

УДК 577.122.015.6:616-008.853.2

DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-191-198

Для цитирования: Лычковская Е.В., Шуваев А.Н., Герцог Г.Е., Труфанова Л.В., Шадрина Л.Б., Семенчуков А.А., Салмина А.Б. Роль молекулярных компонентов депо-зависимого тока  $Ca^{2+}$  – белков Stim и Orai – в лимфоцитах. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (1): 191–198.

## Роль молекулярных компонентов депо-зависимого тока $Ca^{2+}$ – белков Stim и Orai – в лимфоцитах

Лычковская Е.В., Шуваев А.Н., Герцог Г.Е., Труфанова Л.В.,  
Шадрина Л.Б., Семенчуков А.А., Салмина А.Б.

Красноярский государственный медицинский университет (КГМУ) имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого  
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

### РЕЗЮМЕ

В процессе эволюционного развития эукариот сформировался высокоорганизованный механизм поддержания и регуляции гомеостаза внутриклеточного кальция, который является одним из наиболее важных элементов клеточной сигнализации на всех ветвях филогенетического древа. Внутриклеточный кальций контролирует множество физиологических процессов в клетке, формируя сигналы в виде их пространственно-временного распределения, при этом сила сигнала определяет частоту и амплитуду колебаний уровня кальция, поэтому вызывает кратковременные или долговременные ответы клеток. Главным образом кальциевые сигналы в лимфоцитах опосредуют инициацию программы экспрессии генов, которая приводит к пролиферации, дифференциации, продукции провоспалительных цитокинов, также активируют формирование инфламмосом. Вследствие этого кальциевые сигналы опосредуют развитие инфекционного иммунитета, воспалительных ответов, аутоиммунные реакции лимфоцитов.

В основе сигнальных событий лимфоцитов лежит механизм депо-зависимого тока  $Ca^{2+}$ . Это центральный путь распространения кальциевых сигналов в клетках в ответ на высвобождение ионов из депо – эндоплазматического ретикулума – и последующей активации кальций-селективных каналов в плазматической мембране. Данный механизм обеспечивается согласованной работой белков (stromal interaction molecule) Stim и Orai. Белок Stim представляет собой трансмембранный мономер, который локализуется в мембране эндоплазматического ретикулума. Эта молекула является сенсором  $Ca^{2+}$ , в ответ на опустошение депо активирует кальций-селективные каналы плазматической мембраны. Данные каналы экспрессируют белки Orai, которые представляют собой тетрамеры. Они формируют пору внутри канала, которая действует в качестве сайта, связывающего  $Ca^{2+}$ . Белки Orai активируются тогда, когда с ними связываются белки, сигнализируя о том, что депо истощено.

Таким образом, взаимосвязь и координация белков Stim и Orai обеспечивает депо-зависимый ток  $Ca^{2+}$  и вызывает функциональные ответы клетки. Повышение уровня  $Ca^{2+}$  индуцирует активацию факторов транскрипции, таких как NFAT, JNK, MEK, CREB, и в большинстве случаев является решающим фактором развития клеток или гибели. В настоящем обзоре рассмотрен механизм депо-зависимого тока  $Ca^{2+}$  в лимфоцитах.

**Ключевые слова:** внутриклеточный  $Ca^{2+}$ , лимфоциты, депо-зависимый ток  $Ca^{2+}$ , белки Stim и Orai.

✉ Лычковская Елена Викторовна, e-mail: [lychk-elena@mail.ru](mailto:lychk-elena@mail.ru).

## ВВЕДЕНИЕ

В процессе эволюционного развития эукариот сформировался высокоорганизованный механизм поддержания и регуляции гомеостаза внутриклеточного кальция, который является одним из наиболее важных элементов клеточной сигнализации на всех ветвях филогенетического древа [1]. Внутриклеточный кальций контролирует множество физиологических процессов в клетке, передавая сигналы в виде их пространственно-временного распределения, при этом сила сигнала определяет частоту и амплитуду колебаний уровня кальция. Модуляция кальциевых сигналов агонистами представляет собой консервативный механизм сигнальной трансдукции и имеет особое значение в функционировании лимфоцитов. Главным образом кальциевые сигналы в лимфоцитах инициируют программу экспрессии генов, которая приводит к их пролиферации и дифференциации, продукции провоспалительных цитокинов и активации инфламмосом [1–6]. Вследствие этого кальциевые сигналы опосредуют развитие инфекционного иммунитета, воспалительных ответов и аутоиммунные реакции лимфоцитов.

Ключевую роль в сигнальных процессах лимфоцитов играет депо-зависимый ток  $Ca^{2+}$  из внеклеточной среды в цитозоль, который осуществляется после высвобождения кальция из депо и последующей активации кальций-селективных каналов в плазматической мембране [7]. Основным депо кальция внутри лимфоцитов является эндоплазматический ретикулум (ЭПР). Взаимодействие иммунорецепторов с антигенами вызывает ток ионов  $Ca^{2+}$  из этого компартмента за счет фосфоинозитол-сигнального каскада. Так, инозитол-1,4,5-трифосфат способствует высвобождению ионов  $Ca^{2+}$  из депо, инициируя первую фазу распространения кальциевых сигналов. В свою очередь, опустошенное депо является стимулом для активации кальций-селективных каналов в плазматической мембране (ПМ). Далее осуществляется вторая, более длительная, фаза распространения кальциевых сигналов в клетке, которые обеспечивают восполнение депо [1, 4].

За последние несколько лет исследованы механизмы кальциевой сигнализации, особенно достигнут значительный прогресс в изучении механизма депо-зависимого тока  $Ca^{2+}$ . Так, были открыты белки Stim (stromal interaction molecule) и Ora1 и исследованы их функции. В настоящее время известно, что механизм депо-зависимого тока  $Ca^{2+}$  и его сигнальные функции обеспечива-

ются согласованной работой белков Stim и Ora1 [8–10]. Белки Stim действуют в качестве сенсоров  $Ca^{2+}$  в мембране ЭПР. Так, активируясь во время истощения депо, они взаимодействуют с белками Ora1. Затем белки Ora1 во время взаимодействия с белками Stim способствуют току ионов в клетку [11–14]. Сообразно этому депо-зависимый ток  $Ca^{2+}$  в клетках выполняет две функции: стимулирует восполнение депо, частично истощенного действием агониста; оказывает влияние на изменение амплитуды кальциевых сигналов, модифицируя при этом кальциевые осцилляции [15–18].

## ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ ДЕПО-ЗАВИСИМОГО ТОКА $Ca^{2+}$ В КЛЕТКАХ

Этот механизм имеет относительно недавнюю историю исследования, так как молекулярное строение ионных каналов определено только в последнее десятилетие [19]. Впервые в серии экспериментальных работ между 1882 и 1885 г. Сидней Рингер обратил внимание на роль ионов кальция в клеточных функциях, исследуя процессы сокращения сердечной мышцы [20]. В 1983 г. Майкл Берридж продемонстрировал роль молекулы инозитол-1,4,5-трифосфата (InsP3) в качестве вторичного мессенджера. Он указал на взаимосвязь InsP3 и процесса опустошения депо. В 1986 г. Джеймс Патни предложил модель емкостного входа  $Ca^{2+}$ , основанную на взаимосвязи регуляции уровня внутриклеточного кальция и генерации сигналов. Дж. Патни установил зависимость активации кальций-селективных каналов от истощения внутриклеточного депо [17]. В 1988–1989 гг. были проведены первые измерения агонист-индуцированного  $Ca^{2+}$ -тока.

В середине 1990 г. был впервые исследован инозитол-1,4,5-трифосфат чувствительный рецептор (IP3R), образующий ионные каналы в мембране ЭПР. Этот рецептор представляет собой крупный трансмембранный белок с четырьмя субъединицами, каждая из которых содержит кальций-селективную пору. Несколькими годами позже была найдена область, отвечающая за связывание инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3) с аминокислотными остатками рецепторов, лизином и аргинином. В 1992 г. была показана взаимосвязь с активацией ядерного фактора, активирующего Т-лимфоциты (NFAT), и мутацией генов. Несколько позже, в 1996 г., впервые был открыт белок Stim1, а в 2001 г. – его гомолог Stim2. В 1999 г. была предложена взаимосвязь ПМ и ЭПР в осуществлении депо-зависимого тока кальция в клетку. Наконец, в 2005 г., белки Stim

и Orai были обнаружены в кальций-селективных каналах [21].

В настоящее время установлено, что депо-зависимый ток  $Ca^{2+}$  осуществляется кооперацией структурных компонентов: белков Stim1 и Orai1. Они координируют кальциевые сигналы и регулируют гомеостаз  $Ca^{2+}$  в клетке, обеспечивая активацию каналов и передачу сигналов [21–23].

## БЕЛОК STIM1 В ДЕПО-ЗАВИСИМОМ ТОКЕ $Ca^{2+}$

Белки Stim являются молекулярными медиаторами депо-зависимого тока  $Ca^{2+}$  в клетках [24]. Они функционируют в мембране ЭПР в качестве сенсоров  $Ca^{2+}$ . Так, белки Stim информируют белки Orai о том, что депо опустошено [25, 26]. Известны два гомолога, Stim1 и Stim2, которые имеют подобное строение, однако отличаются свойствами. В частности, гомолог Stim2 является более слабым активатором белков Orai, чем белок Stim, хотя весьма чувствительным сенсором  $Ca^{2+}$  [7, 27, 28].

Белок Stim1 представляет собой трансмембранный мономер с молекулярной массой 77 кДа, который содержит сигнальный пептид с N-концевым доменом в просвете ЭПР и связывающий пептид с C-концевым доменом в цитозоле [29, 30]. Сигнальный пептид содержит три домена с консервативными мотивами: канонический мотив (сEF-hand), который связывает ионы  $Ca^{2+}$ ; слабоаффинный мотив к  $Ca^{2+}$ , также стерил-насыщенный  $\alpha$ -мотив (SAM) [20, 31]. В покоящихся клетках эти мотивы находятся в форме стабильных ассоциированных комплексов. В этой форме Stim1 воспринимают небольшие изменения уровня  $Ca^{2+}$  в просвете ЭПР [9, 32].

Кроме того, слабоаффинный мотив играет важную роль в стабилизации канонического мотива, тогда как мотив SAM во время активации клетки участвует в олигомеризации белков Stim. Связывающий пептид в цитозоле Stim1 содержит молекулярные структуры, которые обеспечивают взаимодействие с белками Orai и их активацию в плазматической мембране. Среди них различают три биспиральных домена, они обозначаются как CC1, CC2 и CC3 [33, 34].

Эти домены опосредуют формирование олигомеров Stim1 и взаимодействуют с белками Orai. Домены CC2 и CC3 образуют структурный комплекс (CAD), который, связываясь с белками Orai, активирует кальций-селективные каналы и индуцирует ток  $Ca^{2+}$ . Кроме этих доменов в

цитозоле белки Stim1 образуют кластер, насыщенный аминокислотами серином и пролином, и полиосновный домен. Последний имеет большое значение в структуре белка Stim1, так как обеспечивает образование структурного комплекса. Данный комплекс участвует в связывании плазматической мембраны и ЭПР, взаимодействуя с фосфолипидами. Следует отметить, что на протяжении нескольких лет в биохимических исследованиях рассматривается природа C-концевого домена в молекуле Stim1, который отвечает за связывание с белками Orai. Ранее предполагали, что в основе этого взаимодействия CAD и Orai1 лежит электростатическое взаимодействие. Однако в настоящее время показано, что наибольшее значение имеет гидрофобное взаимодействие, которое играет важную роль в кооперации белков Stim и Orai [35].

## БЕЛКИ ORAI

Депо-зависимый ток  $Ca^{2+}$  осуществляется активацией белков Orai – молекулярных компонентов кальций-селективных каналов плазматической мембраны [11]. Белки Orai образуют три гомолога: Orai1, Orai2, Orai3, из которых наиболее эффективным является Orai1. Этот белок представляет собой политопический  $\alpha$ -гликопротеин с молекулярной массой 32,7 кДа, образующий канал из ансамбля тетрамеров или гексамеров в плазматической мембране с N- и C-концевыми доменами в цитоплазме. Они взаимодействуют с доменом CAD молекулы Stim1. В высокоселективном канале внутри N-концевого остатка образуется пора из шести доменов (TM1), которая участвует в связывании с белком Stim [9, 29, 36]. Отрицательно заряженные остатки глутаминовой кислоты в канале действуют в качестве воронки для  $Ca^{2+}$ . Кроме того, канал содержит селективный фильтр, гидрофобную полость и основную область. В основной области, насыщенной лизином, находятся три домена TM2, TM3, и TM4. Они исполняют роль ключевых регуляторов канала в закрытом состоянии Orai [10, 27, 37]. Кроме того, N-концевой остаток содержит кальмодулин-связывающий домен, который опосредует кальций-зависимую дезактивацию кальций-селективных каналов [29]. Этот процесс обратной связи осуществляется при повышении уровня в цитозоле  $Ca^{2+}$ .

Взаимодействие Stim1 с Orai1 происходит после истощения депо, поэтому генетические нарушения структуры Orai1 ослабляют активность кальций-селективных каналов.

## АКТИВАЦИЯ КАЛЬЦИЙ-СЕЛЕКТИВНЫХ КАНАЛОВ, БЕЛКОВ STIM И ORAI

Процесс активации белков Stim и Orai представляет собой сложную серию скоординированных шагов. Прежде всего отметим, что в покое клетки депо насыщено ионами  $\text{Ca}^{2+}$ , где они связаны с доменом EF-hand в белке Stim1. Конформация белков Stim регулируется определенной последовательностью из 14 аминокислот. В этом состоянии эти белки диффузно распределены по всей мембране ЭПР и неактивны [35].

В результате агонист-индуцированного фосфоинозитол-сигнального каскада образу-

ется инозитол-1,4,5-трифосфат, который индуцирует открытие каналов IP3R эндоплазматического ретикулаума и высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$  из депо.

В этих условиях инициируется ответ Stim1 на истощение депо [24, 38]. Опустошение депо вызывает диссоциацию  $\text{Ca}^{2+}$  из cEF-hand мотива Stim1. Это событие сопровождается рефолдингом белков и дестабилизацией EF-SAM комплекса в N-концевом домене [39, 40]. Затем домены CC1 и CAD, в белке Stim1 изменяют конформацию за счет гидрофобного взаимодействия и образуют стабильные олигомеры (рис.) [26, 35].

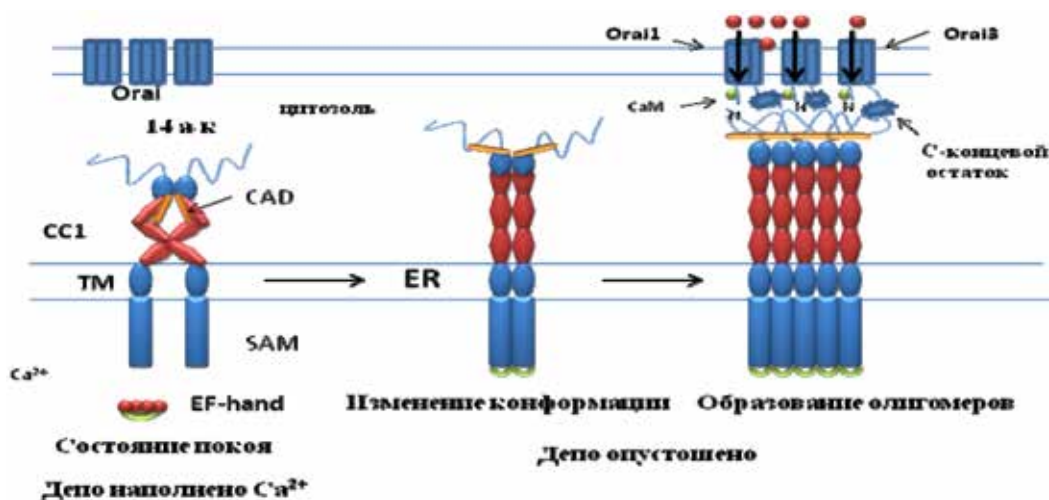


Рисунок. Активация белков Stim и Orai

Figure. Activation of Stim and Orai proteins

Олигомеры Stim1 транслоцируются в связующий сайт ЭПР, который находится в тесной ассоциации с ПМ. Далее белок Stim1 образует крупные кластеры в плазматической мембране, там, где формируется полиосновный мультимерный комплекс белков Stim и Orai [19, 21]. В комплексе Stim–Orai олигомеры Stim1 связываются с белками Orai [26]. Образующий пору в плазматической мембране гомолог Orai1 за счет отрицательно заряженных остатков глутаминовой кислоты связывает внеклеточный  $\text{Ca}^{2+}$  [23, 36, 39]. Так осуществляются последовательное взаимодействие белков Stim и Orai, активация кальций-селективных каналов в плазматической мембране и поступление  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку. В процессе восполнения депо  $\text{Ca}^{2+}$  белки Stim1 перемещаются обратно в просвет ЭПР [9, 24].

Таким образом, активация кальций-селективных каналов и их молекулярных компонентов белков Stim1 и Orai1 предполагает сложную серию скоординированных шагов, где белки Stim1 выполняют две важные роли [12, 25]. Во-первых,

они проявляют высокую чувствительность к опустошению депо  $\text{Ca}^{2+}$ ; во-вторых, участвуют в процессе коммуникации кальциевых каналов плазматической мембраны об истощении депо [1, 4, 31].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, депо-зависимый ток  $\text{Ca}^{2+}$  контролирует большинство фундаментальных клеточных функций, особенностью которого являются активация кальций-селективных каналов ПМ после опустошения внутриклеточного депо и обеспечение непрерывного тока  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоль. Повышение уровня  $\text{Ca}^{2+}$  индуцирует активацию факторов транскрипции, таких как NFAT, JNK1, MEF2, CREB, и, в большинстве случаев, является решающим фактором развития клеток и их гибели. Развитие многих патологических процессов, таких как синдром иммунодефицита, кардиоваскулярные патологии, неоплазии, связаны с нарушением взаимодействия молекулярных медиаторов депо-зависимого тока  $\text{Ca}^{2+}$ . Вследствие этого бел-

ки Stim и Orai представляют собой потенциальные мишени для фармакологических препаратов.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fracchia K., Pai C., Walsh G. Modulation of T cell metabolism and function through calcium signaling. *Frontiers in Immunology*. 2013; 4: 1–10.
2. Кувачева Н.В., Моргун А.В., Хиладжева Е.Д., Малиновская Н.А., Горина Я.В., Пожиленкова Е.А., Фролова О.В., Труфанова Л.В., Мартынова Г.П., Салмина А.Б. Формирование инфламасом: новые механизмы регуляции межклеточных взаимодействий секреторной активности клеток. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013; 5: 3–10. [Kuvacheva N.V., Morgun A.V., Khilazheva E.D., Malinovskaya N.A., Gorina Ya.V., Pozhilenkova E.A., Frolova O.V., Trufanova L.V., Martynova G.P., Salmina A.B. Formation of inflammasomes: new mechanisms of regulation of intercellular interactions of secretory activity of cells. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye – Siberian Medical Review*. 2013; 5: 3–10 (in Russ.)].
3. Bhardway R., Hediger M., Demaurex N. Redox modulation of Stim-Orai signaling. *Cell Calcium*. 2016; 60: 142–152.
4. Hogan P.G., Lewis R.S., Rao A. Molecular Basis of Calcium Signaling in Lymphocytes: STIM and ORAI. *Annu. Rev. Immunol.* 2010; 28: 491–533.
5. Nohara L.L., Stanwood S.R., Omilusik K.D., Jefferies W. A. Tweeters, Woofers And Horns: The Complex Orchestration Of Calcium Currents In T Lymphocytes. *Front. Immunol.* 2015; 6 (234): 1–9.
6. Rüdiger S. Stochastic models of intracellular calcium signals. *Physics Reports*. 2014; 534: 39–87.
7. Robert V., Triffaux E., Savignac M., Pelletier L. Calcium signaling in T-lymphocytes. *Biochimie*. 2011; 93: 2087–2094.
8. Hot M. CRAC channels, calcium and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016; 1863 (13): 1408–1417.
9. Prakriya M. Store-Operated Orai Channels: Structure and Function. *Published by Elsevier*. 2013; 71: 1–32.
10. Rothberg B.S., Wang Y., Gill D.L. Orai Channel Pore Properties And Gating By STIM: Implications From The Orai Crystal Structure. *Sci. Signal*. 2013; 6 (267): 1–9.
11. Derler I., Schindl R., Fritsch R., Heftberger P., Riedl M., Begg M., House D., Romanin C. The action of selective CRAC channel blockers is affected by the Orai pore geometry. *Cell Calcium*. 2013; 53 (1.2): 139–151.
12. Feske S. Immunodeficiency due to defects in store-operated calcium entry. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011; 1238: 74–90.
13. Mukherjee S., Brooks W.H. Stromal interaction molecules as important therapeutic targets in diseases with dysregulated calcium flux. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014; 8: 1–8.
14. Tian C., Du L., Zhou Y., Li M. Store-operated CRAC channels inhibitors opportunities and challenges. *Future Medicinal Chemistry*. 2016; 8 (7): 817–832.
15. Muik M., Schindl R., Fahrner M., Romanin C. Ca<sup>2+</sup> release-activated Ca<sup>2+</sup> (CRAC) current, structure, and function. *Cell. Mol. Life Sci.* 2012; 69: 4163–4176.
16. Niemeyer B. Changing calcium CRAC channel (STIM and Orai) expression, splicing and posttranslational modifiers. *Cell Physiology*. 2016; 310 (9): 701–709.
17. Putney J.W. Calcium Signaling: Deciphering the Calcium–NFAT Pathway. *Current Biology*. 2011; 22 (3): 87–89.
18. Sammels E., Parys J.B., Missiaen L., Smedt H.D., Bultynck G. Intracellular Ca<sup>2+</sup> storage in health and disease: A dynamic equilibrium. *Cell Calcium*. 2010; 47: 297–314.
19. Amcheslavsky A., Wood M.L., Yeromin A.V., Parker I., Freites J.A., Tobias D.J., Cahalan M.D. Molecular Biophysics of Orai Store-Operated Ca<sup>2+</sup> Channels. *Biophysical Journal*. 2015; 108: 237–246.
20. Krebs J., Agellon L.B., Michalak M. Ca<sup>2+</sup> homeostasis and endoplasmic reticulum (ER) stress: An integrated view of calcium signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2015; 460: 114–121.
21. Soboloff J., Rothberg B.S., Madesh M., Gil D.L. STIM proteins: dynamic calcium signal transducers. *Molecular Cell Biology*. 2012; 32: 549–564.
22. Joseph N., Reicher B., Barda-Saad M. The calcium feedback loop and T cell activation: How cytoskeleton networks control intracellular calcium flux. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014; 1838: 557–568.
23. Shaw P.J., Qu B., Hoth M., Feske S. Molecular regulation of CRAC channel and their role in lymphocyte function. *Cell. Mol. Life Sci.* 2013; 70: 2637–2656.
24. Wang Y., Deng X., Gill D.L. Calcium Signaling by STIM and Orai: Intimate Coupling Details Revealed. *Science Signaling*. 2010; 3 (1.148): 1–4.
25. Feske S., Prakriya M. Conformational dynamics of STIM1 activation. *Nature Structural & Molecular Biology*. 2013; 20 (8): 918–919.
26. Muik M., Fahrner M., Schindl R., Stathopoulos P., Frischauf I., Derler I., Plenk P., Lackner B., Groschner K., Ikura M., Romanin C. STIM1 couples to ORAI1 via an intramolecular transition into an extended conformation. *The EMBO Journal*. 2011. 30: 1678–1689.
27. Rosado J.A., Diez R., Smani T., Jardin I. Stim and orai1 variants in store-operated calcium entry. *Front Pharmacology*. 2015; 6 (365): 1–9.
28. Stathopoulos P., Ihura M. Structural aspects of calcium – release activated calcium channel function. *Channels*. 2014. 17: 344–353.

29. Palty R., Isacoff E.Y. Cooperative binding of stromal interaction molecule 1 (STIM1) to the N and C termini of calcium release-activated calcium modulator 1 (Orai1). *The American Society for Biochemistry and Molecular Biology*. 2015; 3: 1–15.
30. Tirado-Lee L., Yamashita M., Prakriya M. Conformational changes in the Orai1 C-terminus evoked by STIM1 binding. *Plos One*. 2015; 2: 1–17.
31. Hogan P.G., Rao A. Store-operated calcium entry: mechanisms and modulation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2015; 460: 40–49.
32. Deng X., Wang Y., Zhou Y., Soboloff J., Gill D.L. STIM and Orai: dynamic intermembrane coupling to control cellular calcium signals. *The Journal of Biological Chemistry*. 2009; 284 (34): 22501–22505.
33. Kim J.Y., Muallem S. Unlocking SOAR releases STIM. *The EMBO Journal*. 2011; 30: 1673–1675.
34. Maus M., Jairaman A., Stathopulos P.B., Muir M., Fahrner M., Weidinger C., Benson M., Fuchs S., Romanine C., Ikurac M., Prakriya M., Feske S. Missense mutation in immunodeficient patients shows the multifunctional roles of coiled-coil domain 3 (CC3) in STIM1 activation. *PNAS*. 2015; 112 (19): 6206–6211.
35. Korzeniowski M.K., Baird B., Holowka D. STIM1 activation is regulated by a 14 amino acid sequence adjacent to the CRAC activation domain. *AIMS Biophys*. 2016; 3 (1): 99–118.
36. Smyth J.S., Hwang S., Tomita T., de Haven W.I., Mercer J.C., Putney J.W. Activation and regulation of store-operated calcium entry. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010; 14 (10): 2337–2349.
37. Xie J., Pan H., Yan J. et al. SOCE and cancer recent progress and new perspectives. *International Journal of Cancer*. 2016. 138: 2067–2077.
38. Wen J., Huang Y., Xiu H., Shan Z., Xu K. Altered expression of stromal interaction molecule (STIM)-calcium release activated calcium channel protein (ORAI) and inositol-1,4,5-trisphosphate receptors (IP3Rs) in cancer: will they become a new battlefield for oncotherapy? *Chin. J. Cancer*. 2016; 35 (32): 2–9.
39. Shim A.H., Lee L.T., Prakriya M. Structural and Functional Mechanisms of CRAC Channel Regulation. *J. Mol. Biol*. 2015; 427: 77–93.
40. Zhou, Soboloff J., Gill D.L., Deng X., Wang Y. Signals Coupling to Control Cellular Calcium STIM and Orai: Dynamic Intermembrane. *J. Biol. Chem*. 2009; 284: 22501–22505.

Поступила в редакцию 07.11.2016

Утверждена к печати 30.06.2017

**Лычковская Елена Викторовна**, ст. преподаватель, кафедра биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, КГМУ имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

**Шуваев Антон Николаевич**, канд. мед. наук, науч. сотрудник, НИИ молекулярной медицины и патофизиологии, КГМУ имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

**Труфанова Людмила Васильевна**, канд. биол. наук, доцент, кафедра биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, КГМУ имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

**Герцог Галина Евгеньевна**, канд. биол. наук, доцент, кафедра биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, КГМУ имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

**Шадрин Людмила Борисовна**, ассистент, кафедра биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, КГМУ имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

**Семенчуков Алексей Алексеевич**, ст. преподаватель, кафедра биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, КГМУ имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

**Салмина Алла Борисовна**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель НИИ молекулярной медицины и патофизиологии, КГМУ имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

(✉) Лычковская Елена Викторовна, e-mail: lychk-elena@mail.ru.

УДК 577.122.015.6:616-008.853.2

DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-191-198

For citation: Lychkovskaya E.V., Shuvaev A.N., Gercog G.E., Trufanova L.V., Shadrina L.B., Semenchukov A.A., Salmina A.B. The role of proteins Stim and Orai as molecular components of the store-dependent current  $Ca^{2+}$  in lymphocytes. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (1): 191–198.

## The role of proteins Stim and Orai as molecular components of the store-dependent current $Ca^{2+}$ in lymphocytes

Lychkovskaya E.V., Shuvaev A.N., Gercog G.E., Trufanova L.V.,  
Shadrina L.B., Semenchukov A.A., Salmina A.B.

*Krasnoyarsk State Medical University (KSMU) named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky  
1, Partizn Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation*

### ABSTRACT

In the process of evolution of eukaryotes has formatted a highly organized mechanism for maintaining and regulating intracellular calcium homeostasis, which is one of the most important components of cell signaling in all branches of the phylogenetic tree. Intracellular calcium controls numerous physiological processes in the cell.  $Ca^{2+}$  forms signals as their spatial-temporal distribution. The frequency and amplitude of calcium oscillations depends on the signal strength. Calcium signals causing long-term or short-term responses of cells. Mainly, calcium signals in lymphocytes mediate gene expression program initiation that leads to proliferation, differentiation and production of proinflammatory cytokines also activate formation of inflammasome. Therefore, calcium signals mediate immune, and inflammatory response, autoimmune reaction of lymphocytes.

The main mechanism of calcium signaling in lymphocytes is store-dependent  $Ca^{2+}$  current. Mobilization of cellular  $Ca^{2+}$  in response to receptor stimulation commonly occurs through release of  $Ca^{2+}$  ions from intracellular  $Ca^{2+}$  stores or influx across the plasma membrane through calcium - selective channels. Calcium-selective channels are assembled from two protein families: the Orai proteins which form the ion channel pore, and the stromal interaction molecule (STIM) proteins which function as endoplasmic reticulum calcium sensors and activators of the channel. Stim protein is a transmembrane monomer which is localized at the membrane of the endoplasmic reticulum. This molecule is a sensor  $Ca^{2+}$  in response to emptying store activates calcium-selective channels the plasma membrane. These channels express proteins Orai which are tetramers forming inside the channel pore and act as a site  $Ca^{2+}$ . Orai binds to Stim. Orai proteins are activated after receiving information from Stim about Store depletion.

Thus, the relationship and coordination of Stim and Orai proteins provides store - dependent  $Ca^{2+}$  current and causes cellular functional responses. Increased  $Ca^{2+}$  levels induce the activation of transcription factors such as NFAT, JNK1, MEF2, CREB, and, in most cases, is a crucial factor in the all differentiation or death. In this review, the mechanism of the store-dependent  $Ca^{2+}$  current in lymphocytes is presented.

**Key words:** intracellular  $Ca^{2+}$ , store-dependent  $Ca^{2+}$ , the proteins Orai and Stim.

### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

### SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 07.11.2016

Accepted 30.06.2017

**Lychkovskaya Elena V.**, Senior Lecturer, Department of Biological Chemistry with the Course of Medical, Pharmaceutical & Toxicological Chemistry, KSMU named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation.

**Shuvaev Anton N.**, PhD, Researcher, Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, KSMU named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation.

**Trufanova Ludmila V.**, PhD, Assistant Professor, Department of Biological Chemistry with the Course of Medical, Pharmaceutical & Toxicological Chemistry, KSMU named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation.

**Gercog Galina E.**, PhD, Assistant Professor, Department of Biological Chemistry with the Course of Medical, Pharmaceutical & Toxicological Chemistry, KSMU named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation.

**Shadrina Ludmila B.**, Assistant, KSMU named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation.

**Semenchukov Aleksey A.**, Senior Lecturer, Department of Biological Chemistry with the Course of Medical, Pharmaceutical & Toxicological Chemistry, KSMU named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation.

**Salmina Alla B.**, DM, Professor, Head of the Department of Biological Chemistry with the Course of Medical Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, KSMU named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation.

(✉) Lychkovskaya Elena V., e-mail: lychk-elena@mail.ru.