

ORAI

Introduction

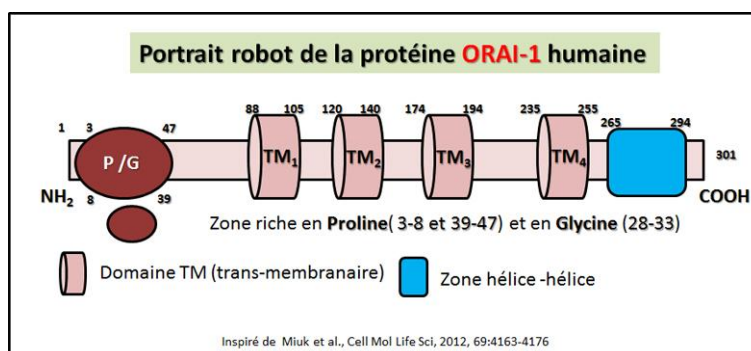
De très intenses recherches ont été effectuées sur les Propriétés électro-physiologiques des courants calciques dans la cellule comme l'indique déjà en [2005, le document en référence](#). Progressivement, par la suite il sera mis en évidence que la **protéine ORAI** ([produit du gène *olf186-F* également chez la mouche](#)) va jouer un rôle essentiel au niveau du canal membranaire pour le calcium.

La protéine ORAI

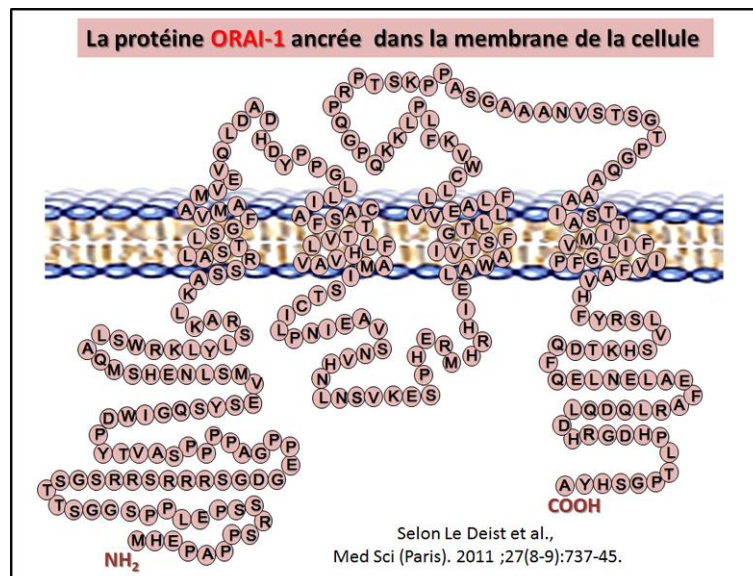
Tableau récapitulatif des séquences de la protéine ORAI			
Protéine	Taille	Gène	Site d'expression
ORAI-1	33 kDa	12q24.31	Membrane cellulaire
ORAI-2	29 kDa	7q22.1	Membrane cellulaire
ORAI-3	32 kDa	16p11.2	Membrane cellulaire

Cette protéine **ORAI 1** (protéine qui fut parallèlement [identifiée par Vig et al.](#), et baptisée comme la protéine **CRACM1** = Calcium release-activated calcium channel protein 1) est particulièrement impliquée dans l'organisation du pore membranaire pour le calcium au niveau de la constitution du canal calcique proprement dit. Il existe cependant des isoformes que l'on va également identifier chez la Drosophile et qui seront codifiées chez l'homme **Orai 2 et Orai 3**. Un tableau récapitulatif permet de rassembler l'ensemble des données de séquences sur ces principales protéines et sur les diverses isoformes qui ont été identifiées de nos jours. On trouvera sur les liens SwissProt des détails supplémentaires sur ces protéines. [Q96D31](#); [Q98SN7](#); [Q9BRQ5](#).

La protéine **ORAI1**, [baptisée par Feske et al.](#), gère l'ouverture du canal membranaire qui laisse passer le calcium. Son nom provient d'une référence à de la mythologie grecque qui nommait [les gardiens des portes du paradis comme les « Orai »](#).



Son portrait-robot révèle la présence de plusieurs portions transmembranaires ainsi que diverses zones dont un plus large détail figure dans un chapitre indépendant (voir les divers domaines au sein des protéines). Un schéma indiquant l'ensemble de ces données est présenté ci-contre.

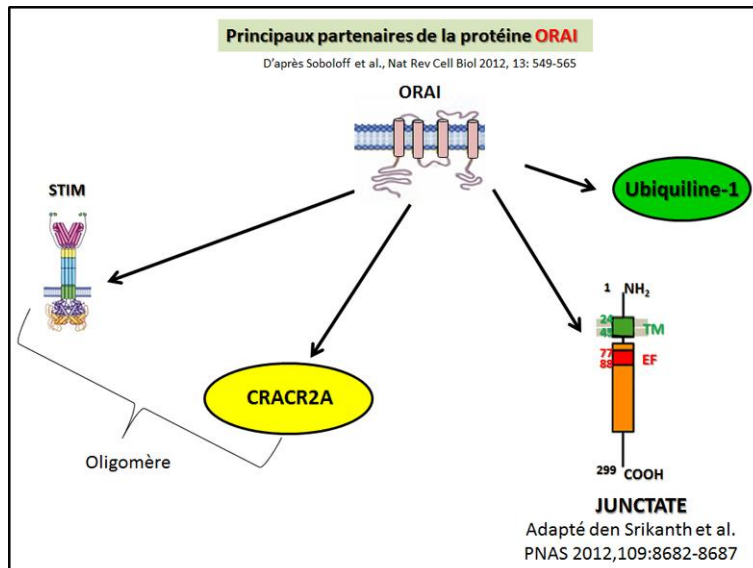


Les séquences transmembranaires au nombre de 4 sont d'environ une vingtaine de résidus et les zones de connexion seront selon leur disposition parfois extracellulaire parfois intracellulaire avec cependant les extrémités N-terminale et C-terminale présentes dans le cytoplasme de la cellule. Une schématisation de l'incorporation dans la membrane cellulaire du fait de son ancrage via les séquences membranaires est illustré dans la figure présentée ci-contre.

Partenaires de la protéine Orai1

Pour en savoir plus les données actuellement connues sur les partenaires des protéines STIM dans les [cellules en tant que coordinateurs dynamiques des signaux cellulaires](#) en relation avec la concentration du calcium (Ca^{2+}), on peut consulter la revue en référence [sur les nouvelles perspectives concernant les canaux dits « SCOs »](#), (=Store-operated calcium channels). De plus, les données récentes sur la structure cristalline de la [protéine Orai](#) sont disponibles [sur le lien indiqué](#). Une autre revue [résume les connaissances actuelles sur l'hypertrophie cardiaque et les maladies prolifératives vasculaires](#) qui sont fréquemment associées à des modifications importantes dans l'homéostasie du calcium et dans les voies de signalisations impliquant le calcium.

Il existe de nombreux partenaires impliqués dans les flux du calcium cellulaire et en association directe avec la protéine ORAI et parmi ces derniers sont indiqués dans la liste suivante les plus importants : Une interaction avec [des dimères de types STIM1](#) ; Une interaction avec [des dimères de types STIM2](#) .

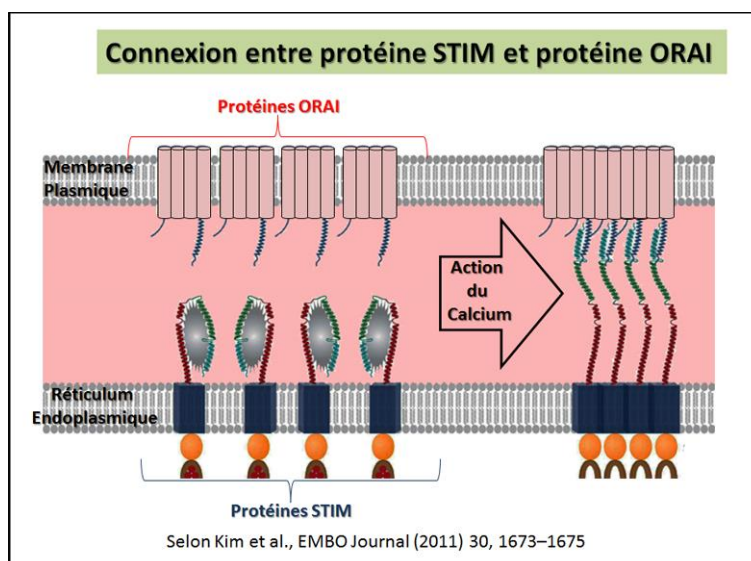


En l'absence de calcium une association directe impliquant EFCAB4B/CRACR2A **CRACR2A** (= CRAC Regulator 2A, ou également nommé EFCAB4B ou FLJ33805). La formation d'un complexe qui a lieu à concentration faible en calcium implique ensemble EFCAB4B/CRACR2A et STIM1. Un contact avec l'isoforme 8 de la protéine dont le sigle est « ASPH » également connue sous le terme de JUNCTATE (voir également fiche sur la Junctine). **Une schématisation de l'ensemble** de ces partenaires figure dans l'illustration ci-contre dans laquelle les nouveaux partenaires récemment découverts ont été intégrés.

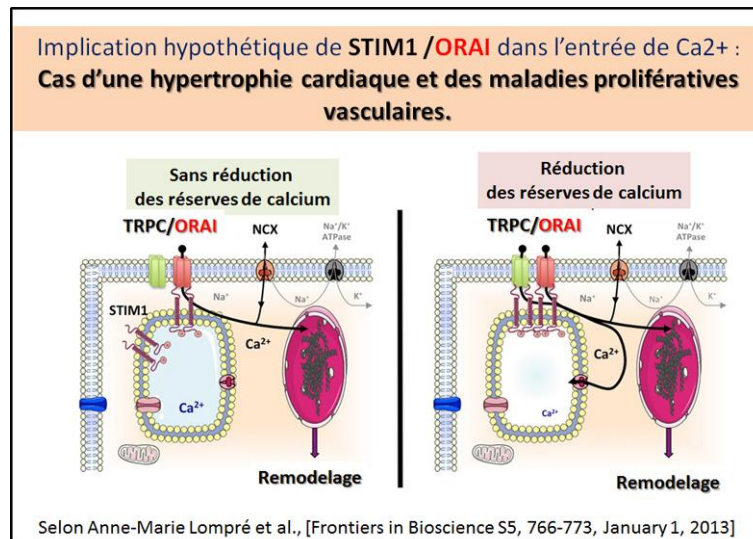
Il est à noter que la présence de la protéine SARAF va significativement perturber l'association entre la protéine ORAI et la protéine STIM en réalisant un contact avec cette dernière.

Rôle des protéines "Orai"

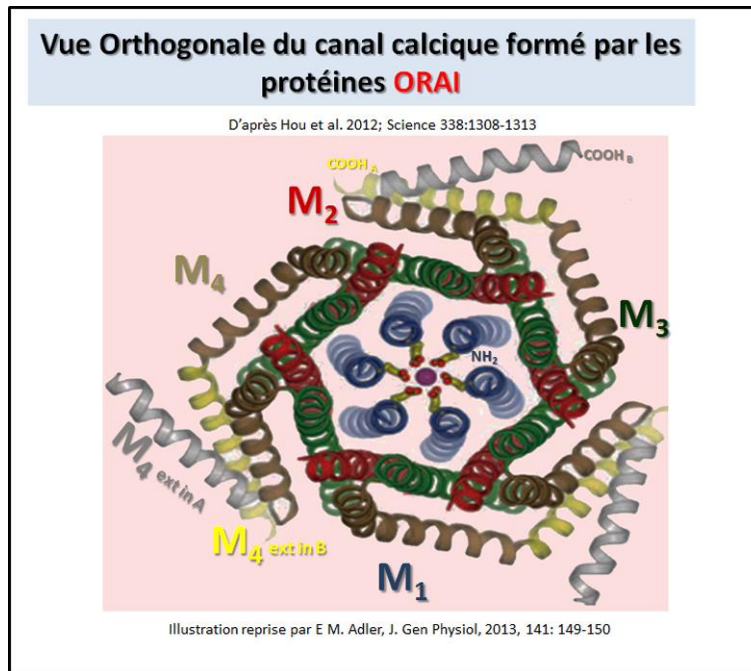
Les canaux dits CRAC (en particulier CRACM1) représentent la principale voie d'influx du calcium (Ca^{2+}) dans les cellules T et ceux-ci vont être capables de favoriser une réponse immunitaire à divers agents pathogènes en activant le facteur de transcription **NFAT**.



En 2011, on disposera déjà [de détails relativement à jour](#) sur la protéine ORAI elle-même et l'ensemble des résidus détectés comme pouvant être modifiés, ainsi qu'[un modèle d'activation](#) de cette protéine ORAI par le **domaine SOAR de la protéine STIM** (consulter la fiche sur la protéine STIM) . Dans le schéma présenté ci-contre et directement issu du travail en référence figure l'interaction du **domaine SOAR** de la protéine STIM et son interaction avec la protéine ORAI1. Il y a libération de calcium à de zones formant des micro-domaines au sein du réticulum endoplasmique (ER) pour faciliter l'interaction du domaine accessible de la protéine STIM avec la zone C-terminale de la protéine ORAI (Interaction via une relation entre une structure alpha hélicoïdale de la protéine ORAI avec une hélice semblable de la protéine STIM sous l'effet du calcium) .

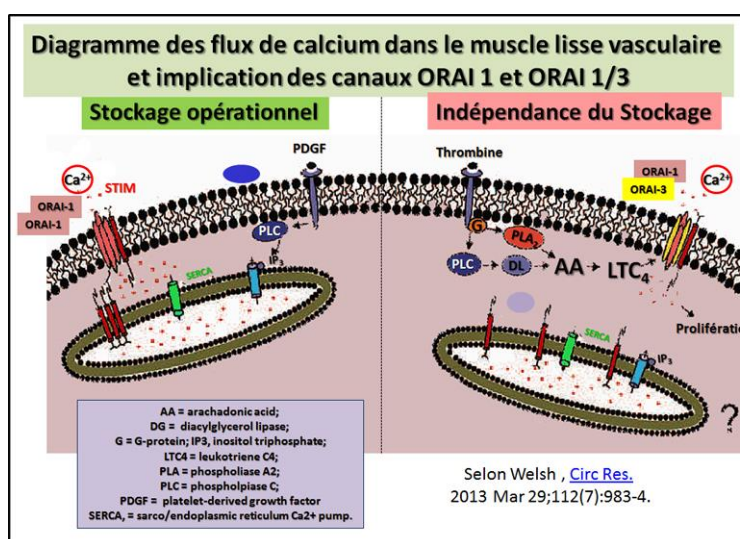


Par ailleurs en 2013, une plus récente illustration, provenant de la revue en référence donne les principales hypothèses sur [le rôle potentiel du couple STIM1 /Orai](#) dans l'entrée du calcium au cours d'une hypertrophie cardiaque et/ou dans les maladies vasculaires de types prolifératives. Un tel schéma est présenté ci-contre dans sa version en français en référence avec l'article original.



Le rôle des divers partenaires impliqués dans la gestion du calcium cellulaire selon un mécanisme dit SOCE (store-operated Ca^{2+} entry) [est résumé à la lumière des connaissances actuelles](#) (fin 2012) dans la référence indiquée. **De plus les propriétés de l'arrangement hexamérique** des protéines Orai pour former le pore du canal spécifique du calcium et son déclenchement par la protéine STIM sont analysées en détail dans l'article en référence. Une représentation du canal ORAI est proposée directement en déduction des [diverses images présentées dans les références incluses](#).

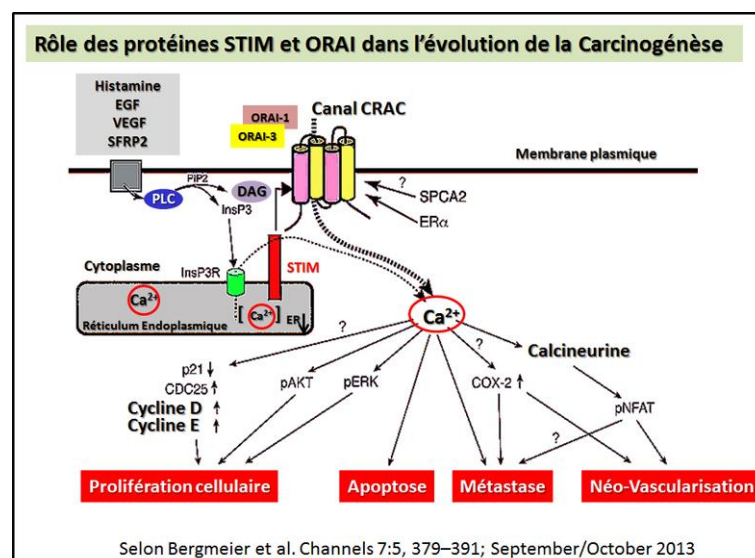
Un nouveau travail révèle les propriétés intramoléculaires du canal calcique sous l'influence du calcium. [Implication pour la structure de la protéine ORAI](#). De nouvelles analyses sur l'entrée du calcium dans les nerfs sensitifs au niveau du nerf vague, procédures qui sont [indépendant des canaux ORAI](#).



Toujours en 2013, une autre revue présente [les multiples faces de la protéine ORAI](#). Les informations figurant dans l'article cité plus haut [résumant et commentent les travaux qui](#)

démontrent que des voies distinctes pour le flux de calcium sont activées par différents en relation avec différentes associations de protéines ORAI. Cela permet de proposer un mécanisme par lequel leukotrieneC4 agit à travers un mode jusqu'alors inconnu pour susciter une signalisation calcique indépendante d'un stockage, voie de signalisation qui pourrait favoriser une maladie vasculaire occlusive via la protéine Orai3 et ainsi les canaux Orai 1/3 offrent de nouvelles cibles pour un contrôle du remodelage consécutif à une lésion vasculaire ou à une maladie vasculaire. Une illustration directement issue de ce travail est présentée ci-contre.

Un autre Bilan sur les possibilités pour optimiser les thérapies qui concernent les protéines ORAI et les communications non-synaptiques des récepteur des neurones olfactifs (Olfactory receptor neurons= ORNs) .Par ailleurs, la prolifération des cellules mésangiales liée à l'entrée du calcium via les zones de stockage est atténuée chez le rat âgé: l'Analyse du rôle respectif des protéines STIM 1 et ORAI 1. Il existe aussi une mise en évidence d'une nouvelle interaction entre l'Ubiquiline 1 et la protéine ORAI-1 et son rôle dans la réglementation de la mobilisation du calcium.



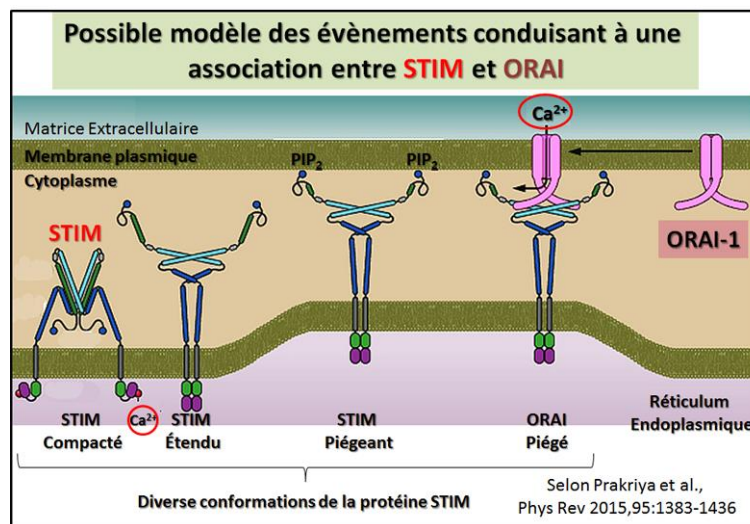
Puis les résultats de plusieurs recherches proposent de nouveaux rôles du stockage du calcium dans le processus d'entrée du calcium géré par les protéines STIM et les protéines ORAI. Rôle de ces acteurs dans l'immunité, dans l'hémostase calcique et dans le cancer. Cela est résumé par un bilan relativement complet des implications récentes sur de tels canaux en rapport avec les flux calciques de la cellule.

En 2013, le complexe Orai / STIM, avec de nombreuses illustrations sur l'organisation des hélices alpha composants ces protéines, ainsi que le mécanisme d'action de ce complexe et sa relation avec le flux de calcium sont rapporté dans la mise à jour indiquée dans cette référence. On va alors définir de Nouveaux rôles pour les canaux de Ca²⁺ + Orai en relation avec les maladies cardiovasculaires.

En 2014, Une augmentation du flux de calcium via la voie de signalisation STIM1-Orai1 provoque une pathologie musculaire chez des souris modèles de dystrophie musculaire. Une analyse plus large donne des informations sur le stockage et le fonctionnement de l'entrée de Calcium en relation avec la protéine ORAI dans la physiologie du muscle et le **développement des maladies musculaires**. Dans ce travail le rôle du complexe ORAI avec

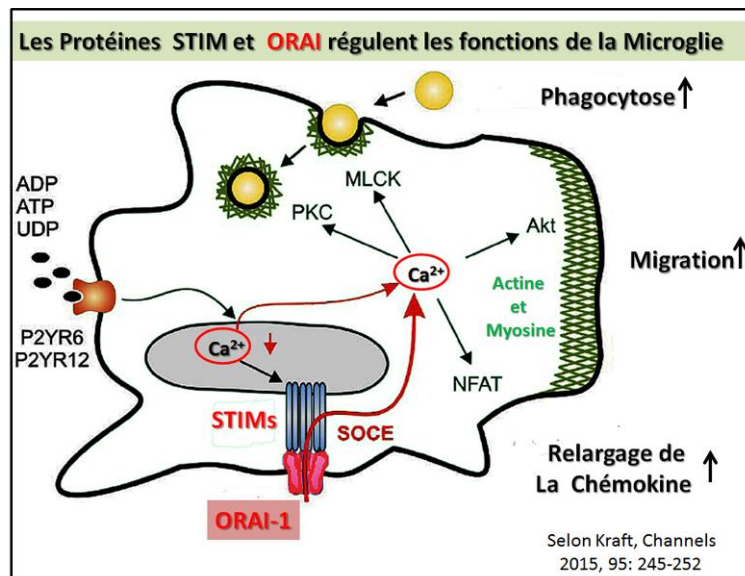
STIM1 est décrypté en rapport avec [l'activation du stockage du calcium](#) indépendamment des canaux impliquant les protéines ORAI. Au sein du myomètre humain chez la femme enceinte, c'est le rôle potentiel dans la signalisation du calcium pendant la grossesse qui est analysé en fonction des diverses isoformes composant le [complexe entre les protéines STIM et ORAI](#). C'est un assemblage dynamique [du complexe de signalisation membranaire \(ORAI-STIM\)](#) qui permet une activation sélective de NFAT par la protéine ORAI-1.

Puis les informations s'affinent avec en 2015 une **Importance émergente accrue** de la protéine baptisée **ORAI-3** au cours de l'hypertrophie cardiaque, mais également des indications supplémentaires sur la structure et les mécanismes de fonctionnement impliqués dans [la régulation des canaux calciques](#) impliquant la protéine ORAI. progressivement c'est l'idée de réaliser un piège avec un dimère de protéines [STIM qui va stabiliser le dimère de protéines ORAI](#), sans pour autant un remodelage de la zone du réticulum endoplasmique impliqué. C'est en fait **l'agencement des protéines STIM** qui sera le [déclencheur de l'ouverture du passage du calcium](#) via le dimère de protéines ORAI qui sera alors activé.



Une revue sur ces différentes phases impliquant des flux de calcium montre comment la protéine STIM ancrée à la surface du Réticulum Endoplasmique va sous l'influence du calcium se déployer (processus qui sera repris en détails dans la fiche sur la protéine STIM). Ensuite l'extrémité libre dans le cytoplasme de la protéine STIM pourra s'accrocher à la membrane plasmique avec une interaction via PIP₂ et sera alors [susceptible de piéger la protéine ORAI](#) et de réaliser une association forte via des relations impliquant des structures hélicoïdales de chacun des partenaires. L'ensemble de ces différents stades sont schématisés dans la représentation ci-contre

Comme le démontre le travail suivant le principe de l'association précédente va impliquer un dimère de protéine STIM qui piègera un dimère de protéine ORAI et ce n'est seulement qu'une fois l'association réalisée que le canal calcique sera ouvert tandis qu'un dimère de protéine [ORAI seul à la membrane sera en position fermée](#). Le couplage STIM ET ORAI est donc nécessaire pour une ouverture du canal calcique



En complément des études donnent une vue encore plus précise sur la structuration à l'échelle [nanométrique du complexe entre STIM1 et Orai1](#) et l'entrée du calcium en relation avec sa zone de stockage. Par ailleurs des études montrent également l'organisation de ce complexe [au niveau du système nerveux central](#). Si dans ce travail des indications impliquent bien la protéine ORAI dans l'homéostasie des cellules neuronales et gliales, cette revue résume les connaissances actuelles sur la distribution et la fonction du complexe des protéines STIM et Orai dans le système nerveux central au niveau des neurones et des cellules gliales, des astrocytes et de la cellule baptisée [Microglie](#). En particulier comme cela est illustré ci-contre la Microglie, possède les protéines STIM1, STIM2, et ORAI-1 qui participent à la régulation et à la migration et la phagocytose de cette cellule.

De plus on va trouver que le complexe entre les protéines STIM et ORAI se trouve dans des [zones formants des micros domaines](#) au sein des membranes pour une association fonctionnelle entre ces diverses protéines.

La protéine ORAI et les pathologies

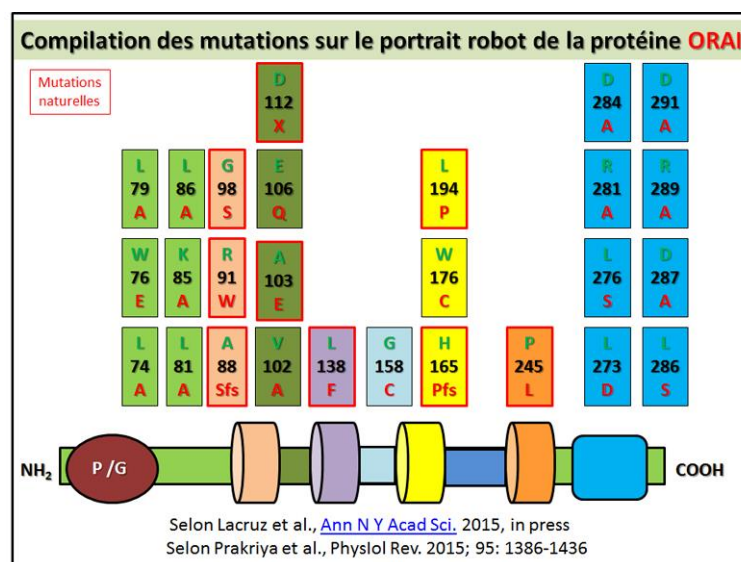
Dès l'année 2006, une mutation au niveau de la protéine ORAI va [provoquer une déficience immunitaire](#) et altérer la fonction du canal dit CRAC

Puis en 2010, de nombreux cas [d'immunodéficiences sont fréquemment enregistrés](#) avec divers types de mutations au sein de la protéine ORAI. Ainsi des **mutations particulières** au sein de la protéine ORAI (glycine 98 et Arginine 91) [sont analysées en détail](#) dans l'article en référence. Un **bilan concernant le cœur et la protéine ORAI** est également présenté de façon détaillé dans l'article en référence (**en français**). Avec des informations complémentaires publiées en 2012 sont compilées dans un **très récent répertoire** des aspects physiopathologiques et des [pathologies concernant la protéine ORAI](#) est disponible sur le lien indiqué.

Une étude indique que sur la protéine **Orai3** **une mutation ponctuelle de la portion transmembranaire en G158C** modifie la cinétique induite par la protéine 2-APB. Il se forme alors un disulfure avec le résidu C101 de la portion TM2 (Voir détails dans la référence indiquée, cela n'est pas possible si [la mutation induite est G158A](#)). Des mutations activatrices

au niveau de la protéine ORAI-1 comme la mutation P245L provoque des syndromes de myopathie congénitale tubulaire (relations avec la protéine STIM et détails dans le [travail en référence](#)). Les protéines **STIM** et **ORAI** jouent un rôle dans le transport du calcium et se trouve impliquées dans le développement des cancers et à ce titre pourrait être de nouvelles potentielles **cibles thérapeutiques**. Dans le cas d'un mélanome invasif il apparait que [la fonction de la protéine ORAI](#) est sensible à un contrôle par **la protéine kinase-C**

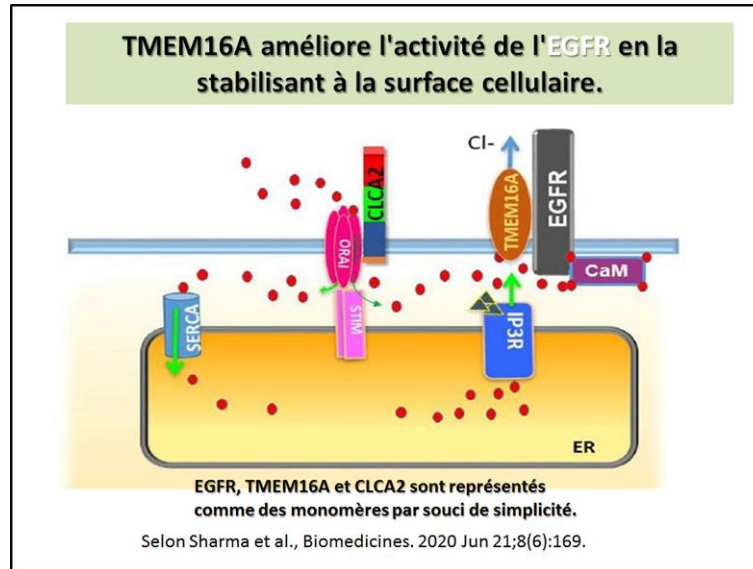
Ainsi il apparait bien que les [protéines STIM et ORAI](#) doivent être conçues comme de **nouvelles cibles pour la thérapie du cancer**. Un examen des processus cellulaires et moléculaires au cours des métastases du cancer est fourni dans le travail indiqué. En particulier comme illustré dans la figure n°2 de ce travail les **protéines STIM et ORAI** peuvent stimuler le développement de la tumeur et des métastases par deux axes principaux. 1) une augmentation de l'expression et / ou de la fonction de ces protéines ce qui va résulter en un effet tumorigénèse, 2) dans certains cas, une interruption fonctionnelle dans la formation d'hexamères hétérogènes ORAI1/ORAI3 avec les protéines STIM va conduire à des résultats d'initiation et / ou d'aggravation des cancers.



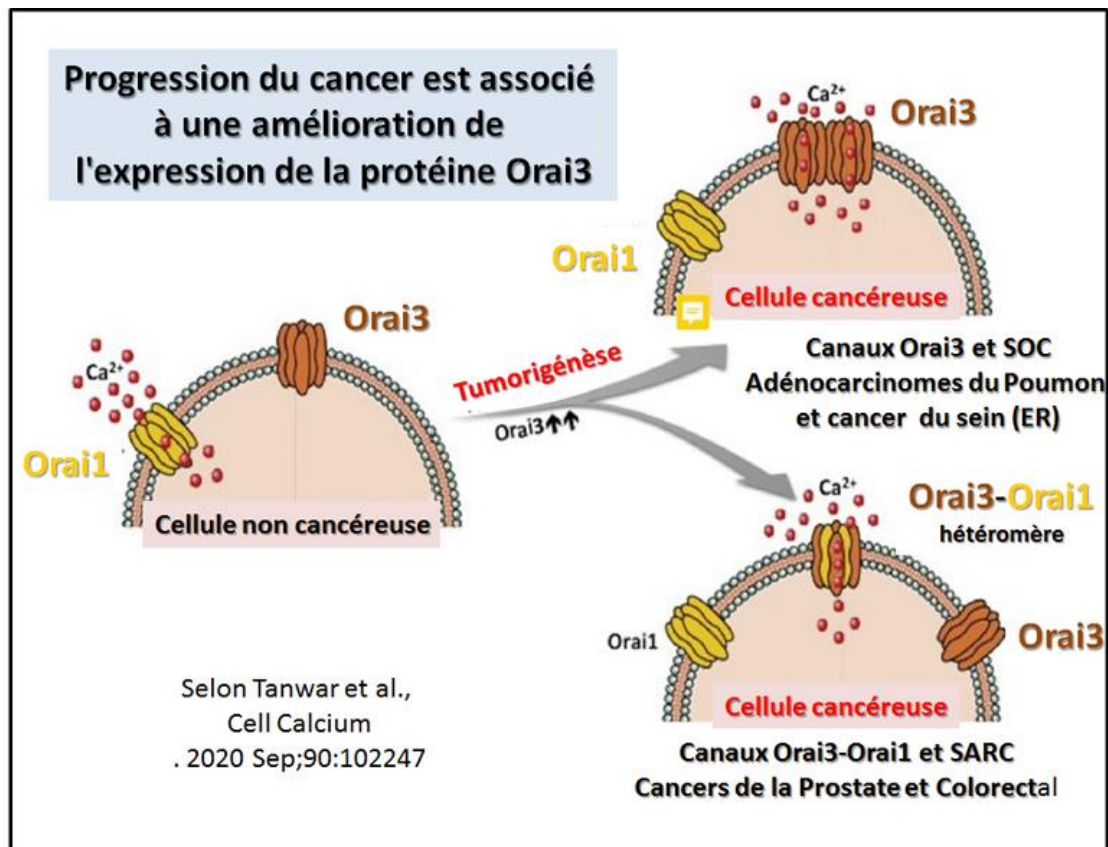
Si le **gène de la protéine ORAI** a été prouvée être un gène important pour la progression du cancer du sein et de métastases, il est maintenant démontré qu'un polymorphisme combinatoire au niveau de ce gène est à considérer pour développer des modèles de prévention du [cancer du sein chez les Taïwanais](#). Par ailleurs, des mutations dominantes dans [la protéine ORAI-1 vont provoquer des myopathies globale tubulaire](#) avec hypocalcémie, via l'activation constitutive du stockage du calcium impliquant les canaux Ca^{2+} magasin fonctionnant. Une liste de maladies causées par des mutations dans ORAI1 et STIM1 figurent dans le bilan que [l'on trouve dans le présent travail](#). Un schéma récapitulatif indique sur le portrait-robot de la Protéine ORAI l'ensemble des mutations actuellement connues.

En 2019, dans cette analyse il est question **des protéines ORAI formant des canaux Ca (2+)** qui sont à considérer [comme des ennemis du cancer ou alliés du cancer telle est la question](#). La famille ORAI de protéines formant des canaux ioniques chez les mammifères comprend trois membres, ORAI1, ORAI2 et ORAI3, codés par des gènes homologues. Cette mini revue examine divers aspects des protéines ORAI dans la transformation maligne

Les rôles d'Orai et de Stim dans la santé et la maladie des os. Cette revue indique que les protéines Orai et Stim sont les médiateurs de la signalisation du calcium activée par la libération de calcium et jouent un rôle important dans la régulation de l'homéostasie osseuse et de la maladie. Ces systèmes sont décrits séparément, ainsi que leur intégration et leurs relations avec d'autres systèmes comme cela est décrit en détail dans l'article en référence



En 2020, cette analyse porte sur la subversion du trafic de calcium dans le cancer pour entraîner la prolifération, la résistance à la métastase. [Il y est analysé la relation potentielle entre la Cadhérine-E et la protéine Orai.](#) Le calcium intracellulaire agit principalement par l'intermédiaire d'intermédiaires tels que la calmoduline qui régule les récepteurs des facteurs de croissance tels que le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), la polymérisation de l'actine et adhère à l'assemblage et à l'entretien des jonctions. Un modèle original montrant comment CLCA2 pourrait coopérer avec TMEM16A pour promouvoir l'activation d'EGFR. le canal CLCA2 améliore à la fois SOCE via Orai1 et ensuite les réserves intracellulaires via SERCA, conduisant à plus grande libération de Ca^{2+} médiée par IP3R avec activation du TMEM16A et de l'EGFR. En même temps, TMEM16A améliore l'activité de l'EGFR en la stabilisant à la surface cellulaire. EGFR, TMEM16A et CLCA2 sont représentés comme des monomères par souci de simplicité. Les flèches indiquent la direction du flux comme cela figure dans l'illustration de l'article en référence et présenté ci-contre.

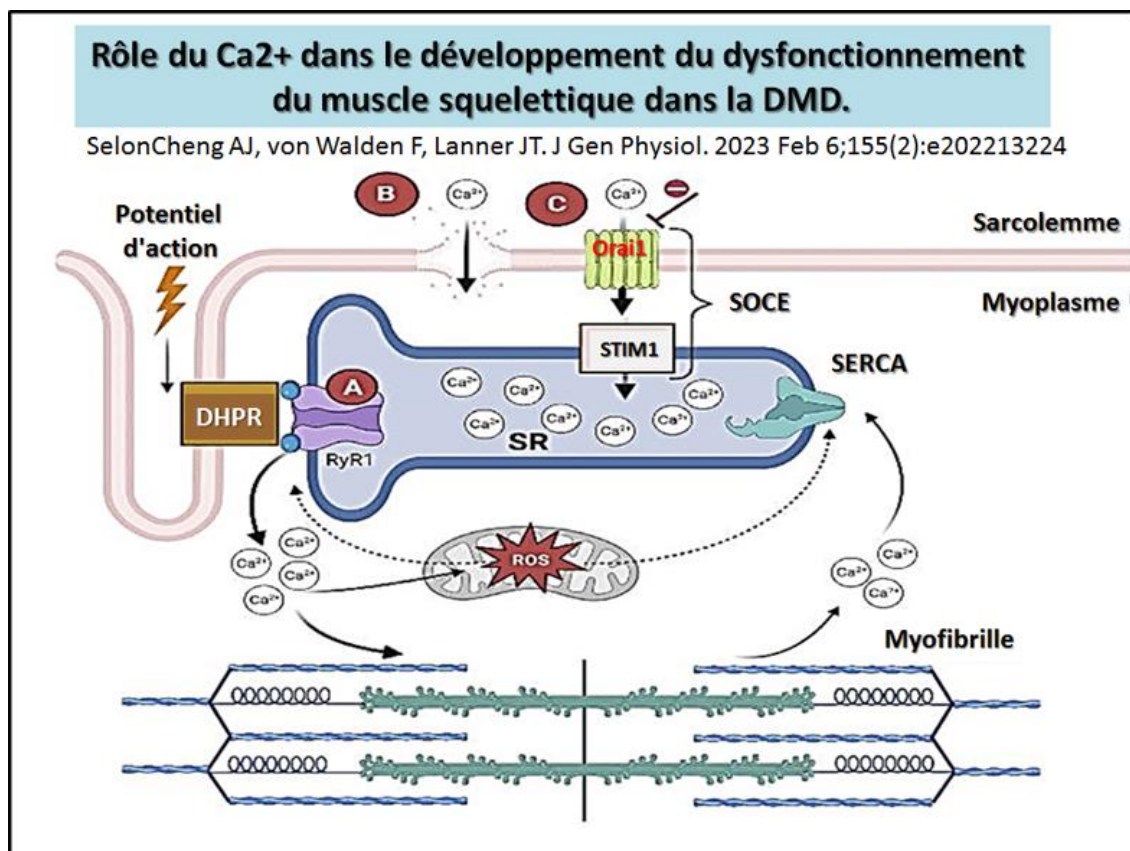


Ce travail porte sur la [protéine Orai3, un type d'oncochannel à potentiel thérapeutique](#). Une telle famille de canaux physiologiquement importants et hautement sélectifs pour le Ca (2+) est constituée des canaux Orai constitués de trois homologues Orai1, Orai2 et Orai3. Les canaux Orai sont responsables de l'afflux de Ca (2+) à travers la membrane plasmique en réponse à la diminution du réticulum endoplasmique. Le constat de cette étude est que la protéine Orai3 est tumorigénèse. La progression du cancer est associée à une amélioration de l'expression de la protéine Orai3. L'augmentation des niveaux d'Orai3 entraîne la formation de deux canaux SOC encodés par Orai3 ou Orai3-Orai1 en constituant des canaux ARC / LRC hétéromultimérique.. L'afflux de Ca²⁺ via ces canaux SOC ou ARC / LRC régule les caractéristiques des cancers, conduisant ainsi un processus de tumorigénèse.

En 2021, dans ce travail il est indiqué que le [complexe Orai1-STIM1 régule la mobilisation accrue du Ca²⁺, conduisant à des phénotypes de dystrophie musculaire de Duchenne contractiles dans les cellules souches pluripotentes induites dérivées de patients](#). Il a ainsi été découvert que plusieurs inhibiteurs des canaux Ca²⁺ fonctionnant par stockage (SOC) empêchaient efficacement la surcharge en Ca²⁺ et identifié que STIM1-Orai1 est une cible moléculaire des SOC. Ces résultats ont été confirmés en démontrant que les inhibiteurs de STIM1-Orai1, CM4620, AnCoA4 et GSK797A, empêchaient la surcharge en Ca²⁺ dans les myotubes dystrophiques. Enfin, il est évalué dans ce travail l'ensemble des activités du CM4620, de l'AnCoA4 et du GSK7975A à l'aide d'un modèle précédemment rapporté qui récapitule un déclin de la performance contractile des muscles, semblable à la fatigue, dans la DMD. Les trois produits chimiques ont amélioré le déclin des performances contractiles, ce qui indique que la modulation de la surcharge en Ca²⁺ médiée par STIM1-Orai1 est efficace pour corriger les phénotypes contractiles. **En conclusion, les SOC sont des contributeurs majeurs à la surcharge en Ca²⁺ dépendant de la déficience en dystrophine par l'intermédiaire de STIM1-Orai1** comme médiateurs moléculaires. La modulation de

l'activité de STIM1-Orai1 a permis d'améliorer le déclin de la performance contractile dans la DMD.

En 2022, cette étude présente [le knockout post-développemental d'Orai1 qui est susceptible d'améliorer la pathologie musculaire dans un modèle de souris de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Pour déterminer directement l'impact de la SOCE dépendante de Orai1 sur le phénotype dystrophique, il a été croisé des souris mdx avec des souris knockout Orai1 inductibles au tamoxifène et spécifiques aux muscles (souris mdx-Orai1 KO). La SOCE constitutive et la SOCE étaient toutes deux significativement augmentées dans les fibres du muscle court fléchisseur de la main des souris mdx, tandis que la SOCE était absente dans les fibres des souris Orai1 KO et mdx-Orai1 KO. Par rapport aux souris WT, les fibres des souris mdx présentaient (1) une augmentation des niveaux de Ca^{2+} myoplasmique au repos, (2) une réduction du contenu total des réserves de Ca^{2+} libérables et (3) une vitesse prolongée de décroissance des transitoires Ca^{2+} provoqués électriquement. Ces effets ont été partiellement normalisés dans les fibres des souris mdx-Orai1 KO. Les muscles intacts de l'extenseur des doigts de la main des souris mdx ont présenté une réduction significative de la force spécifique maximale, qui a été corrigée dans les muscles des souris mdx-Orai1 KO. Enfin, lors de l'exposition à des contractions excentriques consécutives, les muscles des souris mdx ont affiché un déclin plus prononcé de la force spécifique par rapport à ceux des souris WT, qui a également été atténué de manière significative par l'ablation d'Orai1. Ensemble, **ces résultats indiquent que l'augmentation de la SOCE dépendante d'Orai1 exacerbe le phénotype dystrophique et que la déficience d'Orai1 améliore la pathologie musculaire** en normalisant l'homéostasie du Ca^{2+} et en favorisant l'intégrité/stabilité sarcolemmale.



En 2023, dans ce travail il est proposé [de prendre la protéine Orai1 comme cible thérapeutique potentielle pour le traitement de la DMD](#). Pour cela il est utilisé des souris

knock-out Orai1 inductibles au tamoxifène, spécifiques du muscle squelettique, croisées avec des souris mdx pour élucider l'impact de l'entrée de Ca²⁺ dépendante de l'Orai1 dans la pathologie musculaire de la DMD (Fig. 1). Cette approche leur a permis d'éliminer Orai1 dans le muscle squelettique de jeunes souris en phase de développement et d'établir ainsi les effets de l'induction d'une modification de l'entrée de Ca²⁺ après la manifestation de la maladie. Comme montré dans l'article en référence une illustration schématique du rôle du Ca²⁺ dans le développement du dysfonctionnement du muscle squelettique dans la DMD.. **Les deux voies proposées pour le dysfonctionnement musculaire induit par le Ca²⁺ sont** (A) l'augmentation de la fuite de Ca²⁺ dans le SR et l'entrée de Ca²⁺ extracellulaire via (B) des lésions de la membrane sarcolemmale ou (C) la SOCE. Récepteur dihydropyridine (DHPR), récepteur de la ryanodine 1 (RyR1), ATPase Ca²⁺ du réticulum sarcoplasmique (SERCA), espèces réactives de l'oxygène (ROS) mitochondriales, modulateur de Ca²⁺ activé par la libération de Ca²⁺ Orai 1 (Orai1), molécule d'interaction stromale 1 (STIM1).

En 2024, il est question dans cet article de [l'entrée de calcium médiée par Orai ce qui détermine l'activité des neurones dopaminergiques centraux par la régulation de l'expression génique](#). La maturation et la mise au point des circuits neuronaux nécessitent souvent des signaux neuromodulateurs qui fixent le seuil d'excitabilité, la connectivité neuronale et la force synaptique. **Il est présenté ici une étude mécaniste de la façon dont les signaux intracellulaires de Ca²⁺ stimulés par les neuromodulateurs, par l'intermédiaire du canal de Ca²⁺ opéré par le magasin Orai, régulent les propriétés neuronales intrinsèques en contrôlant l'expression des gènes de développement dans les neurones dopaminergiques centraux favorisant le vol (fpDANS).** Les fpDAN reçoivent des signaux cholinergiques pour la libération de dopamine dans une synapse tripartite du cerveau central qui soutient le vol (Sharma et Hasan, 2020). Les signaux cholinergiques agissent sur le récepteur muscarinique de l'acétylcholine pour stimuler la libération intracellulaire de Ca²⁺ par l'intermédiaire du récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate localisé dans le réticulum endoplasmique (RE), suivie d'une déplétion des réserves du RE et d'une entrée de Ca²⁺ opérée par les réserves et médiée par l'Orai (SOCE). L'analyse de l'expression des gènes dans les fpDANS, suivie d'études génétiques, cellulaires et moléculaires, a permis d'identifier l'entrée de Ca²⁺ médiée par Orai comme un régulateur clé de l'excitabilité dans les fpDANS au cours de la maturation du circuit. SOCE active le facteur de transcription trithorax-like (Trl), qui entraîne à son tour l'expression d'un ensemble de gènes, dont Set2, qui code pour une méthyltransférase de la lysine 36 de l'histone 3 (H3K36me3). La fonction de Set2 établit une boucle de rétroaction positive, essentielle à la réception des entrées cholinergiques neuromodulatrices et au maintien de la SOCE. L'activité de Set2, qui modifie la chromatine, change le statut épigénétique des fpDANS et entraîne l'expression de canaux ioniques clés et de gènes de signalisation qui déterminent l'activité des fpDANS. La perte d'activité réduit l'arborisation axonale des fpDAN dans le lobe MB et empêche la libération de dopamine nécessaire au maintien d'un long vol. Voir les nombreuses illustrations de l'article en référence.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur chaque membre de la famille **des protéines Orai** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) Chaque isoforme de la **protéine Orai** avec son lot de références historiques.
- B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

Protéine : ORAI CALCIUM RELEASE-ACTIVATED CALCIUM MODULATOR
1; [ORAI1](#)

Pathologies associées: IMMUNODEFICIENCY 9; [IMD9](#)

Protéine : ORAI CALCIUM RELEASE-ACTIVATED CALCIUM MODULATOR
2; [ORAI2](#)

Pathologies associées: Pas de mutation décrite à ce jour (2013). **voir le [rôle spécifique](#) de la protéine **Orai de type 2**

Protéine : ORAI CALCIUM RELEASE-ACTIVATED CALCIUM MODULATOR
3; [ORAI3](#)

Pathologies associées: Pas de mutation décrite à ce jour (2013). **voir analyse [comparative des protéines Orai](#) en particulier la forme **Orai de type 3**