

РОЛЬ БЕЛКА STIM1 В РЕГУЛЯЦИИ ВХОДА ИОНОВ КАЛЬЦИЯ В ЦИТОЗОЛЬ

Кальций регулирует множество важных клеточных процессов, таких как пролиферация, дифференцировка, апоптоз и многие другие [1]. Повышение концентрации ионов кальция в цитозоле является одним из основных способов передачи сигналов от рецепторов плазматической мембраны (ПМ) к внутриклеточным системам. Такое повышение концентрации достигается за счет выброса кальция из внутриклеточного депо и входа кальция через каналы ПМ. Эти два процесса связаны: опустошение депо вызывает вход кальция через депо-управляемые кальциевые каналы (SOC) [2].

Механизм передачи сигнала от депо к ПМ до конца еще не изучен. В частности, не изучены молекулярные основы активации SOC каналов. В последнее время много работ посвящено изучению функций трансмембранного белка STIM1 как регулятора работы этих каналов. Этот белок был идентифицирован как сенсор содержания кальция в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР). STIM1 связывает кальций, благодаря EF-hand домену, локализованному на его внецитозольном N-конце. При опустошении депо STIM1 теряет связь с кальцием. Вследствие этого осуществляются конформационные изменения в STIM1 и происходит кластеризация и транслокация белка в особую область ЭР, расположенную в непосредственной близости от ПМ и называемую *punctae*, что является необходимым для активации депо-управляемых кальциевых каналов ПМ [3]. Эти данные позволяют предположить наличие взаимодействия эндоплазматического STIM1 с белками, локализованными в ПМ, например, с субъединицами кальциевых каналов или регуляторными белками, с ними связанными [3]. Существует еще один пул белка STIM1 — плазматический, — функции которого на данный момент совершенно не изучены. В связи с этим целью данной работы явилось изучение роли STIM1, локализованного в плазматической мембране, в активации депо-зависимого и агонист-индуцированного входа кальция в цитозоль.

Нами показано, что в клетках эпидермоидной карциномы человека A431, предобработанных антителами к внеклеточному, кальций-связывающему домену STIM1, наблюдается практически полное подавление входящего тока кальция через ПМ по сравнению с клетками, предобработанными контрольными антителами (IgG), не имеющими специфических участков связывания со STIM1. Подавление тока наблюдалось как в случае аппликации к внешней стороне ПМ тапсигаргина, способного вызывать только депо-управляемый вход кальция в цитозоль, так и в случае аппликации UTP, когда мог развиваться, в том числе, и рецептор-управляемый вход. В случае аппликации тапсигаргина опустошение депо происходило за счет блокирования кальциевых насосов, поддерживающих градиент концентрации кальция в клетке. При аппликации UTP задействовался сигнальный IP₃ (инозитол-трисфосфат) каскад. Выброс кальция из депо осуществлялся через рецепторы IP₃, обладающие способностью формировать ионный канал после связывания молекулы IP₃ [4]. Полученные данные говорят о том, что плазматический STIM1 является необходимым компонентом активации депо-управляемого и, возможно, рецептор-управляемого входа кальция в цитозоль в клетках A431.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ № 07-04-01224, № 07-04-01107, гранта «Ведущие научные школы» НШ-4904.2006.4.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Calcium signaling – an overview. Martin D. Bootman, Tony J. Collins, Claire M. Peppiatt, Larissa S. Prothero, Lauren MacKenzie, Patrick De Smet, Marianne Travers, Stephen C. Tovey, Jeong T. Seo, Michael.

2. J. Berridge, Francesca Ciccolini and Peter Lipp. *Cell Calcium*. 1990. V.11. p.611-624.
3. Marie A. Dziadek, Lorna S. Johnstone. Biochemical properties and cellular localization of STIM proteins. // *Cell Calcium*. 2007. in press.
4. Bezprozvanny I.B., Ehrlich B.E. *J. Gen. Physiol.* 1994. V.104. p.851-856.