

КАНАЛЫ TRP В ЭНДОСОМНЫХ ТРАНСПОРТНЫХ ПУТЯХ

© С. Б. Семенова

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064;
электронный адрес: svset@incras.ru

Суперсемейство TRP (transient receptor potential) включает в себя широкий спектр катионных каналов с различными физиологическими функциями и различным клеточным распределением. Каналы TRP являются необходимыми участниками температурной, болевой и слуховой рецепции, фоторецепции, механотрансдукции, Ca^{2+} -(ре)абсорбции, пролиферации и дифференцировки клеток. Первоначально считалось, что каналы TRP работают исключительно на клеточной поверхности. Сейчас эта точка зрения меняется, поскольку многие представители этого суперсемейства обнаружены во внутриклеточных органеллах, где они успешно выполняют свои проводящие функции. В настоящем обзоре представлены современные данные о членах суперсемейства TRP, которые интегрированы в состав внутриклеточных компартментов. Анализируется роль каналов TRP в сложной и многокомпонентной системе эндосомных транспортных путей.

Ключевые слова: каналы TRP, вход Ca^{2+} , кальциевая сигнализация, внутриклеточные компартменты, эндосомный транспорт

Принятые сокращения: ЭПР — эндоплазматический ретикулум, ALG-2 — белок, связывающий ионы кальция, кодируемый одноименным геном (apoptosis-linked gene-2), CRAC — каналы, активируемые высвобождением кальция (calcium release activated channels), DAG — диацилглицерол, IP_3 — инозитол 1,4,5-трифосфат, Orail — кальциевый канал, формирующий пору CRAC-канала (calcium release-activated calcium channel protein 1), PIP_2 -фосфотидилинозитол-4,5-фосфат, Rab — малые G-белки, имеющие ГТФ-азную активность, SOCE — депозависимый вход кальция (store-operated calcium influx), STIM — кальциевый сенсор ЭПР (stromal interaction molecule 1), TRP — каналы кратковременного рецепторного потенциала (transient receptor potential), VAMP2 — белок, ассоциированный с мембранами везикул (vesicle-associated membrane protein 2).

Эндосомный путь признается многими исследователями ключевым регулятором множества клеточных функций, включая клеточную адгезию и миграцию клеток, процессы, связанные с проникновением патогена в клетку, нейротрансмиссией, презентацией антигена на поверхности клетки и функциональной поляризацией клеток. Главные участники эндосомного транспорта, внутриклеточные органеллы, функционируют как внутриклеточные хранилища Ca^{2+} (рис. 1) с концентрацией Ca^{2+} в люмене, достигающей миллимолярных значений и превышающей концентрацию Ca^{2+} (~100 нМ) в цитозоле клетки в 100—10 000 раз (Michelangeli et al., 2005). Периодически происходит выброс люминального Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума (ЭПР), аппарата Гольджи, эндосом и лизосом в цитоплазму. Согласно многочисленным данным, именно этот люминальный Ca^{2+} необходим для многих этапов эндо- и экзоцитоза, в том числе для процессов слияния и разделения эндосомных везикул, для передачи сигнала, поддержания гомеостаза органелл и для создания эндосомного закисления (Gerasimenko et al., 1998; Nay, 2007; Luzio et al., 2007a). Идентификация каналов внутриклеточных мембран, осуществляющих выброс люминального Ca^{2+} в цитоплазму, долгое время была ограничена. Это было связано с техническими сложностями электрофизиологических измерений во внутриклеточных структурах.

Относительно недавно внимание исследователей привлекли каналы суперсемейства TRP, которые были обнаружены не только в плазматической мембране, но и во внутриклеточных компартментах клеток. К тому же оказалось, что некоторые TRP могут накапливаться в больших, стабильно рециклирующих хранилищах, расположенных рядом с плазматической мембраной, и могут при необходимости транслоцироваться на клеточную поверхность и активироваться там. Эти события сразу инициировали появление исследований, направленных на выяснение функций и роли каналов TRP в эндосомных путях различных клеток (Turner et al., 2003; Krapivinsky et al., 2006; Dong et al., 2008; Lange et al., 2009).

Дефектный ген TRP, давший название суперсемейству, был впервые открыт в мутантном штамме мушек *Drosophila* (Hardie, Minke, 1992). Ген кодировал катионный канал, неспособный поддерживать постоянный рецепторный потенциал в фоторецепторах *Drosophila*. Вместо постоянного наблюдался быстро проходящий (нестойкий) рецепторный потенциал (transient receptor potential, TRP), который приводил к полной слепоте мушек (Hardie, Minke, 1992). Позднее эти гены были обнаружены в геномах других животных и человека.

В настоящее время у млекопитающих известно 28 генов, относящихся к суперсемейству TRP. Все они коди-

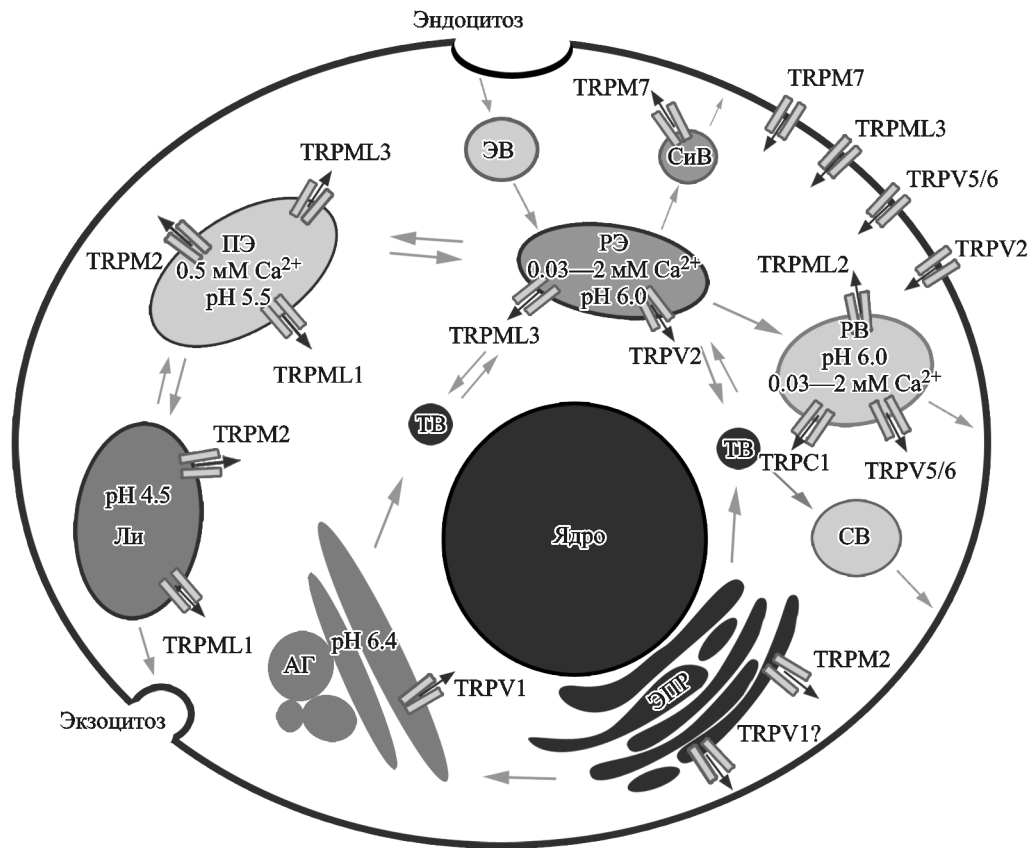


Рис. 1. Схема локализации каналов суперсемейства TRP в эндосомных транспортных путях.

Каналы TRPML1 локализованы в поздних эндосомах (ПЭ) и лизосомах (Ли). TRPML3 найдены не только в ПЭ и Ли, но и в ранних эндосомах (РЭ). TRPV5 и TRPV6 найдены в рециклирующих везикулах (РВ). TRPV2 найдены в РЭ. TRPM2 найдены в поздних эндосомах, лизосомах и эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР). TRPV1 обнаружены в аппарате Гольджи (АГ). Каналы TRPM7 найдены в синаптических везикулах (СиВ). Почти все TRP, кроме TRPML1, обнаружены также в плазматической мембране. Транспортные везикулы (ТВ) и секреторные везикулы (СВ) участвуют в транспорте различных грузов, включая каналы. Для каждой органеллы указан люминальный ионный состав (H^+ и Ca^{2+}) (Dong et al., 2010). Стрелки показывают направление эндосомного транспорта.

руют катионные каналы. По степени сходства аминокислотных последовательностей все члены TRP разделены на несколько подсемейств: канонические (TRPC), ванилоидные (TRPV), меластатиновые (TRPM), анкириновые (TRPA), полицистиновые (TRPP) и муколипиновые (TRPML) (см. обзоры: Gees et al., 2010; Nilius, Owsianik, 2011). Большинство каналов TRP непосредственно проводит Ca^{2+} через плазматическую мембрану, другие члены суперсемейства создают движущую силу, облегчая вход Ca^{2+} снаружи внутрь клетки через Ca^{2+} -проводящие каналы. Кроме того, ряд каналов TRP может обеспечивать выход Ca^{2+} из внутриклеточных органелл в цитоплазму клетки. Большинство TRP действует как датчики изменений во внеклеточной среде, реагируя на температуру, свет, осмолярность, механическое напряжение и химические раздражители. Кроме того, каналы TRP реагируют на изменения внутриклеточной среды, такие как pH, липидный состав мембран, концентрация кальция и многие другие факторы.

Внутриклеточные TRP могут представлять собой как вновь синтезированные молекулы, доставляемые на плазматическую мембрану, так и интернализированные каналы, которые направляются в лизосомы для деградации. Поэтому физиологическая значимость везикулярного присутствия этих каналов не всегда ясна. Открытыми остаются вопросы о том, как каналы TRP функционируют в везикулах, как они активируются и модулируются кле-

точными сигналами и каким образом эти каналы участвуют во внутриклеточном транспорте.

Цель данного обзора заключается в обобщении и систематизации имеющегося в настоящее время материала об экспрессии, локализации и регуляции тех членов суперсемейства TRP, которые были найдены во внутриклеточных компартментах. Рассматриваются новые данные, касающиеся роли отдельных представителей суперсемейства TRP в регуляции мембранного транспорта, передаче внутриклеточного сигнала и везикулярном гомеостазе.

Подсемейство TRPC

Подсемейство канонических (canonical) или классических каналов (TRPC) состоит из семи членов (TRPC1—TRPC7) и по структурному сходству находится ближе других каналов к TRP, обнаруженным в фоторецепторах *Drosophila* (Hardie, Minke, 1992). Все TRPC состоят из шести трансмембранных доменов с обращенными в цитоплазму N- и C-концами (рис. 2), которые, объединяясь в тетрамеры, формируют катионный канал с порой между пятым и шестым трансмембранными доменами (Gaudet, 2008). На цитоплазматических концах канала находятся различные консервативные сайты, включая такие, которые взаимодействуют с PDZ-доменами, WW-повторными доменами и липидами, включая фосфо-

тидилинозитол-4,5-фосфат (PIP₂). Кроме того, на цитоплазматических концах расположены анкириновые повторы и так называемые суперскрученные (coiled-coiled) участки, которые очень важны для сборки каналов, их локализации в плазматической мембране, а также для взаимодействия с компонентами цитоскелета (см. обзор: De Souza, Ambudkar, 2014). Все TRPC являются в основном неселективными Ca²⁺-проницаемыми катионными каналами. Соотношение проницаемостей каналов для Ca²⁺ и Na⁺ (P_{Ca}/P_{Na}) может широко варьировать между разными членами подсемейства. За редким исключением, TRPC экспрессируются практически во всех типах клеток и тканей. Большинство клеточных типов содержит сразу несколько представителей этого подсемейства (см. обзор: Montell et al., 2002; Montell, 2005).

Каналы TRPC активируются в ответ на рецептор-регулируемый гидролиз мембранного фосфолипида PIP₂ и образование диацилглицерола (DAG) и инозитол-1,4,5-трифосфата (IP₃) (Venkatachalam et al., 2002). Поскольку образование IP₃ через цепь сигнальных событий приводит к опустошению Ca²⁺-депо и к активации депозависимого входа Ca²⁺ (SOCE), первоначально подсемейство TRPC отнесли к каналам, обеспечивающим SOCE в различных клетках (Worley et al., 2007; Kim et al., 2009). В настоящее время считается, что лишь некоторые члены этого подсемейства связаны с депозависимым входом кальция, а в активации остальных TRPC действуют другие механизмы.

Каналы TRPC взаимодействуют с различными белками, которые регулируют эндосомный транспорт, мембранное слияние, а также перестройки цитоскелета. Они относятся к категории каналов, функции которых, по-видимому, в значительной степени зависят от механизмов транспорта и доставки в специфические микродомены в плазматической мембране. Эндосомные пути обеспечивают эффективную систему доставки TRPC к тем сайтам в клетке, где необходимо их присутствие, где они могут регулироваться различными сигнальными механизмами и где они сами могут участвовать в регуляции внутриклеточных процессов.

Каналы TRPC1 экспрессируются в подавляющем большинстве клеток организма и вовлечены во множество важных внутриклеточных процессов. Например, в нейронах каналы TRPC1 активируются через метаботропный глутаматный рецептор (mGluR) и отвечают за генерацию возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП) (Venkatachalam, Montell, 2007; Mast et al., 2010). В эндотелиальных клетках (Sutton et al., 2004; Bollimuntha et al., 2005), тромбоцитах (Patterson et al., 2005; Adebijoyi et al., 2011), клетках гладких мышц (Lockwich et al., 2001; Lussier et al., 2008) и В-лимфоцитах (Liman et al., 1999) каналы TRPC1 обеспечивают вход Ca²⁺, который запускается ростовыми факторами, протеинкиназами (например, PKC) и другими агонистами.

Установлено, что локализация в плазматической мембране, активация и функционирование TRPC1 зависят от целостности доменов липидных рафтов мембраны (Lockwich et al., 2000; Bergdahl et al., 2003; Pani 2009). В липидных рафтах с каналами TRPC1 взаимодействуют структурные единицы кавеол кавеолы (Cav-1). Нарушение ассоциации TRPC1 с липидными рафтами (Lockwich et al., 2000; Pani et al., 2009), мутация белка Cav-1 либо мутация Cav-1-связывающего домена канала TRPC1 нарушает правильную локализацию и работу каналов TRPC1 (Lockwich et al., 2000; Kwiatek et al., 2006; Pani

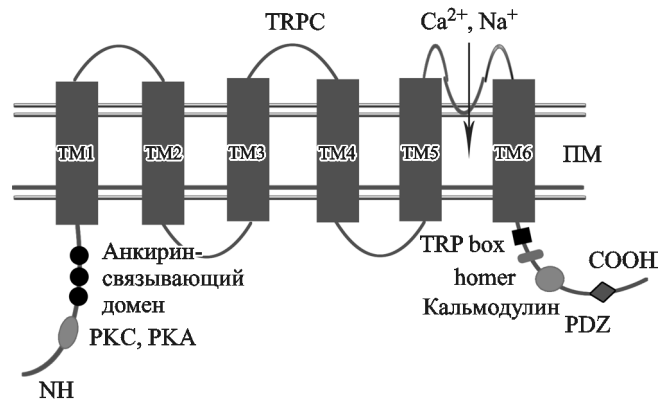


Рис. 2. Подсемейство каналов TRPC. Предполагаемая мембранная топология, сайты связывания и белок-белковых взаимодействий.

Каналы TRPC состоят из 6 трансмембранных доменов (TM1—TM6) с обращенными в цитоплазму N- и C-концами. Объединяясь в тетрамеры, они формируют катионный канал с порой между пятым (TM5) и шестым (TM6) трансмембранными доменами. На цитоплазматических концах канала находятся консервативные сайты, которые взаимодействуют с PDZ-доменами, липидами, протеинкиназами, кальмодулином и белком homer, а также находятся анкириновые повторы и так называемые суперскрученные (coiled-coiled) участки (не показаны).

et al., 2009, 2012). Для активации TRPC необходимо взаимодействие с основным поро-формирующим комплексом каналов CRAC — кальциевым каналом Orai1 и кальциевым сенсором ЭПР белком STIM (Pani et al., 2009; Cheng et al., 2011). Предполагается, что ассоциация каналов с Cav-1 удерживает TRPC1 внутри специфических микродоменов, чтобы при стимуляции клеток они были доступны для взаимодействия со STIM1. Канал Orai1, обеспечивающий необходимый для рекрутирования TRPC1 вход Ca²⁺, также находится вблизи этих микродоменов (Hong et al., 2011; Ambudkar, 2014).

Согласно современным представлениям, механизм активации входа кальция через TRPC1 выглядит следующим образом (Cheng et al., 2011). В покоящихся клетках конститутивный транспорт поддерживает приток TRPC1 к плазматической мембране, где эти каналы, находясь в везикулах, взаимодействуют с белком Cav-1. При физиологической стимуляции клеток происходит выброс Ca²⁺ из ЭПР, что является сигналом для транслокации белка STIM1 к плазматической мембране, где он взаимодействует с кальциевым каналом Orai1 и активирует вход Ca²⁺ в клетку. Вход Ca²⁺ в клетку через канал Orai1 запускает рекрутирование TRPC1-содержащих везикул в плазматическую мембрану, при этом взаимодействие канала TRPC1 с кавеолинами прекращается. Далее начинается вход Ca²⁺ в клетки уже через канал TRPC1, который, по-видимому, также взаимодействует с белком STIM1. Затем депозависимый кальциевый вход (SOCE) инактивируется, взаимодействие TRPC1 и STIM1 заканчивается и TRPC1 заново ассоциирует с Cav-1 (Pani et al., 2009; Cheng et al., 2011). Предполагается, что этот механизм поверхностной экспрессии каналов TRPC1 обеспечивает условия для быстрого адресного увеличения уровня Ca²⁺ и тонкого регулирования его в определенных компартаментах клетки.

Характерной чертой каналов TRPC является их способность объединяться с другими белками в сигнальные комплексы, которые динамически регулируются и ремоделируются при стимуляции. Объединение каналов в

комплексы дает им возможность увеличить специфичность и скорость взаимодействия с регуляторными белками и, кроме того, является необходимым для компартиментализации Ca^{2+} -сигналов. Так, канал TRPC1 через аминокислотную последовательность, расположенную на С-конце (644—650), взаимодействует с белком Homer1 и IP_3R , образуя комплекс TRPC1/Homer1/ IP_3R . При стимуляции этот комплекс распадается, что приводит к быстрой активации каналов TRPC1 и входу кальция в клетки (Yuan et al., 2003). В мышцах с нокаутом по гену Homer1 (Homer1^{-/-}) отсутствует регуляция каналов TRPC1 белком Homer1, что приводит к нарушению кальциевой сигнализации и в конечном итоге к развитию дистрофии скелетных мышц (миопатии) (Stiber et al., 2008).

Каналы TRPC3 активируются при стимуляции такими агонистами, как карбахол, эпидермальный фактор роста (EGF) и нейротрофический фактор мозга (BDNF). При стимуляции клеток запускается транспорт каналов из внутриклеточных компартментов к плазматической мембране, что увеличивает их экспрессию и, следовательно, их активность на поверхности клетки (Smyth et al., 2006). Транспорт каналов регулируется такими белками, как Cav-1 (Adebiyi et al., 2011), Homer1 (Kim et al., 2006), фосфолипаза С (Patterson et al., 2005; Van Rossum et al., 2005) и VAMP2 (Singh et al., 2004). Белок Homer1 стабилизирует взаимодействие между TRPC3 и IP_3R , регулируя скорость транслокации TRPC3 к плазматической мембране (Kiselyov et al., 2005; Kim et al., 2006). Фосфолипаза С, взаимодействуя с PIP_2 , регулирует закрепление TRPC3 в плазматической мембране, что способствует сохранению каналов на поверхности клетки (Patterson et al., 2005; Van Rossum et al., 2005). Ассоциированный с мембранами везикул белок VAMP2 контролирует слияние TRPC3-содержащих везикул с плазматической мембраной (Singh et al., 2004).

Кроме того, известно взаимодействие каналов с другими белками внутриклеточного транспорта, которые, по-видимому, регулируют эффективность доставки TRPC3 на поверхность клеток. К ним относятся клатрин, динамин, AP-2, синтаксин, синаптоагмин-1 (Lockwich et al., 2008), белок MxA (Lussier et al., 2005) и белок Rack1 (Bandyopadhyay et al., 2008).

Экспериментально доказано, что субъединицы TRPC3 могут объединяться с субъединицами TRPC1 и формировать с ними гетеротетрамерные каналы. При таком взаимодействии регулирование через STIM1 и Orai1 распространяется и на каналы TRPC3 (Liu et al., 2005; Lee et al., 2014).

Каналы TRPC5 тоже локализованы во внутриклеточных везикулах, расположенных очень близко к плазматической мембране нейрональных клеток. При стимуляции ростовыми факторами (EGF и NGF) везикулы, содержащие TRPC5, быстро транслоцируются и встраиваются в плазматическую мембрану, что приводит к активации каналов на поверхности клетки. Показано, что каналы TRPC5 взаимодействуют с динамином, клатрином, AP-2 (Tian et al., 2010), белком MxA (Lussier et al., 2005) и Homer (Yuan et al., 2003).

Сейчас очевидно, что физиологическая функция каналов TRPC критически зависит от везикулярного транспорта, который обеспечивает необходимый путь канала к конкретным функциональным микродоменам клетки, сохраняет канал на поверхности мембраны и опосредует его интернализацию. Изменения транспорта и локализации TRPC может отрицательно повлиять на их функцию

и, следовательно, на внутриклеточную Ca^{2+} -сигнализацию, которая зависит от работы этих каналов. Нарушение или прекращение функций каналов TRPC и (или) их транспорта ведет к дисфункциям организма и как следствие — к серьезным заболеваниям.

Подсемейство TRPV

Каналы подсемейства ванилоидных (или капсаициновых) рецепторов (TRPV) получили свое название из-за чувствительности к компоненту жгучего перца капсаицину (ванилламиду 8-метил-6-ноненовой кислоты). Эти каналы экспрессируются в клетках многих типов низших и высших организмов. Все шесть членов подсемейства (TRPV1—TRPV6) могут проводить Ca^{2+} . Из них TRPV1—TRPV4 считаются умеренно кальций-селективными катионными каналами. Соотношение проницаемостей каналов для ионов кальция и натрия (P_{Ca}/P_{Na}) колеблется между 1 и 15 (Nilius et al., 2003, 2004; Vennekens et al., 2008). Другие два члена этого подсемейства — каналы TRPV5 и TRPV6 — признаны самыми высокоселективными кальциевыми каналами среди всего суперсемейства TRP ($P_{Ca}/P_{Na} > 100$) (Nilius et al., 2001).

Структурные характеристики TRPV сходны с характеристиками других каналов суперсемейства TRP. Как и все TRP, белки TRPV имеют 6 трансмембранных доменов (рис. 2), которые собираются в гомо- или гетеротетрамеры с образованием катион-селективного канала. Все каналы TRPV содержат от 3 до 6 анкириновых повторов на своих N-концах (Gaudet, 2009). На цитоплазматическом С-конце каналы имеют сайты связывания с различными регуляторными белками, в том числе протеинкиназами (PKC и PKA), кальмодулином и др. (Pedersen et al., 2005).

Каналы TRPV2 в пределах своего подсемейства считаются наиболее вероятными участниками проведения Ca^{2+} в эндосомных путях. Они широко экспрессируются в сенсорных нейронах (Caterina et al., 1999), нейронах тройничного ганглия (Ichikawa, Sugimoto, 2000) и нейронах спинного мозга (Lewinter et al., 2004). Как и другие члены подсемейства, каналы TRPV2 чувствительны ко многим физическим стимулам, включая высокую температуру, осмолярность и механическое растяжение (Aoyagi et al., 2010).

Относительно недавно каналы TRPV2 были обнаружены во фракции Rab5-положительных ранних эндосом (рис. 1) (Wainszelbaum et al., 2006). Для исследования свойств и функций каналов непосредственно в эндосомах в клетках HEK293 экспрессировали мутантный белок SKD1/VPS4B из семейства аденозинтрифосфатаз (AAA). Оверэкспрессия SKD1/VPS4B (E235Q) приводила к формированию больших эндосом (3—6 мкм в диаметре). Далее эндосомы изолировали из клетки и использовали для исследования ионных каналов методом патч-кламп (Saito et al., 2007). Зарегистрированные каналы оказались проницаемы для Ca^{2+} , K^+ и Na^+ ($P_{Ca}/P_K \geq 1.9$), они активировались ионами La^{3+} и 2-аминоэтоксидифенилборатом (2-APB). Кроме того, авторы показали, что условием активации каналов было уменьшение уровня pH и снижение концентрации ионов Cl^- в люмене эндосом. Поскольку такие же условия сопровождают отщепление и конверсию эндоцитозных пузырьков в ранние эндосомы, авторы предположили, что выход Ca^{2+} из ранних эндосом через каналы TRPV2 может быть необходимым для генерации

Ca²⁺-зависимых процессов на ранних этапах внутриклеточного транспорта (Saito et al., 2007).

Важная роль каналов TRPV2 во внутриклеточном транспорте была подтверждена в экспериментах на макрофагах (Link et al., 2010). Оказалось, что TRPV2 является ключевым участником самых ранних стадий фагоцитоза у макрофагов. Макрофаги, в которых TRPV2 был генетически устранен или фармакологически блокирован, теряли способность к связыванию и интернализации широкого спектра субстратов фагоцитоза. У мышей с нокаутом гена TRPV2 (TRPV2^{-/-}) была нарушена бактериальная защита, в частности к *Listeria monocytogenes*, что приводило к их заболеванию и ускоренной смертности (Link et al., 2010).

Каналы TRPV5 и TRPV6 составляют отдельную группу высокоселективных Ca²⁺-каналов, принадлежащих к суперсемейству TRP. Показано, что эти каналы могут обеспечивать строго дозированное поступление Ca²⁺ и участвовать в активной (ре)абсорбции Ca²⁺ в эпителиальных клетках почек, тонкого кишечника и плаценты (Hoenderop et al., 2002; Nijenhuis et al., 2003). В настоящее время нет убедительных данных, касающихся участия каналов TRPV5 и TRPV6 в регуляции эндосомного транспорта, однако есть свидетельства того, что активность этих каналов зависит от их встраивания в плазматическую мембрану в составе подмембранных везикул.

Так, было показано, что каналы TRPV5 и TRPV6 находятся в рециклирующих эндосомах эпителиальных клеток (рис. 1). Там каналы взаимодействуют с малой ГТФазой, белком Rab11, регулирующим транспорт молекул из рециклирующих эндосом к плазматической мембране (Van de Graaf et al., 2006). Экспрессия белка Rab11, дефектного по ГТФазному домену, нарушала рециклирование и существенно снижала экспрессию и активность каналов TRPV5 и TRPV6 на поверхности плазматической мембраны клеток (Van de Graaf et al., 2006).

В подтверждение гипотезы о подмембранной локализации и встраивании каналов говорят также данные, полученные нами на клетках лимфобластной лейкемии человека линии Jurkat. Наши исследования показали, что каналы TRPV5 и TRPV6 колокализуются с белками ранних эндосом, клатрином и EEA1 (Tomilin et al., 2016). Более того, ингибирование клатринзависимого эндоцитоза блокировало активность каналов TRPV5 и TRPV6 и снижало вход кальция в клетки Jurkat (Tomilin et al., 2016).

Таким образом, каналы TRPV5 и TRPV6, по-видимому, локализуются не только в плазматической мембране клеток, но и во внутриклеточных компартментах. Локализация в подмембранном пространстве дает возможность каналам при необходимости быстро транслоцироваться на поверхность плазматической мембраны клеток и функционировать там. Поскольку каналы TRPV5 и TRPV6 конститутивно активны, их экспорт в плазматическую мембрану может являться главным регулятором преобразования физиологических стимулов, получаемых клеткой, в увеличение проницаемости плазматической мембраны для определенных ионов.

Подсемейство TRPM

Меластатиновые каналы (TRPM) остаются до сих пор наименее изученными и потому наиболее загадочными среди других каналов суперсемейства TRP. Название

подсемейство получило от белка меластатина (канал TRPM1), который был обнаружен в клетках меланомы мышцы при поиске прогностического маркера для определения уровня метастазирования клеток меланомы (Duncan et al., 1998; Hunter et al., 1999). В настоящее время подсемейство включает в себя 8 членов (TRPM1—TRPM8). Несмотря на близкую структурную гомологию, каналы TRPM имеют между собой существенные различия. Одни члены подсемейства, включая TRPM2, TRPM6 и TRPM7, проницаемы для Ca²⁺. Другие члены подсемейства (каналы TRPM4 и TRPM5) полностью непроницаемы для двухвалентных ионов.

Особенностями структуры каналов является отсутствие анкириновых повторов на их цитоплазматических концах, которые есть у других членов суперсемейства TRP (рис. 2). Кроме того, каналы TRPM2, TRPM6 и TRPM7 имеют уникальные свойства, так как сочетают одновременно функции ионного канала и фермента. TRPM2 содержат домен АДФ-рибоза-пирофосфатазы (Perraud et al., 2001), а каналы TRPM6 и TRPM7 на своих С-концах несут домены α-киназы (Montell, 2003). Согласно современным исследованиям, каналы TRPM являются активными участниками эндосомного транспорта.

Белки TRPM2 первоначально были описаны как каналы плазматической мембраны. Высокий уровень экспрессии этих каналов был обнаружен в клетках мозга, поджелудочной железы, клетках иммунной системы и гладкомышечных клетках сосудов (Perraud et al., 2003, 2004; McNulty, Fonfria, 2005). В настоящее время представлены доказательства того, что TRPM2 находятся в поздних эндоцитозных компартментах (рис. 1), причем не в качестве груза на пути деградации, а функционируют как каналы, высвобождающие Ca²⁺ из эндосом в ответ на действие цитозольной ADP-рибозы (Lange et al., 2009).

Неселективные и проницаемые для Ca²⁺ каналы TRPM2 несут на своих цитоплазматических С-концах домен Nudix-like с активностью АДФ-рибозапирофосфатазы (Cahalan, 2001; Perraud et al., 2001; Heiner et al., 2005). АДФ-рибоза связывается с высокой специфичностью с Nudix-like-доменом, после чего гидролизует с образованием рибоза-5-фосфата и АМФ (Bessman et al., 1996; Perraud et al., 2001). При связывании с АДФ-рибозой происходят конформационные изменения канала. Пора канала TRPM2 открывается, обеспечивая вход для натрия (Na⁺), калия (K⁺) и кальция (Ca²⁺) с относительной проницаемостью P_{Ca}/P_{Na} в пределах 0.3—0.9 (Perraud et al., 2001; Sano et al., 2001). Каналы имеют линейную вольт-амперную характеристику с потенциалом реверсии ~ 0 мВ и проводимость ~ 60 пСм (Perraud et al., 2001; Sano et al., 2001).

TRPM2 активируются стимулами, вызывающими окислительный стресс, например пероксидом водорода (Hara et al., 2002; Kolisek et al., 2005). Активация каналов TRPM2 под действием H₂O₂ также связана с ростом содержания свободной АДФ-рибозы, которая может быть образована при активации цикла PARP/PARG, сопровождающего репарацию ДНК, поврежденной при окислительном стрессе (Fonfria et al., 2004). Устойчивое повышение внутриклеточного уровня Ca²⁺ в результате длительной активации каналов H₂O₂ приводит к быстрому развитию клеточной смерти. Поэтому считается, что каналы TRPM2 вовлечены в патофизиологические процессы, связанные с травмой сосудов при окислительном стрессе, церебральной ишемии, инсульте и пр. (Simard et al., 2007; Hecquet, Malik, 2009).

Канал TRPM7, выполняющий функции ионного канала и серин-треониновой протеинкиназы, был идентифицирован в плазматической мембране практически всех клеток, включая клетки мозга, скелетных мышц, сердца, печени, селезенки и др. (Runnels et al., 2001). В терминалях симпатических нейронов канал TRPM7 обнаружен в синаптических везикулах (рис. 1) в комплексе с транспортными белками, такими как снэпин, синаптотагмин и синапсин (Krapivinsky et al., 2006). Подавление или увеличение уровня экспрессии TRPM7 в нейронах влияло на высвобождение нейромедиатора в синаптическую щель (Krapivinsky et al., 2006). Доминантно-негативная мутация канала, исключаяющая токи через канал TRPM7, подавляла выброс медиатора (Krapivinsky et al., 2006), указывая на то, что именно катионная проводимость важна для синаптической передачи, а не другие функции TRPM7.

Согласно современной концепции синаптической передачи, нейротрансмиттер находится в связанном виде с полимерным ионообменным гелем в синаптических везикулах (Nanavati, Fernandez, 1993; Reigada et al., 2003). Для его высвобождения из заряженного матрикса и выброса в синаптическую щель требуется ввод противоионов (Rahamimoff, Fernandez, 1997; Reigada et al., 2003). Предполагается, что канал TRPM7 может быть участником этих событий, поскольку имеет катионную проводимость и выходящее выпрямление. Локализуясь в везикуле, он может обеспечивать входящие токи и поставлять в синаптические везикулы необходимые для высвобождения нейротрансмиттера катионы (противоионы) (Krapivinsky et al., 2006).

В настоящее время сформировалась модель участия каналов TRPM7 в синаптической передаче (Krapivinsky et al., 2006). Так как активность канала TRPM7 зависит от взаимодействия с PIP_2 (Runnels et al., 2002), который отсутствует в мембранах синаптических везикул, но присутствует в плазматической мембране клеток (Holz et al., 2000; Micheva et al., 2001), канал TRPM7 инактивирован до тех пор, пока везикула не свяжется с плазматической мембраной. После соединения (слияния) везикул с плазматической мембраной канал TRPM7 взаимодействует с PIP_2 , пора канала открывается, через нее в секреторные везикулы входят свободные катионы. Происходит дозированное вытеснение трансмиттера и его высвобождение в синаптическую щель (Krapivinsky et al., 2006). Активность TRPM7 регулируется кислотностью люминальной среды (Jiang et al., 2005). Естественное повышение уровня pH, происходящее при слиянии везикул с наружной мембраной, прекращает активность канала (Krapivinsky et al., 2006).

Роль каналов TRPM7 в синаптической передаче продолжает активно исследоваться, но уже сейчас понятно, что эти каналы являются необходимыми структурными компонентами сложнейшего аппарата везикулярного слияния в нейрональных сетях. Мутация гена, кодирующего этот канал, приводит к тяжелому поражению нервной системы, болезни Гуам (боковой амиотрофической склероз-паркинсонизм-деменции) (Hermosura et al., 2005).

Подсемейство TRPML

Подсемейство муколипинов (TRPML), в состав которого входят каналы TRPML1, TRPML2 и TRPML3, является классическим представителем эндо- и лизосомных

каналов. Название подсемейство получило от первого члена подсемейства муколипинового канала типа 1 (TRPML1), который был клонирован при поиске генетических детерминант заболевания муколипидоза IV типа.

Молекулярная структура каналов TRPML, как и всех TRP, имеет сходство с потенциалуправляемыми каналами. Канал образуется в результате объединения четырех молекул TRP в гомо- или гетеротетрамеры. Поро-формирующий участок находится между 5-м и 6-м трансмембранными доменами. Присутствие в этом участке отрицательно заряженных аминокислотных остатков (аспартата и глутамата) определяет селективность для катионов и, по-видимому, выпрямляющие свойства каналов. Аминокислотная последовательность самой поры между членами подсемейства TRPML1—TRPML3 практически идентична, поэтому разница в биофизических характеристиках и механизмах регуляции определяется структурными особенностями, находящимися вне поры канала.

В последние годы произошел качественный скачок в изучении функций семейства TRPML. Практически доказано, что каналы TRPML распределены главным образом по эндосомным путям, где они участвуют в сортировке различных липидов и белков. Нарушение функций TRPML приводит к изменению ионного состава органелл, смещению уровня кислотности органелл, нарушению слияния везикул и созревания эндосом.

Каналы TRPML1 экспрессируются практически во всех тканях млекопитающих, но более высокий их уровень наблюдается в тканях мозга, почки, селезенки и печени (Sun et al., 2000). Белки TRPML1 локализируются в поздних эндосомах и лизосомах клеток (рис. 1) (LaPlante et al., 2004; Manzoni et al., 2004; Kiselyov et al., 2005; Miedel et al., 2006; Soyombo et al., 2006; Vergarajauregui, Puertollano, 2006; Cheng et al., 2010) и колокализуются с мембранными белками Lamp-1 и Rab7 компартментов поздних эндосом и лизосом (Karacsonyi et al., 2007; Thompson et al., 2007; Martina et al., 2009).

Локализацию TRPML1 в лизосомах обеспечивают расположенные на N- и C-концах дилейциновые мотивы, взаимодействующие с клатриновыми адаптерными белками AP1—AP3. Мутация дилейциновых мотивов нарушает прямую транспортировку TRPML1 из транс-Гольджи (AG) в ранние эндосомы и далее в лизосомы, что приводит к аккумуляции TRPML1 на поверхности клеток и к существенному нарушению эндосомального транспорта (Pryor et al., 2006; Venkatachalam et al., 2006; Vergarajauregui, Puertollano, 2006).

Расположение TRPML1 в поздних эндосомах и лизосомах долгое время являлось препятствием для исследования их биофизических свойств, поэтому селективность канала TRPML1 остается до сих пор спорной. Были предприняты попытки исследования нативных каналов TRPML1 методом патч-кламп непосредственно в укрупненных лизосомах, изолированных из клеток, обработанных вакуолином (vacuolin) (Dong et al., 2008). Кроме того, проводили электрофизиологические измерения мутантных каналов TRPML1 (V432P), способных экспонироваться на поверхности клеток. В целом в ряде независимых исследований было показано, что канал является проницаемым по отношению к Ca^{2+} (LaPlante et al., 2004; Cantiello et al., 2005), K^+ , Na^+ (Cantiello et al., 2005), Fe^{2+} (Dong et al., 2008) и H^+ (Soyombo et al., 2006).

Следует отметить, что большинство клеточных процессов, которые регулируются с помощью TRPML1 (слияние поздних эндосом и лизосом, биогенез лизосом, лизо-

сомный экзоцитоз и аутофагия), зависят от внутриклеточной концентрации Ca^{2+} (Pryor et al., 2000; Luzio et al., 2007a). Несмотря на то что каналы TRPML1 не обладают селективностью к Ca^{2+} , считается, что основная их функция заключается в обеспечении выхода Ca^{2+} из эндосом (лизосом) в цитоплазму клеток. Например, выходящий через каналы TRPML1 люминальный Ca^{2+} является основным ресурсом Ca^{2+} , необходимого для формирования лизосом из эндо-лизосомных гибридов (Pryor et al., 2000; Luzio et al., 2007a).

Кальциевый ток через каналы TRPML1 регулируется концентрацией цитозольного или люминального Ca^{2+} . В этой регуляции участвуют кальций-чувствительные белки, одним из которых является Ca^{2+} -зависимый адаптерный белок ALG-2 (apoptosis-linked gene-2) из семейства EF-hand (Missotten et al., 1999; Vito et al., 1999; Kato et al., 2005). При изменении концентрации Ca^{2+} в цитозоле белок ALG-2 связывается с цитозольным N-концом канала TRPML1 через заряженные гидрофобные участки, расположенные между 37-й и 49-й аминокислотными последовательностями. Это приводит к конформационным изменениям молекулы TRPML1 и последующему изменению активности канала. Нарушение взаимодействия между белком ALG-2 и каналом TRPML1 в результате мутации ALG-2-связывающего домена влечет за собой нарушение функций и распределения каналов TRPML1 в эндосомных путях (Vergarajaregui et al., 2009).

Люминальный состав поздних эндосом и лизосом характеризуется кислым pH (Luzio et al., 2007b). Закисление лизосомального люмена регулируется вакуолярной H^+ -АТФазой (V-АТФ) (Beyenbach, Wiczorek, 2006) и Cl^- -каналами (Jentsch et al., 2005). Кроме того, считается, что существует некоторый (до сих пор неизвестный) механизм утечки H^+ , препятствующий чрезмерному закислению лизосом. Некоторые авторы предполагают, что каналы TRPML1, участвуя в проведении H^+ , играют важную роль в поддержании оптимального значения pH в лизосомах (Soyombo et al., 2006). Эти предположения подтверждаются данными, показавшими повышенное закисление лизосом, снижение гидролитической активности ферментов и накопление в лизосомах продуктов эндоцитоза в клетках с подавленной экспрессией каналов TRPML1 (Soyombo et al., 2006).

Мутация канала TRPML1 ответственна за тяжелое нейродегенеративное заболевание у детей, муколипидоз IV типа (ML4), связанного с множественными нарушениями эндосомального транспорта (Slaugenhaupt et al., 1999; Bargal et al., 2000; Bassi et al., 2000). Симптомы этого заболевания появляются уже на первом году жизни человека. Постепенно развиваются билатеральное помутнение роговицы, снижение остроты зрения, страбизм, гипотония, экстрапирамидные нарушения и задержка психомоторного развития (Berman et al., 1974; Ruivo et al., 2009). Анализ с помощью электронного микроскопа выявил в фибробластах больных муколипидозом присутствие увеличенных вакуольных структур. Такие структуры могли быть результатом неконтролируемого и избыточного слияния внутриклеточных структур или образоваться в результате нарушения разделения мембран либо ослабления осморегуляции органелл (Luzio et al., 2007a). Эти гигантские вакуоли аккумулировали холестерин, фосфолипиды, сфинголипиды и кислые мукополисахариды, которые формировали характерные мультиконцентрические ламеллы (Berman et al., 1974; Slaugenhaupt et al., 1999; Ruivo et al., 2009). Важно отметить, что такие ваку-

оли присутствовали не только в фибробластах, но и во всех тканях и органах больных с этой патологией, что указывало на повсеместное нарушение лизосомной функции.

Аномальное накопление липидов в увеличенных эндосомах наблюдалось также у мышей (Venugopal et al., 2007) и у дрозофиллы (Venkatachalam et al., 2008) с нокаутом гена TRPML1 (TRPML^{-/-}). Данные электронной микроскопии показали, что увеличенные вакуоли в клетках TRPML^{-/-} являются поздними гибридными эндо- (лизосомными) органеллами, из которых образуются лизосомы в нормальных условиях (Piper, Luzio, 2004). Считается, что дефекты, наблюдаемые в клетках TRPML^{-/-}, связаны, по всей вероятности, с нарушением процесса сортировки и транспорта в эндоцитозных путях (Chen et al., 1998).

Каналы TRPML3, как и каналы TRPML1, имеют Ca^{2+} -проводимость, входящее выпрямление и чувствительность к низким значениям pH (Kim et al., 2007, 2008; Xu et al., 2007). Однако в отличие от каналов TRPML1, локализованных в поздних эндосомах (лизосомах) и максимально активных при значениях pH 4.5 и 5 (Puertollano, Kiselyov, 2009), каналы TRPML3 локализованы главным образом в ранних эндосомах (рис. 1), а максимальная активность TRPML3 развивается при значениях pH 6 и 6.5.

Экспериментально доказано, что как усиление, так и снижение функции TRPML3 влияют на целостность лизосом и аутофагию (Kim et al., 2009; Zeevi et al., 2009). Например, сверхэкспрессия каналов TRPML3 в клетках вызывает различные нарушения эндосомального транспорта, включая увеличение и кластеризацию эндосом, замедленную деградацию рецептора EGF и нарушение созревания аутофагосом (Kim et al., 2009; Martina et al., 2009). С другой стороны, подавление функции TRPML3 приводит к существенному накоплению люминального Ca^{2+} в эндосомах, различным дефектам, связанным с регуляцией pH в эндосомах, и к гиперактивации слияния эндосом (Martina et al., 2009).

Канал TRPML3 экспрессируется в клетках внутреннего уха, включая сосудистые полоски улитки (stria vascularis) и волосковые клетки органа Корти (Di Palma et al., 2002). Мутация канала TRPML3 (TRPML3^{Va}) приводит к развитию у мышей фенотипа varitint-waddler (Va). В результате этой мутации происходит замена аланина на пролин в аминокислотной позиции 419 (A419P), что влечет за собой изменение проводящих свойств поры канала (Grimm et al., 2007) и значительное увеличение токов через мутантный канал TRPML3^{Va}. Массированное поступление Ca^{2+} в цитоплазму способствует избыточной нагрузке клеток Ca^{2+} , что в конечном итоге приводит к развитию раннего апоптоза и преждевременной гибели клеток (Grimm et al., 2007). Мыши с фенотипом Va имеют раннюю потерю слуха, вестибулярные дисфункции, нарушение пигментации и перинатальную летальность (Di Palma et al., 2002).

В целом накопленный объем данных указывает на то, что каналы TRPML являются важными элементами эндосомного транспорта. Отсутствие функции каналов TRPML ведет к нарушению кислотности в лизосомах (Soyombo et al., 2006; Miedel et al., 2008), задержке ретроградного транспорта лактоцерамидов из лизосом в аппарат Гольджи (Chen et al., 1998; Pryor et al., 2006; Miedel et al., 2008), аккумуляции липофусцина (Venkatachalam et al., 2008; Micsenyi et al., 2009), снижению слияния

лизосом с плазматической мембраной (LaPlante et al., 2006), повышению Fe^{2+} в лизосомах (Dong et al., 2008), дефициту аутофагии и прочим патологиям клетки и организма (Vergarajaregui et al., 2008).

Заключение

Таким образом, в настоящее время накоплено достаточно свидетельств того, что каналы суперсемейства TRP могут локализоваться и функционировать не только в плазматической мембране, но и во внутренних компартментах клеток. Становится очевидным, что функционирование находящихся в эндосомах TRP необходимо для работы эндосомного транспорта, а эндосомный транспорт в свою очередь критически нужен для правильной мембранной локализации, поверхностной экспрессии и активации определенных TRP.

Появляется все больше доказательств того, что каналы TRP не только являются полимодальными клеточными датчиками в сенсорных процессах, но и участвуют во множестве других клеточных функций. Контролируя концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} , TRP могут транспортировать необходимые катионы внутрь клеток и регулировать выход Ca^{2+} из кислых внутриклеточных депо. Этот Ca^{2+} необходим для трансдукции сигнала и формирования сигнальных комплексов, для поддержания ионного гомеостаза органелл и для внутриклеточного везикулярного транспорта. Кроме того, TRP могут действовать как белки скаффолда, образуя сигнальные комплексы.

Активность эндосомных каналов TRP зависит от цитозольных вторичных мессенджеров, биофизических или химических свойств мембран эндосом и от люминального состава эндосом (pH и Ca^{2+}). Как и их аналоги на клеточной поверхности, эндосомные TRP могут отвечать на изменения окружающей среды и интегрировать сигналы, приходящие из цитозоля и люмена эндосом (лизосом). К сожалению, наше понимание участия и роли TRP в регуляции сигнальных и других транспортных путей пока еще весьма ограничено.

В эндосомах могут находиться вновь синтезированные молекулы TRP, доставляемые на плазматическую мембрану, или интернализированные каналы, направляемые, как груз, в лизосомы для деградации. Поэтому физиологическая значимость везикулярного присутствия этих каналов не всегда ясна. Не решены многие вопросы относительно того, как TRP функционируют в везикулах, как они активируются и модулируются клеточными сигналами и каким образом эти каналы участвуют во внутриклеточном транспорте. Их роль в качестве внутриклеточных каналов только начинает выясняться и несомненно будет предметом будущих исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 15-04-00938).

Список литературы

Adebiyi A., Narayanan D., Jaggar J. H. 2011. Caveolin-1 assembles type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptors and canonical transient receptor potential 3 channels into a functional signaling complex in arterial smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* 286 : 4341—4348.

Ambudkar I. S. 2014. Ca^{2+} signaling and regulation of fluid secretion in salivary gland acinar cells. *Cell Calcium.* 55 : 297—305.

Aoyagi K., Ohara-Imaizumi M., Nishiwaki C., Nakamichi Y., Nagamatsu S. 2010. Insulin/phosphoinositide 3-kinase pathway accelerates the glucose-induced first-phase insulin secretion through TrpV2 recruitment in pancreatic β -cells. *Biochem. J.* 432 : 375—386.

Bandyopadhyay B. C., Ong H. L., Lockwich T. P., Liu X., Paria B. C., Singh B. B., Ambudkar I. S. 2008. TRPC3 controls agonist-stimulated intracellular Ca^{2+} -release by mediating the interaction between inositol 1,4,5-trisphosphate receptor and RACK1. *J. Biol. Chem.* 283 : 32 821—32 830.

Bargal R., Avidan N., Ben-Asher E., Olender Z., Zeigler M., Frumkin A., Raas-Rothschild A., Glusman G., Lancet D., Bach G. 2000. Identification of the gene causing mucopolipidosis type IV. *Nat. Genet.* 26 : 118—123.

Bassi M. T., Manzoni M., Monti E., Pizzo M. T., Ballabio A., Borsani G. 2000. Cloning of the gene encoding a novel integral membrane protein, mucopolipidin and identification of the two major founder mutations causing mucopolipidosis type IV. *Amer. J. Hum. Genet.* 67 : 1110—1120.

Bergdahl A., Gomez M. F., Dreja K., Xu S. Z., Adner M., Bech D. J., Broman J., Hellstrand P., Swärd K. 2003. Cholesterol depletion impairs vascular reactivity to endothelin-1 by reducing store-operated Ca^{2+} entry dependent on TRPC1. *Circ. Res.* 93 : 839—847.

Berman E. R., Livni N., Shapira E., Merin S., Levij I. S. 1974. Congenital corneal clouding with abnormal systemic storage bodies: a new variant of mucopolipidosis. *J. Pediatr.* 84 : 519—526.

Bessman M. J., Frick D. N., O'Handley S. F. 1996. The MutT proteins or «Nudix» hydrolases, a family of versatile, widely distributed, «housecleaning» enzymes. *J. Biol. Chem.* 271 : 25 059—25 062.

Beyenbach K. W., Wieczorek H. 2006. The V-type H^{+} ATPase: molecular structure and function, physiological roles and regulation. *J. Exp. Biol.* 209 : 577—589.

Bezerides V. J., Ramsey I. S., Kotecha S., Greka A., Clapham D. E. 2004. Rapid vesicular translocation and insertion of TRP channels. *Nat. Cell Biol.* 6 : 709—720.

Bollimuntha S., Cornatzer E., Singh B. B. 2005. Plasma membrane localization and function of TRPC1 is dependent on its interaction with beta-tubulin in retinal epithelial cells. *Vis. Neurosci.* 22 : 163—170.

Burgoyne R. D., Clague M. J. 2003. Calcium and calmodulin in membrane fusion. *Biochim. biophys. acta.* 641 (2—3) : 137—143.

Cahalan M. D. 2001. Cell biology. Channels as enzymes. *Nature.* 411 : 542—543.

Cantiello H. F., Montalbetti N., Goldmann W. H., Raychowdhury M. K., Gonzalez-Perrett S., Timpanaro G. A., Chasan B. 2005. Cation channel activity of mucolipin-1 : the effect of calcium. *Pflugers Arch.* 451 : 304—312.

Caterina M. J., Rosen T. A., Tominaga M., Brake A. J., Julius D. 1999. A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature.* 398 : 436—441.

Chen C. S., Bach G., Pagano R. E. 1998. Abnormal transport along the lysosomal pathway in mucopolipidosis, type IV disease. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 95 : 6373—6378.

Cheng K. T., Ong H. L., Liu X., Ambudkar I. S. 2011. Contribution of TRPC1 and Orail1 to Ca^{2+} entry activated by store depletion. *Adv. Exp. Med. Biol.* 704 : 435—449.

Cheng X., Shen D., Samie M., Xu H. 2010. Mucolipins: intracellular TRPML1-3 channels. *FEBS Lett.* 584 : 2013—2021.

De Souza L. B., Ambudkar I. S. 2014. Trafficking mechanisms and regulation of TRPC channels. *Cell Calcium.* 56 : 43—50.

Di Palma F., Belyantseva I. A., Kim H. J., Vogt T. F., Kachar B., Noben-Trauth K. 2002. Mutations in Mcoln3 associated with deafness and pigmentation defects in varitint-waddler (Va) mice. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 99 : 14 994—14 999.

Dong X. P., Cheng X., Mills E., Dellling M., Wang F., Kurz T., Xu H. 2008. The type IV mucopolipidosis associated protein

- TRPML1 is an endolysosomal iron release channel. *Nature*. 455 : 992—996.
- Dong X. P., Wang X., Xu H. 2010. TRP channels of intracellular membranes. *J. Neurochem*. 113 (2) : 313—328.
- Duncan L. M., Deeds J., Hunter J., Shao J., Holmgren L. M., Woolf E. A., Tepper R. I., Shyjan A. W. 1998. Downregulation of the novel gene melastatin correlates with potential for melanoma metastasis. *Cancer Res*. 58 : 1515—1520.
- Fonfria E., Marshall I. C., Benham C. D., Boyfield I., Brown J. D., Hill K., Hughes J. P., Skaper S. D., McNulty S. B. 2004. TRPM2 channel opening in response to oxidative stress is dependent on activation of poly(ADP-ribose) polymerase. *Br. J. Pharmacol*. 143 : 186—192.
- Gaudet R. 2008. TRP channels entering the structural era. *J. Physiol*. 586 : 3565—3575.
- Gaudet R. 2009. Divide and conquer: high resolution structural information on TRP channel fragments. *J. Gen. Physiol*. 133 : 231—237.
- Gees M., Colsoul B., Nilius B. 2010. The role of transient receptor potential cation channels in Ca²⁺-signaling. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* Doi: 10.1101/cshperspect.a003962.
- Gerasimenko J. V., Tepikin A. V., Petersen O. H., Gerasimenko O. V. 1998. Calcium uptake via endocytosis with rapid release from acidifying endosomes. *Curr. Biol*. 8 : 1335—1338.
- Grimm C., Cuajungco M. P., van Aken A. F., Schnee M., Jörs S., Kros C. J., Ricci A. J., Heller S. 2007. A helix-breaking mutation in TRPML3 leads to constitutive activity underlying deafness in the varitint-waddler mouse. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 104 : 19 583—19 588.
- Hara Y., Wakamori M., Ishii M., Maeno E., Nishida M., Yoshida T., Yamada H., Shimizu S., Mori E., Kudoh J., Shimizu N., Kurose H., Okada Y., Imoto K., Mori Y. 2002. LTRPC2 Ca²⁺-permeable channel activated by changes in redox status confers susceptibility to cell death. *Mol. Cell*. 9 : 163—173.
- Hardie R. C., Minke B. 1992. The *trp* gene is essential for a light-activated Ca²⁺ channel in *Drosophila* photoreceptors. *Neuron*. 8 : 643—651.
- Hay J. C. 2007. Calcium: a fundamental regulator of intracellular membrane fusion? *EMBO Rep*. 8 : 236—240.
- Hecquet C. M., Malik A. B. 2009. Role of H₂O₂-activated TRPM2 calcium channel in oxidant-induced endothelial injury. *Thromb. Haemost.* 101 : 619—625.
- Heiner I., Radukina N., Eisfeld J., Kühn F., Lückhoff A. 2005. Regulation of TRPM2 channels in neutrophil granulocytes by ADP-ribose: a promising pharmacological target. *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol*. 371 : 325—333.
- Hermosura M. C., Nayakanti H., Dorovkov M. V., Calderon F. R., Ryazanov A. G., Haymer D. S., Garruto R. M. 2005. A TRPM7 variant shows altered sensitivity to magnesium that may contribute to the pathogenesis of two Guamanian neurodegenerative disorders. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 102 : 11 510.
- Hoenderop J. G., Nilius B., Bindels R. J. 2002. ECaC: the gatekeeper of transepithelial Ca²⁺ transport. *Biochim. biophys. acta*. 1600 : 6—11.
- Holz R. W., Hlubek M. D., Sorensen S. D., Fisher S. K., Balla T., Ozaki S., Prestwich G. D., Stuenkel E. L., Bittner M. A. 2000. A pleckstrin homology domain specific for phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PtdIns-4,5-P2) and fused to green fluorescent protein identifies plasma membrane PtdIns-4,5-P2 as being important in exocytosis. *J. Biol. Chem*. 275 : 17 878—17 885.
- Hong J. H., Li Q., Kim M. S., Shin D. M., Feske S., Birnbaumer L., Cheng K. T., Ambudkar I. S., Muallem S. 2011. Polarized but differential localization and recruitment of STIM1: Orai1 and TRPC channels in secretory cells. *Traffic*. 12 : 232—245.
- Hunter J. J., Shao J., Smutko J. S., Dussault B. J., Nagle D. L., Woolf E. A., Holmgren L. M., Moore K. J., Shyjan A. W. 1998. Chromosomal localization and genomic characterization of the mouse melastatin gene (*Mlns1*). *Genomics*. 549 : 116—123.
- Ichikawa H., Sugimoto T. 2000. Vanilloid receptor 1-like receptor-immunoreactive primary sensory neurons in the rat trigeminal nervous system. *Neuroscience*. 101 : 719—725.
- Jentsch T. J., Maritzen T., Zdebek A. A. 2005. Chloride channel diseases resulting from impaired trans epithelial transport or vesicular function. *J. Clin. Invest*. 115 : 2039—2046.
- Jiang J., Li M., Yue L. 2005. Potentiation of TRPM7 inward currents by protons. *J. Gen. Physiol*. 126 : 137—150.
- Karacsonyi C., Miguel A. S., Puertollano R. 2007. Mucolipin-2 localizes to the Arf6-associated pathway and regulates recycling of GPI-APs. *Traffic*. 8 : 1404—1414.
- Katoh K., Suzuki H., Terasawa Y., Mizuno T., Yasuda J., Shibata H., Maki M. 2005. The penta-EF-hand protein ALG-2 interacts directly with the ESCRT-I component TSG101, and Ca²⁺-dependently co-localizes to aberrant endosomes with dominant-negative AAA ATPase SKD1/Vps4B. *Biochem. J*. 391 : 677—685.
- Kim H. J., Li Q., Tjon-Kon-Sang S., So I., Kiselyov K., Muallem S. 2007. Gain-of-function mutation in TRPML3 causes the mouse varitint-waddler phenotype. *J. Biol. Chem*. 282 : 36 138—36 142.
- Kim H. J., Li Q., Tjon-Kon-Sang S., So I., Kiselyov K., Soyombo A. A., Muallem S. 2008. A novel mode of TRPML3 regulation by extracytosolic pH absent in the varitint-waddler phenotype. *EMBO J*. 27 : 1197—1205.
- Kim H. J., Soyombo A. A., Tjon-Kon-Sang S., So I., Muallem S. 2009. The Ca²⁺ channel TRPML3 regulates membrane trafficking and autophagy. *Traffic*. 10 : 1157—1167.
- Kim J. Y., Zeng W., Kiselyov K., Yuan J. P., Dehoff M. H., Mikoshiba K., Worley P. F., Muallem S. 2006. Homer 1 mediates store- and inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-dependent translocation and retrieval of TRPC3 to the plasma membrane. *J. Biol. Chem*. 281 : 32 540—32 549.
- Kiselyov K., Chen J., Rbaibi Y., Oberdick D., Tjon-Kon-Sang S., Shcheynikov N., Muallem S., Soyombo A. 2005. TRP-ML1 is a lysosomal monovalent cation channel that undergoes proteolytic cleavage. *J. Biol. Chem*. 280 : 43 218—43 223.
- Kolisek M., Beck A., Fleig A., Penner R. 2005. Cyclic ADP-ribose and hydrogen peroxide synergize with ADP-ribose in the activation of TRPM2 channels. *Mol. Cell*. 18 : 61—69.
- Krapivinsky G., Mochida S., Krapivinsky L., Cibulsky S. M., Clapham D. E. 2006. The TRPM7 ion channel functions in cholinergic synaptic vesicles and affects transmitter release. *Neuron*. 52 : 485—496.
- Kwiatek A. M., Minshall R. D., Cool D. R., Skidgel R. A., Malik A. B., Tirupathi C. 2006. Caveolin-1 regulates store-operated Ca²⁺ influx by binding of its scaffolding domain to transient receptor potential channel-1 in endothelial cells. *Mol. Pharmacol*. 70 : 1174—1183.
- Lange I., Yamamoto S., Partida-Sanchez S., Mori Y., Fleig A., Penner R. 2009. TRPM2 functions as a lysosomal Ca²⁺-release channel in beta cells. *Sci. Signal*. 2 : ra23.
- LaPlante J. M., Sun M., Falardeau J., Dai D., Brown E. M., Slaugenhaupt S. A., Vassilev P. M. 2006. Lysosomal exocytosis is impaired in mucopolipidosis type IV. *Mol. Genet. Metab*. 89 : 339—348.
- LaPlante J. M., Ye C. P., Quinn S. J., Goldin E., Brown E. M., Slaugenhaupt S. A., Vassilev P. M. 2004. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 322 : 1384—1391.
- Lee K. P., Choi S., Hong J. H., Ahuja M., Graham S., Ma R., So I., Shin D. M., Muallem S., Yuan J. P. 2014. Molecular determinants mediating gating of transient receptor potential canonical (TRPC) channels by stromal interaction molecule 1 (STIM1). *J. Biol. Chem*. 289 : 6372—6382.
- Lewinter R. D., Skinner K., Julius D., Basbaum A. I. 2004. Immunoreactive TRPV-2 (VRL-1), a capsaicin receptor homolog, in the spinal cord of the rat. *J. Comp. Neurol*. 470 : 400—408.
- Liman E. R., Corey D. P., Dulac C. 1999. TRP2: a candidate transduction channel for mammalian pheromone sensory signaling. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 96 : 5791—5796.
- Link T. M., Park U., Vonakis B. M., Raben D. M., Soloski M. J., Caterina M. J. 2010. TRPV2 has a pivotal role in macrophage particle binding and phagocytosis. *Nat. Immunol*. 11 : 232—239.
- Liu X., Bandyopadhyay B. C., Singh B. B., Groschner K., Ambudkar I. S. 2005. Molecular analysis of a store-operated and

- 2-acetyl-sn-glycerol-sensitive non-selective cation channel. Heteromeric assembly of TRPC1—TRPC3. *J. Biol. Chem.* 280 : 21 600—21 606.
- Lockwich T. P., Liu X., Singh B. B., Jadowiec J., Weiland S., Ambudkar I. S. 2000. Assembly of Trp1 in a signaling complex associated with caveolin-scaffolding lipid raft domains. *J. Biol. Chem.* 275 : 11 934—11 942.
- Lockwich T., Pant J., Makusky A., Jankowska-Stephens E., Kowalak J. A., Markey S. P., Ambudkar I. S. 2008. Analysis of TRPC3-interacting proteins by tandem mass spectrometry. *J. Proteome Res.* 7 (3) : 979—989.
- Lockwich T., Singh B. B., Liu X., Ambudkar I. S. 2001. Stabilization of cortical actin induces internalization of transient receptor potential 3 (Trp3)-associated caveolar Ca²⁺ signaling complex and loss of Ca²⁺ influx without disruption of Trp3-inositol trisphosphate receptor association. *J. Biol. Chem.* 276 : 42 401—42 408.
- Lussier M. P., Cayouette S., Lepage P. K., Bernier C. L., Francoeur N., St-Hilaire M., Pinard M., Boulay G. 2005. MxA: a member of the dynamin superfamily, interacts with the ankyrin-like repeat domain of TRPC. *J. Biol. Chem.* 280 : 19 393—19 400.
- Lussier M. P., Lepage P. K., Bousquet S. M., Boulay G. 2008. RNF24: a new TRPC interacting protein, causes the intracellular retention of TRPC. *Cell Calcium.* 5 : 432—443.
- Luzio J. P., Bright N. A., Pryor P. R. 2007a. The role of calcium and other ions in sorting and delivery in the late endocytic pathway. *Biochem. Soc. Trans.* 35 : 1088—1091.
- Luzio J. P., Pryor P. R., Bright N. A. 2007b. Lysosomes: fusion and function. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 8 : 622—632.
- Manzoni M., Monti E., Bresciani R., Bozzato A., Barlati S., Bassi M. T., Borsani G. 2004. Overexpression of wild-type and mutant mucolipin proteins in mammalian cells: effects on the late endocytic compartment organization. *FEBS Lett.* 567 : 219—224.
- Martina J. A., Lelouvier B., Puertollano R. 2009. The calcium channel mucolipin-3 is a novel regulator of trafficking along the endosomal pathway. *Traffic.* 10 : 1143—1156.
- Mast T. G., Brann J. H., Fadool D. A. 2010. The TRPC2 channel forms protein-protein interactions with Homer and RTP in the rat vomeronasal organ. *BMC Neurosci.* 21;11 : 61. Doi: 10.1186/1471-2202-11-61.
- McNulty S., Fonfria E. 2005. The role of TRPM channels in cell death. *Pflugers Arch.* 451 : 235—242.
- Michelangeli F., Ogunbayo O. A., Wootton L. L. 2005. A plethora of interacting organellar Ca²⁺ stores. *Curr. Opin. Cell Biol.* 17 : 135—140.
- Micheva K. D., Holz R. W., Smith S. J. 2001. Regulation of presynaptic phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate by neuronal activity. *J. Cell Biol.* 154 : 355—368.
- Micsenyi M. C., Dobrenis K., Stephney G., Pickel J., Vanier M. T., Slaugenhaupt S. A., Walkley S. U. 2009. Neuropathology of the Mcoln1(−/−) knockout mouse model of mucopolidosis type IV. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 68 : 125—135.
- Miedel M. T., Rbaibi Y., Guerriero C. J., Colletti G., Weixel K. M., Weisz O. A., Kiselyov K. 2008. Membrane traffic and turnover in TRP-ML1-deficient cells: a revised model for mucopolidosis type IV pathogenesis. *J. Exp. Med.* 205 : 1477—1490.
- Miedel M. T., Weixel K. M., Bruns J. R., Traub L. M., Weisz O. A. 2006. Posttranslational cleavage and adaptor protein complex-dependent trafficking of mucolipin-1. *J. Biol. Chem.* 281 : 12 751—12 759.
- Missotten M., Nichols A., Rieger K., Sadoul R. 1999. Alix, a novel mouse protein undergoing calcium-dependent interaction with the apoptosis-linked-gene 2 (ALG-2) protein. *Cell Death Differ.* 6 : 124—129.
- Montell C. 2003. Mg²⁺ homeostasis: the Mg²⁺ nificent TRPM channels. *Curr. Biol.* 13 : R799—R801.
- Montell C. 2005. *Drosophila* TRP channels. *Pflugers Arch.* 451 : 19—28.
- Montell C., Birnbaumer L., Flockerzi V. 2002. The TRP channels, a remarkably functional family. *Cell.* 108 : 595—598.
- Nanavati C., Fernandez J. M. 1993. The secretory granule matrix: a fast-acting smart polymer. *Science.* 259 : 963—965.
- Nijenhuis T., Hoenderop J. G., van der Kemp A. W., Bindels R. J. 2003. Localization and regulation of the epithelial Ca²⁺ channel TRPV6 in the kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* 14 : 2731—2740.
- Nilius B., Owsianik G. 2011. The transient receptor potential family of ion channels. *Genome Biol.* 12 (3) : 218. Doi: 10.1186/gb-2011-12-3-218.
- Nilius B., Vennekens R., Prenen J., Hoenderop J. G., Droogmans G., Bindels R. J. 2001. The single pore residue Asp542 determines Ca²⁺ permeation and Mg²⁺ block of the epithelial Ca²⁺ channel. *J. Biol. Chem.* 276 : 1020—1025.
- Nilius B., Vriens J., Prenen J., Droogmans G., Voets T. 2004. TRPV4 calcium entry channel: a paradigm for gating diversity. *Amer. J. Physiol. Cell Physiol.* 286 : 195—205.
- Nilius B., Watanabe H., Vriens J. 2003. The TRPV4 channel: structure-function relationship and promiscuous gating behavior. *Pflugers Arch.* 446 : 298—303.
- Pani B., Bollimuntha S., Singh B. B. 2012. The TR(i)P to Ca²⁺ signaling just got STIMy: an update on STIM1 activated TRPC channels. *Front. Biosci.* 17 : 805—823.
- Pani B., Ong H. L., Brazer S. C., Liu X., Rauser K., Singh B. B., Ambudkar I. S. 2009. Activation of TRPC1 by STIM1 in ER-PM microdomains involves release of the channel from its scaffold caveolin-1. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 106 : 20 087—20 092.
- Patterson R. L., van Rossum D. B., Nikolaidis N., Gill D. L., Snyder S. H. 2005. Phospholipase C-gamma: diverse roles in receptor-mediated calcium signaling. *Trends. Biochem. Sci.* 30 : 688—697.
- Pedersen S. F., Owsianik G., Nilius B. 2005. TRP channels: an overview. *Cell Calcium.* 38 : 233—252.
- Perraud A. L., Fleig A., Dunn C. A., Bagley L. A., Launay P., Schmitz C., Stokes A. J., Zhu Q., Bessman M. J., Penner R., Kinet J. P., Scharenberg A. M. 2001. ADP-ribose gating of the calcium permeable LTRPC2 channel revealed by Nudix motif homology. *Nature.* 411 : 595—599.
- Perraud A. L., Knowles H. M., Schmitz C. 2004. Novel aspects of signaling and ion homeostasis regulation in immunocytes. The TRPM ion channels and their potential role in modulating the immune response. *Mol. Immunol.* 41 : 657—673.
- Perraud A. L., Schmitz C., Scharenberg A. M. 2003. TRPM2 Ca²⁺ permeable cation channels: from gene to biological function. *Cell Calcium.* 33 : 519—531.
- Piper R. C., Luzio J. P. 2004. CUPpling calcium to lysosomal biogenesis. *Trends Cell Biol.* 14 : 471—473.
- Pryor P. R., Mullock B. M., Bright N. A., Gray S. R., Luzio J. P. 2000. The role of intra organellar Ca²⁺ in late endosome-lysosome heterotypic fusion and in the reformation of lysosomes from hybrid organelles. *J. Cell Biol.* 149 : 1053—1062.
- Pryor P. R., Reimann F., Gribble F. M., Luzio J. P. 2006. Mucolipin-1 is a lysosomal membrane protein required for intracellular lactosylceramide traffic. *Traffic.* 7 : 1388—1398.
- Puertollano R., Kiselyov K. 2009. TRPMLs: in sickness and in health. *Amer. J. Physiol. Renal. Physiol.* 296 : F1245—F1254.
- Rahamimoff R., Fernandez J. M. 1997. Pre- and postfusion regulation of transmitter release. *Neuron.* 18 : 17—27.
- Reigada D., Díez-Pérez I., Gorostiza P., Verdagué A., Gómez de Aranda I., Pineda O., Vilarrasa J., Marsal J., Blasi J., Aleu J., Solsona C. 2003. Control of neurotransmitter release by an internal gel matrix in synaptic vesicles. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 100 : 3485—3490.
- Ruivo R., Anne C., Sagne C., Gasnier B. 2009. Molecular and cellular basis of lysosomal transmembrane protein dysfunction. *Biochim. biophys. acta.* 1793 : 636—649.
- Runnels L. W., Yue L., Clapham D. E. 2001. TRP-PLIK, a bifunctional protein with kinase and ion channel activities. *Science.* 291 : 1043—1047.
- Runnels L. W., Yue L., Clapham D. E. 2002. The TRPM7 channel is inactivated by PIP₂ hydrolysis. *Nat. Cell Biol.* 4 : 329—336.
- Saito M., Hanson P. I., Schlesinger P. 2007. Luminal chloride-dependent activation of endosome calcium channels: patch

clamp study of enlarged endosomes. *J. Biol. Chem.* 282 : 27 327—27 333.

Sano Y., Inamura K., Miyake A., Mochizuki S., Yokoi H., Matsushime H., Furuichi K. 2001. Immunocyte Ca²⁺ influx system mediated by LTRPC2. *Science*. 293 : 1327—1330.

Simard J. M., Tarasov K. V., Gerzanich V. 2007. Non-selective cation channels, transient receptor potential channels and ischemic stroke. *Biochim. biophys. acta.* 1772 : 947—957.

Singh B. B., Lockwich T. P., Bandyopadhyay B. C., Liu X., Bollimuntha S., Brazer S. C., Combs C., Das S., Leenders A. G., Sheng Z. H., Knepper M. A., Ambudkar S. V., Ambudkar I. S. 2004. VAMP2-dependent exocytosis regulates plasma membrane insertion of TRPC3 channels and contributes to agonist-stimulated Ca²⁺ influx. *Mol. Cell.* 15 : 635—646.

Slaugenhaupt S. A., Acierno J. S., Helbling L. A., Bove C., Goldin E., Bach G., Schiffmann R., Gusella J. F. 1999. Mapping of the mucopolidosis type IV gene to chromosome 19p and definition of founder haplotypes. *Amer. J. Hum. Genet.* 65 : 773—778.

Smyth J. T., Lemonnier L., Vazquez G., Bird G. S., Putney J. W. 2006. Dissociation of regulated trafficking of TRPC3 channels to the plasma membrane from their activation by phospholipase C. *J. Biol. Chem.* 281 : 11 712—11 720.

Soyombo A. A., Tjon-Kon-Sang S., Rbaibi Y., Bashllari E., Bisceglia J., Muallem S., Kiselyov K. 2006. TRPML1 regulates lysosomal pH and acidic lysosomal lipid hydrolytic activity. *J. Biol. Chem.* 281 : 7294—7301.

Stiber J. A., Zhang Z. S., Burch J., Eu J. P., Zhang S., Truskey G. A., Seth M., Yamaguchi N., Meissner G., Shah R., Worley P. F., Williams R. S., Rosenberg P. B. 2008. Mice lacking Homer 1 exhibit a skeletal myopathy characterized by abnormal transient receptor potential channel activity. *Mol. Cell. Biol.* 28 (8) : 2637—2647.

Sun M., Goldin E., Stahl S., Falardeau J. L., Kennedy J. C., Acierno J. S., Bove C., Kaniski C. R., Nagle J., Bromley M. C., Colman M., Schiffmann R., Slaugenhaupt S. A. 2000. Mucopolidosis type IV is caused by mutations in a gene encoding a novel transient receptor potential channel. *Hum. Mol. Genet.* 9 : 2471—2478.

Sutton K. A., Jungnickel M. K., Wang Y., Cullen K., Lambert S., Florman H. M. 2004. Enkurin is a novel calmodulin and TRPC channel binding protein in sperm. *Develop. Biol.* 274 : 426—435.

Thompson E. G., Schaheen L., Dang H., Fares H. 2007. Lysosomal trafficking functions of mucolipin-1 in murine macrophages. *BMC Cell Biol.* 8 : 54.

Tian D., Jacobo S. M., Billing D., Rozkalne A., Gage S. D., Anagnostou T., Pavenstadt H., Hsu H. H., Schlondorff J., Ramos A., Greka A. 2010. Antagonistic regulation of actin dynamics and cell motility by TRPC5 and TRPC6 channels. *Sci. Signal.* 145 : ra77.

Tomilin V. N., Cherezova A. L., Negulyaev Y. A., Semenova S. B. 2016. TRPV5/V6 channels mediate Ca²⁺ influx in Jurkat T cells under the control of extracellular pH. *J. Cell. Biochem.* 117 : 197—206.

Turner H., Fleig A., Stokes A., Kinet J. P., Penner R. 2003. Discrimination of intracellular calcium store sub compartments using TRPV1 (transient receptor potential channel, vanilloid subfamily member 1) release channel activity. *Biochem. J.* 371 : 341—350.

Van de Graaf S. F., Chang Q., Mensenkamp A. R., Hoenderop J. G., Bindels R. J. 2006. Direct interaction with Rab11a tar-

gets the epithelial Ca²⁺ channels TRPV5 and TRPV6 to the plasma membrane. *Mol. Cell. Biol.* 26 : 303—312.

Van Rossum D. B., Patterson R. L., Sharma S., Barrow R. K., Kornberg M., Gill D. L., Snyder S. H. 2005. Phospholipase C gamma 1 controls surface expression of TRPC3 through an inter molecular PH domain. *Nature*. 434 : 99—104.

Venkatachalam K., Hofmann T., Montell C. 2006. Lysosomal localization of TRPML3 depends on TRPML2 and the mucolipidosis-associated protein TRPML1. *J. Biol. Chem.* 281 : 17 517—17 527.

Venkatachalam K., Long A. A., Elsaesser R., Nikolaeva D., Broadie K., Montell C. 2008. Motor deficit in a *Drosophila* model of mucolipidosis type IV due to defective clearance of apoptotic cells. *Cell.* 135 : 838—851.

Venkatachalam K., Montell C. 2007. TRP channels. *Annu. Rev. Biochem.* 76 : 387—417.

Venkatachalam K., van Rossum D. B., Patterson R. L., Ma H. T., Gill D. L. 2002. The cellular and molecular basis of store-operated calcium entry. *Nat. Cell Biol.* 4 : E263—E272.

Vennekens R., Owsianik G., Nilius B. 2008. Vanilloid transient receptor potential cation channels: an overview. *Curr. Pharm. Des.* 14 : 18—31.

Venugopal B., Browning M. F., Curcio-Morelli C., Varro A., Michaud N., Nanthakumar N., Walkley S. U., Pickel J., Slaugenhaupt S. A. 2007. Neurologic, gastric, and ophthalmologic pathologies in a murine model of mucopolidosis type IV. *Amer. J. Hum. Genet.* 81 : 1070—1083.

Vergarajauregui S., Martina J. A., Puertollano R. 2009. Identification of the Penta-EF-hand Protein ALG-2 as a Ca²⁺-dependent interactor of Mucolipin-1. *J. Biol. Chem.* 284 : 36 357—36 366.

Vergarajauregui S., Puertollano R. 2006. Two di-leucine motifs regulate trafficking of mucolipin-1 to lysosomes. *Traffic.* 7 : 337—353.

Vergarajauregui S., Puertollano R. 2008. Mucopolidosis type IV: the importance of functional lysosomes for efficient autophagy. *Autophagy.* 4 : 832—834.

Vito P., Pellegrini L., Guiet C., D'Adamio L. 1999. Cloning of AIP1, a novel protein that associates with the apoptosis-linked gene ALG-2 in a Ca²⁺-dependent reaction. *J. Biol. Chem.* 274 : 1533—1540.

Wainszelbaum M. J., Proctor B. M., Pontow S. E., Stahl P. D., Barbieri M. A. 2006. IL4/PGE2 induction of an enlarged early endosomal compartment in mouse macrophages is Rab5-dependent. *Exp. Cell Res.* 312 : 2238—2251.

Worley P. F., Zeng W., Huang G. N., Yuan J. P., Kim J. Y., Lee M. G., Muallem S. 2007. TRPC channels as STIM1-regulated store-operated channels. *Cell Calcium.* 42 : 205—211.

Xu H., Delling M., Li L., Dong X., Clapham D. E. 2007. Activating mutation in a mucolipin transient receptor potential channel leads to melanocyte loss in varitint-waddler mice. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 104 : 18 321—18 326.

Yuan J. P., Kiselyov K., Shin D. M., Chen J., Shcheynikov N., Kang S. H., Dehoff M. H., Schwarz M. K., Seeburg P. H., Muallem S., Worley P. F. 2003. Homer binds TRPC family channels and is required for gating of TRPC1 by IP₃ receptors. *Cell.* 114 : 777—789.

Zeevi D. A., Frumkin A., Offen-Glasner V., Kogot-Levin A., Bach G. 2009. A potentially dynamic lysosomal role for the endogenous TRPML proteins. *J. Pathol.* 219 : 153—162.

TRP CHANNELS IN THE ENDOSOMAL PATHWAY

S. B. Semenova

Institute of Cytology RAS, St. Petersburg, 194064;
e-mail: svsem@incras.ru

The TRP (transient receptor potential) superfamily consists of a wide range of cation channels with different physiological functions and different cellular distribution. The TRP channels are implicated in pain perception, hearing and temperature sensation, photoreception, mechanotransduction, Ca²⁺-(re)absorption, cell proliferation and differentiation. Initially it was believed that TRP channels exist exclusively in the plasma membrane of the cells. Now this view is changing, since many members of this superfamily were found in the intracellular organelles where they successfully fulfill their conductive function. This review presents the current data concerning the members of the superfamily of TRP, which are integrated into the intracellular compartments. The role of TRP channels in the complicated and multicomponent machinery of endosomal pathways is analyzed.

Key words: TRP channels, Ca²⁺ influx, calcium signaling, intracellular compartments, endosomal transport
