

ИОННЫЕ КАНАЛЫ

1. Ионный гомеостаз клетки
2. Свойства ионных каналов
3. Классификация ионных каналов
4. Потенциалозависимые ионные каналы
5. Хемочувствительные ионные каналы
6. Механозависимые ионные каналы.

ИОННЫЙ ГОМЕОСТАЗ КЛЕТКИ

БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ МЕТАЛЛЫ

Li	Be											
Na	Mg											
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu		
Ru	Sr	Y	Hf	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag		
Cs	Ba	La	Zr	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au		

СОДЕРЖАНИЕ ОСНОВНЫХ ИОНОВ В КЛЕТКАХ И ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ НЕКОТОРЫХ ЖИВОТНЫХ В СРАВНЕНИИ С ИОННЫМ СОСТАВОМ МОРСКОЙ ВОДЫ

Объект	Натрий	Калий	Кальций	Магний	Хлор
Крыса					
мышцы	27	101	1,5	11,0	16
плазма крови	145	6,2	3,1	1,6	116
Лягушка					
мышцы	24	85	2,5	11,3	10
плазма крови	104	2,5	8,5	1,2	74
Осьминог					
мышцы	81	101	3,7	12,7	93
жидкость тела	525	12,2	11,6	57,2	480
Морская вода	440	9,5	9,6	56,0	535

$[Na^+]_0$ 145 ммоль·л⁻¹

$[K^+]_0$ 4 ммоль·л⁻¹

$[K^+]_i$; 155 ммоль·л⁻¹

$[Na^+]_i$; 12 ммоль·л⁻¹

$[Cl^-]_i$; 4 ммоль·л⁻¹

$[Cl^-]_0$ 120 ммоль·л⁻¹



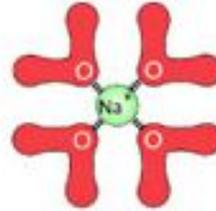
FireAiD - все по медицине.

$E_m = -90$ мВ

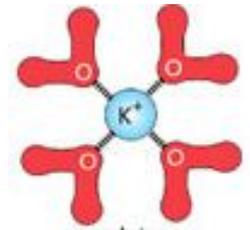
$E_K = -97$ мВ

$E_{Na} = +66$ мВ

$E_{Cl} = -90$ мВ



ХАРАКТЕРИСТИКА ИОНОВ НАТРИЯ И КАЛИЯ



1. ШИРОКО РАСПРОСТРАНЕНЫ В НЕЖИВОЙ ПРИРОДЕ
2. НИЗКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ИОНИЗАЦИИ ВНЕШНЕГО ЭЛЕКТРОНА
3. ОБРАЗОВАВШИЙСЯ ИОН ИМЕЕТ КОНФИГУРАЦИЮ АТОМА ИНЕРТНОГО ГАЗА
4. ВЫСОКАЯ ПОДВИЖНОСТЬ В ВОДНОЙ ФАЗЕ

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИОНОВ НАТРИЯ И КАЛИЯ

Ион	Радиус, Å	Координационное число	Равновесный потенциал, мВ	Предельная температура гидратации, °С
Na ⁺	0,98	6-8	+60	20
K ⁺	1,33	6	-94	70

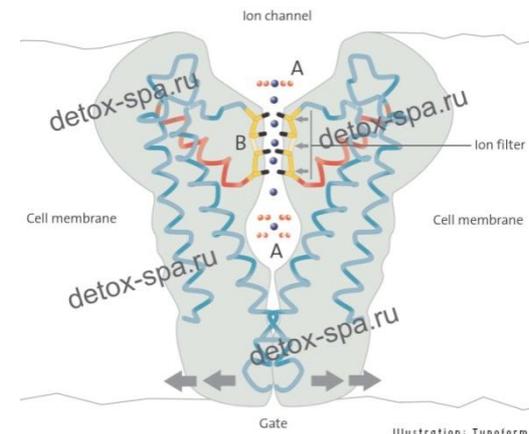
ЭНЕРГИЯ ГИДРАТАЦИИ (ПРИ КОМНАТНОЙ ТЕМПЕРАТУРЕ)

для ионов натрия +1,03 кДж/моль

для ионов калия - 1,05 кДж/моль

СВОЙСТВА ИОННЫХ КАНАЛОВ

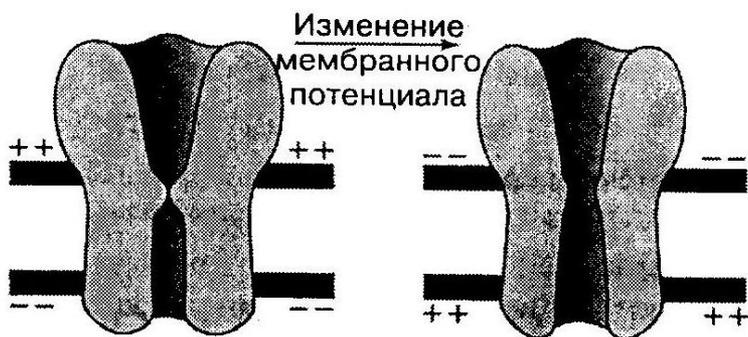
1. СЕЛЕКТИВНОСТЬ
2. НАСЫЩЕНИЕ
3. КОНКУРЕНТНОЕ ПОДАВЛЕНИЕ ИОННЫХ КАНАЛОВ ИОНАМИ-БЛОКАТОРАМИ
4. КАНАЛЫ – УПРАВЛЯЕМЫЕ СТРУКТУРЫ
5. НЕЗАВИСИМОСТЬ РАБОТЫ ИОННЫХ КАНАЛОВ
6. ДИСКРЕТНЫЙ ХАРАКТЕР ПРОВОДИМОСТИ КАНАЛОВ



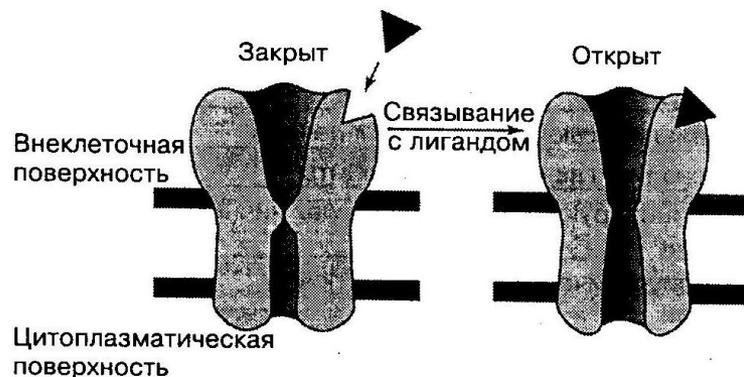
КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ ПРИЗНАКИ КАНАЛОВ

1. СЕЛЕКТИВНОСТЬ (Na-, K-, Ca- КАНАЛЫ и др.)
2. ПРОВОДИМОСТЬ (КАНАЛЫ ВЫСОКОЙ, СРЕДНЕЙ, НИЗКОЙ ПРОВОДИМОСТИ)
3. МЕХАНИЗМ УПРАВЛЕНИЯ

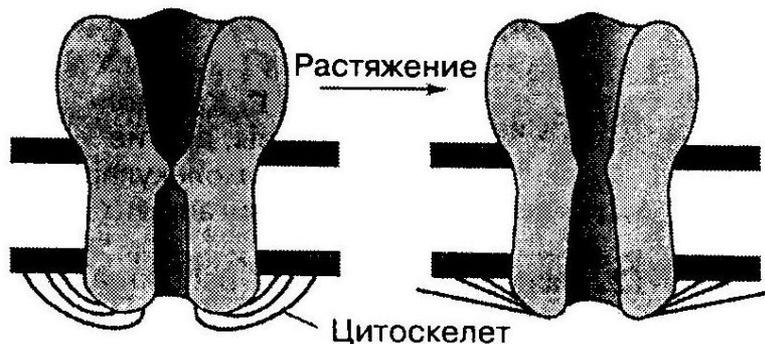
ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ИОННЫХ КАНАЛОВ ПО МЕХАНИЗМУ УПРАВЛЕНИЯ



ЭЛЕКТРОУПРАВЛЯЕМЫЕ КАНАЛЫ



ХЕМОУПРАВЛЯЕМЫЕ КАНАЛЫ



МЕХАНОУПРАВЛЯЕМЫЕ КАНАЛЫ

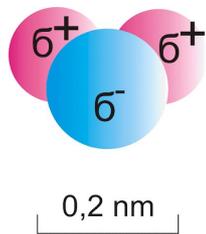
ПОТЕНЦИАЛОЗАВИСИМЫЕ ИОННЫЕ КАНАЛЫ

1. МЕХАНИЗМЫ СЕЛЕКТИВНОСТИ ИОННЫХ КАНАЛОВ
2. Na-КАНАЛЫ
3. K-КАНАЛЫ

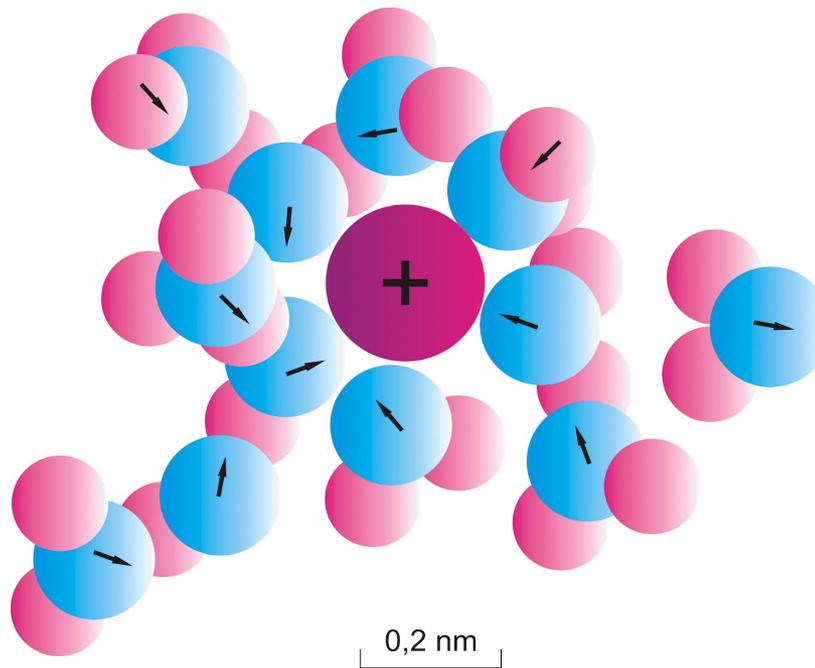
МЕХАНИЗМЫ СЕЛЕКТИВНОСТИ ИОННЫХ КАНАЛОВ

1. СТЕРИЧЕСКИЙ ФАКТОР
2. ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИОНОВ С ВОДОЙ ХАРАКТЕРИЗУЕТ ЭНЕРГИЯ ГИДРАТАЦИИ



а



б

РАДИУСЫ ИОНОВ И ЭНЕРГИЯ ГИДРАТАЦИЯ

ИОН	г, нм	Свободная энергия гидратации кДж/моль	ИОН	г, нм	Свободная энергия гидратации кДж/моль
Li⁺	0,06	-481,3	F⁻	0,136	-478,4
Na⁺	0,095	-376,7	Cl⁻	0,181	-353,6
K⁺	0,133	-309,7	Br⁻	0,195	-327,6
Rb⁺⁺	0,148	-283,5	I⁻	0,216	-294,0
Cs⁺⁺	0,169	-255,4			

СТЕРИЧЕСКИЙ ФАКТОР

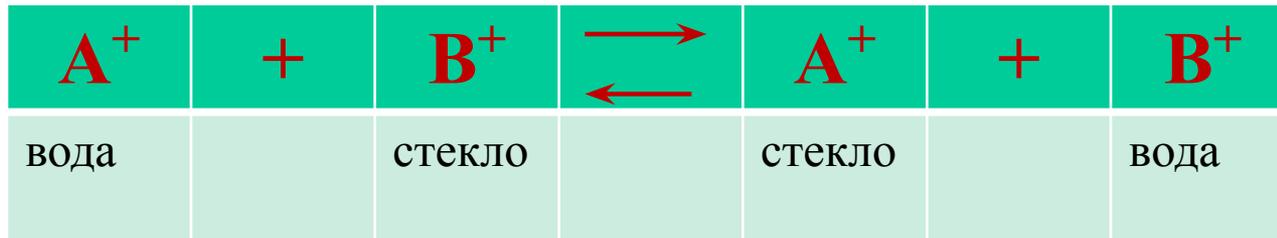
ГИПОТЕЗА МУЛЛИНЗА:

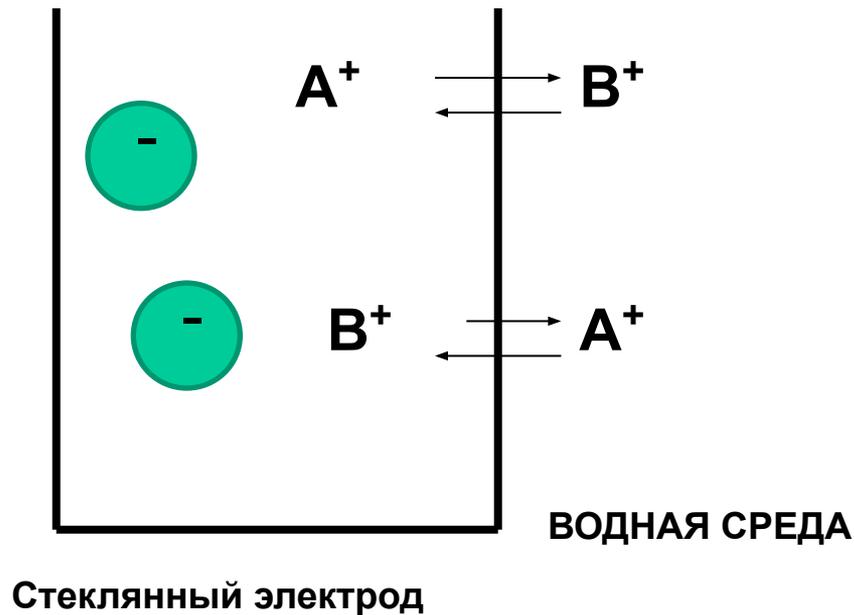
ИОН МОЖЕТ ПРОЙТИ ЧЕРЕЗ ПОРУ, ЕСЛИ ЕГО РАДИУС С ОДНИМ СЛОЕМ ГИДРАТАЦИИ РАВЕН РАДИУСУ ПОРЫ

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР СЕЛЕКТИВНОСТИ

ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ЭЙЗЕНМАНА

Ионный обмен для катионселективных стеклянных электродов: катионы A^+ и B^+ взаимодействуют с анионной группировкой в стекле.





РЕАКЦИЯ СДВИГАЕТСЯ В СТОРОНУ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
ИОНА A^+ СО СТЕКЛОМ, ЕСЛИ

$$\Delta G_A(\text{ВОДНАЯ СРЕДА} \rightarrow \text{СТЕКЛО}) < \Delta G_B(\text{ВОДНАЯ СРЕДА} \rightarrow \text{СТЕКЛО})$$

Свободная энергия ΔG будет зависеть от энергии взаимодействия катиона и аниона в стекле U и энергии гидратации катиона

Анионная группировка сферическая с радиусом r_A

Катион также сферический с радиусом r_C

Энергия взаимодействия катиона и аниона U :

$$U \approx \frac{1}{r_A + r_C}$$

ЗНАЧЕНИЕ r_A ВЕЛИКО

АНИОННАЯ ГРУППИРОВКА СОЗДАЕТ **СЛАБОЕ**
ЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ ПОЛЕ, ПОЭТОМУ ВЕЛИЧИНА **U**
МАЛА ДЛЯ ВСЕХ КАТИОНОВ

ПРЕВАЛИРУЕТ ЭНЕРГИЯ ГИДРАТАЦИИ

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ИЗБИРАТЕЛЬНОСТИ
ИОНООБМЕННОЙ РЕАКЦИИ:

$Cs^+ > Rb^+ > K^+ > Na^+ > Li^+$ (**I ряд Эйзенмана**)

ЭТОТ РЯД СООТВЕТСТВУЕТ ПОДВИЖНОСТИ
КАТИОНОВ В ВОДНОЙ СРЕДЕ

ЗНАЧЕНИЕ r_A МАЛО

АНИОННАЯ ГРУППИРОВКА СОЗДАЕТ СИЛЬНОЕ
ЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ ПОЛЕ, ПОЭТОМУ ВЕЛИЧИНА **U**
ВЕЛИКА И ПРЕВЫШАЕТ ЭНЕРГИЮ ГИДРАТАЦИИ

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ИЗБИРАТЕЛЬНОСТИ
ИОНООБМЕННОЙ РЕАКЦИИ:

$\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Cs}^+$ (XI ряд Эйзенмана)

ПРОНИЦАЕМОСТЬ Na⁺КАНАЛА ДЛЯ ОДНОВАЛЕНТНЫХ КАТИОНОВ

$$P_{Li} : P_{Na} : P_{K} : P_{Rb} : P_{Cs} = 1,1 : 1 : 0,083 : 0,025 : 0,016$$

Соответствует XI ряду Эйзенмана

МОДЕЛЬ Хилле ОСНОВАНА НА ИЗУЧЕНИИ ПРОНИЦАЕМОСТИ Na-КАНАЛА ДЛЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ИОНОВ

Na >ГИДРОКСИЛАМИН >ГИДРАЗИН >АММОНИЙ≈ФОРМАМИДИН
≈ГУАНИДИН >>МЕТИЛАММОНИЙ

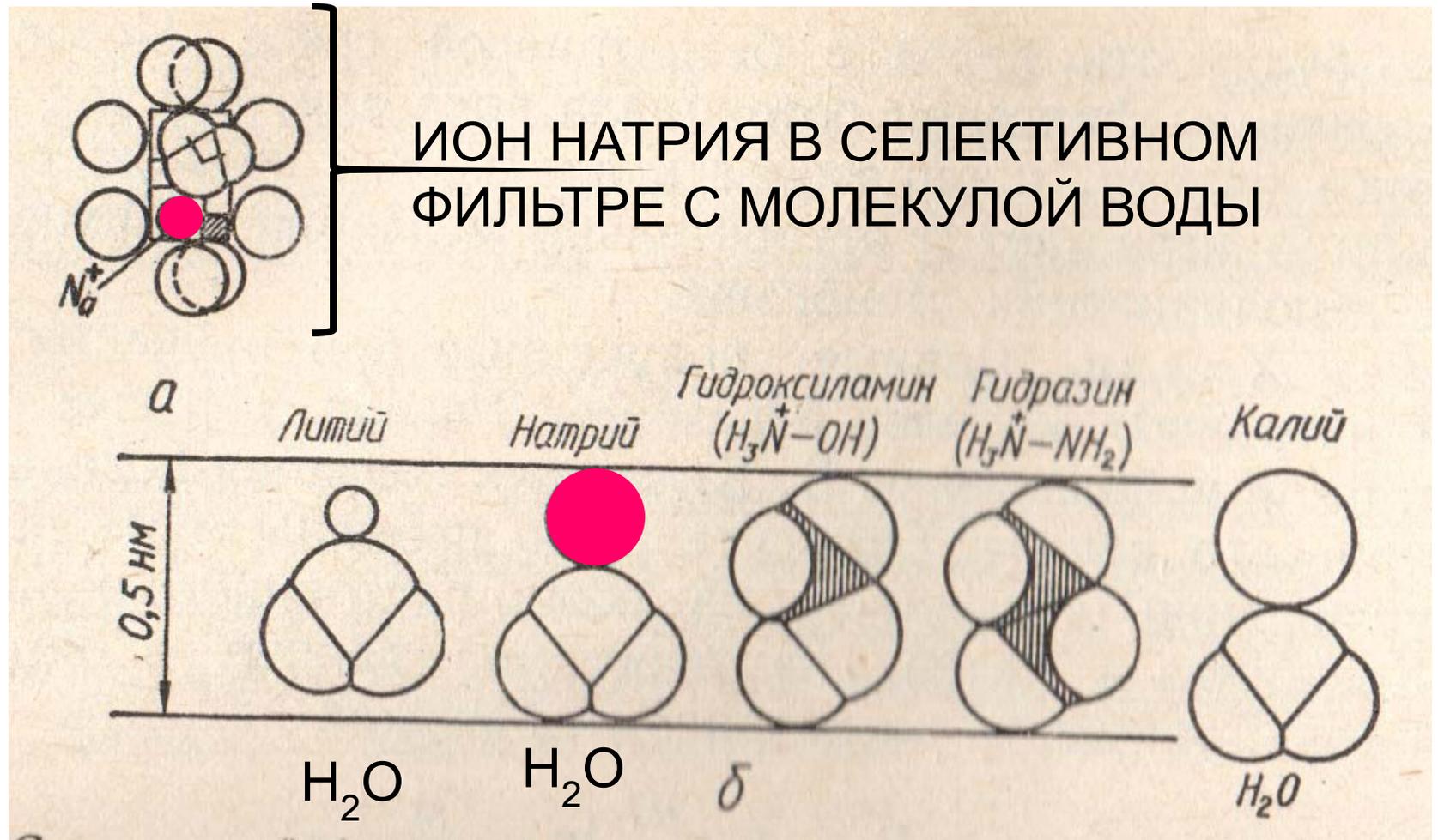
РАДИУС ЭТИХ ИОНОВ ПРИМЕРНО ОДИНАКОВ: 0,37 – 0,38 нм

НАИБОЛЬШЕЙ СПОСОБНОСТЬЮ ПРОНИКАТЬ ЧЕРЕЗ Na-КАНАЛ
ОБЛАДАЮТ ГИДРОКСИЛАМИН (P=0,94) и ГИДРАЗИН
(P=0,59)

МЕТИЛАММОНИЙ (P=0,007) НЕСМОТря НА СХОДСТВО
РАЗМЕРОВ С ГИДРОКСИЛАМИНОМ И ГИДРАЗИНОМ НЕ ПРОХОДИТ
ЧЕРЕЗ КАНАЛ

ПРИЧИНА: НЕВОЗМОЖНОСТЬ МЕТИЛЬНОЙ ГРУППЫ
ОБРАЗОВЫВАТЬ ВОДОРОДНЫЕ СВЯЗИ

СЕЛЕКТИВНЫЙ ФИЛЬТР НАТРИЕВОГО КАНАЛА



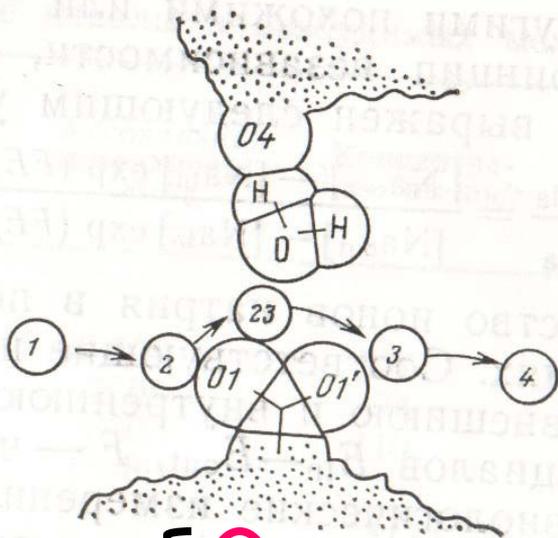
МОДЕЛЬ ХИЛЛЕ

ВХОД В КАНАЛ – ПРЯМОУГОЛЬНАЯ ПОРА $0,3 \times 0,5$ нм

СЕЛЕКТИВНЫЙ ФИЛЬТР В Na-КАНАЛЕ СОДЕРЖИТ **8**
АТОМОВ КИСЛОРОДА

ПО МНЕНИЮ ДРУГИХ АВТОРОВ СЕЛЕКТИВНЫЙ
ФИЛЬТР ВКЛЮЧАЕТ **КАРБОКСИЛЬНУЮ ГРУППУ**,
КОТОРАЯ СОЗДАЕТ СИЛЬНОЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ
ПОЛЕ

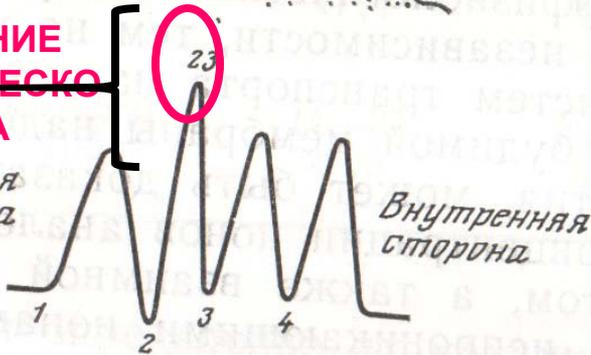
а



СВОБОДНЫЙ ИОН (1)
СВЯЗЫВАЕТСЯ (2) И
ДЕСОЛЬВАТИРУЕТСЯ (23)
ЗАТЕМ РЕСОЛЬВАТИРУЕТСЯ
НА ВНУТРЕННЕЙ СТОРОНЕ
МЕМБРАНЫ (3) И
ДИССОЦИИРУЕТ ИЗ
ОТКРЫТОГО КАНАЛА (4)

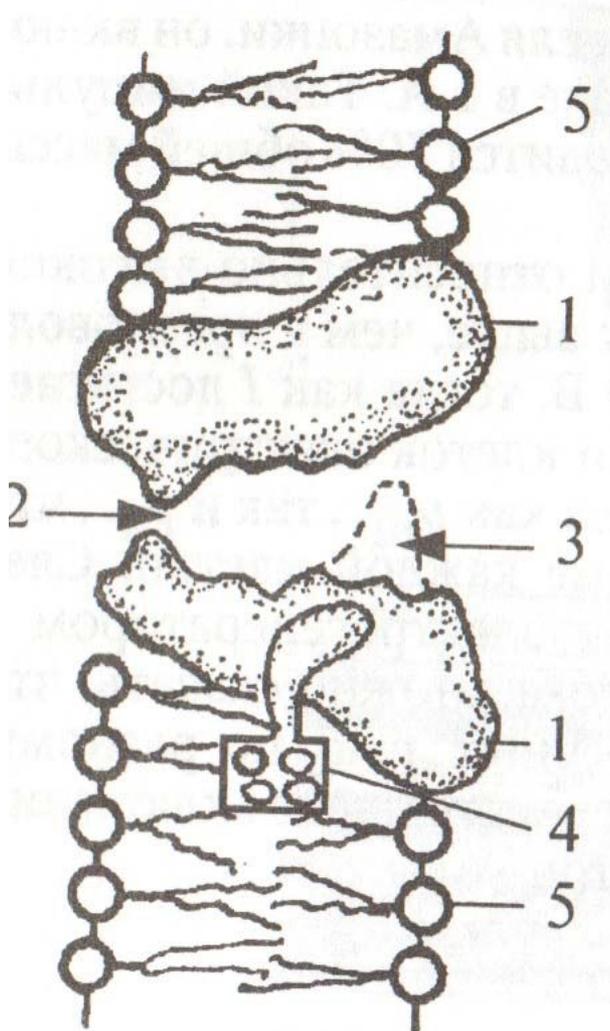
**ПРЕОДОЛЕНИЕ
ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО
БАРЬЕРА**

*Внешняя
сторона*



ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ
ДИАГРАММА ЭТОГО
ПРОЦЕССА

МОДЕЛЬ НАТРИЕВОГО КАНАЛА



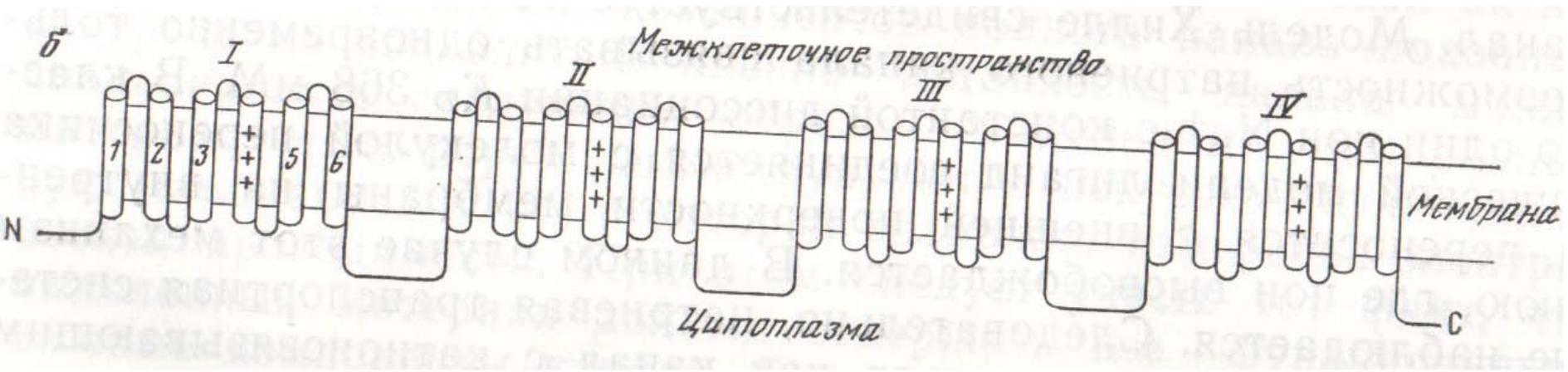
1 – БЕЛКИ КАНАЛА

2 – СЕЛЕКТИВНЫЙ ФИЛЬТР,
СОДЕРЖАЩИЙ, ВИДИМО,
КАРБОКСИЛЬНУЮ ГРУППУ

3 – ВОРОТА

4 – СЕНСОР НАПРЯЖЕНИЯ

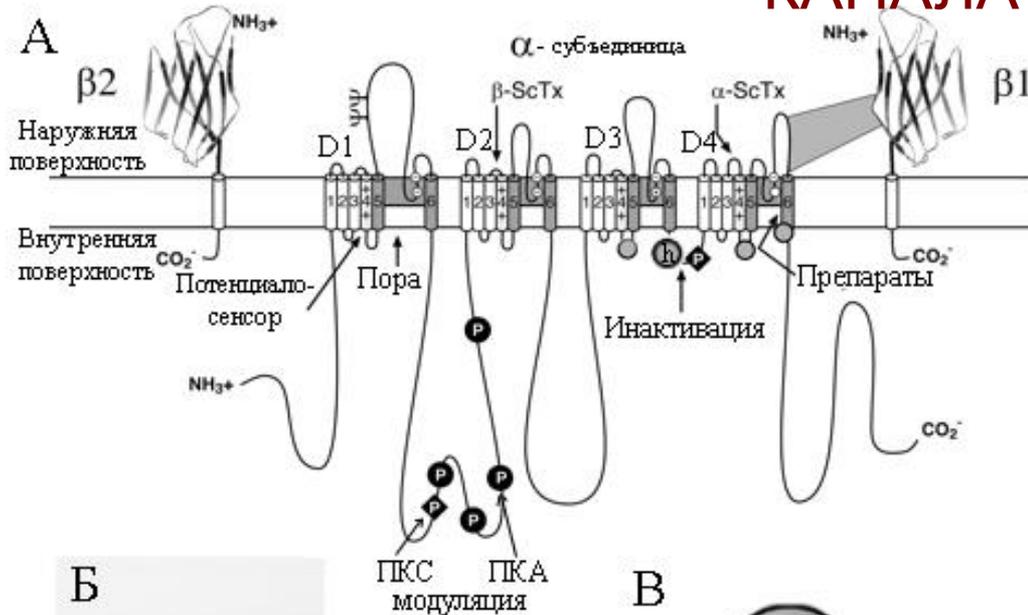
5 – МЕМБРАННЫЕ ЛИПИДЫ



ВОЗМОЖНАЯ ТРАНСМЕМБРАННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НАТРИЕВОГО КАНАЛА

АМИНОКИСЛОТНЫЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ИМЕЮТ
ЧЕТЫРЕ ВЫСОКОГОМОЛОГИЧНЫХ ДОМЕНА, КАЖДЫЙ
ИЗ НИХ СОДЕРЖИТ **6** ГИДРОФОБНЫХ УЧАСТКОВ

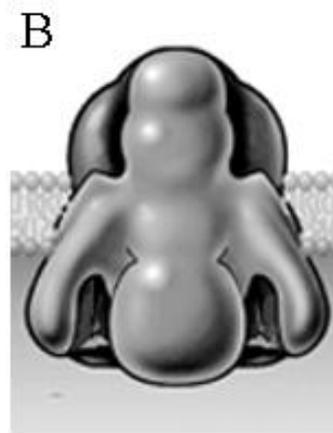
ТРАНСМЕМБРАННАЯ СТРУКТУРА НАТРИЕВОГО КАНАЛА



А – субъединица, формирующая канал

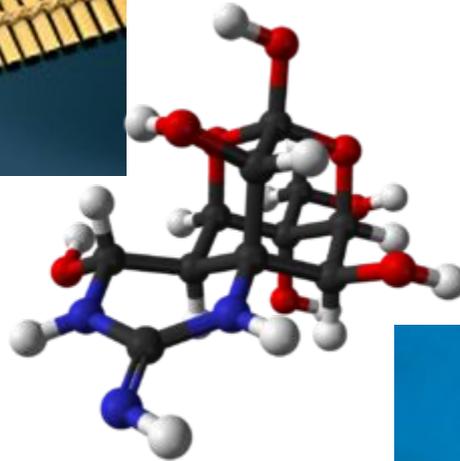
Б – схема канала с селективным фильтром

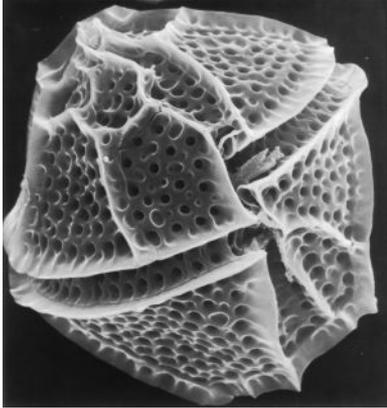
В - трехмерная структура канала



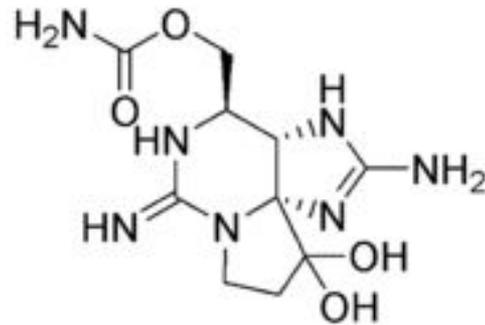
БЛОКАТОРЫ НАТРИЕВОГО КАНАЛА

ТЕТРОДОТОКСИН



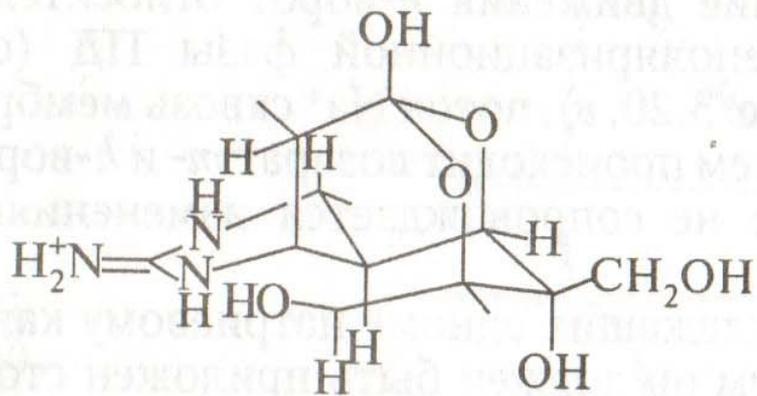


САКСИТОКСИН

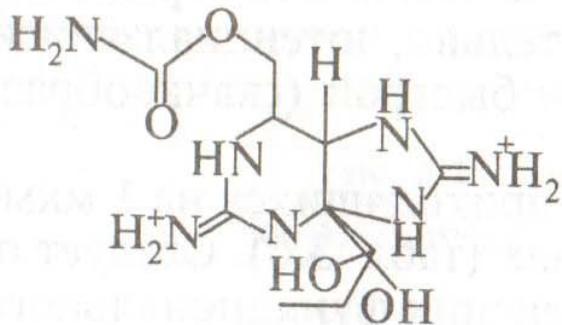


ДИНОФЛАГЕЛЛЯТЫ

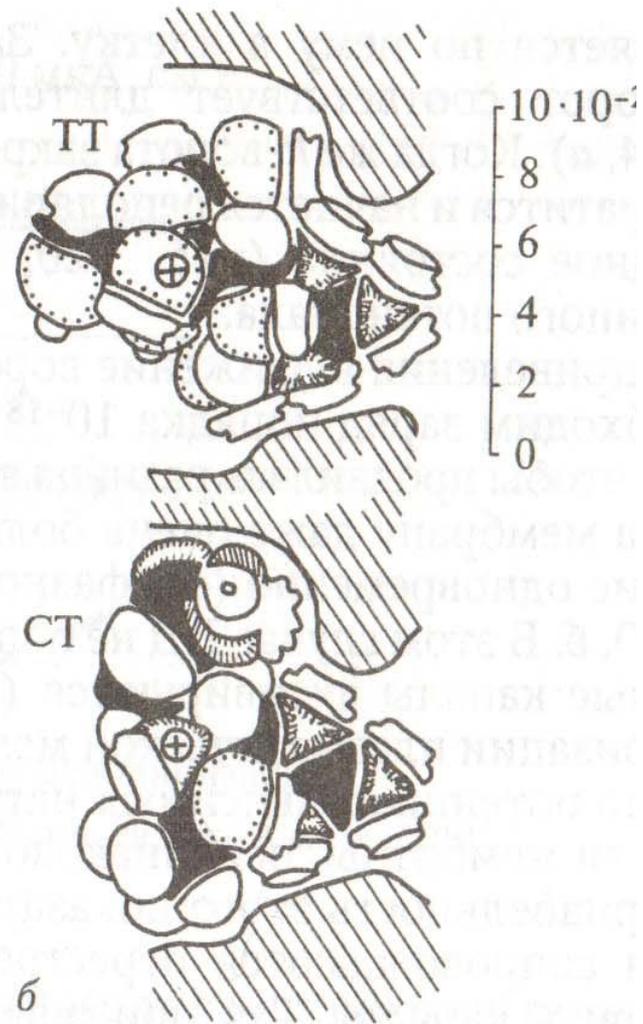




ТЕТРОДОТОКСИН

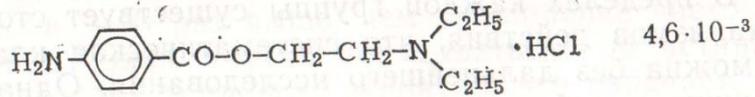


a **САКСИТОКСИН**

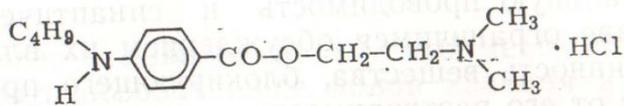


б

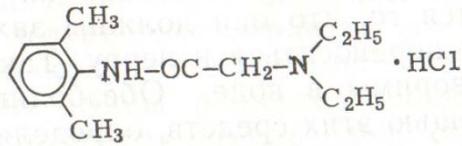
Прокаин
(новокаин)



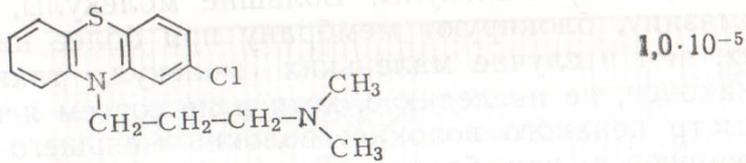
Тетракаин



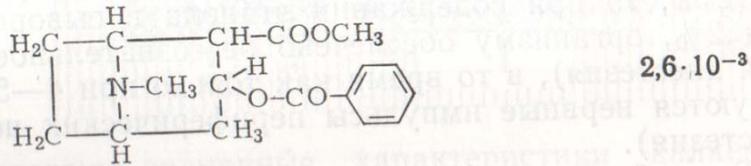
Лидокаин



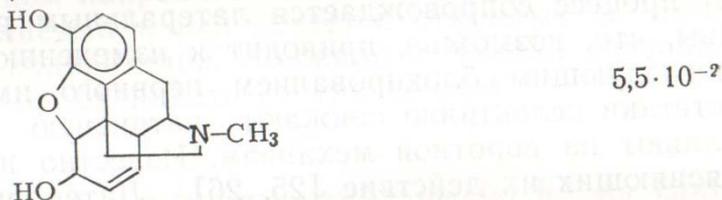
Хлорпромазин



Кокаин

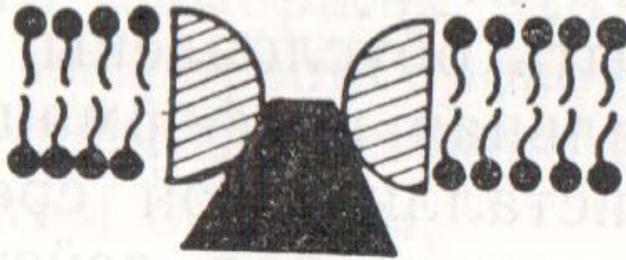


Морфин



МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ КАК БЛОКАТОРЫ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ



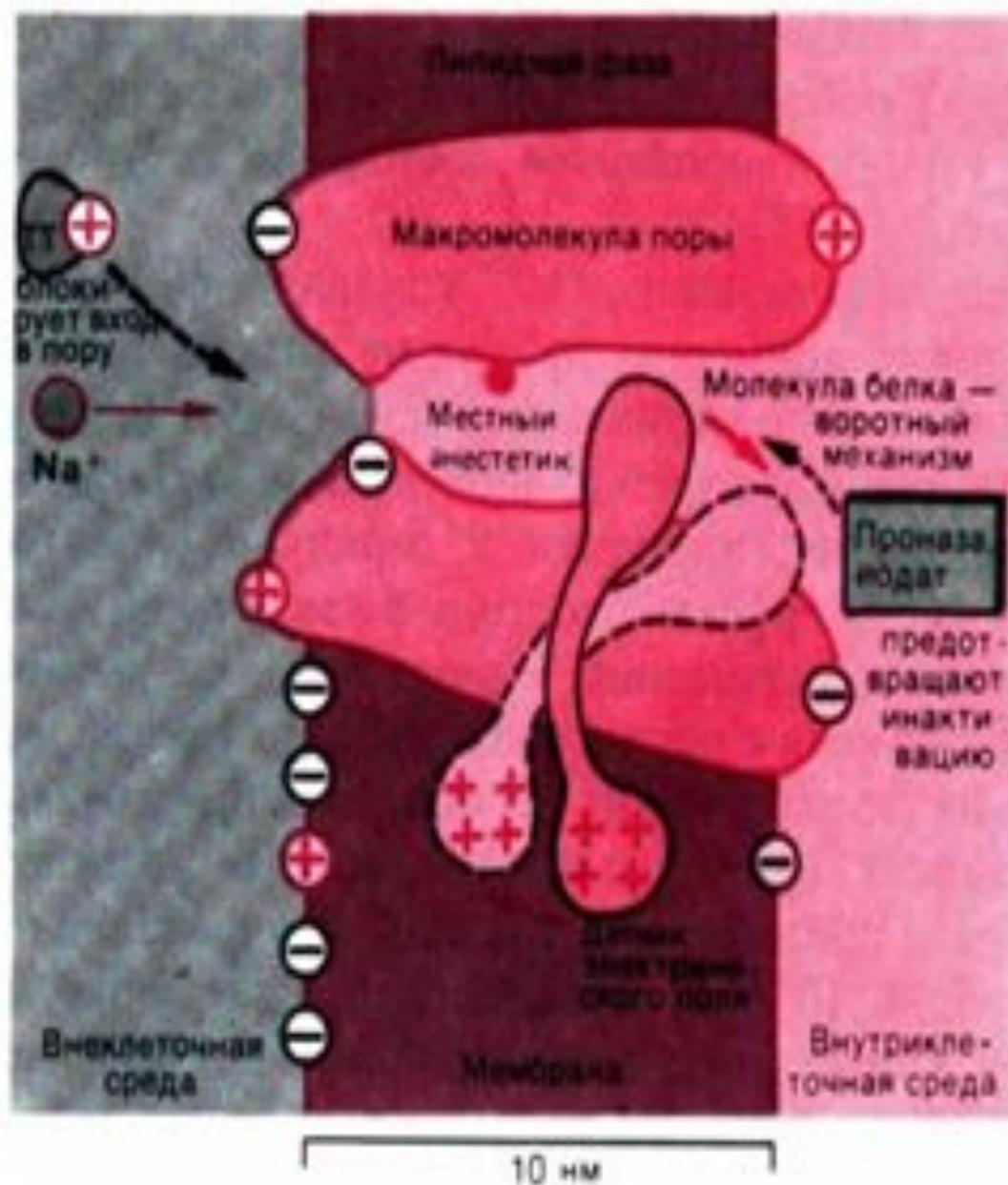
А



Б

А – БЛОКИРУЮТ НАТРИЕВУЮ ПРОВОДИМОСТЬ ПОСРЕДСТВОМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С БЕЛКАМИ

Б - БЛОКИРУЮТ НАТРИЕВУЮ ПРОВОДИМОСТЬ ПОСРЕДСТВОМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С МЕМБРАННЫМИ ЛИПИДАМИ



Модель Na^+ -канала в мембране

ВОЗДЕЙСТВИЯ, УСТРАНЯЮЩИЕ ИНАКТИВАЦИЮ НАТРИЕВОГО КАНАЛА

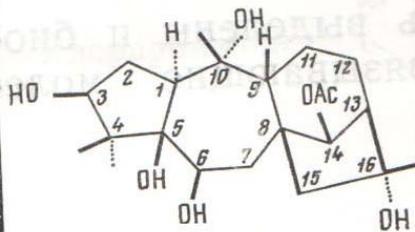
□ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИЕ ФЕРМЕНТЫ

□ ПЕПТИДНЫЕ ТОКСИНЫ (ЯД СКОРПИОНА,
ЯД АНЕМОН)

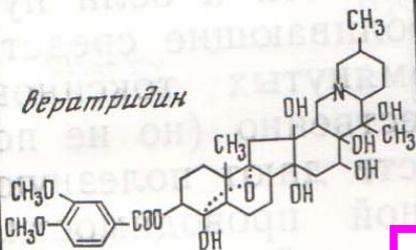


□ АЛКОЛОИДНЫЕ НЕЙРОТОКСИНЫ (АКОНИТИН,
БАТРАХОТОКСИН)

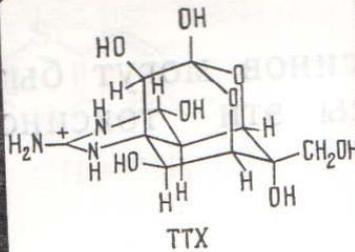




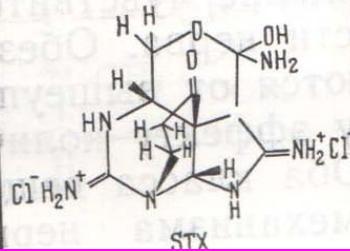
гравиянотоксин I



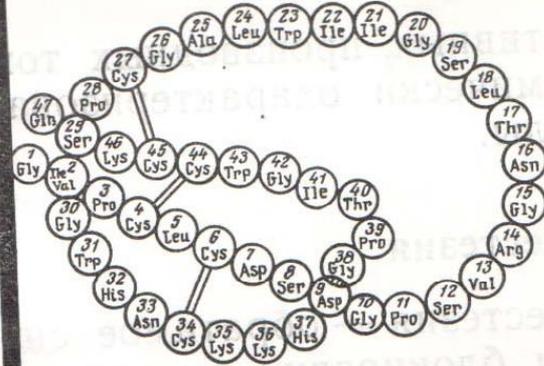
вератридин



TTX



STX



токсины морской анемоны (ATX)
токсины скорпиона (ScTX)

Вератридин,
аконитин и
др.

Вызывают
активацию

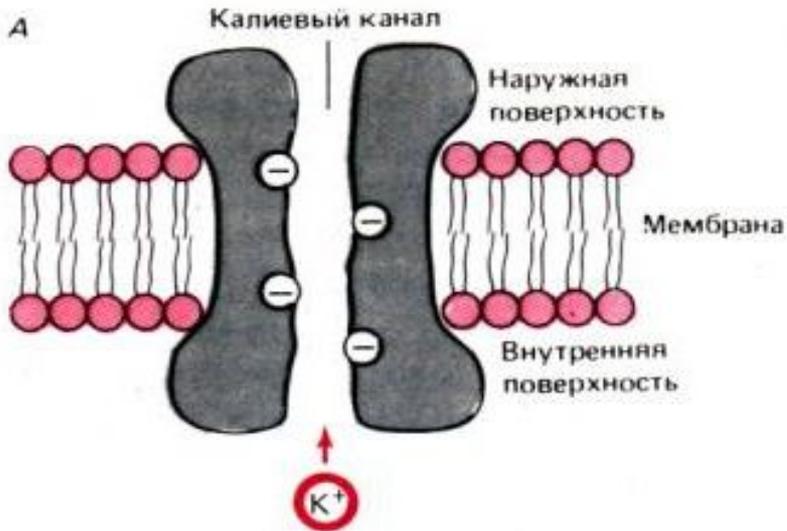
Тетродотоксин
Сакситоксин

**Блокируют
транспорт**

Токсины
скорпиона,
морской анемоны

Препятствуют
инактивации,
усиливают
активацию

КАЛИЕВЫЙ КАНАЛ



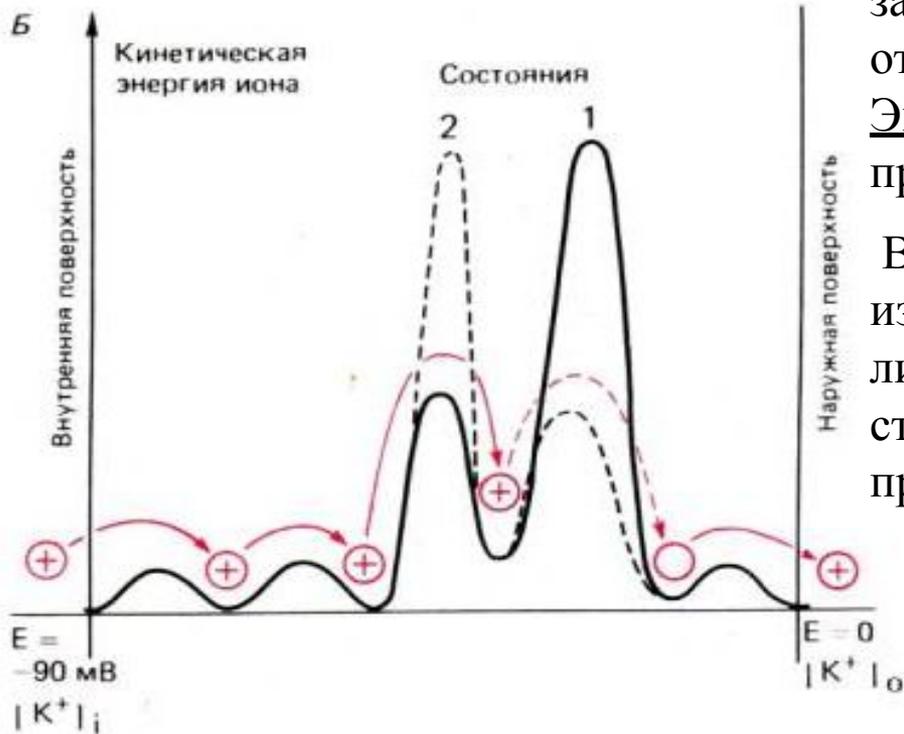
Схематический энергетический профиль К-канала.

По оси ординат кинетическая энергия, необходимая для прохождения канала;

по оси абсцисс – расстояния между внутренней и наружной поверхностями мембраны.

Энергетические минимумы соответствуют местам связывания положительно заряженных ионов с фиксированными отрицательными зарядами в стенке канала. Энергетические максимумы соответствуют препятствиям диффузии в канале.

Варианты энергетических профилей изображены сплошными и штриховыми линиями; эти осцилляции в значительной степени облегчают связывание ионов при преодолении энергетического барьера



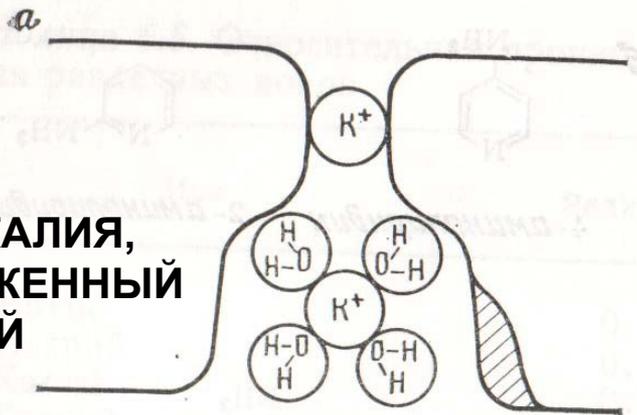
ПРОНИЦАЕМОСТЬ КАЛИЕВОГО КАНАЛА

ДЛЯ ОДНОВАЛЕНТНЫХ КАТИОНОВ

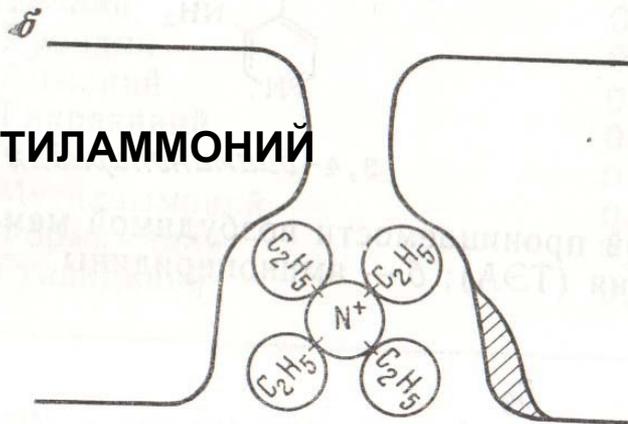
НЕ КОРРЕЛИРУЕТ С РАДИУСОМ ИОНА

$$P_K : P_{Rb} : P_{Cs} : P_{Li} : P_{Na} = 1,0 : 0,91 : 0,077 : 0,018 : 0,01$$

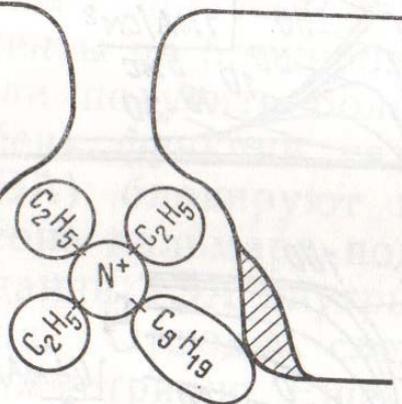
ИОН КАЛИЯ,
ОКРУЖЕННЫЙ
ВОДОЙ



ТЕТРАЭТИЛАММОНИЙ



ТЭА, у
КОТОРОГО
ОДНА ИЗ
ЭТИЛОВЫХ
ГРУПП
ЗАМЕНЕНА
БОЛЕЕ
ДЛИННОЙ
ЦЕПЬЮ



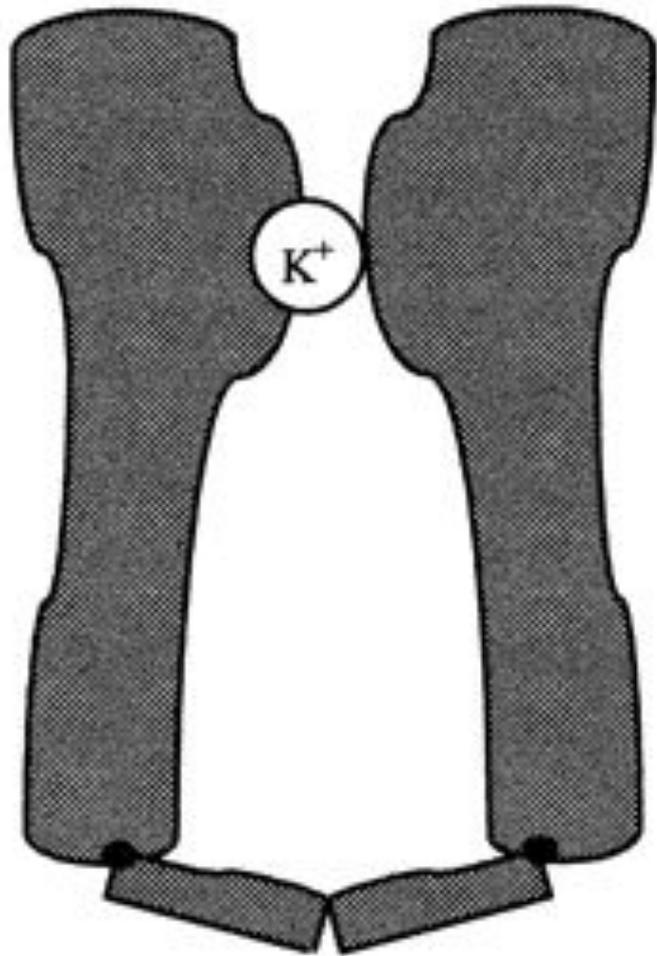
СТРУКТУРА КАЛИЕВОГО КАНАЛА, УСТАНОВЛЕННАЯ С ПОМОЩЬЮ ТЕТРАЭТИЛАММОНИЯ

КАЛИЕВЫЙ КАНАЛ
АСИММЕТРИЧЕН, ИМЕЕТ
ФОРМУ ВОРОНКИ

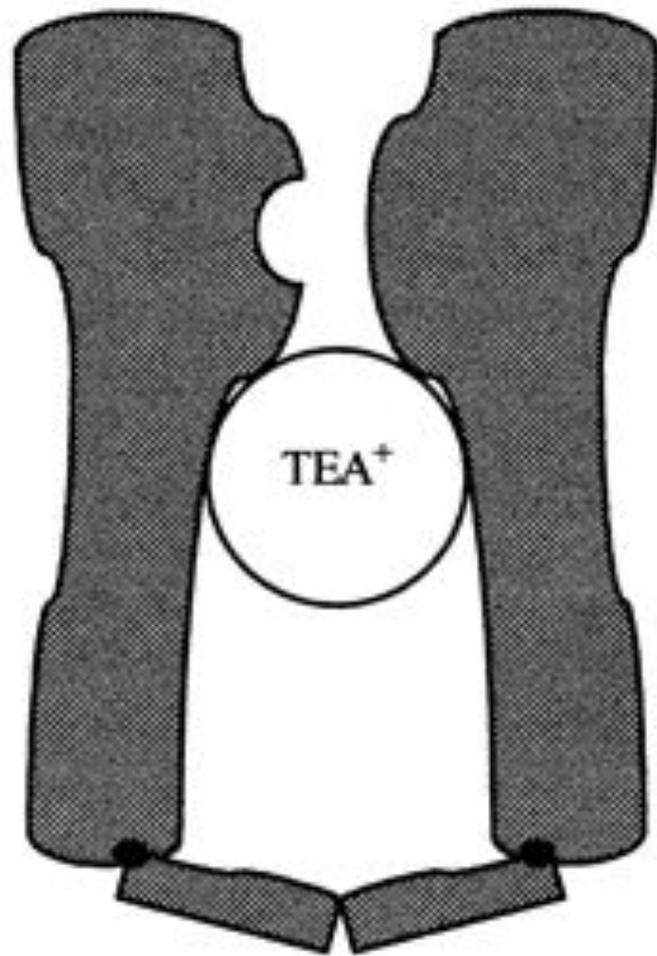
ДИАМЕТР ВЫХОДНОГО
ОТВЕРСТИЯ **0,3 нм**

ДИАМЕТР УСТЬЯ ВОРОНКИ
0,8 нм

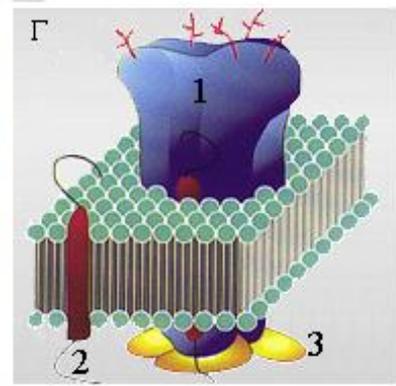
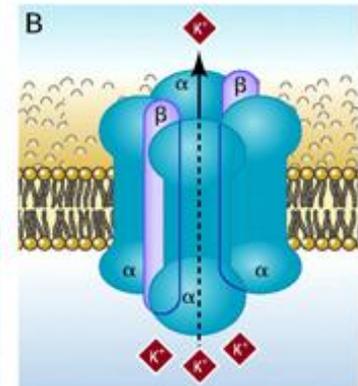
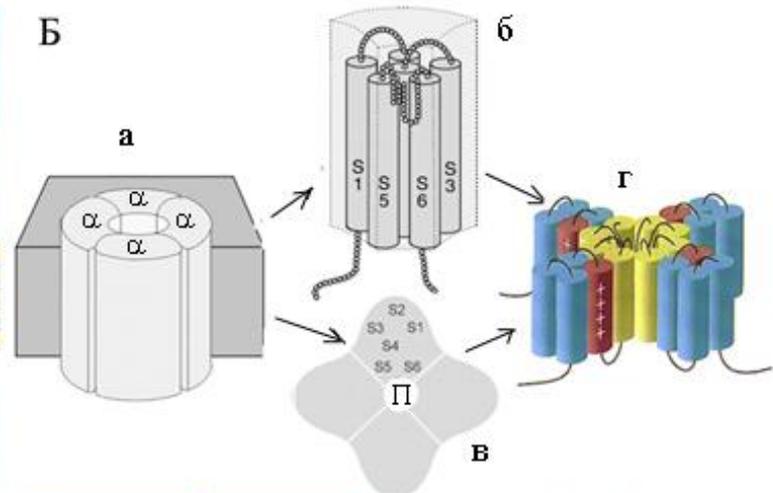
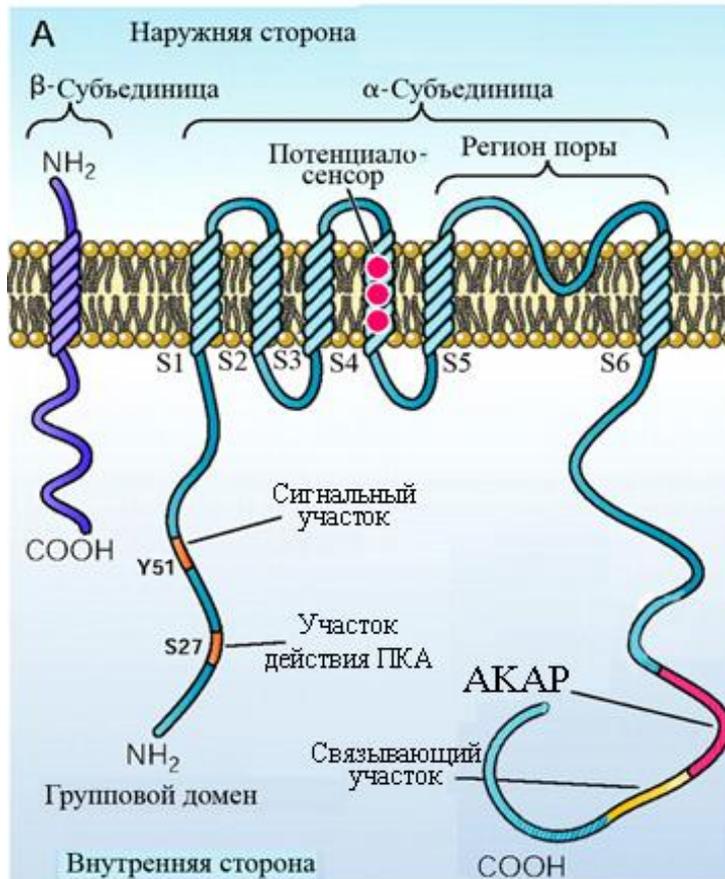
A



B



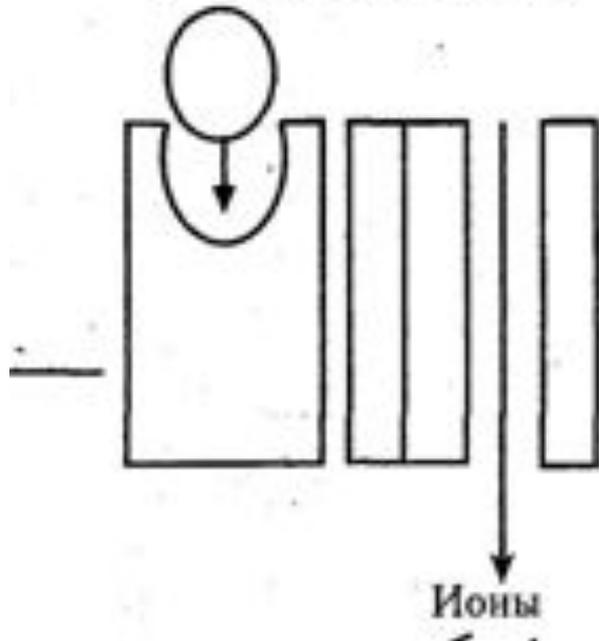
ТРАНСМЕМБРАННАЯ ТОПОЛОГИЯ И АРХИТЕКТУРА КАЛИЕВОГО КАНАЛА



ХЕМОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ИОННЫЕ КАНАЛЫ

Регулируемые лигандами
ворота ионных каналов

Нейротрансмиттеры
и аминокислоты

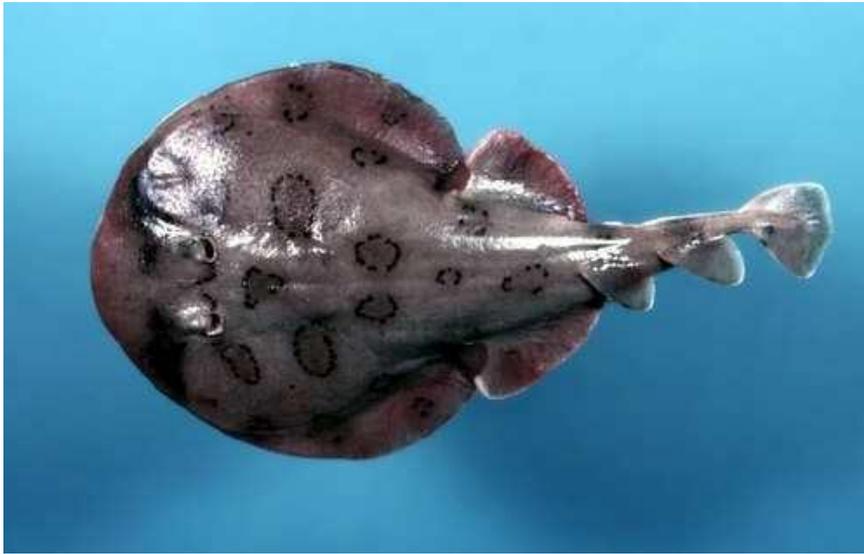


РЕЦЕПТОРУПРАВЛЯЕМЫЕ

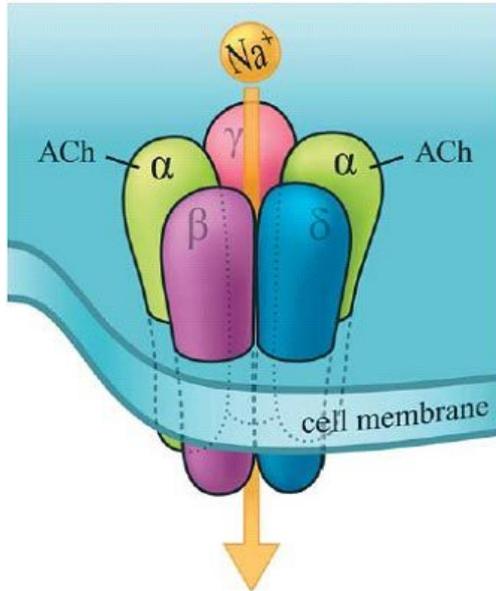
Примеры:

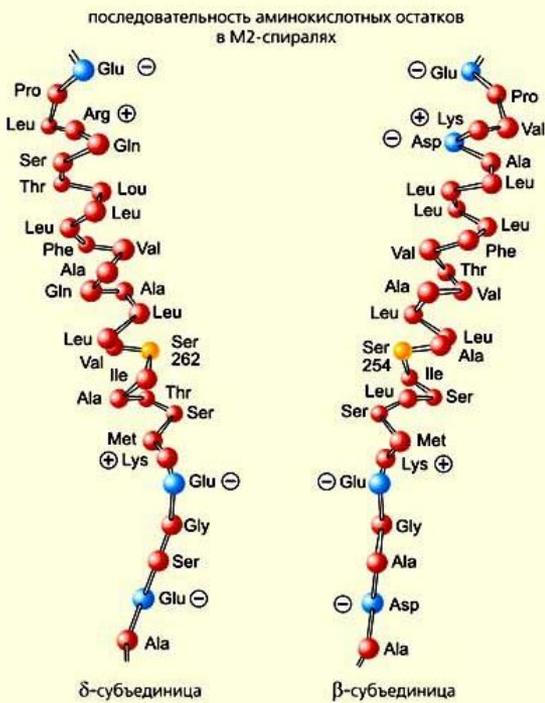
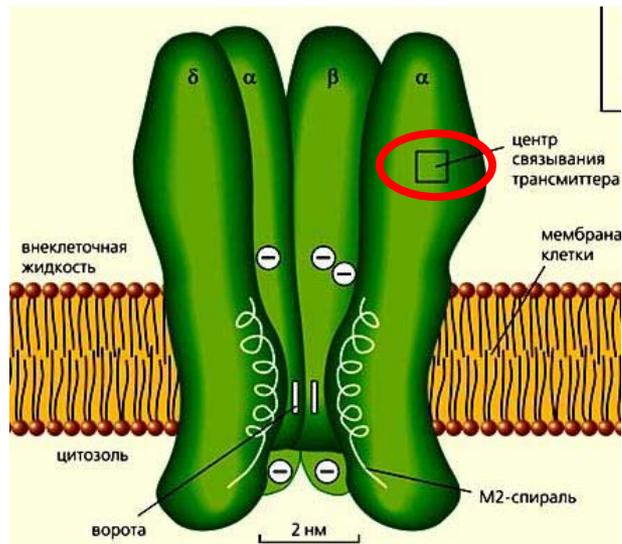
- АЦЕТИЛХОЛИНОВЫЙ РЕЦЕПТОР
- ГАМК- И ГЛИЦИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

В ПОСТСИНАПТИЧЕСКОЙ
МЕМБРАНЕ



Электрический скат, из электрического органа которого были выделены и очищены никотиновые холинэргические рецепторы, расшифрована их аминокислотная последовательность



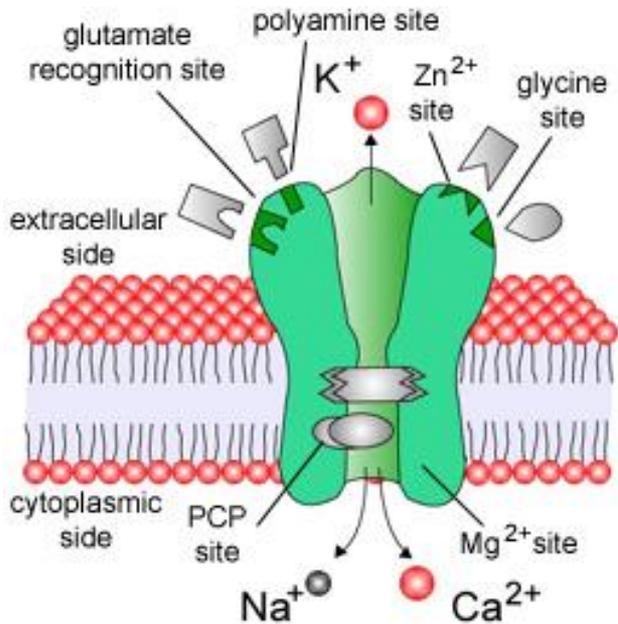


СОСТОИТ ИЗ 5
СУБЪЕДИНИЦ (2α, β,
γ, δ)

ИМЕЕТ **2 участка**
ДЛЯ СВЯЗЫВАНИЯ
АЦЕТИЛХОЛИНА

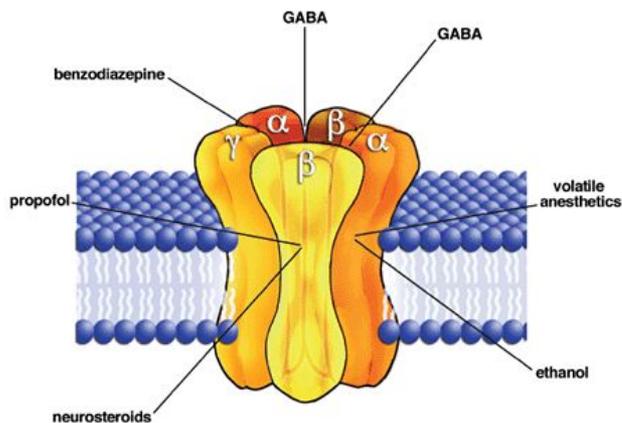
ПРОНИЦАЕМ ДЛЯ
ИОНОВ НАТРИЯ,
КАЛИЯ, КАЛЬЦИЯ

БЛОКАТОР -
αБУНГАРОТОКСИН



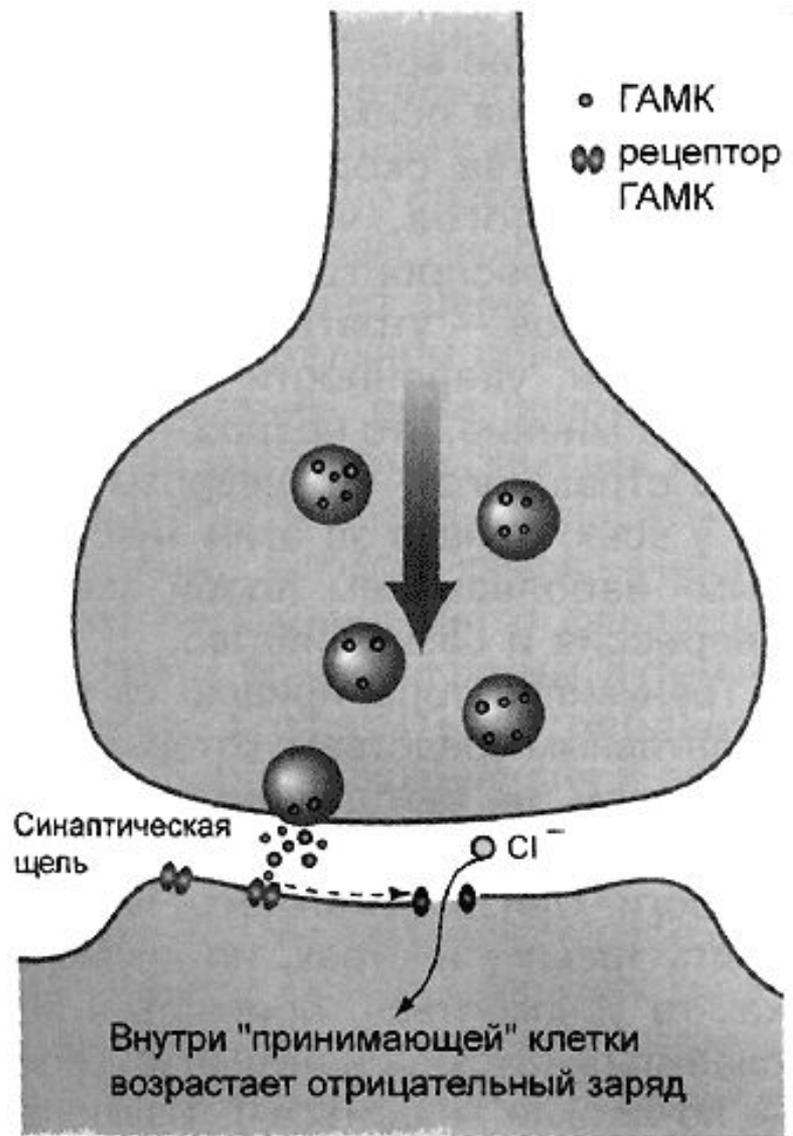
ДРУГИЕ ПРИМЕРЫ:

1. РЕЦЕПТОРЫ К ГЛУТАМАТУ
2. РЕЦЕПТОРЫ К АСПАРТАТУ
3. **ГЛИЦИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ**
4. **ГАМК-рецепторы**



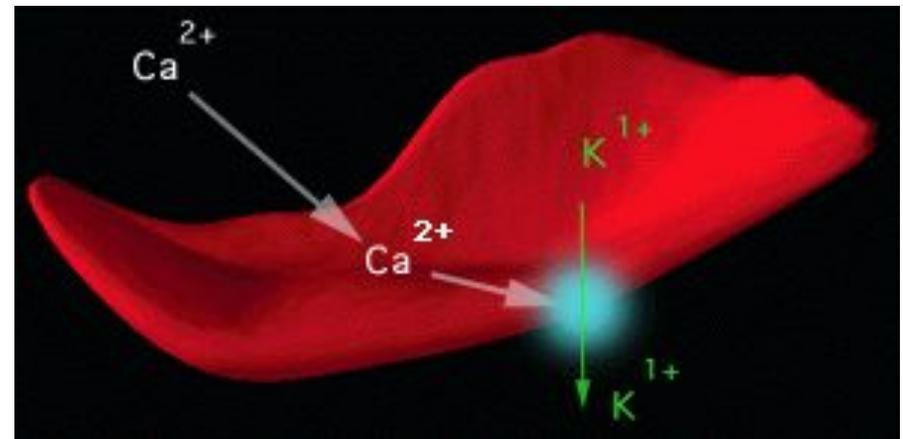
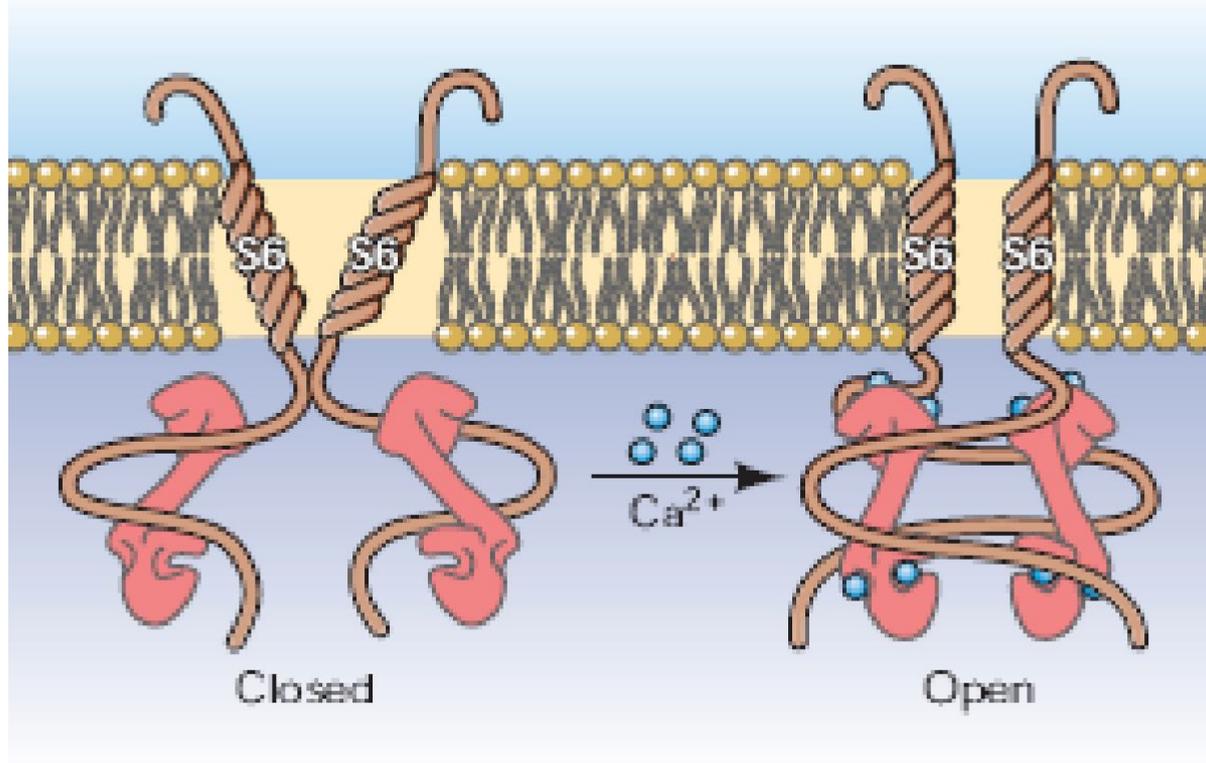
1,2 проницаемы для катионов

3,4 проницаемы для ионов хлора

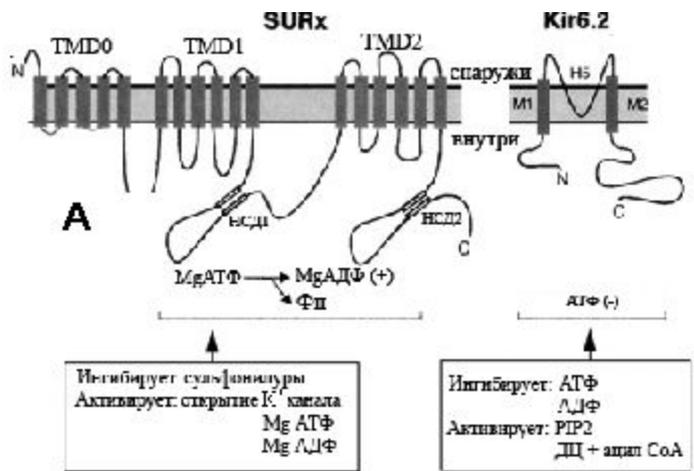


Ca²⁺-ЗАВИСИМЫЙ КАЛИЕВЫЙ КАНАЛ

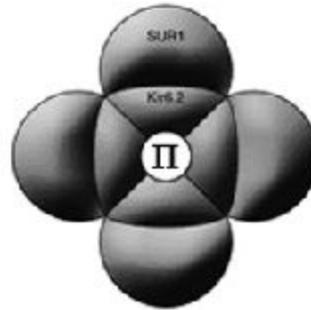




АТФ-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ КАЛИЕВЫЕ КАНАЛЫ

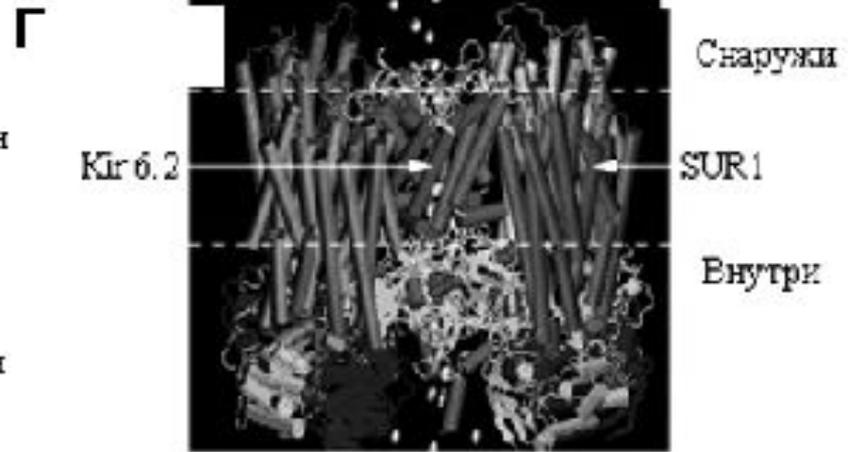
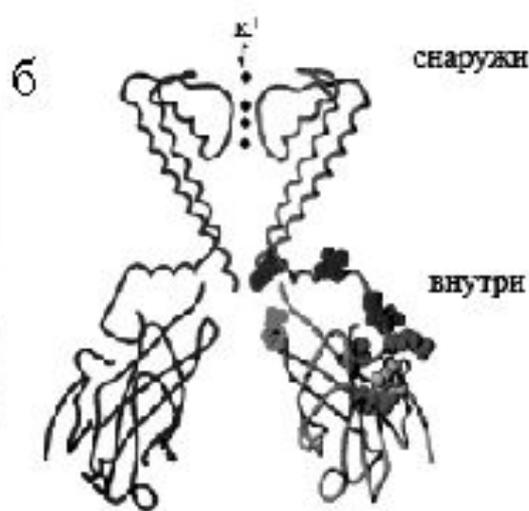
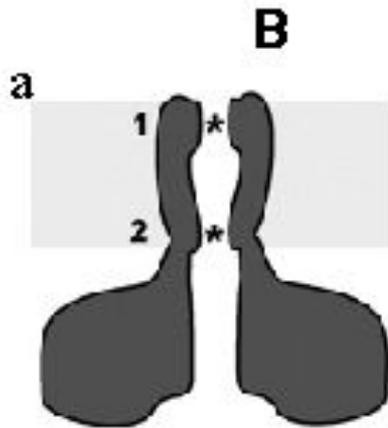


Б



А
Трансмембранная
топология двух
субъединиц КАТФ
канала

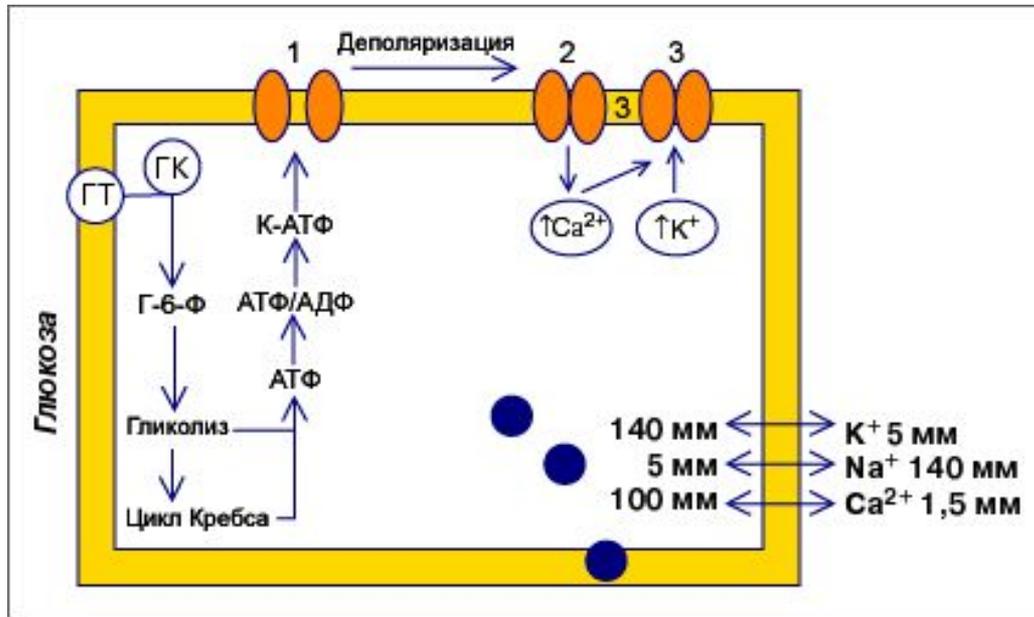
Б -
Схематическое
изображение
канального
комплекса
(поперечное
сечение)



В Модель формирования поры K_{ATP} канала субъединицами (продольное сечение) с формированием селективного фильтра в наружном (1) или внутреннем (2) участке поры.

Г. Модель K_{ATP} канала, показывающая, что каналный комплекс содержит 4 АТФ-связывающих сайта (на Kir 6.2) и 8 Mg-нуклеотид-связывающих сайтов (на SUR1).

СЕКРЕЦИЯ ИНСУЛИНА: РОЛЬ ИОННЫХ КАНАЛОВ



- 1 — K⁺-АТФ чувствительный канал;
- 2 — вольтажзависимый Ca²⁺-канал;
- 3 — Ca²⁺-активируемый K⁺-канал;
- ГТ' — ГЛЮТ-2;
- ГК — глюкокиназа.

Повышение уровня АТФ

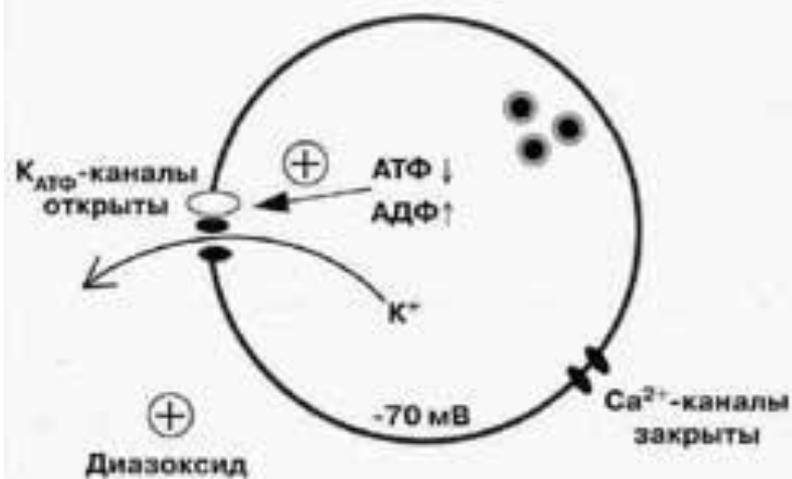
Закрывание K-АТФ

Деполаризация мембраны

Открывание Ca-каналов, увеличение [Ca²⁺]_{in}

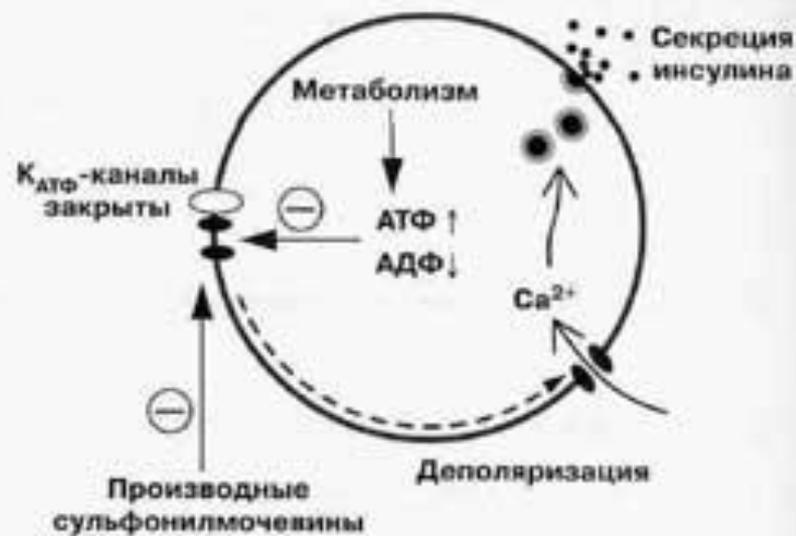
Индукция экзоцитоза

Состояние покоя



Низкий уровень глюкозы

Активация



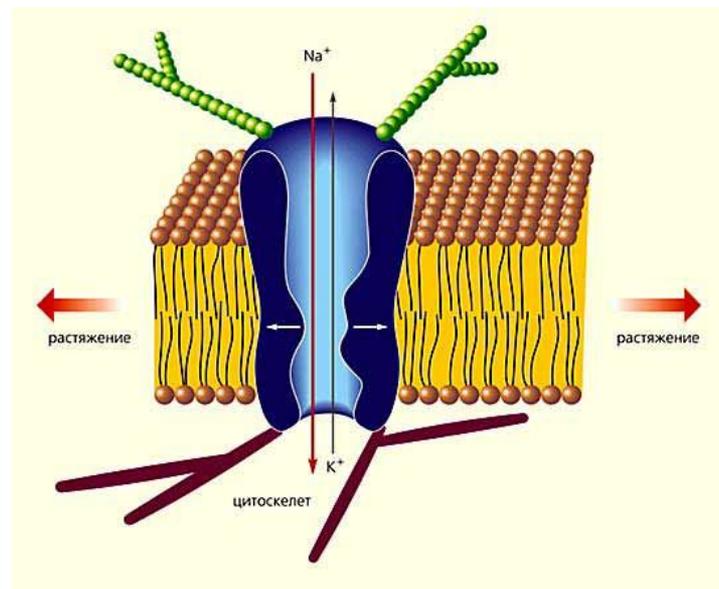
Высокий уровень глюкозы

МЕХАНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ИОННЫЕ КАНАЛЫ

Восприятие

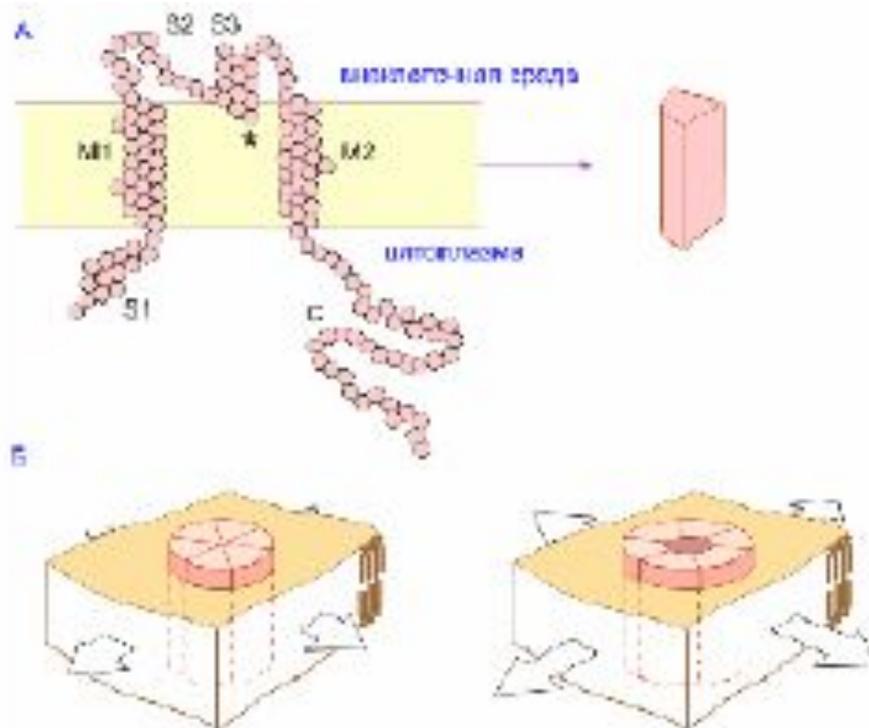
- звука и вибрации,
- гравитации,
- ускорения, скорости,
- давления,
- прикосновения,
- изменения формы и объема клетки,
- ее местоположения относительно внеклеточного матрикса и окружающих клеток.

Эта способность лежит в основе слуха и чувства равновесия, тактильной чувствительности, проприорецепции, осморегуляции.

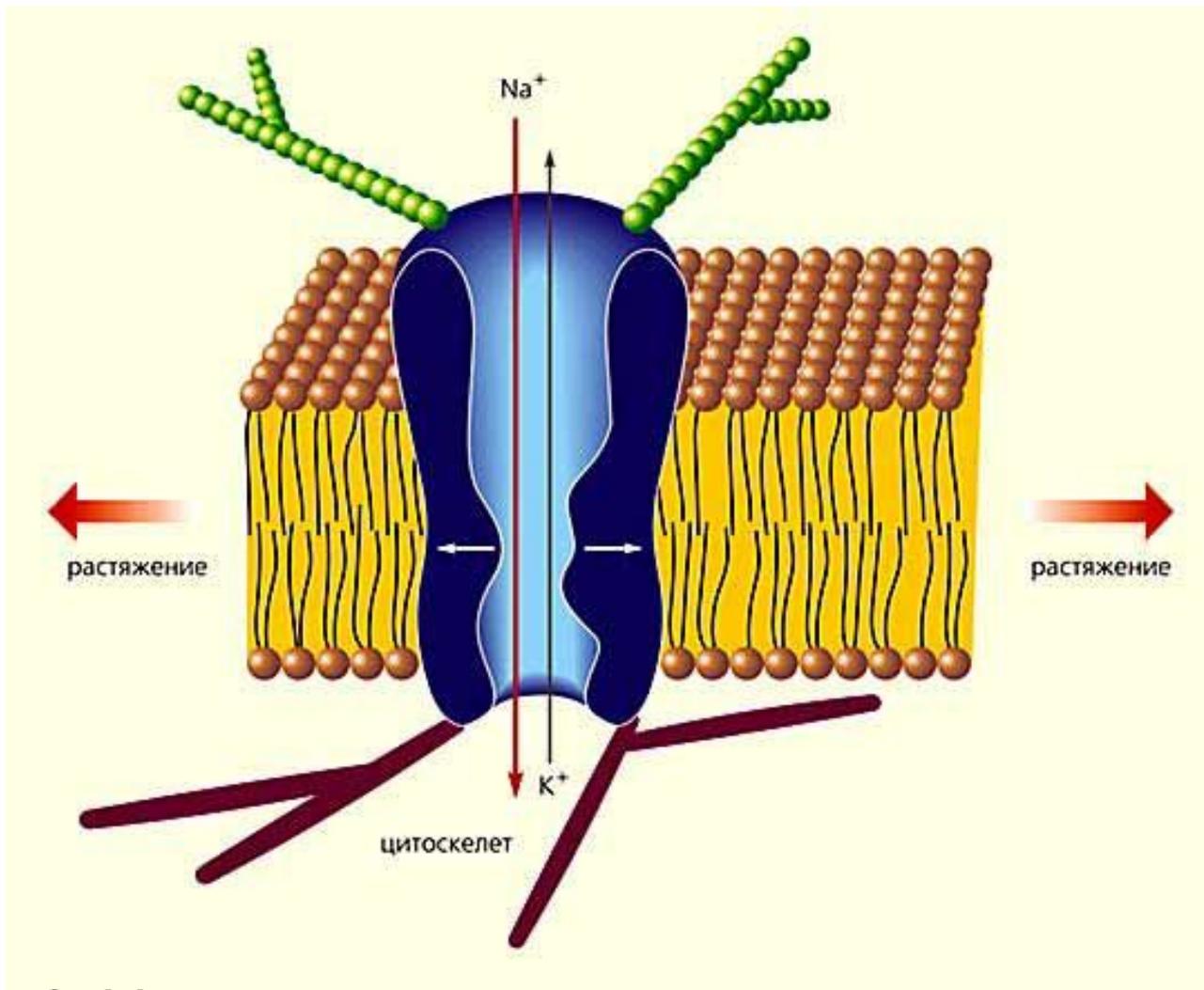


Системы управления механочувствительным каналом

1. Управление посредством **латерального натяжения** в клеточной мембране

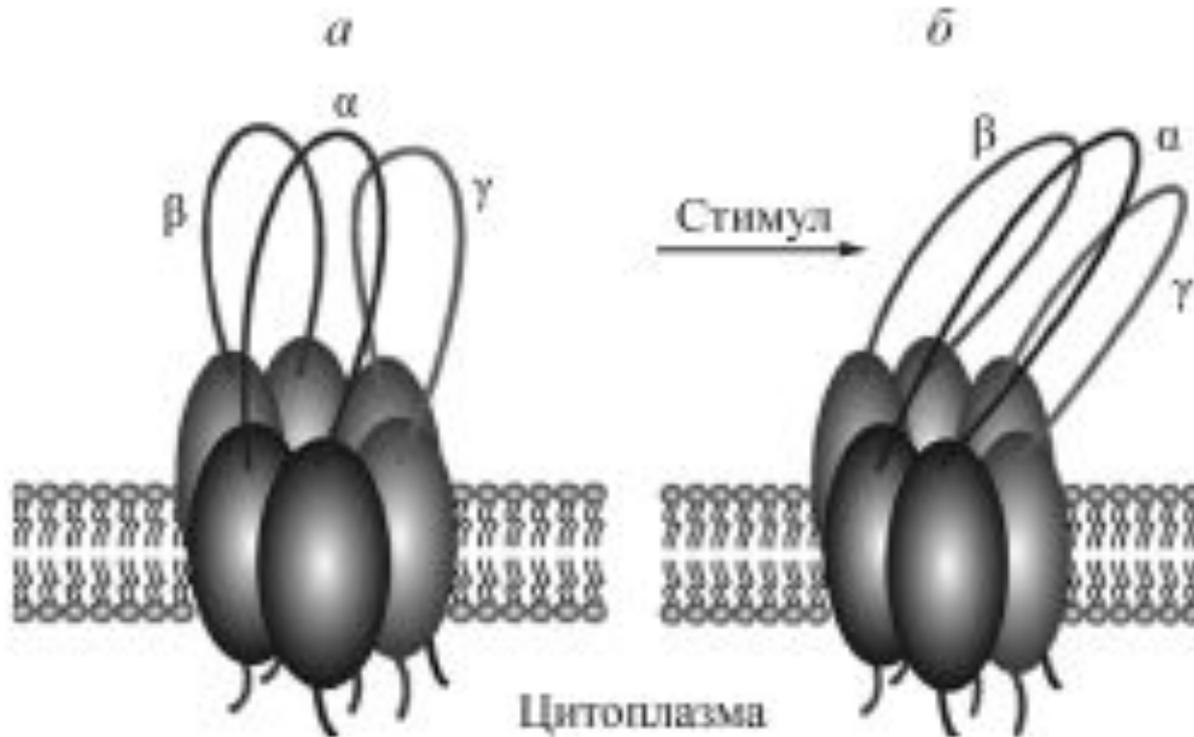


А - ориентация белка механочувствительного канала в мембране.
Б - 6 субъединиц механочувствительного группируются, образуя компактный цилиндр, пронизывающий мембрану. Когда мембрана напряжена в центре цилиндра открывается гидрофильная пора (Sukharev et al., 1997).



2. Управление **молекулярными мостиками**, которые связаны с одной стороны с цитоскелетом, а с другой – с внеклеточными структурами

Эпителиальный натриевый канал (ENaC)



Возможная модель механочувствительности

а — внеклеточные петли свободно находятся с наружной стороны клеточной мембраны;

б — реакция на изменения скорости и давления внеклеточной жидкости.