

©Григорьев

КАЛЬЦИЙ-АКТИВИРУЕМЫЕ ХЛОРНЫЕ КАНАЛЫ: СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА, РОЛЬ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

В.В. Григорьев

Институт физиологически активных веществ РАН,
142432, Черноголовка, Московская область, Северный проезд, 1; эл. почта: grigor@ipac.ac.ru

Ca^{2+} -активируемые хлорные каналы (CaCC) представляют собой класс хлорных каналов, активируемых внутриклеточным кальцием, которые опосредуют многочисленные физиологические функции. В 2008 году была определена молекулярная структура CaCC, которую образует белок аноктамин 1 (ANO1 или TMEM16A). CaCC опосредуют секрецию Cl^- в секреторных эпителиях, таких как дыхательные пути, слюнные железы, кишечник, почечные канальцы и потовые железы. Наличие CaCC установлено также в сосудах мышц, гладких мышцах дыхательных путей, которые контролируют тонус сосудов и гиперчувствительность дыхательных путей. TMEM16A активируется при многих видах рака и, таким образом, считается, что участвует в канцерогенезе. TMEM16A также участвует в пролиферации раковых клеток. Установлена роль TMEM16A в механизмах гипертензии, астмы, муковисцидоза, ноцицепции, нарушении функционирования желудочно-кишечного тракта. В дополнение к TMEM16A установлено участие его изоформ в других физиологических и патофизиологических процессах. Например, TMEM16B (ANO2) участвует в обонянии, тогда как TMEM16F (ANO6) работает как скрамблаза, его мутация вызывает редкое нарушение свёртываемости крови, синдром Скотта; TMEM16E (ANO5) связан с заболеваниями мышц и костей. Рассматривается взаимодействие TMEM16A с различными клеточными сигнальными путями: рецептором эпидермального фактора роста (EGFR), митоген-активированными протеинкиназами (MAPK), кальмодулин (CaM)-зависимыми киназами, трансформирующим фактором роста TGF- β . В обзоре рассматриваются природные и синтетические соединения, способные блокировать/модулировать токи CaCC, и их влияние при некоторых видах патологии, в которых принимают участие CaCC.

Ключевые слова: Ca^{2+} -активируемые хлорные каналы (CaCC); молекулярная структура CaCC; роль CaCC в физиологических процессах; роль CaCC в патофизиологических процессах, клеточные сигнальные пути; блокаторы/модуляторы CaCC

DOI: 10.18097/PBMC20216701017

Принятые сокращения: AACTs – ариламины 2-ацетиламиноциклоалкилтиофен-3-карбоновой кислоты; Akt – протеинкиназа B (protein kinase B); Ang II – ангиотензин II; Ani9 – 2-(4-хлор-2-метилфенокси)-N-[(2-метоксифенил) метилиденамино]-ацетамид (2-(4-Chloro-2-methylphenoxy)-N-[(2-methoxyphenyl) methylideneamino]-acetamide); ANO1 или TMEM16A – белок аноктамин 1, образующий хлорный канал; Bcl-2 – B клеточная лимфома 2; c-мус – протоонкогенный белок Мус; CaCC – кальций-активируемые хлорные каналы; $\text{CaCC}_{\text{inh}}\text{-A01}$ – 6-(1,1-диметилэтил)-2-[(2-фураникарбонил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-карбоновая кислота (6-(1,1-Dimethylethyl)-2-[(2-furanylcarbonyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophene-3-carboxylic acid); SACNA1C – канал Ca^{2+} L-типа; CaMKII – кальций кальмодулин-зависимая киназа II; COPB1 – ко-апомера бета 1 – белок, который у человека кодируется геном COPB1; CRC – колоректальный рак; DIDS – 4,4'-диизотиоцианатостильбен-2,2'-дисульфоновая кислота; DP – дегидроандрогенофил; DRG – дорсальный корешковый ганглий спинного мозга; Eact – N-ароиламинотиазол (N-aroylaminothiazole); EGF – эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor); EGFR – рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor); EMT – эпителиально-мезенхимальный переход (epithelial-mesenchymal transition); ER – эндоплазматический ретикулум; ERK – киназа, регулируемая внеклеточными сигналами (extracellular signal-regulated kinase); ESCC – плоскоклеточная карцинома пищевода (esophageal squamous cell carcinoma); GRb1 – гинзенозид Rb1; Fact – тетразолилбензамид (tetrazolylbenzamide); FADD – Fas-ассоциированный белок с доменом смерти (Fas-associated protein with death domain); p-JNK – фосфо-c-Jun N-концевая киназа; HNSCC – плоскоклеточный рак головы и шеи (head and neck squamous cell carcinoma); HPV – вирус папилломы человека (Human Papillomavirus); MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; MEK – митоген-активируемая протеинкиназа; MCL-1 – миелоидный клеточный лейкоз-1; MMP2 – матриксная металлопротеиназа 2, MMP9 – матриксная металлопротеиназа 9; MONNA – N-(метокси)-2-нафтил-5-нитроантоаниловая кислота (N-(4-Methoxy)-2-naphthyl-5-nitroanthranilic acid); NF- κ B – транскрипционный фактор κ B (nuclear factor κ B); NFA – нифлуминовая кислота; NPPB – 5-нитро-(3-фенилпропиламино)-бензойная кислота (5-Nitro-2-(3-phenylpropyl-amino) benzoic acid); PM – плазматическая мембрана; RES – ресвератрол; siRNA – Small interfering RNA; α -SMA – α -Smooth Muscle Actin, (мезенхимальный маркер); STAT3 – сигнальный белок и активатор транскрипции 3 (signal transducer and activator of transcription 3); T16A_{inh}-A01 – 2-[(5-этил-1,6-дигидро-4-метил-6-оксо-2-пиримидинил)тио]-N-[4-(4-метоксифенил)-2-тиазолил]ацетамид, 2-[(5-Ethyl-1,6-dihydro-4-methyl-6-oxo-2-pyrimidinyl)thio]-N-[4-(4-methoxyphenyl)-2-thiazolyl]-acetamide; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; TGF- β – трансформирующий фактор роста β ; TRPC6 – Транзиторный рецепторный потенциалный канал 6 (Transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 6); ZO-1 – проэпителиальный маркер Zonula Occludens-1; ИКК – интерстициальные клетки Кахала (Cajal).

ВВЕДЕНИЕ

Хлорные каналы, активируемые Ca^{2+} , называются кальций-активируемые хлорные каналы (CaCC); они обнаружены в клетках практически всех тканей и органов множества видов — от беспозвоночных до млекопитающих [1]. Эти каналы принимают участие в различных физиологических функциях. Одной из наиболее известных функций CaCC у млекопитающих является секреция Cl^- в секреторном эпителии. Такая секреция ионов хлора установлена во многих секреторных эпителиальных клетках, включая дыхательные пути, слюнные железы, протоки поджелудочной железы и кишечника [2]. Действие CaCC не ограничивается секрецией Cl^- в эпителии. Активность CaCC была обнаружена во многих возбудимых тканях, таких как гладкие мышцы, сердечные мышцы, обонятельные сенсорные нейроны, соматосенсорные нейроны [3-10] и центральные нейроны головного мозга [11]. Амплитуда Ca^{2+} -активированных токов зависит от уровня мембранного потенциала, и она больше при деполяризации, чем при гиперполяризации. Молекулярная структура белка TMEM16A, образующего CaCC, была установлена тремя независимыми группами в 2008 году [12-14]. TMEM16A принадлежит к семейству из 10 белков, называемых TMEM16A–TMEM16K или ANO1–ANO10 [14, 15]. TMEM16A предположительно состоит из восьми трансмембранных доменов, внутриклеточных amino- и карбокси-концов и каналобразующей области между трансмембранными доменами 5 и 6 [14].

К настоящему времени из 10 установленных изоформ наиболее широко исследован TMEM16A. Он участвует во многих физиологических функциях, таких как секреция жидкости во многих секреторных эпителиях, сокращение гладких мышц, ноцицепция, а также и в онкогенезе и пролиферации клеток. TMEM16B был найден в обонятельной луковице, и было предположено его участие в процессе обоняния [16]. TMEM16B также экспрессируется в гиппокампе и модулирует синаптическую передачу в головном мозге [11]. Установлено, что только образованные TMEM16A и TMEM16B CaCC при активации внутриклеточным Ca^{2+} пропускают потоки ионов хлора [17, 18]. Таким образом, только TMEM16A и TMEM16B считаются истинными CaCC. Остальные 8 изоформ белка TMEM16 (ANO) менее изучены, но имеют различные и весьма важные функции. Например, TMEM16C (ANO3) в больших количествах экспрессируется в нейронах дорсального корешкового ганглия (DRG) и контролирует ноцицепцию [19], а также принимает участие в цервикальной дистонии (кривошея) [20]; TMEM16D (ANO4) играет важную роль в секреции альдостерона [21]; TMEM16E (ANO5) — при мышечной дистрофии [22]; TMEM16F (ANO6) — в хемокин-вызванной миграции дендритных клеток [23]. ANO6 является скрамблазой, которая участвует в транспорте фосфолипидов от одного монослоя клеточной мембраны к другому [24-26]. Скрамблазная активность ANO6 также зависит от Ca^{2+} .

Мутация ANO6, которая вызывает укорочение этого белка, приводит к редкому нарушению свёртываемости крови — синдрому Скотта [25]; нарушения в структуре и функции белка TMEM16H (ANO7) вызывают развитие рака простаты [27]; TMEM16I (ANO8) — связующее звено между эндоплазматическим ретикулумом и плазматической мембраной [28]; TMEM16J (ANO9) участвует в патогенезе колоректального рака [29]; TMEM16 K (ANO10) играет роль в ряде патологий, включая атаксию и нарушение ионного транспорта и сигнальной роли Ca^{2+} [30, 31].

1. СТРОЕНИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ СВОЙСТВА КАЛЬЦИЙ-АКТИВИРУЕМЫХ ХЛОРНЫХ КАНАЛОВ

Установлено, что как TMEM16A, так и TMEM16B имеют восемь трансмембранных доменов и устойчивую петлю, N- и C-концы которой значительно различаются для разных видов млекопитающих. N- и C-концы расположены на внутриклеточной стороне мембраны и образуют большую часть цитозольной стороны канала [32, 33] (рисунок). Исследования с использованием мутагенеза показали, что эта устойчивая петля между доменами TM5 и TM6 образует ионную пору канала [34] (рисунок). В этой петле идентифицированы три основных остатка — R511, R617 и R784, которые определяют ионную селективность канала [35]. Мутация этих основных остатков в кислотные остатки приводит к снижению анионной селективности CaCC [36] аналогично другим анион-селективным каналам [37, 38]. По крайней мере два сайта связывания для анионов были предложены для TMEM16A у *Xenopus tropicalis* [36]. Биохимические исследования и эксперименты по электрофорезу показали гомодимерную структуру канала [39], в котором домен димеризации локализован на внутриклеточном N-конце [40]. Предполагается, что димеризация субъединиц канала происходит внутриклеточно и до их переноса в плазматическую мембрану [41].

С помощью криоэлектронной микроскопии [33, 42] удалось выяснить, что трансмембранный белок TMEM16A является гомодимером, напоминающим липидную скрамблазу nhTMEM16 [42]. В этом гомодимере каждая субъединица (домен) содержит цитозольные N- и C-концевые домены, трансмембранное звено, состоящее из десяти мембранных α -спиралей, и внеклеточный компонент [42]. Трансмембранный домен начинается с двух коротких α -спиралей ($\alpha 0a$ и $\alpha 0b$), за которыми следуют десять охватывающих мембрану сегментов ($\alpha 1$ – $\alpha 10$). Две короткие спирали образуют амфипатическую структуру шпильки, её гидрофобная сторона может взаимодействовать со спиралями $\alpha 1$ и $\alpha 8$ [43]. Спирали $\alpha 1$ – $\alpha 10$ пересекают всю мембрану, некоторые из них согнуты и наклонены относительно её плоскости [43]. Димерный интерфейс образуется при взаимодействии остатков в N-концевой части спирали $\alpha 10$ на внеклеточной стороне вблизи оси симметрии

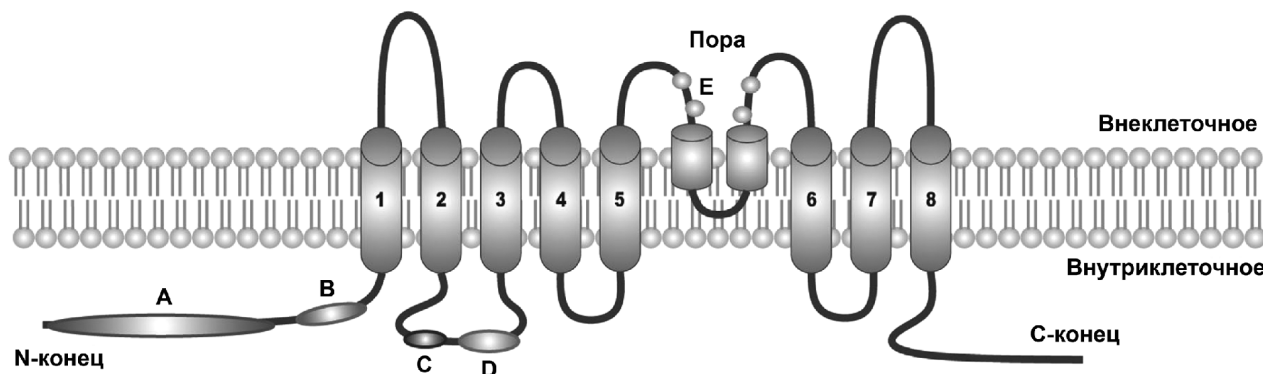


Рисунок. Структура каналаобразующего белка ANO1 (TMEM16A). Белок ANO1 (TMEM16A) содержит восемь функциональных доменов. Считается, что основные остатки (кружочки) отвечают за анионную селективность в реентрантной петле (E) между пятым и шестым трансмембранными доменами, которая образуют ионную пору канала. Предполагается, что внутриклеточная петля между вторым и третьим трансмембранными доменами подвергается конформационным изменениям при связывании кальция или изменении мембранного потенциала. Внутриклеточные структуры A, B, C и D — четыре альтернативных сегмента канала. От структуры B зависит чувствительность канала к Ca^{2+} , структура C представляет собой последовательность из четырёх аминокислот (последовательность EVAK), влияющая на связывание Ca^{2+} и его зависимость от значения мембранного потенциала, структура D предполагается как место связывания для Ca^{2+} (адаптировано из [32]).

и взаимодействия между $\alpha 3$ и $\alpha 10$ спиралями на их цитоплазматическом конце [43]. Установлено, что ионный канал TMEM16A образован спиралями $\alpha 3$ – $\alpha 7$, которые содержатся внутри каждой субъединицы [42, 43].

CaCC активируются внутриклеточным Ca^{2+} в диапазоне нано – микромолярных концентраций. Точная концентрация Ca^{2+} , необходимая для максимальной активности CaCC, может варьировать в зависимости от типа клетки и среды, в которой находятся клетки. При низких значениях внутриклеточного кальция CaCC показывают выходящий выпрямляющий ток, тогда как при высоких значениях внутриклеточного кальция будет наблюдаться линейная зависимость тока от значения мембранного потенциала [7]. В свою очередь, имеется обратная зависимость: при уровне мембранного потенциала +60 мВ (деполяризация) для активации хлорных токов требуется (EC_{50}) 0,3 мкМ кальция, тогда как при -60 мВ (нормальный уровень МП) необходим более высокий уровень этого катиона — 2,6 мкМ [14, 44]. Для того, чтобы объяснить сложную кинетику тока, наблюдаемую при активации CaCC, некоторые исследования предложили две [45] или три [46] различные проводимости ионов Cl^- . По сравнению с Cl^- , более объёмные анионы, такие как SCN^- , I^- и Br^- , обладают большей проницаемостью [14, 47].

Следует отметить, что расположение CaCC внутри клеток варьирует в зависимости от органа и вида тканей. Так, в гладких мышцах мозговых артерий (resistance-size arteries) CaCC расположены преимущественно (более 80% от их общего числа) в плазматической мембране. Остальная часть CaCC выполняет свои функции внутриклеточно — внутри аппарата Гольджи или в мембранах органелл [48]. Но в других тканях, например, в гладких мышцах лёгких, CaCC расположены преимущественно внутриклеточно [49].

2. РОЛЬ КАЛЬЦИЙ-АКТИВИРУЕМЫХ ХЛОРНЫХ КАНАЛОВ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

2.1. Роль в физиологических и патологических процессах

CaCC широко экспрессируются в разных тканях, и принимают участие в различных физиологических процессах, таких как сокращение гладких мышц, контроль артериального давления, контроль возбудимости сердца и нейронов, выделение жидкости из желез внутренней секреции, передача сигнала в обонятельных и сенсорных нейронах, регуляция синаптической передачи в центральных нейронах и уровня возбудимости самих нейронов и в ряде других процессов [7, 11, 50-58] (табл. 1).

Белок TMEM16A и хлорные каналы на его основе играют значительную регуляторную роль в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В ЖКТ CaCC присутствуют в интерстициальных клетках Кахалы (Cajal) (ИКК), которые являются пейсмекерными клетками, контролирующими сокращение гладких мышц [60]. TMEM16A необходимы для поддержания вызванных ИКК медленных волн активности и ритмического сокращения гладкомышечных клеток в ЖКТ [61, 62]. Снижение уровня TMEM16A подавляет вызванное норадреналином сокращение мышц ЖКТ, подавляет колебания просвета в мелких брыжеечных артериях крыс и устраняет кишечную Ca^{2+} -индуцированную секрецию Cl^- [62]. Эти данные указывают на то, что уровень экспрессии TMEM16A определяет регулирование функции ЖКТ.

Имеются доказательства того, что TMEM16A выступают как бы в качестве “термодатчика”. Установлено, что повышение температуры выше 44°C вызывало большие хлорные токи в клетках TMEM16A-HEK293T, указывая на то, что CaCC могут быть термически активированы [63].

КАЛЬЦИЙ-АКТИВИРУЕМЫЕ ХЛОРНЫЕ КАНАЛЫ — СВОЙСТВА И РОЛЬ

Таблица 1. Физиологическая и патофизиологическая роль белков семейства Анактоминов

Белки семейства TMEM16/ANO	Физиологическая роль	Источник	Патофизиологическая роль	Источник
TMEM16A/ANO1	Секреция, сокращение гладких мышц, контроль артериального давления, ЖКТ, контроль возбудимости нейронов	[11, 50-58, 60-69]	Канцерогенез, гипертензия, патология ЖКТ	[70-93]
TMEM16B/ANO2	Модуляция сенсорной информации в таламусе; модуляция зрительного и обонятельного сигналов, регуляция синаптической передачи и уровня возбудимости в центральных нейронах	[11, 94-100],		
TMEM16C/ANO3	Контроль болевой передачи в спинном мозге	[19]		
TMEM16D/ANO4			Секреция альдостерона	[101]
TMEM16E/ANO5			Мышечная дистрофия, Аноктаминопатия	[102, 103]
TMEM16F/ANO6	Выполняет функции скрамблазы и ионного канала. Роль в миграции дендритных клеток, связывающих врождённый и адаптивный иммунитет, инициация иммунных ответов	[104-106]	Дефекты ANO6 вызывают активацию и апоптоз кровяных пластинок; Синдром Скотта	[25]
TMEM16G/ANO7			Сверхэкспрессия вызывает рак простаты	[109]
TMEM16I/ANO8	Важный связующий элемент связи эндоплазматический ретикулум - плазматическая мембрана	[110]	Генетический фактор внутрипеченочного холестаза беременных	[111]
TMEM16J/ANO9			Участие в патогенезе колоректального рака	[112]
TMEM16K/ANO10			Мутации приводят к нарушению ионного транспорта и сигнальной роли Ca^{2+} Участие в патогенезе аутосомно-рецессивной мозжечковой атаксии 3 типа	[113, 114]

При одновременном действии тепла и кальция активируется хлорный ток большей амплитуды, чем при действии только Ca^{2+} , что даёт основание предположить, что тепло оказывает синергетическое влияние на кальциевую активацию CaCC [64].

Велика роль TMEM16A и в регуляции кровяного давления. Экспрессия TMEM16A была обнаружена впервые в сосудах гладких мышц воротной вены, грудной аорты и сонной артерии, а также лёгочных артериях мышей, и генерируемый в них анионный ток являлся типичным кальций-активированным хлорным током [65]. Thomas-Gatewood и соавт. обнаружили, что TMEM16A присутствует в основном в плазматической мембране, и CaCC генерируют токи в гладкомышечных клетках

мозговой артерии [66]. Действительно, экспрессия и активность TMEM16A были подтверждены в гладкомышечных клетках из различных артерий и вен [67]. TMEM16A экспрессируется в клетках различных гладких мышц, таких как гипертонические крысиные базилярные гладкомышечные клетки, клетки гладких мышц легочной артерии. Вполне ожидаемо, что TMEM16A был обнаружен в клетках гладких мышц мозговой артерии у гипертонических крыс [65, 68, 69].

Было обнаружено, что TMEM16A сверхэкспрессируется в сосудах гладкомышечных клетках спонтанно гипертонических крыс. В экспериментах *in vivo* блокада или нокдаун TMEM16A снижает и предотвращает дальнейшее

повышение артериального давления у крыс со спонтанной гипертензией [70]. Heinze и соавт. обнаружили, что CaCC могут регулировать сократительную активность перicytтов мелких артериол в мозге и сетчатке и инактивация TMEM16A приводит к снижению кровяного давления [71]. Воздействуя на RhoA/ROCK-сигнальный путь, TMEM16A участвует в ангиотензин II (Ang II), вызванной церебральной вазоконстрикции. Блокада CaCC уменьшает индуцированное Ang II сокращение мозговой артерии крыс [72]. Кальмодулинкиназа CaMKII ингибирует активность CaCC путём фосфорилирования остатков серина в положениях 525 и 727 в устойчивой петле хлорного канала и тем самым ингибирует пролиферацию базиллярных артериальных клеток в модели цереброваскулярной гипертензии [73]. На модели гипертензии в портальной вене CaCC увеличивали пролиферацию гладких мышц [74]. Эти данные указывают на то, что TMEM16A может контролировать сокращение сосудов головного мозга и влиять на кровяное давление.

Для этих гладкомышечных клеток было доказано, что имеет место взаимодействие CaCC и TRP каналов: внутриклеточный кальциевый сигнал, генерируемый каналом TRPC6, (transitory receptor potential — TRP, тип C №6) активирует CaCC в соседних миоцитах, что стимулирует вазоконстрикцию [75]. Выключение TMEM16A в клетках хвостовых артерий крыс связано со снижением экспрессии белка CACNA1C (канал Ca^{2+} L-типа), то есть TMEM16A модулирует сужение артерий, возможно, опосредованно, путём регуляции экспрессии CACNA1C [76]. Также установлено, что канал TRPC6 активирует токи CaCC через локальную Ca^{2+} сигнализацию [74]. Каналы CaCC и TRPC6 связаны в артериальных миоцитах, и это взаимодействие стимулирует вазоконстрикцию в артериях мозга [74]. Все эти факты говорят о том, что регуляторные эффекты CaCC при гипертензии реализуются в функциональном взаимодействии с другими ионными каналами. Можно надеяться, что регуляция активности CaCC может быть новым, перспективным и многообещающим подходом для лечения гипертензии и связанных с гипертензией сердечно-сосудистых заболеваний.

Но особо большую, хорошо изученную и доказанную роль TMEM16A играют в патогенезе и прогрессировании различных видов раковых опухолей. Так, TMEM16A сверхэкспрессируется во многих опухолевых клетках, включая опухоли соединительной ткани ЖКТ, рак желудка, плоскоклеточный рак головы и шеи (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC), рак толстой кишки, рак поджелудочной железы и рак пищевода [77-81].

В 2003 году впервые было обнаружено, что ген *FLJ10261* (теперь известный как ген *TMEM16A*) находится в локусе CCND1-EMS1 11-ой хромосомы человека, кодирующей белок 11q13 [82], которая часто активируется при многих злокачественных опухолях, таких как аденокарцинома простаты [83], HNSCC [84], опухоль мочевого пузыря и рак молочной железы [82, 85]. Кроме того, экспрессия TMEM16A,

которая значительно увеличивается при раке молочной железы и мочевого пузыря, коррелирует с увеличением белка 11q13 [86]. Возможно, увеличение белка 11q13 может служить важным механизмом усиления экспрессии TMEM16A. Выявлена высокая экспрессия TMEM16A в некоторых нормальных тканях (слюнные железы и ткани молочной железы) и в злокачественных клетках, полученных из этих тканей, наблюдается дальнейшее увеличение экспрессии TMEM16A [87]. Эти данные указывают на онкогенные свойства TMEM16A. Однако действует ли TMEM16A как независимый онкогенный фактор или только способствует онкогенезу, остаётся неясным.

Считается, что сверхэкспрессия TMEM16A способствует пролиферации раковых клеток и росту опухоли. Установлено, что сверхэкспрессия TMEM16A значительно способствовала пролиферации клеток HEK-293T *in vitro*, а выключение TMEM16A приводило к ингибированию роста опухоли как *in vitro*, так и *in vivo* [87]. Сверхэкспрессия TMEM16A участвует в пролиферации, прогрессировании и патогенезе метастазирующего рака простаты. Выключение экспрессии TMEM16A может уменьшить пролиферацию клеток PC-3 рака предстательной железы [83]. Britschgi и соавт. показали, что выключение TMEM16A имеет решающее значение для выживания клеток и пролиферации при 11q13-усиленном раке молочной железы, HNSCC и плоскоклеточной карциноме пищевода (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) [85]. Точно так же выключение гена TMEM16A в клеточных линиях ESCC KYSE30 и KYSE510, имеющих сверхэкспрессию TMEM16A, ингибирует пролиферацию клеток [83].

Ряд исследований показал, что сверхэкспрессия TMEM16A коррелирует также и с неблагоприятным прогнозом для некоторых видов рака, в том числе для HNSCC [87], для ESCC [88], для рака желудка [78] и для рака молочной железы [85]. Установлена значительная корреляция между уровнем экспрессии TMEM16A и общей выживаемостью пациентов с HNSCC [87]. Высокий уровень экспрессии TMEM16A при раке желудка связан с метастазами в лимфатических узлах, более тяжёлым течением заболевания и неблагоприятным прогнозом [78]. Установлена также положительная корреляция между экспрессией TMEM16A и размером опухоли при раке простаты [89]. Таким образом, все результаты исследований показывают, что чем больше опухоль, тем выше экспрессия TMEM16A, а сверхэкспрессия TMEM16A коррелирует с низкой выживаемостью и неблагоприятным прогнозом. В дополнение к влиянию TMEM16A на пролиферацию раковых клеток было обнаружено, что TMEM16A играет важную функцию в направленной миграции раковых клеток [90]. Показано, что сверхэкспрессия TMEM16A связана с метастазированием в лимфатический узел и запущенной стадии опухоли ESCC [88]. Также установлено, что сверхэкспрессия TMEM16A влияет на клеточную адгезию, распространение и отрыв раковых клеток и способствует

появлению удалённых метастаз в клеточных линиях HNSCC [91]. Важнейшим результатом этих исследований является тот факт, что “выключение” экспрессии TMEM16A подавляет рост опухоли и инвазию при карциноме простаты человека и раке лёгких [83, 92]. Это открывает потенциальные возможности для терапевтического вмешательства с помощью лекарственных средств на основе блокаторов CaCC при некоторых распространённых раковых заболеваниях.

В последние годы были установлены некоторые тонкие и важные механизмы онкогенного действия TMEM16A (ANO1). Ещё до того, как он был идентифицирован в качестве канала CaCC, было обнаружено, что ANO1 сверхэкспрессируется как часть ампликона хромосомы 11q13 человека при различных раковых заболеваниях. В дальнейшем, однако, было установлено, что экспрессия ANO1 при канцерогенезе может происходить независимо от усиления экспрессии 11q13, и это даёт основания считать, что сверхэкспрессия ANO1 является специфической для канцерогенеза [93].

TMEM16B (ANO2) регулирует частоту спайков в нейронах головного мозга, в частности, в таламо-кортикальных нейронах [94]. Это модулирует передачу сенсорной информации в таламусе. TMEM16B экспрессируется в гиппокампе и регулирует формирование потенциала действия — ключевого фактора передачи сигнала от нейрона к нейрону, и синаптическую передачу в головном мозге, тем самым влияя на процессы памяти и когнитивные процессы [11].

TMEM16B также находится в синаптических окончаниях фоторецепторов, идущих к нейронам второго порядка и регулирует амплитуду передаваемого светового сигнала [95-97].

Электрофизиологически было показано, что каналы TMEM16B несут большую часть индуцированного запахом рецепторного тока в ресничках обонятельных сенсорных нейронов, определяя участие TMEM16B в процессе обоняния [98, 99]. В последнее время было установлено, что роль TMEM16B в процессах обоняния гораздо значительнее и тоньше и заключается в модуляции базальной и вызванной активности, а также в модуляции гломерулярных связей обонятельных сенсорных нейронов с нейронами второго порядка в обонятельной луковице, такими как интернейроны и митральные/пучковые клетки. Таким образом, CaCC в обонятельных сенсорных нейронах могут иметь множественные воздействия на физиологию самих нейронов, на их связь с нейронами более высокого порядка и на то, как эти нейроны осуществляют кодирование запахов [100].

TMEM16C (ANO3) экспрессируется в нейронах дорсального корешкового ганглия (DRG) и контролирует ноцицепцию. Этот контроль TMEM16C осуществляет, модулируя активность натрий-активируемого калиевого канала (Slack канал), который передаёт болевые сигналы в DRG [19].

TMEM16D (ANO4) играет важную роль в секреции альдостерона. Сверхэкспрессия TMEM16D вызывала увеличение синтеза альдостерона, который является одним из важнейших факторов гипертензии [101].

TMEM16E (ANO5) играет важную роль в мышечной дистрофии. Установлено, что рецессивные мутации в ANO5 вызывают первичные расстройства скелетных мышц (мышечная дистрофия 2L и дистальная мышечная дистрофия), которые фенотипически сходны с дисферлинопатией, мышечной дистрофией из-за мутаций гена, кодирующего дисферлин (DYSF) [102]. Различные мутации гена *TMEM16E* (ANO5) вызывают целый “букет” мышечных дистрофий, объединяемых общим названием аноктаминопатии (anoctaminopathy) [103].

TMEM16F (ANO6) играет важную роль в хемокин-индуцированной миграции дендритных клеток, которые связывают врождённый и адаптивный иммунитет и имеют решающее значение для инициации иммунных ответов [104]. ANO6 является скрамблазой, которая транспортирует фосфолипиды от одного монолока клеточной мембраны к другому [105, 106]. Работы последних лет показали, что TMEM16F (ANO6) одновременно служит и скрамблазой, и ионным каналом (CaCC) [107, 108]. Мутация ANO6, которая укорачивает этот белок, приводит к редкому нарушению свёртываемости крови, синдрому Скотта [25].

Установлено, что сверхэкспрессия белка TMEM16H (ANO7) вызывает развитие рака простаты [109].

TMEM16I (ANO8) является ключевым связующим элементом в формировании соединений эндоплазматического ретикулума с плазматической мембраной (ER/PM) [110]. Также показано, что TMEM16I (ANO8) является генетическим фактором внутрипеченочного холестаза беременных [111].

TMEM16J (ANO9) участвует в патогенезе колоректального рака (CRC). Низкая экспрессия ANO9 часто выявлялась как в тканях CRC с рецидивом, так и в клеточных линиях, происходящих от метастазов. По сравнению с неопухолевыми тканями, в опухолях наблюдалась более низкая экспрессия белка ANO9, что значительно коррелировало с онкогенезом ($p < 0,05$). Функциональные исследования *in vitro* показали, что ANO9 способствует пролиферации, апоптозу и инвазии опухолевых клеток. Более того, исследование клинических образцов CRC показало, что ANO9 значительно сверхэкспрессируется в метастатической ткани по сравнению с первичной тканью [112].

TMEM16K (ANO10) играет роль в ряде патологий, включая нарушение ионного транспорта и сигнальной роли Ca^{2+} . Мутации в ANO10 вызывают неврологические и иммунологические дефекты и прекращают перенос ионов. “Выключение” ANO10 в эпителиальных клетках ведёт к нарушению транспорта ионов, ослаблению регуляции объёма клеток и нарушению передачи сигналов Ca^{2+} . Мутации в ANO10 вызывают клеточные дефекты и генетические нарушения из-за нарушения локальной передачи сигналов Ca^{2+} [113, 114].

2.2. Молекулярные механизмы и взаимодействие с сигнальными путями

Основными физиологическими эндогенными факторами, вызывающими увеличение экспрессии TMEM16A, являются интерлейкины, эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor (EGF) и ангиотензин II [115]. Бактериальный токсин липополисахарид вызывает увеличение экспрессии TMEM16A при развитии рака лёгкого у человека и в альвеолярных эпителиальных клетках мышей [116, 117].

Выявлено несколько механизмов, объясняющих сверхэкспрессию TMEM16A. На геномном уровне амплификация локуса 11q13 является наиболее частым механизмом, связанным со сверхэкспрессией TMEM16A при раке. Это усиление было обнаружено при различных видах рака, таких как HNSCC, рак молочной железы, карцинома пищевода и рак лёгких, и оно коррелирует с увеличением количества копий гена *TMEM16A*. Гиперметилирование промотерной области гена *TMEM16A* наблюдалось в HPV-положительных HNSCC, и это коррелировало с низкой экспрессией TMEM16A [118], что даёт основание предположить, что гиперметилирование промотера TMEM16A может подавлять транскрипцию TMEM16A. Таким образом, вполне вероятно, что гипометилирование промотера TMEM16A может быть механизмом, способствующим его сверхэкспрессии при раке [119].

На уровне мРНК miRNA-132 и miRNA-381 подавляют экспрессию TMEM16A. Было обнаружено, что эти виды miRNA ингибируются при раке желудка и колоректальном раке, и это коррелирует с более высокой экспрессией TMEM16A [120, 121].

Экспрессия TMEM16A также регулируется и на посттрансляционном уровне. Было обнаружено, что в клетках глиобластомы TMEM16A взаимодействует с субъединицей белкового комплекса Ко-атомера бета 1 (COPB1) и гамма-белком активации тирозин-3-монооксигеназы / триптофан-5-монооксигеназы (14-3-3γ). Такое взаимодействие может ингибировать или способствовать доставке TMEM16A к плазматической мембране [122, 123].

Таким образом, сверхэкспрессия TMEM16A при раке может осуществляться посредством нескольких молекулярных механизмов, подтверждающих гипотезу о том, что сверхэкспрессия TMEM16A является важной составляющей канцерогенеза.

Канцерогенное действие TMEM16A (ANO1) реализуется также через несколько различных механизмов. Уровень экспрессии TMEM16A определяет активность белков, участвующих в транскрипции или делении клеток. Например, белки клеточного цикла, такие как циклин A2, циклин D1, циклин E, циклин-зависимые киназы 1 и 2, активируются в раковых клетках с повышенной экспрессией TMEM16A [125, 126]. Кроме того, активация некоторых факторов транскрипции, таких как NF-κB, c-myc и STAT3, положительно коррелирует с экспрессией TMEM16A [125, 127-129]. Таким образом, эта группа белков, подвергшихся модуляции

в раковых клетках с повышенной экспрессией TMEM16A, может вносить вклад в регуляторную роль TMEM16A в пролиферации раковых клеток.

Другая группа мишеней включает белки, связанные с апоптозом. Действительно, активность проапоптотических белков, таких как каспаза-3, -7, -8, Fas-ассоциированный белок с доменом смерти (FADD) и фактор некроза опухоли-α (TNF-α), подавляется, в то время как активность антиапоптотических белков — В клеточная лимфома 2 (Bcl-2) и миелоидный клеточный лейкоз-1 (MCL-1) — активируются в раковых клетках с повышенной экспрессией TMEM16A, что указывает на важную роль TMEM16A в жизнеспособности раковых клеток и ингибировании апоптоза [85, 128].

Установлены некоторые механизмы влияния TMEM16A на активность белков клеточного метаболизма. Например, TMEM16A может либо стимулировать, либо подавлять E-кадгерин, виментин и фибронектин [121, 130]. При раке HNSCC экспрессия TMEM16A способствует экспрессии проэпителиального маркера Zonula Occludens-1 (ZO-1) и подавляет мезенхимальный маркер (α-Smooth Muscle Actin (α-SMA) [130]; в клетках рака желудка TMEM16A способствует экспрессии мезенхимального маркера N-кадгерина [121]. TMEM16A влияет на несколько белков, участвующих в ЕМТ [121, 130]. Некоторые белки, такие как радиксин, фактор роста опухоли-β (TGF-β), матриксные металлопротеиназы 2 и 9 (MMP2 и MMP9), связанные с миграцией или инвазией раковых клеток, поражаются в раковых клетках с повышенной экспрессией TMEM16A [121, 125, 130].

Всё вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что TMEM16A усиливает нарушение межклеточного контакта, определяющего характер деления клеток (контролируемого или бесконтрольного — как при канцерогенезе).

Получены доказательства взаимодействия TMEM16A со многими известными сигнальными путями. TMEM16A является одним из регуляторов рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). В раковых клетках большинство повторяющихся молекулярных мишеней, связанных с TMEM16A, также связаны с сигнальными путями EGFR. Одним из доказательств этого является установленный факт, что TMEM16A запускает развитие рака молочной железы, активируя сигнальные пути EGFR и CAMKII [85]. Фосфорилирование EGFR — прогностически неблагоприятный признак, связанный с метастазами в лимфатические узлы и ранними рецидивами у пациентов при HNSCC [131]. Впоследствии было найдено, что сверхэкспрессия TMEM16A коррелировала с высокой экспрессией EGFR и вела к прогрессирующей стадии опухоли и высокой частоте рецидивов при немелкоклеточном раке лёгких [132]. Bill и соавт. обнаружили, что TMEM16A и EGFR образуют функциональный комплекс для совместной регуляции пролиферации клетки при HNSCC. По их данным, EGFR и TMEM16A демонстрируют

взаимную регуляцию уровней своей экспрессии: увеличение EGFR увеличивает уровни белка TMEM16A, а выключение TMEM16A снижает уровни белка EGFR [133]. Эти данные свидетельствуют о регуляторной связи между TMEM16A и EGFR, которые контролируют пролиферацию раковых клеток.

Установлено, что сверхэкспрессия TMEM16A облегчает пролиферацию HNSCC, что сопровождается увеличением активности, регулируемой внеклеточными сигналами киназы ERK1/2 (один из основных сигнальных путей MAPK и индукции циклина D1) [87]. Выключение TMEM16A значительно снижает экспрессию циклина D1 и фосфорилирование MEK и ERK1/2 в клетках колоректального рака человека [134]. Также установлено, что сверхэкспрессия TMEM16A активирует сигнальный путь Ras-Raf-MEK-ERK [87]. Однако сверхэкспрессия TMEM16A не индуцирует фосфорилирование Akt и ERK5. Из этих результатов следует, что TMEM16A специфически активирует именно ERK сигнальный путь. Выключение TMEM16A в HNSCC и раковых клетках ESCC приводило к ингибированию сигнальных путей EGFR, ERK1/2, Akt и фосфорилирования SRC [85]. Выключение TMEM16A подавляет пролиферацию, миграцию и рост опухолей при гепатоцеллюлярной карциноме, что сопровождалось снижением p-p38 и p-ERK1/2 и активацией циклина D1, но p38, ERK1/2, p-JNK и JNK не были изменены [135]. Фармакологическое ингибирование MEK/ERK (с использованием специфических ингибиторов сигнального пути MAPK/ERK, — UO126 и AZD6244) и генетическая инактивация ERK1/2 (с использованием siRNA и доминантно-отрицательных конструкций) устраняли канцерогенный усиливающий эффект ANO1; это свидетельствует о важной роли активации MAPK в усилении ANO1-опосредованной пролиферации [93].

Пролиферация клеток уротелия человека зависела от передачи сигналов через сигнальные пути EGFR и MEK, в частности, при раке мочевого пузыря [136]. Эти данные свидетельствуют о том, что TMEM16A функционально связан с сигнальным путём MAPK, и в случае рака и других патологических состояний TMEM16A может активировать сигнальный путь MAPK и регулировать пролиферацию клеток.

Кальций-кальмодулин-зависимая киназа CaMKII регулирует токи CaCC в клетках гладких мышц кролика [137]. В базальных гладкомышечных клетках (BASMC) крыс с гипертензией, вызванной Ang II, этот фермент блокировал CaCC [69]. Аналогичный эффект CaMKII на CaCC был обнаружен в микроартериолах сетчатки при длительной гипертензии у человека [138]. Это же было подтверждено и в работе Lin и соавт., которые установили, что CaMKII снижает хлорный ток посредством влияния на сами CaCC, но не влияет на экспрессию белка TMEM16A [73].

Исследования установили, что имеется чёткие взаимовлияние и взаимозависимость TMEM16A и трансформирующего фактора роста TGF- β (transforming growth factor- β), который контролирует многие фундаментальные процессы, необходимые

для функционирования клеток, включая миграцию, адгезию, дифференцировку и модификацию микросреды [139]. Обнаружено, что TGF- β снижает уровень белка TMEM16A в эпителии; это уменьшает токи CaCC в его клетках [140]. В свою очередь, выключение TMEM16A нарушало секрецию TGF- β , снижало экспрессию E-кадгерина и ингибировало миграцию и инвазию при раке желудка [78]. В то же время, сверхэкспрессия TMEM16A тормозит сигнальный путь TGF- β /smad3 и ускоряет восстановление сердечной мышцы после инфаркта миокарда [141].

Важным моментом в функционировании TMEM16A (ANO1) в качестве онкогенного фактора является то, что он образует хлорный канал, обеспечивающий транспорт ионов хлора вне и внутрь клетки. В одних случаях применение блокаторов CaCC T16A_{inh}-A01 и CaCC_{inh}-A01 эффективно подавляло жизнеспособность линии клеток колоректального рака HCT-116 и рака простаты PC-3 и их миграцию [126]. Однако в других экспериментах эффективным было только подавление экспрессии TMEM16A [81]. Это говорит о том, что онкогенные свойства TMEM16A могут реализовываться как на уровне хлорного канала, так и при помощи других молекулярных механизмов.

Таким образом, все проведённые исследования свидетельствуют о разнообразном и значительном влиянии TMEM16A на сигнальные клеточные пути, молекулярные мишени и физиологические и патофизиологические процессы в организме.

3. ФАРМАКОЛОГИЯ КАЛЬЦИЙ-АКТИВИРУЕМЫХ ХЛОРНЫХ КАНАЛОВ

Модуляция функции хлорных ионных каналов является перспективной областью для разработки лекарств, поэтому исследователи приложили значительные усилия для поиска сильнодействующих и специфических соединений, которые могут модулировать токи CaCC. Все активные в отношении токов CaCC вещества можно разделить на три класса: активаторы, блокаторы и потенциаторы. Эти вещества могут быть природного или синтетического происхождения.

Флуоресцентным и электрофизиологическим методами patch-clamp было установлено, что препараты природного происхождения гинзенозид Rb1 (GRb1) и ресвератрол (RES) являются активаторами CaCC [142, 143]. GRb1 и RES могут увеличивать амплитуду и частоту сокращений в изолированной подвздошной кишке морской свинки *in vivo*, что даёт основание предположить, что GRb1 и RES могут быть перспективными препаратами для лечения гипотонии ЖКТ [142, 143]. Установлено, что активатор Eact (N-aroylaminothiazole, N-ароиламинотиазол) может вызывать хлорный ток в отсутствии ионов кальция, а соединение Fact (тетразолилбензамид) не вызывает тока в отсутствии кальция, но уменьшает величину концентрации кальция, необходимую для активации хлорных токов [144].

Блокаторы CaCC природного происхождения включают в себя дубильные кислоты и родственные галлотанины, экстракт красного вина, основной компонент гвоздичного масла эвгенол (4-аллил-2-метоксифенол), шиконин, дегидроандрографолид (DP), корневища змеевика и флавоноидные соединения (лютеолин, галангин, кверцетин и физетин) [145-151]. Эти соединения обладают противодиарейным действием, а также подавляют пролиферацию, миграцию и инвазию раковых клеток. К числу химически синтезированных блокаторов относятся нифлуминовая кислота (NFA), 4,4'-диизотиоцианатостильбен-2,2'-дисульфоновая кислота (DIDS), 5-нитро-(3-фенилпропиламино)-бензойная кислота (NPPB) [152], CaCC_{inh}-A01 [153], T16A_{inh}-A01 [154], N-((4-метокси)-2-нафтил)-5-нитроантоаниловая кислота (MONNA) [155], 9-фенантрол [156], 2-(4-хлор-2-метилфеноксид)-N-[(2-метоксифенил) метилиденамино]-ацетамид (Ani9) [157], некоторые производные 2-аминотиофен-3-карбоновой кислоты [158]. Недавно сообщалось, что ариламида 2-ациламиноциклоалкилтиофен-3-карбоновой кислоты (AACTs) являются блокаторами CaCC, где наиболее сильное соединение — 10bm имеет IC₅₀ около 30 нМ [159] (табл. 2).

Все блокаторы CaCC значительно тормозят перистальтику кишечника у мышей и предотвращают водянистый стул у инфицированных ротавирусами новорожденных мышей [160]. Установлено, что кумулятивное добавление блокатора CaCC_{inh}-A01 вызывало дозозависимое торможение кишечных медленных волн посредством блокады желудочных и кишечных пейсмекерных клеток (ИКК) [161]. Кроме того, T16A_{inh}-A01 (селективный блокатор CaCC) уменьшал количество пролиферирующих ИКК в мышечном слое ЖКТ, в которых наблюдалась сверхэкспрессия TMEM16A, и ингибировал пролиферацию в клеточной линии рака поджелудочной железы CFPAC-1 [162]. Блокатор CaCC дегидроандрографолид (DP) подавлял пролиферацию клеток SW620 (модель рака щитовидной железы) в зависимости от дозы и времени и значительно ингибировал миграцию и инвазию клеток SW620 [151].

Экспериментально доказано, что блокаторы CaCC подавляют боль. Дубильная кислота (блокатор CaCC) подавляет вызванную брадикинином активацию токов CaCC в малых нейронах DRG крысы и, как следствие, снижение брадикинин-индуцированного болевого поведения у крыс [163]. Другие блокаторы CaCC — ментол и аналог ментола, 4-изопропилциклогексанол — также могут ослаблять болевое поведение, вызванное капсаицином у мышей [164]. “Обратные” эксперименты показали, что активация CaCC активатором East вызывает периферическую боль, которая может быть ослаблена блокатором CaCC T16A_{inh}-A01 [165].

Потенциаторов токов CaCC к настоящему времени известно гораздо меньше, чем блокаторов, и они существенно менее эффективны [158].

Экспериментами, проведёнными в нашей лаборатории, показано, что CaCC имеются не только в нейронах гиппокампа, но и в нейронах мозжечка.

Амплитуда хлорных токов существенно зависит от замены во внутриклеточном растворе калия на цезий и концентрации ионов натрия в экстраклеточном растворе: полная замена ионов натрия на Трис-Cl существенно увеличивает амплитуду хлорного тока [166, 167]. Нами показано, что “классические” блокаторы калиевых каналов тетраэтиламмоний и 4-аминопиридин эффективно блокируют хлорные токи [168]. Новые производные 2-аминотиофен-3-карбоновых кислот в зависимости от модификации молекулы являются эффективными блокаторами или потенциаторами токов CaCC [158]. Недавно синтезированное новое производное в ряду 2-аминотиофен-3-карбоновых кислот ТГ-2241 оказалось более активным блокатором CaCC, чем исходное соединение CaCC_{inh}-A01 [169].

Вышеприведённые данные свидетельствуют о том, что фармакологическое воздействие на CaCC может иметь значительный терапевтический эффект и представлять собой новый подход в лечении огромного количества тяжелейших и трудно излечимых заболеваний. В то же время, очевидно, что инструментарий такого фармакологического воздействия в настоящее время очень мал и не совершенен. Требуется значительные усилия медицинских химиков, биологов и медиков для создания эффективных терапевтических препаратов на основе эффективных и избирательных модуляторов CaCC.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

CaCC на основе белка TMEM16A или ANO1 являются одними из первых обнаруженных хлорных каналов у людей, которые активируются внутриклеточным Ca²⁺ и обладают многими характеристиками эндогенных хлорных каналов, включая ионную селективность, выходящее выпрямление и блокаду традиционными блокаторами хлорных каналов. CaCC на основе белков TMEM16A и TMEM16B широко экспрессируются в различных тканях млекопитающих, таких как клетки эпителия, клетки гладких мышц, пейсмекерные клетки в желудочно-кишечном тракте, сенсорные нейроны и нейроны ЦНС. Различные аномалии у нокаутных по гену *TMEM16A* мышей подтвердили его ключевую роль в нормальных физиологических условиях. Дисфункция TMEM16A связана со многими заболеваниями, такими как различные виды рака, желудочно-кишечные расстройства, гипертония и муковисцидоз [170]. Однако молекулярные корреляции между дефектами TMEM16A и различными патологическими состояниями, такими как муковисцидоз, невропатическая боль и астма ещё предстоит изучить. Недостаточная изученность роли TMEM16A в физиологических и патофизиологических процессах была продемонстрирована в 2019 году в работе Liu и соавт., где показана новая роль TMEM16A в разрушении гематоэнцефалического барьера при ишемическом инсульте. Было показано, что TMEM16A, в основном, экспрессируется в эндотелиальных клетках мозга и активируется

КАЛЬЦИЙ-АКТИВИРУЕМЫЕ ХЛОРНЫЕ КАНАЛЫ — СВОЙСТВА И РОЛЬ

Таблица 2. Модуляторы кальций-активируемых хлорных каналов

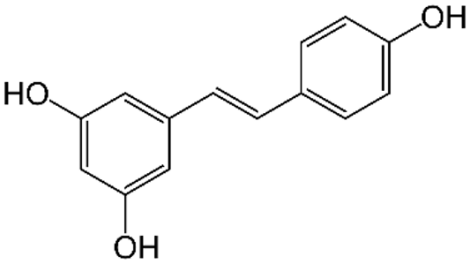
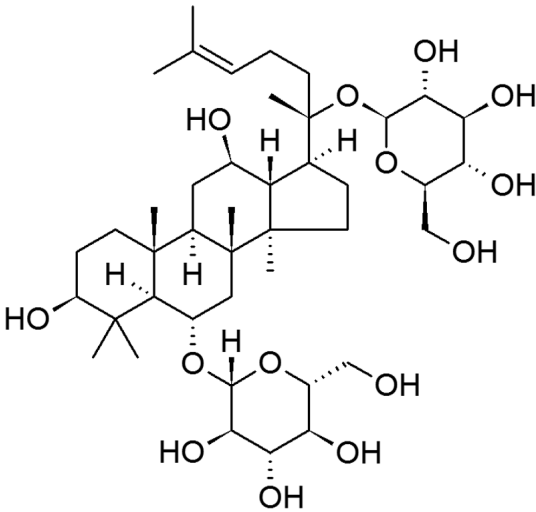
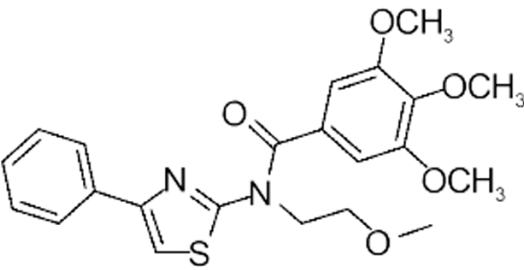
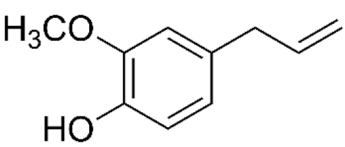
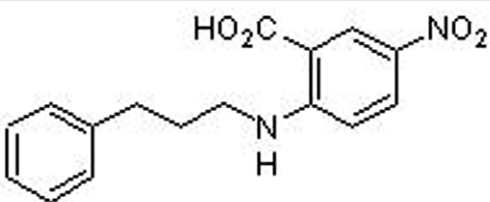
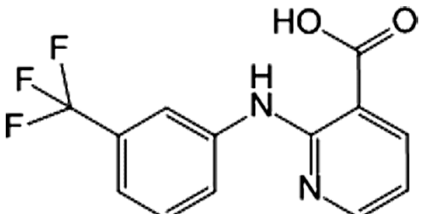
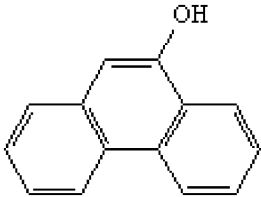
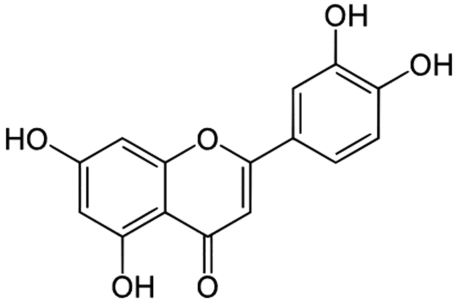
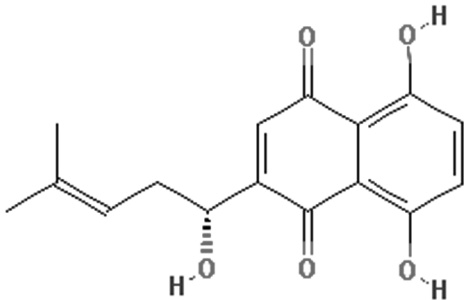
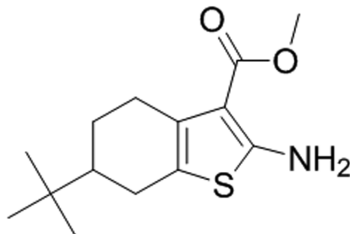
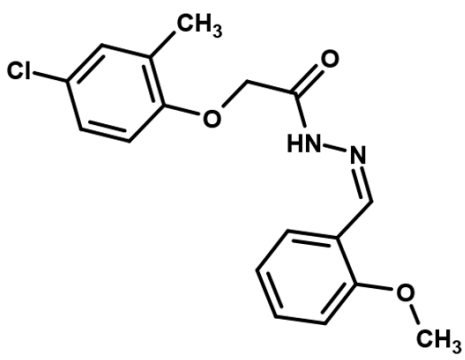
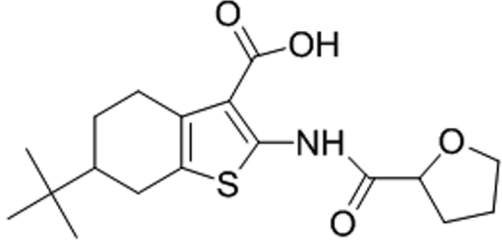
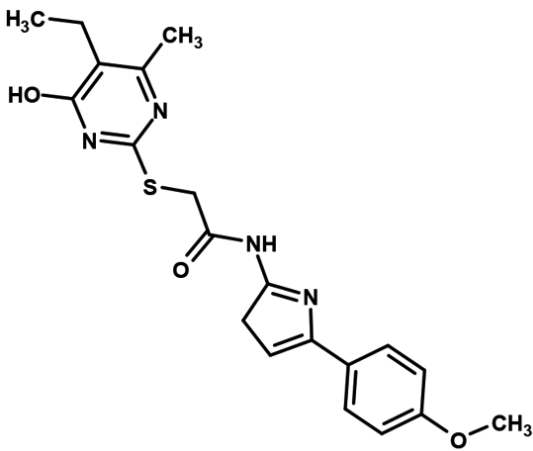
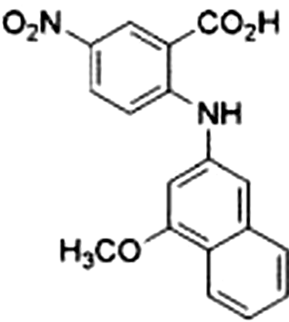
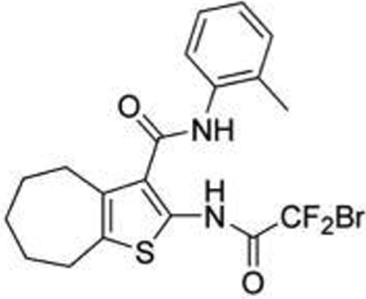
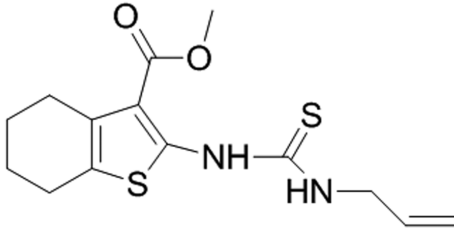
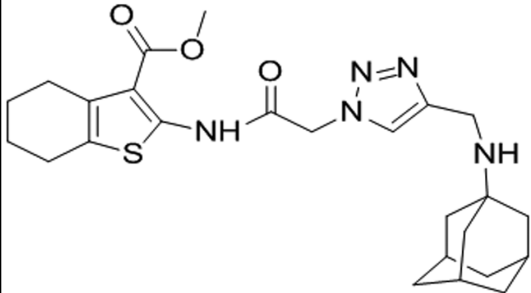
Название вещества	Структура	Вид действия	IC ₅₀ или EC ₅₀ , мкМ	Источник
RES		Активатор	47,92±9,35	[143]
GRb1		Активатор	38,4±2,14	[142]
Eact		Активатор	3,0	[144]
Эвгенол		Блокатор	150,0	[147]
NPPB		Блокатор	64,14±1,56	[152]
NFA		Блокатор	12,0±0,95	[152]

Таблица 2. Модуляторы кальций-активируемых хлорных каналов (продолжение)

Название вещества	Структура	Вид действия	IC ₅₀ или EC ₅₀ , мкМ	Источник
9-Фенантрол		Блокатор	12,0	[156]
Лютеолин		Блокатор	9,5±1,1	[150]
Шиконин		Блокатор	6,5	[148]
Соединение 1		Блокатор	4,6±0,7	[158]
Ani9		Блокатор	3,0	[157]
CaCC _{inh} -A01		Блокатор	1,7	[152]

КАЛЬЦИЙ-АКТИВИРУЕМЫЕ ХЛОРНЫЕ КАНАЛЫ — СВОЙСТВА И РОЛЬ

Таблица 2. Модуляторы кальций-активируемых хлорных каналов (продолжение)

Название вещества	Структура	Вид действия	IC ₅₀ или EC ₅₀ , мкМ	Источник
T16A _{inh} -A01		Блокатор	1,5	[152]
MONNA		Блокатор	0,08	[155]
AACTs		Блокатор	0,03	[159]
Соединение 2		Потенциатор	10,0±1,1	[158]
Соединение 3а		Блокатор	1,6±0,4	[169]

после ишемического инсульта в мозге мышей, а $\text{CaCC}_{\text{inh}}\text{-A01}$ (блокатор CaCC) уменьшает размер инфаркта мозга и неврологический дефицит после ишемического инсульта [171].

Таким образом, кальций-активируемые хлорные каналы являются новой и очень перспективной мишенью для терапии огромного ряда тяжёлых и до сих пор неизлечимых заболеваний [172].

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-13-00378) и Государственного задания 2019-2020 годов (тема № 0090-2019-0005).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Fuller C.M. (2002) Calcium-activated chloride channels. Academic Press, San Diego.
- Kunzelmann K., Tian Y., Martins J.R., Faria D., Kongsuphol P., Ousingsawat J., Thevenod F., Roussa E., Rock J., Schreiber R. (2011) Pflugers Arch. Eur. J. Physiol., **462**, 195-208.
- Bader C.R., Bertrand D., Schlichter R. (1987) J. Physiol., **394**, 125-148.
- Currie K.P., Wootton J.F., Scott R.H. (1995) J. Physiol., **482**, 291-307.
- Kleene S.J. (1997) Biophys. J., **73**, 1110-1117.
- Kleene S.J., Gesteland R.C. (1991) J. Neurosci., **11**, 3624-3629.
- Large W.A., Wang Q. (1996) Am. J. Physiol., **271**, 435-454.
- Nilius B., Droogmans G. (2001) Physiol. Rev., **81**, 1415-1459.
- Nilius B., Prenen J., Szucs G., Wei L., Tanzi F., Voets T., Droogmans G. (1997) J. Physiol., **498**, 381-396.
- Zygmunt A.C. (1994) Am. J. Physiol., **267**, 1984-1995.
- Huang W.C., Xiao S., Huang F., Harfe B.D., Jan Y.N., Jan L.Y. (2012) Neuron, **74**, 179-192.
- Caputo A., Caci E., Ferrera L., Pedemonte N., Barsanti C., Sondo E., Pfeiffer U., Ravazzolo R., Zegar-Moran O., Galletta L.J. (2008) Science, **322**, 590-594.
- Schroeder B.C., Cheng T., Jan Y.N., Jan L.Y. (2008) Cell, **134**, 1019-1029.
- Yang Y.D., Cho H., Koo J.Y., Tak M.H., Cho Y., Shim W.S., Park S.P., Lee J., Lee B., Kim B.M., Raouf R., Shin Y.K., Oh U. (2008) Nature, **455**, 1210-1215.
- Galindo B.E., Vacquier V.D. (2005) Int. J. Mol. Med., **16**, 919-924.
- Rasche S., Toetter B., Adler J., Tschapek A., Doerner J.F., Kurtenbach S., Hatt H., Meyer H., Warscheid B., Neuhaus E.M. (2010) Chem. Senses, **35**, 239-245.
- Huang F., Rock J.R., Harfe B.D., Cheng T., Huang X., Jan Y.N., Jan L.Y. (2009) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **106**, 21413-21418.
- Pifferi S., Dibattista M., Menini A. (2009) Pflugers Arch. Eur. J. Physiol., **458**, 1023-1038.
- Huang W.C., Huang F., Wang X., Ostertag E.M., Nuwal T., Huang B., Jan Y.N., Basbaum A.I., Jan L.Y. (2013) Nature Neuroscience, **16**, 1284-1290.
- Charlesworth G., Plagnol V., Holmstrom K.M., Bras J., Sheerin U.M., Preza E., Rubio-Agusti I., Ryten M., Schneider S.A., Stamelou M., Trabzuni D., Abramov A.Y., Bhatia K.P., Wood N.W. (2012) Am. J. Hum. Gen., **91**(6), 1041-1050.
- Maniero C., Zhou J., Shaikh L.H., Azizan E.A., McFarlane I., Neogi S., Scudieri P., Galletta L.J., Brown M.J. (2015) Lancet, **385**(Suppl 1), S62. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60377-4.
- Liewluck T., Winder T.L., Dimberg E.L., Crum B.A., Heppelmann C.J., Wang Y., Bergen H.R. 3rd, Milone M. (2013) Eur. J. Neurol., **20**, 1383-1389.
- Szteyn K., Schmid E., Nurbaeva M.K., Yang W., Munzer P., Kunzelmann K., Lang F., Shumilina E. (2012) Cell. Physiol. Biochem., **30**, 1319-1332.
- Suzuki J., Fujii T., Imao T., Ishihara K., Kuba H., Nagata S. (2013) J. Biol. Chem., **288**, 13305-13316.
- Suzuki J., Umeda M., Sims P.J., Nagata S. (2010) Nature, **468**, 834-838.
- Yu K., Whitlock J.M., Lee K., Ortlund E.A., Cui Y.Y., Hartzell H.C. (2015) eLife, **4**, e06901. DOI: 10.7554/eLife.06901.
- Mohsenzadegan M., Madjd Z., Asgari M., Abolhasani M., Shekarabi M., Taeb J., Sharifabrizi A. (2013) Cancer Immunol. Immunother., **62**, 1609-1618.
- Jha A., Chung W.Y., Vachel L., Maleth J., Lake S., Zhang G., Ahuja M., Muallem S. (2019) EMBO J., **38**(12), e101452. DOI: 10.15252/embj.2018101452.
- Li C., Cai S., Wang X., Jiang Z. (2015) Oncotarget, **6**, 29324-29334.
- Wanitchakool P., Ousingsawat J., Sirianant L., Cabrera I., Faria D., Schreiber R., Kunzelmann K. (2017) Cell. Signal., **30**, 41-49.
- Renaud M., Anheim M., Kamsteeg E.-J., Mallaret M., Mochel F., Vermeer S., Drouot N., Pouget J., Redin C., Salort-Campana E., Kremer H.P.H., Verschuuren-Bemelmans C.C., Muller J., Scheffer H., Durr A., Tranchant C., Koenig M. (2014) JAMA Neurology, **71**, 1305-1310.
- Kamaleddin M.A. (2018) J. Cell. Physiol., **233**, 787-798.
- Dang S., Feng S., Tien J., Peters C.J., Bulkley D., Lolicato M., Zhao J., Zuberbühler K., Ye W., Qi L., Chen T., Craik C.S., Jan Y.-N., Minor D.L., Jr., Cheng Y., Yehjan L. (2017) Nature, **552**, 426-429.
- Yang T., Hendrickson W.A., Colecraft H.M. (2014) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **111**, 18213-18218.
- Peters C.J., Yu H., Tien J., Jan Y.N., Li M., Jan L.Y. (2015) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **112**, 3547-3552.
- Reyes J.P., Lopez-Rodriguez A., Espino-Saldana A.E., Huanosta-Gutierrez A., Miledi R., Martinez-Torres A. (2014) Pflugers Arch. Eur. J. Physiol., **466**, 1769-1777.
- Dutzler R., Campbell E.B., Cadene M., Chait B.T., MacKinnon R. (2002) Nature, **415**, 287-294.
- Hibbs R.E., Gouaux E. (2011) Nature, **474**, 54-60.
- Fallah G., Romer T., Detro-Dassen S., Braam U., Markwardt F., Schmalzing G. (2011) Mol. Cell. Proteomics, **10**, M110 004697. DOI: 10.1074/mcp.M110.004697.

40. Dang S, Feng S, Tien J, Peters C.J., Bulkley D., Lolicato M., Zhao J., Zuberbühler K., Ye W., Qi L., Chen T., Craik C.S., Jan Y.-N., Minor D.L., Jr., Cheng Y., Yehjan L. (2017) *Nature*, **552**, 426-429.
41. Sheridan J.T., Worthington E.N., Yu K., Gabriel S.E., Hartzell H.C., Tarran R. (2011) *J. Biol. Chem.*, **286**, 1381-1388.
42. Paulino C., Kalienkova V., Lam A.K.M., Neldner Y., Dutzler R. (2017) *Nature*, **552**, 421-425.
43. Brunner J.D., Lim N.K., Schenck S., Duerst A., Dutzler R. (2014) *Nature*, **516**, 207-212.
44. Yang Y.D., Cho H., Koo J.Y., Tak M.H., Cho Y., Shim W.S., Park S.P., Lee J., Lee B., Kim B.M., Raouf R., Shin Y.K., Oh U. (2008) *Nature*, **455**(7217), 1210-1215.
45. Boton R., Dascal N., Gillo B., Lass Y. (1989) *J. Physiol.*, **408**, 511-534.
46. Kuruma A., Hartzell H.C. (2000) *J. General Physiol.*, **115**, 59-80.
47. Schroeder B.C., Cheng T., Jan Y.N., Jan L.Y. (2008) *Cell*, **134**, 1019-1029.
48. Thomas-Gatewood C., Neeb Z.P., Bulley S., Adebisi A., Bannister J.P., Leo M.D., Jaggar J.H. (2011) *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **301**, H1819-H1827.
49. Davis A.J., Forrest A.S., Jepps T.A., Valencik M.L., Wiwchar M., Singer C.A., Sones W.R., Greenwood I.A., Leblanc N. (2010) *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **299**(5), C948-C959.
50. Matchkov V.V., Larsen P., Bouzinova E.V., Rojek A., Boedtker D.M., Golubinskaya V., Pedersen F.S., Aalkjaer C., Nilsson H. (2008) *Circulation Res.*, **103**, 864-872.
51. Matchkov V.V., Boedtker D.M., Aalkjaer C. (2015) *Curr. Opin. Pharmacol.*, **21**, 127-137.
52. Duan D. (2009) *J. Physiol.*, **587**, 2163-2177.
53. Romanenko V.G., Catalan M.A., Brown D.A., Putzier I., Hartzell H.C., Marmorstein A.D., Gonzalez-Begne M., Rock J.R., Harfe B.D., Melvin J.E. (2010) *J. Biol. Chem.*, **285**, 12990-13001.
54. Sun Y., Birnbaumer L., Singh B.B. (2015) *J. Cell. Physiol.*, **230**, 2848-2856.
55. Sun H., Tsunenari T., Yau K.W., Nathans J. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 4008-4013.
56. Hengl T., Kaneko H., Dauner K., Vocke K., Frings S., Mohrlen F. (2010) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 6052-6057.
57. Ha G.-E., Lee J., Kwak H., Song K., Kwon J., Jung S.-Y., Hong J., Chang G.-E., Hwang E.-M., Shin H.-S., Lee C.-J., Cheong E. (2016) *Nat. Commun.*, **7**, 13791. DOI: 10.1038/ncomms13791.
58. Huang F., Rock J.R., Harfe B.D., Cheng T., Huang X., Jan Y.N., Jan L.Y. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 21413-21418.
59. Ferrera L., Caputo A., Galletta L.J.V. (2010) *Physiology* (Bethesda, Md.), **25**, 357-363.
60. Farrugia G. (2008) *Neurogastroenterol. Motility*, **20**(Suppl 1), 54-63.
61. Gomez-Pinilla P.J., Gibbons S.J., Bardsley M.R., Lorincz A., Pozo M.J., Pasricha P.J., van de Rijn M., West R.B., Sarr M.G., Kendrick M.L., Cima R.R., Dozois E.J., Larson D.W., Ordog T., Farrugia G. (2009) *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **296**, G1370-G1381.
62. Malysz J., Gibbons S.J., Saravananaperumal S.A., Du P., Eisenman S.T., Cao C., Oh U., Saur D., Klein S., Ordog T., Farrugia G. (2017) *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **312**, G228-G245.
63. Cho H., Oh U. (2013) *Curr. Neuropharmacol.*, **11**, 641-651.
64. Cho H., Yang Y.D., Lee J., Lee B., Kim T., Jang Y., Back S.K., Na H.S., Harfe B.D., Wang F., Raouf R., Wood J.N., Oh U. (2012) *Nature Neuroscience*, **15**, 1015-1021.
65. Dam V.S., Boedtker D.M.B., Nyvad J., Aalkjaer C., Matchkov V. (2014) *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.*, **466**, 1391-1409.
66. Thomas-Gatewood C., Neeb Z.P., Bulley S., Adebisi A., Bannister J.P., Leo M.D., Jaggar J.H. (2011) *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **301**, H1819-H1827.
67. Davis A.J., Forrest A.S., Jepps T.A., Valencik M.L., Wiwchar M., Singer C.A., Sones W.R., Greenwood I.A., Leblanc N. (2010) *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **299**, C948-C959.
68. Oh U., Jung J. (2016) *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.*, **468**, 443-453.
69. Wang M., Yang H., Zheng L.-Y., Zhang Z., Tang Y.-B., Wang G.-L., Du Y.-H., Lv X.-F., Liu J., Zhou J.-G., Guan Y.-Y. (2012) *Circulation*, **125**, 697-707.
70. Wang B., Li C., Huai R., Qu Z. (2015) *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **82**, 22-32.
71. Heinze C., Seniuk A., Sokolov M.V., Huebner A.K., Klementowicz A.E., Szijártó I.A., Schleifenbaum J., Vitzthum H., Gollasch M., Ehmke H., Schroeder B.C., Hübner C.A. (2014) *J. Clin. Invest.*, **124**, 675-686.
72. Li R.S., Wang Y., Chen H.S., Jiang F.Y., Tu Q., Li W.J., Yin R.X. (2016) *Mol. Med. Rep.*, **13**, 3691-3699.
73. Lin C.-X., Lv X.-F., Yuan F., Li X.-Y., Ma M.-M., Liu C.-Z., Zhou J.-G., Wang G.-L., Guan Y.-Y. (2018) *Circulation J.*, **82**, 903-913.
74. Zeng X., Huang P., Chen M., Liu S., Wu N., Wang F., Zhang J. (2018) *Exper. Ther. Med.*, **15**, 1062-1068.
75. Wang Q., Leo M.D., Narayanan D., Kuruvilla K.P., Jaggar J.H. (2016) *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **310**, C1001-C1009.
76. Jensen A.B., Joergensen H.B., Dam V.S., Kamaev D., Boedtker D., Füchtbauer E.M., Aalkjaer C., Matchkov V.V. (2018) *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **123**, 30-41.
77. Espinosa I., Lee C.H., Kim M.K., Rouse B.T., Subramanian S., Montgomery K., Varma S., Corless C.L., Heinrich M.C., Smith K.S., Wang Z., Rubin B., Torsten O., Nielsen T.O., Seitz R.Z., Douglas T., Ross R.B., West M., Cleary L., van de Rijn M. (2008) *Am. J. Surg. Pathol.*, **32**, 210-218.
78. Liu F., Cao Q.H., Lu D.J., Luo B., Lu X.F., Luo R.C., Wang X.G. (2015) *Oncotarget*, **6**, 11585-11599.
79. Dixit R., Kemp C., Kulich S., Seethala R., Chiosea S., Ling S., Ha P.K., Duvvuri U. (2015) *Sci. Rep.*, **5**, 16657. DOI: 10.1038/srep16657.
80. Sui Y., Sun M., Wu F., Yang L., Di W., Zhang G., Zhong L., Ma Z., Zheng J., Fang X., Ma T. (2014) *PLoS One*, **9**, e115443. DOI: 10.1371/journal.pone.0115443
81. Sauter D.R.P., Novak I., Pedersen S.F., Larsen E.H., Hoffmann E.K. (2015) *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.*, **467**, 1495-1508.
82. Katoh M., Katoh M. (2003) *Int. J. Oncol.*, **22**, 1375-1381.
83. Atala A. (2013) *J. Urology*, **189**, 2393. DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.107
84. Åkervall J.A., Jin Y., Wennberg J.P., Zätterström U.K., Kjellén E., Mertens F., Willén R., Mandahl N., Heim S., Mitelman F. (1995) *Cancer*, **76**, 853-859.
85. Britschgi A., Bill A., Brinkhaus H., Rothwell C., Clay I., Duss S., Rebhan M., Raman P., Guy C.T., Wetzel K., George E., Popa M.O., Lilley S., Choudhury H., Gosling M., Wang L., Fitzgerald S., Borawski J., Baffoe J., Labow M., Gaither L.A., Bentires-Alj M. (2013) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, E1026-E1034.

86. Ruiz C., Martins J.R., Rudin F., Schneider S., Dietsche T., Fischer C.A., Tornillo L., Terracciano L.M., Schreiber R., Bubendorf L., Kunzelmann K. (2012) PLoS One, **7**, e43265. DOI: 10.1371/journal.pone.0043265
87. Duvvuri U., Shiwariski D.J., Xiao D., Bertrand C., Huang X., Edinger R.S., Rock J.R., Harfe B.D., Henson B.J., Kunzelmann K., Schreiber R., Seethala R.S., Egloff A.-M., Xing C., Lui V.W., Grandis J.R., Gollin, S.M. (2012) Cancer Res., **72**, 3270-3281.
88. Shi Z.-Z., Shang L., Jiang Y.-Y., Hao J.-J., Zhang Y., Zhang T.-T., Lin D.-C., Liu S.-G., Wang B.-S., Gong T., Zhan Q.-M., Wang M.-R. (2013) Clin. Cancer Res., **19**, 5867-5878.
89. Liu W., Lu M., Liu B., Huang Y., Wang K. (2012) Cancer Lett., **326**, 41-51.
90. Jacobsen K.S., Zeeberg K., Sauter D.R.P., Poulsen K.A., Hoffmann E.K., Schwab A. (2013) Pflugers Arch. Eur. J. Physiol., **465**, 1753-1762.
91. Ayoub C., Wasylyk C., Li Y., Thomas E., Marisa L., Robé A., Roux M., Abecassis J., de Reynies A., Wasylyk B. (2010) Br. J. Cancer, **103**(5), 715-726.
92. Jia L., Liu W., Guan L., Lu M., Wang K. (2015) PLoS One, **10**, e0136584. DOI: 10.1371/journal.pone.0136584.
93. Qu Z., Yao W., Yao R., Liu X., Yu K., Hartzell C. (2014) Cancer Med., **3**(3), 453-461.
94. Ha G.-E., Lee J., Kwak H., Song K., Kwon J., Jung S.-Y., Hong J., Chang G.-E., Hwang E.-M., Shin H.-S., Lee C.-J., Cheong E. (2016) Nat. Commun., **7**, 13791. DOI: 10.1038/ncomms13791.
95. Lalonde M.R., Kelly M.E., Barnes S. (2008) Channels (Austin), **2**, 252-260.
96. Stöhr H., Heisig J.B., Benz P.M., Schöberl S., Milenkovic V.M., Strauss O., Aartsen W.M., Wijnholds J., Weber B.H.F., Schulz H.L. (2009) J. Neurosci., **29**(21), 6809-6818.
97. Dauner K., Mobus C., Frings S., Mohrlen F. (2013) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., **54**, 3126-3136.
98. Kleene S.J. (2008) Chem. Senses, **33**, 839-859.
99. Rasche S., Toetter B., Adler J., Tschapek A., Doerner J.F., Kurtenbach S., Hatt H., Meyer H., Warscheid B., Neuhaus E.M. (2010) Chem. Senses, **35**, 239-245.
100. Dibattista M., Pifferi S., Boccaccio A., Menini A., Reisert J. (2017) Channels (Austin), **11**(5), 399-414.
101. Maniero C., Zhou J., Shaikh L.H., Azizan E.A., McFarlane I., Neogi S., Scudieri P., Galletta L.J., Brown M.J. (2015) Lancet, **385**(Suppl 1), S62. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60377-4.
102. Liewluck T., Winder T.L., Dimberg E.L., Crum B.A., Heppelmann C.J., Wang Y., Bergen H.R. 3rd, Milone M. (2013) Eur. J. Neurol., **20**, 1383-1389.
103. Silva A.M.S., Coimbra-Neto A.R., Souza P.V.S., Winckler P.B., Gonçalves M.V.M., Cavalcanti E.B.U., Carvalho A.A.D.S., Sobreira C.F.D.R., Camelo C.G., Mendonça R.D.H., Estephan E.D.P., Reed U.C., Machado-Costa M.C., Dourado-Junior M.E.T., Pereira V.C., Cruzeiro M.M., Helito P.V.P., Aivazoglou L.U., Camargo L.V.D., Gomes H.H., Camargo A.J.S.D., Pinto W.B.V.D.R., Badia B.M.L., Libardi L.H., Yanagiura M.T., Oliveira A.S.B., Nucci A., Saute J.A.M., França-Junior M.C., Zanoteli E. (2019) Ann. Clin. Transl. Neurol., **6**(7), 1225-1238.
104. Sztajn K., Schmid E., Nurbaeva M.K., Yang W., Munzer P., Kunzelmann K., Lang F., Shumilina E. (2012) Cell. Physiol. Biochem., **30**, 1319-1332.
105. Suzuki J., Fujii T., Imao T., Ishihara K., Kuba H., Nagata S. (2013) J. Biol. Chem., **288**, 13305-13316.
106. Suzuki J., Umeda M., Sims P.J., Nagata S. (2010) Nature, **468**, 834-838.
107. Yu K., Whitlock J.M., Lee K., Ortlund E.A., Cui Y.Y., Hartzell H.C. (2015) eLife, **4**, e06901. DOI: 10.7554/eLife.06901.
108. Schreiber R., Ousingsawat J., Wanitchakool P., Sirianant L., Benedetto R., Reiss K., Kunzelmann K. (2018) J. Physiol., **596**(2), 217-229.
109. Kaikkonen E., Rantapero T., Zhang Q., Taimen P., Laitinen V., Kallajoki M., Jambulingam D., Ettala O., Knaapila J., Boström P.J., Wahlström G., Sipeky C., Pursiheimo J.-P., Tammela T., Kellokumpu-Lehtinen P.-L., Fey V., Maehle L., Wiklund F., Wei G.-H., Schleutker J. (2018) Int. J. Cancer, **143**(10), 2479-2487.
110. Jha A., Chung W.Y., Vachel L., Maleth J., Lake S., Zhang G., Ahuja M., Muallem S. (2019) EMBO J., **38**(12), e101452. DOI: 10.15252/embj.2018101452.
111. Liu X., Lai H., Zeng X., Xin S., Nie L., Liang Z., Wu M., Chen Y., Zheng J., Zou Y. (2020) BMC Pregnancy Childbirth, **20**(1), 544. DOI: 10.1186/s12884-020-03240-z.
112. Li C., Cai S., Wang X., Jiang Z. (2015) Oncotarget, **6**(30), 29324-29334.
113. Wanitchakool P., Ousingsawat J., Sirianant L., Cabrita I., Faria D., Schreiber R., Kunzelmann K. (2017) Cell. Signal., **30**, 41-49.
114. Renaud M., Anheim M., Kamsteeg E.-J., Mallaret M., Mochel F., Vermeer S., Drouot N., Pouget J., Redin C., Salort-Campana E., Kremer H.P.H., Verschuuren-Bemelmans C.C., Muller J., Scheffer H., Durr A., Tranchant C., Koenig M. (2014) JAMA Neurology, **71**, 1305-1310.
115. Dulin N.O. (2020) Front. Physiol., **11**, 590262. DOI: 10.3389/fphys.2020.590262
116. Zhang A., Yan X., Li H., Gu Z., Zhang P., Zhang H., Li Y., Yu H. (2014) Exp. Lung Res., **40**, 237-250.
117. Li H., Yan X., Li R., Zhang A., Niu Z., Cai Z., Duan W., Li X., Zhang H. (2016) Inflammation, **39**, 881-890.
118. Dixit R., Kemp C., Kulich S., Seethala R., Chiosea S., Ling S., Ha P.K., Duvvuri U. (2015) Sci. Rep., **5**, 16657. DOI: 10.1038/srep16657.
119. Crottès D., Jan L.Y. (2019) Cell Calcium, **82**, 102050. DOI: 10.1016/j.ceca.2019.06.004.
120. Mokutani Y., Uemura M., Munakata K., Okuzaki D., Haraguchi N., Takahashi H., Nishimura J., Hata T., Murata K., Takemasa I., Mizushima T., Doki Y., Mori M., Yamamoto H. (2017) Ann. Surg. Oncol., **23**, 599-608.
121. Cao Q., Liu F., Ji K., Liu N., He Y., Zhang W., Wang L. (2017) J. Exp. Clin. Cancer Res., **36**, 29. DOI: 10.1186/s13046-017-0499-z.
122. Lee Y.-S., Lee J.K., Bae Y., Lee B.-S., Kim E., Cho C.-H., Ryoo K., Yoo J., Kim C.-H., Yi G.-S., Lee S.-G., Lee C.J., Kang S.S., Hwang E.M., Park J.-Y. (2016) Sci. Rep., **6**, 26413. DOI: 10.1038/srep26413.
123. Lee Y.-S., Lee J.K., Bae Y., Lee B.-S., Kim E., Cho C.-H., Ryoo K., Yoo J., Kim C.-H., Yi G.-S., Lee S.-G., Lee C.J., Kang S.S., Hwang E.M., Park J.-Y. (2016) Sci. Rep., **6**, 26413. DOI: 10.1038/srep26413.
124. Bill A., Gutierrez A., Kulkarni S., Kemp C., Bonenfant D., Voshol H., Duvvuri U., Gaiithier L.A. (2015) Oncotarget, **6**, 9173-9188.
125. Liu J., Liu Y., Ren Y., Kang L., Zhang L. (2014) Mol. Med. Rep., **9**, 1068-1074.
126. Guan L., Song Y., Gao J., Gao J., Wang K. (2016) Oncotarget, **7**, 78619-78630.
127. Wang H., Yao F., Luo S., Ma K., Liu M., Bai L., Chen S., Song C., Wang T., Du Q., Wu H., Wei M., Fang Y., Xiao Q. (2019) Cancer Lett., **455**, 48-59.

128. Song Y., Gao J., Guan L., Chen X., Gao J., Wang K. (2018) Cell Death Dis., **9**, 703. DOI: 10.1038/s41419-018-0735-2.
129. Fujimoto M., Kito H., Kajikuri J., Ohya S. (2018) Cancer Sci., **109**, 2781-2791.
130. Shiwardski D.J., Shao C., Bill A., Kim J., Xiao D., Bertrand C.A., Seethala R.S., Sano D., Myers J.N., Ha P., Grandis J., Gaither L.A., Puthenveedu M.A., Duvvuri U. (2014) Clin. Cancer Res., **20**, 4673-4688.
131. Hama T., Yuza Y., Saito Y., O-uchi J., Kondo S., Okabe M., Yamada H., Kato T., Moriyama H., Kurihara S., Urashima M. (2009). Oncologist, **14**, 900-908.
132. He Y., Li H., Chen Y., Li P., Gao L., Zheng Y., Sun Y., Chen J., Qian X. (2017) Clin. Transl. Oncol., **19**, 1091-1098.
133. Bill A., Gutierrez A., Kulkarni S., Kemp C., Bonenfant D., Voshol H., Duvvuri U., Gaither L.A. (2015) Oncotarget, **6**, 9173-9188.
134. Sui Y., Sun M., Wu F., Yang L., Di W., Zhang G., Zhong L., Ma Z., Zheng J., Fang X., Ma T. (2014) PLoS One, **9**, e115443. DOI: 10.1371/journal.pone.0115443
135. Deng L., Yang J., Chen H., Ma B., Pan K., Su C., Xu F., Zhang J. (2016) OncoTargets Ther., **9**, 325-333.
136. Lian H., Cheng Y., Wu X. (2017) Biochem. Biophys. Res. Commun., **487**, 201-208.
137. Greenwood I.A., Ledoux J., Leblanc N. (2001) J. Physiol., **534**, 395-408.
138. Gui D., Li Y., Chen X. (2015) IUBMB Life, **67**, 348-354.
139. Gangopadhyay S.S., Barber A.L., Gallant C., Grabarek Z., Smith J.L., Morgan K G. (2003) Biochemical J., **372**, 347-357.
140. Sun H., Harris W.T., Kortyka S., Kotha K., Ostmann A.J., Rezayat A., Sridharan A., Sanders Y., Naren A.P., Clancy J.P. (2014) PLoS One, **9**, e106842. DOI: 10.1371/journal.pone.0106842
141. Gao Y., Zhang Y.M., Qian L.J., Chu M., Hong J., Xu D. (2017) Sci. Rep., **7**, 2355. DOI: 10.1038/s41598-017-02585-4
142. Chai R., Chen Y., Yuan H., Wang X., Guo S., Qi J., Zhang H., Zhan Y., An H. (2017) J. Membr. Biol., **250**, 483-492.
143. Guo S., Chen Y., Pang C., Wang X., Qi J., Mo L., Zhang H., An H., Zhan Y. (2017) Pflugers Arch. Eur. J. Physiol., **469**, 681-692.
144. Namkung W., Yao Z., Finkbeiner W.E., Verkman A.S. (2011) FASEB J., **25**, 4048-4062.
145. Yu B., Jiang Y., Liu Y., Ma T., Yang H. (2015) Bangladesh J. Pharmacol., **10**, 533-542.
146. Namkung W., Thiagarajah J.R., Phuan P.W., Verkman A.S. (2010) FASEB J., **24**, 4178-4186.
147. Yao Z., Namkung W., Ko E.A., Park J., Tradtrantip L., Verkman A.S. (2012) PLoS One, **7**, e38030. DOI: 10.1371/journal.pone.0038030
148. Jiang Y., Yu B., Yang H., Ma T. (2016) Front. Pharmacol., **7**, 270. DOI: 10.3389/fphar.2016.00270
149. Sui Y., Wu F., Lv J., Li H., Li X., Du Z., Sun M., Zheng Y., Yang L., Zhong L., Zhang X., Zhang G. (2015) PLoS One, **10**, e0144715. DOI: 10.1371/journal.pone.0144715
150. Zhang X., Li H., Zhang H., Liu Y., Huo L., Jia Z., Xue Y., Sun X., Zhang W. (2017) Br. J. Pharmacol., **174**, 2334-2345.
151. Ye L., Wang T., Tang L., Liu W., Yang Z., Zhou J., Zheng Z., Cai Z., Hu M., Liu Z. (2011) J. Pharm. Sci., **100**(11), 5007-5017.
152. Liu Y., Zhang H., Huang D., Qi J., Xu J., Gao H., Du X., Gamper N., Zhang H. (2015) Pflugers Arch. Eur. J. Physiol., **467**, 1417-1430.
153. de la Fuente R., Namkung W., Mills A., Verkman A.S. (2008) Mol. Pharmacol., **73**, 758-768.
154. Namkung W., Phuan P.W., Verkman A.S. (2011) J. Biol. Chem., **286**, 2365-2374.
155. Oh S.J., Hwang S.J., Jung J., Yu K., Kim J., Choi J.Y., Hartzell H.C., Roh E.J., Lee C.J. (2013) Mol. Pharmacol., **84**, 726-735.
156. Burris S.K., Wang Q., Bulley S., Neeb Z.P., Jaggar J.H. (2015) Br. J. Pharmacol., **172**, 2459-2468.
157. Seo Y., Lee H.K., Park J., Jeon D., Jo S., Jo M., Namkung W. (2016) PLoS One, **11**, e0155771. DOI: 10.1371/journal.pone.0155771.
158. Григорьев В.В., Замойский В.Л., Аксина А.В., Соколов В.В., Бачурин С.О. (2018) Доклады Российской академии наук, **483**, 94-97. [Grigoriev V.V., Zamoyski V.L., Aksinenko A.Y., Sokolov V.B., Bachurin S.O. (2018) Doklady Biochemistry and Biophysics, **483**, 1-4.]
159. Truong E.C., Phuan P.W., Reggi A.L., Ferrera L., Galletta L.J.V., Levy S.E., Moises A.C., Cil O., Diez-Cecilia E., Lee S., Verkman A.S., Anderson M.O. (2017) J. Med. Chem., **60**, 4626-4635.
160. Jiang Y., Yu B., Yang H., Ma T. (2016) Front. Pharmacol., **7**, 270, eCollection 2016. DOI: 10.3389/fphar.2016.00270.
161. Hwang S.J., Basma N., Sanders K.M., Ward S.M. (2016) Br. J. Pharmacol., **173**(8), 1339-1349.
162. Mazzone A., Eisenman S.T., Strega P.R., Yao Z., Ordog T., Gibbons S.J., Farrugia G. (2012) Biochem. Biophys. Res. Commun., **427**, 248-253.
163. Zhang X., Zhang H., Zhou N., Xu J., Si M., Jia Z., Du X., Zhang H. (2015) Eur. J. Pharmacol., **764**, 633-642.
164. Takayama Y., Furue H., Tominaga M. (2017) Sci. Rep., **7**, 43132. DOI: 10.1038/srep43132.
165. Deba F., Bessac B.F. (2015) Molecular Pain, **11**, 55. DOI: 10.1186/s12990-015-0061-y.
166. Вихарева Е.А., Замойский В.Л., Григорьев В.В., Бачурин С.О. (2015) Доклады Российской академии наук, **465**, 372-374. [Vikhareva E.A., Zamoyski V.L., Grigoriev V.V., Bachurin S.O. (2015) Doklady Biochemistry and Biophysics, **465**, 386-388.]
167. Вихарева Е.А., Замойский В.Л., Григорьев В.В. (2016) Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, **162**, 672-677. [Vikhareva E.A., Zamoyski V.L., Grigoriev V.V. (2017) Bulletin of Experimental Biology and Medicine, **162**, 709-713.]
168. Замойский В.Л., Вихарева Е.А., Григорьев В.В., Бачурин С.О. (2016) Доклады Российской академии наук, **470**, 347-349. [Zamoyski V.L., Vikhareva E.A., Grigoriev V.V., Bachurin S.O. (2016) Doklady Biochemistry and Biophysics, **470**, 332-334.]
169. Замойский В.Л., Григорьев В.В., Аксина А.Ю., Бачурин С.О. (2020) Доклады Российской академии наук, **493**, 106-110. [Zamoyski V.L., Grigoriev V.V., Bachurin S.O. (2020) Doklady Life Sciences, **493**, 106-110.]
170. Sondo E., Caci E., Galletta L.J. (2014) Int. J. Biochem. Cell Biol., **52**, 73-76.
171. Liu P.Y., Zhang Z., Liu Y., Tang X.L., Shu S., Bao X.Y., Zhang Y., Gu Y., Xu Y., Cao X. (2019) Front. Cell. Neurosci., **13**, 360. DOI: 10.3389/fncel.2019.00360.
172. Verkman A.S., Galletta L.J. (2009) Nature Reviews Drug Discovery, **8**, 153-171.

Поступила в редакцию: 09. 04. 2020.
После доработки: 15. 12. 2020.
Принята к печати: 26. 01. 2021.

**CALCIUM-ACTIVATED CHLORIDE CHANNELS:
STRUCTURE, PROPERTIES, ROLE IN PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL PROCESSES**

V.V. Grigoriev

Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences,
1 Severnyi pr., Chernogolovka, Moscow region, 142432 Russia; e-mail: grigor@ipac.ac.ru

Ca²⁺-activated chloride channels (CaCC) are a class of intracellular calcium activated chloride channels that mediate numerous physiological functions. In 2008, the molecular structure of CaCC was determined. CaCC are formed by the protein known as anoctamine 1 (ANO1 or TMEM16A). CaCC mediates the secretion of Cl⁻ in secretory epithelia, such as the airways, salivary glands, intestines, renal tubules, and sweat glands. The presence of CaCC has also been recognized in the vascular muscles, smooth muscles of the respiratory tract, which control vascular tone and hypersensitivity of the respiratory tract. TMEM16A is activated in many cancers; it is believed that TMEM16A is involved in carcinogenesis. TMEM16A is also involved in cancer cells proliferation. The role of TMEM16A in the mechanisms of hypertension, asthma, cystic fibrosis, nociception, and dysfunction of the gastrointestinal tract has been determined. In addition to TMEM16A, its isoforms are involved in other physiological and pathophysiological processes. TMEM16B (or ANO2) is involved in the sense of smell, while ANO6 works like scramblase, and its mutation causes a rare bleeding disorder, known as Scott syndrome. ANO5 is associated with muscle and bone diseases. TMEM16A interacts with various cellular signaling pathways including: epidermal growth factor receptor (EGFR), mitogen-activated protein kinases (MAPK), calmodulin (CaM) kinases, transforming growth factor TGF- β . The review summarizes existing information on known natural and synthetic compounds that can block/modulate CaCC currents and their effect on some pathologies in which CaCC is involved.

Key words: Ca²⁺-activated chloride channels (CaCC); CaCC molecular structure; role of CaCC in physiological processes; role of CaCC in pathophysiological processes; cell signaling pathways; CaCC blockers/modulators

Funding. This work was supported by the Russian Science Foundation, grant no. 19-13-00378 and the budget of the IPAC RAS State Targets, topic no. 0090_2019_0005.

Received: 09.04.2020, revised: 15.12.2020, accepted: 26.01.2021.