

DOI: 10.5862/JPM.237.5

УДК: 577.35, 577.25

*А.В. Большакова<sup>1</sup>, Е.О. Куканова<sup>1</sup>, А.Н. Гайнуллина<sup>1</sup>,  
В.А. Жемков<sup>1,2</sup>, С.А. Корбан<sup>1,2</sup>, И.Б. Безпрозванный<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Российская Федерация,

<sup>2</sup> Петербургский институт ядерной физики

им. Б.П. Константинова, Российская Федерация,

<sup>3</sup> Юго-Западный медицинский центр университета Техаса, США

## **РЕЦЕПТОР СИГМА-1 КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОПАТОЛОГИИ**

Сигма-рецепторы классифицируются как отдельный класс внутриклеточных рецепторов. Среди них рецептор сигма-1 лучше всего изучен со стороны фармакологического применения. Этот рецептор со средней или высокой степенью аффинности связывает широкий спектр химических соединений самых разных структурных классов и разнообразных терапевтических и фармакологических свойств. Рецептор сигма-1 представляет собой трансмембранный белок эндоплазматического ретикулаума (ЭПР), где он регулирует функцию инозитол-3-фосфатного рецептора, стабилизируя кальциевую сигнализацию между ЭПР и митохондрией. Указанный рецептор участвует в формировании многих неврологических и психиатрических состояний. Предполагается, что он действует как сенсор нормального функционирования кальция. В исследованиях последних лет была показана роль нарушения кальциевой сигнализации в патогенезе болезней Альцгеймера и Хантингтона. В частности, изменения кальциевого гомеостаза в эндоплазматическом ретикулуме ведут к нарушению синаптических связей в нейронах. Таким образом, рецептор сигма-1 является перспективным объектом, который можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень для лечения невропатологических заболеваний.

РЕЦЕПТОР СИГМА-1, ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКИЙ РЕТИКУЛУМ, КАЛЬЦИЕВАЯ СИГНАЛИЗАЦИЯ, ШАПЕРОННАЯ АКТИВНОСТЬ, НЕЙРОПАТОЛОГИЯ.

### **Введение**

Многочисленные данные доклинических исследований, проведенных на различных моделях нарушения памяти, позволяют рассматривать агонисты рецепторов сигма-1 как многообещающие препараты для лечения когнитивной дисфункции [1, 2, 20, 61 – 63]. Регуляция возбудимости плазматической мембраны нейрона через рецептор сигма-1, вероятно, играет ключе-

вую роль в предотвращении неврологических заболеваний.

В целом можно с уверенностью сказать, что рецептор сигма-1 выступает в качестве внутриклеточного модулятора:

    между эндоплазматическим ретикулумом (ER) и митохондриями,  
    между ER и ядром клеток,  
    между ER и мембраной,  
    а также модулятором межклеточного сигналинга.



Поскольку рецептор сигма-1 связывает широкий спектр химических соединений очень разных структурных классов и разнообразных терапевтических свойств, он представляет большой интерес для фармакологии. Сотрудники лаборатории молекулярной нейродегенерации (ЛМН) Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого поддерживают кальциевую гипотезу развития нейропатологии. Данная гипотеза указывает на ключевую роль нарушения кальциевого сигналинга в развитии и возникновении нейродегенеративных заболеваний. При этом рецептор сигма-1 (предмет исследования настоящего обзора) регулирует функцию инозитолтрифосфатного рецептора, стабилизируя кальциевую сигнализацию между эндоплазматическим ретикуломом и митохондрией.

Таким образом, наш наибольший интерес к изучению рецептора сигма-1 вызван его биофизической ролью в формировании нейрологических и психиатрических состояний, а также в регуляции внутриклеточной концентрации ионов кальция и кальциевой сигнализации.

Цель данного обзора — анализ сведений в современной литературе, посвященных рецептору сигма-1, его структуре и биофизической роли в клетках, участию этого рецептора в нормальных и патологических процессах.

Сигма-рецепторы изначально считались разновидностью опиоидных рецепторов, однако сейчас они классифицируются как отдельный класс рецепторов, уникальных по структуре и набору связывающихся с ними лигандов. Среди рецепторов данного типа наиболее фармакологически изучен рецептор сигма-1.

Рецептор сигма-1 выполняет защитную функцию в различных тканях. Действие этого рецептора осуществляется через регуляцию биоэнергетики клетки, что предполагает его участие в различных нейропсихиатрических заболеваниях [1]. Указанные рецепторы регулируют различные ионные каналы, включая калиевые, кальциевые и хлорные, а также NMDA-рецепторы, высвобождают различные нейротрансмитте-

ры, обеспечивают транспорт липидов, передачу сигнала нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), миелинизацию, нейрито- и синаптогенез, что включает в себе высокий терапевтический потенциал лигандов рецепторов сигма-1. Модулирующий эффект рецепторов сигма-1 на нейротрансмиттерные системы включает усиление глутаматергической, холинергической, серотонинергической нейротрансмиссии. Напротив, активация рецепторов сигма-1 снижает интенсивность высвобождения норадреналина и гамма-аминомасляной кислоты. Усиление или ослабление кальциевого тока благодаря работе рецепторов сигма-1 объясняет, почему селективные агонисты этих рецепторов могут модулировать широкий спектр нейрональных эффектов, в том числе ключевой механизм влияния рецепторов сигма-1 на процессы обучения и памяти [2].

### Молекулярная биология рецептора сигма-1

Данный рецептор представляет собой высококонсервативный белок млекопитающих [3, 4]. Выравнивание последовательностей показало, что белковая последовательность на 30 % идентична (гомологичность составляет 67 %) дрожжевой стерол-изомеразе C8-C7, но при этом сам рецептор не обладает этой ферментативной активностью.

Ген рецептора сигма-1 расположен на девятой хромосоме, локусе p13, известном ввиду своей связи с психотическими расстройствами [6]. Рецептор сигма-1, имея небольшие размеры (223 а.к.о. (аминокислотные остатки)), со средней или высокой степенью аффинности связывает широкий спектр химических соединений очень разных структурных классов и разнообразных терапевтических и фармакологических свойств. Среди его лигандов такие соединения, как бензоморфаны (SKF-10047, пентазоцин, декстрометорфан), антипсихотики (галоперидол), антидепрессанты (флювоксамин), стероиды (прогестерон), антигистаминные препараты (хлорфенирамин), лиганды ядерных рецепторов (тамоксифен), антагонисты каналов  $Ca^{2+}$  (верапамил, эмопамил), противогрибковые

препараты (фенпропиморф, тридэморф) и наркотические средства (метамфетамин, кокаин и N,N-диметилтриптамин) [7]. Тем не менее, жизнеспособны мыши, нокаутные по гену рецептора сигма-1, они также фертильны и не проявляют каких-либо явных изменений в фенотипе, за исключением пониженной гипермоторной реакции в ответ на стимуляцию SKF-10047, по сравнению с мышами дикого типа. Данный факт свидетельствует в пользу идеи о вовлеченности рецептора сигма-1 в ответ на психостимулирующие воздействия [8].

Рецепторы сигма-1 широко распространены в центральной нервной системе, печени, почках, легких, в эндокринных, иммунных и репродуктивных тканях [9]. Данный рецептор представляет собой трансмембранный белок, специфично расположенный в богатых церамидом и холестерином липидных микродоменах, ассоциированных с митохондриями участков мембраны ER. Там он регулирует функцию инозитол-3-фосфатного рецептора, стабилизируя кальциевый сигналинг между ER и митохондрией. Показано, что рецептор сигма-1 формирует  $Ca^{2+}$ -регулирующий тримерный комплекс с анкирином В и инозитол-3-фосфатным рецептором в клетках нейробластомы NG-108 [10].

Кроме того, регулируя уровни реактивных форм кислорода, рецептор сигма-1 контролирует уровни Рас-ГТФазы в плазматической мембране и таким образом отвечает за формирование шипиков в гиппокампе — центральном отделе мозга, ответственном за формирование памяти [11]. Через регуляцию уровня реактивных форм кислорода рецептор сигма-1 также активирует транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B, который контролирует экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2 [7] и, значит, участвует в поддержании жизни нейронов. На кортикальных клеточных культурах показано, что агонист рецептора сигма-1 SA4503 увеличивает количество выживших клеток после оксидативного стресса через подавление MAP-киназного пути и экспрессии глутаматных рецепторов [12].

Хотя рецептор сигма-1 и не взаимодействует с G-белком непосредственно [13], все

же показано, что существуют функциональная и физическая связи рецептора сигма-1 с клонированным опиоидным  $\mu$ -рецептором (он связывает G-белок) [14]. Эти взаимодействия, которые возникают только у формы рецептора сигма-1, связанной с антагонистом, проявляются в значительном облегчении активации G-белка агонистом  $\mu$ -рецептора DAMGO. Такое облегчение подтверждается эффектом усиления (наблюдается *in vivo*) морфин-обусловленного наркоза антагонистами рецептора сигма-1.

Функциональная активность и расположение рецептора сигма-1 в клетке зависят от общего состояния клетки, стимуляции его лигандами и уровня концентрации кальция в ER. Рецептор сигма-1 может быть как в активном, так и неактивном состояниях. Самые последние исследования свидетельствуют о том, что этот рецептор взаимодействует с шаперонами и сам является шапероном ER [3]. В неактивном состоянии или при стимуляции антагонистами (например, NE-100 или галоперидолом) рецептор сигма-1 связан с другим белком ЭПР — шапероном BiP [10]. При стимуляции агонистами (например, кокаином или пентазоцином) в концентрации насыщения или под воздействием длительного клеточного стресса, вызванного, например, гипогликемией или истощением кальциевых запасов в ER под действием тапсигаргина, рецептор сигма-1 транслоцируется в приближенные к плазматической мембране области ER или непосредственно в плазматическую мембрану [15, 16].

Сверхэкспрессия рецептора сигма-1 также приводит к его увеличенной транслокации на плазматической мембране [17]. На мышинной модели [18] показано, что хроническое потребление алкоголя вызывает повышенную экспрессию (и поэтому, возможно, транслокацию в плазматической мембране) рецептора сигма-1 в мозге. Вместе с тем недавние исследования Х. Яо с сотрудниками [19] продемонстрировали, что кокаин вызывает перемещение рецептора сигма-1 с ER на липидные рафты плазматической мембраны, где через активацию Src-киназы осуществляется индукция хемокинов CCL2 в микроглии. Также пока-



зано, что в кортикальных нейронах оверэкспрессия рецептора сигма-1 увеличивает связывание тирозинкиназного рецептора В и фосфолипазы С [20].

Транслоцировавшись на плазматическую мембрану, рецептор сигма-1 взаимодействует с разнообразными ионными каналами, рецепторами и киназами [21]. Действительно, с помощью пэтч-клампа на меланотропных клетках гипофиза было показано, что агонист рецептора сигма-1 пентазоцин ингибирует выходящий ток ионов калия  $K^+$  и данное явление можно обратить, воздействуя антагонистом рецептора сигма-1 NE-100 [22]. Помимо прямого физического взаимодействия и регуляции активности потенциал-зависимых (ПЗ) каналов  $K^+$  в мышечных нервных терминалях задней доли гипофиза [23], рецептор сигма-1 регулирует активность канала  $K^+$  и в крысиных срезах гиппокампа, интракардиальных нейронах и опухолевых клетках [24]. Лиганды рецептора сигма-1 модулируют несколько типов пресинаптических каналов  $Ca^{2+}$  в крысиных симпатических и парасимпатических нейронах [25]. Рецептор сигма-1 также модулирует активность рецептора NMDA [26] и воздействует на синаптическую пластичность через  $Ca^{2+}$ -активируемые каналы  $K^+$  малой проводимости [27]. На клетках HEK293 cells и COS-7, так же, как и на неонатальных мышечных кардиомиоцитах, показано, что рецептор сигма-1 модулирует кардиальные ПЗ каналы ионов натрия  $Na^+$  [28]. В культивированных клетках ганглия сетчатки под воздействием агониста рецептора сигма-1 SKF10047 ингибируются токи ионов кальция. Прямая связь между рецептором сигма-1 и  $Ca^{2+}$ -каналом L-типа была доказана с помощью иммунопреципитации [29].

Существуют также данные, указывающие на то, что рецептор сигма-1 регулирует релиз нейротрансмиттера в дофаминовой, серотониновой и м-холинэргической передаче, участвует в клеточной дифференциации, клеточном ответе на воспаление и в патогенезе экстрапирамидных расстройств [21].

Интересно, что рецептор сигма-1 был обнаружен во внеклеточном пространстве в

клетках NG-108, подвергаемых воздействию кокаина, что показывает возможную активность рецептора сигма-1 в качестве шаперона и во внеклеточном пространстве [7].

### Структура рецептора сигма-1

Рецептор сигма-1 является интегральным мембранным рецептором и предпочтительно локализуется в мембранах ER, ассоциированных с митохондриями [16].

Несмотря на то, что детальная атомная структура рецептора на настоящий момент еще не установлена, был предпринят ряд исследований, направленных на установление топологии белка и картирование его активного сайта. Первоначально рецептор сигма-1 был охарактеризован как трансмембранный белок первого типа, имеющий лишь один трансмембранный домен [30]. В настоящий момент достаточно большое число экспериментальных данных указывают на то, что имеется два трансмембранных домена, представляющих собой альфа-спирали. Это данные биоинформатического анализа, молекулярного моделирования, методов мечения эпитопов, ограниченного протеолиза и ЯМР-спектроскопии (NMR).

Число и локализация трансмембранных доменов оказываются различными и зависят от конкретного алгоритма предсказания гидрофобных доменов по аминокислотной последовательности (рис. 1) [31 – 37]. Большинство алгоритмов указывает на наличие двух или трех гидрофобных участков (см. рис. 1). Первые два домена были определены как трансмембранные высокоупорядоченные альфа-спирали (TM1, TM2). Вторая трансмембранная спираль обладает амфипатическими свойствами [38]. Домены 91 – 109 и 176 – 194 а.к.о. содержат высококонсервативные последовательности, гомологичные стерол-изомеразе C8-C7 дрожжей и грибов. Благодаря своей гомологичности, эти последовательности получили названия как стероид-связывающие домены SBDLI и SBDLII (Steroid Binding Domain-Like I, II) (рис. 2, а) [39].

Результаты мечения эпитопов и ограниченного протеолиза также согласуются с результатами компьютерного анализа последовательности. На настоящий мо-

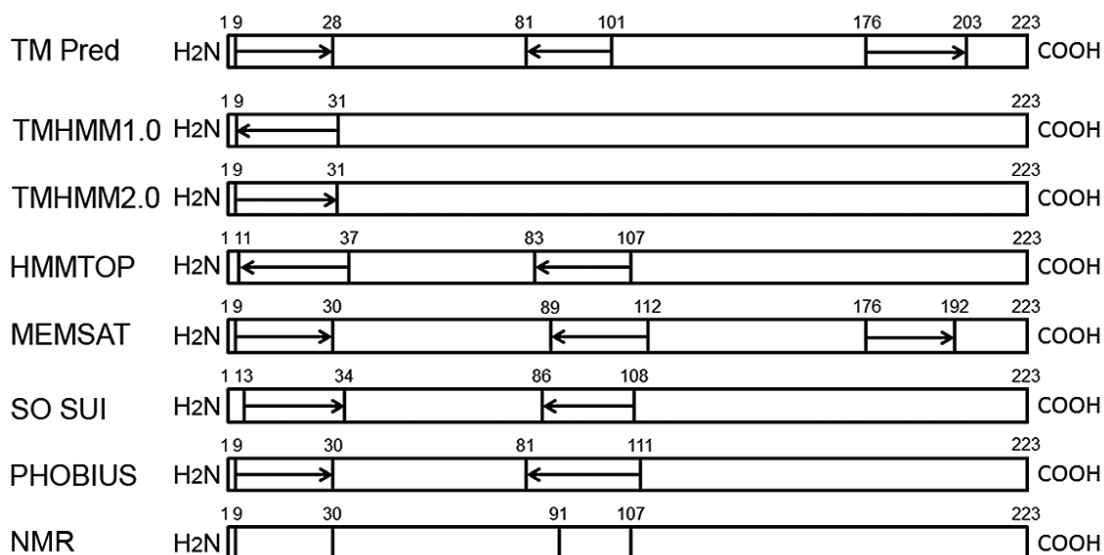


Рис. 1. Топологические модели рецептора сигма-1, построенные на основании аминокислотной последовательности рецептора с использованием различных предсказательных алгоритмов: TM Pred [31], TMHMM [32, 33], HMMTOP [34], MEMSAT [35], SO SUI [36], PHOBIUS [37] и метода ЯМР (NMR).

H<sub>2</sub>N, COOH – соответственно N- и C-концевые участки аминокислотной последовательности; числа соответствуют порядковым номерам аминокислотных остатков; стрелки указывают направления трансмембранной спирали в биологической мембране (→ из цитоплазмы, ← в цитоплазму) (см. рис. 2)

мент были предложены две альтернативные топологические модели, которые отличаются друг от друга направленностью встраивания рецептора в липидный бислой (рис. 2, *b*, *c*) [16, 23]. Э. Эйдар с сотрудниками [23] предложили топологическую модель рецептора сигма-1, согласно которой два трансмембранных домена этого рецептора, TM1 и TM2, соединены во внеклеточном пространстве петлей примерно в 50 аминокислотных остатков, тогда как его N- и C-концы обращены в цитоплазму (см. рис. 2, *b*) [23]. C-концевой участок простирается примерно на 125 а.к.о., а N-терминальный – относительно короткий и включает в себя всего 10 а.к.о.

Альтернативная топологическая модель была предложена Т. Хаяши и Т.П. Су, согласно которой рецептор сигма-1 локализован на мембранах ER, а его N- и C-концевые участки обращены в люмен ER (см. рис. 2, *c*) [16].

На N-конце белка расположен диаргининовый (R7R8) мотив, который является сигналом удержания рецептора в мембранах ER [30, 40].

В настоящее время известно несколько сплайсинговых вариантов полноразмерного рецептора сигма-1. Одна из форм представляет собой вариант, имеющий делецию третьего экзона (119 – 149 а.к.о.) [41]. Другая охарактеризованная форма – это укороченный рецептор сигма-1, альтернативный сплайсинг мРНК которого приводит к образованию преждевременного стоп-кодона (вариант 12 кДа) [42]. Известно, что обе формы не способны к связыванию лигандов. Их же функциональное значение остается неизвестным.

Было показано, что изолированные трансмембранный (1 – 116 а.к.о.) и C-концевой (116 – 223 а.к.о.) домены рецептора также лишены способности связывать лиганды, хотя часть функций рецептора при этом сохранена (в частности, способность активировать рецептор Ins3P или шаперонная активность C-концевого фрагмента) [16, 43]. Показательно, что изолированный C-концевой домен при этом также локализуется в мембранах ER, что согласуется с наличием третьего гидрофобного мембраносвязанного участка в райо-

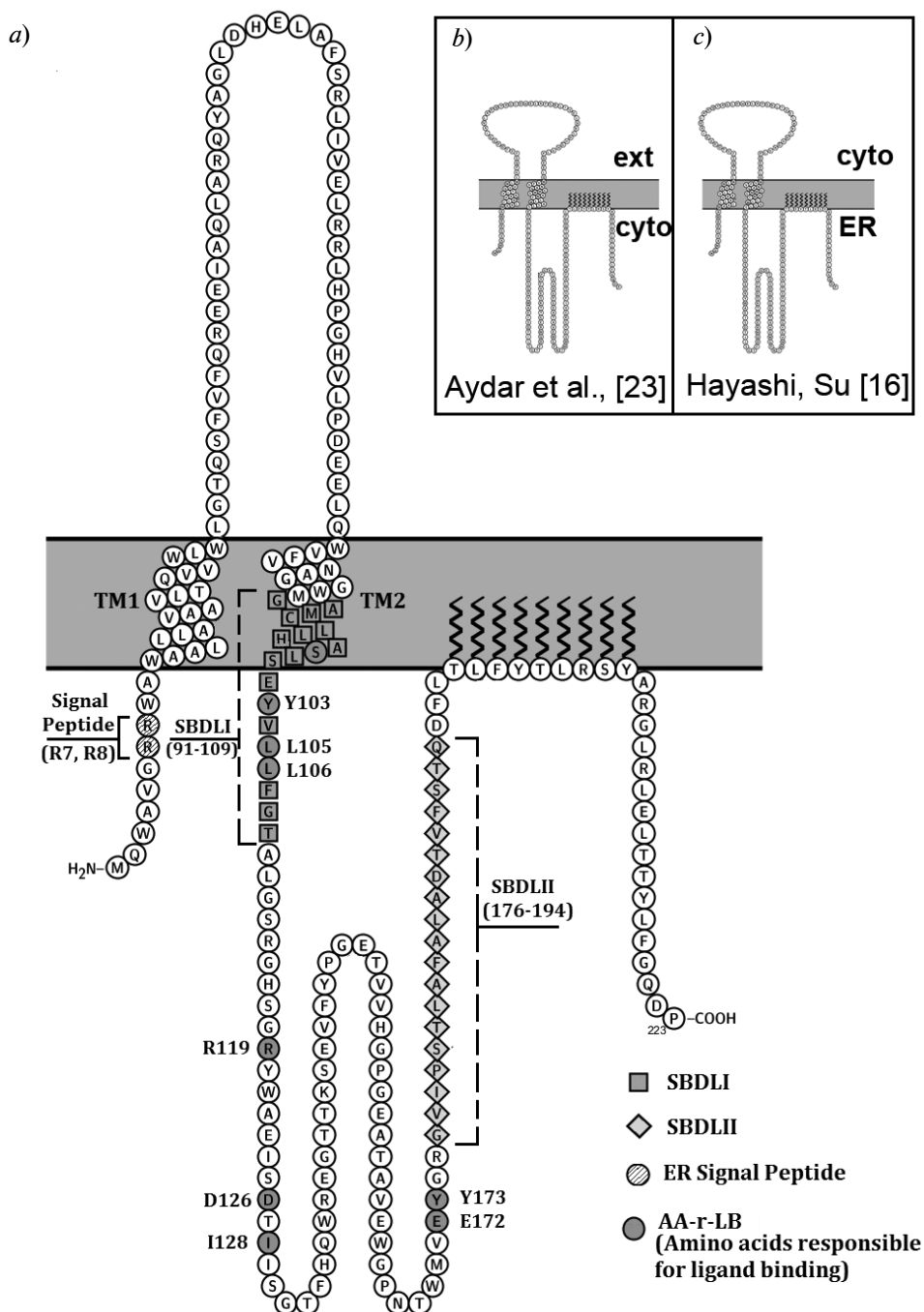


Рис. 2. Предполагаемая структура рецептора сигма-1 и аминокислотные остатки, ответственные за связывание его лигандов, согласно данным, полученным различными методами: сайт-направленного мутагенеза и мечения светочувствительными лигандами (a), а также мембранная ориентация рецептора согласно результатам мечения эпитопов [23] (b) и ограниченного протеолиза [16] (c).

Ext – внеклеточное пространство; Cyto – цитоплазма; ER – люмен эндоплазматического ретикулума; TM1, TM2 – трансмембранные высокоупорядоченные альфа-спирали; SBDL I, SBDL II – стероид-связывающие домены I и II; ER Signal Peptide – сигнальная последовательность ER, AA-r-LB – аминокислотные остатки, участвующие в связывании лигандов рецептора сигма-1. Числа соответствуют порядковым номерам аминокислотных остатков

не SBDL II. Методом ЯМР-спектроскопии было показано, что этому мембраносвязанному участку отвечают аминокислотные остатки 198 – 206 [44].

Недавно Дж.Л. Ортега-Ролдан с сотрудниками определили методами ЯМР-спектроскопии вторичную структуру рецептора сигма-1 [44]. Гидрофобный участок TM2 находится в районе 91 – 107 а.к.о., тогда как амфипатический мембраносвязанный участок – в диапазоне 198 – 206 а.к.о. Фрагменты SBDL I и SBDL II (см. рис. 2, а) были идентифицированы как альфа-спиральные. Петля, обращенная в цитозоль, образована несколькими короткими альфа-спиральными участками и участками петель. Этим же коллективом авторов были изучены конформационные перестройки, происходящие в С-концевом фрагменте (112 – 223 а.к.о.) при связывании с белком-шапероном ER GRP78/BiP [38], которые, как было показано, затрагивают практически все аминокислотные остатки рецептора сигма-1.

На настоящий момент с помощью сайт-направленного мутагенеза, мечения светочувствительными метками и методов молекулярного моделирования установлено, что в формирование компактного сайта связывания рецептора так или иначе вовлечены все его домены (см. рис. 2).

Первые эксперименты по картированию активного сайта с использованием сайт-направленного мутагенеза позволили идентифицировать остатки во втором трансмембранном домене, критичные для лиганд-связывающей функции рецептора: S99, Y103, L105 и L106 [45]. С помощью синтезированных специфических лигандов со светочувствительными метками было показано, что сайт связывания образован аминокислотными остатками SBDL I региона 91 – 109 а.к.о., которые окружают критический атом азота, обнаруженный во всех специфических рецептору сигма-1 агонистах и антагонистах [46 – 49]. Кроме того, в образовании сайта связывания участвуют аминокислоты SBDL II региона 176 – 194 а.к.о., окружая фенильное кольцо лиганда. Й. Чен с соавторами в своей работе [49] по характеристике сайта связывания кокаина

в рецепторе сигма-1 при помощи фотоувствительного 3-йодо-4-азидококаина и радиосеквенирования идентифицировали остаток D188 (располагается в регионе SBDL II) как одну из ключевых аминокислот, участвующих в образовании лиганд-связывающего сайта.

Для поддержания структуры активного сайта важную роль играет С-концевая последовательность 209 – 223 а.к.о., делеции которого приводят к потере лиганд-связывающих свойств [49].

Карбоксильный конец первого трансмембранного домена TM1 также принимает участие в образовании сайта связывания через близкое взаимодействие с регионами SBDL I и SBDL II, расстояние между которыми составляет 8 Å [46, 50]. Таким образом, гипотетическая пространственная организация лиганд-связывающего сайта рецептора сигма-1 основана на внутримолекулярном сближении участков TM1/SBDL I с регионом SBDL II.

В недавней серии статей было описано построение модели рецептора сигма-1 и картирование его активного сайта методами *in silico* и сайт-направленного мутагенеза [51, 52]. Начальная модель была построена методом моделирования по гомологии (PDB 3CIA, 1I24, 2ZZZ, 2Q8I), а негомологичная часть (N-концевой участок) была построена *de novo*. Результаты компьютерного моделирования достаточно хорошо согласуются с имеющимися на настоящий момент экспериментальными данными, а сама модель была использована для дизайна и разработки новых, более специфичных синтетических лигандов рецептора сигма-1 [53, 54]. Картирование активного сайта позволило идентифицировать ключевые остатки, вовлеченные в связывание агониста рецептора сигма-1 – пентазоцина. Остаток аспарагиновой кислоты D126 образует ключевую связь – солевой мостик с атомом азота молекулы пентазоцина; E172 образует водородную связь с гидроксильной группой лиганда; остатки R119, I128, Y173 формируют гидрофобный карман активного сайта. Мутации по остаткам в участке SBDL II незначительно влияли на связывание лигандов, однако С-концевой участок

200 – 223 а.к.о. оказался необходимым для стабилизации структуры сайта связывания. Данная модель хорошо соотносится с гипотезой о наличии сайта связывания, в который вовлечены все рецепторные домены.

Существуют данные, что рецептор сигма-1 является функционально-активным и способен связывать лиганды только в олигомерном состоянии [55, 56]. Впервые высокомолекулярные формы рецептора сигма-1 (молекулярные массы 97, 130 и 147 кДа) были обнаружены в микросомальных мембранах печени крысы с помощью радиоактивных фоточувствительных меток [46]. Доказательства существования рецептора сигма-1 в виде различных форм (как мономерной, так и олигомерной) были также получены с применением спектральной технологии FRET на клетках линии COS-7 в культуре [57].

Эксперименты *in vitro* с очищенным рекомбинантным белком слияния MBP-S1R показали, что только олигомерные формы рецептора сигма-1 (гексамеры, тетрамеры, октамеры) способны связывать меченый тритием агонист [3H]-(+)-пентазоцин, тогда как мономеры являются функционально неактивными [55]. Такой известный антагонист, как галоперидол, благоприятствует высокомолекулярным олигомерным формам, но при этом агонист пентазоцин стабилизирует димеры рецептора сигма-1 [57].

Способность к олигомеризации связана со структурными особенностями рецептора сигма-1. В последовательности рецептора обнаружены два предполагаемых мотива димеризации GxxxG [56, 58, 59]. Первый из них расположен в домене TM2 (87 – 91 а.к.о.), тогда как второй – в С-концевой области SBDL II региона (108 – 112 а.к.о.). Возможно, что первый мотив опосредует димеризацию рецептора сигма-1, а второй отвечает за формирование высокомолекулярных олигомеров. Все точечные мутации в домене олигомеризации 87 – 91 а.к.о. GQWMG привели к значительному снижению экспрессии рецептора в клетках, а также к сдвигу олигомерных форм рецептора в сторону мономеров [55]. Укороченная версия рецептора сигма-1 (1 – 122 а.к.о.) способна к образованию гетеромеров с

полноразмерной формой рецептора, негативно регулируя функцию полноразмерной формы [42].

У.Б. Чу с сотрудниками в своей статье предложили модель, согласно которой рецептор сигма-1 образует гомодимер или олигомер, состоящий из димеров, а стехиометрия связывания рецептора с лигандом следует правилу, по которому одна молекула лиганда приходится на один димер рецептора сигма-1 [56]. В противоположность этой модели в ряде других работ по компьютерному моделированию показана возможность связывания лигандов с мономерной формой рецептора сигма-1, что соответствует стехиометрии один лиганд на один рецептор [51 – 53].

В попытке объяснить физиологическое значение баланса олигомерных и мономерных форм рецептора сигма-1 было выдвинуто предположение, что олигомеризация рецептора сигма-1 регулирует его лигандопосредованные функции [57]. Предположительно, лиганды рецептора сигма-1 могут влиять на кинетику взаимодействия рецептора с другими, так называемыми клиентными белками (ионными каналами и другими) посредством изменения соотношения между олигомерными и мономерными формами, сдвигая баланс в пользу первых.

На сегодняшний день рецептор сигма-1 представлен как высокодинамичная молекула, способная образовывать гомомерные комплексы, которые и обеспечивают многозадачные функции рецептора.

Чтобы более точно ответить на вопросы о локализации, организации лигандсвязывающего сайта, а также определить стехиометрию связывания различных лигандов с рецептором сигма-1, требуются дополнительные исследования с применением высокоточных методов структурной биологии, например таких, как рентгеноструктурный анализ и ЯМР-спектроскопия.

### Роль рецептора сигма-1 в нейропатологии

Как известно, одним из нейропсихологических заболеваний, в котором ключевую роль играет рецептор сигма-1, является депрессия. В этом случае наблюдается



дисфункция структур мозга. Они модулируются моноаминергическими системами, такими как лобная кора и гиппокамп. Некоторые антидепрессанты обладают свойствами лигандов рецептора сигма-1, модулирующих многие нейротрансмиттерные системы, что предполагает наличие антидепрессивного эффекта, связанного с рецептором сигма-1. Действительно, агонисты рецепторов сигма-1 демонстрируют значимый антидепрессивный эффект на различных моделях [60]. В настоящее время имеются доказательства того, что эти рецепторы влияют на настроение, благодаря усилению серотонинергической и глутаматергической нейрональной функции, а также за счет нейротрофического действия. Важным эффектом агонистов рецептора сигма-1 является усиление активации серотонинергических нейронов дорзального ядра шва. Активация серотонинергической трансмиссии под влиянием таких агонистов начинается уже после двух дней лечения, в то время как клинически значимые изменения, индуцированные торможением обратного захвата серотонина, появляются только после двух-трехнедельного приема антидепрессанта. Быстрый серотонинергический эффект агонистов рецептора сигма-1 предполагает более раннее начало антидепрессивного действия по сравнению с традиционными антидепрессантами. Более того, комбинация селективного агониста рецептора сигма-1 прамипексола и антидепрессанта сертралина в субэффективных дозах на экспериментальной модели депрессии демонстрирует синергичное антидепрессивное действие [61]. У пациентов, страдающих депрессией, имеется снижение числа рецепторов NMDA в префронтальной коре и гиппокампе. Экспериментальная модель депрессии (эктомия обонятельных луковиц у крыс, приводящая к снижению числа рецепторов NMDA) сопровождается поведенческим дефицитом, который напоминает психомоторное возбуждение, потерю интереса и когнитивную дисфункцию при клинической депрессии. Агонисты рецепторов сигма-1 улучшают поведенческий дефицит и также увеличивают экспрессию рецепторов NMDA. Эти

находки подтверждают связь между депрессией и рецепторами двух видов: NMDA и сигма-1 [20].

Наряду с модулирующей ролью рецепторов сигма-1 в глутаматергической и серотонинергической трансмиссии, ассоциированной с депрессией, они обладают дополнительным механизмом действия, связанным с процессами нейропластичности. Нейротрофическое действие некоторых антидепрессантов за счет индукции фактора роста нейронов может регулироваться рецепторами сигма-1 [62]. Высокая связь флувоксамина в терапевтических дозировках с рецепторами сигма-1 головного мозга свидетельствует о том, что некоторые эффекты этого антидепрессанта связаны именно с рассматриваемыми рецепторами.

Таким образом, анализ доклинических исследований позволяет предположить возможные дополнительные клинические эффекты антидепрессантов, обладающих свойствами агонистов рецепторов сигма-1. Клиницисты фокусируют свое внимание на следующих явлениях: улучшение когнитивных способностей; ускорение развития антидепрессивного эффекта; нейропротективный эффект [63].

Также имеются данные, указывающие на физиологическую роль рецептора сигма-1 в мотонейронах. Было, в частности, установлено, что мутация в рецепторе E102Q приводит к аутосомно-рецессивной форме юношеского паралича [64]. При развитии данного заболевания мотонейроны спинного мозга погибают. У мутантных мышечей с удаленным геном рецептора сигма-1, проявляющих симптомы паралича, продолжительность жизни значительно уменьшается, и симптомы паралича наступают раньше, чем у мышечей, экспрессирующих рецептор сигма-1. Это свидетельствует о том, что даже у мышечей указанный рецептор замедляет развитие дегенеративных процессов [65]. Точная роль рецептора сигма-1 пока не выяснена, но высказываются различные гипотезы.

При иммуногистохимическом исследовании было выявлено, что рецептор сигма-1 располагается под холинергическими бутонами. Ранее было показано, что



в постсинаптической мембране холинергических синапсов мотонейронов расположены два типа калиевых каналов: Kv2.1 и SK. Эти каналы выводят ионы калия  $K^+$  из клетки и таким образом снижают возбудимость мотонейронов, что особенно важно, поскольку мотонейроны при стрессе погибают первыми. Было показано, что лиганды рецептора сигма-1 могут влиять на активность калиевых каналов типа Kv2 и SK [21]. Возможно, подобная регуляция существует и в мотонейронах. Механизм влияния рецептора сигма-1 на калиевые каналы может осуществляться непосредственно через взаимодействие либо через цепочку взаимодействующих белков. Так, рецептор сигма-1 способен взаимодействовать с инозитолтрифосфатным рецептором, который находится на мембране ER, а активаторы рецептора приводят к значительному усилению выброса кальция из ER в цитозоль. Кальций активирует кальмодулин, а активный кальмодулин в свою очередь открывает непосредственно канал калиевых ионов SK в плазматической мембране. Кроме того, кальмодулин способен влиять на канал Kv2.1 через активацию кальцинейрина, которая вызывает дефосфорилирование канала и приводит к его дальнейшей активации [66]. Таким образом, оба калиевых канала могут быть модулированы посредством активации рецептора сигма-1 через каскад белковых взаимодействий.

Рецептор сигма-1 играет важную роль и в других отделах центральной нервной системы. Так, было показано, что ганглиозные клетки сетчатки при нокауте рецептора сигма-1 погибают в большем количестве, чем ганглиозные клетки здоровых животных. При активации рецептора сигма-1 у мышей после инъекции амилоидного пептида и приобретения таким образом симптомов болезни Альцгеймера, значительно улучшаются результаты тестирования памяти [67]. В исследованиях с использованием позитронно-эмиссионной томографии показано, что при нормальном старении чувствительность рецепторов сигма-1 не меняется. Это контрастирует с возраст-зависимым снижением холинергической, глутаминергической и дофаминергической

рецепции. Но у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, обнаружено снижение (утрата на 26 %) рецепторов сигма-1 в регионе гиппокампа CA1, по сравнению со здоровыми людьми. Причем указанное снижение коррелировало с деградацией пирамидальных нейронов [68]. Недавно было обнаружено, что агонисты этих рецепторов могут противодействовать микроглиальной активации. В результате этого ослабляется воспалительный компонент нейродегенеративных заболеваний.

Кроме того, в недавних исследованиях была показана роль нарушения кальциевой сигнализации в патогенезе болезней Альцгеймера и Хантингтона. В частности, изменение кальциевого гомеостаза в ER ведет к нарушению синаптических связей в нейронах [69]. Предполагается, что рецептор сигма-1 является сенсором нормального функционирования кальция. Недавно стало также известно, что этот рецептор является потенциальной мишенью для лекарственного средства приодипин [70]. Данный препарат оказал некоторые положительные эффекты в третьей фазе лечения болезни Хантингтона, и в настоящее время оценивается возможность его использования в дальнейших клинических испытаниях [71]. На основе полученного воздействия препарата в экспериментах на животных, приодипин рассматривается исследователями как «стабилизатор дофамина». Однако точный молекулярный механизм его действия на дофаминовые рецепторы еще подлежит уточнению [72].

### Заключение

В данном обзоре были рассмотрены особенности строения и структуры рецептора сигма-1. Мы обсудили возможные биофизические механизмы регуляции данного рецептора и его участия в различных клеточных процессах, а также его роль при развитии различных нейропатологий. Кроме того, нами были описаны возможные пути применения рецептора сигма-1 как терапевтической мишени при лечении данного вида заболеваний.

Учитывая широкие перспективы использования рецептора сигма-1 как те-

рапевтической мишени, в лаборатории молекулярной нейродегенерации (ЛМН) Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого проводятся комплексные биофизические исследования по изучению роли рецептора сигма-1 в контексте исследований развития нейропатологии, с применением таких методов, как компьютерное моделирование, рентгеноструктурный анализ и конфокальная микроскопия.

### Благодарности

Авторы выражают благодарность директору Научно-образовательного центра «Фундаментальные основы медицинских

и биомедицинских технологий», доктору физико-математических наук О.Л. Власовой, научному сотруднику ЛМН СПбПУ, кандидату физико-математических наук П.В. Плотниковой, а также всему коллективу ЛМН СПбПУ за постоянное внимание к проводимым исследованиям и плодотворное обсуждение полученных результатов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 14-25-00024 (раздел, посвященный структуре рецептора сигма-1 и его роли в нейропатологии), гранта Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках государственного задания №17.1360.2014/К (раздел, посвященный молекулярной биологии рецептора сигма-1).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] **Hayashi T., Stahl S.M.** The sigma-1 receptor and its role in the treatment of mood disorders// *Drugs Future*. 2009. Vol. 34. No. 29. Pp. 137–146.
- [2] **Meyer D.A., Carta M., Partridge L.D.** Neurosteroids enhance spontaneous glutamate release in hippocampal neurons. Possible role of metabotropic  $\sigma$ 1-like receptors// *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. No. 32. Pp. 28725–28732.
- [3] **Brune S.** The sigma enigma: in vitro/in silico site-directed mutagenesis studies unveil  $\sigma$ 1 receptor ligand binding // *Biochemistry*. 2014. Vol. 53. No.18. Pp. 2993–3003.
- [4] **Hanner M.** Purification, molecular cloning, and expression of the mammalian sigma1-binding site // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996. Vol. 93. No. 15. Pp. 8072–8077.
- [5] **Moebius F.F.** High affinity of sigma 1-binding sites for sterol isomerization inhibitors: evidence for a pharmacological relationship with the yeast sterol C8-C7 isomerase// *Br. J. Pharmacol.* 1997. Vol. 121. No. 1. Pp. 1–6.
- [6] **Prasad P.D.** Exon-intron structure, analysis of promoter region, and chromosomal localization of the human type 1 sigma receptor gene // *J. Neurochem.* 1998. Vol. 70. No. 2. Pp. 443–451.
- [7] **Su T.P.** The sigma-1 receptor chaperone as an inter-organelle signaling modulator// *Trends Pharmacol. Sci.* 2010. Vol. 31. No. 12. Pp. 557–566.
- [8] **Langa F.** Generation and phenotypic analysis of sigma receptor type I (sigma 1) knockout mice// *Eur. J. Neuroscience*. 2003. Vol.18. No. 8. Pp. 2188–2196.
- [9] **Pabba M.** The essential roles of protein–protein interaction in sigma-1 receptor functions // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2003. Vol. 53. No. 18. Pp. 2993–3003.
- [10] **Hayashi T., Su T.P.** Regulating ankyrin dynamics: roles of sigma-1 receptors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001. Vol. 98. No. 2. Pp. 491–496.
- [11] **Tsai Sh.-Y.** Sigma-1 receptors regulate hippocampal dendritic spine formation via a free radical-sensitive mechanism involving Rac1 GTP pathway // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. Vol. 106. No 52. Pp. 22468–22473.
- [12] **Tuerhong T.** SA4503, a sigma-1 receptor agonist, prevents cultured cortical neurons from oxidative stress-induced cell death via suppression of MAPK pathway activation and glutamate receptor expression // *Neuroscience Letters*. 2010. Vol. 469. No. 3. Pp. 303–308.
- [13] **Wilke R.A., Mehta R.P., Lupardus P.J., et al.** Sigma receptor photolabeling and sigma receptor-mediated modulation of potassium channels in tumor cells // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. No. 26. Pp. 18387–18392.
- [14] **Kim F.J., Kovalyshyn I., Burgman M., et al.** Sigma 1 receptor modulation of G-proteincoupled receptor signaling: potentiation of opioid transduction independent from receptor binding // *Mol. Pharmacol.* 2009. Vol. 77. No. 4. Pp. 695–703.
- [15] **Hayashi T., Su T.P.** Sigma-1 receptors (sigma(1) binding sites) form raft-like microdomains and target lipid droplets on the endoplasmic reticulum: roles in endoplasmic reticulum lipid compartmentalization and export // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009. Vol. 306. No. 2. Pp. 718–725.
- [16] **Hayashi T., Su T.P.** Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca(2+) signaling and cell survival // *Cell*. 2007. Vol. 131. No. 3. Pp. 596–610.

- [17] **Hayashi T., Su T.P.** Subcellular localization and intracellular dynamics of  $\sigma_1$  receptors // *Sigma Receptors: Chemistry, Cell Biology and Clinical Implications*. Springer, 2007. Pp. 151–164.
- [18] **Meunier J., Demeilliers B., C el erier A., et al.** Compensatory effect by sigma-1 receptor stimulation during alcohol withdrawal in mice performing an object recognition task // *Behav. Brain Res.* 2006. Vol. 166. No. 1. Pp. 166–176.
- [19] **Yao H., Yang Y., Kim K.J., et al.** Molecular mechanisms involving sigma receptor-mediated induction of MCP-1: implication for increased monocyte transmigration // *Blood*. 2010. Vol. 115. No. 23. Pp. 4951–4962.
- [20] **Yagasaki Y., Numakawa T., Kumamaru E., et al.** Chronic antidepressants potentiate via sigma-1 receptors the brain-derived neurotrophic factor-induced signaling for glutamate release // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. No. 18. Pp. 12941–12949.
- [21] **Maurice T., Su T.P.** The pharmacology of sigma-1 receptors // *Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 124. No. 2. Pp. 195–206.
- [22] **Hayashi T., Su T.P.** The sigma receptor: evolution of the concept in neuropsychopharmacology // *Curr. Neuropharmacol.* 2005. Vol. 3. No. 4. Pp. 267–280.
- [23] **Aydar E., Palmer C.P., Klyachko V.A., et al.** The sigma receptor as a ligand-regulated auxiliary potassium channel subunit // *Neuron*. 2002. Vol. 34. No. 3. Pp. 399–410.
- [24] **Monassier L., Manoury B., Bellocq C., et al.** Sigma(2)-receptor ligand-mediated inhibition of inwardly rectifying  $K^+$  channels in the heart // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007. Vol. 322. No. 1. Pp. 341–350.
- [25] **Zhang H., Cuevas J.** Sigma receptors inhibit high-voltage-activated calcium channels in rat sympathetic and parasympathetic neurons // *J. Neurophysiol.* 2002. Vol. 87. No. 6. Pp. 2867–2879.
- [26] **Kume T., Nishikawa H., Taguchi R., et al.** Antagonism of NMDA receptors by sigma receptor ligands attenuates chemical ischemia-induced neuronal death in vitro // *Eur. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 455. No. 2–3. Pp. 91–100.
- [27] **Martina M., Turcotte M.E., Halman S., et al.** The sigma-1 receptor modulates NMDA receptor synaptic transmission and plasticity via SK channels in rat hippocampus // *J. Physiol.* 2007. Vol. 578. No. 1. Pp. 143–157.
- [28] **Johannessen M.A., Ramachandran S., Riemer L., et al.** Voltage-gated sodium channel modulation by sigma receptors in cardiac myocytes and heterologous systems // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2009. Vol. 296. No. 5. Pp. 1049–1057.
- [29] **Kourrich S.** The sigma-1 receptor: roles in neuronal plasticity and disease // *Trends in Neurosciences*. 2012. Vol. 38. No. 10. Pp. 581–668.
- [30] **Hanner M., Moebius F. F., Flandorfer A., et al.** Purification, molecular cloning, and expression of the mammalian sigma1-binding site // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996. Vol. 93. No. 15. Pp. 8072–8077.
- [31] **Hofmann K.S.** TM base – A database of membrane spanning proteins segments // *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*. 1993. Vol. 374. Pp. 166.
- [32] **Krogh A.** Predicting transmembrane protein topology with a hidden Markov model: application to complete genomes // *J. Mol. Biol.* 2001. Vol. 305. No. 3. Pp. 567–580.
- [33] **Tusnady G.E., Simon I.** Principles governing amino acid composition of integral membrane proteins: application to topology prediction // *J. Mol. Biol.* 1998. Vol. 283. No. 2. Pp. 489–506.
- [34] **Tusnady G.E., Simon I.** The HMMTOP transmembrane topology prediction server // *Bioinformatics*. 2001. Vol. 17. No. 9. Pp. 849–850.
- [35] **Jones D.T., Taylor W.R., Thornton J.M.** A model recognition approach to the prediction of all-helical membrane protein structure and topology // *Biochemistry*. 1994. Vol. 33. No. 10. Pp. 3038–3049.
- [36] **Hirokawa T., Boon-Chiang S., Mitaku S.** SOSUI: classification and secondary structure prediction system for membrane proteins // *Bioinformatics*. 1998. Vol. 14. No. 4. Pp. 378–379.
- [37] **Kall L., Krogh A., Sonnhammer E.L.** Advantages of combined transmembrane topology and signal peptide prediction—the Phobius web server // *Nucleic Acids Res.* 2007. No. 35. Pp. 429–432.
- [38] **Ortega-Roldan J.L., Ossa F., Amin N.T., et al.** Solution NMR studies reveal the location of the second transmembrane domain of the human sigma-1 receptor // *FEBS Lett.* 2015. Vol. 589. No. 5. Pp. 659–665.
- [39] **Su T.P., Hayashi T., Maurice T., et al.** The sigma-1 receptor chaperone as an inter-organelle signaling modulator // *Trends Pharmacol. Sci.* 2010. Vol. 31. No. 12. Pp. 557–566.
- [40] **Sharma P., Ignatchenko V., Grace K., et al.** Endoplasmic reticulum protein targeting of phospholamban: a common role for an N-terminal di-arginine motif in ER retention? // *PLoS One*. 2010. Vol. 5. No. 7. Pp. e11496.
- [41] **Ganapathy M.E., Prasad P.D., Huang W., et al.** Molecular and ligand-binding characterization of the sigma-receptor in the Jurkat human T lymphocyte cell line // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999. Vol. 289. No. 1. Pp. 251–260.
- [42] **Shioda N., Ishikawa K., Tagashira H., et al.** Expression of a truncated form of the endoplasmic reticulum chaperone protein, sigma1 receptor, promotes mitochondrial energy depletion and

apoptosis // *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287. No. 28. Pp. 23318–23331.

[43] **Wu Z., Bowen W.D.** Role of sigma-1 receptor C-terminal segment in inositol 1,4,5-trisphosphate receptor activation: constitutive enhancement of calcium signaling in MCF-7 tumor cells // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283. No. 42. Pp. 28198–28215.

[44] **Ortega-Roldan J.L., Ossa F., Schnell J.R.** Characterization of the human sigma-1 receptor chaperone domain structure and binding immunoglobulin protein (BiP) interactions // *J. Biol. Chem.* 2013. Vol. 288. No. 29. Pp. 21448–21457.

[45] **Yamamoto H., Miura R., Yamamoto T., et al.** Amino acid residues in the transmembrane domain of the type I sigma receptor critical for ligand binding // *FEBS Lett.* 1999. Vol. 445. No. 1. Pp. 19–22.

[46] **Pal A., Hajipour A.R., Fontanilla D., et al.** Identification of regions of the sigma-1 receptor ligand binding site using a novel photoprobe // *Mol. Pharmacol.* 2007. Vol. 72. No. 4. Pp. 921–933.

[47] **Pal A., Chu U.B., Ramachandran S., et al.** Juxtaposition of the steroid binding domain-like I and II regions constitutes a ligand binding site in the sigma-1 receptor // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283. No. 28. Pp. 19646–19656.

[48] **Guo L.W., Hajipour A.R., Gavala M.L., et al.** Sulfhydryl-reactive, cleavable, and radioiodinatable benzophenone photoprobes for study of protein-protein interaction // *Bioconjug. Chem.* 2005. Vol. 16. No. 3. Pp. 685–693.

[49] **Chen Y., Hajipour A.R., Sievert M.K., et al.** Characterization of the cocaine binding site on the sigma-1 receptor // *Biochemistry.* 2007. Vol. 46. No. 11. Pp. 3532–3542.

[50] **Fontanilla D., Hajipour A.R., Pal A., et al.** Probing the steroid binding domain-like I (SBDLI) of the sigma-1 receptor binding site using N-substituted photoaffinity labels // *Biochemistry.* 2008. Vol. 47. No. 27. Pp. 7205–7217.

[51] **Laurini E., Col V.D., Mamolo M.G., et al.** Homology model and docking-based virtual screening for ligands of the sigma1 receptor // *ACS Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 2. No. 11. Pp. 834–839.

[52] **Brune S., Schepmann D., Klempnauer K.H., et al.** The sigma enigma: in vitro/in silico site-directed mutagenesis studies unveil sigma1 receptor ligand binding // *Biochemistry.* 2014. Vol. 53. No. 18. Pp. 2993–3003.

[53] **Laurini E., Marson D., Dal Col V., et al.** Another brick in the wall. Validation of the sigma1 receptor 3D model by computer-assisted design, synthesis, and activity of new sigma1 ligands // *Mol. Pharm.* 2012. Vol. 9. No. 11. Pp. 3107–3126.

[54] **Zampieri D., Laurini E., Vio L., et al.** Improving selectivity preserving affinity: new pip-

eridine-4-carboxamide derivatives as effective sigma-1-ligands // *Eur. J. Med Chem.* 2015. Vol. 90. Pp. 797–808.

[55] **Gromek K.A., Suchy F.P., Meddaugh H.R., et al.** The oligomeric states of the purified sigma-1 receptor are stabilized by ligands // *J. Biol. Chem.* 2014. Vol. 289. No. 29. Pp. 20333–20344.

[56] **Chu U.B., Ramachandran S., Hajipour A.R., et al.** Photoaffinity labeling of the sigma-1 receptor with N-[3-(4-nitrophenyl)propyl]-N-dodecylamine: evidence of receptor dimers // *Biochemistry.* 2013. Vol. 52. No. 5. Pp. 859–868.

[57] **Mishra A.K., Mavlyutov T., Singh D.R., et al.** The sigma-1 receptors are present in monomeric and oligomeric forms in living cells in the presence and absence of ligands // *Biochem. J.* 2015. Vol. 466. No. 2. Pp. 263–271.

[58] **Xu J., Peng H., Zhang J.T.** Human multidrug transporter ABCG2, a target for sensitizing drug resistance in cancer chemotherapy // *Curr. Med. Chem.* 2007. Vol. 14. No. 6. Pp. 689–701.

[59] **Overton M.C., Chinault S.L., Blumer K.J.** Oligomerization, biogenesis, and signaling is promoted by a glycoporphin A-like dimerization motif in transmembrane domain 1 of a yeast G protein-coupled receptor // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. No. 49. Pp. 49369–49377.

[60] **Cobos E.J., Entrena J.M., Nieto F.R., et al.** Pharmacology and therapeutic potential of sigma1 receptor ligands // *Current Neuropharmacol.* 2008. Vol. 6. No. 4. Pp. 344–366.

[61] **Rogoz Z., Skuza G.** Mechanism of synergistic action following co-treatment with pramipexole and fluoxetine or sertraline in the forced swimming test in rats // *Pharmacol. Rep.* 2006. Vol. 58. No. 4. Pp. 493–500.

[62] **Monnet F.P., Maurice T.** The sigma1 protein as a target for the non-genomic effects of neuro(active)steroids: molecular, physiological, and behavioral aspects // *J. Pharmacol. Sci.* 2006. Vol. 100. No. 2. Pp. 93–118.

[63] **Martina M., Turcotte M.E., Halman S., Bergeron R.** The sigma-1 receptor modulates NMDA receptor synaptic transmission and plasticity via SK channels in rat hippocampus // *J. Physiol.* 2007. Vol. 578. No. 1. Pp. 143–157.

[64] **Al-Saif A., Al-Mohanna F., Bohlega S.** A mutation in sigma-1 receptor causes juvenile amyotrophic lateral sclerosis // *Ann. Neurol.* 2011. Vol. 70. No. 6. Pp. 913–919.

[65] **Mavlyutov T.A., Epstein M.L., Huerta M. S., et al.** The sigma-1 receptor retards the propagation of ALS // *Program Mo.* 2012. Vol. 346.12/J11.

[66] **Park K.S., Mohapatra D.P., Misonou H., Trimmer J.S.** Graded regulation of the Kv2.1 potassium channel by variable phosphorylation // *Sci-*

ence. 2006. Vol. 313. No. 5789. Pp. 976–979.

[67] Villard V., Espallergues J., Keller E., Vamvakides A., Maurice T. Anti-amnesic and neuroprotective potentials of the mixed muscarinic receptor/sigma-1 (sigma1) ligand ANAVEX2-73, a novel aminotetrahydrofuran derivative // J. Psychopharmacol. 2011. Vol. 25. No. 8. Pp. 1101–1117.

[68] Jansen K.L., Faull R.L., Storey P., Leslie R.A. Loss of sigma binding sites in the CA1 area of the anterior hippocampus in Alzheimer's disease correlates with CA1 pyramidal cell loss // Brain Res. 1993. Vol. 623. No. 2. Pp. 299–302.

[69] Sun S., Zhang H., Liu J., et al. Reduced synaptic STIM2 expression and impaired store-operated calcium entry cause destabilization of mature spines in mutant presenilin mice // Neuron. 2014.

Vol. 82. No. 1. Pp. 79–93.

[70] Dyhring T., Nielsen E.O., Sonesson C., et al. The dopaminergic stabilizers pridopidine (ACR16) and (-)-OSU6162 display dopamine D(2) receptor antagonism and fast receptor dissociation properties // European J. of Pharmacology. 2010. Vol. 628. No. 1–3. Pp. 19–26.

[71] Huntington Study Group, H.I. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pridopidine in Huntington's disease // Mov. Disord. 2013. Vol. 28. No. 10. Pp. 1407–1415.

[72] Rung J.P., Rung E., Helgeson L., et al. Effects of (-)-OSU6162 and ACR16 on motor activity in rats, indicating a unique mechanism of dopaminergic stabilization // J. Neural. Transm. 2008. Vol. 115. No. 6. Pp. 899–908.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**БОЛЬШАКОВА Анастасия Викторовна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной нейродегенерации НОЦ ФОМБТ и доцент кафедры медицинской физики Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого.

195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29  
asya.bolshakova@gmail.com

**КУКАНОВА Екатерина Олеговна** – студентка Института физики, нанотехнологий и телекоммуникаций и лаборант лаборатории молекулярной нейродегенерации НОЦ ФОМБТ Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого.

195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29  
katena\_94@list.ru

**ГАЙНУЛЛИНА Анастасия Наильевна** – студентка Института физики, нанотехнологий и телекоммуникаций и лаборант лаборатории молекулярной нейродегенерации НОЦ ФОМБТ Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого.

195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29  
anastasiia.gainullina@gmail.com

**ЖЕМКОВ Владимир Андреевич** – аспирант и ассистент кафедры медицинской физики, лаборант лаборатории молекулярной нейродегенерации НОЦ ФОМБТ Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого; старший лаборант лаборатории энзимологии Отделения молекулярной и радиационной биофизики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова».

195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29  
vladimirzhemkov.edu@gmail.com

**КОРБАН Светлана Андреевна** – студентка Института физики, нанотехнологий и телекоммуникаций и лаборант лаборатории молекулярной нейродегенерации НОЦ ФОМБТ Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого; лаборант лаборатории энзимологии отделения молекулярной и радиационной биофизики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова».

195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29  
sa\_korban@mail.ru

**БЕЗПРОЗВАННЫЙ Илья Борисович** – доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной нейродегенерации *НОЦ ФОМБТ Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого*, заведующий кафедрой медицинской физики; профессор физиологии на отделении физиологии *Юго-Западного медицинского центра университета Техаса, Даллас, США.*

195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29  
5323 Harry Hines Blvd., Даллас, Техас, 75390 США  
mnlabspb@gmail.com

*Bolshakova A.V., Kukanova E.O., Gainullina A.N., Zhemkov V.A., Korban S.A., Bezprozvanny I.B.* SIGMA-1 RECEPTOR AS A POTENTIAL PHARMACOLOGICAL TARGET FOR THE TREATMENT OF NEUROPATHOLOGY.

Sigma receptors are usually classified as a separate class of intracellular receptors. Among them sigma-1 receptor has received the most study in respect to pharmacology application. This receptor with average or high affinity binds a wide range of chemical compounds of very different structural classes and a variety of therapeutic and pharmacological properties. The sigma-1 receptor is a trans-membrane protein placed in the endoplasmic reticulum (ER), which regulates the function of inositol-3-phosphate receptor, stabilizing the calcium signaling between ER and mitochondria. The receptor in question is involved in the formation of many neurological and psychiatric states. It is assumed that the sigma-1 receptor acts as a sensor of normal calcium operation. The studies over the recent years have shown the role of a disturbance in calcium signaling in the pathogenesis of Alzheimer's and Huntington's diseases. In particular, changes in calcium homeostasis of the endoplasmic reticulum lead to the break of synaptic connections in the neurons. Thus, sigma-1 receptor holds promise in application as potential therapeutic targets for the treatment of neuropathological diseases.

SIGMA-1 RECEPTOR, ENDOPLASMIC RETICULUM, CALCIUM SIGNALING, CHAPERONE ACTIVITY, NEUROPATHOLOGY.

REFERENCES

- [1] **T. Hayashi, S.M. Stahl**, The sigma-1 receptor and its role in the treatment of mood disorders, *Drugs Future*. 34 (29) (2009) 137–146.
- [2] **D.A. Meyer, M. Carta, L.D. Partridge**, Neurosteroids enhance spontaneous glutamate release in hippocampal neurons. Possible role of metabotropic  $\sigma$ 1-like receptors, *J. Biol. Chem.* 277 (32) (2002) 28725–28732.
- [3] **S. Brune**, The sigma enigma: in vitro/in silico site-directed mutagenesis studies unveil  $\sigma$ 1 receptor ligand binding, *Biochemistry*. 53(18) (2014) 2993–3003.
- [4] **M. Hanner**, Purification, molecular cloning, and expression of the mammalian sigma1-binding site, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 93 (15) (1996) 8072–8077.
- [5] **F.F. Moebius**, High affinity of sigma 1-binding sites for sterol isomerization inhibitors: evidence for a pharmacological relationship with the yeast sterol C8-C7 isomerase, *Br. J. Pharmacol.* 121(1) (2007) 1–6.
- [6] **P.D. Prasad**, Exon-intron structure, analysis of promoter region, and chromosomal localization of the human type 1 sigma receptor gene, *J. Neurochem.* 70(2) (1998) 443–451.
- [7] **T.P. Su**, The sigma-1 receptor chaperone as an inter-organelle signaling modulator, *Trends Pharmacol. Sci.* 31(12) (2010) 557–566.
- [8] **F. Langa**, Generation and phenotypic analysis of sigma receptor type I (sigma 1) knockout mice, *Eur. J. Neuroscience*. 18(8) (2003) 2188–2196.
- [9] **M. Pabba**, The essential roles of protein-protein interaction in sigma-1 receptor functions, *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 53(18) (2003) 2993–3003.
- [10] **T. Hayashi, T.P. Su**, Regulating ankyrin dynamics: roles of sigma-1 receptors, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 98 (2) (2001) 491–496.
- [11] **Sh.-Y. Tsai**, Sigma-1 receptors regulate hippocampal dendritic spine formation via a free radical-sensitive mechanism involving Rac1 GTP pathway, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 106 (52) (2009) 22468–22473.
- [12] **T. Tuerhong**, SA4503, a sigma-1 receptor agonist, prevents cultured cortical neurons from oxidative stress-induced cell death via suppression of MAPK pathway activation and glutamate receptor expression, *Neuroscience Letters*. 469(3) (2010) 303–308.
- [13] **R.A. Wilke, R.P. Mehta, P.J. Lupardus, et al.**, Sigma receptor photolabeling and sigma receptor-mediated modulation of potassium channels in tumor cells, *J. Biol. Chem.* 274(26) (1999) 18387–18392.

- [14] **F.J. Kim, I. Kovalyshyn, M. Burgman, et al.**, Sigma 1 receptor modulation of G-proteincoupled receptor signaling: potentiation of opioid transduction independent from receptor binding, *Mol. Pharmacol.* 77 (4) (2009) 695–703.
- [15] **T. Hayashi, T.P. Su**, Sigma-1 receptors (sigma(1) binding sites) form raft-like microdomains and target lipid droplets on the endoplasmic reticulum: roles in endoplasmic reticulum lipid compartmentalization and export, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 306 (2) (2009) 718–725.
- [16] **T. Hayashi, T.P. Su**, Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca(2+) signaling and cell survival, *Cell.* 131(3) (2007) 596–610.
- [17] **T. Hayashi, T.P. Su**, Subcellular localization and intracellular dynamics of s1 receptors. In *Sigma Receptors: Chemistry, Cell Biology and Clinical Implications* Springer, 2007, 151–164.
- [18] **J. Meunier, B. Demeilliers, A. Célérier, et al.**, Compensatory effect by sigma-1 receptor stimulation during alcohol withdrawal in mice performing an object recognition task, *Behav. Brain Res.* 166 (1) (2006) 166–176.
- [19] **H. Yao, Y. Yang, K.J. Kim, et al.**, Molecular mechanisms involving sigma receptor-mediated induction of MCP-1: implication for increased monocyte transmigration, *Blood.* 115 (23) (2010) 4951–4962.
- [20] **Y. Yagasaki, T. Numakawa, E. Kumamaru, et al.**, Chronic antidepressants potentiate via sigma-1 receptors the brain-derived neurotrophic factor-induced signaling for glutamate release, *J. Biol. Chem.* 281 (18) (2006) 12941–12949.
- [21] **T. Maurice, T.P. Su**, The pharmacology of sigma-1 receptors, *Pharmacol. Ther.* 124 (2) (2009) 195–206.
- [22] **T. Hayashi, T.P. Su**, The sigma receptor: evolution of the concept in neuropsychopharmacology, *Curr. Neuropharmacol.* 3 (4) (2005) 267–280.
- [23] **E. Aydar, C.P. Palmer, V.A. Klyachko, et al.**, The sigma receptor as a ligand-regulated auxiliary potassium channel subunit, *Neuron.* 34 (3) (2002) 399–410.
- [24] **L. Monassier, B. Manoury, C. Bellocq, et al.**, Sigma(2)-receptor ligand-mediated inhibition of inwardly rectifying K(+) channels in the heart, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 322 (1) (2007) 341–350.
- [25] **H. Zhang, J. Cuevas**, Sigma receptors inhibit high-voltage activated calcium channels in rat sympathetic and parasympathetic neurons, *J. Neurophysiol.* 87 (6) (2002) 2867–2879.
- [26] **T. Kume, H. Nishikawa, R. Taguchi, et al.**, Antagonism of NMDA receptors by sigma receptor ligands attenuates chemical ischemia-induced neuronal death in vitro, *Eur. J. Pharmacol.* 455 (2–3) (2002) 91–100.
- [27] **M. Martina, M.E. Turcotte, S. Halman, et al.**, The sigma-1 receptor modulates NMDA receptor synaptic transmission and plasticity via SK channels in rat hippocampus, *J. Physiol.* 578(1) (2007) 143–157.
- [28] **M.A. Johannessen, S. Ramachandran, L. Riemer, et al.**, Voltage-gated sodium channel modulation by sigma receptors in cardiac myocytes and heterologous systems, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 296(5) (2009) 1049–1057.
- [29] **S. Kourrich**, The sigma-1 receptor: roles in neuronal plasticity and disease, *Trends in Neurosciences.* 38 (10) (2012) 581–668.
- [30] **M. Hanner, F.F. Moebius, A. Flandorfer, et al.**, Purification, molecular cloning, and expression of the mammalian sigma1-binding site, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 93 (15) (1996) 8072–8077.
- [31] **K.S. Hofmann**, TM base – A database of membrane spanning proteins segments, *Biol. Chem. Hoppe-Seyler.* 374 (1993) 166.
- [32] **A. Krogh**, Predicting transmembrane protein topology with a hidden Markov model: application to complete genomes, *J. Mol. Biol.* 305(3) (2001) 567–580.
- [33] **G.E. Tusnady, I. Simon**, Principles governing amino acid composition of integral membrane proteins: application to topology prediction, *J. Mol. Biol.* 283(2) (1998) 489–506.
- [34] **G.E. Tusnady, I. Simon**, The HMMTOP transmembrane topology prediction server, *Bioinformatics.* 17(9) (2001) 849–850.
- [35] **D.T. Jones, W.R. Taylor, J.M. Thornton**, A model recognition approach to the prediction of all-helical membrane protein structure and topology, *Biochemistry.* 33(10) (1994) 3038–3049.
- [36] **T. Hirokawa, S. Boon-Chieng, S. Mitaku, SOSUI**: classification and secondary structure prediction system for membrane proteins, *Bioinformatics.* 14(4) (1998) 378–379.
- [37] **L. Kall, A. Krogh, E.L. Sonnhammer**, Advantages of combined transmembrane topology and signal peptide prediction – the Phobius Web server, *Nucleic Acids Res.* 35 (2007) 429–432.
- [38] **J.L. Ortega-Roldan**, Solution NMR studies reveal the location of the second transmembrane domain of the human sigma-1 receptor, *FEBS Lett.* 589(5) (2015) 659–665.
- [39] **T.P. Su**, The sigma-1 receptor chaperone as an inter-organelle signaling modulator, *Trends Pharmacol. Sci.* 31(12) (2010) 557–566.
- [40] **P. Sharma**, Endoplasmic reticulum protein targeting of phospholamban: a common role for an N-terminal di-arginine motif in ER retention?, *PLoS One.* 5 (7) (2010) e11496.
- [41] **M.E. Ganapathy**, Molecular and ligand-binding characterization of the sigma-receptor in



the Jurkat human T lymphocyte cell line, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 289(1) (1999) 251–260.

[42] **N. Shioda, K. Ishikawa, H. Tagashira, et al.**, Expression of a truncated form of the endoplasmic reticulum chaperone protein, sigma1 receptor, promotes mitochondrial energy depletion and apoptosis, *J. Biol. Chem.* 287 (28) (2012) 23318–23331.

[43] **Z. Wu, W.D. Bowen**, Role of sigma-1 receptor C-terminal segment in inositol 1,4,5-trisphosphate receptor activation: constitutive enhancement of calcium signaling in MCF-7 tumor cells, *J. Biol. Chem.* 283(42) (2008) 28198–28215.

[44] **J.L. Ortega-Roldan, F. Ossa, J.R. Schnell**, Characterization of the human sigma-1 receptor chaperone domain structure and binding immunoglobulin protein (BiP) interactions, *J. Biol. Chem.* 288(29) (2013) 21448–21457.

[45] **H. Yamamoto, R. Miura, T. Yamamoto, et al.**, Amino acid residues in the transmembrane domain of the type 1 sigma receptor critical for ligand binding, *FEBS Lett.* 445(1) (1999) 19–22.

[46] **A. Pal, A.R. Hajipour, D. Fontanilla, et al.**, Identification of regions of the sigma-1 receptor ligand binding site using a novel photoprobe, *Mol. Pharmacol.* 72(4) (2007) 921–933.

[47] **A. Pal, U.B. Chu, S. Ramachandran, et al.**, Juxtaposition of the steroid binding domain-like I and II regions constitutes a ligand binding site in the sigma-1 receptor, *J. Biol. Chem.* 283(28) (2008) 19646–19656.

[48] **L.W. Guo, A.R. Hajipour, M.L. Gavala, et al.**, Sulfhydryl-reactive, cleavable, and radioiodinatable benzophenone photoprobes for study of protein-protein interaction, *Bioconjug. Chem.* 16(3) (2005) 685–693.

[49] **Y. Chen, A.R. Hajipour, M.K. Sievert, et al.**, Characterization of the cocaine binding site on the sigma-1 receptor, *Biochemistry.* 46(11) (2007) 3532–3542.

[50] **D. Fontanilla, A.R. Hajipour, A. Pal, et al.**, Probing the steroid binding domain-like I (SBDLI) of the sigma-1 receptor binding site using N-substituted photoaffinity labels, *Biochemistry.* 47(27) (2008) 7205–7217.

[51] **E. Laurini, V.D. Col, M.G. Mamolo, et al.**, Homology model and docking-based virtual screening for ligands of the sigma 1 receptor, *ACS Med. Chem. Lett.* 2 (11) (2011) 834–839.

[52] **S. Brune, D. Schepmann, K.H. Klempnauer, et al.**, The sigma enigma: in vitro/in silico site-directed mutagenesis studies unveil sigma 1 receptor ligand binding, *Biochemistry.* 53(18) (2014) 2993–3003.

[53] **E. Laurini, D. Marson, V. Dal Col, et al.**, Another brick in the wall. Validation of the sigma1 receptor 3D model by computer-assisted design, synthesis, and activity of new sigma1 ligands, *Mol.*

*Pharm.* 9 (11) (2012) 3107–3126.

[54] **D. Zampieri, E. Laurini, L. Vio, et al.**, Improving selectivity preserving affinity: new piperidine-4-carboxamide derivatives as effective sigma-1-ligands, *Eur. J. Med. Chem.* 90 (2015) 797–808.

[55] **K.A. Gromek, F.P. Suchy, H.R. Meddaugh, et al.**, The oligomeric states of the purified sigma-1 receptor are stabilized by ligands, *J. Biol. Chem.* 289(29) (2014) 20333–20344.

[56] **U.B. Chu, S. Ramachandran, A.R. Hajipour, et al.**, Photoaffinity labeling of the sigma-1 receptor with N-[3-(4-nitrophenyl)propyl]-N-dodecylamine: evidence of receptor dimers, *Biochemistry.* 52(5) (2013) 859–868.

[57] **A.K. Mishra, T. Mavlyutov, D.R. Singh, et al.**, The sigma-1 receptors are present in monomeric and oligomeric forms in living cells in the presence and absence of ligands, *Biochem. J.* 466(2) (2015) 263–271.

[58] **J. Xu, H. Peng, J.T. Zhang**, Human multidrug transporter ABCG2, a target for sensitizing drug resistance in cancer chemotherapy, *Curr. Med. Chem.* 14(6) (2007) 689–701.

[59] **M.C. Overton, S.L. Chinault, K.J. Blumer**, Oligomerization, biogenesis, and signaling is promoted by a glycoporphin A-like dimerization motif in transmembrane domain 1 of a yeast G protein-coupled receptor, *J. Biol. Chem.* 278(49) (2003) 49369–49377.

[60] **E.J. Cobos, J.M. Entrena, F.R. Nieto, et al.**, Pharmacology and therapeutic potential of sigma1 receptor ligands, *Current Neuropharmacology.* 6(4) (2008) 344–366.

[61] **Z. Rogoz, G. Skuza**, Mechanism of synergistic action following co-treatment with pramipexole and fluoxetine or sertraline in the forced swimming test in rats, *Pharmacol Rep.* 58(4) (2006) 493–500.

[62] **F.P. Monnet, T. Maurice**, The sigma1 protein as a target for the non-genomic effects of neuro(active)steroids: molecular, physiological, and behavioral aspects, *J. Pharmacol Sci.* 100 (2) (2006) 93–118.

[63] **M. Martina, M.E. Turcotte, S. Halman, R. Bergeron**, The sigma-1 receptor modulates NMDA receptor synaptic transmission and plasticity via SK channels in rat hippocampus, *J. Physiol.* 578 (1) (2007) 143–157.

[64] **A. Al-Saif, F. Al-Mohanna, S. Bohlega**, A mutation in sigma-1 receptor causes juvenile amyotrophic lateral sclerosis, *Ann. Neurol.* 70 (6) (2011) 913–919.

[65] **T.A. Mavlyutov, M.L. Epstein, M.S. Huerta, et al.**, The sigma-1 receptor retards the propagation of ALS, *Program. Mo.* 346 (2012) 12/J11.

[66] **K.S. Park, D.P. Mohapatra, H. Misonou,**

**J.S. Trimmer**, Graded regulation of the Kv2.1 potassium channel by variable phosphorylation, *Science*. 313 (5789) (2006) 976–979.

[67] **V. Villard, J. Espallergues, E. Keller, et al.**, Anti-amnesic and neuroprotective potentials of the mixed muscarinic receptor/sigma-1 (sigma1) ligand ANAVEX2-73, a novel aminotetrahydrofuran derivative, *J. Psychopharmacol.* 25(8) (2011) 1101–1117.

[68] **K.L. Jansen, R.L. Faull, P. Storey, R.A. Leslie**, Loss of sigma binding sites in the CA1 area of the anterior hippocampus in Alzheimer's disease correlates with CA1 pyramidal cell loss, *Brain Res.* 623(2) (1993) 299–302.

[69] **S. Sun, H. Zhang, J. Liu, et al.**, Reduced synaptic STIM2 expression and impaired store-operated calcium entry cause destabilization of mature

spines in mutant presenilin mice, *Neuron*. 82(1) (2014) 79–93.

[70] **T. Dyhring, E.O. Nielsen, C. Sonesson, et al.**, The dopaminergic stabilizers pridopidine (ACR16) and (-)-OSU6162 display dopamine D(2) receptor antagonism and fast receptor dissociation properties, *European Journal of Pharmacology*. 628(1–3) (2010) 19–26.

[71] **Huntington Study Group, H.I.**, A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pridopidine in Huntington's disease, *Mov. Disord.* 28(10) (2013) 1407–1415.

[72] **J.P. Rung, E. Rung, L. Helgeson, et al.**, Effects of (-)-OSU6162 and ACR16 on motor activity in rats, indicating a unique mechanism of dopaminergic stabilization, *J. Neural Transm.* 115 (6) (2008) 899–908.

#### THE AUTHORS

##### **BOLSHAKOVA Anastasia V.**

*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University*  
29 Politechnicheskaya St., St. Petersburg, 195251, Russian Federation  
asya.bolshakova@gmail.com

##### **KUKANOVA Ekaterina O.**

*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University*  
29 Politechnicheskaya St., St. Petersburg, 195251, Russian Federation  
katena\_94@list.ru

##### **GAINULLINA Anastasiia N.**

*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University*  
29 Politechnicheskaya St., St. Petersburg, 195251, Russian Federation  
anastasiia.gainullina@gmail.com

##### **ZHEMKOV Vladimir A.**

*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University*  
29 Politechnicheskaya St., St. Petersburg, 195251, Russian Federation  
*B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute*  
PNPI, Gatchina, Leningrad district 188300, Russian Federation  
vladimirzhemkov.edu@gmail.com

##### **KORBAN Svetlana A.**

*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University*  
29 Politechnicheskaya St., St. Petersburg, 195251, Russian Federation  
*B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute*  
PNPI, Gatchina, Leningrad district 188300, Russian Federation  
sa\_korban@mail.ru

##### **BEZPROZVANNY Ilya B.**

*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University*  
29 Politechnicheskaya St., St. Petersburg, 195251, Russian Federation  
*Department of Physiology, University of Texas Southwestern Medical Center,*  
5323 Harry Hines Blvd., Dallas, Texas, 75390 USA  
mnlabspb@gmail.com