCE*) при активном истощении кальциевого депо (под влиянием агонистов, вызывающих образование инозитол 1,4,5-трифосфата (ИТФ₃), что повышает выход ионов Ca^{2+} из кальциевого депо или при пассивном истощении этих запасов из-за блокады работы Ca-насоса ЭР тапсигаргином. Например, активация *TRPC2*-каналов мышей, судя по появлению Ca-тока (I_{CRAC}), происходит не только при повышении уровня ИТФ₃ в цитозоле, но и при истощении кальция в ЭР тапсигаргином [76].

Имеется две точки зрения на природу *TRPC*-каналов. Согласно одной из них, *TRPC*-каналы относятся к семейству Ca-депоуправляемых каналов [2, 6, 17–19, 25–27, 37, 40, 41, 46, 48, 49, 58, 68, 76, 85, 90, 91]. В частности, эта точка зрения касается *TRPC1*- [2, 6, 18, 19, 25–27, 41, 48, 49, 68, 85, 91], *TRPC2*- [76], *TRPC3*- [18, 19, 25, 85], *TRPC4*- [17–19, 46, 58, 85] *TRPC5*- [37, 40, 58, 90], *TRPC6*- [18, 19, 25, 26] и *TRPC7*-каналов [18, 19]. Непосред-

ственным активатором *TRPC*-каналов при истощении ионов Ca^{2+} в депо являлся белок *STIM1* [2, 6, 26, 41]. Согласно второй точке зрения, *TRPC* – это каналы, регулируемые рецепторами, ассоциированными с G-белком, в том числе с Gq-белком, а также непосредственно активируемые ИТФ₃ и/или ДАГ [4, 5, 10, 15, 33, 37, 40, 52, 67, 72, 75, 78, 83, 86, 89, 90]. Активация *TRPC*-каналов происходит при взаимодействии ИТФ₃ (накопившегося при активации фосфолипазы С) с сайтом *TRPC*-белков, выполняющего роль ИТФ₃-рецептора. В обычных условиях этому взаимодействию препятствует кальмодулин, который, находясь на домене, содержащим ИТФ₃-рецептор, снижает сродство этого рецептора к ИТФ₃. Блокада кальмодулина, например, кальмидазолиумом (*calmidazolium*), или повышение уровня ИТФ₃, например, за счет активации фосфолипазы С при действии агониста, создают условия для взаимодействия ИТФ₃ с ИТФ₃-рецепторами, а тем самым – к активации *TRPC*-каналов. Различная чувствительность разных видов *TRPC*-белков к ИТФ₃ как их активатору зависит от аффинности *TRPC* к кальмодулину, которая варьирует от 10 нМ у *TRPC2* до 290 мМ у *TRPC6*. Вопрос об участии в активации *TRPC*-каналов продуктов гидролиза липидов под влиянием фосфолипазы С, ИТФ₃ или ДАГ также активно обсуждается. Представление о *TRPC*-каналах как рецептор-управляемых каналах распространяется на все их семь разновидностей, в том числе на *TRPC1*- [5, 40, 67, 78, 89], *TRPC2*- [40, 78, 89], *TRPC3*- [5, 40, 67, 72, 78, 83, 89], *TRPC4*- [5, 10, 40, 67, 77, 75, 78, 89], *TRPC5*- [37, 40, 52, 78, 86, 89, 90], *TRPC6*- [5, 10, 15, 33, 40, 67, 72, 78, 89] и *TRPC7*-каналы [5].

Данные о вкладе ИТФ₃ и ДАГ в активацию каналов семейства *TRPC* неоднозначны. По одним авторам, решающую роль в активации *TRPC1*-каналов играет ИТФ₃ [6], по другим – ДАГ [5], в отношении активации *TRPC2*-каналов преимущественно говорят об участии ИТФ₃ [40, 78, 89], в отношении активации *TRPC3*-каналы – речь идет о ИТФ₃ [40, 72], или о ДАГ [5, 67]. Полагают, что *TRPC4*-каналы активируют ИТФ₃ [67, 72, 75], *TRPC5*-каналы активируют ИТФ₃ [35, 52], а ДАГ, наоборот, препятствует эффекту ИТФ₃ [35], *TRPC6*-каналы активируют ИТФ₃ [72], либо, что более вероятно, ДАГ [5, 15, 33, 40, 67, 78, 89], *TRPC7*-каналы активируют ДАГ [5].

Существует третья точка зрения, согласно которой *TRPC*-каналы могут одновременно управляться и Са-депо, и рецепторами [6, 17, 37, 46, 58, 65]. Это относится к *TRPC1*- [6, 36, 41], *TRPC4*- [17, 46, 58] и *TRPC5*-каналам [37, 58].

Особенность механизма активации различных каналов семейства *TRPC* обусловлена их разной аминокислотной последовательностью [6, 17, 46].

На основании этого критерия, как отмечалось выше, все семь каналов семейства *TRPC* млекопитающих разделены на четыре группы – группа 1 (*TRPC1*), группа 2 (*TRPC2*), группа 3 (*TRPC3*, *TRPC6*, *TRPC7*) и группа 4 (*TRPC4* и *TRPC5*) [17, 46]. Авторы указывают, что каналы группы 3 (*TRPC3*, *TRPC6* и *TRPC7*) – рецептор-управляемые каналы, а каналы группы 4 (*TRPC4* и *TRPC5*) и группы 1 (*TRPC1*) – Са-депоуправляемые каналы.

После формирования представления о Са-депоуправляемых каналах (*SOC*) и открытия каналов семейства *TRPC* у млекопитающих было высказано предположение о том, что именно *TRPC*-каналы выполняют функцию депо-управляемых каналов, но этот вопрос пока активно обсуждается. Так, Ambudkar et al. [6] указали, что все известные *TRPC*-белки активируются при агонист-стимулированном гидролизе фосфатидилинозитол-4,5, бисфосфата (*PIP₂*) до ИТФ₃ и ДАГ, и только некоторые из них (вероятнее, *TRPC1*) активируются при истощении ионов Ca^{2+} в кальциевом депо ЭР и поэтому рассматриваются как представители *SOC*-каналов. Аналогично, Salido et al. [65] в обзорной работе отметили, что, несмотря на 20-летнее развитие представлений о *SOC* (депоуправляемых каналах), вопрос о роли *TRPC*-каналов в этом процессе остается открытым. По мнению этих авторов, лишь некоторые *TRPC*-каналы управляются кальциевым депо, судя по повышению Са-токов при истощении кальциевого депо (например, тапсигаргином) клеток с экспрессией соответствующего канала.

Функциональная роль *TRPC*-каналов. Многие медиаторы, гормоны и биологические активные вещества через эти каналы влияют на клетки-мишени при взаимодействии с рецепторами, ассоциированными с G-белками, в том числе с Gq-белками. Сторонники представления о *TRPC*-каналах как каналов, управляемых рецепторами, считают, что многочисленные агонисты, повышая активность фосфолипазы С, приводят к накоплению ИТФ₃ и ДАГ, это повышает Са-проницаемость *TRPC*-каналов [4, 5, 10, 15, 33, 36, 37, 40, 52, 67, 72, 75, 78, 83, 86, 87, 90]. Сторонники представления о *TRPC*-каналах, как управляемых кальциевым депо, считают, что агонисты, воздействуя на рецепторы, ассоциированные с G-белками, в том числе с Gq-белками, повышают активность фосфолипазы С, что приводит к накоплению ИТФ₃ и ДАГ. При этом ИТФ₃ за счет взаимодействия с ИТФ₃-рецепторами ЭР вызывает выход ионов Ca^{2+} из ЭР и приводит к истощению запасов ионов Ca^{2+} в ЭР. Это вызывает активацию белка *STIM1*, который вторично активирует *TRPC*, включая его в комплекс Са-каналов, обеспечивая поступление ионов Ca^{2+} в цитозоль и в ЭР [2, 4, 6, 17–19, 25–27, 37, 40, 41, 46, 48, 49, 58, 68, 76, 85, 90, 91]. Таким образом, независимо от

механизма активации, каналы семейства TRPC помогают медиаторам, гормонам и биологически активным веществам управлять клетками организма. Так, вероятно, происходит при активации TRPC1 под влиянием глутамата на культуре нейронов гиппокампа [49], при воздействии окситоцина на миоэпителий беременных женщин [5, 48], при действии интерлейкина IL-13 на миоциты бронхов крыс [27], при повышении активности TRPC4 окситоцином, ПГФ₂альфа и АТФ в миоэпителии беременных женщин [75], при повышении активности TRPC5 агонистами М-холинорецепторов (ацетилхолином, карбахолом) на экспрессированных в ооцитах шпорцевой лягушки *Xenopus* TRPC5-каналов нейронов мыши [35, 37], при активации TRPC5-каналов на нейронах гиппокампа [37], в том числе при действии эпидермального фактора роста [35, 52] и гистамина [52], при активации этого канала антигеном на тучных клетках крысы [40], а также при повышении (под влиянием агонистов альфа1-адренорецепторов) активности мышечного TRPC6-канала, экспрессированного в клетках эмбриональной почки человека (НЕК293) [33]. При этом показано, что активация TRPC1- [18, 19, 48, 75], TRPC4- [18, 19, 75] и TRPC7- каналов [19] повышает сократительную активность миоэпителии беременных и рожавших женщин или лабораторных животных. Полагают, что TRPC1-каналы важны для функционирования гладких мышц и других органов [7], участвуют в регуляции фаз клеточного цикла и объема клетки [41]. Активация TRPC5-каналов эпидермальным фактором роста обеспечивает рост и развитие нейронов (рост конусов, формирование синапсов) головного мозга, в том числе нейронов гиппокампа [37]. Кроме того, активация TRPC5 способствует пролиферации клеток [86], сократительной деятельности гладких мышц различных висцеральных органов [7], повышает иммунные свойства тучных клеток при воздействии антигена, в частности, дегрануляции [40]. TRPC6-каналы реализуют эффект активации альфа1-адренорецепторов [33] и, вероятно, другие клеточные эффекты.

Orai-каналы как разновидность Ca-каналов, управляемых кальциевыми депо. Общеизвестно существование Orai-каналов как разновидностей Ca-каналов, управляемых кальциевым депо. При этом в семейство белков Orai входят Orai1-каналы, Orai2-каналы и Orai3-каналы.

Белок Orai открыт в 2006 г. независимо друг от друга тремя группами исследователей: Feske et al. [23], Vig et al. [79] и Zhang et al. [89]. В частности, Feske et al. [23] в опытах с Т-лимфоцитами человека обнаружили ген, контролирующий синтез белка Ca-канала, управляемого кальциевым депо. Авторы назвали этот ген и белок Orai, т.е. ген дрозофилы. Показано, что отсутствие этого гена вызывает синдром наследственного тяжелого ком-

бинированного иммунного дефицита (SCID), а его экспрессия в Т-лимфоцитах пациентов с данным синдромом восстанавливает способность Т-лимфоцитов отвечать на антигенную активацию. Vig et al. [79] из нейронов дрозофилы выделили белок, усиливавший Ca-ток, вызываемый истощением ионов Ca²⁺ в ЭР тапсиграином (CRAC). Этот белок был назван модулятором CRAC, т.е. CRACM1. Аналогичный белок был выделен из Т-лимфоцитов человека. Синтез этого белка контролировался геном *FLJ14466*. При его нокдауне клетки переставали генерировать CRAC – Ca-ток, вызываемый истощением ионов Ca²⁺ в ЭР. Следовательно, CRACM1 являлся одним из каналов семейства SOC, активность которого повышалась белком *STIM*. Zhang et al. [89] в клетках S2 дрозофилы идентифицировали ген *olf186-F*, ответственный за синтез белка, который образовывал Ca-канал, управляемый кальциевым депо. При его нокдауне в ответ на истощение ЭР тапсигарином не происходил рост *SOCE* или CRAC (т.е. не возрастал Ca-ток), а при его экспрессии эти процессы возрастали. Этот канал, которому авторы не дали специального названия, активировался белком *STIM*. Установлено, что ген *olf186-F* является членом высококонсервативного семейства четырех генов синтеза трансмембранных белков круглых червей *Caenorhabditis elegans* и всех представителей животного мира вплоть до человека. Wang et al. [81] на Т-лимфоцитах человека также обнаружили наличие Ca-каналов, управляемых кальциевым депо, которые отличались от известных к тому времени Ca-каналов. В последующих публикациях этот канал вслед за Feske et al. [23] называли то как CRACM1, то как Orai, или как синонимы. Так, Peinelt et al. [57] свою статью, в которой они доказали способность белка *STIM1* активировать CRACM1-канал, назвали “Amplification of CRAC current by *STIM1* and CRACM1 (Orai1)”. Soboloff et al. [70], назвали статью, где показана способность *STIM1* активировать Orai1 в клетках линии NEK 293 (клетки почки эмбриона человека), как “Orai1 and *STIM* reconstitute store-operated calcium channel function”. Аналогично, Prakriya et al. [60] статью, в которой доказана роль Orai1 как важного компонента Ca-каналов семейства SOC в клетках дрозофилы и в клетках млекопитающих, а также роль *STIM1* как сенсора ионов Ca²⁺ и активатора Orai1, назвали “Orai1 is an essential pore subunit of the CRAC channel”. В последующих публикациях авторы использовали обозначение этого канала как Orai1.

В настоящее время известно, что Orai1-каналы имеются в Т-лимфоцитах [6, 23, 55, 61], а в плазматической мембране миоцитов сосудов, мочевого пузыря и бронхов имеются Orai1- [10, 25, 27], Orai2- [10, 25] и Orai3-каналы [10]. В миоцитах матки экспрессированы Orai1-каналы [48, 50] и Orai3-каналы [48], в кардиомиоцитах – Orai1-ка-

налы [80, 83], в нейронах ЦНС человека и животных — *Orai1*-каналы [29, 42], в эндотелии легочных сосудов человека — *Orai1*-каналы [16]. Показана возможность искусственной экспрессии *Orai1*-каналов в клетках почек эмбриона человека, в клетках линии HEK293 [26], в клетках гибридом линии MEG01 [39] и в клетках рака предстательной железы человека [77].

Строение *Orai*-каналов. Сообщают [61], что Т-лимфоциты человека и других млекопитающих экспрессируют *Orai1*-, *Orai2*- и *Orai3*-каналы. Каждый из них имеет 4 трансмембранных домена и формирует тетрамеры. При изучении кристаллической структуры *Orai* дрозофилы (*Drosophila melanogaster*) с разрешением в 3.35 ангстрем, установлено [32], что этот канал находится в плазматической мембране и обеспечивает постоянный вход ионов Ca^{2+} при истощении их запасов в ЭР. Он образован гексаметрическим ансамблем из *Orai*-субъединиц, окружающих пору. Пора проходит через мембрану и входит в цитозоль. Кольцо из остатков глутамата образует селективный фильтр. Закрытое состояние канала обеспечивается присоединением анионов к каналу недалеко от внутриклеточной стороны. Архитектура канала существенно отличается от устройства других ионных каналов. Авторы предположили, что этот канал обеспечивает селективный вход ионов Ca^{2+} . По данным Feske et al. [23], белок *Orai1* содержит четыре трансмембранных домена.

Функция *Orai1*-каналов. Общеизвестно, что *Orai1* обеспечивает вход ионов Ca^{2+} в цитозоль и в ЭР при снижении концентрации ионов Ca^{2+} в ЭР и при выполнении специфических функций клетками, в том числе Т-лимфоцитами [6, 23, 55, 61, 88], миоцитами сосудов [10, 25], матки рожавших женщин [48, 50], кардиомиоцитами [80, 83], нейронами ЦНС [29, 42], эндотелием легочных сосудов человека [16]. Отсутствие гена *Orai1* в Т-лимфоцитах не позволяет им активироваться антигенами, что формирует синдром наследственного тяжелого комбинированного иммунодефицита, или SCID [23]. Антигенная стимуляция Т-лимфоцитов запускает вход ионов Ca^{2+} через Са-каналы семейства *SOC*, в том числе *Orai1*-каналы, повышает концентрацию ионов Ca^{2+} в цитозоле, что активирует ядерный транскрипционный фактор NF-AT и деятельность Т-лимфоцитов [23]. Искусственная экспрессия *Orai1* в Т-лимфоцитах таких пациентов восстанавливает вход ионов Ca^{2+} из среды при истощении ионов Ca^{2+} в ЭР и их иммунологическую активность [23]. Предполагают [27], что избыточная экспрессия Са-каналов семейства *SOC*, в том числе *STIM1* и *Orai1* — предпосылка развития аллергической реакции гладких мышц на воздействие аллергена или их посредника интерлейкина IL-13.

Механизм активации *Orai1*-каналов. При стабильном содержании ионов Ca^{2+} в ЭР Са-канал *Orai1* находился в неактивном состоянии, т.е. не пропускает ионы Ca^{2+} в цитозоль и в ЭР. Однако его активация происходит под влиянием белка *STIM1* — сенсора концентрации ионов Ca^{2+} в просвете ЭР. Когда содержание ионов Ca^{2+} в ЭР снижается ниже “нормы”, в частности, при активном выходе ионов Ca^{2+} из ЭР в цитозоль через ИТФ₃-чувствительные Са-каналы при действии агонистов, или при пассивном снижении уровня кальция в ЭР, например, за счет торможения работы Са-насоса тапсигаргином, то в этом случае белок *STIM1* передвигается к плазматической мембране, взаимодействует с находящимся в ней белком *Orai1* и активирует его. Процесс активации *Orai1* происходил за счет прямого белок-белкового взаимодействия с белком *STIM1* [21, 55]. При активации *Orai1* важную роль играет образование в плазматической мембране и мембране ЭР комплексов белков [6, 22, 83].

В целом, результаты исследований многих авторов указывают на существование особенного класса белков *Orai* — Са-каналов, управляемых кальциевым депо.

***STIM1* и *STIM2*-каналы.** Общеизвестно еще одна разновидность Са-каналов, управляемых кальциевым депо. Это *STIM*-каналы, в том числе *STIM1*- и *STIM2*-каналы. Они были открыты в 2000 г. Manji et al. [43], которые описали новый белок мембраны ЭР с молекулярной массой 90 кДа, назвав его *STIM1* (stromal interacting molecule, т.е. молекула стромального взаимодействия). Этот белок не секретировался клетками и не подвергался воздействию протеолитическими ферментами, но мог на посттрансляционном уровне модифицироваться, в том числе подвергаться фосфорилированию (главным образом по серину) и N-гликозилированию. Этот белок экспрессировался во многих клетках, в том числе в опухолевых — его гиперэкспрессия выявлена при G401 рабдоидной (палочковидной) опухоли, при рабдомиосаркоме грызунов, в клетках линии миобластов. Этот белок, ген которого находится в хромосоме человека 11p15.5, играет роль супрессора злокачественного опухолевого роста. Однако лишь в 2005 году Roos et al. [64], анализируя 170 различных генов в клетках S2 дрозофилы, обнаружили, что белок *STIM1* играет важную роль в генерации Са-тока в различных клетках при действии тапсигаргина, т.е. при истощении запасов ионов Ca^{2+} в ЭР. Это показано методикой пэтч-клампа на клетках S2 дрозофилы, на Jurkat Т-клетках человека, на клетках линии HEK293 (клетках почки эмбриона человека) и на клетках линии SH-SY5Y — во всех этих случаях нокаунт гена *STIM1*, т.е. снижение синтеза этого белка, уменьшало почти на 90% интенсивность Са-тока,

вызываемого опустошением кальциевого депо тапсигаргином, т.е. *CRAC* или *SOCE*. В то же время суперэкспрессия этого гена в клетках НЕК293 лишь незначительно повышала этот ток. В целом, было показано, что *STIM1*-канал, который экспрессирован у многих представителей животного мира (от дрозофилы до млекопитающих), играет существенную роль в генерации Ca-тока, обусловленного истощением ионов Ca^{2+} в кальциевом депо, т.е. являлся каналом, причастным к формированию *CRAC* или *SOCE*.

Распространенность *STIM1* и *STIM2*. В плазматической мембране миоцитов сосудов, мочевого пузыря и бронхов экспрессирован *STIM1* [10, 25, 27] и *STIM2* [25], в миоцитах матки – *STIM1* [48, 50], в кардиомиоцитах – *STIM1* [80, 83], в Т-лимфоцитах – *STIM1* [6, 55, 61], в нейронах ЦНС человека и животных *STIM1* [2, 9, 29, 42] и *STIM2* [9, 29], в клетках рака предстательной железы человека – *STIM1* [77]. Удалось искусственно экспрессировать *STIM1* в клетки линии НЕК293, т.е. в клетках почек эмбриона человека [26], в клетках гибридом линии MEG01 [39].

Строение *STIM1* и *STIM2*. Установлено [21], что белок *STIM1*, экспрессированный повсеместно, – это одиночно пронизывающий мембрану белок с уникальным сочетанием структурных мотивов и их полипептидных последовательностей. Внеклеточные области содержат N-концевые непарные EF-руки, т.е. Ca-связывающие мотивы, прилегающие к нетрадиционному гликозилированному домену SAM. Цитоплазматическая область содержит альфа-биспиральные домены, гомологичные ERM-доменам, прилегающим к трансмембранным регионам. Эти домены аналогичны доменам, лежащим вблизи C-конца, и богаты фосфорилированными остатками пролина. При этом различие между *STIM1*-, *STIM2*-каналами и белка *STIM* дрозофилы (*D-STIM*) состояло в структуре их C-концевого участка, а также биспирального домена и домена ERM. С точки зрения биохимии доменов, белок *STIM* может связывать ионы Ca^{2+} и одновременно образовывать связи с другими белками, например, типа *STIM1-STIM1* и *STIM1-STIM2*.

Функции *STIM1*. Функциональное значение *STIM1* как ключевого белка клетки выяснено недавно – этот белок является сенсором концентрации ионов Ca^{2+} в ЭР и одновременно он является активатором *Orai1*-канала и/или *TRP*-каналов плазматической мембраны [21]. Это установлено для Т-лимфоцитов [6, 23, 38, 55, 61, 88], миоцитов сосудов [10, 25], миоцитов матки рожавших женщин [48, 50], кардиомиоцитов [80, 83], нейронов ЦНС [2, 29, 42, 79], эндотелия легочных сосудов человека [16], для клеток S2 дрозофилы [60, 89], а также для клеток линии НЕК293, т.е. клеток почек эмбриона человека [26, 70], клеток гибри-

дом линии MEG 01 [39] и клеток рака предстательной железы человека [77]. Каким образом *STIM1* активирует *Orai*-каналы или *TRP*-каналы? Наиболее популярно мнение, что первоначально белок *STIM1* в мембране ЭР при снижении концентрации ионов Ca^{2+} в ЭР передвигается для встречи с белками *Orai* и/или *TRP* плазматической мембраны. С одной стороны, такое перемещение сближает плазматическую мембрану и мембрану ЭР, с другой – активирует *Orai* и/или *TRP* и инициирует образование ансамбля белков (*STIM1*, *Orai* и/или *TRP*, а также *SERCA*, т.е. Са-насос мембраны ЭР), благодаря чему ионы Ca^{2+} переходят из среды в цитозоль, а затем перекачиваются в люмен ЭР.

Функции *STIM2*-каналов. *STIM2* отличается от *STIM1* по функциям [9, 29]. Так, полагают [9], что в нейронах белок *STIM1* функционирует как кальциевый сенсор и активатор *Orai*, *TPRC* и *STIM1*, а белок *STIM2* выполнял функцию Ca-канала, т.е. подобно *Orai* и *TPRC* обеспечивает вход ионов Ca^{2+} в цитозоль ЭР. Именно *STIM2* обеспечивал емкостной вход ионов Ca^{2+} в нейроны, что в условиях гипоксии приводит к гибели нейрона [29]. Поэтому у мышей выбивание гена белка *STIM2* повышало вероятность выживания нейронов при гипоксии [29].

Ca-КАНАЛЫ, УПРАВЛЯЕМЫЕ Ca-ДЕПО, ИЛИ *SOC*-КАНАЛЫ, В КЛЕТКАХ РАЗЛИЧНЫХ ТКАНЕЙ

***SOC*-каналы в гладких мышцах сосудов.** Работы последних лет подтвердили наличие Ca-каналов системы *SOC* в плазматической мембране миоцитов сосудов различной локализации, в том числе миоцитов аорты быка [10], аорты крысы [10, 34], легочной артерии кролика [25], малой мезентериальной артерии крысы [89], а также миоцитов мочевого пузыря морской свинки [44] и миоцитов бронхов крыс [27]. Таким образом, в плазматической мембране гладкомышечных клеток сосудов, мочевого пузыря и бронхов имеются Ca-каналы семейства *SOC*, в том числе *STIM1*, *STIM2*, *Orai1*, *Orai2*, *Orai3*, *TRPC1*, *TRPC4*, *TRPC6*, а также *TRPV1*, *TRPV2*, *TRPV3*. Эти каналы, наряду с потенциалчувствительными Ca-каналами плазматической мембраны L- и T-типа и Ca-каналами ЭР, в том числе активируемыми через инозитолтрифосфат-рецепторы (ИТФ₃-R), обеспечивают агонист-вызванное сокращение, а также служат для пополнения ионами Ca^{2+} ЭР при его активном истощении агонистами или пассивном истощении тапсигаргином, циклопиозоновой кислотой и другими ингибиторами Са-АТФазы ЭР (*SARCA*). Однако до настоящего времени остается неясным вклад каждого из этих семейств Ca-каналов. Наличие в миоцитах Ca-каналов семейства *SOC* от-

крывает новые пути создания лекарственных препаратов, регулирующих уровень артериального давления пациентов с гипертонической болезнью или с гипотоническим синдромом.

SOC-каналы в миометрии. Миоциты матки наряду с потенциалчувствительными Са-каналами и ДАГ-активируемыми Са-каналами плазматической мембраны, а также ИТФ₃-активируемыми каналами мембраны СР, содержат Са-каналы семейства *SOC* [5, 15, 18, 19, 48, 50, 69, 73–75]. Это показано для миоцитов матки небеременных крыс [50] и небеременных женщин [5, 15, 19, 48, 50], а также миоцитов матки беременных женщин [5, 15, 48, 50, 69, 74, 75] и женщин накауне родов [18, 19, 50, 74] или в родах [19, 74].

Установлено, что в миоцитах матки могут находиться такие Са-каналы как *TRPC1*, *TRPC2*, *TRPC3*, *TRPC4*, *TRPC5*, *TRPC6*, *TRPC7*, а также *STIM1*, *Orai1* и *Orai2*. В частности показано, что в миоцитах экспрессированы мРНК *TRPC1*-рецепторов [5, 18, 48, 50, 69, 75], *TRPC2*- [5, 69, 75], *TRPC3*- [5, 18, 69, 75], *TRPC4*- [5, 18, 50, 69, 75], *TRPC5*-, *TRPC6*- [5, 18, 50, 69, 75], *TRPC7*- [5, 18, 69, 75], *STIM1*- [48, 50], *Orai1*- и *Orai2*- [48, 50]. Показано, что Са-каналы семейства *SOC* в миоцитах матки блокируются теми же блокаторами, что и в других тканях. Среди них – ионы лантана (La^{3+}) [73], ионы гадолиния (Gd^{3+}) [48, 69], препарат SKF-96365 [69].

Экспрессия Са-каналов семейства *SOC* зависит от этапа репродуктивного процесса [18, 19, 73, 74]. Было предположено [18, 74], что в родах роль Са-каналов семейства *SOC* в регуляции сократительной деятельности матки возрастает. Действительно, на первичной культуре миоцитов беременных женщин (перед родами) показано [73], что интерлейкин 1-бета (10 нг/мл), как один из возможных индукторов родов, при 24-часовом воздействии на миоциты повышает экспрессию Са-насосов СР и увеличивает возбудимость миоцитов, что объясняется авторами повышением активности Са-каналов семейства *SOC* и рассматривается как один из компонентов индукции родов. В другом исследовании установлено [19], что перед родами и в родах у женщин повышается экспрессия мРНК белка *TRPC1*, а у рожениц также возрастала экспрессия мРНК *TRPC6* и *TRPC7*. В то же время экспрессия мРНК *TRPC3* и *TRPC4* при беременности и в родах не менялась. Эти авторы также показали, что цитокин интерлейкин ИЛ1-бета как один из факторов, индуцирующих роды, не вызывает экспрессию мРНК *TRPC1*, *TRPC3*, *TRPC4*, *TRPC6* или *TRPC7*, но повышает экспрессию белка *TRPC3*. Авторы полагают, что белки *TRPC* (1–7) как Са-каналы семейства *SOC* играют важную роль в регуляции сократительной деятельности матки рожениц, а интерлейкин ИЛ1-бета за счет влияния на экспрессию белка

TRPC3 индуцирует родовую деятельность [19]. Вопрос о предродовых и родовых изменениях экспрессии мРНК других представителей Са-каналов семейства *SOC*, в том числе *STIM1*, *STIM2*, *Orai*, *Orai1* и *Orai3* остается открытым.

Проведена оценка функциональной роли Са-каналов семейства *SOC* в миоцитах матки. Эти каналы активировались при пассивном истощении запасов ионов Ca^{2+} в СР ингибиторами Са-насосов СР (т.е. *SERCA*), в том числе тапсигаргином [5, 48, 69, 75], или циклопиазоновой кислотой [48, 73, 74]. Эти каналы восстанавливали концентрацию ионов Ca^{2+} в СР. Они активировались агонистами рецепторов, ассоциированных с G-белком, в том числе, окситоцином [5, 48, 50, 69, 75], простагландином F₂альфа [75], АТФ [75], т.е. при активном истощении запасов ионов Ca^{2+} в СР. Показано [75], что нокдаун мРНК *TRPC4* в миоцитах матки беременных женщин ослаблял увеличение внутриклеточного кальция в цитозоле, вызываемое (с участием G-белка) окситоцином, простагландином F₂альфа или АТФ, но не влиял на повышение кальция, вызываемое ДАГ (диацилглицеролом) или при блокаде работы *SERCA* тапсигаргином. Это означает, что каналы типа *TRPC4* важны для реализации сигнального пути, ассоциированного с G-белками. Остается много неясного в управлении экспрессией мРНК Са-каналов семейства *SOC* и управлении активностью этих каналов, в том числе с участием прогестерона, эстрогенов, катехоламинов и других гормонов и БАВ.

SOC в миокарде. Вопрос о роли Са-каналов семейства *SOC* в деятельности миокарда остается открытым [1]. Показана экспрессия мРНК *hTRPC1* и *hTRPC4* в кардиомиоцитах человека [63], а также наличие *Orai1* и *STIM1* в кардиомиоцитах новорожденных крыс, которые участвуют в снижении уровня ионов Ca^{2+} в цитозоле во время диастолы и способствуют восстановлению запасов ионов Ca^{2+} в СР при ингибировании работы *SERCA* тапсигаргином [80]. В этих же опытах показано, что в отличие от белка *STIM1*, белок *Orai1* как кальциевый канал уменьшал основные размеры кардиомиоцитов, уровень mRNA предсердного и мозгового натриуретического пептида, снижал активность кальциневринсигнальной системы (кальциневрин – активатор иммунного надзора). Оба белка, и *STIM1*, и *Orai1*, полностью блокировали гипертрофию кардиомиоцитов, вызываемую фенилэфрином, и повышали экспрессию натриуретического фактора ингибированием ассоциированного с Gq-белком кальмодулинкиназного и ERK1/2 сигнального пути. Авторы подчеркивали, что только *Orai1* (но не *STIM1*) предотвращал Gq-опосредованной CaN-зависимый пролиферативный сигналинг (путь). Авторы заключают, что *STIM1* и *Orai1* играют ключевую роль в регуляции роста нормаль-

ных и гипертрофированных кардиомиоцитов [80].

Показано [83], что в кардиомиоцитах крысы экспрессированы *TRPC3*, *STIM1* и *Orai*. Са-каналы, управляемые через различные рецепторы (*TRPC3*, ИТФ3, *Orai*, RACK1 (receptor for activated protein kinase C-1, т.е. рецептор для активации протеинкиназы C-1)). При действии агонистив эти каналы объединяются в ансамбли и обеспечивают вход ионов Ca^{2+} из среды и заполнение кальциевого депо. Ключевую роль в таком объединении играет белок *TRPC3*, так как подавление его экспрессии предотвращало образование ансамбля Са-каналов. Сообщают [28] о наличии *TRPC* в кардиомиоцитах, и о их причастности к развитию сердечной патологии. Таким образом, в кардиомиоцитах содержатся *TRPC*, в том числе *TRPC1*, *TRPC3* и *TRPC4*, а также *STIM1* и *Orai1*.

SOС-каналы нейронов мозга. Большинство физиологических функций нейронов (нейросекреция, долгосрочное потенцирование, синаптическая пластичность, экспрессия генов, клеточный рост, дифференцировка нейронов и пр.) регулируются, как известно, за счет изменения концентрации кальция в цитозоле. Это достигается поступлением ионов Ca^{2+} из среды в цитозоль по потенциалчувствительным Са-каналам и по Са-каналам, управляемым кальциевым депо, т.е. по Са-каналам семейства *SOС*, а также поступлением ионов Ca^{2+} из внутриклеточных кальциевых депо, т.е. из ЭР и митохондрий нейрона. Так, показано [11], что в нейронах имеются депоуправляемые Са-каналы, т.е. каналы семейства *SOС*, которые функционируют независимо от попотенциалу-управляемых Са-каналов плазматической мембраны, так как они открываются лишь при истощении запасов ионов Ca^{2+} в ЭР. Эти авторы исследовали на нейронах коры (E13, E14, E16 и E18) плодов и новорожденных мышей механизм функционирования каналов семейства *SOС*, активируя их пассивным истощением запасов кальция в ЭР тапсигаргином. При этом появлялся Са-ток, который не зависел от блокаторов Са-каналов (Cd^{2+} и Ni^{2+}), но снижался ингибитором *SOCE* — препаратом SKF-96365. Ионы La^{3+} полностью подавляли Са-токи у новорожденных мышей, но не блокировали этот ток у нейронов плодов, т.е. уже в эмбриональном периоде нейроны содержат *SOС* и их свойства по мере созревания организма меняются. Показано [2], что у пациентов с болезнью Хантингтона под влиянием экспрессии гена хатингтина, или хентингтина (*Htt138Q*, *Htt138Q-lexon*), повышается и экспрессия мРНК *TRPC1* — одного из Са-каналов семейства *SOС*. Это состояние сопровождается повышенным содержанием ионов Ca^{2+} в цитозоле нейронов, что приводило к их апоптозу. Таким образом, дальнейшее изучение роли Са-каналов семейства *SOС* в деятельности

нейронов в физиологических условиях и патогенезе нейродегенеративных и других заболеваний ЦНС весьма перспективно.

SOС-КАНАЛЫ В НЕВОЗБУДИМЫХ КЛЕТКАХ

SOС-каналы в клетках крови. Как известно [54], в электрически невозбудимых клетках приток ионов Ca^{2+} необходим для экзоцитоза, ферментной активности, экспрессии генов, клеточного роста, пролиферации, апоптоза и других процессов. Основной путь вхождения кальция в клетки невозбудимых тканей являются Са-каналы семейства *SOС*, т.е. депоуправляемые Са-каналы.

SOС-каналы в Т-лимфоцитах. Установлено [23, 51, 71], что для активации и развития лимфоцитов важна активация транскрипционных ядерных факторов, в том числе фактора NF-AT. Ионы Ca^{2+} входят в лимфоцит по Са-каналам семейства *SOС*, в том числе по каналам *STIM1* и *Orai1* [23]. Отсутствие *Orai1* в Т-лимфоцитах, как уже отмечалось, приводит к формированию синдрома наследственной тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (SCID), что характерно для людей, гомозиготных по мутации гена *Orai1* [23]. Экспрессия *Orai1* в Т-клетках таких пациентов восстанавливала способность входа кальция из среды в ответ на высвобождение кальция из ЭР [23]. Это открытие имело важное значение в понимании физиологической роли одного из важнейших Са-каналов семейства *SOС*, каким является белок *Orai1*.

SOС-каналы в нейтрофилах. Са-каналы семейства *SOС* важны и для функционирования нейтрофилов [66]. В нейтрофилах человека есть два пути активации входа ионов Ca^{2+} . Один из них — это рецептор-управляемый, или агонист-управляемый путь. Его активность возрастает при воздействии провоспалительных агонистов, в том числе хемотоксического пептида fMet-Leu-Phe (FMLP), лейкотриена В-4 (LTB_4) с хемокинетической и хемотактильной активностью, а также тромбоцитарного активирующего фактора (PAF). Второй путь, это поток ионов Ca^{2+} по Са-каналам семейства *SOС*. Они активируются при снижении запасов ионов Ca^{2+} в ЭР в результате пассивного истощения за счет ингибирования *SERCA* тапсигаргином, а также при активном истощении кальциевого депо указанными выше агонистами. При действии fMet-Leu-Phe (FMLP), лейкотриена В-4 (LTB_4) и тромбоцитарного активирующего фактора (PAF) возрастали оба потока ионов Ca^{2+} из среды в цитозоль через агонист-управляемые каналы, и через Са-депоуправляемые каналы, т.е. через Са-каналы семейства *SOС*. В нейтрофилах они представлены *TRP*-каналами, так как Са-ток по этим каналам, т.е. *SOCE*, блокируется классическим блокатором Са-каналов семейства

SOC препаратом 2-аминоэтоксидифенил боратом (2-Aminoethoxydiphenyl borate, 2-APB), а также блокатором *TRP*-каналов препаратом Рур3. Однако какой вид *TRP*-каналов экспрессирован в нейтрофилах — пока остается неясным.

***SOC*-каналы в лимфоцитах.** Клетки лимфоцитарного ряда могут служить индикатором состояния *Ca*-каналов семейства *SOC* в других тканях и органах. Так, показано [53], что болезнь Хантингтона обусловлена наличием гена, кодирующего белок хентингина (НТТ). Вследствие этого в нейронах повышалась экспрессия *Ca*-каналов семейства *SOC*, в том числе *TRPC1*, что повышает вероятность их апоптоза. В лимфоцитах пациентов с болезнью Хантингтона также повышена экспрессия *Ca*-каналов семейства *SOC*, и поэтому из-за высокого содержания ионов Ca^{2+} в цитозоле происходит гибель митохондрий этих клеток.

***SOC*-каналы в эритроцитах.** Daniels et al. [20] на эритроцитах человека с помощью фуры-2 показали, что тапсигаргин, нейропертид Y и альфа-тромбин высвобождали ионы Ca^{2+} из кальциевых депо, чувствительных к инозитолтрифосфату, и приводили к повышению концентрации ионов Ca^{2+} в цитозоле. Запасы кальция в этом депо пополнялись поступлением ионов Ca^{2+} внутрь эритроцитов из среды, так как при предварительном выдерживании эритроцитов в бескальциевой среде реакция на нейропертид Y и альфа-тромбин блокировалась. Результаты исследования косвенно свидетельствовали о наличии в эритроцитах *Ca*-каналов семейства *SOC*.

На эритроцитах человека с использованием флуоресцентного зонда фура-2 и тапсигаргина как ингибитора *Ca*-насоса ЭР показано [24], что концентрация ионов Ca^{2+} в цитозоле повышается относительно медленно. Косвенно, это означало наличие в эритроцитах человека ЭР, из которого ионы Ca^{2+} могут поступать в цитозоль и вновь откачиваться в ЭР с помощью *Ca*-насоса (*SERCA*). Это позволило предположить наличие в эритроцитах человека *Ca*-каналов семейства *SOC*.

При использовании конфокальной микроскопии установлено [8], что эритроциты варана (ящерицы, *lizards Ameiva ameiva*, Squamata, Teiidae), имеющие ядро, содержат три вида кальциевых депо, контролируемые уровнем кальция в цитозоле: 1) ЭР, из которой кальций освобождается под влиянием тапсигаргина или при активации инозитолтрифосфат-рецепторов (ИТФ₃-Р), 2) кислые депо, из которых кальций высвобождается монензином (Na^+/H^+ -ионофор), нигерицином (K^+/H^+ -ионофор) и бафилормицином А1 (*baflomycin*, ингибитор протонного насоса), 3) депо, из которого кальций выходит под влиянием иономицина как ионофора кальция.

В целом, сведения о наличии *Ca*-каналов семейства *SOC* в эритроцитах, в том числе в эритроцитах человека, крайне малочисленны и, как пра-

вило, косвенные. Поэтому вопрос о конкретных типах *SOC*-каналов в эритроцитах остается открытым.

***SOC*-каналы в других невозбудимых клетках.** Полагают [54], что не только в клетках крови, но и других электрически невозбудимых клетках приток ионов Ca^{2+} необходим для регуляции всех физиологически важных процессов, так как основной путь вхождения кальция в этих клетках — это *Ca*-каналы, управляемые кальциевым депо, т.е. *Ca*-каналы семейства *SOC*. Функционирование этих каналов лучше всего отражает I_{CRAC} (*SOCE*), который порождается током ионов Ca^{2+} , который идет из ЭР, митохондрий и внеклеточной среды. В частности, в остеоцитах человека выявлена экспрессия мРНК *hTRPC1* и *hTRPC4* [63], в клетках простаты человека — мРНК *hTRPC1* и *hTRPC4* [63], в эпителиоцитах легких человека — мРНК *hTRPC1* и *hTRPC6* [63], в клетках плаценты человека — мРНК *hTRPC1* и *hTRPC6* [63], в эндотелии легочных сосудов человека — мРНК *TRPC* и *Orai1* [16]. *Ca*-каналы семейства *SOC* выявлены в адипоцитах бурой ткани крысы [31], в клетках яичника китайского хомячка [81] и в ацинарных клетках околоушных желез [59].

***SOC*-каналы в опухолевых клетках.** На “бессмертных”, или иммортализованных линиях клеток, слитых с другими клетками (гибридомы) и на первичных культурах раковых клеток показано, что они также содержат *Ca*-каналы семейства *SOC*. Так, в клетках рака предстательной железы человека имеется мРНК *Orai1* и, в меньшей степени, мРНК *STIM1* и *TRPC1* [77, 85]. *Ca*-каналы семейства *SOC* обнаружены в клетках рака ротовой полости (линия OC2) [14], а также в клетках эпидермальной карциномы человека (линия A431) [3], в опытах с которыми показано, что при активном опустошении ЭР (агонистами, ассоциированными с фосфолипазой С) или при пассивном опустошении (ингибированием *Ca*-насоса тапсигаргином) возникает депоуправляемый *Ca*-ток, т.е. *SOCE* [3]. Очевидно, что ингибирование *SOC*-каналов опухолевых клеток может быть перспективным методом онкотерапии.

РОЛЬ *SOC*-КАНАЛОВ В ЭФФЕКТАХ РЯДА БАВ

Катехоламины. Имеются лишь единичные работы оценки вклада *Ca*-каналов семейства *SOC* в эффекты катехоламинов при активации альфа- или бета-адренорецепторов (АР). Так, сообщается, что при активации альфа-АР происходит активация *Ca*-каналов семейства *SOC*, что и приводит к росту тонуса гладких мышц ушной артерии кролика [31, 89]. Показана причастность *Ca*-каналов семейства *SOC* к тонотропному эффекту фенилэфрина при активации альфа-АР миоцитов сосудов [89] и к эффекту активации бета₃-АР адипоцитов, в результате которой происходило

разобщение окислительного фосфорилирования в митохондриях [31].

Ацетилхолин. О роли Ca-каналов семейства *SOC* в эффектах агонистов M-холинорецепторов есть единичные исследования, проведенные на ацинарных клетках околоушных желез [59] и на клетках яичника китайского хомячка [81]. Так, для ацинарных клеток околоушных желез установлено, что карбахол повышает продукцию слюны, что блокируется атропином. При этом рост секреторной активности клеток сопровождался повышением ионов Ca^{2+} в цитозоле клетки, судя по накоплению ^{45}Ca [59]. Авторы объяснили этот эффект активацией Ca-каналов семейства *SOC*. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования роли Ca-каналов семейства *SOC* в эффектах агонистов M-холинорецепторов, в том числе агонистов M1-, M2-, M3-, M4- и M5-холинорецепторов.

Экстракты растений. Показано, что релаксирующий эффект некоторых экстрактов растений может происходить за счет активации *SOC*-каналов [34]. Так, в опытах с кольцевыми сегментами грудного отдела аорты крысы авторы показали, что спиртовой экстракт ксантоцераса рябинолистного (*Xanthoceras sorbifolia*), или чекалкина ореха рябинолистного, снижал их тонус, который предварительно был повышен фенилэфрином. В основе релаксирующего влияния этого экстракта лежало повышение продукции NO эндотелием, так как входящие по Ca-каналам семейства *SOC* ионы Ca^{2+} повышали экспрессию NO-синтазы. Под влиянием NO возрастало содержание в миоцитах цГМФ, что активировало калиевые каналы и вызывало релаксацию миоцитов. Причастность эндотелия к релаксирующему эффекту экстракта доказана тем, что релаксирующий эффект экстракта блокировался удалением (денудацией) эндотелия, а также под влиянием ингибитора NO-синтазы препарата L-NAME или под влиянием ингибитора гуанилатциклазы препарата ODQ. А причастность к релаксирующему эффекту Ca-каналов семейства *SOC* доказана тем, что релаксирующий эффект экстракта снижался при действии тапсигаргина (как ингибитора *SERCA*) или при действии ингибиторов этих каналов, в том числе препарата 2-APB, т.е. 2-аминоэтилдифенил борината и ионов гадолиния (Gd^{3+}).

Однако далеко не во всех случаях сосудорелаксирующий эффект БАВ растений обусловлен активацией Ca-каналов семейства *SOC*. Так, Zhang et al. [89] на кольцевых сегментах малой мезентериальной (брыжеечной) артерии крысы, исходный базальный тонус которых повышался фенилэфрином, показали, что, действительно, императорин, полученный из царского корня (*Imperatoria Ostruthium L.*) оказывает мощное сосудорасширяющее действие. Авторы показали, что этот эффект императорина обусловлен его способностью блокировать потенциалчувствительные Ca-ка-

налы L-типа, так как эффект императорина аналогичен релаксирующему эффекту нифедипина как блокатора этих каналов. В то же время Ca-каналы семейства *SOC* в этом процессе не участвовали, если судить по характеру внутриклеточных потоков ионов Ca^{2+} , наблюдаемых при конфокальной микроскопии. Кроме того, императорин не способен был ингибировать сокращение, вызываемое тапсигаргином, т.е. при истощении запаса ионов Ca^{2+} в ЭР.

ПРИЧАСТНОСТЬ *SOC*-КАНАЛОВ К ФОРМИРОВАНИЮ ПАТОЛОГИИ

TRPC-каналопатия. Сообщается [68], что снижение экспрессии *TRPC*-каналов или полное их отсутствие приводит к развитию патологии, например, при недостатке *TRPC1*- и *TRPC3*-каналов ингибируется пролиферация нейронов, а потеря *TRPC1*- ведет к нейродегенерации. Отмечено [2], что при избыточной экспрессии *TRPC1* развивается болезнь Хантингтона, так как возрастает внутриклеточная концентрация ионов Ca^{2+} , что индуцирует апоптоз, в том числе за счет повышения уровня ядерного транскрипционного фактора NF-каппа В. На культуре нейронов гиппокампа показано [49], что глутамат в больших концентрациях активирует *TRPC1*-каналы, повышая тем самым уровень ионов Ca^{2+} в цитозоле, что индуцирует апоптоз. Отмечена причастность отдельных изоформ белка *TRPC* к патогенезу сахарного диабета, диабетических осложнений [28]. Происходящие при воспалении в эндотелии сосудов нарушения межклеточных границ и образование межклеточных мостиков обусловлено входением в эндотелиоциты ионов Ca^{2+} по каналам семейства *SOC*, в том числе по отдельным видами *TRPC* [16]. Как правило, речь идет о причастности к развитию патологии *TRPC1*-каналов [2, 49, 68], но не исключается и роль в этом процессе других представителей семейства *TRPC*-каналов [2]. Это позволяет утверждать, что *TRPC*-каналы являются потенциальными терапевтическими мишенями при лечении различных заболеваний. Так, на клетках нейробластомы человека показано [2], что препарат EVP4593 снижает тапсигаргин-индуцируемые токи и, тем самими, снижает вероятность гибели этих клеток, что говорит о перспективности применения данного препарата для лечения пациентов с болезнью Хантингтона.

При нейродегенеративных заболеваниях, в том числе при болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона, при амиотрофическом латеральном склерозе, при болезни Паркинсона, а также при биполярном расстройстве (маниакально-депрессивном расстройстве) повышена экспрессия *SOC*-каналов семейства *SOC*, что вызывает избыточное накопление ионов Ca^{2+} в цитозоле, и как следствие — апоптоз нейронов. Так, полагают, что *TRPC*-, *TRPM*-, *TRPV*-, *TRPM*-, *TRPP*-, *TRP*-

ML- и *TRPA*-каналы имеют прямое отношение к развитию болезни Альцгеймера [87].

Болезнь Хантингтона. Показано, что развитие болезни Хантингтона, при которой человек постепенно лишаются памяти, когнитивных навыков и нормального движения, связано с наличием дефектного гена (гена хантингтина, *Htt*), который приводит к избыточной экспрессии Ca -каналов семейства *SOC*, что повышает содержание ионов Ca^{2+} в цитозоле нейронов, и как следствие – к дисфункции митохондрий, экспрессии ядерного транскрипционного фактора NF-каппа В и, в конечном итоге, к апоптозу нейронов [2, 53]. Так, установлено, что митохондрии лимфобластов пациентов с болезнью Хантингтона имеют более низкий потенциал мембраны и уровень деполяризации при более низких нагрузках кальция, чем митохондрии в контроле [53]. Аналогичные дефекты обнаружены и в митохондриях нейронов мозга трансгенных мышей, экспрессирующих полнометражный мутант гентингина [53]. Вигонт и соавт. [2], моделируя болезнь Хантингтона на нейронах нейробластомы человека (SK-N-SH) и шипиковых нейронах стриатума мыши (MSN), выявили, что введение в нейроны гена хантингтина (*Htt1*) повышало экспрессию *TRPC1*. Это увеличивало внутриклеточную концентрацию ионов Ca^{2+} . А соединение EVP4593, являющееся структурным аналогом хиназолина, снижало амплитуду депоуправляемых Ca -токов в клетках SK-N-SH, экспрессирующих *Htt138Q*, и в клетках MSN, экспрессирующих *Htt138Q-1exon*. Это говорит о перспективности создания лекарственных средств на основе соединения EVP4593 для лечения нейрогенеративных заболеваний.

Роль *SOC*-каналов в эксайтотоксическом эффекте глутамата. На нейронах гиппокампа показано [49], что под влиянием больших концентраций глутамата в них увеличивается экспрессия белка *TRPC1*, вследствие чего, возрастает интенсивность емкостного входа ионов Ca^{2+} в клетку (*SOCE*) и индуцируется апоптоз. Удаление генов белка *TRPC1* повышало устойчивость нейронов к глутамату, т.е. снижало вероятность глутаматиндуцированной гибели нейронов. Аналогичный эффект наблюдался при блокаде *SOC* с помощью 2-аминоэтилдифенил борината. Авторы предположили, что *TRPC1* – это перспективная мишень предотвращения или уменьшения глутаматиндуцированного повреждения нейронов.

Роль *SOC*-каналов при гипоксии нейронов. В опытах с нейронами коры мышей установлено [9], что при гипоксии нейронов повышается экспрессия *STIM2*. Это увеличивает интенсивность *SOCE* и приводит к избыточному накоплению ионов Ca^{2+} в цитозоле, что индуцирует апоптоз нейронов. Выбывание генов белка *STIM2* повышает выживаемость нейронов в условиях гипоксии.

Роль *SOC*-каналов в формировании висцеральной патологии. Изменение экспрессии *TRPC*-каналов рассматривают в качестве одной из основных причин развития диабета, диабетической нефропатии и диабетической васкулопатии, сердечнососудистых заболеваний и заболеваний почек [28].

Роль *SOC*-каналов в формировании врожденных иммунодефицитных состояний. Выше уже сообщалось о том, что у человека для функционирования Т-лимфоцитов как участника иммунного надзора необходимо наличие *Orai1*-канала, отсутствие которых вызывает ряд врожденных иммунодефицитных состояний [23]. Показано, что экспрессия *Orai1*-каналов в Т-лимфоцитах таких пациентов восстанавливает способность входа ионов Ca^{2+} из среды в ответ на высвобождение кальция из ЭР и возвращает этим лимфоцитам их способность проявлять иммунологическую активность [23]. Тем самым продемонстрирован новый путь лечения этих заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ионы Ca^{2+} играют исключительно важную роль в деятельности возбудимых и невозбудимых клеток, так как они являются инициаторами важнейших процессов – возбуждения (нейроны, кардиомиоциты, гладкомышечные клетки, или ГМК), сокращения (скелетномышечные волокна, кардиомиоциты, ГМК), роста клеток, их пролиферации, синаптогенеза, нейрогенеза, секреции гормонов и БАВ, апоптоза, некроза, аутофагии и других процессов. Эти каналы представлены семейством *TRPC*-каналов (*TRPC1*, *TRPC2*, *TRPC3*, *TRPC4*, *TRPC5*, *TRPC6* и *TRPC7*), каналами семейства *Orai* (*Orai1*, *Orai2* и *Orai3*) и двумя сенсорами ионов Ca^{2+} каналами *STIM1* и *STIM2*. Все вместе эти каналы называются *SOC*-каналами. Их задача – постоянно пополнять запасы ионов Ca^{2+} в саркоплазматическом (эндоплазматическом) ретикулуме (СР, ЭР), если эти запасы снижаются из-за выхода ионов Ca^{2+} из ретикулума по Ca -каналам.

При генерации потенциала действия, или активации метаболитных рецепторов, при которых образуется инозитолтрифосфат, происходит выход ионов Ca^{2+} из СР (ЭР), что повышает содержание ионов Ca^{2+} в цитозоле и вызывает соответствующий физиологический эффект (например, сокращение ГМК или кардиомиоцита). Несмотря на работу Ca -насоса СР (ЭР), т.е. *SERCA*, запасы ионов Ca^{2+} в СР (ЭР) могут истощаться. Если процесс выхода ионов Ca^{2+} продолжается, то появляется дефицит ионов Ca^{2+} . Это улавливается сенсором ионов Ca^{2+} в СР (ЭР) – белком *STIM1*, который встроен в мембрану СР (ЭР) и его домен, обращенный в люмен СР (ЭР) улавливает дефицит ионов Ca^{2+} в СР (ЭР). Активируемый дефицитом ионов Ca^{2+} , белок *STIM1* выходит из мембраны СР и диффундирует в цитозоль,

приближаясь почти вплотную к плазматической мембране, в которой находится канал *TRPC* и/или канал *Orai*. Белок *STIM1* активирует в эти каналы, и ионы Ca^{2+} устремляются в цитозоль, где они захватываются Са-насосом СР (ЭР), т.е. *SERCA* и вносятся в СР (ЭР), восстанавливая тем самым содержание ионов Ca^{2+} в люмене до оптимального уровня. Это позволяет в дальнейшем СР (ЭР) в полном объеме выполнять функцию депо ионов Ca^{2+} .

Многие авторы признают, что *Orai*-каналы, действительно, являются депоуправляемыми каналами и они активируется белком *STIM1*. Участие в этом процессе *TRPC*-каналов подвергается сомнению. Часть авторов полагает, что *TRPC*-каналы не активируются белком *STIM1*, а потому их не следует рассматривать как каналы семейства *SOC*. По их мнению, *TRPC*-каналы предназначены для введения ионов Ca^{2+} непосредственно в цитозоль. Однако исследования последних лет позволяют все-таки рассматривать часть *TRPC*-каналов как каналы, выполняющие функцию *SOC*-каналов, т.е. предназначенные для пополнения запасов ионов Ca^{2+} в СР (ЭР) и активируемые сенсором содержания ионов Ca^{2+} в люмене белком *STIM2*.

Убедительно показано, что Са-каналы семейства *SOC*, в том числе *TRPC*-, *STIM*- и *Orai*-каналы могут быть причастны к формированию соматической и других видов патологии. Поэтому они являются перспективной мишенью фармакологического вмешательства в лечении и/или профилактики заболеваний, в основе которых лежит избыточная экспрессия этих каналов или, наоборот, их дефицит.

Таким образом, данные, представленные в нашем обзоре, указывают на важность изучения роли Са-каналов семейства *SOC* в деятельности органов и систем в условиях нормы и патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнян К.Р., Абраамян Э.Т., Адамян С.Г., Минасян А.В., Худавердян Д.Н., Тер-Маркосян А.С. Кардипротекторная роль кальций-регулирующей гормональной системы // Успехи физиологических наук. 2019. Т. 50. № 3. С. 3-13.
2. Вигонт В.А., Зимица О.А., Глушанкова Л.Н., Безпрозванный И.Б., Можжаева Г.Н., Казначеева Е.В. Депо-зависимый вход кальция в клетки нейробластомы человека SK-N-SH, моделирующие болезнь Хантингтона // Биологические мембраны. 2012. Т. 29. № 12. С. 1–10.
3. Гусев К.О., Алексеенко В.А., Казначеева Е.В., Можжаева Г.Н. Влияние перестроек актинового цитоскелета на активность депоуправляемых кальциевых каналов. Конференция “Биология – наука XXI века”, Пушино, 2002. Т. 1. С. 10–11.
4. Циркин В.И., Сизова Е.Н. Молекулярные механизмы адаптации на примере Са-каналов, управляемых кальциевым депо: монография. Киров: ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России. 2019. 102 с.
5. Шлык С.Х. Окситоцин и его роль в контроле внутриклеточного уровня ионов кальция в миомерии (Shlykov S.H. [Oxytocin and its role in the control of intracellular level of calcium ions in the myometrium]) // Укр. биохим. журнал. 2010. Т. 82. № 2. С. 5–14.
6. Ambudkar I.S., Ong H.L., Liu X., Bandyopadhyay B.C., Cheng K.T. *TRPC1*: the link between functionally distinct store-operated calcium channels // Cell Calcium. 2007. V. 42. № 2. P. 213–223.
7. Beech D.J., Muraki K., Flemming R. Non-selective cationic channels of smooth muscle and the mammalian homologues of *Drosophila TRP* // J. Physiol. 2004. V. 559. Pt 3. P. 685–706.
8. Beraldo F.H., Sartorello R., Gazarini M.L., Caldeira W., Garcia C.R. Red blood cells of the lizards *Ameiva ameiva* (Squamata, Teiidae) display multiple mechanisms to control cytosolic calcium // Cell Calcium. 2002. V. 31. № 2. P. 79–87.
9. Bernaldo-Erro A., Braun A., Kraft R., Kleinschnitz C., Schuhmann M.K., Stegner D., Wulfsch T., Eilers J., Meuth S.G., Stoll G., Nieswandt B. *STIM2* regulates capacitive Ca^{2+} entry in neurons and plays a key role in hypoxic neuronal cell death // Sci. Signal. 2009. V. 2. № 93. P. ra67.
10. Bisailon J.M., Gonzalez-Cobos J.C., Potier M., Halligan K.E., Alzawahra W.F., Barroso M., Singer H.A., Jourdeuil D., Trebak M., Motiani R.K. Essential role for *STIM1/Orai1*-mediated calcium influx in PDGF-induced smooth muscle migration // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2010. V. 298. № 5. P. 993-1005.
11. Bouron A.A., Altafaj X., Boisseau S., De Waard M. Store-operated Ca^{2+} influx activated in response to the depletion of thapsigargin-sensitive Ca^{2+} stores is developmentally regulated in embryonic cortical neurons from mice // Brain Res. Dev. Brain Res. 2005. V. 159. № 1. P. 64-71.
12. Buess M., Engler O., Hirsch H.H., Moroni C. Search for oncogenic regulators in an autocrine tumor model using differential display PCR: identification of novel candidate genes including the calcium channel MTRP6 // Oncogene. 1999. V. 18. № 7. P. 1487–1494.
13. Casteels R., Droogmans G. Exchange characteristics of the noradrenaline-sensitive calcium store in vascular smooth muscle cells or rabbit ear artery // J. Physiol. 1981. V. 317. P. 263–279.
14. Chien J.M., Chou C.T., Pan C.C., Kuo C.C., Tsai J.Y., Liao W.C., Kuo D.H., Shieh P., Ho C.M., Chu S.T., Su H.H., Chi C.C., Jan C.R. The mechanism of sertraline-induced $[\text{Ca}^{2+}]_i$ rise in human OC2 oral cancer cells // Hum. Exp. Toxicol. 2011. V. 30. № 10. P. 1635–1643.
15. Chung D., Kim Y.S., Phillips J.N., Ulloa A., Ku C.Y., Galan H.L., Sanborn B.M. Attenuation of canonical transient receptor potential-like channel 6 expression specifically reduces the diacylglycerol-mediated increase in intracellular calcium in human myometrial cells // Endocrinology. 2010. V. 151. № 1. P. 406–416.
16. Cioffi D.L., C. Barry, Stevens T. Store-operated calcium entry channels in pulmonary endothelium: the emerging story of *TRPCS* and *Orai1* // Adv. Exp. Med. Biol. 2010. V. 661. P. 137–154.
17. Clapham D.E., Runnels L.W., Strübing C. The *TRP* ion channel family // Nat. Rev. Neurosci. 2001. V. 2. № 6. P. 387–396.

18. Dalrymple A., Slater D.M., Beech D., Poston L., Tribe R.M. Molecular identification and localization of TRP homologues, putative calcium channels, in pregnant human uterus // *Mol. Hum. Reprod.* 2002. V. 8. № 10. P. 946–951.
19. Dalrymple A., Slater D.M., Poston L., Tribe R.M. Physiological induction of transient receptor potential canonical proteins, calcium entry channels, in human myometrium: influence of pregnancy, labor, and interleukin-1 beta // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. V. 89. № 3. P. 1291–1300.
20. Daniels, A.J., Matthews J.E., Humberto V.O., Lazarowski E.R. Characterization of the neuropeptide Y-induced intracellular calcium release in human erythroleukemic cells // *Mol. Pharmacol.* 1992. V. 41. № 4. P. 767–771.
21. Dziadek M.A., Johnstone L.S. Biochemical properties and cellular localisation of *STIM* proteins // *Cell Calcium.* 2007. V. 42. № 2. P. 123–132.
22. Dong H., Zhong Y., Song R., Xu J., Yuan Y., Liu J., Li J., Zheng S., Liu T., Lu B., Wang Y., Klein M.L. Toward a Model for Activation of *Orai* Channel // *iScience.* 2019. V. 16. P. 356–367.
23. Feske S., Gwack Y., Prakriya M., Srikanth S., Puppel S.H., Tanasa B., Hogan P.G., Lewis R.S., Daly M., Rao A. A mutation in *Orai1* causes immune deficiency by abrogating *CRAC* channel function // *Nature.* 2006. V. 441. № 7090. P. 179–185.
24. Foder B., Scharff O., Thastrup O. Ca^{2+} transients and Mn^{2+} entry in human neutrophils induced by thapsigargin // *Cell Calcium.* 1989. V. 10. № 7. P. 477–490.
25. Forrest A.S., Angermann J.E., Raghunathan R., Lachendro C., Greenwood I.A., Leblanc N. Intricate interaction between store-operated calcium entry and calcium-activated chloride channels in pulmonary artery smooth muscle cells // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010. V. 661. P. 31–55.
26. Galan C., Woodard G.E., Dionisio N., Salido G.M., Rosado J.A. Lipid rafts modulate the activation but not the maintenance of store-operated Ca^{2+} entry // *Biochim. Biophys. Acta.* 2010. V. 1803. № 9. P. 1083–1093.
27. Gao Y., Zou J., Geng S., Zheng J., Yang J. Role of protein kinase C in the activation of store-operated Ca^{2+} entry in airway smooth muscle cells // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2012. V. 32. № 3. P. 303–310.
28. Graham S., Yuan J.P., Ma R. Canonical transient receptor potential channels in diabetes // *Exp. Biol. Med.* 2012. V. 237. № 2. P. 111–118.
29. Gruszczynska-Biegala J., Pomorski P., Wisniewska M.B., Kuznicki J. Differential roles for *STIM1* and *STIM2* in store-operated calcium entry in rat neurons // *PLOS One.* 2011. V. 6. № 4. P. e19285.
30. Hardie R.C., Minke B. The TRP gene is essential for a light-activated Ca^{2+} channel in *Drosophila* photoreceptors // *Neuron.* 1992. V. 8. № 4. P. 643–651.
31. Hayato R., Higure Y., Kuba M., Nagai H., Yamashita H., Kuba K. Beta-Adrenergic activation of sequential Ca^{2+} release from mitochondria and the endoplasmic reticulum and the subsequent Ca^{2+} entry in rodent brown adipocytes // *Cell Calcium.* 2011. V. 49. № 6. P. 400–414.
32. Hou X., Pedi L., Diver M., Long S. B. Crystal structure of the calcium release-activated calcium channel *Orai* // *Science.* 2012. V. 338. № 6112. P. 1308–1313.
33. Inoue R., Okada T., Onoue H., Hara Y., Shimizu S., Naitoh S., Ito Y., Mori Y. The transient receptor potential protein homologue *TRP6* is the essential component of vascular $\alpha(1)$ -adrenoceptor-activated Ca^{2+} -permeable cation channel // *Circ. Res.* 2001. V. 88. № 3. P. 325–332. [PMID: 11179201]
34. Jin S.N., Wen J.F., Kim H.Y., Kang D.G., Lee H.S., Cho K.W. Vascular relaxation by ethanol extract of *Xanthoxerces sorbifolia* via Akt- and *SOCE*-eNOS-cGMP pathways // *J. Ethnopharmacol.* 2010. V. 132. № 1. P. 240–245.
35. Kanki H., Kinoshita M., Akaike A., Satoh M., Mori Y., Kaneko S. Activation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor is essential for the opening of mouse *TRP5* channels // *Mol. Pharmacol.* 2001. V. 60. № 5. P. 989–998. [PMID: 11641427].
36. Kim J., Ko J., Myeong J., Kwak M., Hong C., So I. *TRPC1* as a negative regulator for *TRPC4* and *TRPC5* channels // *Pflugers Arch.* 2019. V. 1007. № 10. P. s00424-019-02289-w.
37. Kinoshita-Kawada M., Tang J., Xiao R., Kaneko S., Foskett J.K., Zhu M.X. Inhibition of *TRPC5* channels by Ca^{2+} -binding protein 1 in *Xenopus* oocytes // *Pflugers Arch.* 2005. V. 450. № 5. P. 345–354.
38. Leveque M., Penna A., Le Trionnaire S., Belleguic C., Desruets B., Brinchault G., Jouneau S., Lagadic-Gossman D., Martin-Chouly C. Phagocytosis depends on *TRPV2*-mediated calcium influx and requires *TRPV2* in lipid rafts: Alteration in macrophages from patients with cystic fibrosis. // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. P. 4310.
39. López J., Dionisio N., Berna-Erro A., Galán C., Salido G.M., Rosado J.A. Two-pore channel 2 (*TPC2*) modulates store-operated Ca^{2+} entry // *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. V. 1823. № 10. P. 1976–1983.
40. Ma H.T., Peng Z., Hiragun T., Iwaki S., Gilfillan A.M., Beaven M.A. Canonical transient receptor potential 5 channel in conjunction with *Orai1* and *STIM1* allows Sr^{2+} entry, optimal influx of Ca^{2+} , and degranulation in a rat mast cell line // *J. Immunol.* 2008. V. 180. № 4. P. 2233–2239.
41. Madsen C.P., Klausen T.K., Fabian A., Hansen B.J., Pedersen S.F., Hoffmann E.K. On the role of *TRPC1* in control of Ca^{2+} influx, cell volume, and cell cycle // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2012. V. 303. № 6. P. C625–C634.
42. Manjarrés I.M., Rodríguez-García A., Alonso M.T., García-Sancho J. The sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase (*SERCA*) is the third element in capacitative calcium entry // *Cell Calcium.* 2010. V. 47. № 5. P. 412–428.
43. Manji S.S., Parker N.J., Williams R.T., van Stekelenburg L., Pearson R.B., Dziadek M., Smith P.J. *STIM1*: a novel phosphoprotein located at the cell surface // *Biochim. Biophys. Acta.* 2000. V. 1481. № 1. P. 147–155.
44. Martin-Cano F.E., Gomez-Pinilla P.J., Pozo M.J., Camello P.J. Spontaneous calcium oscillations in urinary bladder smooth muscle cells // *J. Physiol. Pharmacol.* 2009. V. 60. № 4. P. 93–99.
45. Minke B., Selinger Z. Role of *Drosophila* TRP in inositol-mediated Ca^{2+} entry // *Mol. Neurobiol.* 1996. V. 12. № 2. P. 1631–80.
46. Montell C., Birnbaumer L., Flockerzi V. The TRP channels, a remarkably functional family // *Cell.* 2002. V. 108. № 5. P. 595–598.

47. *Montell C., Rubin G.M.* Molecular characterization of the *Drosophila TRP* locus: a putative integral membrane protein required for phototransduction // *Neuron*. 1989. V. 2. № 4. P. 1313–1323.
48. *Murtazina D.A., Chung D., Ulloa A., Bryan E., Galan H.L., Sanborn B.M.* TRPC1, STIM1, and Orai influence signal-regulated intracellular and endoplasmic reticulum calcium dynamics in human myometrial cells // *Biol. Reprod.* 2011. V. 85. № 2. P. 315–326. [PMID: 21565997 DOI: 10.1095/biolreprod.111.091082]
49. *Narayanan K.L., Irmady K., Subramaniam S., Unsicker K., von Bohlen und Halbach O.* Evidence that TRPC1 is involved in hippocampal glutamate-induced cell death // *Neurosci. Lett.* 2008. V. 446. № 2–3. P. 117–122.
50. *Noble K., Matthew A., Burdyga T., Wray S.* A review of recent insights into the role of the sarcoplasmic reticulum and Ca entry in uterine smooth muscle // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod Biol.* 2009. V. 144. Suppl. 1. P. S11–S19. PMID: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.02.01019285773>
51. *Okamura H., Rao A.* Transcriptional regulation in lymphocytes // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2001. V. 13. № 2. P. 239–243.
52. *Ordaz B., Tang J., Xiao R., Salgado A., Sampieri A., Zhu M.X., Vaca L.* Calmodulin and calcium interplay in the modulation of TRPC5 channel activity. Identification of a novel C-terminal domain for calcium/calmodulin-mediated facilitation // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. № 35. P. 30788–30796. [PMID:15987684 DOI:10.1074/jbc.M504745200]
53. *Panov A.V., Gutekunst C.A., Leavitt B.R., Hayden M.R., Burke J.R., Strittmatter W.J., Greenamyre J.T.* Early mitochondrial calcium defects in Huntington's disease are a direct effect of polyglutamines // *Nat. Neurosci.* 2002. V. 5. № 8. P. 731–736.
54. *Parekh A.B., Putney J.W.* Store-operated calcium channels // *Physiol. Rev.* 2005. V. 85. № 2. P. 757–810.
55. *Park C.Y., Hoover P.J., Mullins F.M., Bachhawat P., Covington E.D., Raunser S., Walz T., Garcia K.C., Dolmetsch R.E., Lewis R.S.* STIM1 clusters and activates CRAC channels via direct binding of a cytosolic domain to Orai1 // *Cell.* 2009. V. 136. № 5. P. 876–890.
56. *Pedersen S.F., Owsianik G., Nilius B.* TRP channels: an overview // *Cell Calcium.* 2005. V. 38. № 3–4. P. 233–252.
57. *Peinelt C., Vig M., Koomoa D.L., Beck A., Nadler M.J., Koblan-Huberson M., Lis A., Fleig A., Penner R., Kinet J.P.* Amplification of CRAC current by STIM1 and CRACM1 (Orai1) // *Nat. Cell Biol.* 2006. V. 8. № 7. P. 771–773.
58. *Philipp S., Hambrecht J., Braslavski L., Schroth G., Freichel M., Murakami M., Cavalie A., Flockerzi V.* A novel capacitative calcium entry channel expressed in excitable cells // *Embo J.* 1998. V. 17. № 15. P. 4274–4282.
59. *Poggioli J., Putney J.W.* Net calcium fluxes in rat parotid acinar cells: evidence for a hormone-sensitive calcium pool in or near the plasma membrane // *Pflugers Arch.* 1982. V. 392. № 3. P. 239–243.
60. *Prakriya M., Feske S., Gwack Y., Srikanth S., Rao A., Hogan P.G.* Orai1 is an essential pore subunit of the CRAC channel // *Nature.* 2006. V. 443. № 7108. P. 230–233.
61. *Putney J.W.* A model for receptor-regulated calcium entry // *Cell Calcium.* 1986. V. 7. № 1. P. 1–12.
62. *Ramsey I.S., Delling M., Clapham D.E.* An introduction to TRP channels // *Annu. Rev. Physiol.* 2006. V. 68. P. 619–647.
63. *Riccio A., Mattei C., Kelsell R.E., Medhurst A.D., Calver A.R., Randall A.D., Davis J.B., Benham C.D., Pangalos M.N.* Cloning and functional expression of human short TRP7, a candidate protein for store-operated Ca²⁺ influx // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. № 14. P. 12302–12309.
64. *Roos J., DiGregorio P.J., Yeromin A.V., Ohlsen K., Lioudyno M., Zhang S., Safrina O., Kozak J.A., Wagner S.L., Cahalan M.D., Velichelebi G., Stauderman K.A.* STIM1, an essential and conserved component of store-operated Ca²⁺ channel function // *J. Cell Biol.* 2005. V. 169. № 3. P. 435–445.
65. *Salido G.M., Sage S.O., Rosado J.A.* TRPC channels and store-operated Ca²⁺ entry // *Biochem. Biophys. Acta.* 2009. V. 1793. № 2. P. 223–230.
66. *Salmon M.D., Ahluwalia J.* Discrimination between receptor- and store-operated Ca²⁺ influx in human neutrophils // *Cell Immunol.* 2010. V. 265. № 1. P. 1–5.
67. *Schaefer M., Plant T.D., Obukhov A.G., Hofmann T., Gudermann T., Schultz G.* Receptor-mediated regulation of the nonselective cation channels TRPC4 and TRPC5 // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. № 23. P. 17517–17526 [PMID:10837492]
68. *Selvaraj S., Sun Y., Singh B.B.* TRPC channels and their implication in neurological diseases // *CNS Neurol. Disord. Drug. Targets.* 2010. V. 9. № 1. P. 94–104.
69. *Shlykov S.G., Yang M., Alcorn J.L., Sanborn B.M.* Capacitative cation entry in human myometrial cells and augmentation by HTRPC3 overexpression // *Biol. Reprod.* 2003. V. 69. № 2. P. 647–655. [PMID: 12700192 DOI: 10.1095/biolreprod.103.015396]
70. *Soboloff J., Spassova M.A., Tang X.D., Hewavitharana T., Xu W., Gill D.L.* Orai1 and STIM1 reconstitute store-operated calcium channel function // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. № 30. P. 20661–20665.
71. *Stankunas K., Graef I.A., Neilson J.R., Park S.H., Crabtree G.R.* Signaling through calcium, calcineurin, and NF-AT in lymphocyte activation and development // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1999. V. 64. P. 505–516.
72. *Tang J., Lin Y., Zhang Z., Tikunova S., Birnbaumer L., Zhu M.X.* Identification of common binding sites for calmodulin and inositol 1,4,5-trisphosphate receptors on the carboxyl termini of trp channels // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. № 24. P. 21303–21310. [PMID: 11290752 DOI: 10.1074/jbc.M102316200]
73. *Tribe R.M., Moriarty P., Dalrymple A., Hassoni A.A., Poston L.* Interleukin-1beta induces calcium transients and enhances basal and store operated calcium entry in human myometrial smooth muscle // *Biol. Reprod.* 2003. V. 68. № 5. P. 1842–1849. [PMID: 12606352 DOI: 10.1095/biolreprod.102.011403]
74. *Tribe R.M., Moriarty P., Poston L.* Calcium homeostatic pathways change with gestation in human myometrium // *Biol. Reprod.* 2000. V. 63. № 3. P. 748–755. [PMID: 10952916]
75. *Ulloa A., Gonzales A.L., Zhong M., Kim Y.S., Cantlon J., Clay C., Ku C.Y., Earley S., Sanborn B.M.* Reduction in TRPC4 expression specifically attenuates G-protein coupled receptor-stimulated increases in intracellular calcium in human myometrial cells // *Cell Calcium.*

2009. V. 46. № 1. P. 73–84. [PMID: 19523685 DOI: 10.1016/j.ceca.2009.05.003]
76. Vannier B., Peyton M., Boulay G., Brown D., Qin N., Jiang M., Zhu X., Birnbaumer L. Mouse *TRP2*, the homologue of the human *TRPC2* pseudogene, encodes *mTRP2*, a store depletion-activated capacitative Ca^{2+} entry channel // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1999. V. 96. № 5. P. 2060–2064.
 77. Vanoverberghe K., Lehen'kyi V., Thébault S., Raphaël M., Vanden F. A., Slomianny C., Mariot P., Prevarskaya N. Cytoskeleton reorganization as an alternative mechanism of store-operated calcium entry control in neuroendocrine-differentiated cells // PLoS One. 2012. V. 7. № 9. P. e45615.
 78. Venkatachalam K., Ma H.T., Ford D.L., Gill D.L. Expression of functional receptor-coupled *TRPC3* channels in DT40 triple receptor *InsP3* knockout cells // J. Biol. Chem. 2001. V. 276. № 36. P. 33980–33985. [PMID: 11466302 DOI:10.1074/jbc.C100321200]
 79. Vig M., Peinelt C., Beck A., Koomoa D.L., Rabah D., Koblan-Huberson M., Kraft S., Turner H., Fleig A., Penner R., Kinet J.P. *CRACM1* is a plasma membrane protein essential for store-operated Ca^{2+} entry // Science. V. 312. № 5777. P. 1220–1223.
 80. Voelkers M., Salz M., Herzog N., Frank D., Dolatabadi N., Frey N., Gude N., Friedrich O., Koch W.J., Katus H.A., Sussman M.A., Most P. *Orai1* and *STIM1* regulate normal and hypertrophic growth in cardiomyocytes // J. Mol. Cell Cardiol. 2010. V. 48. № 6. P. 1329–1334.
 81. Wang G.L., Qian Y., Qiu Q.Y., Lan X.J., He H., Guan Y.Y. Interaction between *Cl*-channels and *CRAC*-related Ca^{2+} signaling during T lymphocyte activation and proliferation // Acta Pharmacol. Sin. 2006. V. 27. № 4. P. 437–446.
 82. Wes P.D., Chevesich J., Jeromin A., Rosenberg C., Stetten G., Montell C. *TRPC1*, a human homologue of a *Drosophila* store-operated channel // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1995. V. 92. № 21. P. 9652–9656.
 83. Woodard G., ELópez. J.J., Jardín I., Salido G.M., Rosado J.A. *TRPC3* regulates agonist-stimulated Ca^{2+} mobilization by mediating the interaction between type I inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, *RACK1*, and *Orai1* // J. Biol. Chem. 2010. V. 285. № 11. P. 8045–8053.
 84. Wu M.M., Buchanan J., Luik R.M., Lewis R.S. Ca^{2+} store depletion causes *STIM1* to accumulate in ER regions closely associated with the plasma membrane // J. Cell Biol. 2006. V. 174. № 6. P. 803–813.
 85. Wu X., Babnigg G., Villereal M.L. Functional significance of human *TRP1* and *TRP3* in store-operated Ca^{2+} entry in HEK-293 cells // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2000. V. 278. № 3. P. 526–536.
 86. Xu S., Zeng F., Boulay G., Grimm C., Harteneck C., Beech D. Block of *TRPC5* channels by 2-aminoethoxydiphenyl borate: a differential, extracellular and voltage-dependent effect // Br. J. Pharmacol. 2005. V. 145. № 4. P. 405–414.
 87. Yamamoto S., Wajima T., Hara Y., Nishida M., Mori Y. Transient receptor potential channels in Alzheimer's disease // Biochim. Biophys. Acta. 2007. V. 1772. № 8. P. 958–967.
 88. Zainullina L.F., Yamidanov R.S., Vakhitov V.A., Vakhitova Y.V. *NMDA* receptors as a possible component of store-operated Ca^{2+} entry in human T-lymphocytes // Biochemistry (Mosc). 2011. V. 76. № 11. P. 1220–1226.
 89. Zhang S., Yeromin A., Zhang X., Yu Y., Safrina O., Penna A., Roos J., Stauderman K., Cahalan M. Genome-wide RNAi screen of Ca^{2+} influx identifies genes that regulate Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} channel activity // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2006. V. 103. № 24. P. 9357–9362.
 90. Zhu M.H., Chae M., Kim H.J., Lee Y.M., Kim M.J., Jin N.G., Yang D.K., So I., Kim K.W. Desensitization of canonical transient receptor potential channel 5 by protein kinase C // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2005. V. 289. № 3. P. 591–600.
 91. Zhu X., Chu P.B., Peyton M., Birnbaumer L. Molecular cloning of a widely expressed human homologue for the *Drosophila TRP* gene // FEBS Lett. 1995. V. 373. № 3. P. 193–198.

Ca-Channels Controlled by Calcium Depot (Literature Review)

V. I. Tsirkin^{1, 2, *} and E. N. Sizova^{3, **}

¹Vyatka State University, Kirov, Russia

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

³Kirov State Medical University, Kirov, Russia

*e-mail: esbartsirkin@list.ru

**e-mail: cizovahelena@mail.ru

The review presents the results of the analysis of literature on Ca-channels controlled by calcium depot (SOC-channels). The questions about the history of calcium channel development, controlled by the calcium depot, are characterized by varieties of Ca-channels. The involvement of SOC-channels in the formation of pathology and their role in the effects of a number of biologically active substances is discussed.

Keywords: calcium channels, calcium depot