

Клеточные биомаркеры кальциевого дисбаланса при раке легкого (обзор литературы)

Т.С. Зубарева¹, К.А. Мельникова², С.С. Пещеренко², В.С. Решетняк²,
А.С. Панфилова¹, Г.М. Агафонов¹

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Институт биомедицинских систем и биотехнологий Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого

Cellular biomarkers of calcium imbalance in lung cancer (review)

T. Zubareva¹, K. Melnikova², S. Pesherenko², V. Reshetnyak²,
A. Panfilova¹, G. Agafonov¹

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

²Institute of Biomedical Systems and Biotechnology, Peter the Great
St. Petersburg Polytechnic University

© Коллектив авторов, 2025 г.

Резюме

В нормальных условиях концентрация кальция строго регулируется внутриклеточно и внеклеточно; он действует как универсальный вторичный посредник, регулирующий множество функциональных процессов, таких как мышечное сокращение, секреция гормонов, деление клеток, апоптоз и клеточная подвижность. Дисбаланс кальциевой сигнализации при раке легкого оказывает значительное влияние на ключевые молекулярные процессы, включая регуляцию активности кальциевых каналов, насосов, кальций-связывающих белков и митохондриальных регуляторов. Нарушение в этих системах способствует развитию опухолевого процесса, устойчивости к апоптозу и активации ангиогенеза, что делает молекулы этих сигнальных путей перспективными биомаркерами для диагностики, прогностической оценки, а также потенциальными мишенями для разработки новых лечебных подходов. Терапевтическое управление кальциевым балансом при раке легкого рассматривается как перспективная стратегия таргетной терапии.

Ключевые слова: внутриклеточный кальций, дисбаланс кальция, кальций-связывающие белки, рак

легкого, сигнальные молекулы, митохондриальная дисфункция, таргетная терапия

Summary

In normal physiology, calcium concentration is tightly regulated intracellularly and extracellularly; it acts as a versatile second messenger regulating many functional processes, such as muscle contraction, hormone secretion, cell division, apoptosis, and cell motility. Imbalance of calcium signaling in lung cancer has a significant impact on key molecular processes, including the regulation of calcium channels, pumps, calcium-binding proteins, and mitochondrial regulators. Disruption of these systems contributes to the development of the tumor process, resistance to apoptosis and activation of angiogenesis, which makes the molecules of these signaling pathways promising biomarkers for diagnostics, prognostic assessment, as well as potential targets for the development of new therapeutic approaches. Therapeutic management of calcium balance in lung cancer is considered as a promising strategy for targeted therapy.

Keywords: intracellular calcium, calcium imbalance, calcium-binding proteins, lung cancer, signaling molecules, mitochondrial dysfunction, targeted therapy

Роль кальция в клеточной физиологии и онкогенезе

Кальций (Ca^{2+}) участвует в регуляции таких клеточных процессов, как пролиферация, апоптоз, миграция, метаболизм и сигналинг [1]. В норме концентрация ионов Ca^{2+} строго регулируется такими органеллами, как эндоплазматический ретикулум (ЭПР), митохондрии и плазматическая мембрана с системой транспортеров. Основным резервуар кальция в клетке — это ЭПР, который регулирует высвобождение и поглощение Ca^{2+} посредством кальциевых насосов (SERCA) и кальциевых каналов (например, IP3-рецепторов).

Ион кальция (Ca^{2+}) играет ключевую роль в многочисленных внутриклеточных процессах. Его концентрация в норме очень строго регулируется: клетки поддерживают низкий уровень кальция в цитоплазме, сохраняя ионы в митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме или выводя их наружу [2]. Поддержание нормального уровня внутриклеточного кальция является критически важным для клеточного гомеостаза. Дисбаланс может стать причиной множества заболеваний и патологических состояний, а также ускорить старение клеток.

Нарушения в регуляции кальциевого гомеостаза могут привести к возникновению благоприятных условий для роста опухолей [3]. Так, повышение цитозольного уровня Ca^{2+} может стимулировать деление клеток и подавлять апоптоз, обеспечивая преимущества в выживании опухолевых клеток. Переполнение кальциевых запасов в ЭПР вызывает стресс, который запускает унифицированный ответ на неправильно свернутые белки (UPR), участвующие в регуляции опухолевого роста. Утрата контроля над кальциевой сигнализацией также может повышать инвазию опухолевых клеток в окружающие ткани.

Кальциевый дисбаланс

Кальций является одним из главных вторичных мессенджеров в клетке. Изменения его концентрации и локализации в клетке приводит к нарушению сигнальных путей, кальциевому стрессу, митохондриальной дисфункции, окислительному стрессу, активации апоптоза и некроза, нарушению функционирования клеточного скелета.

Кальциевый дисбаланс затрагивает и множество внутриклеточных процессов, критичных для прогрессии опухолевого роста в легком [4]. Повышенный внутриклеточный уровень кальция подавляет пути апоптоза через активацию факторов выживания, таких как Bcl-2. Повышенная подвижность кальциевых каналов на поверхности клетки способствует ремоделированию цитоскелета, что облегчает миграцию и инвазию

опухолевых клеток. Опосредованный кальцием сигналинг стимулирует ангиогенез опухоли, путем стимуляции VEGF и других ростовых факторов. Изменение кальциевых потоков повышает резистентность раковых клеток к химио- и радиотерапии, так как затрудняется индукция клеточной гибели.

Кальциевый дисбаланс является ключевым биологическим процессом, который играет важную роль в прогрессии рака легкого [5]. В нормальных условиях концентрация кальция строго регулируется внутриклеточно и внеклеточно; он действует как универсальный вторичный посредник, регулирующий множество функциональных процессов, таких как мышечное сокращение, секреция гормонов, деление клеток, апоптоз и клеточная подвижность. Однако при опухолеобразовании в легком наблюдаются значительные нарушения в гомеостазе и сигнальных путях кальция, что способствует опухолевой прогрессии, выживанию клеток опухолевого клона, инвазии и метастазированию.

Кальциевый дисбаланс при раке легкого затрагивает множество молекулярных мишеней, включая кальциевые каналы, насосы, Ca-связывающие белки и митохондриальные регуляторы. Поэтому кальциевый дисбаланс является ключевым аспектом патофизиологии рака легкого. А сигнальные молекулы, связанные с кальциевым дисбалансом, становятся важными клеточными биомаркерами для диагностики, прогноза и разработки новых стратегий в лечении рака легкого.

Изменения в эндоплазматическом ретикулуме и SOCE

Эндоплазматический ретикулум (ЭПР) представляет собой главный резервуар кальция в клетках. А такие протеины, как STIM1 (stromal interaction molecule 1) и Orai1 (calcium release-activated calcium modulator 1), которые связывают ЭПР с клеточной мембраной, играют важную роль в процессе SOCE (store-operated calcium entry) — механизме регуляции уровня кальция в клетках. При снижении концентрации кальция в ЭПР происходит приток кальция через каналы плазматической мембраны (кальциевый вход, активированный истощением запасов). Установлено, что гиперактивация STIM1 и Orai1 при раке легкого может быть связана с усилением инвазии и миграции раковых клеток. В условиях повышенных метаболических нагрузок (например, быстрой пролиферации опухолевых клеток) происходит нарушение функции ЭПР, возникает так называемый стресс ЭПР. Это состояние запускает каскад реакций, известных как унифицированный ответ на неправильно свернутые белки (UPR) [6]. В этом процессе участвуют такие сенсорные белки, как PERK (Protein kinase R-like ER kinase), IRE1 (Inositol-requiring enzyme 1), ATF6 (Activating transcription factor 6).

Дисфункция кальциевого обмена между ЭПР и цитозолем также может увеличивать стресс ЭПР и активировать программы выживания раковых клеток. В умеренных условиях стресс ЭПР помогает клеткам выживать, адаптируясь к стрессу за счет усиления свертывания белков, активации аутофагии и подавления апоптоза. При чрезмерном стрессе ЭПР может активироваться апоптоз через путь PERK/CHOP [7].

Кальций-связывающие белки

Кальций-связывающие белки являются медиаторами и регуляторами кальциевой сигнализации. Они тесно взаимодействуют с ЭПР, влияя на поведение опухолевых клеток. Среди них можно выделить два ключевых типа:

- белки, участвующие в краткосрочной регуляции кальциевой сигнализации (например, кальмодулин): они активируют ферменты, ионные каналы и транскрипционные факторы;
- белки, участвующие в долговременной защите от токсического действия кальция, такие как парвальбумин и саркоплазматический ретикулярный белок кальретикулин.

Кальмодулин (Calmodulin, CaM): является ключевым регулятором кальциевого гомеостаза, опосредуя взаимодействие с важнейшими компонентами системы кальциевого обмена (рис. 1). Кальмодулин является наиболее известным кальций-связывающим белком и детектирован во всех эукариотических организмах.

Связываясь с потенциал-зависимыми кальциевыми каналами, он модулирует их функциональную активность. При повышении внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} кальмодулин способен инициировать ингибирование данных каналов, что служит механизмом предотвращения избыточного поступления кальция в клетку. Этот процесс известен как кальций-зависимая инактивация [8].

Кальмодулин — это универсальный кальций-связывающий белок, который регулирует множество протеинкиназ (например, CaMK и MLCK), связанных с клеточной миграцией и инвазией в опухолях. Его гиперактивация ассоциирована с прогрессией рака легкого. Неправильная активация сигнальных путей, таких как кальциевый/кальмодулин-зависимый белковый киназный путь (CaMK), влияет на выживание опухолевых клеток, ангиогенез и инвазию тканей.

Комплекс Ca^{2+} /кальмодулин оказывает регуляторное воздействие на активность плазматической Ca^{2+} -АТФазы (PMCA) и саркоплазматической/эндоплазматической Ca^{2+} -АТФазы (SERCA), способствуя их активации. Эти ферменты играют ключевую роль в транспортировке ионов кальция из цитоплазмы, что также позволяет поддерживать низкую внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} и обеспечивает гомеостаз кальция в клетке [9]. Кроме того, этот молекулярный комплекс активирует протеинкиназы — ферменты, которые добавляют фосфатные группы к другим белкам, то есть фосфорилирует их, что изменяет активность этих белков. Данный процесс является ключевым механизмом регуляции многих клеточных процессов [10]. Помимо участия в регуляции процессов фосфорилирования, комплекс Ca^{2+} /кальмодулин также принимает участие в модуляции активности фосфатаз — ферментов, осуществляющих каталитическое удаление фосфатных групп с белковых молекул, тем самым инициируя процесс дефосфорилирования [11, 12].

Комплекс Ca^{2+} /кальмодулин играет важную роль в регуляции метаболизма циклических нуклеотидов, таких как цАМФ и цГМФ, выполняющих функцию ключевых сигнальных молекул. Его воздействие реализуется через модуляцию активности определенных ферментов, включая: фосфодиэстеразу, ускоряющую гидролиз циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ), что приводит к снижению их концентрации; аденилатциклазу, катализирующую процесс синтеза цАМФ из АТФ; и NO-синтазу, обеспечивающую образование

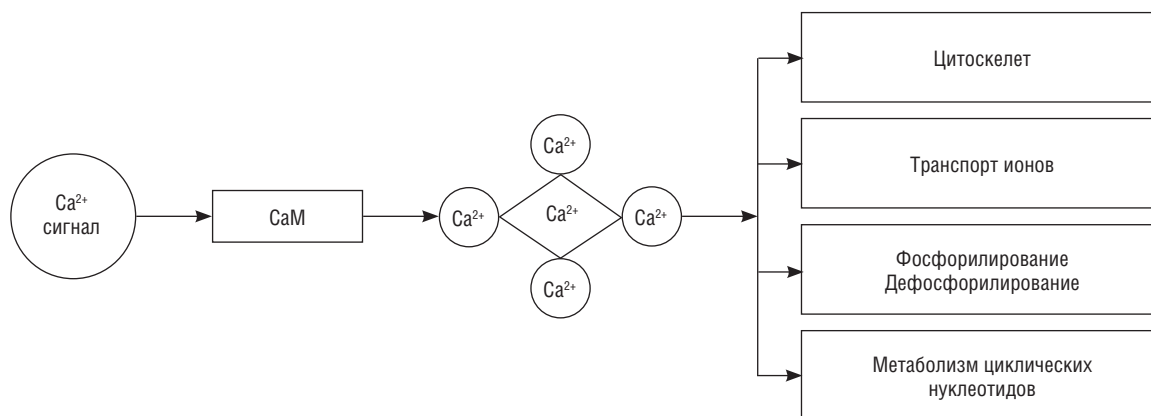


Рис. 1. Схема участия белка кальмодулина (CaM) в передаче сигнала Ca^{2+} и регуляции внутриклеточных процессов

оксида азота (NO), который участвует в межклеточной и внутриклеточной сигнализации [13]. Кальмодулин играет важную роль в передаче сигналов, регулирующих клеточный цикл, пролиферацию и выживание клеток. В нормальных условиях эти процессы находятся под строгим контролем, предотвращающим неконтролируемое клеточное деление. Однако сбои в регуляции кальмодулина могут способствовать выживанию опухолевых клеток и стимулировать их неконтролируемый рост, что способствует прогрессированию опухолевого процесса [14]. Кальмодулин (CaM) также способен инициировать активацию онкогенов Ras и Raf, которые являются ключевыми регуляторами процессов клеточной пролиферации. Дисрегуляция этих сигнальных путей, опосредованная CaM, может быть значимым фактором в инициировании и прогрессии опухолевого роста [15].

Установлено также, что кальмодулин играет роль в активации сигнального пути Hippo (Salvador-Warts-Hippo (SWH) pathway). Этот сигнальный путь осуществляет регуляцию размеров органов через модуляцию процессов клеточной пролиферации и апоптоза. В исследованиях *in vitro* установлено, что кальмодулин связывается с большой супрессорной киназой опухолей (LATS1) и YES-ассоциированным белком (YAP1), которые, в свою очередь, влияют на работу Hippo пути [16].

В онкогенезе кальмодулин играет двойственную роль. С одной стороны, он может активировать онкогены, такие как Ras и Raf, через кальций-зависимую модуляцию сигнальных путей. Например, комплекс Ca^{2+} /CaM стимулирует Ras, что приводит к активации пути MAPK/ERK, способствующего пролиферации клеток. С другой стороны, кальмодулин участвует в регуляции пути Hippo, связываясь с киназой LATS1 и способствуя ее активации. Это подавляет активность транскрипционного коактиватора YAP1, что в нормальной физиологии ограничивает рост клеток. Однако при нарушении регуляции кальмодулина активность YAP1 может увеличиваться, что способствует опухолевому росту [16]. Повышенная экспрессия кальмодулина наблюдается при многих типах рака, что делает его потенциальным интегральным биомаркером для диагностики и прогноза. Кроме того, ингибиторы кальмодулина рассматриваются как потенциальные противоопухолевые агенты, способные подавлять пролиферацию и индуцировать апоптоз в раковых клетках [17]. Повышенная экспрессия кальмодулина отмечена при различных типах рака, где она коррелировала с плохим прогнозом [14, 18].

Регуляция кальция также включает участие не только кальциевых сенсоров, таких как кальмодулин, но и связанных с ним других кальций-связывающих белков. При раке легкого кальмодулин и связанные с ним протеины (например, кальциневрин или кальдесмон) могут быть гиперактивированы, что приводит к

активации пролиферативных сигнальных путей, таких как путь Ras/MAPK или PI3K/Akt. Это способствует росту опухоли, антиапоптотической защите и метаболической адаптации клеток в неблагоприятных условиях.

Кальдесмон (Caldesmon, CaD) — это полифункциональный актин-, миозин- и кальмодулин-связывающий белок, играющий ключевую роль в регуляции динамики цитоскелета. В нормальных условиях кальдесмон выполняет антиинвазивную функцию, ограничивая подвижность клеток за счет стабилизации актинового цитоскелета. Однако при развитии злокачественных новообразований уровень кальдесмона часто снижается, что приводит к дестабилизации цитоскелета, повышению клеточной пластичности и увеличению способности к миграции и инвазии — ключевым признакам метастазирования [19].

Кальдесмон связывается с актиновыми филаментами и миозином, регулируя их взаимодействие. В гладких мышцах он ингибирует актомиозиновую АТФазу, что способствует расслаблению. В немышечных клетках кальдесмон стабилизирует актиновые филаменты, влияя на клеточную форму и подвижность [20].

Повышенная экспрессия кальдесмона была связана с увеличением пролиферативной активности раковых клеток и снижением апоптотического ответа. Это может способствовать росту опухоли и ее устойчивости к химиотерапевтическим препаратам. Кальдесмон может влиять на устойчивость раковых клеток к химиотерапии через регуляцию апоптоза. Например, он может взаимодействовать с белками семейства Bcl-2, регулируя митохондриальный путь апоптоза [21].

Кальдесмон также участвует в процессе ангиогенеза — образовании новых кровеносных сосудов, необходимом для роста и прогрессирования опухоли. Исследования показывают, что он стимулирует секрецию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), тем самым создавая благоприятные условия для васкуляризации опухолевой ткани [22]. Это делает кальдесмон потенциальным участником опухолевой микросреды и координатором взаимодействий между опухолевыми и стромальными клетками. Повышенная экспрессия кальдесмона коррелирует с агрессивностью ряда опухолей и неблагоприятным прогнозом, что позволяет рассматривать его как потенциальный биомаркер метастатической активности [23].

Кальмодулин (CaM) и кальдесмон (CaD) представляют собой ключевые белки, участвующие в регуляции динамики цитоскелета и клеточных процессов, зависящих от уровня внутриклеточного кальция. Их взаимодействие основано на кальций-зависимых механизмах: при повышении концентрации ионов Ca^{2+} кальмодулин изменяет свою конформацию, что позволяет ему связываться с кальдесмоном [24]. Этот механизм лежит в основе модуляции активности кальдесмона и его



Рис. 2. Механизм контроля активности кальдесмона (CaD) с помощью кальций-связывающего белка кальмодулина (CaM)

способности взаимодействовать с актиновыми филаментами и миозином (рис. 2).

Связь кальмодулина с кальдесмоном играет важную роль в поддержании стабильности актинового цитоскелета, что критично для контроля формы клетки, ее адгезии и подвижности [25]. Нарушение этого взаимодействия может привести к дестабилизации цитоскелета, увеличению клеточной пластичности и активации механизмов, лежащих в основе инвазивного поведения раковых клеток.

Каналы и транспортеры кальция

Кальциевые каналы, насосы и обменники, которые контролируют прохождение ионов кальция через клеточные мембраны, также являются важными участниками в патогенезе рака легкого. Белки ORA11 и STIM1 играют ключевую роль в механизме поступления кальция, вызванного истощением внутриклеточных запасов (SOCE, store-operated calcium entry) [26]. При злокачественных новообразованиях легкого обнаруживается повышенная активность этих белков, которая коррелирует с ускоренной пролиферацией и повышенной миграционной способностью опухолевых клеток. Кальциевые каналы семейства TRP (Transient Receptor Potential: TRPC, TRPV, TRPM) представляют собой трансмембранные рецепторы, регулируемые мембранным потенциалом, которые играют ключевую роль в контроле гомеостаза внутриклеточного кальция. Эффекты этих ионных структур в раковых клетках могут вызывать протективные механизмы против апоптоза и тем самым способствовать устойчивости к апоптотическим сигналам. Каналы TRPV6 и TRPM7 считаются ключевыми регуляторами кальциевого гомеостаза, нарушенного при раке легкого. Эти каналы участвуют в усилении кальциевого входа в клетки, что, в свою очередь, поддерживает их пролиферацию и способность к метастазированию. В частности, гиперэкспрессия канала TRPV6 нередко наблюдается при недифференцированных формах немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), что подчеркивает его потенци-

альную значимость в патогенезе данного заболевания. Пуринергические P2X-рецепторы представляют собой ионные каналы, активация которых аденозинтрифосфатом (АТФ) приводит к повышению концентрации внутриклеточного кальция. Предполагается, что это один из основных механизмов прогрессии опухоли [27]. В клетках рака легкого наблюдаются изменения в функциональной активности и таких плазматических мембранных кальциевых насосов, как PMCA, которые являются ключевыми регуляторами гомеостаза кальция, предотвращающими его избыточное накопление в цитоплазме. Нарушение функционирования этих насосов приводит к дестабилизации кальциевых сигнальных путей, что способствует поддержанию пролиферативного потенциала опухолевых клеток, их устойчивости к апоптозу и адаптации к неблагоприятным условиям микроокружения [28].

Сарко/эндоплазматические кальциевые АТФазы (SERCA)

Кальциевые насосы ЭПР, таких как SERCA (Ca-зависимая АТФаза), регулируют баланс кальция между цитозолем и эндоплазматическим ретикуломом. Нарушение этой внутриклеточной кальциевой сигнализации может активировать пролиферативные и антиапоптотические пути. Так, дисфункция SERCA влияет на запасы кальция внутри клетки [29]. В раковых клетках наблюдается снижение активности SERCA, что приводит как к редистрибуции кальция из ЭПР, так и к длительному повышению цитоплазматических уровней Ca^{2+} . Это, в свою очередь, способствует активации антиапоптотических путей и поддержанию гликолитического метаболизма и развитию кальциевого стресса, характерного для опухолевого роста [30].

Кальциевый дисбаланс, связанный с дисфункцией SERCA3, способен усиливать миграцию и инвазивные свойства раковых клеток легкого. Это связано с активацией кальций-зависимых протеаз (например, кальпаинов) и реорганизацией цитоскелета, что облегчает движение клеток и способствует образованию

метастазов. SERCA участвует в регуляции потока кальция, который необходим для активации различных транскрипционных факторов, ответственных за рост и метастазирование. Например, кальций может активировать такие факторы, как NFAT (Nuclear Factor of Activated T-cells) и AP-1, что ведет к активации генов, способствующих опухолевому росту и метастазированию [31]. Увеличение уровня кальция в цитозоле, вызванное снижением активности SERCA, может активировать эти сигнальные каскады, способствуя тем самым прогрессии опухоли.

SERCA также может влиять на метаболизм опухолевых клеток. Изменения в клеточном метаболизме, такие как переход на анаэробный гликолиз (эффект Варбурга), могут быть связаны с изменениями в наполнении кальция через SERCA. Таким образом, неправильная регуляция кальция может поддерживать агрессивные метаболические свойства опухоли, что особенно критично для метастазирующих клеток.

Митохондриальные кальциевые эффекторные белки

Роль митохондрий заключается не только в обеспечении энергетической функции, дыхании и синтезе АТФ, они также участвуют в различных метаболических путях, регулируют апоптоз и поддерживают баланс кальция в клетке [32].

Митохондрии играют центральную роль в регуляции клеточного метаболизма и апоптоза через контролируемое поглощение кальция. При раке легкого нарушения активности системы MCU (митохондриальный кальциевый унипортёр) могут приводить к повышению митохондриального кальция, что влияет на метаболическое перепрограммирование клеток и блокировку проапоптотических процессов, таких как активация каспаз. Перегрузка кальцием может вызывать митохондриальный стресс, что, в свою очередь, ведет к лекарственной устойчивости.

В опухолевых клетках легкого кальциевые потоки между ЭПР и митохондриями через митохондриально-ассоциированные мембраны (МММ) существенно изменены. Этот дисбаланс защищает клетки от энергетического истощения и препятствует запуску апоптоза, даже при условиях, которые для нормальных клеток могли бы быть летальными. Митохондриальные унипортеры кальция (MCU), которые регулируют транспорт Ca^{2+} в митохондрии, часто оказываются гиперактивными в раковых клетках, что способствует усиленному синтезу АТФ и росту опухоли.

Митохондриальный кальциевый унипортёр (MKU) представляет собой канал, который отвечает за транспорт кальция внутрь митохондрий и состоит из нескольких субъединиц: MCU (основная поровая

субъединица), EMRE (обеспечивает стабилизацию комплекса), а также регуляторных белков MICU1 и MICU2. Транспорт осуществляется по электрохимическому градиенту, при этом канал избирательно пропускает только ионы кальция. Белки MICU1, MICU2 регулируют активность канала в зависимости от относительной концентрации кальция в цитозоле. MICU1 предотвращает избыточное поглощение кальция при низких концентрациях, тогда как MICU2 способствует активации канала при повышении уровня кальция. Нарушение работы MKU или его регуляторов приводит к дисбалансу кальция, что может способствовать развитию рака легкого. Например, повышенное поглощение кальция через MKU может увеличивать выработку митохондриальных активных форм кислорода (АФК) [33].

Повышенная экспрессия митохондриальных кальциевых унипортеров (MCU) может поддерживать энергетический метаболизм опухолевых клеток, подавляя апоптоз. Нарушения метаболизма кальция в митохондриях вызывают устойчивость раковых клеток к апоптозу и повышают их выживаемость.

Согласно исследованиям, ЭПР, который играет важную роль в депонировании и гомеостазе кальция, и митохондрии контактируют друг с другом через специализированные структуры, называемые митохондриально-ассоциированными мембранами (МММ). Контакт между ЭПР и митохондриями играет важную роль в передаче кальциевых сигналов. Нарушение этих сигналов в опухолевых клетках способствует изменению энергетического метаболизма, что увеличивает выживаемость опухолей. МММ обеспечивает обмен кальция и другими молекулами между органеллами, что необходимо для поддержания внутриклеточного гомеостаза (рис. 3).

Эти структуры участвуют в таких функциях, как метаболизм и транспорт липидов, динамика митохондрий (деление и слияние), регуляции воспаления, а также апоптоз и аутофагия. Кальций поступает в митохондрии из ЭПР в местах контакта органелл, что приводит к сужению внутренней мембраны митохондрии еще до появления белка DRP1, необходимого для деления митохондрии. Однако структурные или функциональные нарушения в МММ часто приводят к сбоям во внутриклеточном гомеостазе кальция. Дисбаланс кальция может привести к аномальной физиологической активности, что оказывает значительное влияние на поведение раковых клеток, в частности на их способность избегать апоптоза. Кроме того, некоторые заболевания могут нарушать внутриклеточный гомеостаз кальция, изменяя структуру МММ в клетках [32, 34, 35].

Митохондрии постоянно подвергаются циклам слияния и деления. Слияние митохондрий обеспечивает передачу продуктов генов между митохондриями, что способствует оптимальному функционированию клеток, особенно в условиях метаболического стресса

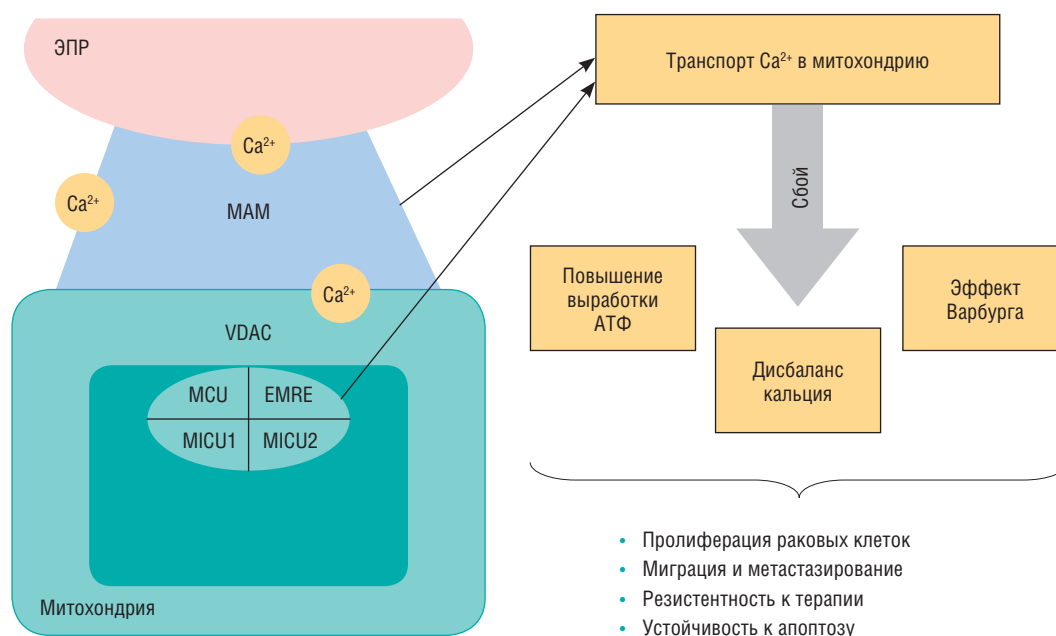


Рис. 3. Молекулярные механизмы кальциевого дисбаланса в митохондриях и его влияние на функции клетки

и воздействия окружающей среды. Белки MFN1 и MFN2 способствуют слиянию внешней мембраны митохондрий. Также MFN2 локализуется на поверхности эндоплазматической сети, обеспечивая поступление кальция в митохондрии. Слияние внутренней митохондриальной мембраны опосредуется белком OPA1.

Митохондриальное деление представляет собой процесс, в ходе которого происходит разделение митохондрии на две дочерние митохондрии. Фрагментация митохондрий DRP1-зависимым образом является необходимым условием для эффективного удаления поврежденных митохондрий с помощью митофагии [32, 36].

При раке легкого наблюдается усиленное деление митохондрий и сниженное слияние, что способствует выживанию раковых клеток, их миграции и инвазии. Нарушение митохондриальной динамики также коррелирует с метастазированием и устойчивостью к проводимому лечению.

Повышение уровня кальция в митохондриях в нормальных клетках приводит к дисфункции и последующему апоптозу. VDAC взаимодействует с Bax и Bak, образуя большую пору, и инициирует высвобождение цитохрома C и активации каспаз. Однако при раке легкого этот механизм часто нарушен за счет сверхэкспрессии белков, которые выводят кальций из митохондрий или подавления белков, которые способствуют проникновению кальция. Раковые клетки могут обойти механизм апоптоза, накапливая избыток кальция в митохондриях, тем самым способствуя своей дальнейшей пролиферации [35, 37]. Характерной особенностью опухолевых клеток является метаболическое перепрограммирование, при котором клетки адаптируют свой метаболизм

для удовлетворения трех ключевых потребностей, необходимых для их активного деления: стимуляция ускоренного производства АТФ для поддержания энергетического баланса, обеспечение клетки метаболитами предшественниками, необходимыми для интенсивного биосинтеза макромолекул и сохранение оптимального окислительно-восстановительного состояния, необходимого для нормального функционирования клетки [38].

Таким образом, ключевые процессы митохондриального гомеостаза в опухолевых клетках подвергаются значительным изменениям: происходит перепрограммирование клеточного дыхания с окислительного фосфорилирования на аэробный гликолиз, что известно как эффект Варбурга. Нарушение митохондриального биогенеза и окислительно-восстановительной системы способствует увеличению продукции активных форм кислорода (АФК) и свободных радикалов. Динамика митохондрий, выраженная в циклах деления и слияния, играет важную роль в поддержании клеточного гомеостаза. Слияние митохондрий обеспечивает усиление выработки энергии в пролиферирующих клетках за счет окислительного фосфорилирования, тогда как процессы деления необходимы для устранения поврежденных участков митохондриальной сети и активации апоптоза. Нарушение кальциевого гомеостаза дополнительно усиливает метаболическое перепрограммирование, увеличивая выработку активных форм кислорода (АФК) и изменяя активность ключевых ферментов, участвующих в метаболизме [33, 39].

При раке легкого экспрессия ряда митохондриальных белков подвергается существенным изменениям, что оказывает прямое влияние на прогрессию

заболевания. В частности, повышенная экспрессия переносчика наружной мембраны митохондрий (VDAC) коррелирует с повышенной метастатической активностью опухолевых клеток и их устойчивостью к противораковой терапии. Нарушение функции митохондриальной кальциевой унипортной системы (MCU) способствует развитию кальциевого дисбаланса и усилению продукции активных форм кислорода (АФК), что, в свою очередь, стимулирует пролиферацию и выживаемость опухолевых клеток. Кроме того, повреждение структуры и функций межорганельных контактов эндоплазматического ретикулума и митохондрий (ММ) углубляет дисбаланс кальция, провоцируя метаболическое перепрограммирование, включая усиление аэробного гликолиза (эффект Варбурга), и формирует резистентность клеток к апоптозу. Такие изменения играют центральную роль в патофизиологии злокачественных новообразований, способствуя их прогрессии и снижению эффективности терапии.

Роль кальциевого дисбаланса в резистентности к лечению

Кальций вовлечен в регуляцию клеточного цикла путем активации кальциевых/кальмодулин-зависимых киназ, что играет ключевую роль в синтезе ДНК и делении клеток. Кальций активирует различные сигнальные каскады, которые способствуют клеточному делению. Так, повышение концентрации Ca^{2+} в цитозоле активирует специфические белки, такие как CaMKII, которые фосфорилируют мишени, способствуя переходу клеток в S-фазу для синтеза ДНК [40]. Кальций также участвует в контроле качества клеток, влияя на репарацию ДНК и общую регуляцию клеточного цикла. Нарушения в сигнальных путях, связанных с кальцием, могут привести к активизации опухолевого процесса. Кроме того, кальций взаимодействует с другими молекулами, такими как гормоны и цитокины, что изменяет его уровень и влияет на клеточное деление, обеспечивая интеграцию множества клеточных процессов.

Кальциевый дисбаланс способствует и формированию лекарственной устойчивости при раке легкого. Например, снижение уровня внутриклеточного Ca^{2+} или его неправильное перераспределение между органеллами (митохондриями, ЭПР) может подавлять активацию каспаз и препятствовать апоптозу в ответ на химиотерапию. С другой стороны, накопление кальция в митохондриях до критического уровня может способствовать запуску некрозоподобной клеточной гибели, что иногда бывает свойственно более прогрессивным стадиям рака. Некоторые биомаркеры, такие как повышенная экспрессия TRPV каналов или MCU,

связаны с устойчивостью к платиновым препаратам и ингибиторам тирозинкиназы [41].

Потенциальные терапевтические стратегии

Лекарственное воздействие с целью регуляции кальциевого баланса при раке легкого рассматривается как перспективная стратегия таргетной терапии. Потенциальными мишенями для подавления роста опухоли и предотвращения метастазирования являются ингибиторы кальциевых каналов (например, TRPV или Cav-каналов) и модуляторы кальциевых насосов [42, 43]. Применение специфических ингибиторов TRP-каналов и L-типа кальциевых каналов может помочь снизить пролиферацию клеток и их миграционную способность [44]. Ингибиторы кальциневрина могут подавлять транскрипционную активность NFAT, снижая опухолевый ангиогенез и метастазирование. Модуляция кальциевых сигнальных путей, включая использование ингибиторов IP3-рецепторов или агентов, индуцирующих высвобождение кальция из эндоплазматического ретикулума, представляет собой перспективный подход для подавления процессов пролиферации опухолевых клеток. Стабилизация кальциевого баланса в митохондриях и ЭПР, является благоприятным базисом для усиления цитотоксической эффективности химиотерапии и таргетных препаратов [45]. Терапии, направленные на восстановление нормальной функции SERCA и ингибирование ММ, могут активировать апоптоз в раковых клетках [46]. Применение фармакологических агентов, модулирующих активность SERCA-белков, обеспечивает возможность восстановления кальциевого равновесия в клетках, что потенциально может усиливать чувствительность опухолевых клеток к химиотерапевтическим агентам и индуцировать их апоптоз [47].

Заключение

Дисбаланс кальциевой сигнализации при раке легкого оказывает значительное влияние на ключевые молекулярные процессы, включая регуляцию активности кальциевых каналов, насосов, кальций-связывающих белков и митохондриальных регуляторов. Нарушение в этих системах способствует развитию опухолевого процесса, устойчивости к апоптозу и активации ангиогенеза, что делает молекулы этих сигнальных путей перспективными биомаркерами для диагностики, прогностической оценки, а также потенциальными мишенями для разработки новых терапевтических подходов. Исследование специфики кальциевой сигнализации представляется крайне важным для углубленного понимания патогенеза рака легкого и создания эффективных стратегий его лечения.

Список литературы

1. Clapham D.E. Calcium signaling. *Cell*. 2007. T. 131 (6): 1047–1058. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.028.
2. Sukumaran P. et al. Calcium signaling regulates autophagy and apoptosis. *Cells*. 2021; 10 (8): 2125. doi: 10.3390/cells10082125.
3. Sarode G.S., Sarode S.C., Patil S. Multifaceted Role of Calcium in Cancer. *Journal of Contemporary Dental Practice*. 2017; 18 (1): 1–2. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1978.
4. Patergnani S. et al. Various aspects of calcium signaling in the regulation of apoptosis, autophagy, cell proliferation, and cancer. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21 (21): 8323. doi: 10.3390/ijms21218323.
5. Bantsimba-Malanda C., Ahidouch A., Rodat-Despoix L., Ouadid-Ahidouch H. Calcium signal modulation in breast cancer aggressiveness. *Cell Calcium* 2023; 113: 102760. (2). doi: 10.1016/j.ceca.2023.102760.
6. Pontisso I. et al. A journey in UPR modelling. *Biology of the Cell*. 2023; 115 (4): 2200111. doi: 10.1111/boc.202200111.
7. Wang Y. et al. PERK/CHOP contributes to the CGK733-induced vesicular calcium sequestration which is accompanied by non-apoptotic cell death. *Oncotarget*. 2015; 6 (28): 25252. doi: 10.18632/oncotarget.4487.
8. Morales D., Hermosilla T., Varela D. Calcium-dependent inactivation controls cardiac L-type Ca^{2+} currents under β -adrenergic stimulation. *Journal of General Physiology*. 2019; 151 (6): 786–797. doi: 10.1085/jgp.201812236.
9. Boczek T. et al. Crosstalk among calcium ATPases: PMCA, SERCA and SPCA in mental diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (6): 2785. doi: 10.3390/ijms22062785.
10. Ulengin-Talkish I., Cyert M.S. A cellular atlas of calcineurin signaling. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2023; 1870 (1): 119366. doi: 10.1016/j.bbamcr.2022.119366.
11. Klee C. B. Concerted regulation of protein phosphorylation and dephosphorylation by calmodulin. *Neurochemical research*. 1991; 16: 1059–1065. doi: 10.1007/BF00965851
12. Villalobo A., Berchtold M. W. The role of calmodulin in tumor cell migration, invasiveness, and metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21 (3): 765. doi: 10.3390/ijms21030765
13. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *European heart journal*. 2012; 33 (7): 829–837. doi: 10.1093/eurheartj/ehs304.
14. Cui C., Merritt R., Fu L., Pan Z. Targeting calcium signaling in cancer therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2017; 7(1): 3–17. (23). doi: 10.1016/j.apsb.2016.11.001.
15. Agell N. et al. Modulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by Ca^{2+} , and calmodulin. *Cellular signalling*. 2002; 14 (8): 649–654. doi: 10.1016/s0898-6568(02)00007-4.
16. Thines L. et al. Calmodulin activates the Hippo signaling pathway by promoting LATS1 kinase-mediated inhibitory phosphorylation of the transcriptional coactivator YAP. *Journal of Biological Chemistry* 2022; 298 (5): 101839. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101839.
17. Kim M. et al. YAP1 and PRDM14 converge to promote cell survival and tumorigenesis. *Developmental cell* 2022; 57 (2): 212–227. e8. doi: 10.1016/j.devcel.2021.12.006.
18. Yang J., Li S., Wang J., Liu G., Zhang C., Li X., Liu X. Calmodulin 2 expression is associated with poor prognosis in breast cancer. *Pathology Research and Practice*. 2024; 258: 155326. doi: 10.1016/j.prp.2024.155326.
19. Kim K.H., Yeo S.G., Kim W.K. et al. Up-regulated expression of I-caldesmon associated with malignancy of colorectal cancer. *BMC Cancer* 2012; 12: 601. doi: 10.1186/1471-2407-12-601.
20. Pütz S., Barthel L.S., Frohn M., Metzler D., Barham M., Prymachuk G., Trunschke O., Lubomirov L.T., Hescheler J., Chalovich J.M., Neiss W.F., Koch M., Schroeter M.M., Pfister G. Caldesmon ablation in mice causes umbilical herniation and alters contractility of fetal urinary bladder smooth muscle. *Journal of General Physiology* 2021; 153 (7): e202012776. (26). doi: 10.1085/jgp.202012776.
21. Lee M.S., Lee J., Kim J.H., Kim W.T., Kim W.J., Ahn H., Park J. Overexpression of caldesmon is associated with tumor progression in patients with primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Oncotarget* 2015; 6 (37): 40370–40384. doi: 10.18632/oncotarget.5458.
22. Cheng Q., Tang A., Wang Z., Fang N., Zhang Z., Zhang L., Li C., Zeng Y. CALD1 Modulates Gliomas Progression via Facilitating Tumor Angiogenesis. *Cancers* 2021; 13 (11): 2705. doi: 10.3390/cancers13112705.
23. Hou Q., Tan H.T., Lim K.H., Lim T.K., Khoo A., Tan I.B., Yeoh K.G., Chung M.C. Identification and functional validation of caldesmon as a potential gastric cancer metastasis-associated protein. *Journal of Proteome Research* 2013; 12 (2): 980–990. doi: 10.1021/pr3010259.
24. O'Day D.H., Taylor R.J., Myre M.A. Calmodulin and Calmodulin Binding Proteins in Dictyostelium: A Primer. *International Journal of Molecular Sciences* 2020; 21 (4): 1210. (34). doi: 10.3390/ijms21041210
25. Permyakov S.E., Permyakov E.A., Uversky V.N. Intrinsically disordered caldesmon binds calmodulin via the «buttons on a string» mechanism. *Peer J*. 2015; 3: e1265. doi: 10.7717/peerj.1265.
26. Xie J. et al. SOCE and cancer: Recent progress and new perspectives. *International journal of cancer* 2016; 138 (9): 2067–2077. doi: 10.1002/ijc.29840.
27. O'Reilly D., Buchanan P. Calcium channels and cancer stem cells. *Cell Calcium* 2019; 81: 21–28. doi: 10.1016/j.ceca.2019.05.006.
28. Langthaler S. et al. The bioelectric mechanisms of local calcium dynamics in cancer cell proliferation: an extension of the A549 in silico cell model. *Frontiers in Molecular Biosciences* 2024; 11: 1394398. doi: 10.3389/fmolb.2024.1394398.
29. Chemaly E.R., Troncone L., Lebeche D. SERCA control of cell death and survival. *Cell calcium*. 2018; 69: 46–61. doi: 10.1016/j.ceca.2017.07.001.
30. Christodoulou P. et al. Altered SERCA expression in breast cancer. *Medicina*. 2021; 57 (10): 1074. doi: 10.3390/medicina57101074
31. Cui C. et al. Targeting calcium signaling in cancer therapy. *Acta pharmaceutica sinica B*. 2017; 7 (1): 3–17. doi: 10.1016/j.apsb.2016.11.001.
32. Adebayo M. et al. Mitochondrial fusion and fission: The fine-tune balance for cellular homeostasis. *The FASEB Journal*. 2021; 35 (6): e21620. doi: 10.1096/fj.202100067R.
33. Garbincius J.F., Elrod J.W. Mitochondrial calcium exchange in physiology and disease. *Physiological reviews*. 2022; 102 (2): 893–992. doi: 10.1152/physrev.00041.2020.
34. Zhao W., Sheng R. The correlation between mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes (MAMs) and Ca^{2+} transport in the pathogenesis of diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2025; 46 (2): 271–291. doi: 10.1038/s41401-024-01359-9.
35. Moon D.O. Calcium's role in orchestrating cancer apoptosis: mitochondrial-centric perspective. *International journal of molecular sciences*. 2023; 24 (10): 8982. doi: 10.3390/ijms24108982
36. Sulkshane P. et al. Ubiquitination and receptor-mediated mitophagy converge to eliminate oxidation-damaged mitochondria during hypoxia. *Redox biology*. 2021; 45: 102047. doi: 10.1016/j.redox.2021.102047.

37. Ponnalagu D., Singh H. Anion channels of mitochondria. *Pharmacology of Mitochondria* 2017; 71–101. doi: 10.1007/164_2016_39.
38. Vara-Perez M., Felipe-Abrío B., Agostinis P. Mitophagy in cancer: a tale of adaptation. *Cells*. 2019; 8 (5): 493. doi: 10.3390/cells8050493.
39. Sharma A. et al. Mitochondrial dynamics and mitophagy in lung disorders. *Life sciences*. 2021; 284: 119876 doi: 10.1016/j.lfs.2021.119876.
40. Kim H. J., Lee P. C. W., Hong J.H. Lamin-A/C is modulated by the involvement of histamine-mediated calcium/calmodulin-dependent kinase II in lung cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (16): 9075. doi: 10.3390/ijms23169075.
41. Santoni G. et al. Transient receptor potential cation channels in cancer therapy. *Medical Sciences*. 2019; 7 (12): 108 doi: 10.3390/medsci7120108.
42. Varghese E. et al. Anti-cancer agents in proliferation and cell death: the calcium connection. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20 (12): 3017 doi: 10.3390/ijms20123017.
43. Cui C. et al. Targeting calcium signaling in cancer therapy. *Acta pharmaceutica sinica B*. 2017; 7 (1): 3–17. doi: 10.1016/j.apsb.2016.11.001.
44. Zhai K. et al. Calcium entry through TRPV1: a potential target for the regulation of proliferation and apoptosis in cancerous and healthy cells. *International Journal of Molecular Sciences* 2020; 21 (11): 4177. doi: 10.3390/ijms21114177.
45. Musicco C. et al. Mitochondria deregulations in cancer offer several potential targets of therapeutic interventions. *International Journal of Molecular Sciences* 2023; 24 (13): 10420. doi: 10.3390/ijms241310420.
46. Pichla M. et al. Dynamic control of mitochondria-associated membranes by kinases and phosphatases in health and disease. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2021; 78 (19–20): 6541–6556. doi: 10.1007/s00018-021-03920-9.
47. Christodoulou P. et al. Altered SERCA expression in breast cancer. *Medicina* 2021; 57 (10): 1074. doi: 10.3390/medicina57101074.

Поступила в редакцию 09.06.2025 г.

Сведения об авторах:

Зубарева Татьяна Станиславовна — кандидат биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной патологии отдела трансляционной биомедицины ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр. д. 2–4; e-mail: molpathol@bk.ru; ORCID 0000-0001-9518-2916;

Мельникова Ксения Андреевна — бакалавр Института биомедицинских систем и биотехнологий ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»; 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29; e-mail: xeniam3lnikova@yandex.ru; ORCID:0009-0003-0373-0201;

Пешеренко Софья Сергеевна — бакалавр Института биомедицинских систем и биотехнологий ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»; 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29; e-mail: peshherenko@mail.ru; ORCID:0009-0002-6208-4169;

Решетняк Владислава Сергеевна — бакалавр Института биомедицинских систем и биотехнологий ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»; 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29; e-mail: spbrvs@yandex.ru; ORCID:0009-0009-4448-0687;

Панфилова Анна Сергеевна — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной нейроиммуноэндокринологии отдела трансляционной биомедицины ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр. д. 2–4; e-mail: panfilovann@bk.ru; ORCID 0000-0001-6872-3799;

Агафонов Георгий Михайлович — врач-стажер торакальный хирург, стажер-исследователь ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр. д. 2–4; e-mail: g.agafonov.98@gmail.com; ORCID 0000-0002-1701-4180.