

DOI: 10.13376/j.cblls/2019023

文章编号: 1004-0374(2019)02-0160-06

SOCE通路调控的钙超载与急性胰腺炎研究进展

段丽芳, 张 红*

(陕西中医药大学基础医学院, 咸阳 712046)

摘 要: 急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 作为临床常见的急腹症, 以胰蛋白酶过度激活引发的腺泡细胞及周围组织自身消化为主要特征。大量证据表明, 持续钙超载导致腺泡细胞坏死及过度凋亡是 AP 的重要发病环节。钙库操纵的 Ca^{2+} 通道 (store-operated calcium entry, SOCE) 是引起包括胰腺腺泡细胞在内的非兴奋细胞钙超载的关键, 而钙释放激活钙通道蛋白 Orai 作为 SOCE 信号通路的核心分子调节钙通道的开放状态。新近的研究证实, SOCE 通路在调控胰腺腺泡细胞钙超载上发挥重要作用。该文拟对 SOCE 调控钙超载参与 AP 的研究进展做一综述。

关键词: 急性胰腺炎; 钙超载; SOCE; Orai1

中图分类号: R363; R576 **文献标志码:** A

Advances in research on calcium overload and acute pancreatitis regulated by SOCE

DUAN Li-Fang, ZHANG Hong*

(Basic Medical College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China)

Abstract: Acute pancreatitis is an inflammatory, multifactorial disease of the pancreas, resulting in mistargeting of digestive enzymes that eventually destroy the pancreatic parenchyma. It is now well established that persistent calcium overload-induced acinar cell necrosis and excessive apoptosis is an important pathogenesis of AP. The store-operated calcium entry (SOCE) is the key to cause calcium overload in non-excited cells, including pancreatic acinar cells, and calcium release activates calcium channel protein Orai as a core molecule in the SOCE signaling pathway. Recent studies have confirmed that the SOCE pathway plays an important role in regulating calcium overload in pancreatic acinar cells. This article is intended to review the progress of SOCE in regulating calcium overload in AP.

Key words: acute pancreatitis; calcium overload; SOCE; Orai1

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 作为临床常见的急腹症, 以胰蛋白酶过度激活引发的腺泡细胞周围及自身组织溶解为主要特征, 发病率高达 5/ 万, 并逐年上升^[1]。近年来研究显示, 胰腺腺泡细胞 Ca^{2+} 内流主要受钙池操纵的 Ca^{2+} 通道 (store-operated calcium entry, SOCE) 调控, 本文就 AP 时钙超载及 SOCE 信号通路调控机制的研究做一综述。

1 钙超载在AP中的作用

Ca^{2+} 作为细胞内重要的第二信使, 生理条件下, 参与调节细胞内许多酶的活化、激素及生长因子作

用的发挥, 甚至在细胞的增殖、分化及死亡过程中也发挥重要调控作用^[2]。细胞内 Ca^{2+} 的增加可导致细胞内一系列事件, 改变细胞功能, 甚至导致细胞死亡。早在 1991 年就有研究发现, 甲状旁腺功能亢进患者发生 AP 的概率明显增加, 提出高血钙可

收稿日期: 2018-08-07; 修回日期: 2018-12-13

基金项目: 国家自然科学基金项目(81603420); 陕西省科技厅自然科学基金基础研究计划(2017JM8076)

*通信作者: E-mail: zhangh1227@163.com; Tel: 029-38183453

能是 AP 的危险因素之一^[3]。1995 年, Ward 等^[4]对 AP 常见病因, 如胆石症、酒精、缺氧、高血钙、高血脂, 甚至药物损害等对腺泡细胞内 Ca^{2+} 的影响与胰腺损害程度的相关性进行综合分析, 提出了腺泡细胞内钙超载作为早期事件在 AP 中可能发挥“扳机点”的作用。随后, 众多学者围绕胰腺腺泡细胞内钙超载做了大量研究。

生理情况下, 副交感神经末梢释放的神经递质乙酰胆碱 (acetylcholine, Ach) 及循环肽类激素 CCK 是胰腺腺泡细胞的细胞外信号, 其与特异性受体结合后通过激活细胞内第二信使三磷酸肌醇 (inositol 1,4,5-trisphosphat, IP3), 进而引起细胞内钙库 Ca^{2+} 的释放^[5]。Clapham^[6] 分离小鼠胰腺腺泡细胞, 给予生理剂量的 CCK (5~20 pmol/L) 以及 Ach (50~100 nmol/L) 刺激, 细胞内 Ca^{2+} 呈瞬时变化, 但并未引发胰腺损伤; 而 Petersen^[7] 发现, 持续高浓度 CCK (100~200 pmol/L) 及 Ach (500~1 000 nmol/L) 则可引起细胞内 Ca^{2+} 持续增高, 最终导致腺泡细胞过度凋亡。张红和李永渝^[8] 研究发现, 脱氧胆酸钠 (sodium deoxycholate, SDOC) 可以促使胞外 Ca^{2+} 内流引起胰腺腺泡细胞钙超载及损伤, 证实钙稳态失衡是 SDOC 致胰腺损伤的主要因素之一。进一步通过动物实验观察了钙通道拮抗剂 (calcium channel blocker, CCB) 异博定和粉防己碱对 AP 大鼠的治疗作用, 发现 CCB 可以减轻大鼠的胰腺损伤程度, 进一步佐证了钙超载在 AP 发病中的作用^[9-10]。随后的研究采用不同方法复制 AP 模型, 均可见到腺泡细胞内 Ca^{2+} 增加, 胰腺出血、坏死和腺泡细胞结构的损害, 同时发现钙超载的程度与胰腺病理变化呈正相关^[11-12]。因此, AP 时胰腺腺泡细胞有钙超载的发生, 腺泡细胞钙超载在动物模型和临床 AP 中均扮演重要角色。

钙超载不仅是 AP 的早期发病环节之一, 还可通过影响其他发病环节而促进 AP 的进展。Criddle 等^[13] 研究证实, 超过生理剂量的 CCK 拟似剂雨蛙肽可引起胰蛋白酶活化, 而去除培养介质中 Ca^{2+} 或使用 Ca^{2+} 螯合剂 (如 BAPTA) 则可终止胰蛋白酶原活化, 提示雨蛙肽诱导的胰蛋白酶活化依赖 Ca^{2+} 。同时, 大量研究还发现, 细胞内钙超载与过氧化反应密切相关, 细胞内钙超载可增强 Ca^{2+} 依赖性蛋白水解酶活性, 促使黄嘌呤脱氢酶转变为黄嘌呤氧化酶, 催化次黄嘌呤使组织中产生更多氧自由基^[8,14-16]。此外, 钙超载与炎症介质的过度生成密切相关: 在胆源性 AP 动物模型中, CCB 地儿硫卓可明显降低

大鼠血清 TNF- α 水平、减轻胰腺组织病理学损害、降低动物死亡率, 提示细胞内钙超载参与 TNF- α 生成^[17-18]。进一步研究发现, 超生理剂量 CCK 引发腺泡细胞钙超载的同时, 可促使 NF- κ B 活化及 MCP-1 表达增多, 而使用细胞内 Ca^{2+} 络合剂 BAPTA-AM 对腺泡细胞进行预处理, 则可明显抑制 CCK 引发的 NF- κ B 活化及 MCP-1 的生成, 提示细胞内钙超载是导致 NF- κ B 活化及其下游信号通路激活的关键环节^[19]。2016 年, Xiao 等^[20] 研究发现自噬的发生与钙超载相关, 在雨蛙肽及 L-精氨酸诱导的小鼠 AP 模型中, 腺泡细胞钙超载发生的同时伴自噬功能受损, 特异性的自噬抑制因子 1 (spautin-1) 可减轻钙超载及胰腺损伤程度。

综上所述, 钙超载作为 AP 发病中的重要早期环节, 可以通过促进酶原过度激活、促进过氧化反应、影响炎症介质释放, 以及影响自噬功能等多个发病环节促进 AP 进展。与此同时, 钙超载的具体调控机制近年来也受到了学者的广泛关注, 对钙超载的调控机制有了较深入的认识。

2 调控细胞钙超载的主要通道 SOCE 及其调控机制

SOCE 是可兴奋细胞 Ca^{2+} 内流的主要通道, 在 Ca^{2+} 介导的信号转导、细胞增殖、凋亡等多种细胞活动中发挥重要的作用^[21-22]。SOCE 的核心蛋白由基质相互作用分子 (stromal interaction molecule, STIM) 和钙释放激活钙通道蛋白 (calcium release-activated calcium channel protein) Orai 构成^[23-24]。STIM 是广泛分布于内质网上的 I 型跨膜蛋白, 包括 STIM1 及 STIM2 两种亚型, 其中 STIM1 的 N 端序列包括 EF 手性结构和 SAM (sterile α -motif) 结构域, 能感知内质网钙库 Ca^{2+} 浓度变化^[25]; 而 STIM2 因不具备 EF 手性结构和 SAM 结构域, 激活 Orai 蛋白的能力也较弱, 主要参与静息状态时 Ca^{2+} 浓度的维持, 并非 SOCE 通道的主要参与者^[26]。Orai 作为 SOCE 的关键蛋白主要分布于细胞膜上, Orai 家族包括 Orai1、Orai2、Orai3。Mercer 等^[27] 通过在 HEK293 细胞上研究 Orai 蛋白对 SOCE 通道的调控发现, 所有 Orai 蛋白均能增强 SOCE 通道功能, 但其功效依次是: Orai1 > Orai2 > Orai3。因此, 众多对于 SOCE 通道调节钙稳态的研究主要集中在 Orai1。Orai1 是 2006 年于严重联合免疫缺陷病患者的 T 细胞上发现。将野生型的 Orai1 基因转染至重度联合免疫缺陷患者的 T 淋巴细胞后可见 SOCE 通道恢复, 表明 Orai1

蛋白对 SOCE 的形成具有不可取代的作用^[28]。Orai1 是 33 kDa 大小的细胞膜蛋白, 由 4 个跨膜结构域构成, 其 N 末端和 C 末端均位于细胞膜的胞浆侧, 第一个片段靠近 N 端的部分富含脯氨酸和精氨酸, 第三个跨膜片段富含谷氨酰胺, 这些氨基酸都具备选择性结合 Ca^{2+} 以及转运 Ca^{2+} 的能力^[29]。若 Orai1 的 C 末端缺失或卷曲螺旋区形成障碍 (L237s), 则其与 STIM1 相互作用消失, SOCE 无法打开; 将 Orai1 特有的 N 末端脯氨酸/精氨酸区嵌合至 ORAI2 可使其 Ca^{2+} 内流增加, 这提示 Orai1 的 N 末端的保守区也是 SOCE 所必需的^[30]。

静息状态下, 内质网钙库中 Ca^{2+} 与 STIM1 蛋白的 EF 手性结构、SAM 结构域结合形成 EF-hand-SAM 结构域。当细胞因子与细胞表面的相应受体结合, 诱发 PLC 磷酸化, 催化表面的磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol, PIP₂) 产生 IP₃, 后者与内质网上的 IP₃R 结合, 激活内质网钙库释放, 内质网腔 Ca^{2+} 耗竭, STIM1 的 EF-hand-SAM 结构域与 Ca^{2+} 解离, 引起 EF-hand-SAM 结构域去折叠, 使 STIM1 分子形成寡聚体, 并易位至内质网膜-细胞膜连接处形成斑点区, STIM1 蛋白 C 末端与 Orai1 蛋白 C 末端结合, 使 Orai1 蛋白二聚体结构变为四聚体结构, 激活通道孔蛋白 Orai1, 形成 Ca^{2+} 通道, 激活 SOCE 开放, 使得胞外 Ca^{2+} 大量内流, 胞内 Ca^{2+} 持续增高, 从而激活胞内各种 Ca^{2+} 依赖性蛋白, 实现 Ca^{2+} 对细胞功能的调节^[22,24,31] (图 1)。

虽然现在的研究大量支持 SOCE 是调控细胞钙超载的主要通道, 但是也有一些研究发现钙超载也受到了经典瞬时受体电位 (transient receptor potential canonical, TRPC) 通道的调控, 而且 TRPC 通道发挥作用的关键环节也与 SOCE 存在一定的关系。TRPC

是首先被发现的潜在调控 SOCE 的分子通道, 既往研究认为 TRPC 通道是钙超载的主要调控通路^[32-34]。胰腺腺泡细胞主要表达 TRPC3 及 Orai1^[35]。TRPC3 通道作为 Ca^{2+} 通透性非选择性阳离子通道, 既具有受体操纵性钙通道 (receptor operated calcium channel, ROCC) 特性, 即通过受体依赖胞膜上的 PLC 活化后的信号, 如二酰甘油直接激活, 又具有 SOCE 特性, 即通过 IP₃ 作用, 使胞内内质网钙库释放 Ca^{2+} 而耗竭, 从而激活 TRPC3^[36]。Orai1 和 TRPC3 通道均由内质网 Ca^{2+} 感受器 STIM1 调节, STIM1 感受内质网 Ca^{2+} 浓度后转位至胞浆膜活化 Orai1 和 TRPC3 通道^[37], 但因 Orai1 对 Ca^{2+} 具有高选择性, 并且调节 Ca^{2+} 释放激活的 Ca^{2+} (Ca^{2+} -release activated Ca^{2+} , CRAC) 电流, 目前有关钙超载的研究大部分集中在后来发现的 STIM1/Orai1 上。关于 TRPC3 与 SOCE 的关系并不明确, 存在一定争议: 大多数研究指出 TRPC3 具有调控 SOCE 通道的功能^[32-34], TRPC3 及 Orai1 对于激活 SOCE 均是必需的^[38], 并且 Orai1-TRPC3 复合物亦具有调控 SOCE 通道以及 ROCC 通道的功能^[39]; 但是, 也有研究提出 TRPC3 并不能调节 SOCE 功能^[40]。

3 SOCE在AP中作用

钙超载是 AP 早期的关键事件, 但关于钙超载的机制仍不确定。随着 SOCE 通路调节钙超载的机制在其他非兴奋细胞上逐渐被公认, 学者也对其在胰腺腺泡细胞中调控钙超载的作用进行了大量研究。Lur 等^[41]通过分离小鼠胰腺腺泡细胞研究 SOCE 通道对钙超载的调控发现, 利用腺病毒构建 STIM1-YFP (黄色荧光蛋白) 转染胰腺腺泡细胞后观察到, 经内质网钙泵抑制剂毒胡萝卜素 (thapsigargin) 清空内质网钙后, STIM1 易位至细胞膜基部及侧面形成斑点区; 利用 Orai1-mCherry (红色荧光蛋白) 转染腺泡细胞后发现 Orai1 主要表达在胞膜尖端、侧面及基部, 经毒胡萝卜素清空内质网钙后发现, STIM1 及 Orai1 共表达于胞膜的基部及侧面, 形成 STIM1-Orai1 复合物, 激活 SOCE 通道。为了证实雨蛙肽对 SOCE 介导的钙通道的影响, Zhu 等^[42]通过构建 CCKAR (CCK 受体, 位于胰腺腺泡细胞膜上) 质粒转染 293T 细胞发现, CCKAR-CFP 与 STIM1-YFP 及 Orai1-mCherry 共表达于 293T 细胞上, 生理情况下, STIM1 呈现管样结构, 表达于细胞质中, Orai1 均匀分布于胞膜上, 两个蛋白之间无共表达; 经雨蛙肽 (10 nmol/L) 刺激 4 min, 观察

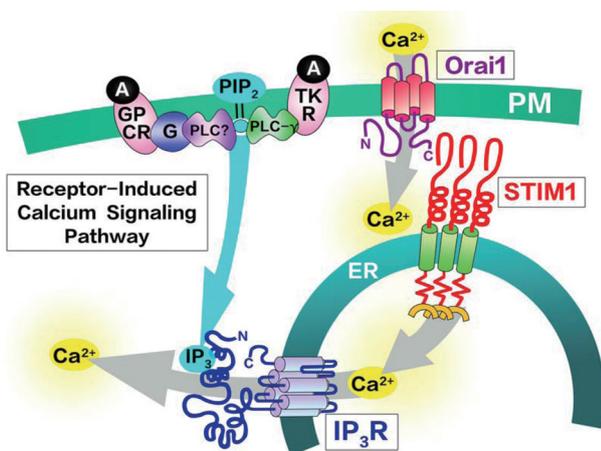


图1 Orai1介导的 Ca^{2+} 内流示意图

到胞内 Ca^{2+} 浓度增高的同时, STIM1 形成斑点样结构与 Orai1 共表达于内质网胞膜连接处, 表明雨蛙肽可通过促进 STIM1 与 Orai1 间相互作用打开 SOCE 介导的钙通道。可见, SOCE 通道确实是调控胰腺腺泡细胞钙超载的重要机制。

Gerasimenko 等^[11]通过在体实验也发现, 乙醇联合脂肪酸诱发的酒精依赖性 AP 的发生与其引起腺泡细胞持续钙超载有关, 持续钙超载进一步导致胰蛋白酶原激活, 促进胰腺组织坏死及炎症发生, 而 SOCE 通道抑制剂 GSK7975 抑制钙超载的同时, 阻止酶原激活及胰腺坏死, 保护胰腺组织; 进一步分离小鼠胰腺腺泡细胞, 使用毒胡萝卜素清空内质网钙后, 可见大量 Ca^{2+} 内流, GSK7975 可浓度依赖性 (1~50 $\mu\text{mol/L}$) 抑制 SOCE 介导的 Ca^{2+} 内流, 这在九-十六碳烯酸 (100 $\mu\text{mol/L}$) 诱导的 AP 模型中也同样得到验证。为进一步证实在胰腺腺泡细胞 SOCE 介导的钙超载中到底是 STIM1, 还是 Orai1 占主导地位, 在细胞外存在生理性 Ca^{2+} 浓度的情况下, 使用毒胡萝卜素清空内质网钙后, 可见细胞内 Ca^{2+} 浓度明显增高; 而这种作用可被 Orai1 阻滞剂 GSK-7975 明显抑制, 揭示 Orai1 蛋白对于 SOCE 介导的 Ca^{2+} 内流尤其重要^[43]。

SOCE 介导的钙超载可通过多种机制造成胰腺组织损伤。有研究在雨蛙肽诱导小鼠 AP 模型中发现, 雨蛙肽可以通过增加胰腺组织 Orai1 的表达, 触发 SOCE 通道, 进一步活化钙调磷酸酶 (calcineurin, CaN), 激活转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB, 是自噬相关的转录因子, 过表达可诱导自噬相关基因转录及自噬激活), 因此, 认为 Orai1 介导的 SOCE 通道的激活可能通过激活自噬在 AP 进展中发挥重要作用, 可能是 AP 潜在的靶点^[42]。Wang 等^[44]采用 SDOC 诱导的 SD 大鼠严重的 AP 并发肺损伤模型发现, 肺组织中 Orai1 蛋白表达增加, 使用 Orai1 抑制剂可使血清淀粉酶、TNF- α 、IL-6 水平明显降低, 胰腺及肺损伤亦明显减轻; 离体实验采用 Orai1 siRNA 转染肺血管内皮细胞后, 则可抑制 LPS 诱导的肺血管内皮细胞的死亡, 提示 Orai1 介导的 SOCE 通道在 SAP 并发肺损伤中发挥关键作用。在雨蛙肽和胆汁酸盐刺激的胰腺腺泡细胞中, 经 Orai1 抑制剂 GSK7975 处理后可见 SOCE 介导的钙超载抑制的同时, 还抑制了内吞液泡的过度形成^[45]。而该课题组前期研究已经证实这种内吞液泡作为腺泡细胞内的胰蛋白酶的一个激活位点可激活胰蛋白酶^[46], 提示通过抑制 SOCE 介导的腺泡

细胞钙超载, 进一步抑制胰蛋白酶活化可能是 AP 潜在重要的治疗机制。Wen 等^[47]分别给予小鼠、人胰腺腺泡细胞胆汁酸, 诱导细胞 Ca^{2+} 内流, 再分别给予 SOCE 通道核心蛋白 Orai1 抑制剂 GSK-7975 及 CM_128, 发现两种抑制剂均可浓度依赖性地抑制 Orai1 介导的 Ca^{2+} 内流, 以及小鼠、人胰腺腺泡细胞坏死路径的激活。另外, 在体实验复制了 3 种 AP 模型 (胰胆管逆行注射牛磺胆酸钠、腹腔注射蛙皮素、腹腔注射不饱和脂肪酸及乙醇), 分别给予 Orai1 抑制剂后, 小鼠 AP 模型局部及全身症状减轻, 炎症因子 IL-6、MPO 等表达水平降低, 腺泡细胞的凋亡被抑制, 胰腺损伤减轻。因此, 提出由 Orai1 介导的腺泡细胞内钙超载参与 AP 发病, 而 Orai1 抑制剂也有可能作为临床上治疗 AP 的潜在药物。

综上, 胰腺腺泡细胞钙超载作为 AP 早期关键事件已经得到公认, 而 SOCE 作为调节钙离子内流的重要通路在 AP 腺泡细胞钙超载中发挥重要作用, Orai1 作为其关键蛋白是调控钙超载的关键。今后, 需要深入探究 Orai1 参与 AP 发病的病理生理机制, 有望围绕 Orai1 抑制钙超载开发出治疗 AP 的潜在靶向药物。

[参 考 文 献]

- [1] Gerasimenko JV, Peng S, Tsugorka T, et al. Ca^{2+} signalling underlying pancreatitis. *Cell Calcium*, 2018, 70: 95-101
- [2] Criddle DN. Reactive oxygen species, Ca^{2+} stores and acute pancreatitis; a step closer to therapy? *Cell Calcium*, 2016, 60: 180-9
- [3] Reber HA. Acute pancreatitis--another piece of the puzzle? *N Engl J Med*, 1991, 325: 423-5
- [4] Ward JB, Petersen OH, Jenkins SA, et al. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis? *Lancet*, 1995, 346: 1016-9
- [5] Del CA, Salido GM, Gonzalez A. Increased calcium influx in the presence of ethanol in mouse pancreatic acinar cells. *Int J Exp Pathol*, 2010, 91: 114-24
- [6] Clapham DE. Calcium signaling. *Cell*, 2007, 131: 1047-58
- [7] Petersen OH. Stimulus-secretion coupling: cytoplasmic calcium signals and the control of ion channels in exocrine acinar cells. *J Physiol*, 1992, 448: 1-51
- [8] 张红, 李永渝. 胆盐对大鼠胰腺腺泡细胞功能状态的影响. *中国病理生理杂志*, 2007, 23: 734-8
- [9] 张红, 李永渝. 粉防己碱对实验性急性胰腺炎合并肺损伤的治疗作用. *同济大学学报: 医学版*, 2002, 23: 363-7
- [10] 张红. 脂多糖、去氧胆酸钠对大鼠胰腺腺泡细胞的损伤作用和粉防己碱的防治效应及机制的实验研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2003
- [11] Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH. The role

- of Ca^{2+} in the pathophysiology of pancreatitis. *J Physiol*, 2014, 592: 269-80
- [12] Wang GJ, Wang Y, Teng YS, et al. Protective effects of emodin-induced neutrophil apoptosis via the Ca^{2+} -caspase 12 pathway against SIRS in rats with severe acute pancreatitis. *BioMed Res Int*, 2016, 2016: 1-9
- [13] Criddle DN, Raraty MG, Neoptolemos JP, et al. Ethanol toxicity in pancreatic acinar cells: mediation by nonoxidative fatty acid metabolites. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 10738-43
- [14] Gukovskaya AS, Pandol SJ, Gukovsky I. New insights into the pathways initiating and driving pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*, 2016, 32: 429-35
- [15] Henke N, Albrecht P, Bouchachia I, et al. The plasma membrane channel ORAI1 mediates detrimental calcium influx caused by endogenous oxidative stress. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e470
- [16] Criddle DN. Reactive oxygen species, Ca^{2+} stores and acute pancreatitis; a step closer to therapy? *Cell Calcium*, 2016, 60: 180-9
- [17] Zhou W, Levine BA, Olson MS. Platelet-activating factor: a mediator of pancreatic inflammation during cerulein hyperstimulation. *Am J Pathol*, 1993, 142: 1504-12
- [18] Ambudkar IS. Ca^{2+} signaling and regulation of fluid secretion in salivary gland acinar cells. *Cell Calcium*, 2014, 55: 297-305
- [19] Zhang J, Rouse RL. Histopathology and pathogenesis of caerulein-, duct ligation-, and arginine-induced acute pancreatitis in Sprague-Dawley rats and C57BL6 mice. *Histol Histopathol*, 2014, 29: 1135-52
- [20] Xiao J, Feng X, Huang XY, et al. Spautin-1 ameliorates acute pancreatitis via inhibiting impaired autophagy and alleviating calcium overload. *Mol Med*, 2016, 22: 643-52
- [21] Rosado JA, Diez R, Smani T, et al. STIM and Orai1 variants in store-operated calcium entry. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 325
- [22] Sztretye M, Geyer N, Vincze J, et al. SOCE is important for maintaining sarcoplasmic calcium content and release in skeletal muscle fibers. *Biophys J*, 2017, 113: 2496-507
- [23] Maleth J, Hegyi P. Calcium signaling in pancreatic ductal epithelial cells: an old friend and a nasty enemy. *Cell Calcium*, 2014, 55: 337-45
- [24] Tanwar J, Motiani RK. Role of SOCE architects STIM and orai proteins in cell death. *Cell Calcium*, 2018, 69: 19-27
- [25] Stathopoulos PB, Li GY, Plevin MJ, et al. Stored Ca^{2+} depletion-induced oligomerization of stromal interaction molecule 1 (STIM1) via the EF-SAM region: an initiation mechanism for capacitive Ca^{2+} entry. *J Biol Chem*, 2006, 281: 35855-62
- [26] Stathopoulos PB, Zheng L, Ikura M. Stromal interaction molecule (STIM) 1 and STIM2 calcium sensing regions exhibit distinct unfolding and oligomerization kinetics. *J Biol Chem*, 2009, 284: 728-32
- [27] Mercer JC, Dehaven WI, Smyth JT, et al. Large store-operated calcium selective currents due to co-expression of Orai1 or Orai2 with the intracellular calcium sensor, Stim1. *J Biol Chem*, 2006, 281: 24979-90
- [28] Prakriya M, Feske S, Gwack Y, et al. Orai1 is an essential pore subunit of the CRAC channel. *Nature*, 2006, 443: 230-3
- [29] Hwang SY, Foley J, Numaga-Tomita T, et al. Deletion of Orai1 alters expression of multiple genes during osteoclast and osteoblast maturation. *Cell Calcium*, 2012, 52: 488-500
- [30] Soboloff J, Spassova MA, Tang XD, et al. Orai1 and STIM reconstitute store-operated calcium channel function. *J Biol Chem*, 2006, 281: 20661-5
- [31] Xu N, Cioffi DL, Alexeyev M, et al. Sodium entry through endothelial store-operated calcium entry channels: regulation by Orai1. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, 308: C277-88
- [32] Parekh AB, Putney JW. Store-operated calcium channels. *Physiol Rev*, 2005, 85: 757-810
- [33] Kim MS, Hong JH, Li Q, et al. Deletion of TRPC3 in mice reduces store-operated Ca^{2+} influx and the severity of acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 2009, 137: 1509-17
- [34] Kim MS, Lee KP, Yang D, et al. Genetic and pharmacologic inhibition of the Ca^{2+} influx channel TRPC3 protects secretory epithelia from Ca^{2+} -dependent toxicity. *Gastroenterology*, 2011, 140: 2107-15
- [35] Kim JY, Zeng W, Kiselyov K, et al. Homer 1 mediates store- and inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-dependent translocation and retrieval of TRPC3 to the plasma membrane. *J Biol Chem*, 2006, 81: 32540-9
- [36] Birnbaumer L. The TRPC class of ion channels: a critical review of their roles in slow, sustained increases in intracellular Ca^{2+} concentrations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2009, 49: 395-426
- [37] Yuan JP, Zeng W, Huang GN, et al. STIM1 heteromultimerizes TRPC channels to determine their function as store-operated channels. *Nat Cell Biol*, 2007, 9: 636-45
- [38] Kim MS, Zeng W, Yuan JP, et al. Native store-operated Ca^{2+} influx requires the channel function of Orai1 and TRPC1. *J Biol Chem*, 2009, 284: 9733-41
- [39] Liao Y, Plummer NW, George MD, et al. A role for Orai in TRPC mediated Ca^{2+} entry suggests that a TRPC:Orai complex may mediate store and receptor operated Ca^{2+} entry. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 3202-6
- [40] Dehaven WI, Jones BF, Petranka JG, et al. TRPC channels function independently of STIM1 and Orai1. *J Physiol*, 2009, 96: 2275-98
- [41] Lur G, Haynes LP, Prior IA, et al. Ribosome-free terminals of rough ER allow formation of STIM1 puncta and segregation of STIM1 from IP_3 receptors. *Curr Biol*, 2009, 19: 1648-53
- [42] Zhu ZD, Yu T, Liu HJ, et al. SOCE induced calcium overload regulates autophagy in acute pancreatitis via calcineurin activation. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 50
- [43] Gerasimenko JV, Gryshchenko O, Ferdek PE, et al. Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} channel blockade as a potential tool in antipancreatitis therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 13186-91
- [44] Wang G, Zhang J, Xu C, et al. Inhibition of SOCs

- attenuates acute lung injury induced by severe acute pancreatitis in rats and PMVECs injury induced by lipopolysaccharide. *Inflammation*, 2016, 39: 1049-58
- [45] Voronina S, Collier D, Chvanov M, et al. The role of Ca^{2+} influx in endocytic vacuole formation in pancreatic acinar cells. *Biochem J*, 2015, 465: 405-12
- [46] Sherwood MW, Prior IA, Voronina SG, et al. Activation of trypsinogen in large endocytic vacuoles of pancreatic acinar cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 5674-9
- [47] Wen L, Voronina S, Javed MA, et al. Inhibitors of ORAI1 prevent cytosolic calcium-associated injury of human pancreatic acinar cells and acute pancreatitis in 3 mouse models. *Gastroenterology*, 2015, 149: 481-92