

ПРИНЦИПЫ ФОРМИРОВАНИЯ КАЛЬЦИЕВОГО СИГНАЛА В КЛЕТКАХ ЭУКАРИОТ

© 2020 г. С. Б. Семенова*

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

*E-mail: svsem@incras.ru

Поступила в редакцию 23.05.2020 г.

После доработки 05.06.2020 г.

Принята к публикации 08.06.2020 г.

Ионизированный кальций (Ca^{2+}) является универсальным сигнальным посредником, участвующим в передаче внеклеточного сигнала к внутриклеточным структурам и молекулам. С помощью Ca^{2+} обеспечивается регуляция множества клеточных процессов, включая транскрипцию генов, пролиферацию, дифференцировку, секрецию и апоптоз. Причина столь множественных ответов клетки кроется в сложной пространственно-временной организации подъема внутриклеточного Ca^{2+} (Ca^{2+} -сигнала), который, действуя на определенные эффекторы, инициирует конкретные сигнальные события в клетке. Когда нарушаются механизмы, ответственные за регулирование внутриклеточного Ca^{2+} , либо возникает чрезмерная стимуляция рецепторов, клетка погибает. В обзорной статье рассмотрены главные механизмы, лежащие в основе клеточного формирования Ca^{2+} -сигналов. Представлена краткая ретроспектива развития современных представлений о Ca^{2+} -сигнализации и ее роли в жизнедеятельности организма. Специальное внимание уделено основным внутриклеточным системам, обеспечивающим формирование, пространственно-временную регуляцию и кодирование Ca^{2+} -сигналов.

Ключевые слова: Ca^{2+} -сигнализация, Ca^{2+} -микродомены, рецепторы InsP_3R , RyR и NAADP , Ca^{2+} -каналы VOCs , TRP , CRAC

DOI: 10.31857/S0041377120090047

Ключевой принцип передачи Ca^{2+} -сигналов заключается в том, что изменение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) приводит к формированию клеточного ответа (Berridge et al., 2000). В нестимулированных клетках $[\text{Ca}^{2+}]_i$ поддерживается на уровне около 100 нМ. Стимуляция клеток гормонами, нейротрансммитерами, факторами роста, антителами, механическими, электрическими, температурными и другими раздражителями существенно повышает уровень $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Увеличение Ca^{2+} является стимулом для активации широкого спектра клеточных процессов, включая генерацию и передачу нервных импульсов, мышечное сокращение, секрецию, транскрипцию генов, пролиферацию клеток. Установлено, что $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в стимулированных клетках может достигать пиковых

уровней в 0.5–1 мкМ. Достигнутый уровень $[\text{Ca}^{2+}]_i$ зависит от характера стимула, его концентрации, интенсивности, продолжительности, от присутствия Ca^{2+} -связывающих белков (Schwaller, 2010) и работы митохондрий (Wacquier et al., 2019). Суммарный подъем $[\text{Ca}^{2+}]_i > 1$ мкМ считается превышением физиологического диапазона и, как правило, связан с повреждением клеток.

Сверхпороговые повышения $[\text{Ca}^{2+}]_i$ могут привести к губительным для клетки эффектам, особенно, если они сохраняются в течение продолжительного времени. В этот период может происходить запуск активации Ca^{2+} -зависимых протеаз, продукция активных форм кислорода, ремоделирование органелл и изменение проницаемости митохондрий (Orrenius et al., 2003). Ионы Ca^{2+} вовлечены в многочисленные патологии (Parys, Bultynck, 2018), а также в процессы, лежащие в основе естественного старения клеток (Verkhatsky, 2019). Нарушение регуляции передачи Ca^{2+} -сигналов связывают с развитием таких заболеваний как рак (Roderick, Cook, 2008) и сердечная недостаточность (Goonasekera, Molkentin, 2012).

Таким образом, с одной стороны, Ca^{2+} является динамическим и универсальным сигналом (Clapham, 2007), с другой стороны, в зависимости от concentra-

Принятые сокращения: СР – саркоплазматический ретикулум; ЭР – эндоплазматический ретикулум; $[\text{Ca}^{2+}]_i$ – концентрация свободного Ca^{2+} в цитозоле; CRAC – каналы, активируемые опустошением Ca^{2+} -депо (Ca^{2+} -release activated Ca^{2+} -channels); InsP_3R – рецептор инозитол 1,4,5-трифосфата; NAADP – аденидинуклеотидфосфат никотиновой кислоты; NCX – $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник; PMCA – Ca^{2+} -АТФаза плазматической мембраны; RyR – рианодинный рецептор; SERCA – Ca^{2+} -АТФаза внутриклеточных мембран; TRP – рецептор переходного потенциала (transient receptor potential); VOC – потенциал-управляемые Ca^{2+} -каналы.