

Лекция № 2



**Ионные каналы, строение, классификация,
способ активации, прикладные аспекты**

Активный транспорт ионов вызывает различия в ионном составе вне- и внутриклеточной сред (концентрационный градиент)



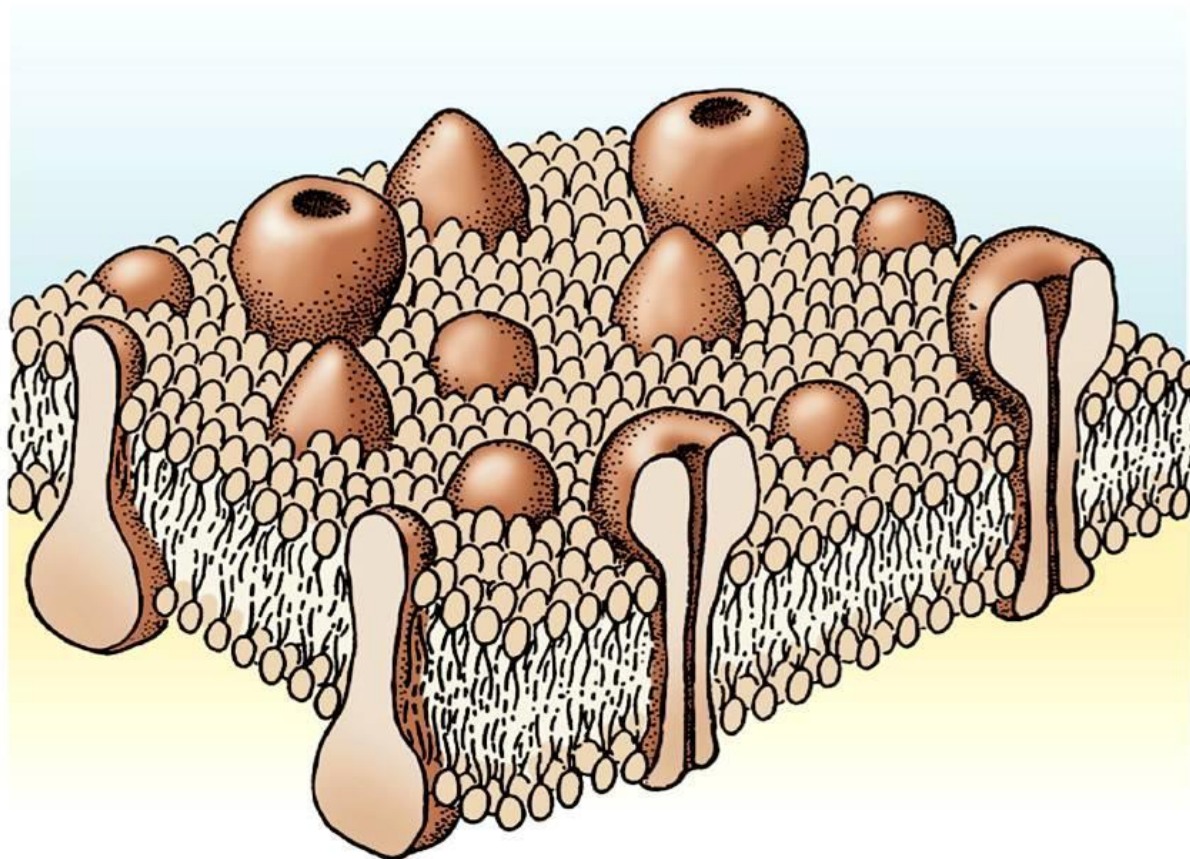
Зачем нужен концентрационный градиент?

- Электрические токи, возникающие в клетке, обеспечиваются **пассивным** движением ионов через мембрану
- Для того, чтобы ионы могли двигаться через мембрану, необходимо создать разность концентраций снаружи и внутри клетки (концентрационный градиент)

Виды ионного транспорта

- **Активный** – с затратой энергии АТФ, против концентрационного и/или электрического градиента
 - Первичный
 - Вторичный
- **Пассивный** – без затрат энергии, по концентрационному и/или электрическому градиенту
 - Простая диффузия (ионные каналы)
 - Облегченная диффузия (белки-переносчики)
 - Осмос

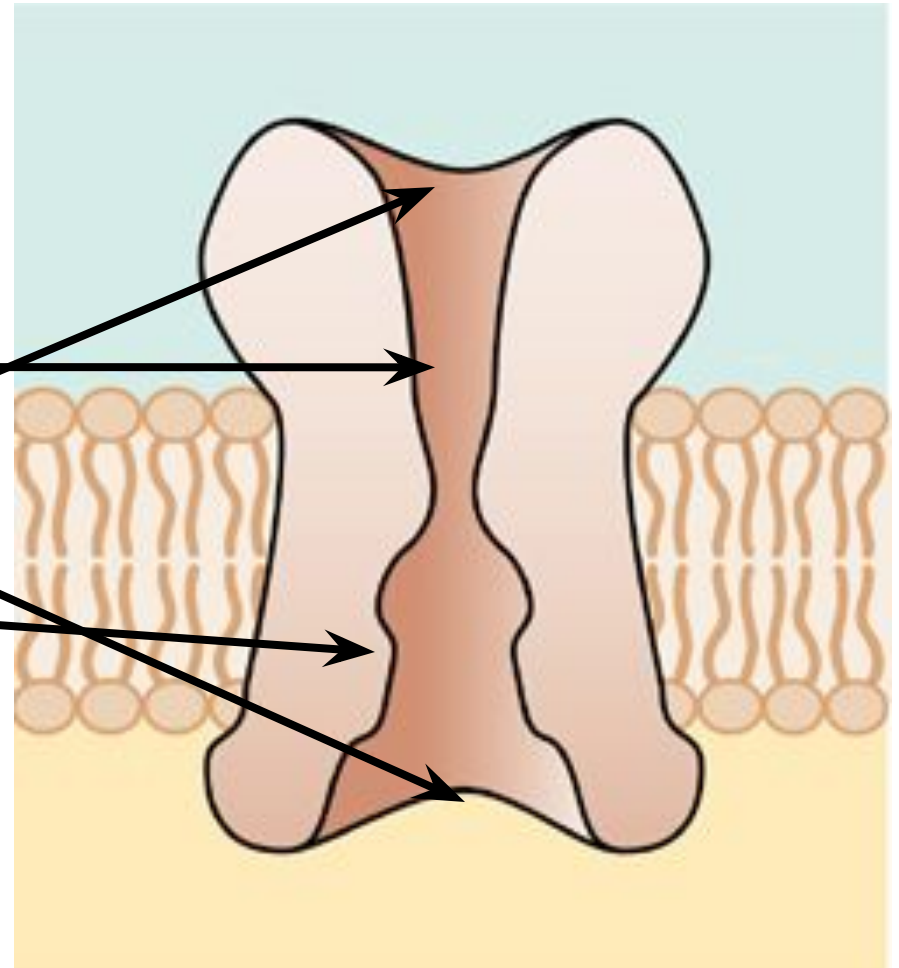
Для того, чтобы ионы могли двигаться через мембрану, необходимо иметь мембранные структуры, сообщающие вне- и внутриклеточную среду (**ионные каналы**)



1-1000 каналов на квадратный микрометр мембраны

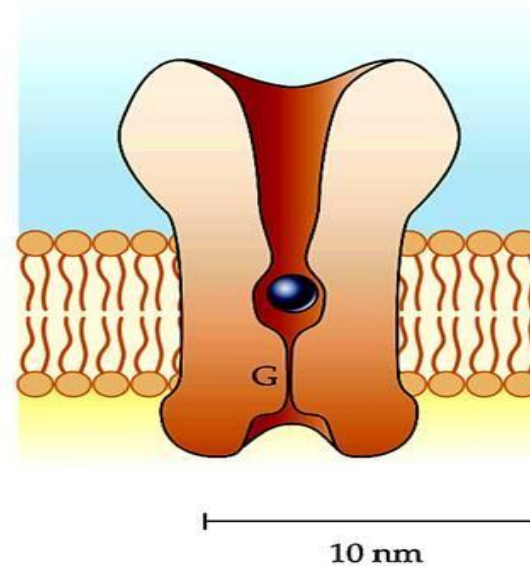
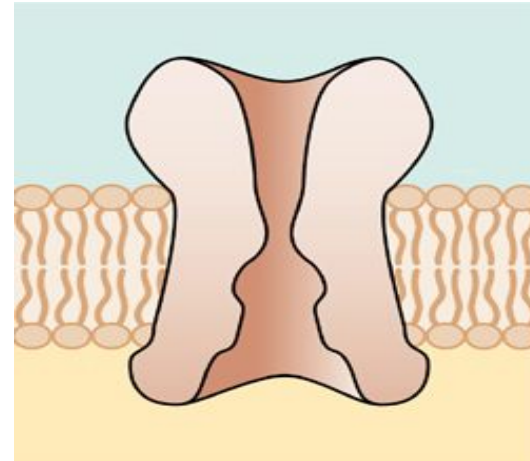
Как выглядит ионный канал?

- Центральная водная пора
- Устья канала
- Ворота



Два основных типа ионных каналов

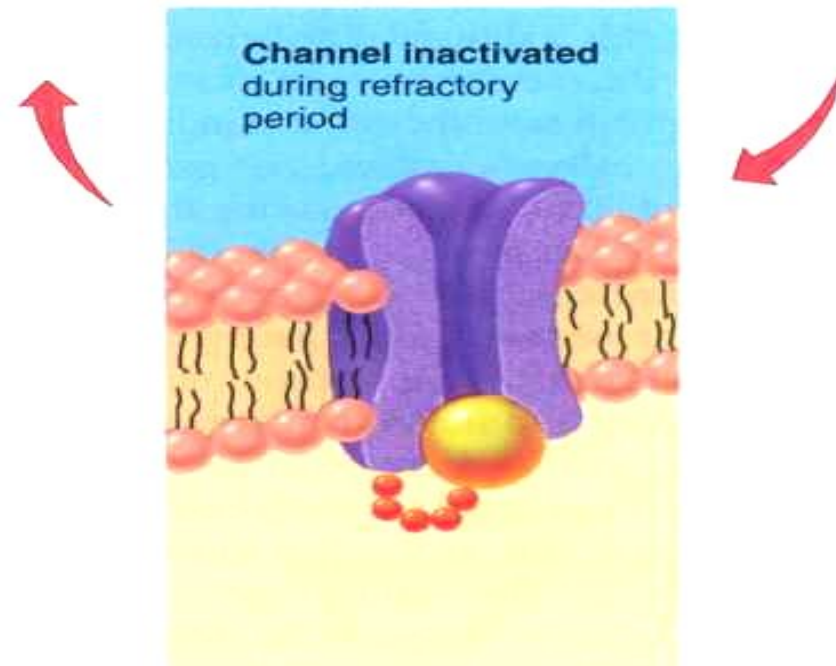
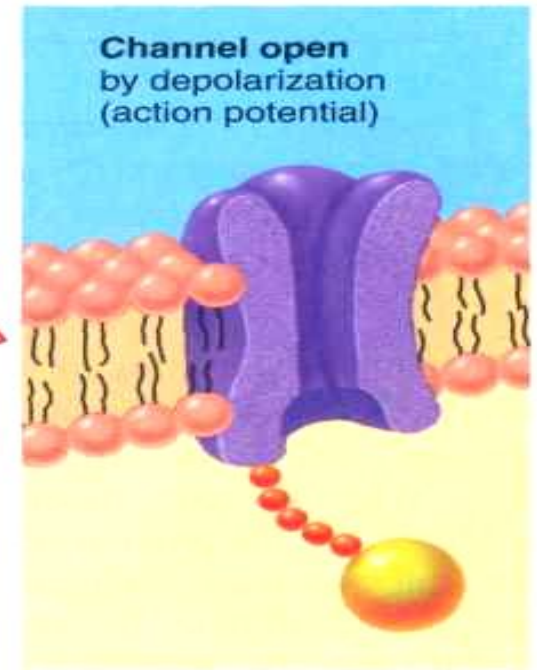
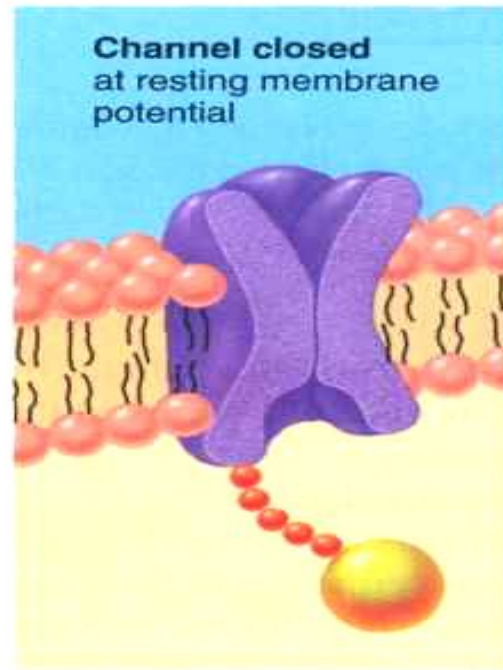
- В зависимости от роли в нейрональной сигнализации, различают 2 основных типа ионных каналов – **каналы покоя** и **воротные -gate- (управляемые) каналы**.
- Каналы покоя** открываются в покое без влияния внешних факторов. Они участвуют, преимущественно, в поддержании мембранного потенциала покоя и проницаемы для ионов K или Cl.
- Большинство **gate-каналов** в покое закрыто. Вероятность их открытия регулируется определенными воздействиями. Они участвуют в генерации электрических сигналов.



Работа канала

- **Покой** – канал закрыт, но может открыться под действием адекватного стимула
- **Активация**- открытие канала под действием адекватного стимула.
- **Инактивация** – состояние, когда канал закрыт и адекватный стимул не действует (для потенциалзависимых каналов) или **десенситизация** – для лигандаактивируемых каналов)

Модель потенциал- зависимого ионного канала



Классификация ионных каналов

По избирательности

Неселективные (никотиновый холинорецептор)

Селективные (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^-)

По механизму активации

1. Потенциалзависимые (Na^+ , K^+ , Ca^{++})

2. Хемочувствительные (лигандактивируемые) – 1) ионотропные рецепторы (Н-ХР, NMDA-Р, пуриновые Р и др.) 2) активируются с цитоплазматической стороны Кса,

3. Механочувствительные (в волосковых клетках уха, в кардиомиоцитах др.)

По проводимости

Большой проводимости Na^+ , K_{Ca} , АХ (рецептор)

Малой проводимости Ca^{++}

По скорости активации

(активация увеличивает **вероятность** открытия)

Быстровозбудимые Na^+

Медленно активируемые медленные K^+ каналы

По инактивации

Инактивируемые Na^+

Неинактивируемые медленные K^+ каналы

По времени жизни

Короткоживущие (менее 1 мс) Н-ХР, Na^+

Долгоживущие (более 100 мс) пуриновые рецепторы

Избирательность (селективность) каналов

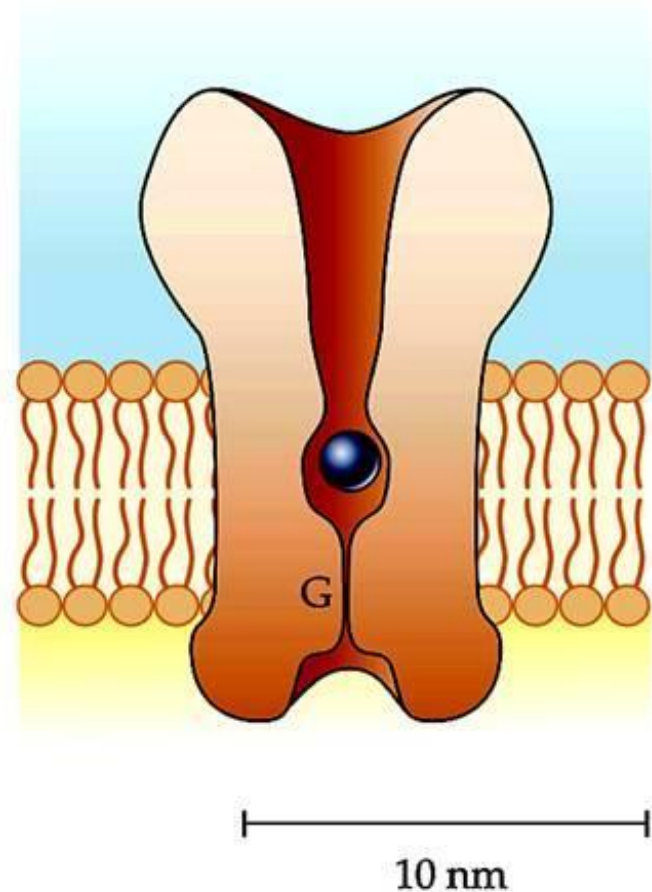
- **Селективные**

(Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻ каналы).

Селективность определяется

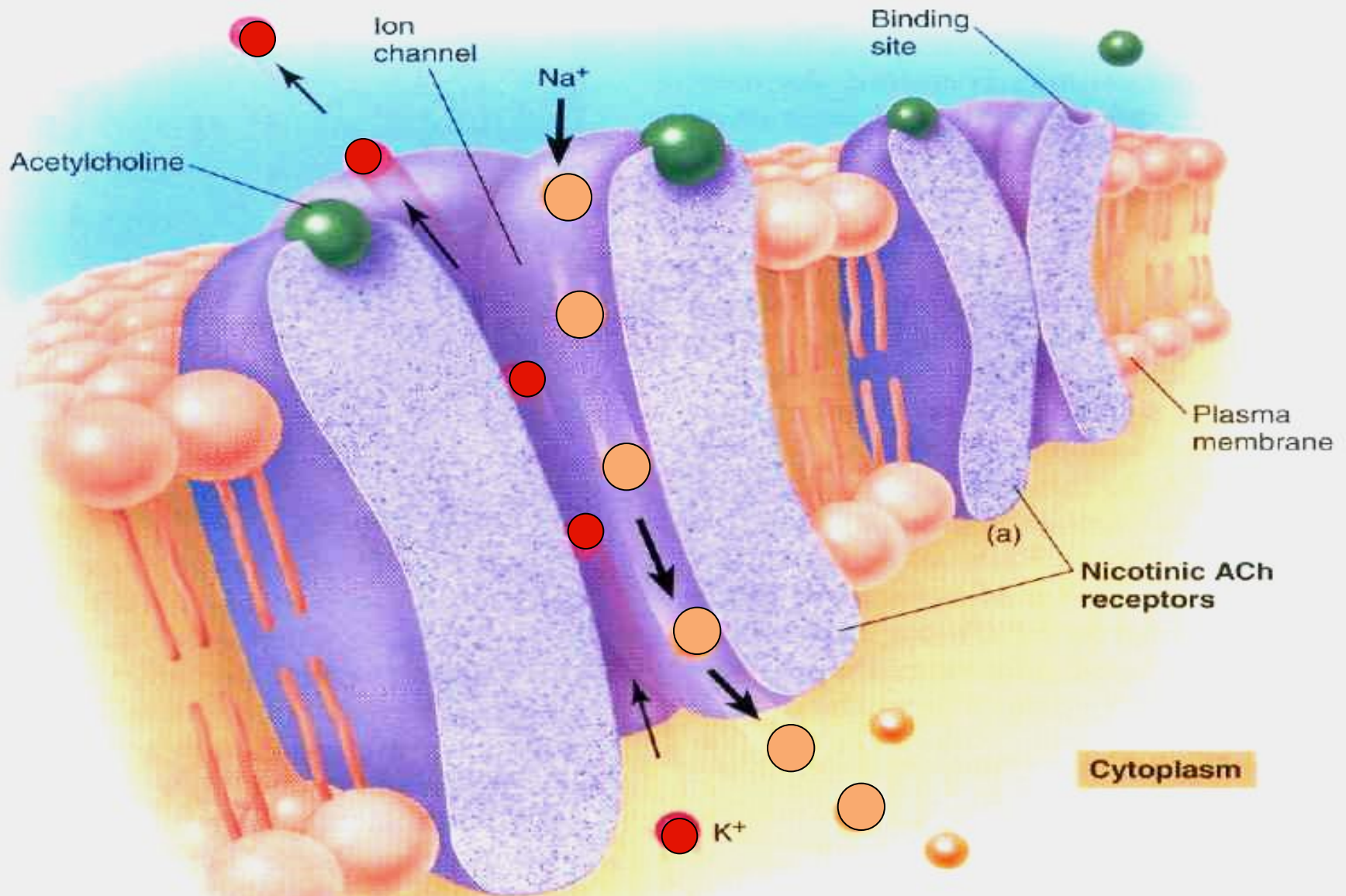
- размерами поры и иона,
- гидратной оболочкой,
- зарядом иона
- зарядом внутренней поверхности канала

- **Неселективные**



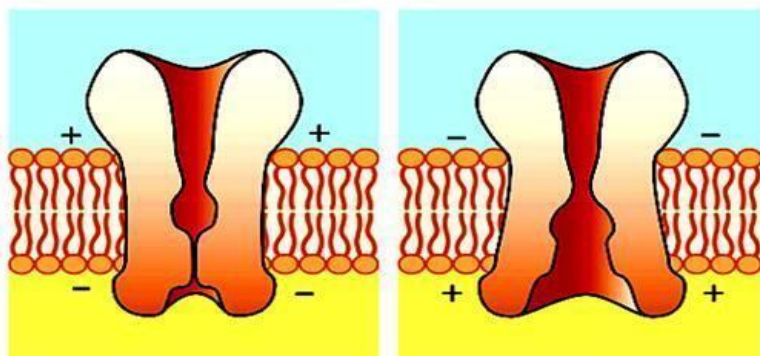
Неселективный ионный канал

Н-холинорецептор



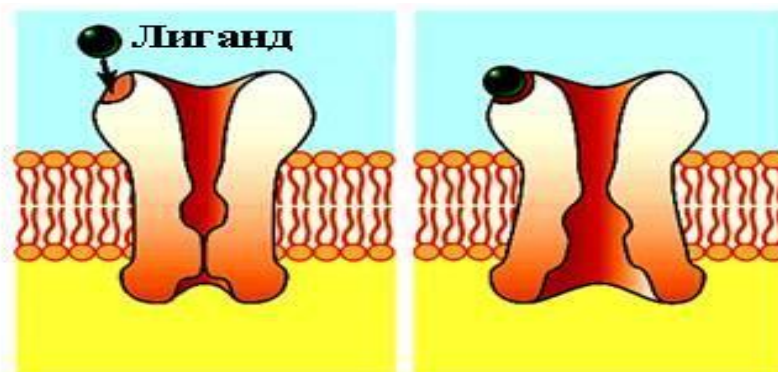
Способы открытия (**активации**) управляемых ионных каналов

**Активация физическими
изменениями**

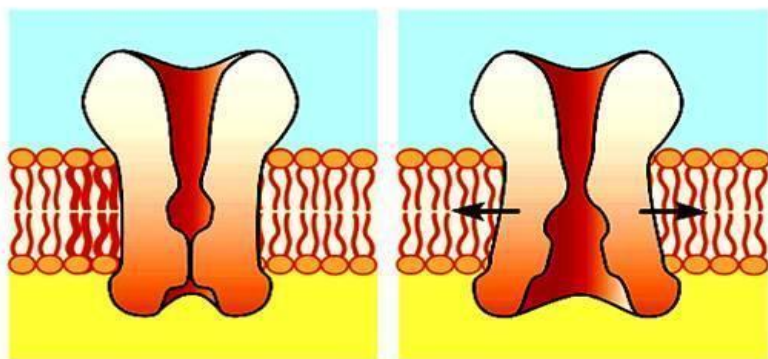


Потенциал-управляемые каналы

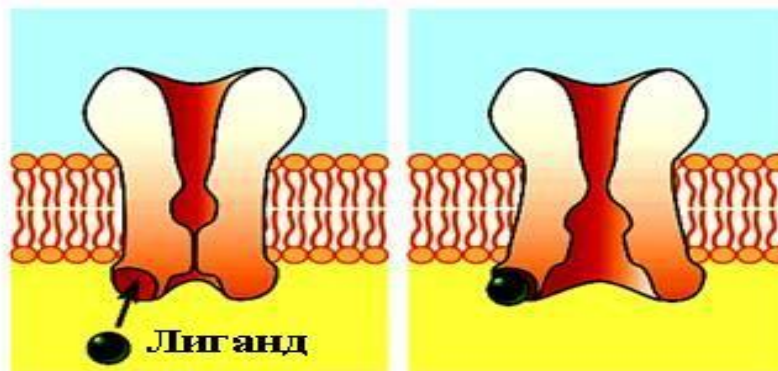
**Активация химическими
веществами**



Внеклеточная активация



**Каналы, активирующиеся
растяжением**



Внутриклеточная активация

Калиевые каналы

электровозбудимые		хемовозбудимые	
быстрые э/в каналы П-А-И	медленные неинактивируе мые П-А	М-ХР АХ снаружи	K_{Ca} , $K_{атф}$,
функция: быстро вернуть мембранный потенциал к исходному состоянию после его снижения	Создание мембранного потенциала	Торможение работы сердца	Предотвращает перегрузку сердца ионами кальция

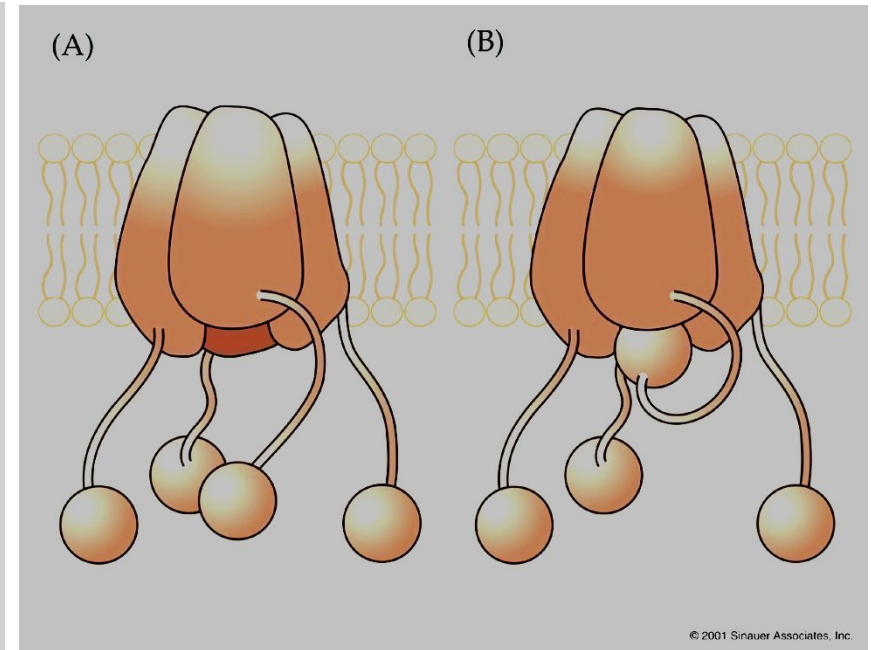
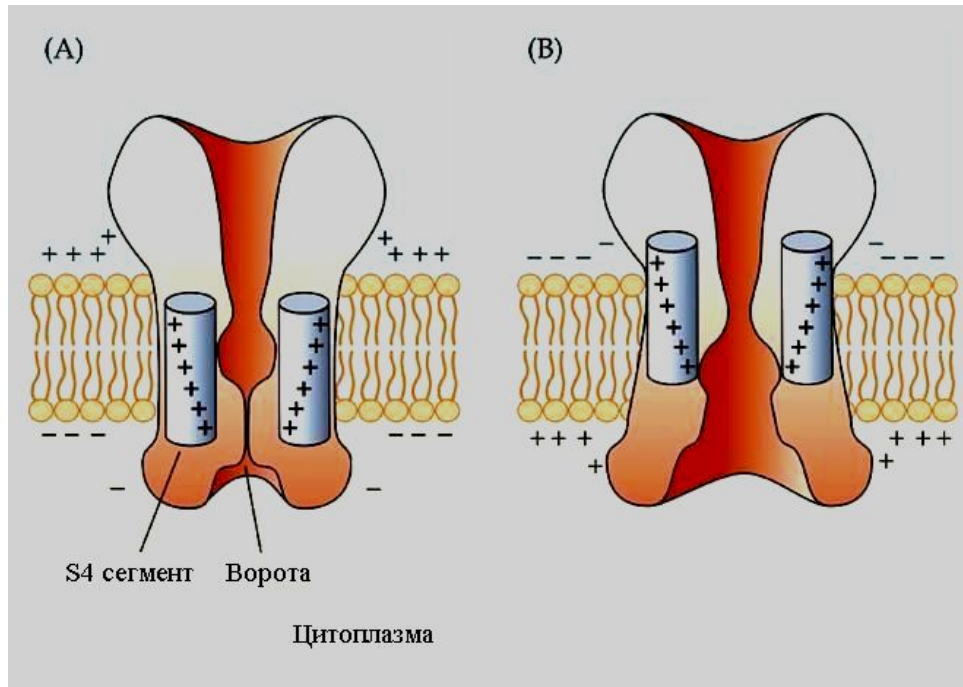
Кальциевые каналы

Признак	I-каналы (large)	T-каналы (tiny)	N- каналы (neuron)	P- каналы (клетки Пуркинье)
Проводи- мость	большая	малая	средняя	средняя
Скорость активации и инактивации	медленная	быстрая	средняя	быстрая
Объект	мышцы	сердце	периферичес- кие нейроны	нейроны в головном мозге
Функция	электро- механичес- кое сопряжение	возбуждение	секреция медиатора	секреция медиатора

Открытое и закрытое состояние ионных каналов

- Переход из закрытого в открытое состояние происходит моментально.
- Канал открывается на определенное время, которое варьирует случайным образом. Среднее время открытого состояния (мс).
- Активация- увеличение вероятности открытия канала под действием адекватного стимула.
- Деактивация- снижение вероятности открытия канала под действием адекватного стимула.
- Инактивация – переход канала в новое конформационное состояние, когда адекватный стимул не действует.
- Блокирование открытого состояния- токсины, ионы и др.

Молекулярные механизмы активации и инактивации каналов



Проводимость и проницаемость каналов

- Величина тока, проходящего через канал, связана со скоростью движения ионов через него и пропорциональна потенциалу на мембране

$$i = gV,$$

где V – потенциал на мембране (в В),

i – величина тока через канал (в А),

константа g – **проводимость** канала (в См)

- Проводимость ионного канала зависит от легкости, с которой ионы проходят через канал – **проницаемости** (внутреннее свойство канала), и от концентрации ионов у устьев канала.

Ионный ток, текущий через мембрану клетки

$$I = i * P * N,$$

где i – ток через отдельный канал,

P - вероятность открытия канала,

N - количество каналов в мембране.

Строение ионного канала

Методы исследования

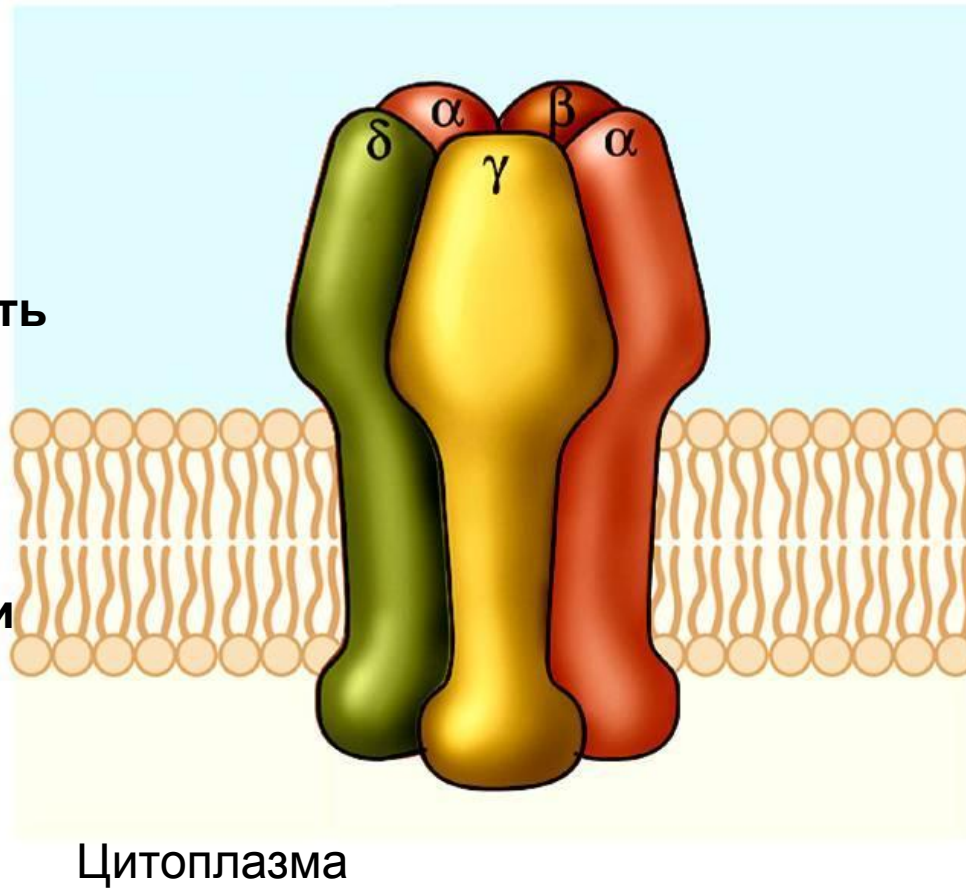
Выделение белков
каналов

Аминокислотная
последовательность

Клонирование

Точечные мутации

Экспрессия в
чужеродные клетки



Аминокислоты

Спиральные
сегменты

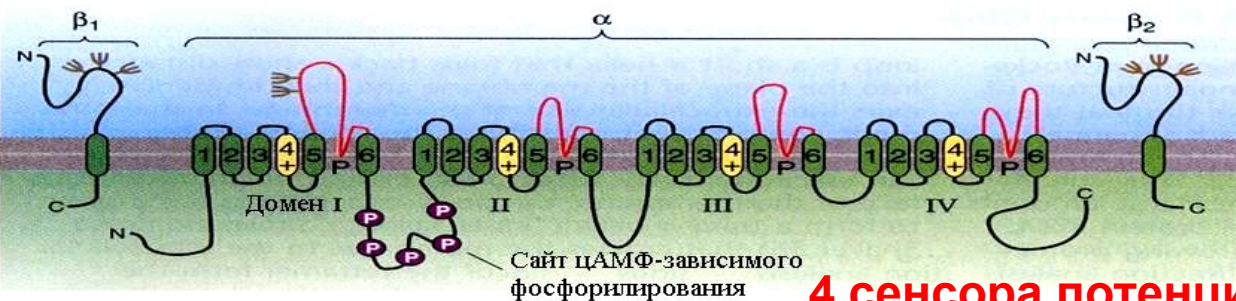
Домены

Субъединицы

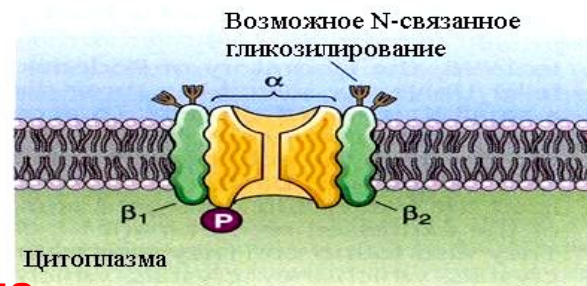
Канал

Потенциал-управляемые селективные ионные каналы

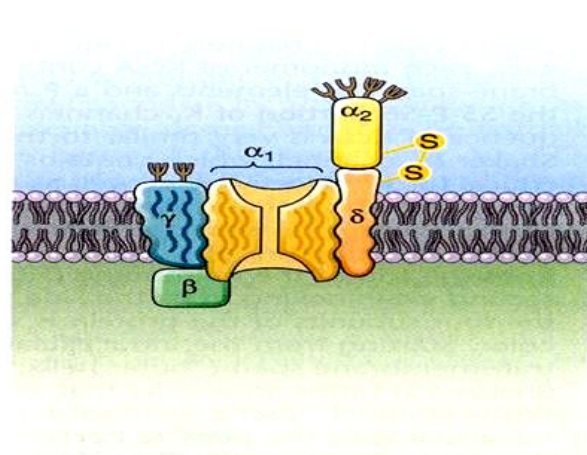
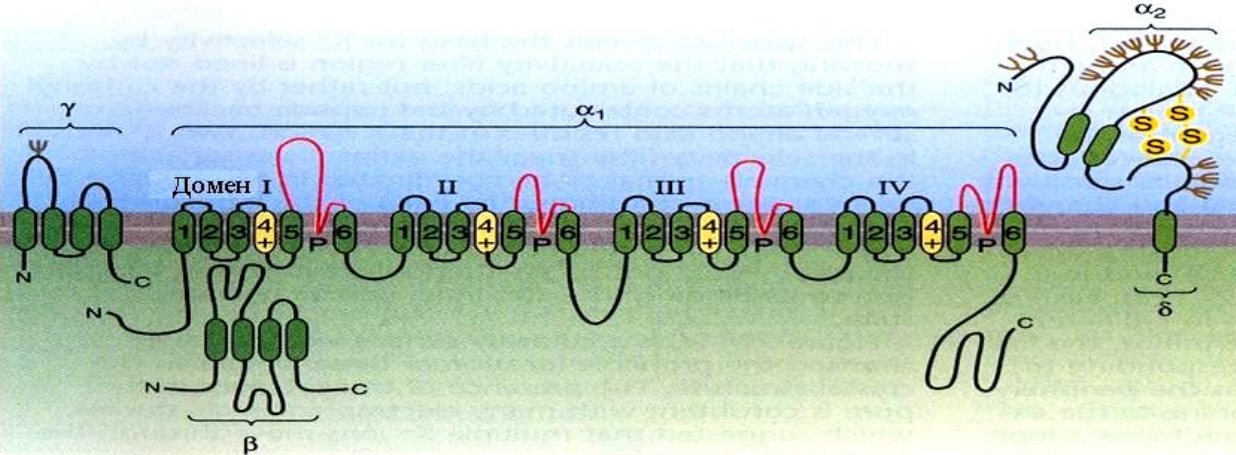
Na канал



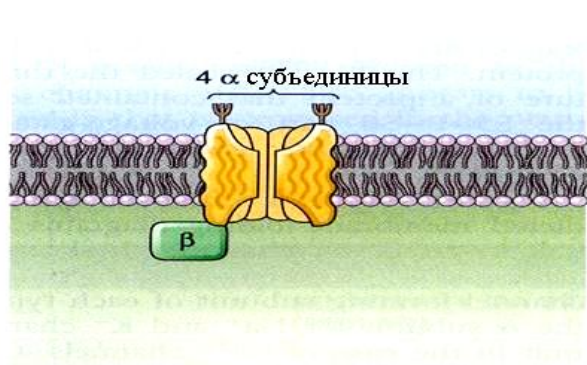
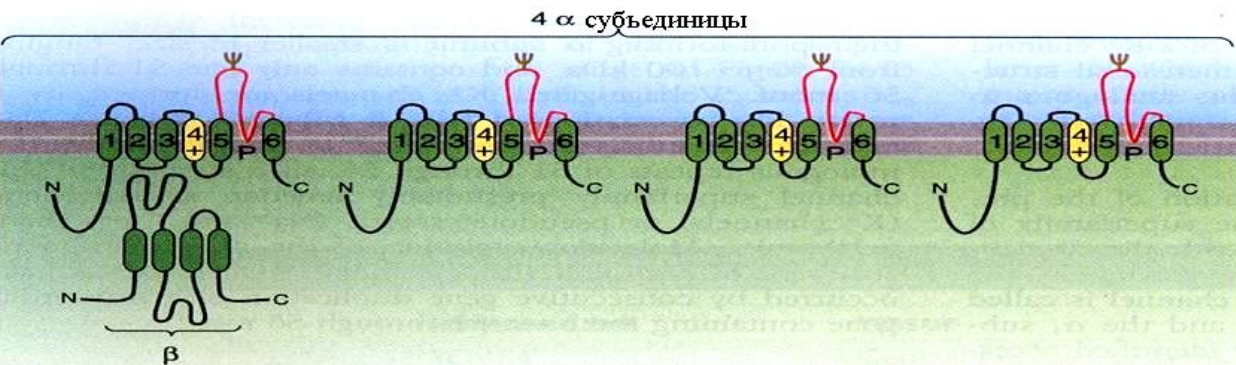
4 сенсора потенциала

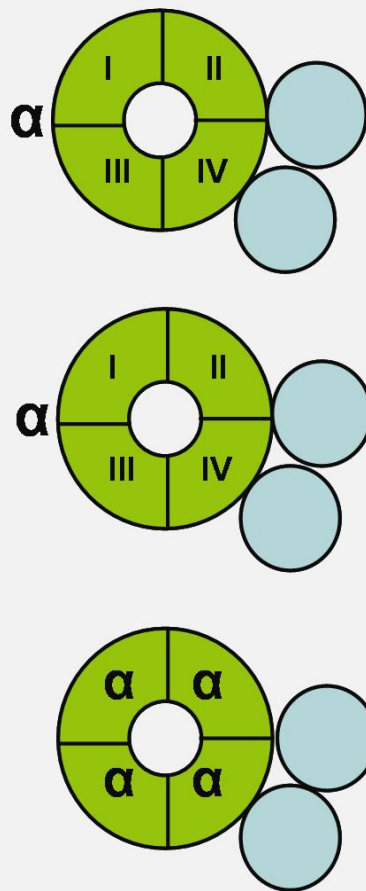
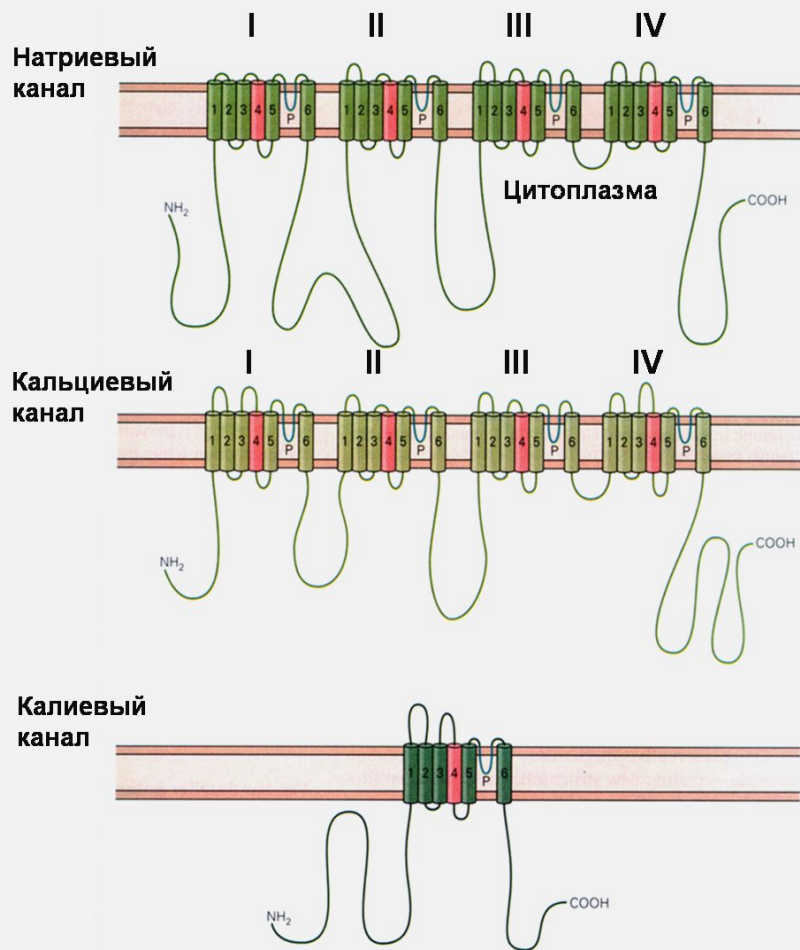


Ca канал



K канал

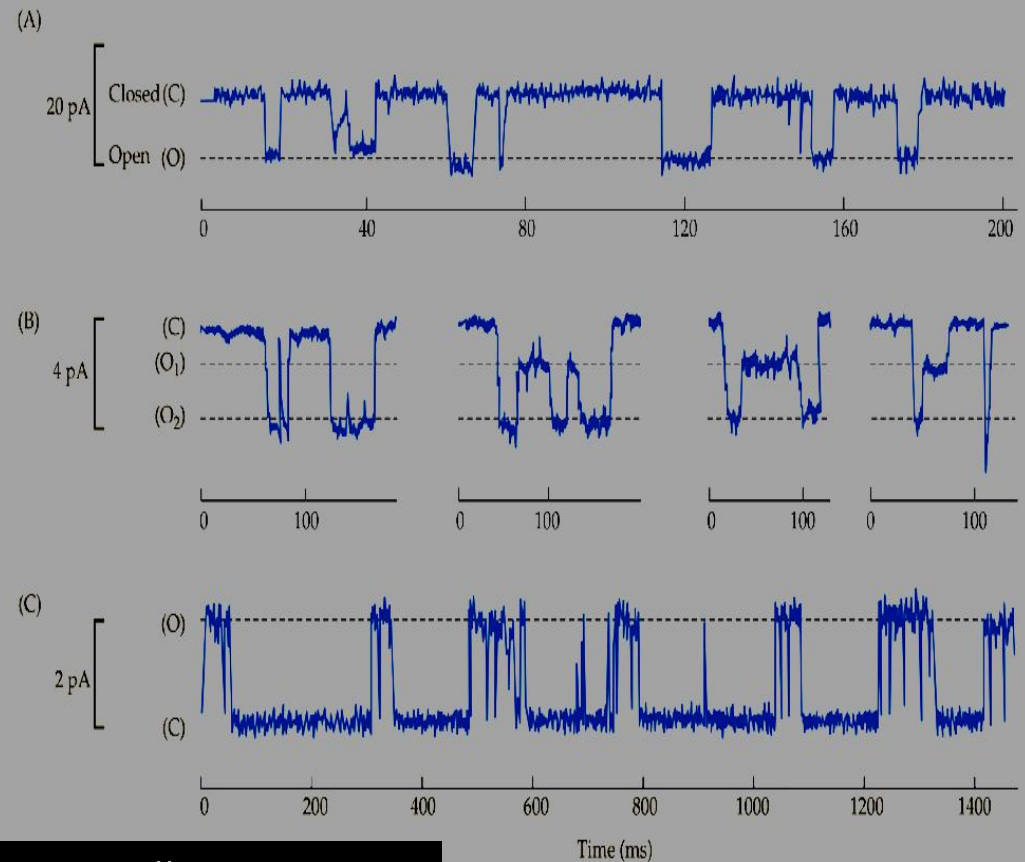
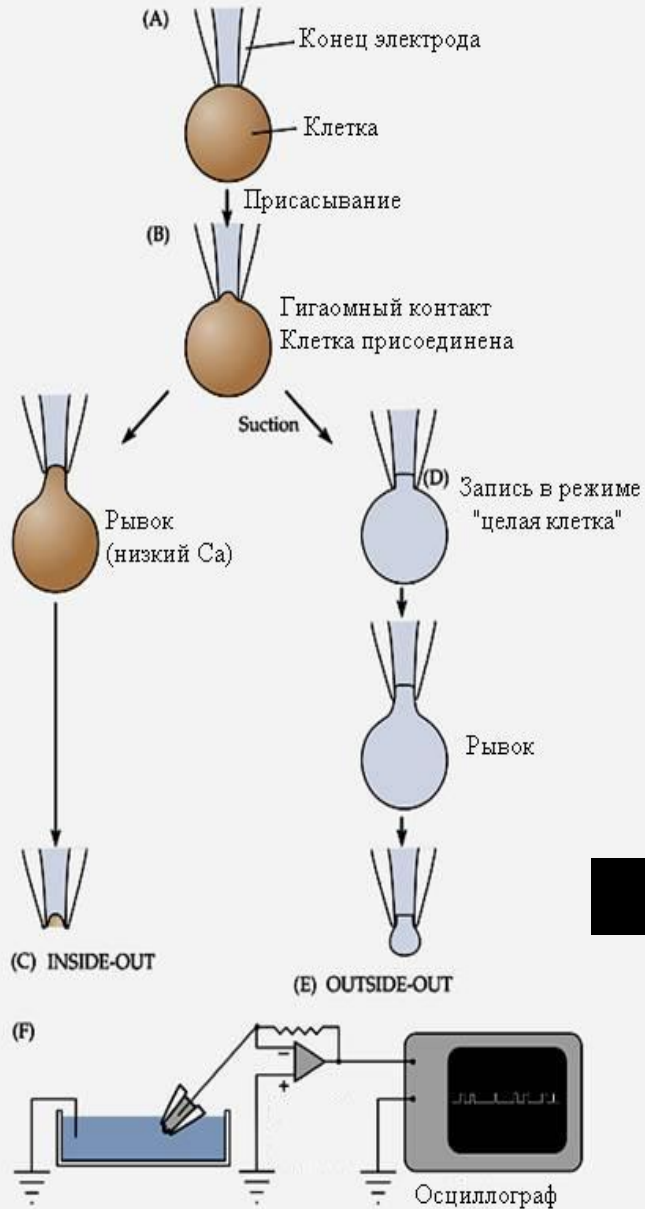




Структура основных потенциал-активируемых ионных каналов

Порообразующая α-субъединица потенциал-активируемых натриевых и кальциевых каналов представляет собой одну белковую молекулу с четырьмя доменами (I-IV), соединенными внутриклеточными аминокислотными петлями. Каждый домен имеет 6 спиральных трансмембранных сегментов. Сворачивание α-субъединицы образует канал. α-субъединица калиевого канала похожа на одиночный домен натриевого или кальциевого канала. В этом случае канал образуется за счет стыковки 4 α-субъединиц. Справа показано схематическое изображение каналов (вид сверху) Указано взаимное расположение порообразующих (α) и вспомогательных (регуляторных) субъединиц (малые кружки).

Работа отдельного канала пэтч-кламп (patch-clamp)



Гигаомный контакт

Преимущества

1. **Возможность исследовать отдельный канал**
2. **Возможность менять потенциал на мембране**
3. **Возможность менять ионный состав и добавлять любые исследуемые вещества с обеих сторон мембраны**



Нобелевская премия 1991 года в области физиологии и медицины



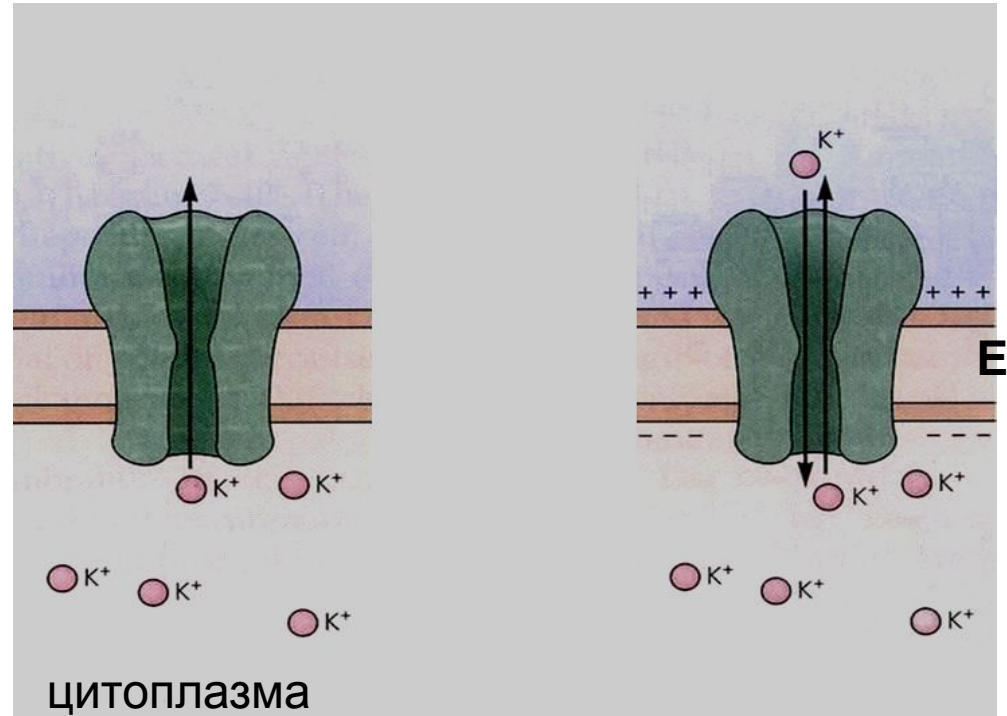
Эрвин Нейер и Берт
Сакманн

«за открытия в области
работы

Что заставляет ионы двигаться через
открытые каналы?

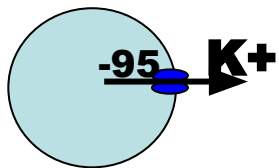
Движение ионов через каналы

- Движение иона через канал управляется двумя силами:
- 1) **химической движущей силой**, которая зависит от концентрационного градиента,
- 2) **электрической движущей силой**, которая зависит от разности электрического потенциала на мембране.
- Потенциал на мембране, когда электрическая сила точно уравновешивается химической силой и движение ионов через канал прекращается назвали **равновесным потенциалом E** .

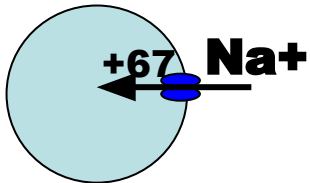


Равновесные потенциалы (E) итоговая движущая сила (V- E)

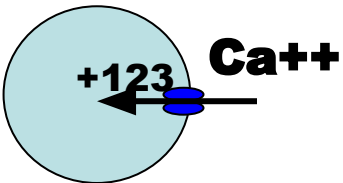
К-каналы



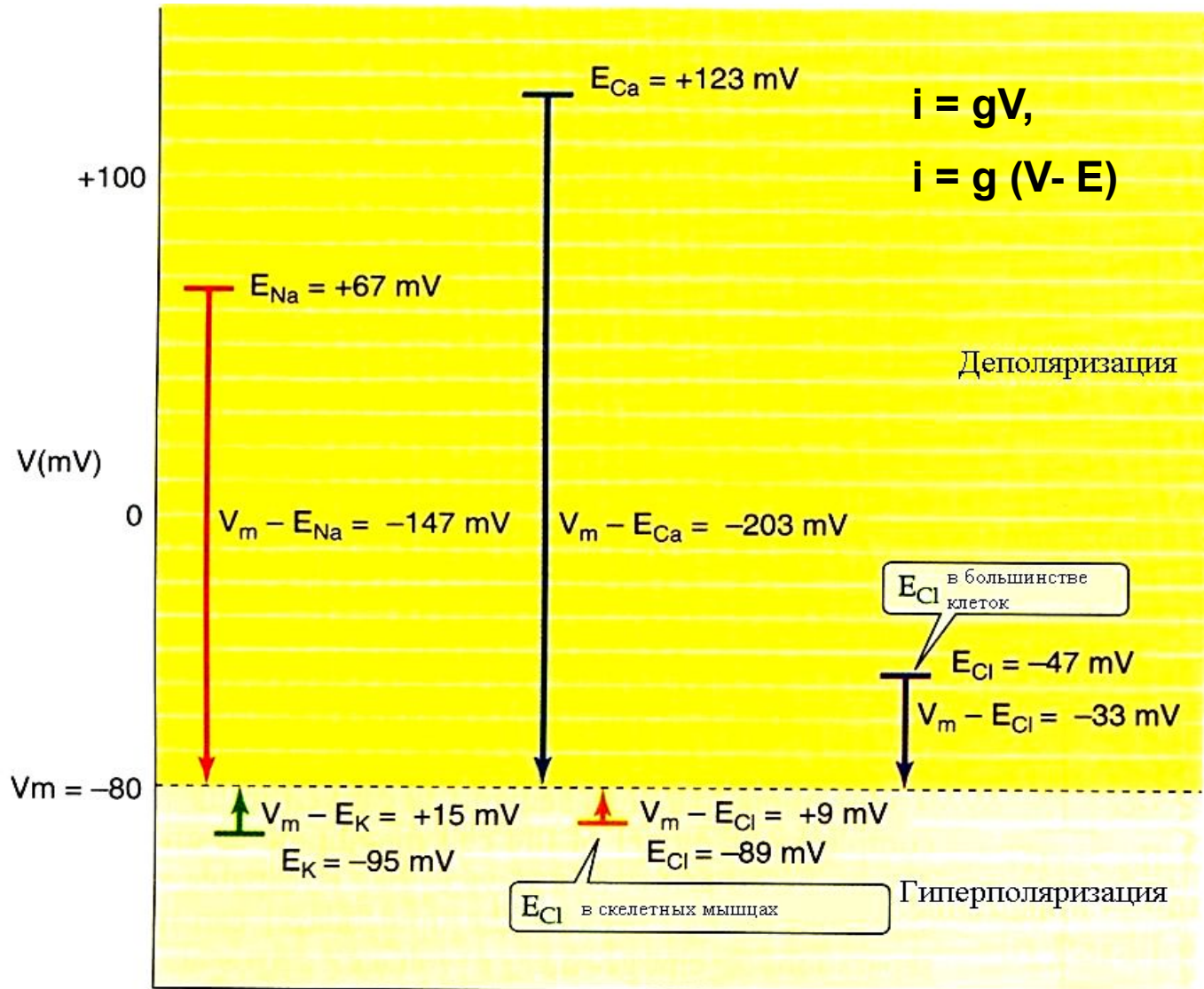
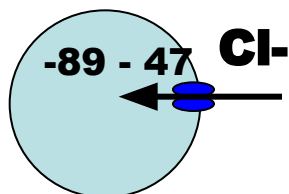
Na-каналы



Ca-каналы



Cl-каналы



Расчет равновесного потенциала

- Равновесный потенциал для какого-либо иона X можно рассчитать из уравнения, полученного в 1888 году немецким физическим химиком Walter Nernst на основании принципов термодинамики.

$$E_R = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[X]_o}{[X]_i}$$

Где R – газовая постоянная, T – температура (по Келвину), z – валентность иона, F – константа Фарадея, $[X]_o$ и $[X]_{in}$ – концентрации ионов внутри и снаружи клетки.

- Уравнение Нернста можно использовать для расчета равновесного потенциала любого иона по обе стороны мембраны, проницаемой для данного иона.

Прикладные медицинские аспекты

Блокаторы ионных каналов

Na^+ каналы

Тетродотоксин (рыба фугу)

Сакситоксин (планктон,
моллюски)

Лидокаин

Кокаин

Тетракаин

Прокаин

K^+ каналы

Тетраэтиламмоний

4-аминопиридин

Ибериотоксин
(яд скорпиона)

Ca^{2+} каналы

Двухвалентные
катионы (кобальт, никель,
кадмий)

Дигидропиридины
(нитрендипин)

Фенилалкиламины
(верапамил)

Бензотиазепины
(дилтиазем)