

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 рианодинных каналов и участии их генетического полиморфизма в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

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

Pushkarev B.S., Bolshakova O.V., Pokoeva Z.A., Vitkovsky YU.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.

Рианодинные 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 мишени для лекарственного воздействия при сердечно-сосудистой патологии. Каналы высвобождения Ca^{2+} представляют собой гигантские трансмембранные белки, которые контролируют высвобождение Ca^{2+} из эндоплазматического и саркоплазматического ретикулума и имеют форму шляпочного гриба [1] (рис. 1).

Рианодинные рецепторы (RyR) и инозитол-1,4,5-трифосфатные рецепторы (IP_3R) эволюционно родственны и активируются цитозольным 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 сказываться на физиологической активации каналов. Помимо этого, есть предположение, что кроме Ca^{2+} , как лиганда RyR, существует их потенциал-управляемая активация для скелетных мышц [1].

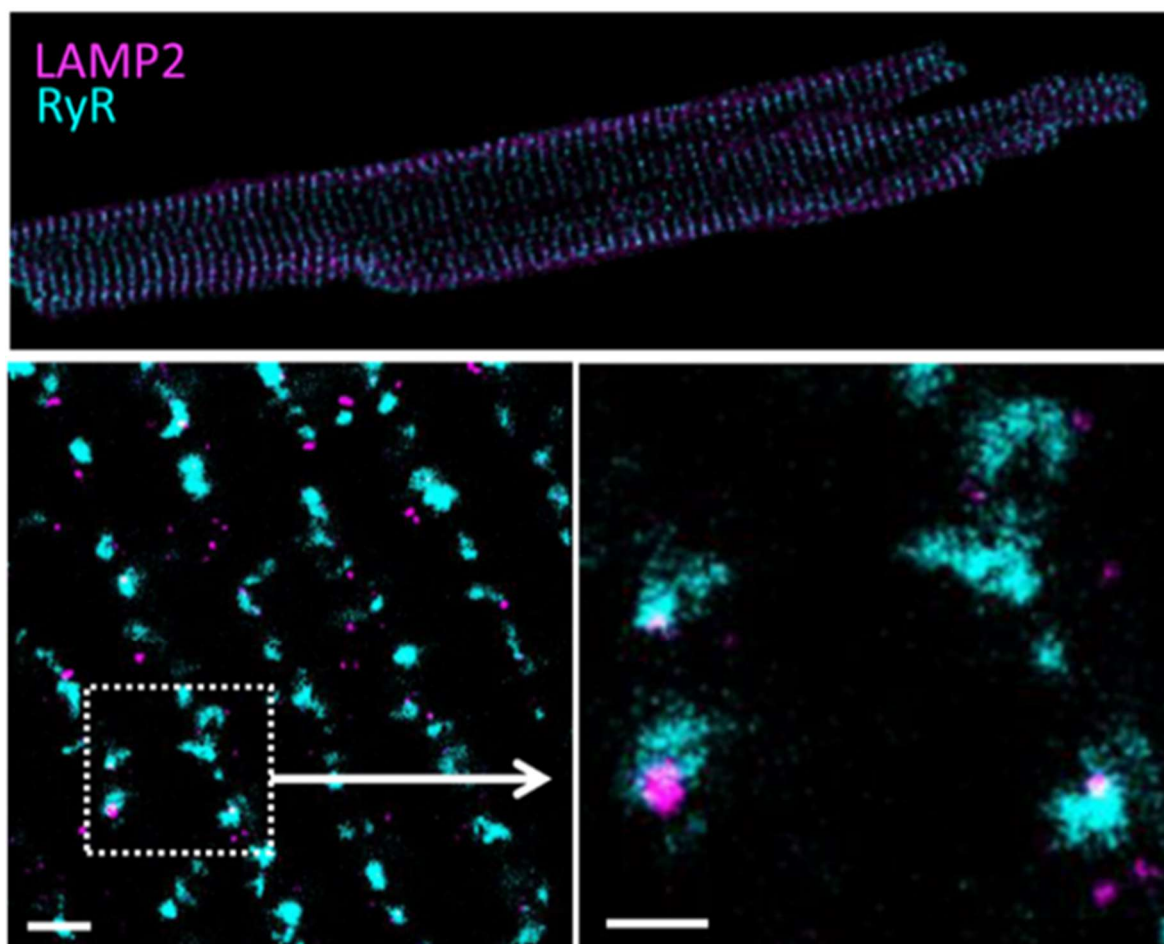


Рис. 1. Экспрессия RyR2 на ER кардиомиоцитов мышей [3].

Ионные каналы RyR2 и IP₃R обеспечивают работу механизма электромеханического сопряжения при мышечном сокращении, производят Ca²⁺-зависимое высвобождение Ca²⁺. Обнаружено, что увеличение концентрации диадного Ca²⁺ за счёт высвобождения Ca²⁺ через IP₃R, способствует активации и рекрутированию проксимальных RyR, облегчая переход Ca²⁺ во время сопряжения возбуждения-сокращения. Диадная область, располагающаяся между тубулярной частью мембраны и эндоплазматическим ретикуломом, 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_v), локализованные в Т-тубулах клеточной мембраны миоцитов, которые обеспечивают краткосрочный «всплеск» цитозольной концентрации Ca²⁺, 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 Ca²⁺, по сравнению с RyR1, практически исключаяющей вероятность активации каналов эндоплазматического ретикула кардиомиоцитов, получают этот сигнал. В результате этого происходит активация RyR2 и последующее высвобождение кальция. Представленный механизм является основным «поставщиком» Ca²⁺ 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 Ca^{2+} , АТФ, кофеин и РСВ95 [4].

Недавние исследования показали, что $\text{Ca}_v\beta_2$ 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 $\text{Ca}_v\beta_2$ и необходимо для эффективного частотно-зависимого усиления Ca^{2+} -индуцированного механизма высвобождения Ca^{2+} в кардиомиоцитах [5].

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

Однотипные ионные каналы, расположенные на малом удалении, формируют функциональный кластер. Работа кластеров Ca^{2+} -каналов L-типа ($\text{Ca}_v1.2$) и их каналов-партнёров – RyR2 лежит в основе равномерного сокращения миокарда. Передача сигналов Ca^{2+} между этими двумя наборами соседних кластеров производит «всплески» концентрации диадного Ca^{2+} , которые в здоровом состоянии не могут перерасти в волны Ca^{2+} . Достаточное разделение соседних кластеров препятствует переходу в волны. Благодаря этому высвобождение Ca^{2+} из одного кластера RyR2 или суперкластера не может активировать и поддерживать высвобождение Ca^{2+} из соседних кластеров. Тысячи таких функциональных единиц высвобождения Ca^{2+} (CRU), вместо волн, генерируют почти одновременные «всплески» Ca^{2+} в каждом кардиомиоците при развитии потенциала действия, когда притоком Ca^{2+} через кластеры потенциалзависимых каналов $\text{Ca}_v1.2$, индуцируемых деполяризацией, стимулируется кальций-индуцированное высвобождение кальция из RyR2. Эти «всплески» суммируются, генерируя глобальный процесс выхода 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 β -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 $\text{Ca}_v1.2$ и RyR2 на соответствующих мембранах для контроля амплитуды входа Ca^{2+} , высвобождения Ca^{2+} из эндоплазматического ретикула. Изменение распределения и реорганизации этих ключевых сигнальных белков Ca^{2+} происходит наряду с архитектурным ремоделированием и способствует нарушению сократительной функции при сердечной недостаточности и старении [7].

Большинство «всплесков» высвобождения Ca^{2+} из эндоплазматического ретикула вызвано активацией одного кластера RyR2 на исходном уровне, тогда как β -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 интеркавальных 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 интеркавальных 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 Ca^{2+} и временем деполяризации. Это специфичное для областей различие в переходной морфологии Ca^{2+} исчезает после индуцированной формамидом детубуляции. Миоциты интеркавальных 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 Ca^{2+} в разных областях предсердий и лежит в основе механизма ремоделирования предсердий при патологии [9].

Доказано, что N-концевая область (NTR) белка рианодинных каналов (RyR) имеет решающее значение для регуляции высвобождения 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» Ca^{2+} . Этот алгоритм позволил отличить кардиомиоциты дикого типа от кардиомиоцитов RyR2-R2474S со 100% точностью [12].

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

Ca^{2+} -АТФаза2 саркоплазматического ретикулума (SR) (SERCA2) опосредует обратный захват Ca^{2+} в SR и, тем самым, способствует расслаблению кардиомиоцитов, тогда как рианодинный рецептор (RyR) опосредует высвобождение Ca^{2+} из SR и запускает сокращение сердечной мышцы. 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 (закрепляющий белок А-киназы), о котором сообщалось, что он закрепляет изоформу CaMKII, определяя AKAP18δ также как CaM-KAP [15].

Установлено, что 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 Zn^{2+} из кардиального SR; таким образом, канал может играть роль в локальной и/или глобальной передаче сигналов 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 Ca^{2+} (RyR2 и IP_3R) и кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (CaMKII) увеличиваются, в то время как уровни мРНК и белка канала захвата Ca^{2+} ER (SERCA2) значительно снижаются [18].

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

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

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

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

Доказано, что повышенная утечка 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 доксорубин 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_3R и RyR2 лимфоцитов селезенки [25].

Обнаружено, что RyR являются важными регуляторами передачи сигналов Ca^{2+} Т-клетками и потенциально могут использоваться в качестве молекулярных мишеней 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:

Пушкарев 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. Ca^{2+} release via InsP_3Rs enhances RyR recruitment during 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 PKAR1 α 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 β -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. β 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. AKAP18 δ 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., Krejčíová 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 β 1-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.
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.

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. Ca^{2+} release via InsP_3Rs enhances RyR recruitment during 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 PKAR1 α 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 β -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. β 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., Estill 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. Ca²⁺-CaM Dependent Inactivation of RyR2 Underlies Ca²⁺ 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. AKAP18 δ 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 (Zn²⁺). *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., Krejčíová 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 β 1-adrenergic stress induced Ca²⁺-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 Ca²⁺ 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.
25. Liu R., Krüger K., Pilat C., et al. Excessive Accumulation of Intracellular Ca²⁺ 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.