

doi : 10.52485/19986173\_2023\_2\_151

УДК: 576.32/35

Пушкарёв Б.С., Большакова О.В., Покоева З.А., Витковский Ю.А.

## РИАНОДИНОВЫЕ КАНАЛЫ КАЛЬЦИЯ И ИХ РОЛЬ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000 г. Чита, ул. Горького, 39а*

*В обзоре представлены современные данные о физиологической роли рианодиновых каналов и участии их генетического полиморфизма в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.*

**Ключевые слова:** рианодиновые каналы, RyR2, сердце, сосуды, гладкая мускулатура сосудов, мышечное сокращение.

*Pushkarev B.S., Bolshakova O.V., Pokoeva Z.A., Vitkovsky Y.U.A.*

**RIANODINE CALCIUM CHANNELS AND THEIR ROLE  
IN CARDIOVASCULAR PATHOLOGY**

*Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000*

*The review contains up-to-date data on the physiological role of ryanodine channels and the involvement of their genetic polymorphism in the pathogenesis of cardiovascular diseases.*

**Keywords:** ryanodine channels, RyR2, heart, vessels, vascular smooth muscle, muscle contraction.

Рианодиновые каналы выхода кальция 2-го типа (RyR2) экспрессированы на эндоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов, а также других клеток, например, лимфоцитов. Они представляют большой интерес для физиологов и фармакологов как объект регуляции функций сердца и мицелия для лекарственного воздействия при сердечно-сосудистой патологии. Каналы высвобождения  $\text{Ca}^{2+}$  представляют собой гигантские трансмембранные белки, которые контролируют высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$  из эндоплазматического и саркоплазматического ретикулума и имеют форму шляпочного гриба [1] (рис. 1).

Рианодиновые рецепторы (RyR) и инозитол-1,4,5-трифосфатные рецепторы (IP<sub>3</sub>R) эволюционно родственны и активируются цитозольным  $\text{Ca}^{2+}$ . Их молекулярная архитектура имеет схожие участки. Однако каналы RyR отличаются наличием дополнительных модулей в их цитозольной области. Большое количество модулей позволяет отвечать на воздействие множества белков и небольших молекул, которые могут оказываться на физиологической активации каналов. Помимо этого, есть предположение, что кроме  $\text{Ca}^{2+}$ , как лиганда RyR, существует их потенциал-управляемая активация для скелетных мышц [1].

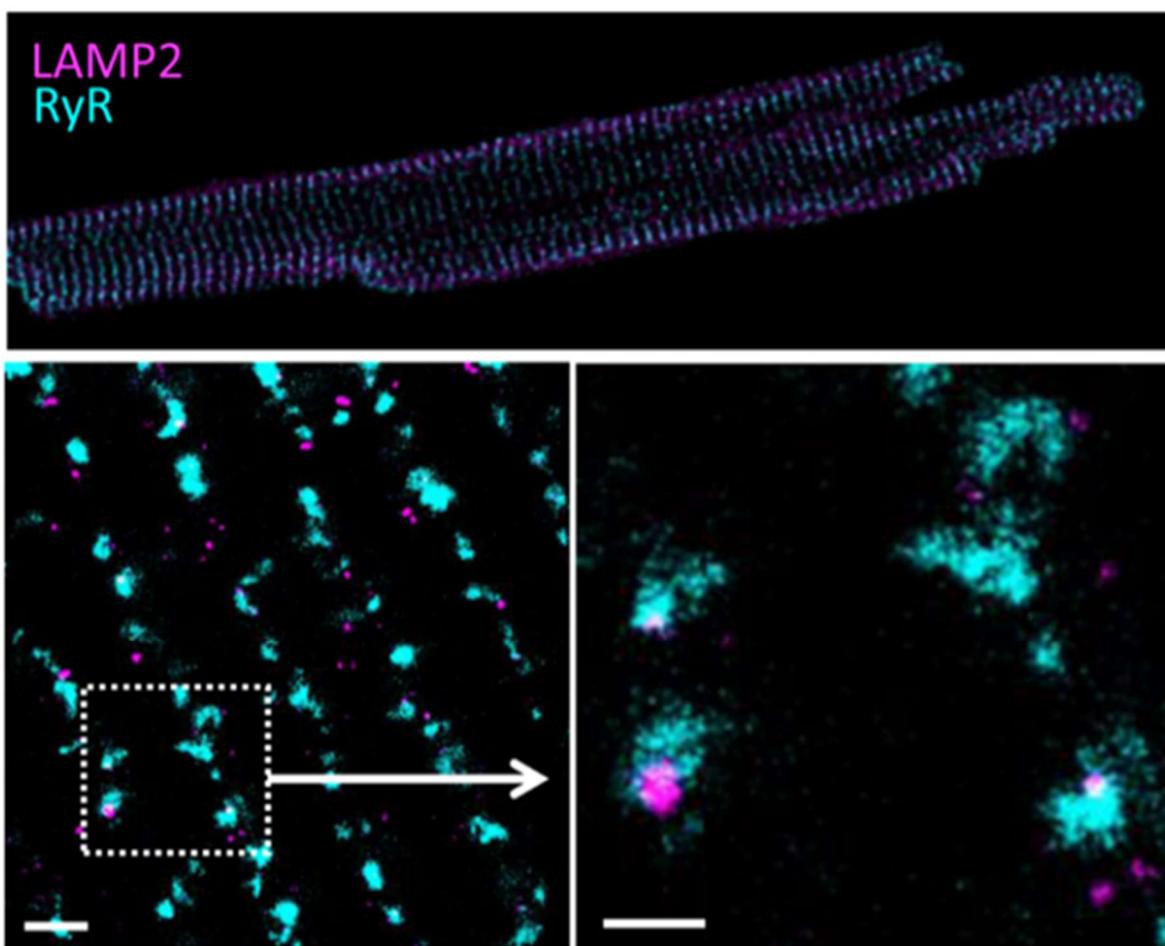


Рис. 1. Экспрессия RyR2 на ER кардиомиоцитов мышей [3].

Ионные каналы RyR2 и IP<sub>3</sub>R обеспечивают работу механизма электромеханического сопряжения при мышечном сокращении, производят Ca<sup>2+</sup>-зависимое высвобождение Ca<sup>2+</sup>. Обнаружено, что увеличение концентрации диадного Ca<sup>2+</sup> за счёт высвобождения Ca<sup>2+</sup> через IP<sub>3</sub>R, способствует активации и рекрутированию проксимальных RyR, облегчая переход Ca<sup>2+</sup> во время сопряжения возбуждения-сокращения. Диадная область, располагающаяся между тубулярной частью мембранны и эндоплазматическим ретикулумом, содержащая ионизированный кальций, облегчает рецепторные взаимодействия [2].

Изучение структуры рианодиновых рецепторов дало новое механистическое понимание их функции, а также расширило возможности исследования регуляции активации рианодиновых каналов с участием вспомогательных белков и малых молекул. Однако, по-прежнему сохраняется множество вопросов относительно структурных эффектов посттрансляционных модификаций и дополнительных партнеров-молекул связывания рецепторов [1].

«Партнёрами» рианодиновых рецепторов, расположенными в нескольких мкм от них, являются потенциалуправляемые кальциевые каналы (Ca<sub>v</sub>), локализованные в Т-тубулах клеточной мембранны миоцитов, которые обеспечивают краткосрочный «всплеск» цитозольной концентрации Ca<sup>2+</sup>, едва превышающий 1 мкМ. Поступающий кальций создает эффект «последней капли», вызывая тонкую доводку сигнала в диадной области. Это и объясняет, почему RyR2, обладая низкой чувствительностью к Ca<sup>2+</sup>, по сравнению с RyR1, практически исключающей вероятность активации каналов эндоплазматического ретикулума кардиомиоцитов, получают этот сигнал. В результате этого происходит активация RyR2 и последующее высвобождение кальция. Представленный механизм является основным «поставщиком» Ca<sup>2+</sup> для сокращения кардиомиоцитов.

В последние годы с помощью метода криогенной электронной микроскопии, обладающего разрешением близким к атомному, была описана точная структура RyR1 и RyR2

с молекулярной массой 2,2 МДа. Кроме того, в недавних сообщениях были подробно рассмотрены их более сложные структурные ассоциации с ключевыми модуляторами — белками, такими как рецептор дигидропиридина (DHPR), FKBP12/12.6 и кальмодулин (CaM), а также ионами и малыми молекулами, включая  $\text{Ca}^{2+}$ , АТФ, кофеин и PCB95 [4].

Недавние исследования показали, что  $\text{Ca}_{\text{v}}\beta_2$  кальциевых каналов L-типа взаимодействует с рианодиновым рецептором 2 (RyR2) в кардиомиоцитах, связывая LTCC и RyR2 в надмолекулярный комплекс в диадах. Это взаимодействие опосредуется доменом Src-гомологии 3  $\text{Ca}_{\text{v}}\beta_2$  и необходимо для эффективного частотно-зависимого усиления  $\text{Ca}^{2+}$ -индуцированного механизма высвобождения  $\text{Ca}^{2+}$  в кардиомиоцитах [5].

На конформацию сайта связывания  $\text{Ca}^{2+}$  каналов RyR1 влияет присоединение АТФ и кофеина. Наоборот, присоединение  $\text{Ca}^{2+}$  влияет на конформацию сайтов связывания АТФ и кофеина. Таким образом,  $\text{Ca}^{2+}$ , АТФ и кофеин регулируют RyR1 посредством сети аллостерических взаимодействий, включающих на сайты связывания  $\text{Ca}^{2+}$ , АТФ и кофеина [6].

Однотипные ионные каналы, расположенные на малом удалении, формируют функциональный кластер. Работа кластеров  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа (Cav1.2) и их каналов-партнёров – RyR2 лежит в основе равномерного сокращения миокарда. Передача сигналов  $\text{Ca}^{2+}$  между этими двумя наборами соседних кластеров производит «всплески» концентрации диадного  $\text{Ca}^{2+}$ , которые в здоровом состоянии не могут перерasti в волны  $\text{Ca}^{2+}$ . Достаточное разделение соседних кластеров препятствует переходу в волны. Благодаря этому высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$  из одного кластера RyR2 или суперкластера не может активировать и поддерживать высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$  из соседних кластеров. Тысячи таких функциональных единиц высвобождения  $\text{Ca}^{2+}$  (CRU), вместо волн, генерируют почти одновременные «всплески»  $\text{Ca}^{2+}$  в каждом кардиомиоците при развитии потенциала действия, когда притоком  $\text{Ca}^{2+}$  через кластеры потенциалзависимых каналов Cav1.2, индуцируемых деполяризацией, стимулируется кальций-индуцированное высвобождение кальция из RyR2. Эти «всплески» суммируются, генерируя глобальный процесс выхода  $\text{Ca}^{2+}$ , который активирует миофиламенты, и, таким образом, электрический сигнал потенциала действия преобразуется в своё функциональное проявление – сокращение миокарда. Сократительная сила миокарда, в соответствии с гемодинамическими и метаболическими потребностями организма, регулируется числом генерированных «всплесков» кальция, изменяя активность кальциевых каналов, дополнительно модулируя  $\beta$ -адренергическую передачу сигналов. Это обеспечивает достижение конечного приспособительного результата через настройку процессов сопряжения возбуждения-сокращения. Такая настройка лежит в основе аутомиогенной регуляции сердца и включает изменение экспрессии и динамическую реорганизацию каналов Cav1.2 и RyR2 на соответствующих мембранах для контроля амплитуды входа  $\text{Ca}^{2+}$ , высвобождения  $\text{Ca}^{2+}$  из эндоплазматического ретикулума. Изменение распределения и реорганизации этих ключевых сигнальных белков  $\text{Ca}^{2+}$  происходит наряду с архитектурным ремоделированием и способствует нарушению сократительной функции при сердечной недостаточности и старении [7].

Большинство «всплесков» высвобождения  $\text{Ca}^{2+}$  из эндоплазматического ретикулума вызвано активацией одного кластера RyR2 на исходном уровне, тогда как  $\beta$ -адренергическая стимуляция удваивает массу и количество кластеров, создающих «всплеск». Увеличение в накопительном распределении «всплесковой» массы наблюдается в кардиомиоцитах пациентов с мерцательной аритмией [8].

Анатомическое представительство поперечно-аксиальной канальцевой системы (TATS) для предсердия отличается разнородностью. Так, в ушке правого предсердия обнаружена вдвое более высокая плотность поперечно-аксиальной канальцевой системы, чем в интерка瓦льных областях (между верхней полой веной и атриовентрикулярным соединением и между конечным гребнем и межпредсердной перегородкой). В ушке правого предсердия TATS миоциты хорошо тубулированы, тогда как в интеркавалльных областях клетки тубулированы частично или нетубулированы вовсе. Аналогичное распределение поперечно-аксиальной канальцевой системы (TATS) наблюдалось и в срезах миокарда

предсердий здорового человека. Как в препаратах предсердий мыши, так и в изолированных миоцитах предсердий мыши выявлена сильная анатомическая корреляция между распределением поперечно-аксиальной канальцевой системы (TATS), переходной синхронизацией  $\text{Ca}^{2+}$  и временем деполяризации. Это специфичное для областей различие в переходной морфологии  $\text{Ca}^{2+}$  исчезает после индуцированной формамидом детубуляции. Миоциты интеркальных областей показали пролонгированную продолжительность потенциала действия при 80% реполяризации, а также значительно более низкую экспрессию белков RyR2 и  $\text{Ca}_v1.2$ , но аналогичные уровни экспрессии белка  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обменника NCX1 и  $\text{Ca}_v1.3$  по сравнению с тканью ушка правого предсердия. Таким образом, анатомическая гетерогенность поперечно-аксиальной канальцевой системы (TATS) обеспечивает различие в передаче сигналов  $\text{Ca}^{2+}$  в разных областях предсердий и лежит в основе механизма ремоделирования предсердий при патологии [9].

Доказано, что N-концевая область (NTR) белка рианодиновых каналов (RyR) имеет решающее значение для регуляции высвобождения  $\text{Ca}^{2+}$  во время сопряжения возбуждения-сокращения (ЕС) в мышцах. Участок гена NTR скелетных (RyR1) и сердечных (RyR2) кальциевых каналов содержит многочисленные мутации, которые могут обуславливать миопатию [10]. Полиморфизм генов сказывается на базальной и индуцированной кофеином функции кальциевых каналов RyR2 [11].

Для изучения особенностей RyR2 разработан алгоритм нейронных сетей, обладающий повышенной чувствительностью для обнаружения «всплесков»  $\text{Ca}^{2+}$ . Этот алгоритм позволил отличить кардиомиоциты дикого типа от кардиомиоцитов RyR2-R2474S со 100% точностью [12].

Инактивация каналов RyR2 осуществляется комплексом  $\text{Ca}^{2+}$ -CaM ( $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулин) [13]. Разнообразие структуры генов кальмодулина влияет на регуляцию работы канала RyR2 [14].

$\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза2 саркоплазматического ретикулума (SR) (SERCA2) опосредует обратный захват  $\text{Ca}^{2+}$  в SR и, тем самым, способствует расслаблению кардиомиоцитов, тогда как рианодиновый рецептор (RyR) опосредует высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$  из SR и запускает сокращение сердечной мышцы.  $\text{Ca}^{2+}$ /CaMKII (CaM [кальмодулин]-зависимая протеинкиназа II) регулирует активность SERCA2 посредством фосфорилирования PLN (фосфоламбана) и RyR за счёт прямого фосфорилирования. AKAP18δ закрепляет и функционально регулирует активность CaMKII в PLN-SERCA2 и RyR, что указывает на решающую роль AKAP18δ в регуляции сердцебиения. Предположительно, это первый белок, который, как было показано, усиливает активность CaMKII в сердце, а также первый AKAP (заякоривающий белок А-киназы), о котором сообщалось, что он закрепляет изоформу CaMKII, определяя AKAP18δ также как CaM-KAP [15].

Установлено, что  $\text{Mg}^{2+}$  играет роль в высвобождении кальция как отрицательный модулятор силы сцепления между RyR в кальций-связывающем сайте, что приводит к демпфированию положительной обратной связи механизма высвобождения кальция, индуцированного кальцием [16].

Обнаружено, что канал RyR2 может обеспечить подходящий путь для быстрого выхода  $\text{Zn}^{2+}$  из кардиального SR; таким образом, канал может играть роль в локальной и/или глобальной передаче сигналов  $\text{Zn}^{2+}$  в кардиомиоцитах [17].

Установлено, что кардиотоксичность, вызванная As и/или Sb, может быть связана с нарушением кальциевого гомеостаза, так как под их влиянием экспрессия генов ER каналов высвобождения  $\text{Ca}^{2+}$  (RyR2 и IP<sub>3</sub>R) и кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (CaMKII) увеличиваются, в то время как уровни мРНК и белка канала захвата  $\text{Ca}^{2+}$  ER (SERCA2) значительно снижаются [18].

Доказано, что ферритин вызывает резкую, постоянную блокировку канала RyR2 [19].

Тропонин-С является белковым буфером миоплазматического  $\text{Ca}^{2+}$  во время растяжения миоцитов (образование комплекса снижает  $\text{Ca}^{2+}$ ). Работа этого буфера вызывает

необходимость в компенсации недостатка  $\text{Ca}^{2+}$ , который устраняется X-ROS-зависимым усилением высвобождением  $\text{Ca}^{2+}$  каналами RyR2 эндоплазматического ретикулума [20].

Обнаружено, что кардиомиоциты с фосфорезистентной мутацией RyR2 Ser-2814 (S2814A) были защищены от изопротеренол-индуцированной утечки  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума и, следовательно, демонстрировали улучшенную потенциацию систолического высвобождения  $\text{Ca}^{2+}$  после отдыха при адренергическом стрессе по сравнению с клетками дикого типа [21].

Доказано, что повышенная утечка  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума после мышечных сокращений в основном вызвана ортоградным сигналом от дигидропиридиновых рецепторов к RyR [22].

Выявлено, что тримерные внутриклеточные катионные каналы TRIC-A и TRIC-B регулируют воротный механизм RyR2 [23].

Обнаруженный ранее факт, что доксорубицин снижает экспрессию юнктофилина-2 и RyR2, а также вызывает уменьшение диаметра волокон кардиомиоцитов ЛЖ, является косвенным доказательством вовлечения юнктофилина-2 и RyR2 в патогенез развития гипертрофии ЛЖ сердца [24].

Кроме кардиомиоцитов, RyR2 экспрессируется и в лимфоцитах, что позволяет создавать на базе лимфоцитов ряд полезных прогностических моделей, как на одном из самых доступных биологических материалов [25].

Установлено, что через три часа после интенсивной физической нагрузки повышается уровень транскрипции IP<sub>3</sub>R2 и RyR2 лимфоцитов селезенки [25].

Обнаружено, что RyR являются важными регуляторами передачи сигналов  $\text{Ca}^{2+}$  Т-клетками и потенциально могут использоваться в качестве молекулярных мишенией для иммуномодуляции или диагностики нарушений, связанных с изменениями со стороны регуляции RyR, на основе Т-клеток [26].

Таким образом, рианодиновые каналы выхода кальция 2-го типа (RyR2) являются объектом пристального изучения для физиологов и патологов. Перспективным направлением исследования рианодиновых кальциевых каналов представляется их молекулярный полиморфизм, который позволит фармакогенетикам и клиницистам решить вопросы профилактики и персонализированного лечения сердечно-сосудистой патологии.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава РФ в рамках утвержденного плана НИР.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**Вклад авторов:**

Пушкирев Б.С. – 30% (сбор литературных данных, анализ тематической литературы и интерпретация данных, написание текста статьи, научное редактирование).

Большакова О.В. – 30% (сбор литературных данных, анализ тематической литературы и интерпретация данных, написание текста статьи, научное редактирование).

Покоева З.А. – 30% (сбор литературных данных, анализ тематической литературы и интерпретация данных, написание текста статьи, научное редактирование).

Витковский Ю.А. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

#### **Список литературы:**

1. Woll K.A., Petegem F.V. Calcium-release channels: structure and function of IP 3 receptors and ryanodine receptors. *Physiol Rev.* 2022 Jan. 102(1). 209–268. DOI 10.1152/physrev.00033.2020.
2. Demydenko K., Sipido K.R., Roderick H.L.  $\text{Ca}^{2+}$  release via InsP3Rs enhances RyR recruitment during  $\text{Ca}^{2+}$  transients by increasing dyadic  $[\text{Ca}^{2+}]$  in cardiomyocytes. *J Cell Sci.* 2021 Jul. 134(14). DOI 10.1242/jcs.258671.
3. Simon J.N., Vrellaku B., Monterisi S., et al. Oxidation of Protein Kinase A Regulatory Subunit PKAR1α Protects Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Inhibiting Lysosomal-

- Triggered Calcium Release. *Circulation.* 2021 Feb. 143(5). 449–465. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046761.
4. Gong D., Yan N., Ledford H.A. Structural Basis for the Modulation of Ryanodine Receptors. *Trends Biochem Sci.* 2021 Feb. 46(6). 489–501. DOI 10.1016/j.tibs.2020.11.009.
  5. Cruz-Garcia Y., Barkovits K., Kohlhaas M., et al. Nanoenvironments of the  $\beta$ -Subunit of L-Type Voltage-Gated Calcium Channels in Adult Cardiomyocytes. *Cell Dev Biol.* 2022 Jan. 9. 724778. DOI 10.3389/fcell.2021.724778.
  6. Chirasani V.R., Pasek D.A. Structural and functional interactions between the Ca  $^{2+}$ -, ATP-, and caffeine-binding sites of skeletal muscle ryanodine receptor (RyR1). *J Biol Chem.* 2021 Sep. 297(3). 101040. DOI 10.1016/j.jbc.2021.101040.
  7. Dixon Nanoscale R.E. Organization, Regulation, and Dynamic Reorganization of Cardiac Calcium Channels. *Front Physiol.* 2022 Jan. 5(12). 810408. DOI 10.3389/fphys.2021.810408
  8. Nolla-Colomer C., Casabella-Ramon S., Jimenez-Sabado V., et al.  $\beta$ 2-adrenergic stimulation potentiates spontaneous calcium release by increasing signal mass and co-activation of ryanodine receptor clusters. *Acta Physiol (Oxf).* 2021 Apr. 234(4). e13736. DOI 10.1111/apha.13736
  9. Lang D., Medvedev R.Y., Ratajczyk L., et al. Region-specific distribution of transversal-axial tubule system organization underlies heterogeneity of calcium dynamics in the right atrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2022 Feb. 322(2). 269–284. DOI 10.1152/ajpheart.00381.2021
  10. Guo W., Wei J., Estillore J.P., Zhang L., Wang R., Sun B., Chen S.R.W. RyR2 disease mutations at the C-terminal domain intersubunit interface alter closed-state stability and channel activation. *J Biol Chem.* 2021 Jul. 297(1). DOI 10.1016/j.jbc.2021.100808.
  11. Zhang J., Singh D.P., Ko C.Y., et al. Cardiac ryanodine receptor N-terminal region biosensors identify novel inhibitors via FRET-based high-throughput screening. *J Biol Chem.* 2022 Jan. 298(1). 101412. DOI 10.1172/jci.insight.151893.
  12. Yang S., Li R., Chen J., Li Z., Huang Z., Xie W. Calcium Spark Detection and Event-Based Classification of Single Cardiomyocyte Using Deep. *Front Physiol.* 2021 Nov. 8(12). 770051. DOI 10.3389/fphys.2021.
  13. Wei J., Yao J., Belke D., et al. Ca  $^{2+}$ -CaM Dependent Inactivation of RyR2 Underlies Ca  $^{2+}$  Alternans in Intact Heart. *Circ Res.* 2021 Feb. 128(4). e63-e83. DOI 10.1161/CIRCRESAHA.120.
  14. Yu Q., Anderson D.E., Kaur R., Fisher A.J., Ames J.B. The Crystal Structure of Calmodulin Bound to the Cardiac Ryanodine Receptor (RyR2) at Residues Phe4246–Val4271 Reveals a Fifth Calcium Binding Site. *Biochemistry J.* 2021 Apr. 60(14). 1088–1096. DOI 10.1021/acs.biochem.1c00152
  15. Carlson C.R., Aronsen J.M., Bergan-Dahl A., et al. AKAP188 Anchors and Regulates CaMKII Activity at Phospholamban-SERCA2 and RYR. *Circ Res.* 2022 Jan. 130(1). 27–44. DOI 10.1161/CIRCRESAHA.120.317976
  16. Iaparov B., Baglaeva I., Zahradník I., Zahradníková A. Magnesium Ions Moderate Calcium-Induced Calcium Release in Cardiac Calcium Release Sites by Binding to Ryanodine Receptor Activation and Inhibition Sites. *Front Physiol.* 2022 Jan. 25(12). 805956. DOI 10.3389/fphys.2021.805956 805956.
  17. Gaburjakova J., Gaburjakova M. The Cardiac Ryanodine Receptor Provides a Suitable Pathway for the Rapid Transport of Zinc (Zn  $^{2+}$ ). *Cells.* 2022 Mar. 11(5). 868. DOI 10.3390/cells11050868.
  18. Jiang X., Yu W., Wu S., Tang L., Zhong G., ang F., Lan J., Zhang H., Pan J., Tang Z., Zhang X., Hu L., Huang R. Arsenic (III) and/or Antimony (III) induced disruption of calcium homeostasis and endoplasmic reticulum stress resulting in apoptosis in mice heart. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021 Sep. 220. 112394. DOI 10.1016/j.ecoenv.2021.112394.
  19. Gaburjáková M., Gaburjáková J., Krejčiová E., et al. Blocking effect of ferritin on the ryanodine receptor-isoform 2. *Arch Biochem Biophys.* 2021 Nov. 15(712). 109031. DOI 10.1016/j.abb.2021.109031.

20. Limbu S., Prosser B.L., Lederer W.J., Ward C.W., Jafri M.S. X-ROS Signaling Depends on Length-Dependent Calcium Buffering by Troponin. *Cells.* 2021 May. 10(5). 1189. DOI 10.3390/cells10051189.
21. Baier M.J., Noack J., Seitz M.T., Maier L.S., Neef S. Phosphorylation of RyR2 Ser-2814 by CaMKII mediates  $\beta$ 1-adrenergic stress induced  $\text{Ca}^{2+}$ -leak from the sarcoplasmic reticulum. *FEBS Open Bio.* 2021 Oct. 11(10). 2756-2762. DOI 10.1002/2211-5463.13274.
22. Watanabe D., Wada M. Orthograde signal of dihydropyridine receptor increases  $\text{Ca}^{2+}$  leakage after repeated contractions in rat fast-twitch muscles *in vivo*. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021 May. 320(5). C806-C821 DOI 10.1152/ajpcell.00364.2020.
23. Hu J., Venturi E., Sigalas C., Murayama T., Nishi M., Takeshima H., Sitsapesan R. Biophysical characteristics of TRIC-A and TRIC-B channels and their regulation of RYR2. *J Gen Physiol.* 2022 Sep. 154(9). e2021ecc13. DOI 10.1085/jgp.2021ecc13.
24. Younis N.N., Salama A., Shaheen M.A., Eissa R.G. Pachymic Acid Attenuated Doxorubicin-Induced Heart Failure by Suppressing miR-24 and Preserving Cardiac Junctophilin-2 in Rats. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct. 22(19). 10710. DOI 10.3390/ijms.2021.221910.
25. Liu R., Krüger K., Pilat C., et al. Excessive Accumulation of Intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  After Acute Exercise Potentiated Impairment of T-cell. *Front Physiol.* 2021 Nov. 26(12). 728625. DOI 10.3389/fphys.2021.728625.
26. Fomina A.F. Neglected wardens: T lymphocyte ryanodine receptors. *J Physiol.* 2021 Oct. 599(19). 4415-4426. DOI 10.1113/JP281722.

### **References:**

1. Woll K.A., Petegem F.V. Calcium-release channels: structure and function of IP 3 receptors and ryanodine receptors. *Physiol Rev.* 2022 Jan. 102(1). 209–268. DOI 10.1152/physrev.00033.2020.
2. Demydenko K., Sipido K.R., Roderick H.L.  $\text{Ca}^{2+}$  release via InsP3Rs enhances RyR recruitment during  $\text{Ca}^{2+}$  transients by increasing dyadic  $[\text{Ca}^{2+}]$  in cardiomyocytes. *J Cell Sci.* 2021 Jul. 134(14). DOI 10.1242/jcs.258671.
3. Simon J.N., Vrellaku B., Monterisi S., et al. Oxidation of Protein Kinase A Regulatory Subunit PKARI $\alpha$  Protects Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Inhibiting Lysosomal-Triggered Calcium Release. *Circulation.* 2021 Feb. 143(5). 449–465. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046761.
4. Gong D., Yan N., Ledford H.A. Structural Basis for the Modulation of Ryanodine Receptors. *Trends Biochem Sci.* 2021 Feb. 46(6). 489–501. DOI 10.1016/j.tibs.2020.11.009.
5. Cruz-Garcia Y., Barkovits K., Kohlhaas M., et al. Nanoenvironments of the  $\beta$ -Subunit of L-Type Voltage-Gated Calcium Channels in Adult Cardiomyocytes. *Cell Dev Biol.* 2022 Jan. 9. 724778. DOI 10.3389/fcell.2021.724778.
6. Chirasani V.R., Pasek D.A. Structural and functional interactions between the  $\text{Ca}^{2+}$ -, ATP-, and caffeine-binding sites of skeletal muscle ryanodine receptor (RyR1). *J Biol Chem.* 2021 Sep. 297(3). 101040. DOI 10.1016/j.jbc.2021.101040.
7. Dixon Nanoscale R.E. Organization, Regulation, and Dynamic Reorganization of Cardiac Calcium Channels. *Front Physiol.* 2022 Jan. 5(12). 810408. DOI 10.3389/fphys.2021.810408.
8. Nolla-Colomer C., Casabella-Ramon S., Jimenez-Sabado V., et al.  $\beta$ 2-adrenergic stimulation potentiates spontaneous calcium release by increasing signal mass and co-activation of ryanodine receptor clusters. *Acta Physiol (Oxf).* 2021 Apr. 234(4). e13736. DOI 10.1111/apha.13736.
9. Lang D., Medvedev R.Y., Ratajczyk L., et al. Region-specific distribution of transversal-axial tubule system organization underlies heterogeneity of calcium dynamics in the right atrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2022 Feb. 322(2). 269–284. DOI 10.1152/ajpheart.00381.2021.
10. Guo W., Wei J., Estillore J.P., Zhang L., Wang R., Sun B., Chen S.R.W. RyR2 disease mutations at the C-terminal domain intersubunit interface alter closed-state stability and channel activation. *J Biol Chem.* 2021 Jul. 297(1). DOI 10.1016/j.jbc.2021.100808.

11. Zhang J., Singh D.P., Ko C.Y., et al. Cardiac ryanodine receptor N-terminal region biosensors identify novel inhibitors via FRET-based high-throughput screening. *J Biol Chem.* 2022 Jan. 298(1). 101412. DOI 10.1172/jci.insight.151893.
12. Yang S., Li R., Chen J., Li Z., Huang Z., Xie W. Calcium Spark Detection and Event-Based Classification of Single Cardiomyocyte Using Deep. *Front Physiol.* 2021 Nov. 8(12). 770051. DOI 10.3389/fphys.2021.
13. Wei J., Yao J., Belke D., et al. Ca 2+-CaM Dependent Inactivation of RyR2 Underlies Ca 2+ Alternans in Intact Heart. *Circ Res.* 2021 Feb. 128(4). e63-e83. DOI 10.1161/CIRCRESAHA.120.
14. Yu Q., Anderson D.E., Kaur R., Fisher A.J., Ames J.B. The Crystal Structure of Calmodulin Bound to the Cardiac Ryanodine Receptor (RyR2) at Residues Phe4246-Val4271 Reveals a Fifth Calcium Binding Site. *Biochemistry J.* 2021 Apr. 60(14). 1088–1096. DOI 10.1021/acs.biochem.1c00152
15. Carlson C.R., Aronsen J.M., Bergan-Dahl A., et al. AKAP188 Anchors and Regulates CaMKII Activity at Phospholamban-SERCA2 and RYR. *Circ Res.* 2022 Jan. 130(1). 27–44. DOI 10.1161/CIRCRESAHA.120.317976
16. Iaparov B., Baglaeva I., Zahradník I., Zahradníková A. Magnesium Ions Moderate Calcium-Induced Calcium Release in Cardiac Calcium Release Sites by Binding to Ryanodine Receptor Activation and Inhibition Sites. *Front Physiol.* 2022 Jan. 25(12). 805956. DOI 10.3389/fphys.2021.805956 805956.
17. Gaburjakova J., Gaburjakova M. The Cardiac Ryanodine Receptor Provides a Suitable Pathway for the Rapid Transport of Zinc (Zn 2+). *Cells.* 2022 Mar. 11(5). 868. DOI 10.3390/cells11050868.
18. Jiang X., Yu W., Wu S., Tang L., Zhong G., ang F., Lan J., Zhang H., Pan J., Tang Z., Zhang X., Hu L., Huang R. Arsenic (III) and/or Antimony (III) induced disruption of calcium homeostasis and endoplasmic reticulum stress resulting in apoptosis in mice heart. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021 Sep. 220. 112394. DOI 10.1016/j.ecoenv.2021.112394.
19. Gaburjáková M., Gaburjáková J., Krejčiová E., et al. Blocking effect of ferritin on the ryanodine receptor-isoform 2. *Arch Biochem Biophys.* 2021 Nov. 15(712). 109031. DOI 10.1016/j.abb.2021.109031.
20. Limbu S., Prosser B.L., Lederer W.J., Ward C.W., Jafri M.S. X-ROS Signaling Depends on Length-Dependent Calcium Buffering by Troponin. *Cells.* 2021 May. 10(5). 1189. DOI 10.3390/cells10051189.
21. Baier M.J., Noack J., Seitz M.T., Maier L.S., Neef S. Phosphorylation of RyR2 Ser-2814 by CaMKII mediates β1-adrenergic stress induced Ca 2+ -leak from the sarcoplasmic reticulum. *FEBS Open Bio.* 2021 Oct. 11(10). 2756-2762. DOI 10.1002/2211-5463.13274.
22. Watanabe D., Wada M. Orthograde signal of dihydropyridine receptor increases Ca 2+ leakage after repeated contractions in rat fast-twitch muscles in vivo. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021 May. 320(5). C806-C821 DOI 10.1152/ajpcell.00364.2020.
23. Hu J., Venturi E., Sigalas C., Murayama T., Nishi M., Takeshima H., Sitsapesan R. Biophysical characteristics of TRIC-A and TRIC-B channels and their regulation of RYR2. *J Gen Physiol.* 2022 Sep. 154(9). e2021ecc13. DOI 10.1085/jgp.2021ecc13.
24. Younis N.N., Salama A., Shaheen M.A., Eissa R.G. Pachymic Acid Attenuated Doxorubicin-Induced Heart Failure by Suppressing miR-24 and Preserving Cardiac Junctophilin-2 in Rats. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct. 22(19). 10710. DOI 10.3390/ijms221910710.
25. Liu R., Krüger K., Pilat C., et al. Excessive Accumulation of Intracellular Ca 2+ After Acute Exercise Potentiated Impairment of T-cell. *Front Physiol.* 2021 Nov. 26(12). 728625. DOI 10.3389/fphys.2021.728625.
26. Fomina A.F. Neglected wardens: T lymphocyte ryanodine receptors. *J Physiol.* 2021 Oct. 599(19). 4415-4426. DOI 10.1113/JP281722.