

STIM/SOCE通路参与细胞功能调控的研究进展

马腾¹ 全弘宇² 赵柏雄³ 李红丽^{4*}

¹第三军医大学学员旅7营; ²第三军医大学生物医学工程学院学院19营;
³第三军医大学学员旅4营; ⁴第三军医大学组织学与胚胎学教研室, 重庆 400038)

摘要 钙库操作性钙离子通道(store-operated calcium entry, SOCE)是介导胞外Ca²⁺进入细胞内的重要通道之一,其核心蛋白由位于内质网上的基质相互作用分子(stromal interaction molecule, STIM)和位于细胞膜上的Orai蛋白构成。目前研究发现,STIM蛋白存在STIM1和STIM2两种亚型,其主要功能略有不同。当内质网内钙库中Ca²⁺消耗之后,STIM蛋白通过其特殊的结构能够感受内质网内钙库中Ca²⁺浓度的变化,发生快速的转位和聚合化等激活反应,与质膜上的Orai蛋白偶联,实现SOCE通路的功能开放,引起Ca²⁺内流。当钙库中Ca²⁺得到补充之后,STIM蛋白与Orai蛋白缓慢解离即失活,通路关闭。目前对STIM蛋白结构的研究提示,通过其激活和失活机制不仅能够参与调节SOCE通路的开放与关闭,也参与对细胞内重要的细胞增殖、分化等功能活动调控。STIM蛋白可能成为治疗多种疾病的潜在的新靶点。

关键词 STIM蛋白; SOCE通路; 细胞功能调控

The Progress of STIM/SOCE Channel Regulating Cellular Function

Ma Teng¹, Quan Hongyu², Zhao Baixiong³, Li Hongli^{4*}

¹Battalion 7 of Cadet Brigade; ²Battalion 19 of Biomedical Engineering; ³Battalion 4 of Cadet Brigade;
⁴Department of Histology and Embryology, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract Store-operated calcium entry (SOCE) is one of the important channels mediating extracellular Ca²⁺ entry. Stromal interaction molecule (STIM) proteins in the membrane of endoplasmic reticulum and Orai proteins in the plasma membrane are two key components of SOCE. Studies have presented two homologues of STIM—STIM1 and STIM2, with slight difference in function. After the depletion of Ca²⁺ store, STIM undergoes rapid multimerization and translocation to interact and activate Orai by its specific structures which sense the change of Ca²⁺ store to activate and open SOCE channel for inward Ca²⁺ influx. After restoring of Ca²⁺, STIM slowly dissociates with Orai and becomes inactive to shut the channel. In current studies about STIM structure and function, it is suggested that STIM is involved in the regulation of cellular functions: proliferation, differentiation, etc via turning active or inactive to regulate the open and shut of SOCE channel. The novel functions of STIM predict that it has a great potential to become new target of diseases.

Key words STIM; SOCE channel; regulation of cellular function

收稿日期: 2013-10-28 接受日期: 2014-02-12

重庆市自然科学基金(批准号: CSTC2010BB5031)、第三军医大学回国人员启动基金(批准号: 2011XHG01)和国家自然科学基金(批准号: 31271467)资助的课题

*通讯作者。Tel: 023-68775220, E-mail: lihongli@tmmu.edu.cn

Received: October 28, 2013 Accepted: February 12, 2014

This study was supported by the Natural Science Foundation Project of Chongqing (Grant No.CSTC2010BB5031), the Innovation Foundation of the Third Military Medical University of China (Grant No.2011XHG01) and the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31271467)

*Corresponding author. Tel: +86-23-68775220, E-mail: lihongli@tmmu.edu.cn

网络出版时间: 2014-05-05 10:03 URL: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.11844/cjcb.2014.05.0352.html>

Ca²⁺作为细胞内重要的第二信使负责调控细胞功能活动中的胞内信号途径^[1]。在静息状态时,胞内Ca²⁺浓度远远低于胞外Ca²⁺浓度。当胞内Ca²⁺浓度上升之后, Ca²⁺与相应的靶蛋白结合以后可以通过参与胞内多种信号转导途径来参与细胞功能的完成。例如, Ca²⁺通过Ca²⁺→PKC→Raf→Mek→MAPK途径来调控平滑肌细胞的增殖。参与Ca²⁺浓度调控的通道蛋白也广泛存在于细胞膜和细胞器膜表面,如内质网、线粒体等。这些通道蛋白主要完成两种功能,一是介导胞外Ca²⁺进入胞内,二是介导胞内钙库中Ca²⁺的释放。

钙库操作性Ca²⁺通道(store-operated calcium entry, SOCE)是广泛存在于兴奋性和非兴奋性细胞中介导胞外Ca²⁺进入细胞内的重要通道之一,相对的,在非兴奋性细胞中起着更重要的作用^[2]。SOCE通路主要由位于内质网上的能感受Ca²⁺浓度变化的STIM蛋白和细胞膜上的Orai蛋白共同构成^[3]。当内质网内钙库消耗后, STIM蛋白偶联并活化Orai蛋白, SOCE通路开放形成内向的Ca²⁺流以补充消耗的Ca²⁺。这对于维持细胞内的钙稳态起着至关重要的作用,也保证了细胞内Ca²⁺传递的准确性。

对于Ca²⁺进入细胞内和Ca²⁺从钙库中释放两个过程的因果关系和协同调节作用,早在1986年Putney^[4]提出Capacitative Ca²⁺ entry模型后就有所认识。之后,随着IP₃R(1,4,5-三磷酸肌醇受体)等介导内质网钙库内Ca²⁺释放通道被发现, Putney推测在内质网和细胞膜之间可能还存在着特殊的通道蛋白来介导胞外Ca²⁺的重新进入胞内钙库中。1990年, Putney^[5]提出了SOCE模型,描述出内向整流的Ca²⁺通道的活化是钙库消耗的直接结果。1992年, Hoth和Penner^[6]认为,可能存在钙释放活化通道(Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ current, CRAC), 而CRAC被认为是内向的、具有高度选择性的Ca²⁺通道^[7]。2005年, STIM蛋白^[8]和一年后Orai蛋白^[7]的发现,使Putney提出的最原始的SOCE通路的模型得到了证明。近年的研究发现, STIM作为内质网上的通道蛋白,不仅能感受钙库内Ca²⁺浓度变化,也能作为细胞内Ca²⁺信号的动态协同者参与和协调SOCE通路从而调控细胞功能^[9]。因此,进一步明确STIM蛋白的结构与功能,将有助于对SOCE通路功能的进一步认识。本文就近年来STIM蛋白的结构变化与SOCE通路的活化与失活间的相关调控作用及其对细胞增殖分化的调控等作用进展作一综述。

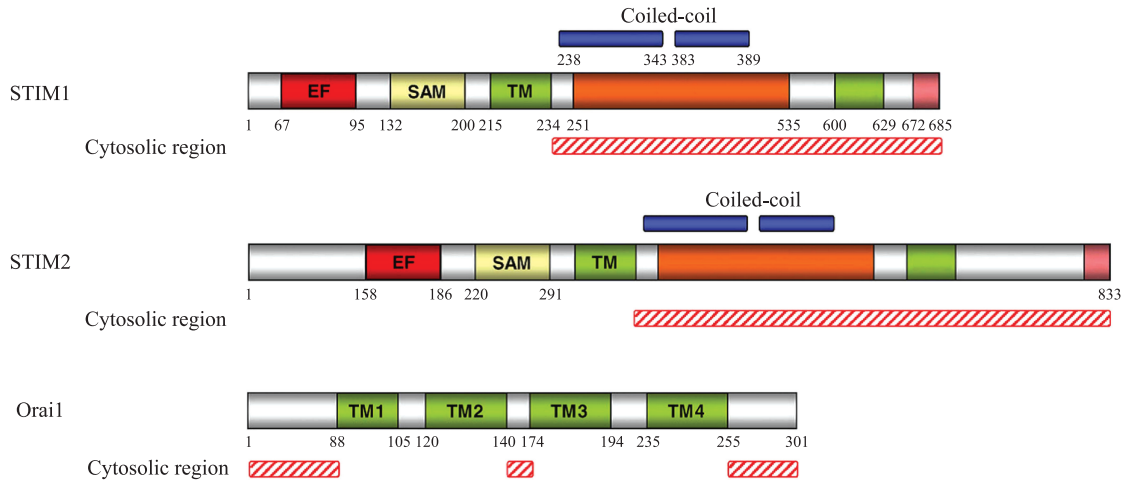
1 STIM的结构和分型

STIM蛋白是存在于内质网膜上的I型跨膜蛋白,目前研究发现其存在两种亚类,即STIM1蛋白和STIM2蛋白。在脊椎动物中, STIM1和STIM2蛋白存在于所有的细胞类型中,这两种蛋白之间存在着竞争机制,即通过竞争与Orai蛋白的结合来发挥其功能。在大多数细胞中,如血管内皮细胞^[10]、T淋巴细胞核B淋巴细胞、NK细胞及乳腺上皮细胞、内皮祖细胞^[11]等, STIM1表达量要大于STIM2,提示STIM1在Ca²⁺信号转导中起主要作用。然而,在脑内的神经元细胞和树突状细胞中, STIM2表达占大多数。尽管在蛋白的N-端和C-端及其功能上存在不同, STIM1和STIM2在氨基酸序列中存在着高度的同源性和相似性。

STIM1蛋白最初被发现存在于与pre-B细胞偶联的基质细胞的表面,但是在静息状态下, STIM蛋白可能以二聚体的形式广泛分散在整个内质网中^[12]。在钙库消耗后数秒内, STIM1经过快速的聚合化和转位至内质网近细胞膜区以偶联并活化Orai蛋白。STIM1内腔的N-端序列包含一段有两个EF手性结构和SAM(sterile α -motif)结构域组成的短 α 螺旋高度密集区。这一序列能够感受内质网内钙库Ca²⁺浓度的微小变化并引发分子间的相互作用^[13]。STIM1胞质侧的C-端序列包含大量的卷曲螺旋(coiledcoil, CC)结构域,长约15 nm,能够跨过内质网和细胞膜之间的物理间隔。C-端序列也包含一段长约100个氨基酸序列的具有活化功能的结构域即SOAR(STIM-Orai activating region),该结构域充分暴露能够介导与Orai蛋白的直接偶联,引起SOCE通路的开放^[14](图1)。

在静息状态下,内质网内钙库中Ca²⁺与STIM1蛋白的cEF手性结构域结合形成EF-hand-SAM结构域。当内质网内腔的Ca²⁺消耗之后, Ca²⁺从cEF手性结构域中解离,引起EF-hand-SAM结构域的去折叠,变得不稳定,从而活化STIM1蛋白并发生聚合化。当钙库内的Ca²⁺得到补充以后, STIM1蛋白快速地从内质网-细胞膜偶联中解离出来, Orai蛋白也随之失活。

与STIM1蛋白相比, STIM2蛋白激活Orai蛋白的能力较弱。STIM2 C-端有一段内质网滞留序列并且STIM2蛋白只位于内质网,而STIM1蛋白C-端缺少这一序列,所以大约10%的STIM1蛋白位于细胞膜上。源于EF手性结构域的结构不同, STIM2蛋白对于Ca²⁺浓度变化更加敏感^[15],并且其过表达之后能引发结构性Ca²⁺进入和CRAC通道活化。因此,



EF: EF手性结构域; SAM: SAM结构域; TM: 跨膜结构域。

EF: EF hand motif; SAM: sterile alphomotif (SAM) domain; TM: transmembrane region.

图1 STIM1蛋白、STIM2蛋白和Orai蛋白的结构示意图(根据参考文献[2]修改)

Fig.1 Schematic representation of structures of STIM1, STIM2 and Orai (modified from reference [2])

STIM2在维持静息状态时细胞基质的Ca²⁺浓度具有非常重要的作用。

2 STIM蛋白的激活与SOCE通路的开放

静息状态下,在充满Ca²⁺的内质网内,STIM以二聚体结构蛋白存在,是由SOAR结构域和卷曲螺旋结构域(CC)共同介导的偶联结构。SOAR结构域是存在于STIM C-端一段较长的氨基酸残基序列(氨基酸344~442),在钙库内Ca²⁺充足时,STIM N-端序列与Ca²⁺充分结合以稳定STIM蛋白^[16]。在活性状态时,STIM蛋白被观察到以八聚体的形式存在,早期的研究认为,该多聚体是由EF-hand-SAM结构域之间的相互作用来介导的,并且缺乏EF-hand-SAM结构域(包括N-端序列和跨膜序列)的残缺蛋白被表达以后,发现STIM蛋白对钙库消耗所作出的聚合化反应是不稳定的。在Ca²⁺库消耗之后,EF-hand-SAM结构域经过偶联来引发STIM的聚合反应,C-端的偶联也可以稳定N-端这些相对不稳定的偶联。C-端的偶联主要来自CC1序列,包括STIM C-端的很大一段片段可以介导在Ca²⁺库消耗之前和之后的STIM蛋白之间的偶联作用。尽管单独的CC1结构域不足以诱发Ca²⁺消耗后的STIM蛋白的聚合反应,但是SOAR内的CC结构域能够使STIM蛋白在钙库消耗后经过强烈的多聚化以形成稳定的多聚体,并转位至内质网近质膜区去激活Orai通道,产生对Ca²⁺有高度选择性的SOCE通路来完成Ca²⁺内流^[17]。可见,STIM蛋白内的SOAR序列有双重的作用:一是它介导STIM蛋白

向聚合化后的活性形式转变,二是它能直接结合并激活Orai通道。

STIM蛋白胞质侧C-端的卷曲螺旋结构域是STIM蛋白重要的偶联位点,不仅如此,实验证明,STIM蛋白偶联并激活Orai蛋白需要Orai蛋白内一串酸性的氨基酸残基序列(氨基酸272~291)的存在^[18]。这一卷曲的酸性Orai序列可能以静电的方式与SOAR结构域内高保守性的多元化的短序列相结合(氨基酸382~387)。STIM1、STIM1 C-端或者SOAR的序列失活的突变体都会阻碍STIM与Orai的偶联。当STIM1多元化的序列和Orai酸性的氨基酸序列存在突变时,STIM-Orai偶联依然能被荧光共振能量转移技术(FRET)所观察到,这有力地证明了STIM的N-端有第二个与Orai偶联的位点,这第二个位点可能位于Orai内并与其第一个跨膜结构域(氨基酸73~91)相邻,这个序列对于通道的调控和STIM的偶联是至关重要的^[19]。

此外,内质网膜上的部分与钙结合的连接小体被发现协助STIM-Orai的偶联,有助于内质网-细胞膜的连接,在调节SOCE通路中也起着非常重要的作用^[20]。连接小体是STIM-Orai复合体内的偶联的重要“搭档”同时可以招募STIM1蛋白进入内质网-细胞膜的连接区域。有趣的是,连接小体包含一个与钙结合的EF手性结构域,当这个结构域突变时会阻碍钙的结合甚至当钙库没有消耗的时候仍能促进内质网-细胞膜连接的形成。连接小体似乎在内质网膜上的分布不是广泛的,但是依然临近于连接区域,并且连接小体是一类对于STIM蛋白的募集和Orai

活化非常的重要的额外因素。它的功能可能是对内源性钙消耗的反应或者是对STIM介导的Orai通道活化的放大^[9,21]。

3 STIM蛋白失活影响SOCE功能

STIM-Orai复合体的失活主要两个主要的步骤:经Orai通道快速的钙依赖型的失活(Ca^{2+} -dependent inactivation, CDI)随后STIM-Orai复合体的缓慢解离。很长一段时间内, CDI已经被研究和认识, 最近几项新的研究表明, STIM1胞质侧的短的酸性氨基酸残基序列(inhibitory domain, ID)结构域——氨基酸(475~483)对于CDI是必需的。SOAR活化的Orai通道如果缺乏这一结构域就不会表现出CDI, 而且取代数个或是全部的酸性氨基酸残基则会阻止CDI。 Ca^{2+} 与ID序列偶联, 然而, 还不清楚是否钙与ID结构域结合对于CDI是必需的。钙调蛋白对CDI来说是很有效的调节者, 并且似乎能通过直接与Orai通道结合而诱导这一效应。这一结合位点位于N-端结构域内, 临近与STIM1蛋白的第二个结合位点。STIM-Orai复合体的解离和STIM蛋白的解聚主要是由逐渐增加的内质网内腔的 Ca^{2+} 浓度来介导的。然而, 胞质侧内源性的在内质网质膜连接处的 Ca^{2+} 对于STIM1的解聚也有重要作用^[9]。

最近的研究发现, SOCE相关调节因子(SOCE-associated regulatory factor, SARAF)参与调节STIM-Orai复合体的失活反应。SARAF是一个内质网膜上的单次跨膜蛋白并与STIM1有密切的联系, 在钙库消耗之后能随着STIM1一起运动至连接处。尽管SARAF不含有能感受 Ca^{2+} 的手性结构域, 但是它似乎在介导Orai的解耦联和SOCE的抑制作用中是十分重要的。SARAF胞质侧的氨基酸残基形成的聚合物可能直接以STIM1相同的方式与质膜中的脂质分子结合。由于SARAF可能在钙库的重填和保护细胞避免钙超载方面发挥调控作用, 因而被认为也参与了SOCE的失活调控^[22]。

4 STIM-SOCE通路对细胞功能的调控

已有的研究资料证实, STIM-SOCE通路直接与调控多种细胞的增殖能力^[23]。在免疫缺陷病及自身免疫疾病的研究中发现, STIM1蛋白表达缺陷时, T细胞表现出严重的增殖无能, 而B细胞、NK细胞的细胞总数与正常人无异。进一步研究证实, STIM蛋

白缺陷造成的自身免疫疾病可能由于调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)细胞数量的减少, 而且STIM1和STIM2蛋白的缺乏也会造成T细胞功能受损^[24-25]。而在乳腺癌细胞的研究中发现, 在高转移性乳腺癌细胞系中STIM蛋白的表达明显高于低转移性乳腺癌细胞系^[26], 提示STIM蛋白增高促进了乳腺癌细胞的增殖, 其机制可能通过增加胞内 Ca^{2+} 内流, 下调转录因子Oct4的表达, 从而促进乳腺上皮细胞向间质细胞的转化^[27]。在正常的生理功能中, STIM参与乳腺上皮细胞的分泌作用, 保证乳汁中含有充足的 Ca^{2+} 。相反, 对神经系统肿瘤的研究发现, 利用siRNA干扰STIM蛋白的表达能有效减少10%~20%的胶质瘤细胞增殖。由此可见, 由于细胞增殖的功能可通过STIM影响胞内 Ca^{2+} 信号变化之一途径来调控, 使STIM有很大的潜力可能成为治疗肿瘤新的药物靶点^[28]。

STIM-SOCE通路也参与对细胞的分化调控。这一功能的认识主要是通过siRNA干扰STIM蛋白的表达实验发现的。通过阻断STIM蛋白的表达可观察到成肌细胞无法分化, 因为肌管不能持续维持去极化诱导的 Ca^{2+} 释放, 表明STIM蛋白在成肌细胞分化和肌管形成中起主要作用。

SOCE通路的非正常活化造成细胞内的 Ca^{2+} 稳态失衡可能影响细胞的其他功能。研究显示, STIM1蛋白突变的小鼠常常死于无法停止的出血。在血小板中发现, 84位的氨基酸残基的突变导致EF手性结构域失去与 Ca^{2+} 结合的能力, 造成SOCE通路的持续作用, 从而在GPCR-PLC β 通路没受到影响情况下, 即使受到GPVIPLC γ 2通路刺激的血小板也无法完成完全活化。因此, STIM1-SOCE通路可以说在避免血栓形成中有着不可思议的作用^[29]。

此外, 机体中STIM1和STIM2主要以协同作用方式参与细胞功能的调控, 下调其中任何一种蛋白的表达所引发的SOCE通路的功能减弱或异常。有实验观察到, 如果STIM2单独过表达会强烈地抑制细胞的存活, 同样, STIM1和STIM2蛋白聚合在一起也会导致细胞的死亡, 其原因可能是异常表达STIM造成细胞内 Ca^{2+} 稳态失衡有关^[30]。

5 结语和展望

STIM蛋白作为“压力传导者”, 通过其精确的感受能力介导钙信号变化参与众多细胞功能的调控

过程是十分复杂和必要的。STIM蛋白能够对细胞所接收的刺激做出应答, STIM蛋白和其偶联的伴侣蛋白和靶蛋白之间的卓越的协同作用, 例如Ca²⁺信号、氧化、缺氧环境、温度波动和pH改变等, 这些都延伸了STIM作为稳态调节者的潜在能力。目前, 已经通过特定的基因敲除小鼠模型提供部分重要的证据, 如STIM蛋白在骨骼肌^[31]、心肌^[32]和平滑肌^[33]的生长和发育中有着奇妙的令人意想不到的功能。不仅如此, 带有在关键的调控和偶联位点突变性改变的STIM转基因小鼠模型能够有助于我们更好地理解STIM蛋白的病理生理功能, 并且能够提供关于STIM1和STIM2功能差异方面更多的信息。STIM蛋白的结构和功能研究正在不断深入, 更为广泛的感知钙和偶联的能力也会不断被发现和理解。

参考文献 (References)

- 冯 强. 细胞内Ca²⁺信号. 重庆教育学报(Feng Qiang. Intracellular Ca²⁺ sign. J Chongqing College of Edu) 2001; 14(3): 70-4.
- Salido G, Sage S, Rosado J. Biochemical and functional properties of the store-operated Ca²⁺ channels. Cell Signal 2009; 21(4): 457-61.
- Várnai P, Hunyady L, Balla T. STIM and Orai: the long-awaited constituents of store-operated calcium entry. Trends Pharmac Sci 2009; 30(3): 118-28.
- Putney J. A model for receptor-regulated calcium entry. Cell Calcium 1986; 7(1): 1-12.
- Putney J. Capacitative calcium entry revisited: Review article. Cell Calcium 1990; 11(10): 611-24.
- Hoth M, Penner R. Depletion of intracellular calcium stores activates a calcium current in mast cells. Nature 1992; 355(6358): 353-6.
- Zhang S, Yeromin A, Zhang X, Yu Y, Safrina O, Penna A, *et al.* Genome-wide RNAi screen of Ca²⁺ influx identifies genes that regulate Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ channel activity. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103(24): 9357-62.
- Liou J, Kim M, Do H, Jones J, Myers J, Ferrell J, *et al.* STIM is a Ca²⁺ sensor essential for Ca²⁺-store-depletion-triggered Ca²⁺ influx. Current Biol 2005; 15(13): 1235.
- Soboloff J, Rothberg B, Madesh M, Gill D. STIM proteins: Dynamic calcium signal transducers. Nat Rev Mol Cell Biol 2012; 13(9): 549-65.
- Zhang W, Trebak M. STIM1 and Orai1: Novel targets for vascular diseases? Sci China Life Sci 2011; 54(8): 780-5.
- Kuang C, Yu Y, Guo R, Qian D, Wang K, Den M, *et al.* Silencing stromal interaction molecule 1 by RNA interference inhibits the proliferation and migration of endothelial progenitor cells. Biochem Biophys Res Commun 2010; 398(2): 315-20.
- Hewavitharana T, Deng X, Wang Y, Ritchie M, Girish G, Soboloff J, *et al.* Location and function of STIM1 in the activation of Ca²⁺ entry signals. J Biol Chem 2008; 283(38): 26252-62.
- Putney J. Capacitative calcium entry: from concept to molecules. Immunol Rev 2009; 231(1): 10-22.
- Taylor C. Store-operated Ca²⁺ entry: A STIMulating stOrai. Trends Biochem Sci 2006; 31(11): 597-601.
- Brandman OL, Park W, Meyer T. STIM2 is a feedback regulator that stabilizes basal cytosolic and endoplasmic reticulum Ca²⁺ levels. Cell 2007; 131(7): 1327-39.
- Yang X, Jin H, Cai X, Li S, Shen Y. Structural and mechanistic insights into the activation of Stromal interaction molecule 1 (STIM1). Proc Natl Acad Sci USA 2012; 109(15): 5657-62.
- Lee K, Yuan J, Hong J, So I, Worley P, Muallem S. An endoplasmic reticulum/plasma membrane junction: STIM1/Orai1/TRPCs. FEBS Lett 2010; 584(10): 2022-7.
- Calloway N, Vig M, Kinet J, Holowka D, Baird B. Molecular clustering of STIM1 with Orai1/CRACM1 at the plasma membrane depends dynamically on depletion of Ca²⁺ stores and on electrostatic interactions. Mol Biol Cell 2009; 20(1): 389-99.
- Park C, Hoover P, Mullins F, Bachhawat P, Covington E, Raunser S, *et al.* STIM1 clusters and activates CRAC channels via direct binding of a cytosolic domain to Orai1. Cell 2009; 136(5): 876-90.
- Treves S, Franzini-Armstrong C, Moccagatta L, Arnoult C, Grasso C, Schrum A, *et al.* Junctate is a key element in calcium entry induced by activation of InsP3 receptors and/or calcium store depletion. J Cell Biol 2004; 166(4): 537-48.
- Srikanth S, Jew M, Kim K, Yee M, Abramson J, Gwack Y, *et al.* Junctate is a Ca²⁺-sensing structural component of Orai1 and stromal interaction molecule 1 (STIM1). Proc Natl Acad Sci USA 2012; 109(22): 8682-7.
- Palty R, Raveh A, Kaminsky I, Meller R, Reuveny E. SARAF inactivates the store operated calcium entry machinery to prevent excess calcium refilling. Cell 2012; 149(2): 425-38.
- Capiod T. The need for calcium channels in cell proliferation. Recent Pat Anticancer Drug Discov 2013; 8(1): 4-17.
- Feske S, Picard C, Fischer A. Immunodeficiency due to mutations in ORAI1 and STIM1. Clin Immunol 2010; 135(2): 169-82.
- Feske S. ORAI1 and STIM1 deficiency in human and mice: Roles of store-operated Ca²⁺ entry in the immune system and beyond. Immunol Rev 2009; 231(1): 189-209.
- McAndrew D, Grice D, Peters A, Davis F, Stewart T, Rice M, *et al.* ORAI1-mediated calcium influx in lactation and in breast cancer. Mol Cancer Ther 2011; 10(3): 448-60.
- Hu J, Qin K, Zhang Y, Gong J, Li N, Lv D, *et al.* Downregulation of transcription factor Oct4 induces an epithelial-to-mesenchymal transition via enhancement of Ca²⁺ influx in breast cancer cells. Biochem Biophys Res Commun 2011; 411(4): 786-91.
- Motiani R, Hyzinski-Garcia M, Zhang X, Henkel M, Abdullaev I, Kuo Y, *et al.* STIM1 and Orai1 mediate CRAC channel activity and are essential for human glioblastoma invasion. Pflugers Arch 2013; 465(9): 1249-60.
- Varga-Szabo D, Braun A, Nieswandt B. STIM and Orai in platelet function. Cell Calcium 2011; 50(3): 270-8.
- Darbellay B, Arnaudeau S, Ceroni D, Bader C, Konig S, Bernheim L. Human muscle economy myoblast differentiation and excitation-contraction coupling use the same molecular partners, STIM1 and STIM2. J Biol Chem 2010; 285(29): 22437-47.
- Kiviluoto S, Decuypere J, Smedt HD, Missiaen L, Parys J, Bultynck G. STIM1 as a key regulator for Ca²⁺ homeostasis in skeletal muscle development and function. Skelet Muscle 2011; 1(1): 1-16.
- Hulot J, Fauconnier J, Ramanujam D, Chaanine A, Aubart F, Sassi Y, *et al.* Critical role for stromal interaction molecule 1 in cardiac hypertrophy. Circulation 2011; 124(7): 796-805.
- Zhang W, Halligan K, Zhang X, Bisailon J, Gonzalez-Cobos J, Motiani R, *et al.* Orai1-mediated I (CRAC) is essential for neointima formation after vascular injury. Circ Res 2011; 109(5): 534-42.