

УДК 577.352.465

Депо-управляемый вход кальция — как важный механизм адаптации опухоли к агрессивному микроокружению

А. Ю. Скопин, Е. В. Казначеева*

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

* E-mail: evkzn@incras.ru

Поступила в редакцию 29.11.2024

Принята к печати 22.04.2025

DOI: 10.32607/actanaturae.27574

РЕФЕРАТ Кальциевая сигнализация обеспечивает эффективное функционирование клетки, а нарушение баланса в системе кальциевого гомеостаза ведет к негативным последствиям для клетки в случае как избытка, так и недостатка кальция. При опухолевой трансформации наблюдается существенное изменение экспрессии белков, ключевых для депо-управляемого входа кальция, что приводит к нарушению процессов кальциевой сигнализации. Вполне вероятно, что перестройка внутренних сигнальных путей опухолевой клетки необходима для интенсификации метаболических процессов и дальнейшего роста и инвазии опухоли. Вместе с тем, тонкая настройка кальциевой сигнализации наблюдается как в норме, так и при патологии. В этой связи особое место в исследовании роли кальциевой сигнализации при развитии опухолевой трансформации занимает изучение перенастройки сигнализации в опухолевом окружении. Показано, что факторы, характерные для микроокружения опухоли, оказывают существенное влияние на работу кальциевых каналов и белков, регулирующих кальциевую сигнализацию. Основные негативные факторы микроокружения, такие как закисление, повышение уровня активных радикалов и гипоксия, влияют на депо-управляемый вход кальция. Весьма важно понять, являются ли изменения в экспрессии ключевых участников депо-управляемого входа кальция адаптацией к микроокружению или же следствием канцерогенеза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА кальций, депо-управляемый вход, STIM, Orai, опухолевая трансформация, микроокружение опухоли, кальциевая сигнализация.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ SOC – store operated channels (депо-управляемые каналы); SOCE – store operated calcium entry (депо-управляемый вход кальция); SERCA – sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase (кальциевая АТФ-аза ЭР); PMCA – plasma membrane Ca^{2+} -ATPase (кальциевая АТФ-аза плазматической мембраны); АФК – активные формы кислорода; ЭР – эндоплазматический ретикулум; РМЖ – рак молочной железы.

1. ВВЕДЕНИЕ

Микроокружение опухоли формируется различными клетками, как раковыми, так и нераковыми, например, иммунными. Канцерогенез протекает при непрерывном воздействии соседних клеток, растворимых факторов, внеклеточного матрикса. Растворимые факторы включают питательные вещества, кислород, активные формы кислорода (АФК), активные формы азота, АТФ, цитокины, факторы роста, хемокины, различные ионы, например, Ca^{2+} , H^+ , продукты жизнедеятельности клеток опухоли и т.д. [1, 2]. Изменения внутриклеточной концентрации кальция влияют на процессы пролиферации и апоптоза раковых клеток, их энергетику и способность к инвазии, т.е. они играют важную

роль в росте и развитии опухоли [3–5]. К настоящему времени накоплен значительный материал, свидетельствующий об альтерации в кальциевой сигнализации при опухолевой трансформации. Известно, что при развитии патологического процесса изменяются уровни экспрессии белков, участвующих в кальциевой сигнализации. Вместе с тем, остается непонятным, связаны ли альтерации в процессе кальциевой сигнализации с адаптацией микроокружения опухоли, где сигнализация играет ключевую роль, или с изменением уровня экспрессии специфических белков, участников процесса передачи кальциевого сигнала. По всей видимости, необходимо рассматривать оба пути, а возможно, и их взаимное влияние.

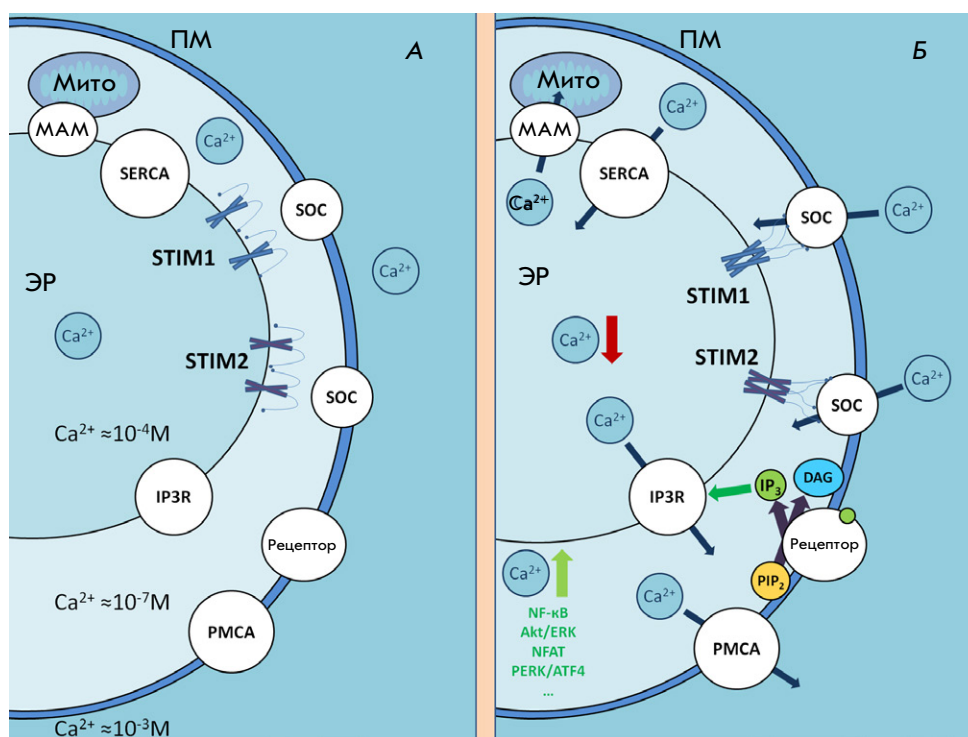


Рис. 1. Схема депо-управляемого входа кальция. А – область близкого контакта плазматической мембраны с мембраной ЭР в состоянии покоя. Б – активация рецепторов плазматической мембраны (ПМ) стимулирует выработку IP_3 и выход кальция из ЭР через рецептор IP_3 . Уменьшение концентрации кальция в депо вызывает кластеризацию, изменение конформации белков STIM и активацию каналов SOC. Кальций, проникающий в клетку, может активировать сигнальные пути, переполнять депо ЭР благодаря работе ATP-азы SERCA, а также снабжать митохондрии (мито) через область контакта мембран МАМ. Излишки кальция выводятся из клетки, в основном ATP-азами PMCA

1.1. Депо-управляемый вход кальция

Депо-управляемые кальциевые каналы (SOC), локализованные в плазматической мембране, представляют собой один из основных путей поступления кальция в невозбудимые клетки и широко распространены в различных типах клеток (рис. 1) [6]. Работа SOC необходима для пополнения запасов кальция в эндоплазматическом ретикулуле (ЭР), а также для передачи большого количества внутриклеточных сигналов [7]. Поступление внеклеточного кальция в клетку в ответ на опустошение внутриклеточных депо определяется как депо-управляемый вход кальция (SOCE). Основными молекулярными компонентами SOCE являются белки STIM и Orai [8], а также некоторые члены семейства TRPC [9–11]. Orai и TRPC формируют кальциевые каналы плазматической мембраны, а STIM представляют собой в основном локализованные в ЭР белки с одним трансмембранным доменом, функционирующие как сенсор концентрации кальция в ЭР [12]. После уменьшения концентрации кальция в ЭР белки STIM меняют конформацию, олигомеризуются, кластеризуются и перемещаются в область близкого контакта между мембраной ЭР и плазматической мембраной, где они взаимодействуют с каналами SOC и активируют их, тем самым опосредуя депо-управляемый вход кальция [13].

У человека экспрессируются два гомолога белка STIM: STIM1 и STIM2. Оба преимущественно локализованы в мембране ЭР, хотя незначитель-

ное количество STIM1 находят на плазматической мембране. Оба STIM имеют схожую структуру с N-концевым кальцийсвязывающим доменом в просвете ЭР, одним трансмембранным сегментом и C-концевым цитоплазматическим доменом, отвечающим за белок-белковые взаимодействия [14]. У позвоночных STIM1 и STIM2 экспрессируются во всех типах клеток и функционируют как сенсоры кальция в просвете ЭР и активаторы SOC. В отличие от STIM1, STIM2 локализуется исключительно в мембране ЭР. Известно, что STIM2 является более слабым активатором Orai1, чем STIM1, и при этом более чувствительным сенсором Ca^{2+} в просвете ЭР. Константа диссоциации STIM2 для Ca^{2+} (500–800 мкМ) существенно выше, чем у STIM1 (200–600 мкМ) [15]. Считается, что основная физиологическая роль STIM2 заключается в стабилизации базального уровня кальция в цитозоле и ЭР [16]. Кроме того, белок STIM2 опосредует разные депо-зависимые и депо-независимые способы активации каналов SOC, а также может ингибировать SOCE за счет продуктов альтернативного сплайсинга [17, 18].

SOCE обладает широкой вариативностью регуляторных механизмов. SOC-каналы плазматической мембраны имеют разные электрофизиологические характеристики, разные механизмы регуляции и восприимчивость к таким факторам, как закисление, гипоксия, активные формы кислорода. Эти каналы активируются белками STIM, имеющими различную чувствительность к кальцию и способность

Таблица 1. Экспрессия генов белков SOCE в линиях клеток рака молочной железы и в контрольных клетках

Клеточная линия	MCF-10A	MCF-7	MDA-MB-231	MDA-MB-468	BT-20	BT-474
Характеристика клеток	фиброзно-кистозная мастопатия	HER2- ER+	TNBC	TNBC	TNBC	HER2+ ER+
Результаты функциональных исследований [29–31]		Orai3 ↑	Orai1 ↑ STIM1 ↑			
Количество белка, нормализованное относительно MCF-10A [32]	Orai1 Orai2	Orai1 ↑ Orai2	Orai1 ↑ Orai2	Orai1 Orai2	Orai1 Orai2 ↑	
Количество белка, нормализованное относительно MCF-10A [33]	Orai3 STIM2 TRPC6	Orai3 ↑ STIM2 TRPC6 ↑	Orai3 STIM2 ↓ TRPC6 ↑	Orai3 ↑ STIM2 TRPC6 ↑	Orai3 ↑ STIM2 TRPC6	
Количество белка [34]		STIM1 STIM2	STIM1 ↑ STIM2 ↓			STIM1 ↓ STIM2 ↑
Количество мРНК [29]		Orai1 ↑ Orai2 Orai3 ↓	Orai1 ↑ Orai2 Orai3 ↓			
Количество белка, нормализованное относительно MCF-10A [30]	STIM1 Orai1 Orai3	STIM1 ↓ Orai1 ↓ Orai3 ↑	STIM1 Orai1 Orai3 ↓		STIM1 ↑ Orai1 Orai3 ↓	STIM1 ↓ Orai1 ↓ Orai3 ↑
Экспрессия гена [35]	TRPC1 ↑	TRPC1	TRPC1 ↑	TRPC1 ↓	TRPC1 ↑	TRPC1 ↓

Примечание. ↑ – увеличение экспрессии, ↓ – уменьшение экспрессии. HER2 – рецептор HER2neo, ER – рецептор эндорфина, TNBC – тройной негативный РМЖ.

к активации Orai [19]. Кроме того, возможно деление каналов на группы, активируемые либо STIM1, либо STIM2 [20]. Еще один, на данный момент слабо изученный уровень регуляции, – разнообразные адаптерные белки и липиды, расположенные в областях контакта плазматической мембраны и эндоплазматического ретикулума, например, холестерин, рецептор IP_3 , адаптерные белки Homer или белки цитоскелета [14, 21–23].

Важно отметить, что базальные концентрации кальция в цитозоле и депо ЭР зависят в первую очередь от SOCE и существенно влияют на кальциевую сигнализацию клетки в целом.

Таким образом, существует несколько уровней регуляции и широкие возможности подстройки механизма SOCE под конкретные условия. Имеется ряд единичных сообщений об альтерации в деталях механизма SOCE при опухолевой трансформации.

1.2. Молекулярный состав механизма депо-управляемого входа кальция при раке молочной железы

Опубликован целый ряд сообщений об изменении профиля экспрессии белков, основных участников SOCE, при онкологических заболеваниях, в частности при раке молочной железы (РМЖ) (табл. 1), кишечника [24], простаты [25], желудка [26], шейки матки [27] и полости рта [28].

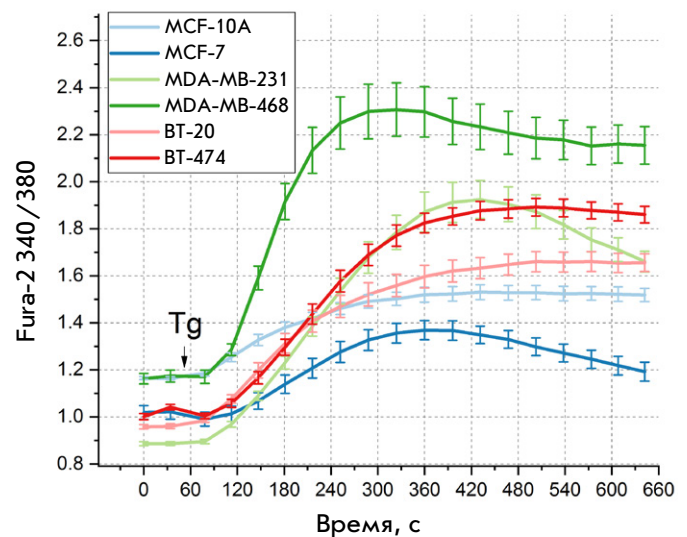


Рис. 2. Tg-индуцированные ответы различных клеточных линий РМЖ в среде, содержащей 2 мМ Ca^{2+} . Стрелкой обозначено время подачи 1 мкМ Tg. Показано отношение флуоресценции Fura-2 (340 и 380 нм), среднее значение и стандартная ошибка среднего ($n = 9–2$)

В табл. 1 представлены данные об экспрессии белков STIM, Orai, TRPC в наиболее хорошо изученных клеточных линиях рака молочной железы.

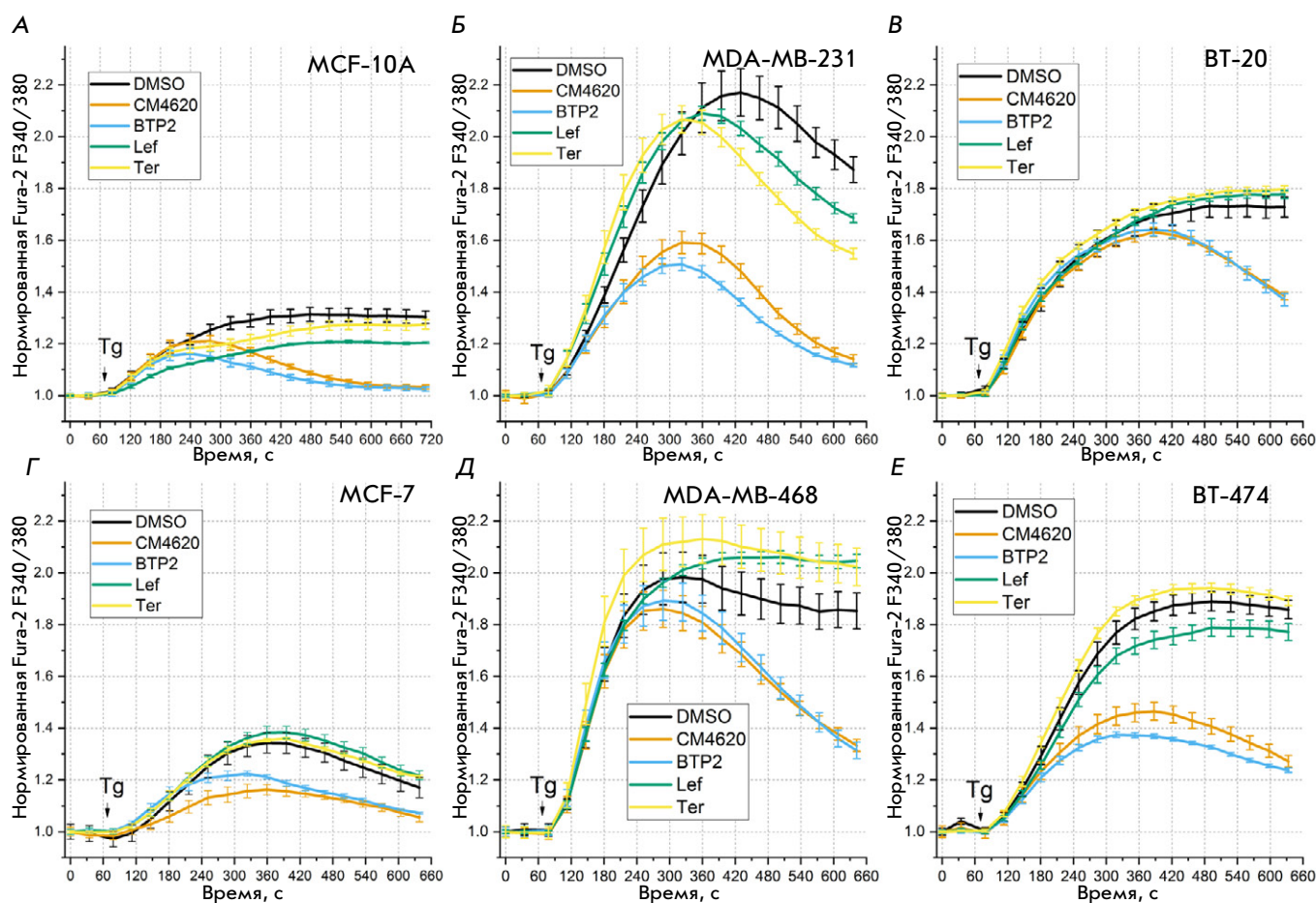


Рис. 3. Измерение амплитуды Tg-индуцированного ответа в среде, содержащей 2 mM Ca^{2+} , после инкубации в течение 25 минут с 0.5% DMSO (контроль), 5 мкМ CM4620 и BTP2, 50 мкМ Лефлуномида (Lef) и Терифлуномида (Ter) в клеточных линиях: А – MCF-10A; Б – MDA-MB-231; В – BT-20; Г – MCF-7; Д – MDA-MB-468 и Е – BT-474. Стрелкой обозначено время подачи 1 мкМ Tg. Показано нормированное на начальный уровень отношение флуоресценции Fura-2 (340 и 380 нм), среднее значение и стандартная ошибка среднего ($n = 9-12$) в зависимости от времени. Адаптировано по [36]

Представленные в табл. 1 данные показывают значительные вариации белкового состава депонуправляемого входа в разных клеточных линиях РМЖ. Более того, различия в экспрессии основных участников SOCE приводят к изменению функциональных особенностей входа кальция в конкретной клеточной линии. Амплитудой кальциевого ответа мы будем называть максимальное изменение внутриклеточной концентрации кальция относительно базальных значений. Как показывают, в том числе и наши исследования, клеточные линии РМЖ имеют разные амплитуды кальциевого ответа и базальный уровень концентрации кальция (рис. 2), разную чувствительность к специфическим (CM4620 и BTP2) и не специфическим (Лефлуномид и Терифлуномид) модуляторам SOCE (рис. 3), к условиям микроокружения ([36] и неопубликованные данные).

На данный момент нет четкого понимания, являются ли эти функциональные изменения причиной патологии или следствием подстройки SOCE к новым условиям микроокружения. Вероятно, возможны оба варианта. Так, например, если клетка при инициации злокачественной трансформации приобретает способность закачивать чуть больше кальция в цитозоль, то это способствует активной пролиферации и инвазии. Либо подстройка кальциевого ответа клеток, возникшая в условиях уже сформированной опухоли, приведет к накоплению максимально адаптированных к данным условиям клеток.

1.3. Физиологические функции депонуправляемого входа кальция при развитии опухолевой трансформации

Известны многочисленные примеры вовлечения основных белков SOCE в регуляцию процессов

пролиферации, миграции, инвазии, эпителиально-мезенхимального перехода, неоангиогенеза, метастазирования клеток опухоли [37–39]. Важно отметить, что изменение количества белка не ведет к запуску определенного сценария трансформации, общего для всех типов клеток. Скорее, мы наблюдаем некую разбалансировку кальциевой сигнализации, распространяющуюся на различные сигнальные пути клетки, например Akt/ERK, NFAT, PERK/ATF4, и приводящую к развитию злокачественной трансформации, индивидуальному для каждого типа опухоли.

В частности, STIM1-опосредованный вход кальция регулирует ангиогенез опухоли при карциноме носоглотки, ассоциированной с вирусом Эпштейна–Барр. Кодированный этим вирусом мембранный белок LMP1 способствует пролиферации, миграции и тубулогенезу, задействуя путь Akt/ERK. Подавление активности STIM1 снижает содержание LMP1 в экзосомах и замедляет образование сосудистой сети, вызванное опухолью [40]. Нокаут STIM1 в MDA-MB-231 и других клеточных линиях РМЖ, независимо от их метастатического потенциала, усиливает миграцию клеток, одновременно снижая экспрессию NFAT1 [41]. Показано, что нокаут Orai3 приводит к изменению экспрессии большого количества генов, влияющих на миграцию и воспалительные/иммунные реакции, в том числе и индуцированных гипоксией: ID1, TREM-1, PGF [42]. При колоректальном раке снижение экспрессии STIM2 активирует сигнальные пути с-Мус и PERK/ATF4, что способствует увеличению размера опухоли, инвазии и метастазированию [43]. Показано и вовлечение SOCE в нарушение клеточного цикла. Комплекс Orai3–STIM2 обеспечивает успешное прохождение митоза клетками рака предстательной железы, избегая митотической катастрофы. Подавление экспрессии Orai3 увеличивает SOCE и вызывает значительное увеличение популяции клеток в фазе G2/M клеточного цикла, что приводит к активации апоптотического пути, опосредованного Bax/Bcl-2 [44]. Белок Orai1 сверхэкспрессируется при В-хроническом лимфолейкозе по сравнению с нормальными В-клетками, что способствует повышению базального уровня Ca^{2+} за счет конститутивной активности каналов SOC. Применение селективных ингибиторов SOCE (GSK-7975a и Synta66) блокирует поступление Ca^{2+} в клетки, что приводит к индукции апоптоза. Кроме того, ингибиторы Orai1 в комбинации с препаратами для лечения В-хронического лимфолейкоза оказывают аддитивный/синергический эффект [45]. В клеточных линиях РМЖ SKBR3 и BT-20 с повышенной экспрессией Orai2 этот канал модулирует активацию NFAT1 и NFAT4 в ответ на приложение

агонистов. Нокдаун Orai2 приводит к остановке клеточного цикла в фазе G0-G1 и снижает устойчивость клеток к апоптозу при лечении цисплатином [32].

Выявлено также влияние белков, формирующих SOCE, на экспрессию ферментов, регулирующих онкогенез. В образцах опухолей пациентов с раком ротовой полости показана повышенная экспрессия Orai1 и, как следствие, повышенный вход Ca^{2+} в эти клетки. Анализ мРНК показал, что Orai1 регулирует многие гены, кодирующие маркеры рака полости рта, в том числе металлопротеазы, регулируемые NFAT4 [46].

Существуют и канцерогенные механизмы, обеспечивающие более активную работу механизма SOCE. Например, в разных подтипах рака молочной железы наблюдается повышенная экспрессия белка EHD2 и CAV1/2. Вероятно, эти белки стабилизируют кавеолы плазматической мембраны и обеспечивают высокую экспрессию на клеточной поверхности Orai1, что приводит к повышенному SOCE, который стимулирует онкогенез [47]. У пациентов с раком простаты белок TSPAN18 защищает STIM1 от TRIM32-опосредованного убиквитинирования. Вследствие этого увеличивается STIM1-опосредованный кальциевый вход, который приводит к усилению метастазирования [48]. Результаты анализа транскриптома показали, что экспрессия гена *NSUN2* при раке желудка значительно повышена. Ген *NSUN2* регулирует стабильность мРНК Orai2 путем модификации 5-метилцитозина, тем самым способствуя экспрессии Orai2 и дальнейшему развитию перитонеального метастазирования рака желудка [49].

Этот далеко не исчерпывающий перечень вовлечения SOCE в опухолевую трансформацию клеток указывает на важность выбора мишени для терапии. Помимо нарушения экспрессии белков SOCE, существуют злокачественные трансформации, непосредственно действующие на функцию SOCE без изменения экспрессии этих белков. Соответственно, для эффективного лечения необходимы средства целевого действия на функцию конкретных белков SOCE в конкретной ситуации. Например, при карциноме носоглотки нужно снижать активность белка STIM1, но при некоторых типах РМЖ этот подход недопустим. Уменьшение активности Orai2 оправдано при терапии как отдельных типов РМЖ, так и рака желудка.

1.4. Связь депо-управляемого входа кальция и митохондрий

Одна из фундаментальных функций кальция, от которой зависит канцерогенез – это регуляция актив-

ности митохондрий опухолевых клеток. ЭР является основным источником кальция для митохондрий, структурная связь между этими органеллами регулируется различными белками, в том числе и кальций-транспортирующими каналами [50].

Стимулируя Ca^{2+} -зависимые дегидрогеназы цикла трикарбоновых кислот, Ca^{2+} повышает выработку АТФ, а также стабилизирует потенциал мембраны митохондрий [51]. Однако при критическом повышении концентрации Ca^{2+} проницаемость внутренней митохондриальной мембраны резко возрастает за счет открытия неселективной поры [50], что приводит к нарушению работы дыхательной цепи, гидролизу АТФ и осмотическому набуханию и, в конечном счете, к высвобождению апоптогенных молекул и гибели клетки [52].

Таким образом, выработка АТФ, биосинтез фосфолипидов и стероидных гормонов, передача кальциевых сигналов, окисление различных метаболитов опухолевых клеток зависят от работы митохондрий, которая регулируется, в том числе и кальцием. В условиях канцерогенеза количество кальция, поступающего в клетку, зависит как от внутренних факторов, например, от экспрессии генов, кодирующих белки SOCE, так и от факторов микроокружения опухоли. Если количество поступающего кальция будет недостаточным, клетки опухоли не получат необходимой для жизнедеятельности энергии. Слишком большой объем входящего кальция приведет к гибели клеток опухоли. Все это вынуждает клетку регулировать приток кальция в постоянно меняющемся микроокружении. Далее мы рассмотрим влияние на SOCE таких факторов микроокружения опухоли, как активные формы кислорода, закисление, гипоксия.

2. ДЕЙСТВИЕ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА НА ДЕПО-УПРАВЛЯЕМЫЙ ВХОД

АФК представляют собой группу молекул, которые образуются в результате частичного восстановления O_2 и обладают высокой реакционной способностью [53]. Внутриклеточным источником АФК являются митохондрии, производящие их во время синтеза АТФ [54]. Например, обнаружено повышение уровня АФК в клетках трижды негативного рака молочной железы, вызванное работой митохондрий, показана важность АФК для выживания этих клеток, поскольку обработка антиоксидантами индуцировала их гибель [55].

АФК долгое время считали вредными для клеток, вызывающими окислительное повреждение различных молекул, таких как белки, липиды и ДНК. Однако умеренные уровни АФК важны для физиологических клеточных функций, включая внутри-

клеточную передачу сигналов, пролиферацию и иммунные реакции [56]. Для контроля баланса между производством и элиминацией АФК в клетке существует ряд защитных механизмов [57].

В опухоли и ее окружении найдено большое количество источников АФК. Показано, что раковые клетки могут индуцировать патологически повышенное количество АФК [58]. Активация онкогенов, потеря опухолевых генов-супрессоров, гипоксия, а также мутации митохондриальной ДНК могут привести к повышению уровня АФК в опухолевых клетках [59]. Окружение опухоли включает клетки нескольких типов, которые рекрутируются при образовании опухоли, такие как нейтрофилы, Т-клетки, макрофаги и фибробласты. Показано, что воздействие таких цитокинов, как интерферон- γ (IFN γ), фактор некроза опухолей- α (TNF α) и интерлейкин-1 (IL-1), увеличивает продукцию АФК самими клетками различных типов опухолей [60].

В целом, низкие уровни АФК, по-видимому, полезны для опухолевых клеток, они могут поддерживать их пролиферативные и инвазивные свойства, но при превышении определенного порога АФК могут стать для них токсичными. Видимо, опухолевые клетки могут проявлять адаптивное поведение, чтобы справляться с различными стадиями повышения уровня АФК, иначе говоря, индуцировать либо прооксидантные, либо антиоксидантные механизмы [53].

2.1. Влияние активных форм кислорода на элементы депо-управляемого входа кальция

Один из вероятных механизмов адаптации клетки к измененным уровням АФК – адаптация SOCE. В частности, АФК модулирует функцию каналов Orai, тем самым модулируя кальциевый ответ, что имеет большое значение для роста опухоли. Показано, что эндогенные и сверхэкспрессированные каналы Orai1 ингибируются H_2O_2 с $\text{IC}_{50} = 34$ мкМ [61]. Это же обнаружено для каналов Orai2. Напротив, каналы Orai3 не ингибировались H_2O_2 , что указывает на чувствительность Orai1 и Orai2, но не Orai3, к АФК [61].

Основными мишенями АФК в Orai1 и Orai2 являются остатки цистеина [62]. В молекуле Orai3 цистеин-195 заменен глицином, что придает частичную устойчивость к H_2O_2 . Учитывая различия в чувствительности к АФК между Orai1, Orai2 и Orai3, соотношение между изоформами в клетке может быть фактором, адаптирующим кальциевую сигнализацию к повышению уровней АФК.

Подобные процессы наблюдаются в клетках иммунной системы. Например, увеличение соотношения Orai3/Orai1 наблюдалось в моноцитах, которые убивают бактерии за счет быстрой секреции H_2O_2 ,

поэтому переход на менее чувствительные к АФК каналы Orai3 эффективен для адаптации моноцитов к собственным АФК [63]. Для первичных CD4⁺ Т-клеток человека показано, что наивные клетки увеличивают отношение экспрессируемых Orai3/Orai1 при дифференцировке в эффекторные клетки, существующие в области воспаления, где повышена концентрация АФК [61].

Не только в иммунных, но и в раковых клетках изменяется соотношение экспрессируемых белков Orai и тем самым зависимость депо-управляемого входа кальция от АФК (табл. 1). Например, в клетках рака предстательной железы [64] и базального рака молочной железы [42] снижено соотношение Orai3/Orai1. Однако существуют данные о повышенном соотношении Orai3/Orai1 при раке предстательной железы [65], а также при раке молочной железы, положительном по рецептору эстрогена [30, 42, 66] и при небазальном раке молочной железы [42]. По-видимому, разнонаправленность изменений экспрессии каналов Orai в опухолевых клетках вызвана реакцией не только на АФК, но и на другие внутренние и внешние факторы, присутствующие в микроокружении опухоли.

Как обсуждалось выше, STIM1 и STIM2 различаются по своей чувствительности к уровню кальция в депо и по способности активировать каналы Orai, а кроме того, в их последовательности присутствуют различные остатки цистеина, чувствительные к окислению. STIM1 содержит остатки цистеина в положениях 49 и 56, которые могут образовывать дисульфидную связь между собой в присутствии АФК [67]. Поскольку цистеин 56 расположен рядом с Ca²⁺-связывающим доменом STIM1, то, вероятно, это переводит белок в конститутивно активную форму, активирующую SOCE независимо от уровня кальция в ЭР [68]. Любопытно, что обратная картина наблюдается при исследовании последствий окисления этих цистеинов активными формами азота. S-нитрозилирование цистеинов C49 и C56 в STIM1 повышает термодинамическую стабильность его кальцийсвязывающего домена, что снижает чувствительность к наличию кальция и приводит к подавлению SOCE [69].

Белок STIM2, в отличие от STIM1, имеет 10 дополнительных остатков цистеина в цитозольном домене. Один из этих цистеинов, специфичных для STIM2, важен в контексте окислительно-восстановительной регуляции SOCE. Окисление цистеина C313 ингибирует SOCE, в основном препятствуя кластеризации STIM2, но не влияет на взаимодействие STIM2 с Orai1 [70].

Таким образом, оба белка STIM чувствительны к окислению АФК, но с существенными особенностями:

STIM1 модулируется АФК в просвете ЭР, а STIM2 ингибируется АФК, находящимися в цитозоле.

2.2. Адаптация депо-управляемого входа к окислительному стрессу

Найдены механизмы, изменяющие экспрессию белков SOCE в условиях окислительного стресса. Имитация 24-часового окислительного стресса в клетках астроглиомы крысы приводит к снижению экспрессии STIM2, Orai1 и Orai3 и снижению агонист-индуцированного кальциевого ответа. Но амплитуда SOCE и заполненность депо остаются при этом практически неизменными [71].

SOCE в большой степени подвержен действию АФК. Достаточно высокие концентрации АФК существенно и неизбирательно влияют на фундаментальные механизмы, поддерживающие кальциевый гомеостаз клетки. В случае адаптации к невысоким концентрациям АФК у клетки, по-видимому, есть пространство для маневра с помощью экспрессии различных изоформ каналов Orai.

3. ВОСПРИИМЧИВОСТЬ ДЕПО-УПРАВЛЯЕМОГО ВХОДА К ИЗМЕНЕНИЮ pH

Нарушение регуляции pH является общей характеристикой клеток солидных опухолей. В большинстве случаев в таких клетках повышен внутриклеточный pH (7.3–7.6 относительно нормального 7.2) и снижены значения внеклеточного pH (6.8–7.0 относительно нормального 7.4) по сравнению с нетрансформированными клетками [72]. Повышенная гликолитическая активность клеток солидных опухолей приводит к увеличению количества лактата, протонов и угольной кислоты во внеклеточной среде, вызывая закисление в микроокружении опухоли [73]. Закисление, как и гипоксия, способствует лекарственной устойчивости опухоли и иммуносупрессии в микроокружении опухоли [74].

3.1. Влияние изменения pH на элементы депо-управляемого входа

Изменение уровней pH сказывается и на функционировании многочисленных ионных каналов клетки [75]. Влияние изменения внеклеточного и внутриклеточного pH на активность изоформ Orai изучено достаточно хорошо. Электрофизиологическими методами показано, что изменение pH регулирует как эндогенный SOCE, так и SOCE в клетках HEK293, экспрессирующих экзогенные белки STIM1/2 и Orai1/2/3. Оказалось, что внешнее подкисление ингибирует, а подщелачивание потенцирует SOCE. Аналогично внутреннее подкисление уменьшает активацию SOCE, в то время как под-

щелачивание ускоряет кинетику его активации, не влияя на общую амплитуду тока [76]. Детальные исследования показали, что амплитуда и кинетика тока через Orai1 сильно зависят от внутриклеточного pH. Зависимость тока через Orai2 от внутриклеточного pH выражается только в изменении амплитуды. Канал Orai3 вообще не зависит от величины внутриклеточного pH [77]. Скорее всего, внутри- и внеклеточный pH регулирует активность каналов Orai посредством разных механизмов. Внешний pH, по-видимому, модулирует SOCE через воздействие на пору канала Orai, а внутриклеточный pH может влиять на агрегацию и связывание STIM с Orai в нескольких чувствительных к закислению либо к защелачиванию участках. Например, мутация Orai H155F заметно снижает реакцию на кислые и щелочные значения внутриклеточного pH [78].

Поскольку аминокислоты E106, E190 и H115 консервативны у всех трех изоформ Orai, можно предположить, что они являются общими внешними сенсорами кислых pH во всех изоформах Orai. При внешнем защелачивании амплитуда тока через все Orai увеличивается, причем у Orai2 в большей степени, чем у Orai1, и в меньшей степени, чем у Orai3. Вероятно, существуют дополнительные механизмы чувствительности этих каналов к высоким значениям pH [76, 78].

Интересно, что STIM1-независимый мутант Orai1 обладает сниженной чувствительностью к внутриклеточному подщелачиванию и подкислению [77]. Этот факт может говорить о том, что регуляция SOCE в условиях изменения внутриклеточного pH осуществляется и на уровне белков STIM.

Влияние внешнего pH на другие компоненты кальциевого ответа изучено недостаточно. Известно, что канал TRPC6, который может принимать участие в SOCE, ингибируется при кислых значениях pH [79]. В ближайшие годы можно ожидать рост числа исследований, посвященных pH-зависимому функционированию белков, участников кальциевого сигнального процесса.

3.2. Адаптация депо-управляемого входа к изменению pH

Влияют ли изменения pH на экспрессию белков SOCE в опухолевых клетках пока не установлено, но показано, что pH влияет на их кластеризацию. В клетках мышц формируются особые кластеры из белков, осуществляющих SOCE, которые называются Calcium Entry Units (CEU). Сборка функциональных CEU, включающих белки STIM и Orai, более интенсивна при повышенной температуре и сниженных значениях pH, то есть при интенсивной работе мышц [80]. Возможно, сборка кластеров

– это дополнительный механизм адаптации SOCE к меняющемуся микроокружению более высокого порядка, чем взаимодействие STIM и Orai. И этот механизм позволяет при кратковременном закислении не уменьшать поток внеклеточного кальция, необходимого для работы мышц.

Таким образом, в условиях кислого микроокружения кальциевой перегрузке раковых клеток препятствуют каналы Orai и, возможно, TRPC6, что обусловлено их чувствительностью к внешнему закислению и уменьшению проводимости при низких значениях pH. При закислении внутренней среды клетки подключаются дополнительные механизмы регуляции SOCE на уровне взаимодействия белков STIM и Orai и возможность выбора между изоформами Orai.

4. ДЕЙСТВИЕ ГИПОКСИИ НА ДЕПО-УПРАВЛЯЕМЫЙ ВХОД КАЛЬЦИЯ

Гипоксия является существенным фактором микроокружения опухоли, тесно связанным с пролиферацией клеток, метаболизмом, ангиогенезом и иммунным ответом. Зачастую эти процессы способствуют прогрессированию опухоли и усиливают ее метастатический потенциал, в том числе и за счет действия гипоксии на элементы кальциевой сигнализации клетки [81].

4.1. Влияние гипоксии на элементы депо-управляемого входа

Применительно к SOCE условия гипоксии способствуют опустошению кальциевых депо ЭР и повышению концентрации кальция в цитозоле за счет двух связанных между собой механизмов: уменьшения количества АТФ в клетке и выработки низких уровней АФК.

Гипоксия может вызывать активацию STIM1, вероятно, в результате снижения уровня АТФ и снижения закачки Ca^{2+} в депо [82]. Гипоксия может также вызвать истощение кальциевых депо путем продукции низких уровней АФК, а не снижения уровня АТФ [83]. Опустошение депо вызывает активацию SOCE, которая в дальнейшем ослабляется закислением, вызванным гипоксией.

Известно, что при гипоксии происходит быстрое закисление многих типов клеток, включая гладкомышечные, сердечные, опухолевые и нервные клетки [84, 85]. Клетки большинства типов опухолей в условиях длительной гипоксии характеризуются высокой скоростью гликолиза и повышенной продукцией метаболитических кислот [86].

Нами показано существенное ингибирование кальциевого ответа в условиях кратковременной гипоксии в клетках MCF-7 и BT-474 РМЖ, имею-

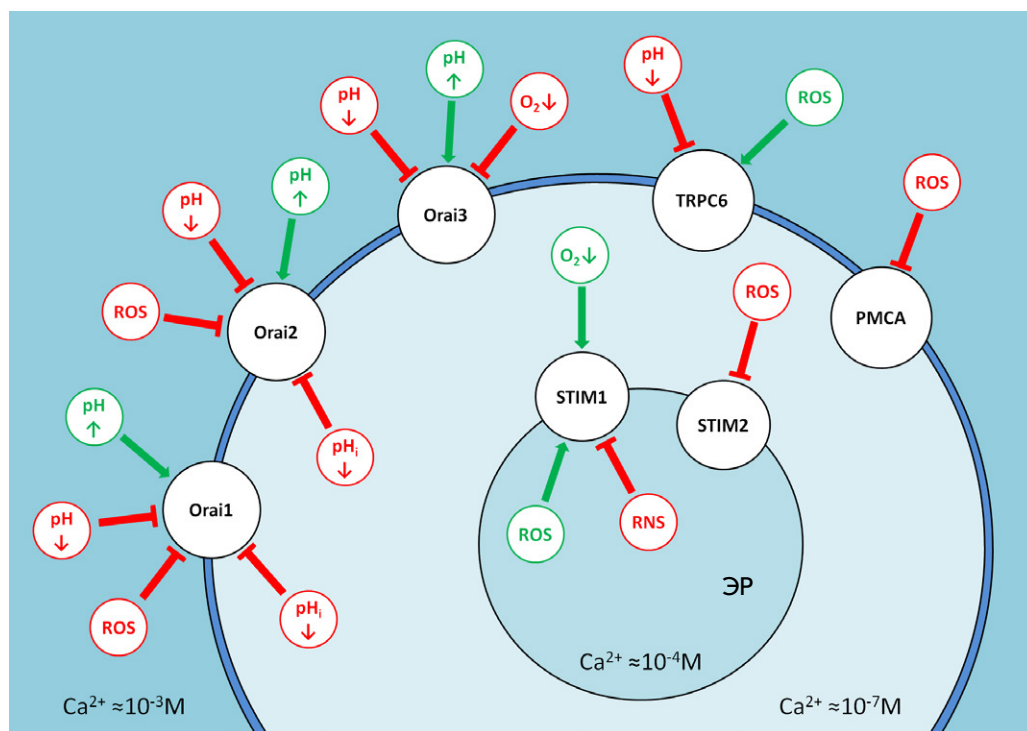


Рис. 4. Схема влияния элементов микроокружения опухоли на депо-управляемый вход кальция. Отмечены приблизительные концентрации кальция в клетке, ЭР и во внеклеточном пространстве. Основные белки SOCE обозначены черным цветом. Зеленым показана активация, красным — ингибирующее действие соответствующих факторов микроокружения

щих повышенное содержание Orai3 (табл. 1) [36]. Напротив, повышенный кальциевый ответ в условиях кратковременной гипоксии наблюдается в клетках MDA-MB-231 и BT-20 со пониженным содержанием Orai3 [30, 36]. Таким образом, устойчивость клеток к кальциевой перегрузке в условиях гипоксии зависит от количества Orai3 в общей структуре SOCE. С другой стороны, гипоксия вызывает повышенную экспрессию белка Orai3 [42]. Исходя из приведенных выше данных, можно заключить, что в условиях долговременной гипоксии в клетках РМЖ может изменяться экспрессия белков Orai в сторону увеличения Orai3.

4.2. Адаптация депо-управляемого входа к гипоксии

В условиях гипоксии во многих опухолевых клетках повышаются уровни экспрессии Orai3: РМЖ HCC1569, MDA-MB-231, MCF-7 и PMC42LA, в клетках рака толстой кишки HT29 и клетках рака предстательной железы Du145. Кроме того, на клеточных линиях РМЖ показано, что изменение уровней экспрессии Orai3 является не причиной изменения внутриклеточной сигнализации, а ответом на условия долговременной гипоксии [42].

Еще один предполагаемый участник ответа на гипоксию в раковых клетках — канал TRPC1 [11]. Экспрессия TRPC1 увеличивается в условиях гипоксии в клеточных линиях рака молочной железы MDA-MB-231, MDA-MB-468 и HCC1569, но уровни

экспрессии гомологичного белка TRPC3 остаются без существенных изменений [35]. Интересно, что подавление экспрессии TRPC1 в клетках MDA-MB-231 и MDA-MB-468 вызывало увеличение амплитуды SOCE. Этот факт косвенно свидетельствует о том, что повышение экспрессии TRPC1 приведет к уменьшению амплитуды SOCE [35, 87]. В таком случае канал TRPC1, как и Orai3, вовлечен в защитный механизм клетки в условиях гипоксии.

Таким образом, при гипоксии наблюдается сочетанное действие нескольких факторов, нарушающих кальциевый баланс клетки, в том числе закисление и выработку АФК. Каналы TRPC1 и Orai3 способны в некоторой степени противостоять этим негативным факторам.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кальций играет важную роль в процессах онкогенеза за счет своей сигнальной функции, а также за счет обеспечения работы митохондрий [38, 39]. В адаптацию клеток опухоли к сложным условиям микроокружения вовлечены различные механизмы кальциевой сигнализации (рис. 4).

При повышении концентрации АФК Orai3 обеспечивает функционирование SOCE, при этом ингибирование STIM2 препятствует кальциевой перегрузке клетки. При кислых внеклеточных и внутриклеточных pH все каналы Orai снижают свою проводимость, кроме Orai3, который не зависит от внутриклеточного pH.

Помимо свойств собственно белков SOCE происходит и изменение их экспрессии при стрессовых состояниях. При окислительном стрессе наблюдается снижение экспрессии белков STIM2, Orai1 и Orai3, а гипоксия способствует увеличению экспрессии белков TRPC1 и Orai3. Причина изменения уровней экспрессии каналов в каждом случае индивидуальна – адаптация или же следствие канцерогенеза, но результат этих изменений – не дестабилизация кальциевой сигнализации в опухоли, а наоборот, нормализация текущего микроокружения. Следовательно, снижение возможности адаптации для раковых клеток повышает эффективность противоопухолевой терапии, а также имеет самостоятельный лечебный эффект.

Многие элементы SOCE рассматриваются как мишени для терапии опухолей [26, 88]. Существуют определенные сложности, связанные с недостаточным выбором селективных модуляторов SOCE. На данный момент количество возможных мишеней существенно превосходит количество имеющихся модуляторов. К сожалению, селективные модуляторы большинства белков-участников SOCE отсутствуют. Например, канал Orai3 играет важную роль в адаптации раковых клеток к изменению pH микроокружения, гипоксии и повышенному содержанию АФК. Однако на данный момент селективные модуляторы этого канала не выявлены. А между тем, для терапии представляют интерес как активаторы этого канала, которые приведут к кальциевой перегрузке раковых клеток с повышенной экспрессией Orai3, так и ингибиторы, нарушающие общий кальциевый гомеостаз этих кле-

ток. Существующие селективные ингибиторы SOCE действуют на магистральный путь входа кальция через белки STIM1-Orai1, что приводит к высокой токсичности этих ингибиторов для организма [89]. Их применение возможно лишь после решения проблемы таргетной доставки, иначе системный вред от назначения перевешивает потенциальный терапевтический эффект. Ситуация немного лучше при терапии аутоиммунных заболеваний, где селективный блокатор Orai1 Auhora (второе название CM4620) имеет терапевтический эффект, но на фоне тяжелых побочных эффектов [90]. Для снижения системного токсичного действия на организм в качестве мишени необходимо выбирать минорные участники SOCE, например белки STIM2, TRPC1, многочисленные адаптерные белки: SARAF, a-SNAP, STIMATE, Juncate, IRE1 и т.д. [23]. Ранее нами был обнаружен модулятор STIM2-зависимого сигнального пути – низкомолекулярное соединение 4-MPTC, которое оказывает ингибирующий эффект на SOCE через STIM2-зависимый путь поступления кальция, но не подавляет вход кальция через STIM1-зависимый путь. Мишень этого соединения еще не выявлена [91].

Большее количество селективных модуляторов позволит тонко влиять на SOCE, повысить вариативность и снизить побочные эффекты терапии, а также перейти к персонализированной медицине. ●

Работа поддержана грантом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение 075-15-2021-1075) и грантом РНФ 23-44-00054.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Califano A., Alvarez M.J. // Nat. Rev. Cancer. 2017. V. 17. № 2. P. 116–130. doi:10.1038/nrc.2016.124
- Xing Y., Zhao S., Zhou B.P., Mi J. // FEBS J. 2015. V. 282. № 20. P. 3892–3898. doi:10.1111/febs.13402
- Patergnani S., Danese A., Bouhamida E., Aguiari G., Previati M., Pinton P., Giorgi C. // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 21. P. 1–27. doi: 10.3390/ijms21218323
- Nieto-Felipe J., Macias-Diaz A., Sanchez-Collado J., Berna-Erro A., Jardin I., Salido G.M., Lopez J.J., Rosado J.A. // J. Cell. Physiol. 2023. V. 238. № 4. P. 714–726. doi:10.1002/jcp.30971
- Benson J.C., Trebak M. // Cell Calcium. 2023. V. 111. P. 102716. doi:10.1016/J.CECA.2023.102716
- Soboloff J., Rothberg B.S., Madesh M., Gill D.L. // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2012. V. 13. № 9. P. 549–565. doi:10.1038/nrm3414
- Smyth J.T., Hwang S.Y., Tomita T., DeHaven W.I., Mercer J.C., Putney J.W. // J. Cell. Mol. Med. 2010. V. 14. № 10. P. 2337–2349. doi:10.1111/J.1582-4934.2010.01168.X
- Prakriya M. // Curr. Top. Membr. 2013. V. 71. P. 1–32. doi:10.1016/B978-0-12-407870-3.00001-9
- Kaznacheyeva E., Glushankova L., Bugaj V., Zimina O., Skopin A., Alexeenko V., Tsiokas L., Bezprozvanny I., Mozhayeva G.N. // J. Biol. Chem. 2007. V. 282. № 32. P. 23655–23662. doi:10.1074/jbc.M608378200
- Bugaj V., Alexeenko V., Zubov A., Glushankova L., Nikolaev A., Wang Z., Kaznacheyeva E., Bezprozvanny I., Mozhayeva G.N. // J. Biol. Chem. 2005. V. 280. № 17. P. 16790–16797. doi:10.1074/jbc.M500192200
- Skopin A., Shalygin A., Vigont V., Zimina O., Glushankova L., Mozhayeva G.N., Kaznacheyeva E. // Biochimie. 2013. V. 95. № 2. P. 347–353. doi:10.1016/j.biochi.2012.10.004
- Liou J., Kim M.L., Heo W.D., Jones J.T., Myers J.W., Ferrell J.E., Meyer T. // Curr. Biol. 2005. V. 15. № 13. P. 1235–1241. doi:10.1016/j.cub.2005.05.055
- Prakriya M., Feske S., Gwack Y., Srikanth S., Rao A., Hogan P.G. // Nature. 2006. V. 443. № 7108. P. 230–233. doi:10.1038/nature05122
- Sallinger M., Grabmayr H., Humer C., Bonhenry D., Romanin C., Schindl R., Derler I. // J. Physiol. 2024. V. 602. P. 1475–1507. doi:10.1113/JP283828
- Enomoto M., Nishikawa T., Back S.I., Ishiyama N., Zheng L., Stathopoulos P.B., Ikura M. // J. Mol. Biol. 2020. V. 432.

- № 2. P. 367–383. doi:10.1016/J.JMB.2019.10.003
16. Brandman O., Liou J., Park W.S., Meyer T. // *Cell*. 2007. V. 131. № 7. P. 1327–1339. doi:10.1016/j.cell.2007.11.039
 17. Ong H.L., De Souza L.B., Zheng C., Cheng K.T., Liu X., Goldsmith C.M., Feske S., Ambudkar I.S. // *Sci. Signal*. 2015. V. 8. № 359. P. ra3. doi:10.1126/scisignal.2005748
 18. Rana A., Yen M., Sadaghiani A.M., Malmersjö S., Park C.Y., Dolmetsch R.E., Lewis R.S. // *J. Cell Biol*. 2015. V. 209. № 5. P. 653–670. doi:10.1083/jcb.201412060
 19. Lunz V., Romanin C., Frischauf I. // *Cell Calcium*. 2019. V. 77. P. 29–38. doi:10.1016/J.CECA.2018.11.009
 20. Shalygin A., Skopin A., Kalinina V., Zimina O., Glushankova L., Mozhayeva G.N., Kaznacheyeva E. // *J. Biol. Chem*. 2015. V. 290. № 8. P. 4717–4727. doi:10.1074/jbc.M114.601856
 21. Ahmad M., Narayanasamy S., Ong H.L., Ambudkar I. // *Biomolecules*. 2022. V. 12. № 8. P. 1152. doi:10.3390/BIOM12081152
 22. Nikolaev A.V., Skopin A.Y., Kaznacheyeva E.V. // *Biol. Membr*. 2004. V. 21. № 6. P. 451–457.
 23. Berlansky S., Humer C., Sallinger M., Frischauf I. // *Int. J. Mol. Sci*. 2021. V. 22. № 1. P. 1–29. doi:10.3390/IJMS22010471
 24. Kang Q., Peng X., Li X., Hu D., Wen G., Wei Z., Yuan B. // *Front. Oncol*. 2021. V. 11. P. 649476. doi:10.3389/FONC.2021.649476
 25. Perrouin Verbe M.A., Bruyere F., Rozet F., Vandier C., Fromont G. // *Hum. Pathol*. 2016. V. 49. P. 77–82. doi: 10.1016/j.humpath.2015.09.042
 26. Chang Y., Roy S., Pan Z. // *Front. Pharmacol*. 2021. V. 12. P. 668730. doi:10.3389/FPHAR.2021.668730
 27. Pan Y., Huang J., Liu K., Xie C., Chen H., Guo Z., Guo S., Chen Y. // *Front. Mol. Biosci*. 2022. V. 9. P. 1041674. doi: 10.3389/fmolb.2022.1041674
 28. Nguyen A., Sung Y., Lee S.H., Martin C.E., Srikanth S., Chen W., Kang M.K., Kim R.H., Park N.H., Gwack Y., et al. // *Cells*. 2023. V. 12. № 18. P. 2225. doi:10.3390/cells12182225
 29. McAndrew D., Grice D.M., Peters A.A., Davis F.M., Stewart T., Rice M., Smart C.E., Brown M.A., Kenny P.A., Roberts-Thomson S.J., et al. // *Mol. Cancer Ther*. 2011. V. 10. № 3. P. 448–460. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0923
 30. Motiani R.K., Abdullaev I.F., Trebak M. // *J. Biol. Chem*. 2010. V. 285. № 25. P. 19173–19183. doi: 10.1074/jbc.M110.102582
 31. Yang S., Zhang J.J., Huang X.Y. // *Cancer Cell*. 2009. V. 15. № 2. P. 124–134. doi:10.1016/j.ccr.2008.12.019
 32. Sanchez-Collado J., Lopez J.J., Cantonero C., Jardin I., Regodón S., Redondo P.C., Gordillo J., Smani T., Salido G.M., Rosado J.A. // *Cancers (Basel)*. 2021. V. 14. № 1. P. 114. doi:10.3390/cancers14010114
 33. Sanchez-Collado J., Lopez J.J., Gonzalez-Gutierrez L., Cantonero C., Jardin I., Salido G.M., Rosado J.A. // *Biochem. J*. 2020. V. 477. № 17. P. 3183–3197. doi:10.1042/BCJ20200560
 34. Miao Y., Shen Q., Zhang S., Huang H., Meng X., Zheng X., Yao Z., He Z., Lu S., Cai C., et al. // *Breast Cancer Res*. 2019. V. 21. № 1. P. 99. doi:10.1186/s13058-019-1185-1
 35. Azimi I., Milevskiy M.J.G., Kaemmerer E., Turner D., Yapa K.T.D.S., Brown M.A., Thompson E.W., Roberts-Thomson S.J., Monteith G.R. // *J. Cell Sci*. 2017. V. 130. № 14. P. 2292–2305. doi:10.1242/jcs.196659
 36. Skopin A.Y., Glushankova L.N., Gusev K.O., Kaznacheyeva E.V. // *Life (Basel, Switzerland)*. 2024. V. 14. № 3. P. 357. doi:10.3390/LIFE14030357
 37. Umemura M., Nakakaji R., Ishikawa Y. // *J. Physiol. Sci*. 2023. V. 73. № 1. P. 21. doi:10.1186/S12576-023-00878-0
 38. Panda S., Chatterjee O., Roy L., Chatterjee S. // *Drug Discov. Today*. 2022. V. 27. № 3. P. 923–934. doi:10.1016/J.DRUDIS.2021.11.012
 39. Gross S., Mallu P., Joshi H., Schultz B., Go C., Soboloff J. // *Advances Cancer Res*. 2020. V. 148. P. 233–317. doi:10.1016/bs.acr.2020.05.003
 40. Deng Y., Liu X., Huang Y., Ye J., He Q., Luo Y., Chen Y., Li Q., Lin Y., Liang R., et al. // *Cell. Oncol. (Dordr)*. 2023. V. 46. № 4. P. 987–1000. doi:10.1007/S13402-023-00790-0
 41. Hammad A.S., Yu F., Al-Hamaq J., Horgen F.D., Machaca K. // *Cell Calcium*. 2023. V. 114. P. 102779. doi:10.1016/J.CECA.2023.102779
 42. Azimi I., Milevskiy M.J.G., Chalmers S.B., Yapa K.T.D.S., Robitaille M., Henry C., Baillie G.J., Thompson E.W., Roberts-Thomson S.J., Monteith G.R. // *Cancers*. 2019. V. 11. № 2. P. 208. doi:10.3390/CANCERS11020208
 43. Pathak T., Benson J.C., Johnson M.T., Xin P., Abdelnaby A.E., Walter V., Koltun W.A., Yochum G.S., Hempel N., Trebak M. // *bioRxiv Prepr. Serv. Biol*. 2023. V. 10. № 02. P. 560521. doi:10.1101/2023.10.02.560521. Preprint.
 44. Kouba S., Buscaglia P., Guéguinou M., Ibrahim S., Félix R., Guibon R., Fromont G., Pigat N., Capiod T., Vandier C., et al. // *Cell Calcium*. 2023. V. 115. P. 102794. doi:10.1016/J.CECA.2023.102794
 45. Scaviner J., Bagacean C., Christian B., Renaudineau Y., Mignen O., Abdoul-Azize S. // *Eur. J. Pharmacol*. 2024. V. 971. P. 176515. doi:10.1016/J.EJPHAR.2024.176515
 46. Son G.Y., Tu N.H., Santi M.D., Lopez S.L., Souza Bomfim G.H., Vinu M., Zhou F., Chaloeitoem A., Alhariri R., Idaghmour Y., et al. // *Sci. Signal*. 2023. V. 16. № 801. P. ead9535. doi:10.1126/SCISIGNAL.ADF9535
 47. Luan H., Bielecki T.A., Mohapatra B.C., Islam N., Mushtaq I., Bhat A.M., Mirza S., Chakraborty S., Raza M., Storck M.D., et al. // *Elife*. 2023. V. 12. P. e81288. doi:10.7554/ELIFE.81288
 48. Zhou Q., Chen X., Yao K., Zhang Y., He H., Huang H., Chen H., Peng S., Huang M., Cheng L., et al. // *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2023. V. 42. № 1. P. 195. doi:10.1186/S13046-023-02764-4
 49. Liu K., Xu P., Lv J., Ge H., Yan Z., Huang S., Li B., Xu H., Yang L., Xu Z., et al. // *Oncogene*. 2023. V. 42. № 24. P. 1980–1993. doi:10.1038/S41388-023-02707-5
 50. Garbincius J.F., Elrod J.W. // *Physiol. Rev*. 2022. V. 102. № 2. P. 893. doi:10.1152/PHYSREV.00041.2020
 51. Wescott A.P., Kao J.P.Y., Lederer W.J., Boyman L. // *Nat. Metab*. 2019. V. 1. № 10. P. 975. doi:10.1038/S42255-019-0126-8
 52. Madreiter-Sokolowski C.T., Sokolowski A.A., Graier W.F. // *Nutrients*. 2017. V. 9. № 10. P. 1117. doi:10.3390/NU9101117
 53. Helfinger V., Schröder K. // *Mol. Aspects Med*. 2018. V. 63. P. 88–98. doi:10.1016/J.MAM.2018.02.003
 54. Brand M.D. // *Free Radic. Biol. Med*. 2016. V. 100. P. 14–31. doi:10.1016/J.FREERADBIOMED.2016.04.001
 55. Sarmiento-Salinas F.L., Delgado-Magallón A., Montes-Alvarado J.B., Ramírez-Ramírez D., Flores-Alonso J.C., Cortés-Hernández P., Reyes-Leyva J., Herrera-Camacho I., Anaya-Ruiz M., Pelayo R., et al. // *Front. Oncol*. 2019. V. 9. № JUN. P. 480. doi:10.3389/FONC.2019.00480/BIBTEX
 56. Martínez-Reyes I., Diebold L.P., Kong H., Schieber M., Huang H., Hensley C.T., Mehta M.M., Wang T., Santos J.H., Woychik R., et al. // *Mol. Cell*. 2016. V. 61. № 2. P. 199–209. doi:10.1016/j.molcel.2015.12.002
 57. Ray P.D., Huang B.W., Tsuji Y. // *Cell. Signal*. 2012. V. 24. № 5. P. 981–990. doi:10.1016/J.CELLSIG.2012.01.008
 58. Schumacker P.T. // *Cancer Cell*. 2006. V. 10. № 3. P. 175–176. doi:10.1016/j.ccr.2006.08.015
 59. Sullivan L.B., Chandel N.S. // *Cancer Metab*. 2014. V. 2. № 17. doi: 10.1186/2049-3002-2-17
 60. Liou G.Y., Storz P. // *Free Radical Research*. 2010. V. 44. № 5. P. 479–496. doi:10.3109/10715761003667554

61. Bogeski I., Kummerow C., Al-Ansary D., Schwarz E.C., Koehler R., Kozai D., Takahashi N., Peinelt C., Griesemer D., Bozem M., et al. // *Sci. Signal.* 2010. V. 3. № 115. P. ra24. doi:10.1126/scisignal.2000672
62. Veal E.A., Day A.M., Morgan B.A. // *Mol. Cell.* 2007. V. 26. № 1. P. 1–14. doi:10.1016/J.MOLCEL.2007.03.016
63. Saul S., Gibhardt C.S., Schmidt B., Lis A., Pasioka B., Conrad D., Jung P., Gaupp R., Wonnemberg B., Diler E., et al. // *Sci. Signal.* 2016. V. 9. № 418. P. ra26. doi:10.1126/SCISIGNAL.AAF1639/SUPPL_FILE/9_RA26_SM.PDF
64. Holzmann C., Kilch T., Kappel S., Dörr K., Jung V., Stöckle M., Bogeski I., Peinelt C. // *Biophys. J.* 2015. V. 109. № 7. P. 1410–1419. doi:10.1016/j.bpj.2015.08.006
65. Dubois C., Vanden Abeele F., Lehen'kyi V., Gkika D., Guarnit B., Lepage G., Slomianny C., Borowiec A.S., Bidaux G., Benahmed M., et al. // *Cancer Cell.* 2014. V. 26. № 1. P. 19–32. doi:10.1016/j.ccr.2014.04.025
66. Motiani R.K., Zhang X., Harmon K.E., Keller R.S., Matrougui K., Bennett J.A., Trebak M. // *FASEB J.* 2013. V. 27. № 1. P. 63–75. doi:10.1096/FJ.12-213801
67. Prins D., Groenendyk J., Touret N., Michalak M. // *EMBO Rep.* 2011. V. 12. № 11. P. 1182–1188. doi:10.1038/EMBOR.2011.173
68. Hawkins B.J., Irrinki K.M., Mallilankaraman K., Lien Y.C., Wang Y., Bhanumathy C.D., Subbiah R., Ritchie M.F., Soboloff J., Baba Y., et al. // *J. Cell Biol.* 2010. V. 190. № 3. P. 391–405. doi:10.1083/JCB.201004152
69. Gui L., Zhu J., Lu X., Sims S.M., Lu W.Y., Stathopoulos P.B., Feng Q. // *J. Mol. Biol.* 2018. V. 430. № 12. P. 1773–1785. doi:10.1016/J.JMB.2018.04.028
70. Gibhardt C.S., Cappello S., Bhardwaj R., Schober R., Kirsch S.A., Bonilla del Rio Z., Gahbauer S., Boichicchio A., Sumanska M., Ickes C., et al. // *Cell Rep.* 2020. V. 33. № 3. P. 108292. doi:10.1016/J.CELREP.2020.108292
71. Mokrane N., Snabi Y., Cens T., Guiramand J., Charnet P., Bertaud A., Menard C., Rousset M., de Jesus Ferreira M.C., Thibaud J.B., et al. // *Front. Aging Neurosci.* 2021. V. 13. P. 785727. doi:10.3389/FNAGI.2021.785727
72. White K.A., Grillo-Hill B.K., Barber D.L. // *J. Cell Sci.* 2017. V. 130. № 4. P. 663. doi:10.1242/JCS.195297
73. Chiche J., Brahimi-Horn M.C., Pouyssegur J. // *J. Cell. Mol. Med.* 2010. V. 14. № 4. P. 771–794. doi:10.1111/J.1582-4934.2009.00994.X
74. Arnaiz E., Harris A.L. // *Front. Immunol.* 2022. V. 13. P. 821816. doi:10.3389/FIMMU.2022.821816
75. Pethő Z., Najder K., Carvalho T., McMorro R., Todesca L.M., Rugi M., Bulk E., Chan A., Löwik C.W.G.M., Reshkin S.J., et al. // *Cancers (Basel).* 2020. V. 12. № 9. P. 1–37. doi:10.3390/CANCERS12092484
76. Beck A., Fleig A., Penner R., Peinelt C. // *Cell Calcium.* 2014. V. 56. № 3. P. 235–243. doi:10.1016/J.CECA.2014.07.011
77. Rychkov G.Y., Zhou F.H., Adams M.K., Brierley S.M., Ma L., Barritt G.J. // *J. Physiol.* 2022. V. 600. № 3. P. 623–643. doi:10.1113/JP282502
78. Tsujikawa H., Yu A.S., Xie J., Yue Z., Yang W., He Y., Yue L. // *Nat. Publ. Gr.* 2015. V. 5. P. 16747. doi:10.1038/srep16747
79. Semtner M., Schaefer M., Pinkenburg O., Plant T.D. // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. № 46. P. 33868–33878. doi:10.1074/JBC.M702577200
80. Girolami B., Serano M., Di Fonso A., Paolini C., Pietrangelo L., Protasi F. // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. № 6. P. 5328. doi:10.3390/ijms24065328
81. Audero M.M., Prevarskaia N., Pla A.F. // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 13. P. 7377. doi:10.3390/IJMS23137377
82. Mancarella S., Wang Y., Deng X., Landesberg G., Scalia R., Panettieri R.A., Mallilankaraman K., Tang X.D., Madesh M., Gill D.L. // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. № 52. P. 44788–44798. doi:10.1074/JBC.M111.303081
83. Gusarova G.A., Trejo H.E., Dada L.A., Briva A., Welch L.C., Hamanaka R.B., Mutlu G.M., Chandel N.S., Prakriya M., Sznajder J.I. // *Mol. Cell. Biol.* 2011. V. 31. № 17. P. 3546–3556. doi:10.1128/MCB.05114-11
84. Chiche J., Ilc K., Laferrière J., Trottier E., Dayan F., Mazure N.M., Brahimi-Horn M.C., Pouyssegur J. // *Cancer Res.* 2009. V. 69. № 1. P. 358–368. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-2470
85. Kandilci H.B., Richards M.A., Fournier M., Şimşek G., Chung Y.J., Lakhal-Littleton S., Swietach P. // *Front. Cardiovasc. Med.* 2021. V. 7. P. 617038. doi:10.3389/FCVM.2020.617038
86. Li Y., Zhao L., Li X.F. // *Technol. Cancer Res. Treat.* 2021. V. 20. P. 15330338211036304. doi:10.1177/15330338211036304
87. Davis F.M., Peters A.A., Grice D.M., Cabot P.J., Parat M.O., Roberts-Thomson S.J., Monteith G.R. // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 5. P. e36923. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0036923
88. Rubaiy H.N. // *Pharmaceuticals (Basel).* 2023. V. 16. № 2. P. 162. doi:10.3390/PH16020162
89. Norman K., Hemmings K.E., Shawer H., Appleby H.L., Burnett A.J., Hamzah N., Gosain R., Woodhouse E.M., Beech D.J., Foster R., et al. // *PLoS One.* 2024. V. 19. № 1. P. e0296065. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0296065
90. Miller J., Bruen C., Schnaus M., Zhang J., Ali S., Lind A., Stoecker Z., Stauderman K., Hebbard S. // *Crit. Care.* 2020. V. 24. № 1. P. 502. doi:10.1186/S13054-020-03220-X
91. Skopin A.Y., Grigoryev A.D., Glushankova L.N., Shalygin A. V., Wang G., Kartzev V.G., Kaznacheyeva E.V. // *Acta Naturae.* 2021. V. 13. № 1. P. 140–146. doi:10.32607/actanaturae.11269