

УДК 577.352.465

НАРУШЕНИЯ ДЕПО-УПРАВЛЯЕМОГО ВХОДА КАЛЬЦИЯ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПАТОЛОГИЯХ: ИСТОРИЯ, ФАКТЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ

© 2024 г. В. А. Вигонт^а, Е. В. Казначеева^{а, *}

^аИнститут цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

*e-mail: evkazu@incras.ru

Поступила в редакцию 24.04.2024

После доработки 10.05.2024

Принята к печати 14.05.2024

Нейродегенеративные заболевания, наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими патологиями, являются одной из наиболее острых проблем современной медицины, требующих комплексного подхода к изучению молекулярных механизмов их патогенеза и поиску новых мишеней для терапевтического воздействия. Пристального внимания исследователей заслуживает нейрональная кальциевая сигнализация, многочисленные нарушения которой были отмечены при изучении ряда нейродегенеративных патологий. В данном обзоре мы сфокусировались на одном из наиболее общих и важных путей поступления кальция в клетку: входе кальция через депо-управляемые каналы плазматической мембраны. Здесь собраны исследования, демонстрирующие нарушения депо-управляемого входа кальция при различных нейродегенеративных заболеваниях, прежде всего, при болезнях Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона, проанализированы молекулярные детерминанты, опосредующие данные нарушения, предложены пути их фармакологической коррекции. Обобщенная в обзоре информация позволит взглянуть на депо-управляемые каналы как на одну из наиболее перспективных мишеней в поиске новых терапевтических агентов для борьбы с нейродегенеративными патологиями и наметить дальнейшие перспективные направления исследований в данной области.

Ключевые слова: нейродегенерация, кальций, депо-управляемый вход кальция, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера

DOI: 10.31857/S0233475524050021, **EDN:** cbxvma

ВВЕДЕНИЕ

Ионы кальция являются одними из наиболее важных внутриклеточных посредников и контролируют множество клеточных процессов, включая экспрессию генов, пролиферацию, клеточную гибель, миграцию, экзоцитоз и т.д. [1]. Для осуществления тонкой кальциевой регуляции необходимо согласованное функционирование множества компонентов клеточной машинерии, включая ионные каналы, кальций-связывающие белки, внутриклеточные кальциевые депо, кальциевые АТФ-азы и обменники.

Депо-управляемый вход кальция (SOCE) является одним из наиболее общих путей поступления ионов кальция в клетку. Изначально модель входа ионов кальция через каналы плазматической мембраны (ПМ) в ответ на кальциевый выброс

из эндоплазматического ретикулума (ЭР) была предложена в 1986 году проф. Джеймсом Патни, который использовал термин «емкостной кальциевый вход» [2]. Значимыми вехами в изучении депо-управляемых (SOC) каналов являлись: регистрация SOCE в тучных клетках, когда впервые был введен термин «кальциевые каналы, активируемые высвобождением кальция» (calcium release-activated calcium channel, CRAC channels) [3], открытие белков STIM, как активаторов этих каналов [4, 5], белков Orai в качестве каналобразующих субъединиц CRAC-каналов [6, 7], получение кристаллической структуры канала, образованного шестью субъединицами белков семейства Orai [8], изучение депо-зависимости каналов, образованных белками семейства TRPC [9, 10]. Более подробно работы, посвященные открытию и раннему описанию феномена SOCE, обсуждены в историческом обзоре

Джеймса Патни [11]. Долгое время считалось, что SOCE является атрибутом исключительно электровозбудимых клеток, но позднее было показано, что данный тип входа кальция присутствует и в нейронах [12–15], и в кардиомиоцитах [16, 17].

Физиологическая активация SOC-каналов в клетках вызывается снижением концентрации ионов кальция во внутриклеточных кальциевых депо вследствие запуска фосфатидил-инозитольного каскада. Инициация данного каскада происходит при поступлении сигнала от рецепторов ПМ, которые посредством G-белков либо с помощью собственной тирозинкиназной активности активируют одну из изоформ фосфолипазы C, осуществляющей гидролиз минорного липида ПМ – фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата с образованием вторичного посредника – инозитол-1,4,5-трисфосфата (IP_3). Последний, связываясь со своим рецептором, локализованным в мембране ЭР, индуцирует выброс кальция из депо, что приводит к потере связи с кальцием белков STIM1 и STIM2, являющихся сенсорами кальция в люмене ЭР. В результате этого происходит конформационная перестройка STIM1 и STIM2, их олигомеризация и транслокация в область, прилежащую к ПМ, где они взаимодействуют с SOC-каналами ПМ, активируя их и обеспечивая приток ионов кальция из внеклеточной среды, которые могут быть использованы как для осуществления внутриклеточной сигнализации, так и для перезаполнения депо, обеспечивая, таким образом, стабильность системы.

Основные участники SOCE представлены в клетках уже упомянутыми белками-активаторами STIM1 и STIM2, а также каналобразующими белками семейств Orai и TRPC. Также к белкам, принимающим участие в функционировании SOC-каналов, можно отнести рецепторы IP_3 и рианоцина, которые отвечают за выброс кальция из внутриклеточных депо, и кальциевые АТФ-азы саркоплазматического ретикула (SERCA), напротив, обеспечивающие низкую концентрацию кальция в цитозоле и высокую в депо. Как правило, именно ингибирующее воздействие на SERCA с помощью тапсигаргина либо циклопиазоновой кислоты является наиболее часто используемым способом снизить концентрацию кальция в депо и вызвать SOCE в экспериментальных условиях. Еще одним относительно новым позитивным модулятором SOCE является белок аннексин 3, для гена которого было показано значительное увеличение экспрессии в *stim2b* нокаутных рыбках *Danio Rerio* (Zebrafish) [18]. Затем на клетках HeLa и HEK293 с помощью как флуоресцентных, так и электрофизиологических методов подтверждено,

что гиперэкспрессия аннексина 3 приводит к увеличению амплитуды SOCE [19]. В то же время, конкретных молекулярных механизмов влияния аннексина 3 на SOC-каналы пока не выявлено.

Важной особенностью SOCE является долговременность его эффектов. В то время как нарушение входа кальция, например, через потенциал-управляемые кальциевые каналы будет приводить к мгновенным эффектам, связанным с высвобождением нейромедиатора или мышечным сокращением, дисфункция SOC-каналов имеет тенденцию к накоплению ошибки и постепенному сдвигу кальциевого гомеостаза клетки, влиянию на экспрессионный клеточный аппарат. Нарушения аппарата SOCE были отмечены при развитии ряда патологий [20, 21], что предполагает необходимость уделить SOC-каналам пристальное внимание, как потенциальной мишени для проведения фармакологической коррекции. В данном обзоре мы сфокусировались на нарушениях SOCE, наблюдаемых при нейродегенеративных патологиях, в попытке проследить общие закономерности, определить наиболее вероятные молекулярные мишени для разработки лекарств и наметить перспективные пути дальнейших исследований в данной области.

SOCE И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Болезнь Альцгеймера (БА) является тяжелой нейродегенеративной патологией и самой частой причиной развития деменции. В подавляющем числе случаев заболевание носит спорадический характер, и лишь небольшая его часть имеет наследственные причины. Основные случаи наследственных форм БА связаны с множеством различных мутаций в нескольких генах, кодирующих белок предшественник амилоида (APP) и белки пресенилин-1 и пресенилин-2. Множество подтипов наследственных форм БА затрудняют выявление общих молекулярных механизмов для данного заболевания и разработку высокоспецифичных лекарств. В основе заболевания, согласно доминирующей амилоидной гипотезе нейродегенерации, лежит накопление фрагмента мутантного APP – амилоида $\beta 42$ ($A\beta 42$). Тем не менее, еще в конце XX века З.С. Хачатурян сформулировал так называемую «Кальциевую гипотезу», в которой главенствующую роль в патогенезе БА занимают нарушения кальциевой сигнализации [22]. Впоследствии идея кальциевой гипотезы была развита и распространена на другие нейродегенеративные заболевания И.Б. Безprozванным [23, 24].

Нарушения SOCE при БА, прежде всего, ассоциированы с низкими уровнями белка STIM2 (рис. 1), что было показано в фибробластах,

Болезнь Альцгеймера

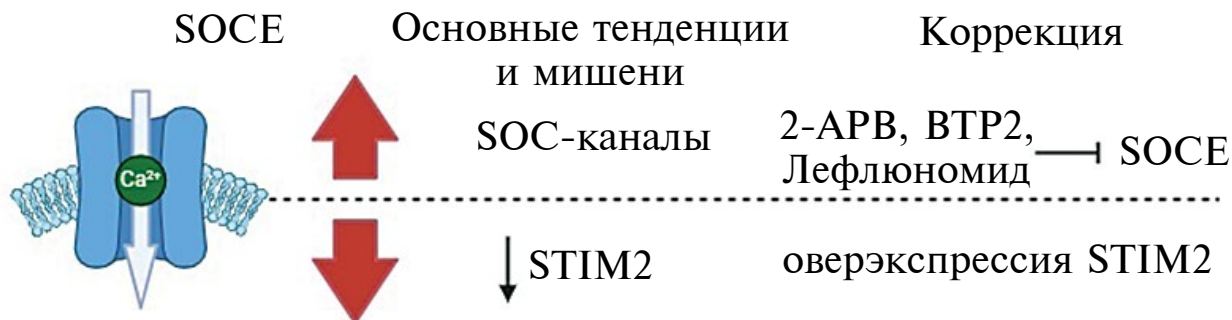


Рис. 1. Основные тенденции изменений SOCE при БА и путей их коррекции. Черной стрелочкой показано изменение экспрессии гена, соответствующего обозначенному белку.

специфичных для пациентов с БА [25], кортикальных нейронах пациентов со спорадической формой БА [26] и гиппокампальных нейронах мыши PS1-M146V-KI, моделирующей БА [26]. При этом в гиппокампальных нейронах мыши PS1-M146V-KI было отмечено снижение плотности грибовидных дендритных шипиков и почти полное отсутствие SOCE, активируемого белком STIM2 [26, 27]. В то же время некоторые данные позволяют предположить, что опосредованное пресенилинами расщепление белка STIM1 также может приводить к дисфункции SOCE при БА [28]. В более современных работах было показано, что токсичность мутантного амилоида A β 42 в импортизированной гиппокампальной мышинной клеточной линии HT-22 связана с его интернализацией и непосредственным связыванием со STIM1, что приводит к угнетению SOCE [29].

Несмотря на то что излишнее поступление кальция в клетку, как правило, более опасно, нежели недостаточное, судя по всему, при БА именно угнетение SOCE является токсичным для нейронов. Так, снижение амплитуды SOCE было отмечено в мышинной модели БА, экспрессирующей мутантный белок предшественник амилоида, и при обработке первичной культуры нейронов гиппокампа мыши мутантным амилоидом A β 42 [30, 31]. Аналогичные результаты, демонстрирующие подавление SOCE, были получены на клетках БА-специфичной микроглии либо микроглии, обработанной амилоидом A β 42. Вдобавок на клетках микроглии также было показано уменьшение кальциевого выброса из ЭР [32]. Высказываются предположения, что правильная регуляция SOCE крайне важна для стабильности грибовидных дендритных шипиков в нейронах гиппокампа, а изначально компенсаторное протекторное снижение SOCE

со временем становится токсичным для клеток [27, 33]. В поддержку данного мнения можно привести результаты, свидетельствующие, что фармакологическая активация SOCE либо оверэкспрессия генов, отвечающих за синтез компонентов SOCE, приводит к восстановлению нормальной плотности шипиков в нейронах гиппокампа, выделенных из мышинных моделей БА с мутациями в пресенилинах и белке предшественнике амилоида [26, 27, 30, 31]. Полногеномный скрининг, выполненный на дрожжах *Saccharomyces cerevisiae* с оверэкспрессией человеческого A β 42, и последующий интерактомный анализ также выявили компоненты SOCE, как один из основных путей токсичности A β 42 [34]. В данном исследовании особо был отмечен модулятор SOCE – белок SURF4 [35], для которого было показано, что оверэкспрессия кодирующего его гена в клетках нейробластомы человека SH-SY5Y связана с уменьшением SOCE и повышенной токсичностью амилоида A β 42, в то время как сайленсинг *SURF4* с помощью малых интерферирующих РНК, напротив, приводит к увеличению SOCE и снижению токсичности A β 42 [34]. Таким образом, высокой актуальностью обладают исследования, направленные на поиск новых модуляторов SOCE, прежде всего нацеленных на триаду TRPC6, Orai2 и STIM2, отвечающую за поддержание SOCE в нейронах гиппокампа, популяция которых является одной из наиболее уязвимых при БА [36]. В частности можно отметить, что в клетках нейроглиомы человека H4, супрессия Orai2 приводила к увеличению амплитуды SOCE и предотвращала агрегацию A β 42 [37].

В целом можно заключить, что путь поступления кальция через SOC-каналы подавлен при БА, а восстановление нормального уровня SOCE является перспективной стратегией для терапии БА.

В то же время, следует отметить высокую гетерогенность БА и очевидный факт, что различные мутации, связанные с наследственными формами БА, могут иметь кардинально различающиеся молекулярные механизмы, лежащие в основе нейродегенеративных процессов. Так, в клетках нейробластомы мыши Neuro-2a и в первичной культуре гиппокампальных нейронов мыши, экспрессирующих мутантный ген, кодирующий пресенилин 1, с делецией девятого экзона (PS1 $\Delta E9$), SOCE оказался существенно повышен, причем данное увеличение оказалось связано исключительно с каналами, активируемыми STIM1, и могло быть компенсировано супрессией гена, кодирующего STIM1 (но не STIM2), либо с помощью известного блокатора SOC-каналов — соединения 2-APB [38]. Более того, 2-APB оказывал положительное воздействие на дрозодильную модель БА с PS1 $\Delta E9$, снижая наблюдаемый эффект потери кратковременной памяти [38]. Чуть ранее на мышинных эмбриональных фибробластах, клетках нейробластомы мыши и первичной культуре нейронов гиппокампа мыши была показана связь между нарушением эндопротеолиза пресенилина 1 и увеличением SOCE, причем данный эффект не зависел от гамма-секретазной активности пресенилина, в результате которой происходит накопление A β 42 [39]. Также увеличение SOCE было отмечено в 5xFAD мышинной модели БА, где авторы, помимо прочего, показали возможность компенсировать патологически повышенную активность SOC-каналов с помощью ингибиторов ВТР-2 и лефлюномида [40]. Таким образом, широко наблюдаемое в различных моделях БА снижение уровня STIM2 может быть компенсаторным эффектом, направленным на снижение изначальной гиперактивности SOC-каналов [39], что подтверждается, в частности, наблюдаемой

спонтанной активацией STIM2-управляемых SOC-каналов в клетках нейробластомы человека SK-N-SH, экспрессирующих ген, кодирующий пресенилин 1 с мутацией M146V [41]. Поэтому можно резюмировать, что обе стратегии как позитивной, так и негативной модуляции SOCE имеют хорошие клинические перспективы, а разработка терапии против наследственных форм БА должна обязательно учитывать разнонаправленность влияния различных мутаций на нейрональную кальциевую сигнализацию (рис. 1).

SOCE И БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся избирательной гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции, и носящим, как и БА, преимущественно спорадический характер. Среди наследственных форм БП наиболее часто встречающиеся случаи связаны с мутациями в доминантных генах *SNCA*, *LRKK2*, *GBA* и *VPS35*, а также рецессивных генах *Parkin*, *PINK1* и *DJ1* [42]. Основные симптомы БП включают такие моторные нарушения как асимметричная брадикинезия, тремор, ригидность и поструральная нестабильность [43]. Молекулярные механизмы патогенеза при БП на данный момент остаются невыясненными, но вовлеченность в них нарушений кальциевой сигнализации и, в частности, SOCE отмечается во множестве исследований [44–49].

Прежде всего стоит отметить работы, демонстрирующие ключевую роль каналаобразующего белка TRPC1 в развитии БП (рис. 2). Показано, что широко используемые для моделирования БП нейротоксины 1-метил-4-фенилпиридин ион/1-метил-4-фенил-1,2,4,6-тетрагидропиридин (MPP⁺/

Болезнь Паркинсона

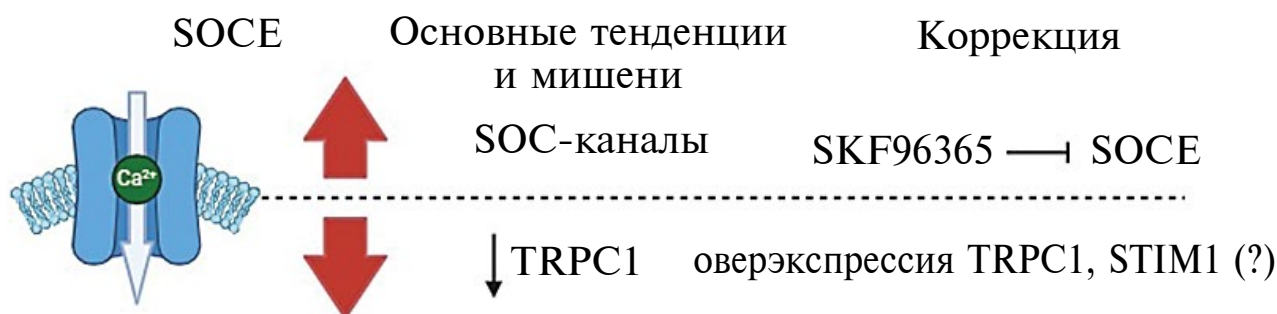


Рис. 2. Основные тенденции изменений SOCE при БП и путей их коррекции. Черной стрелочкой показано изменение экспрессии гена, соответствующего обозначенному белку.

МРТР) снижают уровень TRPC1, что уменьшает образование функциональных комплексов TRPC1 со STIM1 и, в конечном итоге, приводит к прогрессии нейрональной гибели [50, 51]. Полученные с использованием MPP⁺ данные были подтверждены на постмортальных образцах нигростриальной области мозга пациентов с БП, которые также демонстрировали существенное снижение уровня TRPC1 [52]. Молекулярные механизмы клеточной гибели при этом обусловлены тем, что в нормальном состоянии комплекс TRPC1 и STIM1 подавляет чрезмерную активность потенциал-управляемых кальциевых каналов L-типа CaV1.3, в то время как сайленсинг TRPC1 либо STIM1 приводят к увеличению пейсмейкерной активности CaV1.3 и дегенерации дофаминергических нигростриальных нейронов [53], что также сопровождается снижением экспрессии маркеров аутофагии и увеличением экспрессии маркеров апоптоза [52]. При этом, действие нейротоксина MPP⁺ ожидаемо приводит к снижению SOCE, что было показано на модели дофаминергических нейронов, дифференцированных из мезенхимных стволовых клеток [54]. В приведенных выше работах восстановление нормальной экспрессии TRPC1 приводило к увеличению выживаемости клеток нейробластомы человека SH-SY5Y, моделирующей БП с помощью MPP⁺ [53], а фармакологическое ингибирование SOC-каналов соединением SKF96365 имело выраженный токсический эффект и приводило к резкому падению выброса дофамина и двукратному снижению выживаемости дофаминергических нейронов, дифференцированных из мезенхимных стволовых клеток, причем эффект наблюдался как в обработанных MPP⁺, так и в интактных нейронах [54].

В то же время для клеточной линии PC12 ингибирование SOCE с помощью SKF96365 оказывало протекторный эффект [55], а нокдаун *Stim1* значительно уменьшал токсичность, вызванную аппликацией 6-гидроксидофамина или MPP⁺ [56, 57]. Также на модели дофаминергических нейронов, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), специфичных для пациентов с БП, ассоциированной с мутацией G2019S в гене *LRK2*, было показано существенное увеличение SOCE по сравнению с нейронами, специфичными для здоровых доноров [49]. Еще одним косвенным доказательством того, что при БП подавление SOCE может иметь терапевтическое значение можно считать работу, демонстрирующую, что пимавансерин тартрат, успешно используемый для купирования психиатрических симптомов, ассоциированных с БП, также является перспективной фармацевтической

субстанцией для терапии глиобластомы, где он ингибирует сигнальный путь транскрипционного фактора NFAT посредством подавления входа кальция через SOC-каналы [58].

Вовлеченность Orai1-опосредованного SOCE в патогенез БП изучена довольно слабо, тем не менее в одной из работ показано, что в фибробластах пациентов с БП наблюдаются пониженные уровни активатора SOCE — кальций-независимой фосфолипазы A2 β [59], что приводит к угнетению SOCE, как пишут авторы работы, вероятно, за счет снижения активности Orai1 [59]. Для другого представителя семейства Orai — белка Orai3, было показано увеличение экспрессии кодирующего его гена в первичной культуре астроцитов крысы, клеточной линии глиобластомы человека U87, а также в дифференцированных из ИПСК астроцитах человека, обработанных агрегатами α -синуклеина, прион-подобная активность которых считается одним из основных патогенетических механизмов при БП [60]. В данной работе гиперэкспрессия Orai3 коррелировала с повышенным уровнем SOCE, а также обсуждалась ключевая роль липидных рафтов, ассоциация с которыми помогает агрегатам α -синуклеина взаимодействовать с белками ПМ и модулировать SOCE [60]. Примечательно, что с холестерол- и сфинголипид-богатыми липидными микродоменами ассоциированы также большинство белков семейства TRPC, и вход кальция через них зависит от целостности данных рафтов [61]. При этом, очевидно, что взаимодействие ионных каналов и, в частности, SOC-каналов с липидным микроокружением, в том числе в контексте нейродегенеративных патологий, изучено недостаточно и может стать одним из магистральных векторов развития науки в ближайшее время.

SOCE И БОЛЕЗНЬ ХАНТИНГТОНА

Болезнь Хантингтона — одно из десяти известных на сегодняшний день полиглутаминовых заболеваний. В отличие от БА и БП, данная патология носит исключительно наследственный характер и является моногенной. Причиной БХ является мутация в гене, кодирующем белок хантингтин, в результате которой происходит увеличение числа глутамин-кодирующих кодонов и, как следствие, появление длинного полиглутаминового тракта в N-концевой области хантингтина. При длине полиглутаминового тракта свыше 35 остатков глутамин развивается БХ, причем возраст манифестации заболевания обратно коррелирует с длиной мутантного тракта [62]. БХ характеризуется избирательной гибелью ГАМКергических срединных шипиковых нейронов стриатума (MSNs) [63].

Болезнь Хантингтона

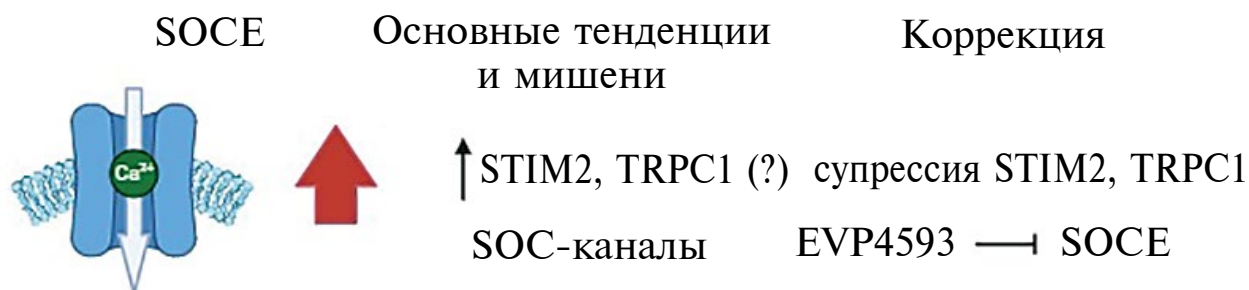


Рис. 3. Основные тенденции изменений SOCE при БХ и путей их коррекции. Черной стрелочкой показано изменение экспрессии генов, соответствующих обозначенным белкам.

Клинические проявления БХ включают в себя хореические движения, ригидность, дистонию, судороги, деменцию, нарушения настроения и когнитивных способностей и психиатрические симптомы [64, 65]. На молекулярном уровне БХ, также как БА и БП, характеризуется наличием нерастворимых агрегатов [66] и нарушениями кальциевой сигнализации [23, 44, 67]. Предпосылкой для пристального изучения дисфункции SOCE при БХ стало обнаружение способности мутантного хантингтина связываться с рецептором IP_3 и увеличивать аффинность последнего к своему лиганду [68]. Поскольку рецептор IP_3 является кальциевым каналом в мембране ЭР, это приводит к нарушению депонирования кальция и, очевидно, должно сказаться на функционировании SOC-каналов.

Действительно, ранние исследования показали, что в клетках нейробластомы человека SK-N-SH, экспрессирующих полноразмерный мутантный хантингтин с длиной тракта 138 остатков глутамина, SOCE значительно повышен по сравнению с клетками, экспрессирующими нормальный хантингтин с длиной тракта 15 остатков глутамина [69]. Аналогичные данные были получены на первичных культурах MSNs, выделенных из мышинной модели БХ YAC128 [69]. Позднее увеличение входа кальция через SOC-каналы было многократно подтверждено в различных клеточных моделях БХ, включая клетки нейробластомы человека SK-N-SH, экспрессирующие N-концевой фрагмент хантингтина с мутантным полиглутаминовым трактом 138Q [70], клетки нейробластомы мыши Neuro-2A и первичную культуру MSNs мыши, экспрессирующие тот же N-концевой фрагмент мутантного хантингтина [71], а также MSNs человека, дифференцированные из ИПСК, специфичных для

пациентов с БХ [72, 73]. Пациент-специфичные модели БХ представляют особый интерес как в свете того, что экспрессия мутантного хантингтина в них эндогенная, за счет чего модели получаются более физиологичными, так и по причине впервые продемонстрированных выраженных нарушений SOCE в так называемых «низкоповторных» моделях БХ, где длина мутантного полиглутаминового тракта невелика и находится почти на границе с нормой (40–47 остатков глутамина) [72], в то время как ранее ни на клеточных, ни на животных моделях не удавалось получить патологический фенотип при экспрессии мутантного хантингтина с небольшой длиной полиглутаминового тракта. Сравнивая амплитуды SOCE в низкоповторных и в ювенильной (76 остатков глутамина) моделях БХ, было показано, что степень увеличения SOCE не зависит от длины полиглутаминового тракта мутантного хантингтина [73], что в целом не вызывает противоречий, поскольку, вероятно, наличие мутантного хантингтина даже с небольшой длиной тракта уже является достаточным для достижения максимально возможной амплитуды SOCE, лимитированной количеством каналов либо их активаторов. Похожая картина наблюдалась в клетках нейробластомы человека SK-N-SH, в которых для моделирования БХ был экспрессирован не только хантингтин с длинным полиглутаминовым трактом 138Q, но и хантингтин-ассоциированный белок 1, который должен был еще больше усиливать утечку кальция из депо через рецептор IP_3 . Однако дальнейшая дестабилизация депонирования кальция не привела к увеличению амплитуды SOCE, а лишь облегчила активацию части SOC-каналов, переведя их в статус конститутивно активных [74]. Отдельно следует отметить недавнюю работу, демонстрирующую гиперактивность SOC-каналов в immortalized клетках скелетных мышц

человека нокаутных по хантингтину, что предполагает вовлеченность нормального хантингтина в функционирование SOC-каналов и необходимость учитывать утрату его влияния при возникновении мутации [75].

На молекулярном уровне среди белков, принимающих участие в депо-управляемом кальциевом ответе, в качестве основных игроков, опосредующих нарушения SOCE при БХ и имеющих хорошие перспективы быть использованными в качестве мишеней для нацеливания лекарств, можно выделить белки TRPC1 и STIM2. Было показано, что нокаут гена, кодирующего TRPC1, с помощью малых интерферирующих РНК снижает амплитуду SOCE в клетках нейробластомы человека SK-N-SH, моделирующих БХ [69], защищает MSNs, выделенные из YAC128 мышей от глутамат-индуцированного апоптоза [69], а также приводит к восстановлению плотности дендритных шипиков в MSNs в составе кортикостриатальных культур изолированных из мышей YAC128 [76]. Более того, скрещивание YAC128 с мышами с нокаутированным геном *TRPC1* приводило к улучшению моторного фенотипа животных, а также восстанавливало нормальную плотность дендритных шипиков *in vitro* и *in vivo* [76]. Что касается белка STIM2, то его оверэкспрессия была отмечена в YAC128 мышах [69, 77] и в пациент-специфичных MSNs, дифференцированных из ИПСК [73], причем эксперименты с супрессией STIM2 с помощью РНК-интерференции либо с использованием антисмысловых олигонуклеотидов подтвердили связь между высокими уровнями STIM2 и увеличенной амплитудой нейронального SOCE [73, 77]. Также супрессия STIM2 предотвращала потерю дендритных шипиков в MSNs, изолированных из YAC128 мышей [77]. Разумеется, спектр участников SOCE, принимающих участие в aberrантном кальциевом ответе при БХ, не ограничивается двумя приведенными выше белками. Так для MSNs, дифференцированных из ИПСК пациентов с БХ, было показано наличие как минимум двух различных типов каналов, участвующих в поддержании аномально высокого SOCE [78], причем форма вольт-амперных характеристик одного из них дает веские основания предполагать вовлеченность белков семейства Orai в aberrантный SOCE при БХ. Также следует отметить, что в уже упомянутом выше исследовании, демонстрирующем восстановление плотности дендритных шипиков в MSNs, изолированных из YAC128 мышей, эффективной оказалась супрессия не только TRPC1, но также TRPC6, Orai1 и Orai2 (но не других белков семейства TRPC и не Orai3) [76], что предполагает, что конечная картина нарушений SOCE при БХ может

оказаться существенно более сложной, чем та, что известна к настоящему моменту.

Утверждение компонентов SOCE в качестве потенциальных мишеней для лекарств при терапии БХ сделало крайне актуальной задачей поиск новых модуляторов SOCE. Так, еще в 2011 году было показано, что ингибитор NF- κ B сигнального пути EVP4593 [79] является негативным модулятором SOC-каналов, вход кальция через которые необходим для инициации NF- κ B сигналинга [69]. При этом нейропротективный потенциал EVP4593 был неоднократно подтвержден в различных экспериментах, включая защиту выделенных из YAC128 мышей MSNs от глутамат-индуцированного апоптоза [69], улучшение моторных функций в модели БХ на *Drosophila melanogaster* [69], уменьшение смертности БХ-специфичных MSNs, дифференцированных из ИПСК, в модели клеточного старения, индуцированного протеасомным ингибитором MG132 [72]. Примечательно, что помимо острого эффекта EVP4593, заключающегося в непосредственном ингибировании входа кальция через SOC-каналы, была показана его способность при инкубации с клетками в течение 48 ч снижать уровень STIM2 в БХ-специфичных MSNs, дифференцированных из ИПСК, и таким образом, нормализовать амплитуду SOCE [73]. Другая группа исследователей показала перспективность использования соединения 6-бромо-N-(2-фенилэтил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-амин гидрохлорида (а также других тетрагидрокарбазолов), способного исправлять нарушения кальциевого гомеостаза и нормализовать aberrантный SOCE в культуре MSNs, выделенных из YAC128 мышей [80]. Перспективы дальнейших исследований могут быть связаны с поиском высокоселективных модуляторов SOC-каналов, способных избирательно модулировать каналы, активируемые только STIM1 либо STIM2, для чего стоит обратить пристальное внимание на недавно обнаруженный новый класс ингибиторов SOC-каналов – производные 1,2,3,4-дигидрадиазолов [81, 82], а также на изучение мембранных маркеров, которые позволят осуществить селективную доставку лекарственных соединений именно к тем клеткам, где наблюдается повышенный уровень SOCE, что позволило бы существенно снизить их токсичность для клеток с нормальной кальциевой сигнализацией. Потенциально в качестве подобных маркеров мог бы быть использован фосфатидилсерин, поскольку активность скрамблаз, осуществляющих его перенос на внешний листок ПМ, может быть связана с активностью SOC-каналов [83].

SOCE И ДРУГИЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Среди других нейродегенеративных патологий, прежде всего, следует выделить большую и достаточно разнородную группу спиноцереbellарных атаксий (СЦА), общей чертой которых является аутосомно-доминантный механизм наследования и выраженная дегенерация мозжечковой области мозга и, прежде всего, клеток Пуркинью [84]. В настоящий момент известно более 40 генетически обусловленных форм СЦА [85]. Несмотря на разнообразие генетических причин, приводящих к развитию атаксий, общей чертой для этих генов является участие в поддержании кальциевого гомеостаза в мозжечке [86]. Про нарушения SOCE при СЦА известно немного. Основной предпосылкой, позволяющей предположить такие нарушения, является вовлеченность в патогенез многих СЦА такого важного регулятора SOCE, как рецептор IP_3 . Так, в обзоре Egorova et al. обобщены данные, демонстрирующие что СЦА 15/16 связана с мутацией в рецепторе IP_3 [87]. Для мышинной модели СЦА1, относящейся к классу полиглутаминовых заболеваний и связанной с мутацией в гене, кодирующем белок атаксин 1, также показано снижение уровня рецептора IP_3 [88]. Помимо этого, в данной модели отмечалась супрессия и других генов, связанных с кальциевой сигнализацией и SOCE, а именно генов, кодирующих кальциевую АТФ-азу SERCA2, ответственную за депонирование кальция в ЭР, участника фосфатидилинозитольного каскада инозитол-полифосфат-5-фосфатазу 1 и каналобразующую субъединицу SOC-каналов TRPC3 [88]. Таким образом, можно ожидать, что SOCE окажется подавлен в СЦА1 по сравнению с нормой. Напротив, для СЦА14 можно ожидать гиперфункционирование SOC-каналов, поскольку данный тип атаксии связан с мутацией в протеинкиназе $C\gamma$, которая в норме осуществляет негативную регуляцию TRPC3 посредством его фосфорилирования, а при СЦА14 теряет эту способность [89]. В целом именно TRPC3 (рис. 4) представляется одной из ключевых молекулярных детерминант, опосредующих нарушения кальциевого гомеостаза при атаксических состояниях, что подтверждается, в частности конститутивной активностью данных каналов в *Mwk* мышах (*moonwalker mice*), довольно точно воспроизводящих патологический фенотип, наблюдаемый при атаксиях, включая прогрессирующую гибель клеток Пуркинью [90].

Похожий на БХ механизм, приводящий к нарушениям SOCE, был отмечен и в другом полиглутаминовом заболевании — СЦА2: мутантный атаксин 2 в результате полиглутаминовой экспансии

начинает взаимодействовать с рецептором IP_3 1 типа, увеличивая его сродство к IP_3 , что нарушает депонирование кальция в ЭР [91]. Позднее на срезах мозжечка мышей, экспрессирующих мутантный атаксин 2 с длиной тракта 58 остатков глутамин, действительно было показано DHPG-индуцированное увеличение SOCE, а также уменьшение плотности дендритных шипиков по сравнению с образцами, полученными от мышей дикого типа [92]. Анализ данных иммуноблоттинга продемонстрировал значительное увеличение уровня активатора SOCE STIM1 в СЦА2-специфичных лизатах мозжечка, при этом уровень STIM2 оказался понижен в сравнении с нормой [92]. Молекулярный нокдаун *Stim1* с помощью малых интерферирующих РНК восстанавливал нормальную кальциевую сигнализацию и плотность шипиков, а также улучшал моторные функции в мышах, моделирующих СЦА2, предполагая ключевую роль STIM1 в патогенезе СЦА2 [92].

Среди нарушений SOCE при других нейродегенеративных патологиях можно отметить работу, демонстрирующую подавление SOCE в клетках нейробластомы человека SH-SY5Y с сайленсингом гена *GDAP1*, ассоциированного с болезнью Шарко—Мари—Тута [93], а также исследования различных моделей бокового амиотрофического склероза (БАС). БАС имеет преимущественно спорадический характер, но в то же время мутации в генах, кодирующих супероксиддисмутазу 1 (*SOD1*), TAR ДНК-связывающий белок 43 и белок *C9orf72*, ассоциированы с наследственными формами заболевания [94–96]. Для БАС характерна избирательная гибель мотонейронов в моторном кортексе, стволе головного мозга и в спинном мозге [97–99]. Впервые увеличение SOCE при БАС было показано на модели первичной культуры астроцитов спинного мозга, выделенной из взрослых мышей, экспрессирующих *SOD1* с мутацией G93A [100]. В основе повышения SOCE в астроцитах, моделирующих БАС, лежит вызванное мутацией в *SOD1* увеличение такой посттрансляционной модификации STIM1, как глутатионилирование [100], что, в свою очередь, может приводить к потенцированию взаимодействия между STIM1 и *Orai1*, вызывая конститутивную активность SOC-каналов [101]. Позднее на той же модели первичной культуры астроцитов спинного мозга, выделенных из новорожденных мышат, экспрессирующих *SOD1* G93A, было подтверждено увеличение SOCE, а также показано отсутствие изменений в экспрессии генов, кодирующих STIM1, STIM2 и белки семейства *Orai*, но при этом значимое снижение уровня кальциевой АТФ-азы SERCA2 [102]. Противоположные данные были получены на мотонейрон-подобных клетках

а Спинаocerebellарная атаксия 1-го типа



б Спинаocerebellарная атаксия 2-го типа



в Боковой амиотрофический склероз

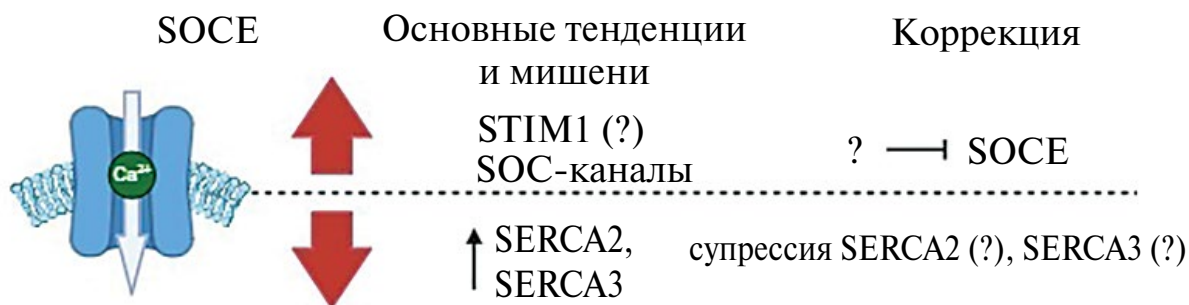


Рис. 4. Основные тенденции изменений SOCE при СЦА1 (а), СЦА2 (б) и БАС (в), а также путей их коррекции. Черными стрелочками показаны изменения экспрессии генов, соответствующих обозначенным белкам.

мышы линии NSC-34, моделирующих симптомы БАС с помощью добавления твердых частиц ультрамелкого размера (менее 100 нм и менее 20 нм) [103]. В данном исследовании было продемонстрировано подавление SOCE и увеличение экспрессии SERCA2, SERCA3, рецепторов IP_3 и рианоина 3 типа [103]. Противоречивость и недостаточность накопленных данных открывают широкие перспективы для изучения БАС-ассоциированных нарушений SOCE, наибольший интерес среди которых, вероятно, будут представлять исследования, выполненные на пациент-специфичных мотонейронах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Связь множества нейродегенеративных патологий с нарушениями работы SOC-каналов открывает широкие перспективы использования компонентов SOCE в качестве молекулярных мишеней при разработке новых лекарств. Важными направлениями современной нейробиологии являются: расширение спектра физиологически релевантных пациент-специфичных моделей заболеваний, основанных на ИПСК, что позволит существенно сократить процент неудач при переходе

от фундаментальной науки к доклиническим и клиническим исследованиям, разработка систем направленной доставки лекарств, учитывающих нейрональную специфичность нарушений кальциевой сигнализации и выявление маркеров, способных обеспечить таргетность такой доставки, а также поиск селективных модуляторов кальциевой сигнализации и, в частности, SOC-каналов, что будет способствовать переходу от симптоматической терапии к новым высокоспецифичным подходам к лечению конкретных заболеваний. В контексте SOCE данный поиск означает необходимость обнаружения блокаторов, способных селективно воздействовать на SOC-каналы, активируемые белками STIM1 либо STIM2, а также способных избирательно блокировать вход кальция через каналы TRPC различного субъединичного состава. Приведенные в обзоре данные недвусмысленно демонстрируют важность SOCE в нейрональной кальциевой сигнализации и необходимости разработки путей генетической и фармакологической коррекции функционирования SOC-каналов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-14-00218 (ВВ) и грант № 23-44-00054 (ЕК)).

Соответствие принципам этики. Настоящая статья является обзорной и не содержит первичного описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bootman M.D. 2012. Calcium signaling. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **4** (7), a011171.
2. Putney J.W.Jr. 1986. A model for receptor-regulated calcium entry. *Cell calcium.* **7** (1), 1–12.
3. Hoth M., Penner R. 1992. Depletion of intracellular calcium stores activates a calcium current in mast cells. *Nature.* **355** (6358), 353–356.
4. Liou J., Kim M.L., Heo W.D., Jones J.T., Myers J.W., Ferrell J.E. Jr., Meyer T. 2005. STIM is a Ca^{2+} sensor essential for Ca^{2+} -store-depletion-triggered Ca^{2+} influx. *Curr. Biol.* **15** (13), 1235–1241.
5. 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., Velicelebi G., Stauderman K.A. 2005. STIM1, an essential and conserved component of store-operated Ca^{2+} channel function. *J. Cell. Biol.* **169** (3), 435–445.
6. Feske S., Gwack Y., Prakriya M., Srikanth S., Puppel S.H., Tanasa B., Hogan P.G., Lewis R.S., Daly M., Rao A. 2006. A mutation in Orai1 causes immune deficiency by abrogating CRAC channel function. *Nature.* **441** (7090), 179–185.
7. 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. 2006. CRACM1 is a plasma membrane protein essential for store-operated Ca^{2+} entry. *Science.* **312** (5777), 1220–1223.
8. Hou X., Pedi L., Diver M.M., Long S.B. 2012. Crystal structure of the calcium release-activated calcium channel Orai. *Science.* **338** (6112), 1308–1313.
9. Hofmann T., Obukhov A.G., Schaefer M., Harteneck C., Gudermann T., Schultz G. 1999. Direct activation of human TRPC6 and TRPC3 channels by diacylglycerol. *Nature.* **397** (6716), 259–263.
10. Ambudkar I.S., Ong H.L. 2007. Organization and function of TRPC channelosomes. *Pflugers Arch.* **455** (2), 187–200.
11. Putney J.W. 2017. Store-operated calcium entry: An historical overview. *Adv. Exp. Med. Biol.* **981**, 205–214.
12. Garaschuk O., Yaari Y., Konnerth A. 1997. Release and sequestration of calcium by ryanodine-sensitive stores in rat hippocampal neurones. *J. Physiol.* **502** (Pt 1), 13–30.
13. Sakaki Y., Sugioka M., Fukuda Y., Yamashita M. 1997. Capacitative Ca^{2+} influx in the neural retina of chick embryo. *J. Neurobiol.* **32** (1), 62–68.
14. Antaramián A., Butanda-Ochoa A., Vázquez-Martínez O., Díaz-Muñoz M., Vaca L. 2001. Functional expression of recombinant type 1 ryanodine receptor in insect cells. *Cell calcium.* **30** (1), 9–17.
15. Putney J.W. Jr. 2003. Capacitative calcium entry in the nervous system. *Cell calcium.* **34** (4–5), 339–344.
16. Uehara A., Yasukochi M., Imanaga I., Nishi M., Takeshima H. 2002. Store-operated Ca^{2+} entry uncoupled with ryanodine receptor and junctional membrane complex in heart muscle cells. *Cell calcium.* **31** (2), 89–96.
17. Gusev K.O., Vigont V.V., Grekhnev D.A., Shalygin A.V., Glushankova L.N., Kaznacheeva E.V. 2019. Store-operated calcium entry in mouse cardiomyocytes. *Bull. Exp. Biol. Med.* **167** (3), 311–314.
18. Wasilewska I., Gupta R.K., Wojtaś B., Palchevska O., Kuźnicki J. 2020. *stim2b* Knockout induces hyperactivity and susceptibility to seizures in zebrafish larvae. *Cells.* **9** (5), 1285.
19. Dyrda A., Kuznicki J., Majewski L. 2021. Annexin A3: A newly identified player in store-operated calcium entry. *Acta Neurobiol. Exp.* **81** (4), 307–313.
20. Feske S. 2010. CRAC channelopathies. *Pflugers Arch.* **460** (2), 417–435.
21. Ruhle B., Trebak M. 2013. Emerging roles for native Orai Ca^{2+} channels in cardiovascular disease. *Curr. Top. Membr.* **71**, 209–235.

22. Khachaturian Z.S. 1994. Calcium hypothesis of Alzheimer's disease and brain aging. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **747**, 1–11.
23. Bezprozvanny I., Hayden M.R. 2004. Deranged neuronal calcium signaling and Huntington disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **322** (4), 1310–1317.
24. Bezprozvanny I. 2009. Calcium signaling and neurodegenerative diseases. *Trends Mol. Med.* **15** (3), 89–100.
25. Bojarski L., Pomorski P., Szybinska A., Drab M., Skibinska-Kijek A., Gruszczynska-Biegala J., Kuznicki J. 2009. Presenilin-dependent expression of STIM proteins and dysregulation of capacitative Ca^{2+} entry in familial Alzheimer's disease. *Biochim. Biophys. Acta.* **1793** (6), 1050–1057.
26. Sun S., Zhang H., Liu J., Popugaeva E., Xu N.J., Feske S., White C.L. 3rd, Bezprozvanny I. 2014. Reduced synaptic STIM2 expression and impaired store-operated calcium entry cause destabilization of mature spines in mutant presenilin mice. *Neuron.* **82** (1), 79–93.
27. Zhang H., Sun S., Wu L., Pchitskaya E., Zakharova O., Fon Tacer K., Bezprozvanny I. 2016. Store-operated calcium channel complex in postsynaptic spines: A new therapeutic target for Alzheimer's disease treatment. *J. Neurosci.* **36** (47), 11837–11850.
28. Tong B.C., Lee C.S., Cheng W.H., Lai K.O., Foscett J.K., Cheung, K.H. 2016. Familial Alzheimer's disease-associated presenilin 1 mutants promote γ -secretase cleavage of STIM1 to impair store-operated Ca^{2+} entry. *Sci. Signal.* **9** (444), ra89.
29. Poejo J., Orantos-Aguilera Y., Martin-Romero F.J., Mata A.M., Gutierrez-Merino C. 2022. Internalized amyloid- β (1–42) peptide inhibits the store-operated calcium entry in HT-22 Cells. *Int. J. Mol. Sci.* **23** (20), 12678.
30. Popugaeva E., Pchitskaya E., Speshilova A., Alexandrov S., Zhang H., Vlasova O., Bezprozvanny I. 2015. STIM2 protects hippocampal mushroom spines from amyloid synaptotoxicity. *Mol. Neurodegener.* **10**, 37.
31. Zhang H., Wu L., Pchitskaya E., Zakharova O., Saito T., Saido T., Bezprozvanny I. 2015. Neuronal store-operated calcium entry and mushroom spine loss in amyloid precursor protein knock-in mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* **35** (39), 13275–13286.
32. McLarnon J.G. 2020. Microglial Store-operated calcium signaling in health and in Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.* **17** (12), 1057–1064.
33. Popugaeva E., Pchitskaya E., Bezprozvanny I. 2017. Dysregulation of neuronal calcium homeostasis in Alzheimer's disease - A therapeutic opportunity? *Biochem. Biophys. Res Commun.* **483** (4), 998–1004.
34. Picón-Pagès P., Fanlo-Ucar H., Herrera-Fernández V., Ausellé-Bosch S., Galera-López L., Gutiérrez D.A., Ozaita A., Álvarez A.R., Oliva B., Muñoz F.J. 2022. Amyloid β -peptide causes the permanent activation of CaMKII α through its oxidation. *Int. J. Mol. Sci.* **23** (23), 15169.
35. Fujii Y., Shiota M., Ohkawa Y., Baba A., Wanibuchi H., Kinashi T., Kurosaki T., Baba Y. 2012. Surf4 modulates STIM1-dependent calcium entry. *Biochem. Biophys. Res Commun.* **422** (4), 615–620.
36. Hunanyan L., Ghamaryan V., Makichyan A., Popugaeva E. 2021. Computer-based drug design of positive modulators of store-operated calcium channels to prevent synaptic dysfunction in Alzheimer's disease. *Int. J. Mol. Sci.* **22** (24), 13618.
37. Scremin E., Agostini M., Leparulo A., Pozzan T., Grotti E., Fasolato C. 2020. *ORAI2* Down-regulation potentiates SOCE and decreases A β 42 accumulation in human neuroglioma cells. *Int. J. Mol. Sci.* **21** (15), 5288.
38. Ryazantseva M., Goncharova A., Skobeleva K., Erokhin M., Methner A., Georgiev P., Kaznacheyeva E. 2018. Presenilin-1 ΔE9 mutant induces STIM1-driven store-operated calcium channel hyperactivation in hippocampal neurons. *Mol. Neurobiol.* **55** (6), 4667–4680.
39. Ryazantseva M., Skobeleva K., Glushankova L., Kaznacheyeva E. 2016. Attenuated presenilin-1 endoproteolysis enhances store-operated calcium currents in neuronal cells. *J. Neurochem.* **136** (5), 1085–1095.
40. Skobeleva K., Shalygin A., Mikhaylova E., Guzhovala I., Ryazantseva M., Kaznacheyeva E. 2022. The STIM1/2-regulated calcium homeostasis is impaired in hippocampal neurons of the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Int. J. Mol. Sci.* **23** (23), 14810.
41. Ryazantseva M., Skobeleva K., Kaznacheyeva E. 2013. Familial Alzheimer's disease-linked presenilin-1 mutation M146V affects store-operated calcium entry: Does gain look like loss? *Biochimie.* **95** (7), 1506–1509.
42. Post B., van den Heuvel L., van Prooije T., van Ruisen X., van de Warrenburg B., Nonnekes J. 2020. Young onset Parkinson's disease: A modern and tailored Approach. *J. Parkinsons Dis.* **10** (s1), S29–S36.
43. Ali K., Morris H.R. 2015. Parkinson's disease: Chameleons and mimics. *Pract. Neurol.* **15** (1), 14–25.
44. Secondo A., Bagetta G., Amantea D. 2018. On the role of store-operated calcium entry in acute and chronic neurodegenerative diseases. *Front. Mol. Neurosci.* **11**, 87.
45. Tabata Y., Imaizumi Y., Sugawara M., Andoh-Noda T., Banno S., Chai M., Sone T., Yamazaki K., Ito M., Tsukahara K., Saya H., Hattori N., Kohyama J., Okano H. 2018. T-type calcium channels determine the vulnerability of dopaminergic neurons to mitochondrial stress in familial Parkinson disease. *Stem Cell Reports.* **11** (5), 1171–1184.
46. Wegierski T., Kuznicki J. 2018. Neuronal calcium signaling via store-operated channels in health and disease. *Cell Calcium.* **74**, 102–111.
47. Korecka J.A., Talbot S., Osborn T.M., de Leeuw S.M., Levy S.A., Ferrari E.J., Moskites A., Atkinson E., Jodelka F.M., Hinrich A.J., Hastings M.L., Woolf C.J., Hallett P.J., Isacson O. 2019. Neurite collapse and

- altered ER Ca^{2+} control in human Parkinson disease patient iPSC-derived neurons with LRRK2 G2019S mutation. *Stem Cell Reports*. **12** (1), 29–41.
48. Kim J.W., Yin X., Jhaldiyal A., Khan M.R., Martin I., Xie Z., Perez-Rosello T., Kumar M., Abalde-Atristain L., Xu J., Chen L., Eacker S.M., Surmeier D.J., Ingolia N.T., Dawson T.M., Dawson V.L. 2020. Defects in mRNA translation in LRRK2-mutant hiPSC-derived dopaminergic neurons lead to dysregulated calcium homeostasis. *Cell Stem Cell*. **27** (4), 633–645.e7.
 49. Lebedeva O.S., Sharova E.I., Grekhnev D.A., Skorodumova L.O., Kopylova I.V., Vassina E.M., Oshkolo-va A., Novikova I.V., Krisanova A.V., Olekhovich E.I., Vigont V.A., Kaznacheyeva E.V., Bogomazova A.N., Lagarkova M.A. 2023. An efficient 2D potocol for differentiation of iPSCs into mature postmitotic dopaminergic neurons: Application for modeling Parkinson's disease. *Int. J. Mol. Sci.* **24** (8), 7297.
 50. Bollimuntha S., Singh B.B., Shavali S., Sharma S.K., Ebadi M. 2005. TRPC1-mediated inhibition of 1-methyl-4-phenylpyridinium ion neurotoxicity in human SH-SY5Y neuroblastoma cells. *The J. Biol. Chem.* **280** (3), 2132–2140.
 51. Selvaraj S., Sun Y., Watt J.A., Wang S., Lei S., Birnbaumer L., Singh B.B. 2012. Neurotoxin-induced ER stress in mouse dopaminergic neurons involves down-regulation of TRPC1 and inhibition of AKT/mTOR signaling. *J. Clin. Invest.* **122** (4), 1354–1367.
 52. Sukumaran P., Sun Y., Antonson N., Singh B.B. 2018. Dopaminergic neurotoxins induce cell death by attenuating NF- κ B-mediated regulation of TRPC1 expression and autophagy. *FASEB J.* **32** (3), 1640–1652.
 53. Sun Y., Zhang H., Selvaraj S., Sukumaran P., Lei S., Birnbaumer L., Singh B.B. 2017. Inhibition of L-type Ca^{2+} channels by TRPC1-STIM1 complex is essential for the protection of dopaminergic neurons. *J. Neurosci.* **37** (12), 3364–3377.
 54. Sun Y., Selvaraj S., Pandey S., Humphrey K.M., Foster J.D., Wu M., Watt J.A., Singh B.B., Ohm J.E. 2018. MPP⁺ decreases store-operated calcium entry and TRPC1 expression in mesenchymal stem cell derived dopaminergic neurons. *Sci. Rep.* **8** (1), 11715.
 55. Chen T., Zhu J., Zhang C., Huo K., Fei Z., Jiang X.F. 2013. Protective effects of SKF-96365, a non-specific inhibitor of SOCE, against MPP⁺-induced cytotoxicity in PC12 cells: Potential role of Homer1. *PloS One*. **8** (1), e55601.
 56. Li X., Chen W., Zhang L., Liu W.B., Fei Z. 2013. Inhibition of store-operated calcium entry attenuates MPP⁺-induced oxidative stress via preservation of mitochondrial function in PC12 cells: Involvement of Homer1a. *PloS One*. **8** (12), e83638.
 57. Li B., Xiao L., Wang Z.Y., Zheng P.S. 2014. Knockdown of STIM1 inhibits 6-hydroxydopamine-induced oxidative stress through attenuating calcium-dependent ER stress and mitochondrial dysfunction in undifferentiated PC12 cells. *Free Radic. Res.* **48** (7), 758–768.
 58. Liu Z.Z., Liu X.N., Fan R.C., Jia Y.P., Zhang Q.K., Gao X.Q., Wang Y.Q., Yang M.Q., Ji L.Z., Zhou Y.Q., Li H.L., Li P., Tang B. 2021. Identification of pimavanserin tartrate as a potent Ca^{2+} -calcineurin-NFAT pathway inhibitor for glioblastoma therapy. *Acta Pharmacol. Sin.* **42** (11), 1860–1874.
 59. Zhou Q., Yen A., Rymarczyk G., Asai H., Trengrove C., Aziz N., Kirber M.T., Mostoslavsky G., Ikezu T., Wolozin B., Bolotina V.M. 2016. Impairment of PARK14-dependent Ca^{2+} signalling is a novel determinant of Parkinson's disease. *Nat. Commun.* **7**, 10332.
 60. Raj A., Banerjee R., Santhoshkumar R., Sagar C., Datta I. 2023. Presence of extracellular alpha-synuclein aggregates trigger astrocytic degeneration through enhanced membrane rigidity and deregulation of store-operated calcium entry (SOCE) into the endoplasmic reticulum. *Mol. Neurobiol.* **60** (9), 5309–5329.
 61. Pani B., Singh B.B. 2009. Lipid rafts/caveolae as microdomains of calcium signaling. *Cell Calcium*. **45** (6), 625–633.
 62. Illarioshkin S.N., Igarashi S., Onodera O., Markova E.D., Nikolskaya N.N., Tanaka H., Chabrashwili T.Z., Insarova N.G., Endo K., Ivanova-Smolenskaya I.A. 1994. Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease. *Ann. Neurol.* **36** (4), 630–635.
 63. Vonsattel J.P., DiFiglia M. 1998. Huntington disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **57** (5), 369–384.
 64. Bates G.P., Dorsey R., Gusella J.F., Hayden M.R., Kay C., Leavitt B.R., Nance M., Ross C.A., Scahill R. I., Wetzel R., Wild E. J., Tabrizi S.J. 2015. Huntington Disease. *Nat. Rev. Dis. Primers*. **1**, 15005.
 65. Quigley J. 2017. Juvenile Huntington's disease: Diagnostic and treatment considerations for the psychiatrist. *Curr. Psychiatry Rep.* **19** (2), 9.
 66. Ross C.A. 2002. Polyglutamine pathogenesis: Emergence of unifying mechanisms for Huntington's disease and related disorders. *Neuron*. **35** (5), 819–822.
 67. Pchitskaya E., Popugaeva E., Bezprozvanny I. 2018. Calcium signaling and molecular mechanisms underlying neurodegenerative diseases. *Cell Calcium*. **70**, 87–94.
 68. Tang T.S., Tu H., Chan E.Y., Maximov A., Wang Z., Wellington C.L., Hayden M.R., Bezprozvanny I. 2003. Huntingtin and huntingtin-associated protein 1 influence neuronal calcium signaling mediated by inositol-(1,4,5) triphosphate receptor type 1. *Neuron*. **39** (2), 227–239.
 69. Wu J., Shih H.P., Vigont V., Hrdlicka L., Diggins L., Singh C., Mahoney M., Chesworth R., Shapiro G., Zimina O., Chen X., Wu Q., Glushankova L., Ahljanian M., Koenig G., Mozhayeva G.N., Kaznacheyeva E., Bezprozvanny I. 2011. Neuronal store-operated calcium entry pathway as a novel

- therapeutic target for Huntington's disease treatment. *Chem. Biol.* **18** (6), 777–793.
70. Vigont V.A., Zimina O.A., Glushankova L.N., Kolobkova J.A., Ryazantseva M.A., Mozhayeva G.N., Kaznacheyeva E.V. 2014. STIM1 Protein activates store-operated calcium channels in cellular model of Huntington's disease. *Acta Naturae.* **6** (4), 40–47.
 71. Vigont V., Kolobkova Y., Skopin A., Zimina O., Zenin V., Glushankova L., Kaznacheyeva E. 2015. Both Orail and TRPC1 are involved in excessive store-operated calcium entry in striatal neurons expressing mutant Huntingtin exon 1. *Front Physiol.* **6**, 337.
 72. Nekrasov E.D., Vigont V.A., Klyushnikov S.A., Lebedeva O.S., Vassina E.M., Bogomazova A.N., Chestkov I.V., Semashko T.A., Kiseleva E., Suldina L.A., Bobrovsky P.A., Zimina O.A., Ryazantseva M.A., Skopin A.Y., Illarioshkin S.N., Kaznacheyeva E.V., Lagarkova M.A., Kiselev S.L. 2016. Manifestation of Huntington's disease pathology in human induced pluripotent stem cell-derived neurons. *Mol. Neurodegener.* **11**, 27.
 73. Vigont V.A., Grekhnev D.A., Lebedeva O.S., Gusev K.O., Volovikov E.A., Skopin A.Y., Bogomazova A.N., Shuvalova L.D., Zubkova O.A., Khomyakova E.A., Glushankova L.N., Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N., Lagarkova M.A., Kaznacheyeva E.V. 2021. STIM2 mediates excessive store-operated calcium entry in patient-specific iPSC-derived neurons modeling a juvenile form of Huntington's disease. *Front. Cell. Dev. Biol.* **9**, 625231.
 74. Czeredys M., Vigont V.A., Boeva V.A., Mikoshiba K., Kaznacheyeva E.V., Kuznicki J. 2018. Huntingtin-associated protein 1A regulates store-operated calcium entry in medium spiny neurons from transgenic YAC128 mice, a model of Huntington's disease. *Front. Cell. Neurosci.* **12**, 381.
 75. Chivet M., McCluskey M., Nicot A.S., Brocard J., Beaufils M., Giovannini D., Giannesini B., Poreau B., Brocard J., Humbert S., Saudou F., Fauré J., Marty I. 2023. Huntingtin regulates calcium fluxes in skeletal muscle. *J. Gen. Physiol.* **155** (1), e202213103.
 76. Wu J., Ryskamp D., Birnbaumer L., Bezprozvanny I. 2018. Inhibition of TRPC1-dependent store-operated calcium entry improves synaptic stability and motor performance in a mouse model of Huntington's disease. *J. Huntingtons Dis.* **7** (1), 35–50.
 77. Wu J., Ryskamp D.A., Liang X., Egorova P., Zakharova O., Hung G., Bezprozvanny I. 2016. Enhanced store-operated calcium entry leads to striatal synaptic loss in a Huntington's disease mouse model. *J. Neurosci.* **36** (1), 125–141.
 78. Vigont V., Nekrasov E., Shalygin A., Gusev K., Klushnikov S., Illarioshkin S., Lagarkova M., Kiselev S.L., Kaznacheyeva E. 2018. Patient-specific iPSC-based models of Huntington's disease as a tool to study store-operated calcium entry drug targeting. *Front. Pharmacol.* **9**, 696.
 79. Tobe M., Isobe Y., Tomizawa H., Nagasaki T., Takahashi H., Hayashi H. 2003. A novel structural class of potent inhibitors of NF- κ B activation: Structure-activity relationships and biological effects of 6-aminoquinazoline derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **11**, 3869–3878.
 80. Czeredys M., Maciag F., Methner A., Kuznicki J. 2017. Tetrahydrocarbazoles decrease elevated SOCE in medium spiny neurons from transgenic YAC128 mice, a model of Huntington's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **483**, 1194–1205.
 81. Grekhnev D.A., Novikova I.V., Krisanova A.V., Yuskovets V.N., Chernov N.M., Yakovlev I.P., Kaznacheyeva E.V., Vigont V.A. 2022. Dithiadiazole derivative 3-(4-nitrophenyl)-5-phenyl-3H-1,2,3,4-dithiadiazole-2-oxide - Novel modulator of store-operated calcium entry. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **626**, 38–43.
 82. Novikova I.V., Grekhnev D.A., Oshkolova A., Nomerovskaya M.A., Kolesnikov D.O., Krisanova A.V., Yuskovets V.N., Chernov N.M., Yakovlev I.P., Kaznacheyeva E.V., Vigont V.A. 2024. 1,2,3,4-dithiadiazole derivatives as a novel class of calcium signaling modulators. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **691**, 149333.
 83. Cabrita I., Benedetto R., Fonseca A., Wanitchakool P., Sirianant L., Skryabin B.V., Schenk L.K., Pavenstädt H., Schreiber R., Kunzelmann K. 2017. Differential effects of anoctamins on intracellular calcium signals. *FASEB J.* **31** (5), 2123–2134.
 84. Sullivan R., Yau W.Y., O'Connor E., Houlden H. 2019. Spinocerebellar ataxia: An update. *J. Neurol.* **266** (2), 533–544.
 85. De Mattei F., Ferrandes F., Gallone S., Canosa A., Calvo A., Chiò A., Vasta R. 2023. Epidemiology of spinocerebellar ataxias in Europe. *Cerebellum*. 10.1007/s12311-023-01600-x. Advance online publication.
 86. Mark M.D., Schwitalla J.C., Groemmke M., Herlitz S. 2017. Keeping our calcium in balance to maintain our balance. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **483** (4), 1040–1050.
 87. Egorova P., Popugaeva E., Bezprozvanny I. 2015. Disturbed calcium signaling in spinocerebellar ataxias and Alzheimer's disease. *Semin. Cell Dev. Biol.* **40**, 127–133.
 88. Lin X., Antalffy B., Kang D., Orr H.T., Zoghbi H.Y. 2000. Polyglutamine expansion down-regulates specific neuronal genes before pathologic changes in SCA1. *Nat. Neurosci.* **3** (2), 157–163.
 89. Adachi N., Kobayashi T., Takahashi H., Kawasaki T., Shirai Y., Ueyama T., Matsuda T., Seki T., Sakai N., Saito N. 2008. Enzymological analysis of mutant protein kinase C γ causing spinocerebellar ataxia type 14 and dysfunction in Ca²⁺ homeostasis. *J. Biol. Chem.* **283** (28), 19854–19863.
 90. Becker E.B., Oliver P.L., Glitsch M.D., Banks G.T., Achilli F., Hardy A., Nolan P.M., Fisher E.M., Davies K.E. 2009. A point mutation in TRPC3 causes abnormal Purkinje cell development and cerebellar

- ataxia in moonwalker mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **106** (16), 6706–6711.
91. Liu J., Tang T.S., Tu H., Nelson O., Herndon E., Huynh D.P., Pulst S.M., Bezprozvanny I. 2009. Deregulated calcium signaling and neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 2. *J. Neurosci.* **29** (29), 9148–9162.
 92. Egorova P.A., Marinina K.S., Bezprozvanny I.B. 2023. Chronic suppression of STIM1-mediated calcium signaling in Purkinje cells rescues the cerebellar pathology in spinocerebellar ataxia type 2. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Res.* **1870** (5), 119466.
 93. Pla-Martín D., Rueda C.B., Estela A., Sánchez-Piris M., González-Sánchez P., Traba J., de la Fuente S., Soriano L., Renau-Piqueras J., Alvarez J., Satrustegui J., Palau F. 2013. Silencing of the Charcot-Marie-Tooth disease-associated gene *GDAP1* induces abnormal mitochondrial distribution and affects Ca^{2+} homeostasis by reducing store-operated Ca^{2+} entry. *Neurobiol. Dis.* **55**, 140–151.
 94. Rosen D.R., Siddique T., Patterson D., Figlewicz D.A., Sapp P., Hentati A., Donaldson D., Goto J., O'Regan J.P., Deng H.X. 1993. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. **362** (6415), 59–62.
 95. DeJesus-Hernandez M., Mackenzie I.R., Boeve B.F., Boxer A.L., Baker M., Rutherford N.J., Nicholson A.M., Finch N.A., Flynn H., Adamson J., Kouri N., Wojtas A., Sengdy P., Hsiung G.Y., Karydas A., Seeley W.W., Josephs K.A., Coppola G., Geschwind D.H., Wszolek Z.K., Feldman H., Knopman D.S., Petersen R.C., Miller B.L., Dickson D.W., Boylan K.B., Graff-Radford N.R., Rademakers R. 2011. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of *C9ORF72* causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. **72** (2), 245–256.
 96. Renton A.E., Majounie E., Waite A., Simón-Sánchez J., Rollinson S., Gibbs J.R., Schymick J.C., Laaksovirta H., van Swieten J.C., Myllykangas L., Kalimo H., Pae-tau A., Abramzon Y., Remes A.M., Kaganovich A., Scholz S.W., Duckworth J., Ding J., Harmer D.W., Hernandez D.G., et al. 2011. A hexanucleotide repeat expansion in *C9ORF72* is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*. **72** (2), 257–268.
 97. Cleveland D.W., Rothstein J.D. 2001. From Charcot to Lou Gehrig: Deciphering selective motor neuron death in ALS. *Nat. Rev. Neurosci.* **2** (11), 806–819.
 98. Taylor J.P., Brown R.H. Jr., Cleveland D.W. 2016. Decoding ALS: From genes to mechanism. *Nature*. **539** (7628), 197–206.
 99. van Es M.A., Hardiman O., Chio A., Al-Chalabi A., Pasterkamp R.J., Veldink J.H., van den Berg L.H. 2017. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. **390** (10107), 2084–2098.
 100. Kawamata H., Ng S.K., Diaz N., Burstein S., Morel L., Osgood A., Sider B., Higashimori H., Haydon P.G., Manfredi G., Yang Y. 2014. Abnormal intracellular calcium signaling and SNARE-dependent exocytosis contributes to SOD1G93A astrocyte-mediated toxicity in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurosci.* **34** (6), 2331–2348.
 101. 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., Kurosaki T., Joseph S.K., Gill D.L., Madesh M. 2010. S-glutathionylation activates STIM1 and alters mitochondrial homeostasis. *J. Cell Biol.* **190**, 391–405.
 102. Norante R.P., Peggion C., Rossi D., Martorana F., De Mario A., Lia A., Massimino M.L., Bertoli A. 2019. ALS-Associated SOD1(G93A) Decreases SERCA pump levels and increases store-operated Ca^{2+} entry in primary spinal cord astrocytes from a transgenic mouse model. *Int. J. Mol. Sci.* **20** (20), 5151.
 103. Sapienza S., Tedeschi V., Apicella B., Pannaccione A., Russo C., Sisalli M.J., Magliocca G., Loffredo S., Secondo A. 2024. Ultrafine particulate matter pollution and dysfunction of endoplasmic reticulum Ca^{2+} store: A pathomechanism shared with amyotrophic lateral sclerosis motor neurons? *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **273**, 116104.

Alterations In Store-Operated Calcium Entry in Neurodegenerative Pathologies: History, Facts, Perspectives

© 2024 г. V. A. Vigont¹, E. V. Kaznacheyeva^{1, *}

¹Institute of cytology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 194064 Russia

*e-mail: evkazn@incras.ru

Neurodegenerative disorders, along with cardiovascular and oncological pathologies, are one of the most actual issues facing modern medicine. Therefore, the study of the molecular mechanisms of their pathogenesis and the search for new drug targets is highly demanded. Neuronal calcium signalling has

attracted close attention, as altered calcium homeostasis has been demonstrated in the pathogenesis of various neurodegenerative diseases. In this review, we focus on one of the most ubiquitous and important pathways for calcium uptake: store-operated calcium entry. Here we describe studies demonstrating disturbances in store-operated calcium entry in various neurodegenerative pathologies, including Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases. Also, we analyse the molecular determinants underlying these disturbances and propose ways for pharmacological correction of altered calcium signaling. The information summarized in the review will allow us to consider store-operated calcium channels as promising targets for the drug development in order to treat neurodegenerative pathologies and outline further promising directions for the investigation.

Keywords: Neurodegeneration, calcium, store-operated calcium entry Huntington's disease, Parkinson's disease, Alzheimer's disease