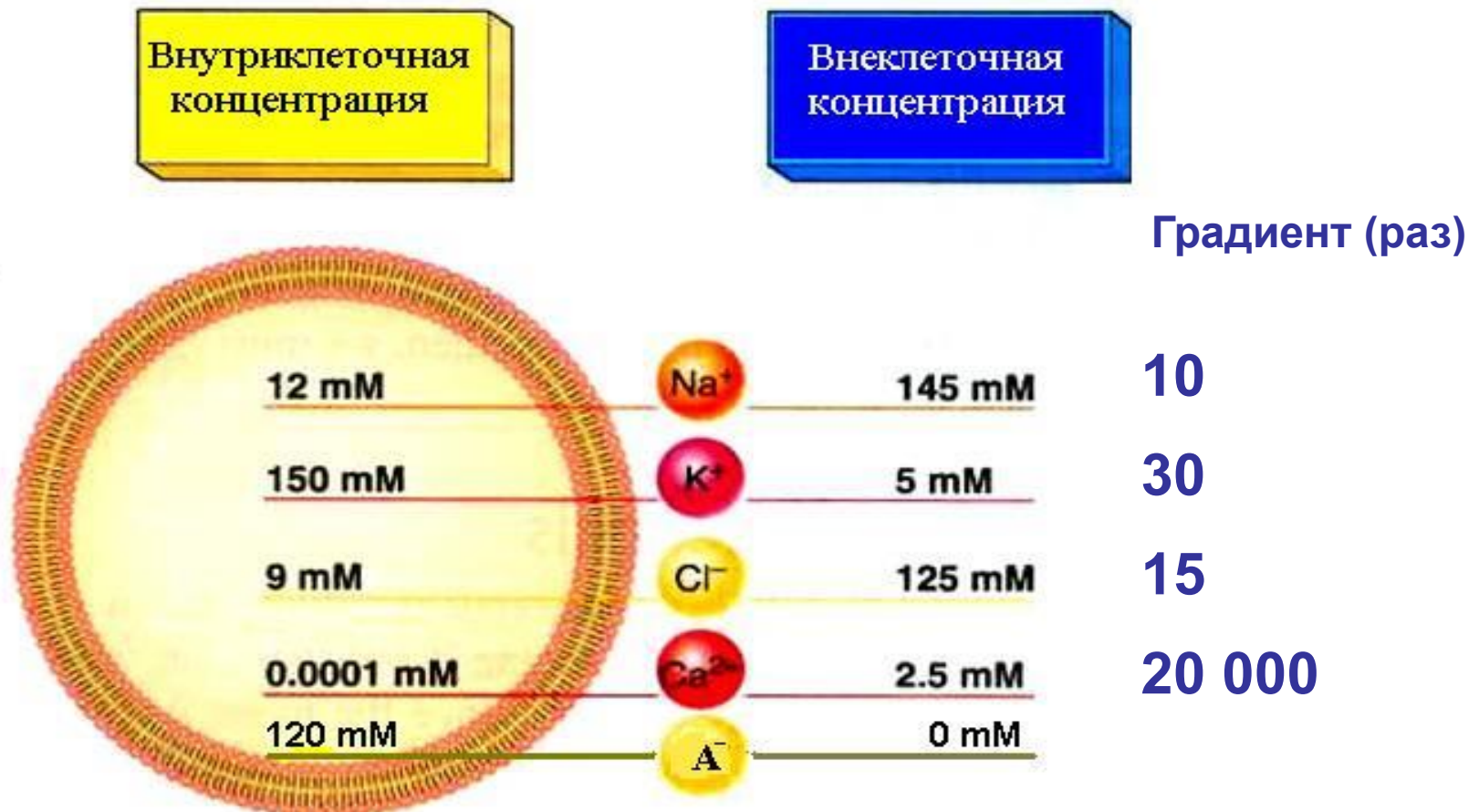


# Лекция № 2



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

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



A<sup>-</sup> - органические анионы

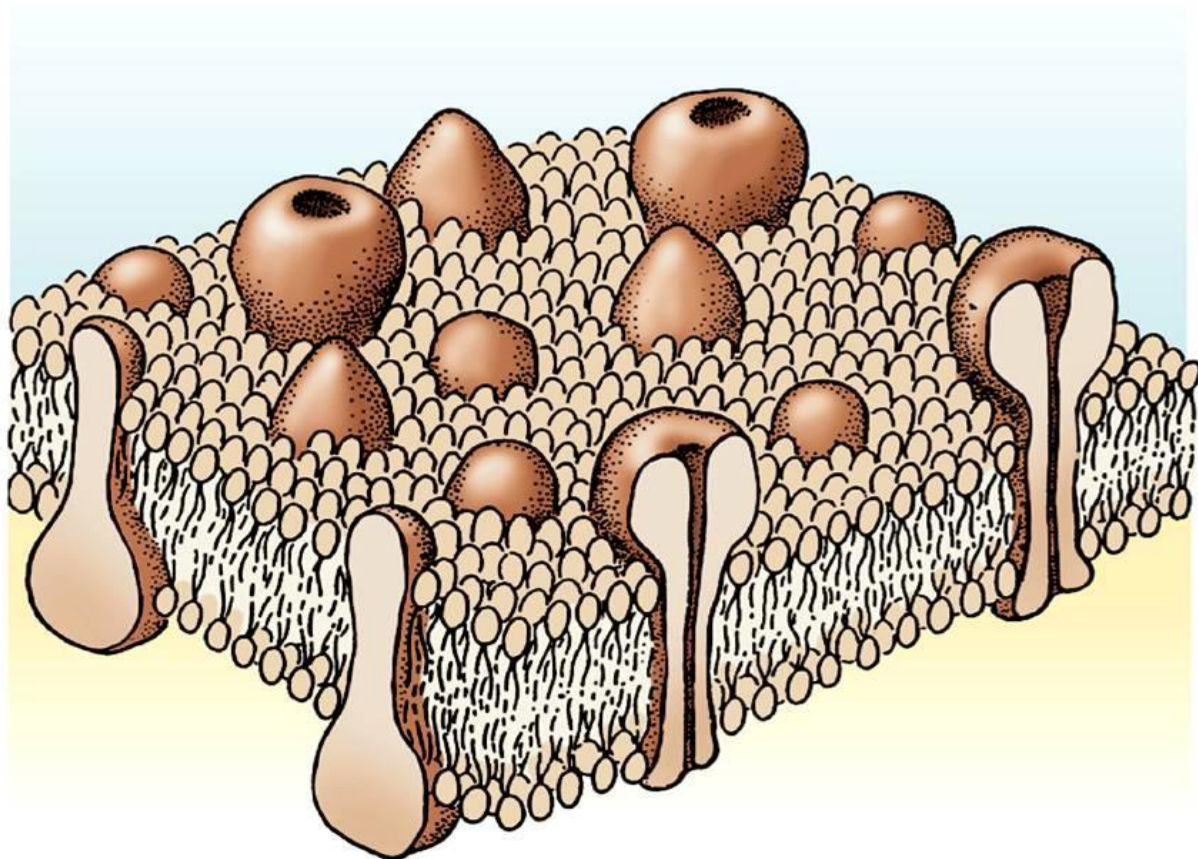
# Зачем нужен концентрационный градиент?

- 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

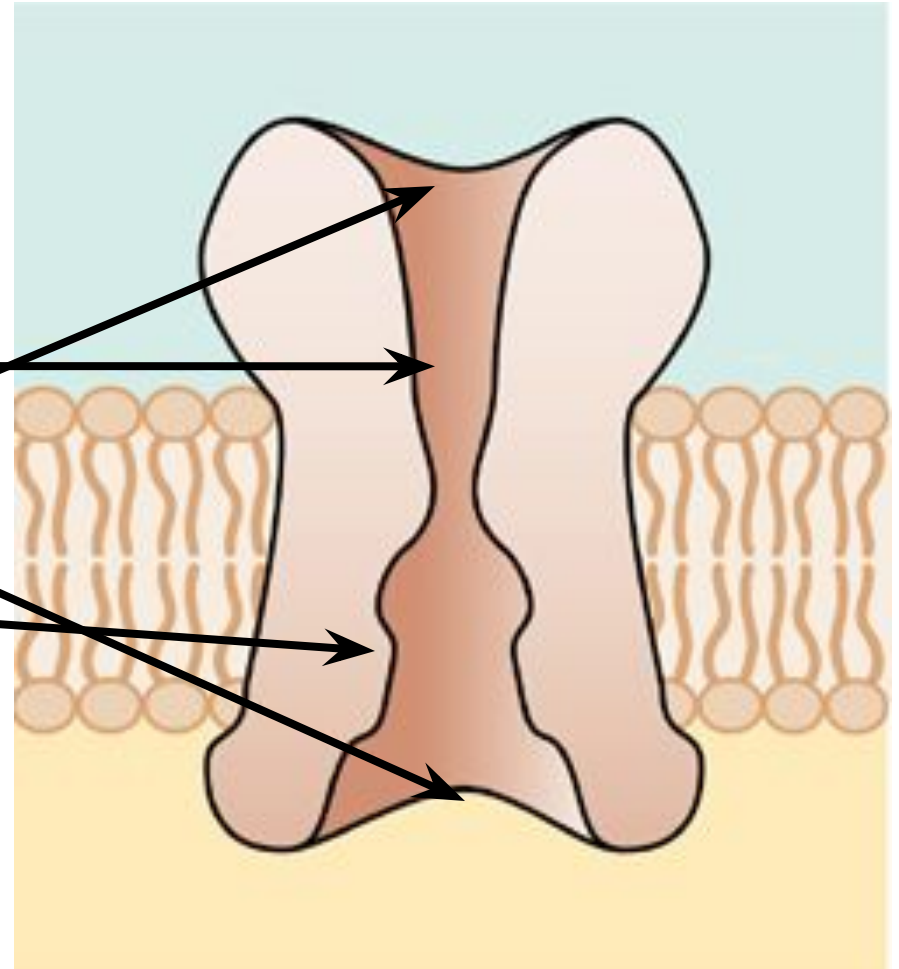
Для того, чтобы ионы могли двигаться через мембрану, необходимо иметь мембранные структуры, сообщающие вне- и внутриклеточную среду (**ионные каналы**)



1-1000 каналов на квадратный микрометр мембраны

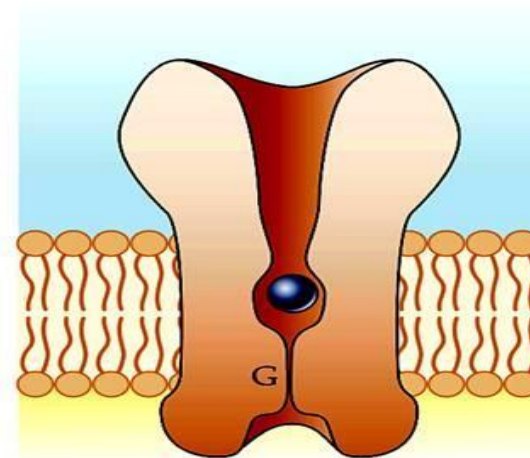
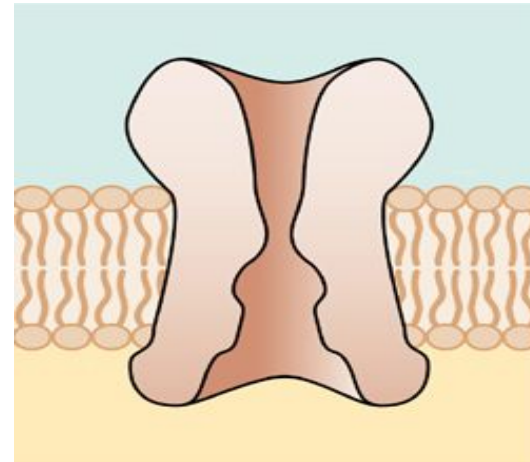
# Как выглядит ионный канал?

- 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.



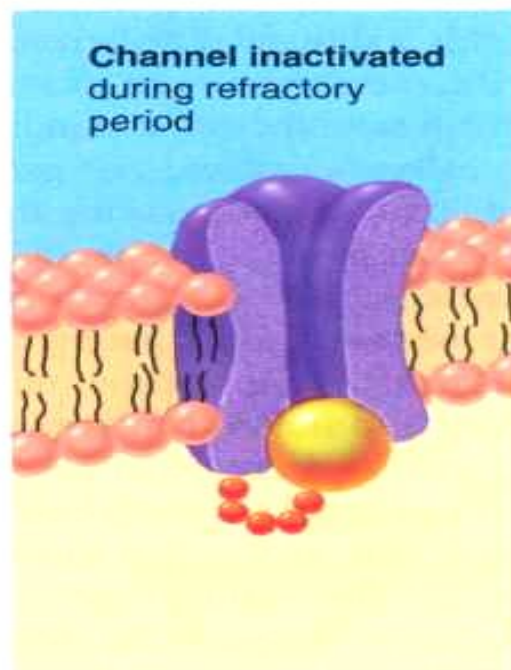
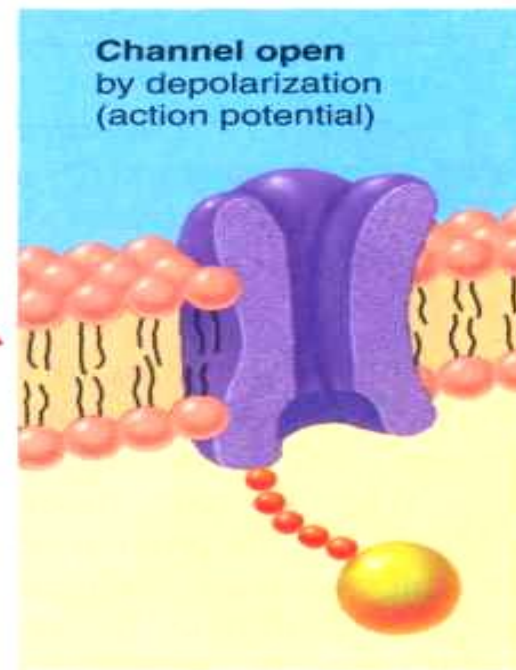
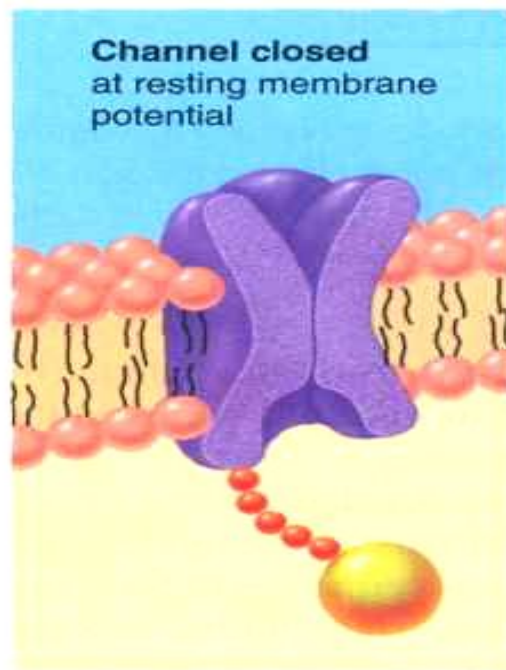
10 nm

# 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 лигандактивируемых каналов)



# Модель потенциал- зависимого ионного канала



# Классификация ионных каналов

## По избирательности

**Неселективные** (никотиновый холинорецептор)

**Селективные** ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$ )

## По механизму активации

**1. Потенциалзависимые** ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ )

**2. Хемочувствительные (лигандактивируемые)** – 1) ионотропные рецепторы (Н-ХР, NMDA-Р, пуриновые Р и др.) 2) активируются с цитоплазматической стороны  $\text{KCa}$ ,

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

## По проводимости

**Большой проводимости**  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}_{\text{Ca}}$ , АХ (рецептор)

**Малой проводимости**  $\text{Ca}^{++}$

## По скорости активации

(активация увеличивает **вероятность** открытия)

**Быстровозбудимые**  $\text{Na}^+$

**Медленно активируемые** медленные  $\text{K}^+$  каналы

## По инактивации

**Инактивируемые**  $\text{Na}^+$

**Неинактивируемые** медленные  $\text{K}^+$  каналы

## По времени жизни

**Короткоживущие** (менее 1 мс) Н-ХР,  $\text{Na}^+$

**Долгоживущие** (более 100 мс) пуриновые рецепторы

# Избирательность (селективность) каналов

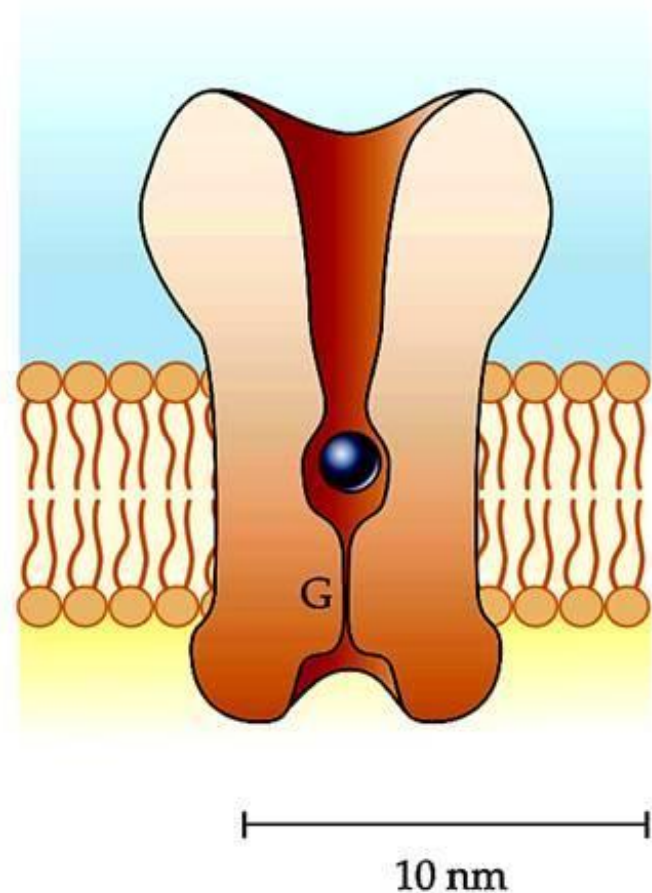
- **Селективные**

(Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup> каналы ).

**Селективность определяется**

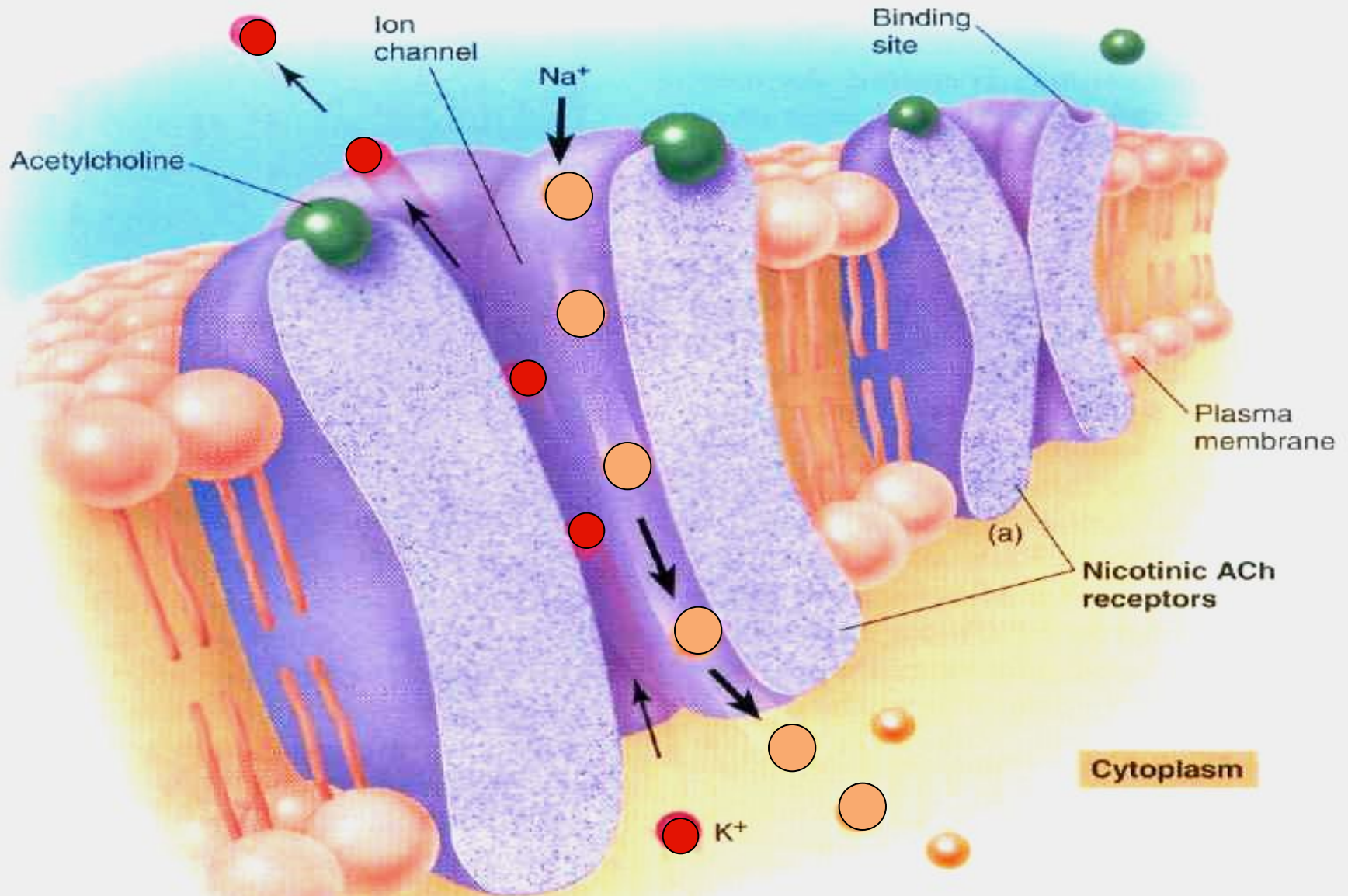
- размерами поры и иона,
- гидратной оболочкой,
- зарядом иона
- зарядом внутренней поверхности канала

- **Неселективные**



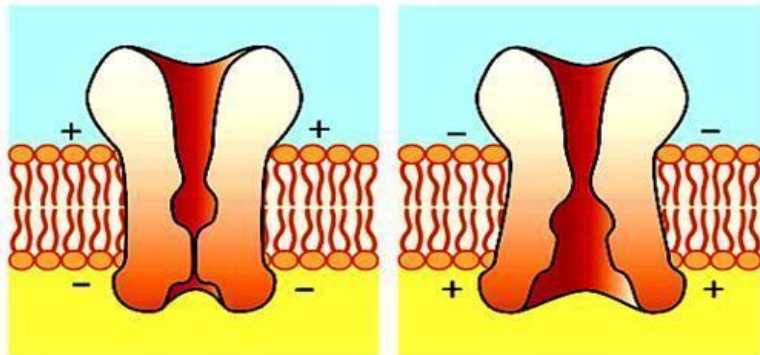
# Неселективный ионный канал

## N-холинорецептор



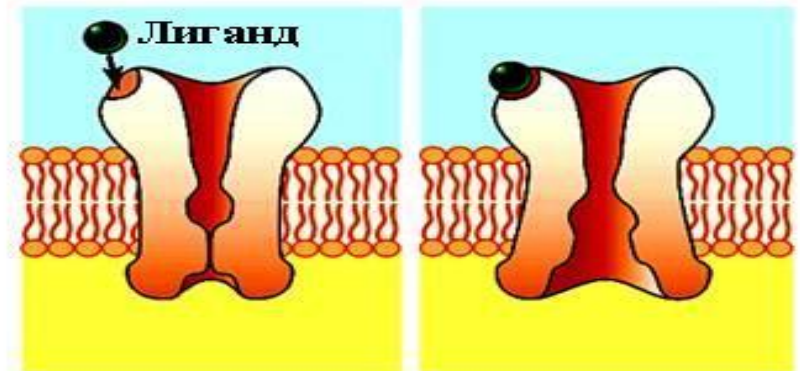
# Способы открытия (активации) управляемых ионных каналов

**Активация физическими  
изменениями**

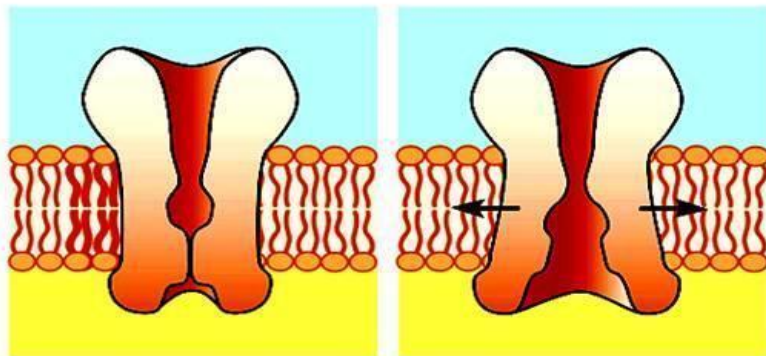


**Потенциал-управляемые каналы**

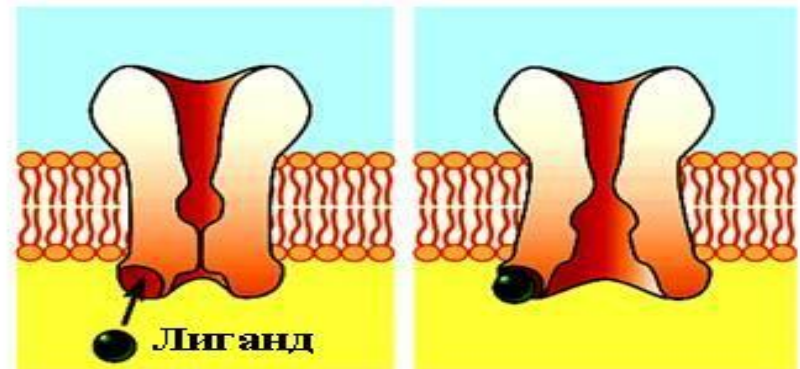
**Активация химическими  
веществами**



**Внеклеточная активация**



**Каналы, активирующиеся  
растяжением**



**Внутриклеточная активация**

# Калиевые каналы

электровозбудимые		хемовозбудимые	
быстрые э/в каналы П-А-И	медленные неинактивируемые П-А	М-ХР АХ снаружи	$K_{Ca}$ , $K_{атф}$ ,
<i>функция:</i> 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)
<b>Проводи- мость</b>	большая	малая	средняя	средняя
<b>Скорость активации и инактивации</b>	медленная	быстрая	средняя	быстрая
<b>Объект</b>	мышцы	сердце	периферичес- кие нейроны	нейроны в головном мозге
<b>Функция</b>	электро- механичес- кое сопряжение	возбуждение	секреция медиатора	секреция медиатора

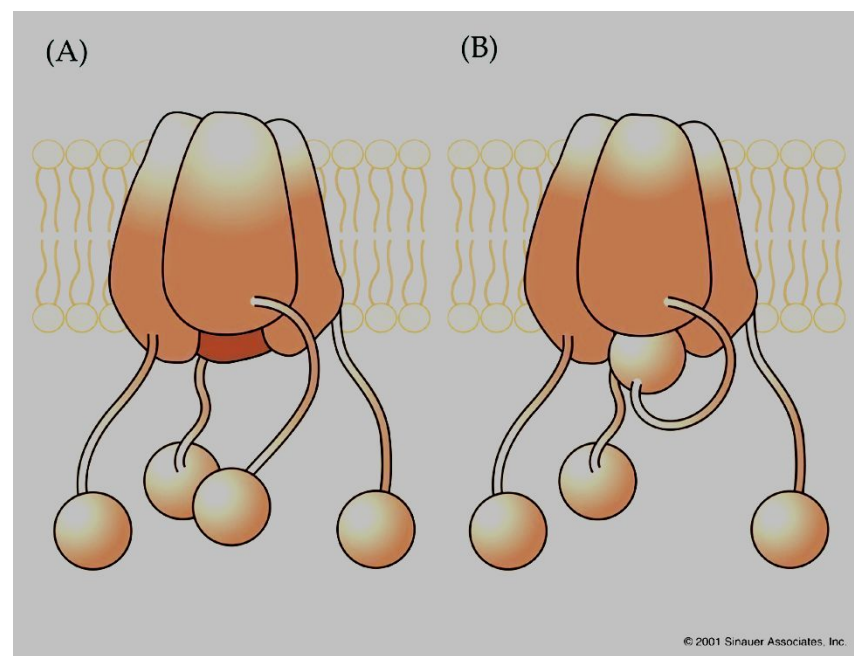
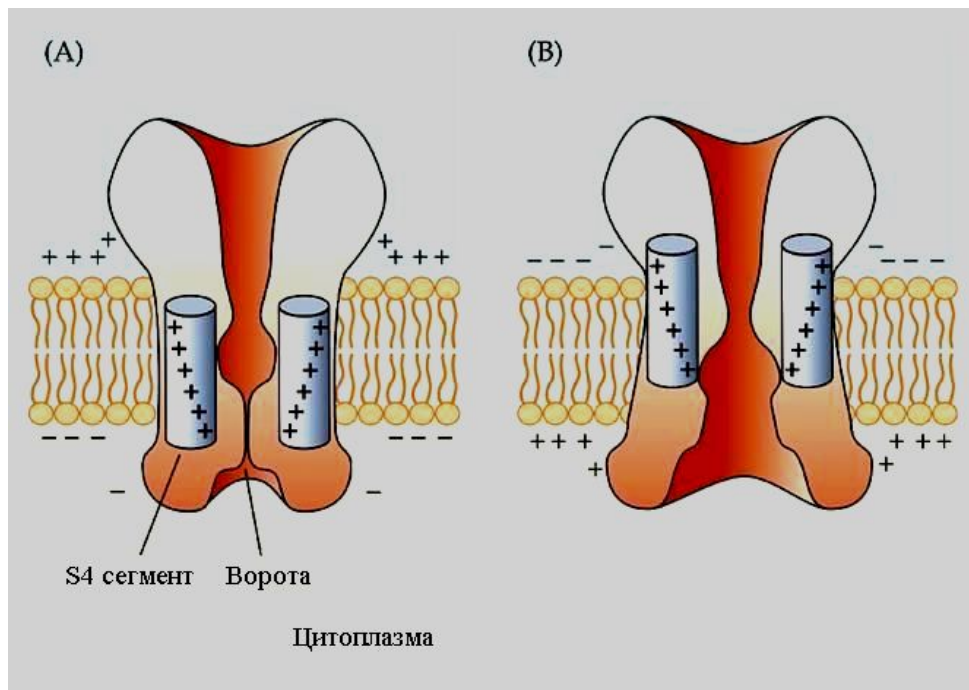
# Открытое и закрытое состояние

## 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

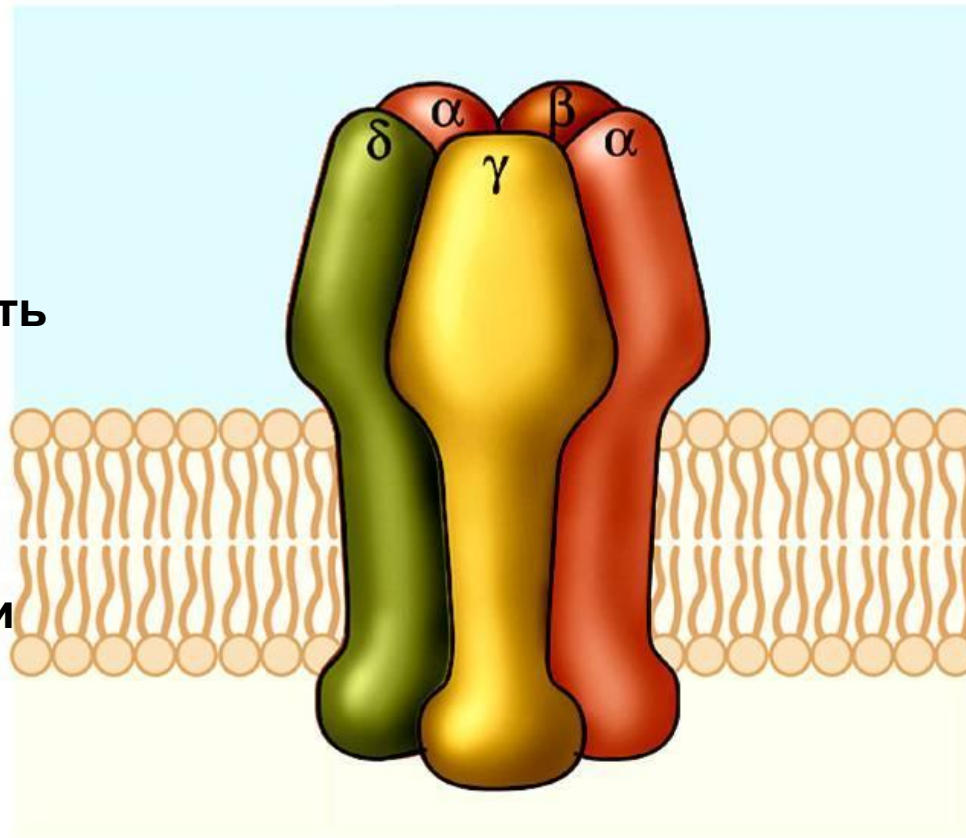
Выделение белков  
каналов

Аминокислотная  
последовательность

Клонирование

Точечные мутации

Экспрессия в  
чужеродные клетки



Цитоплазма

Аминокислоты

Спиральные  
сегменты

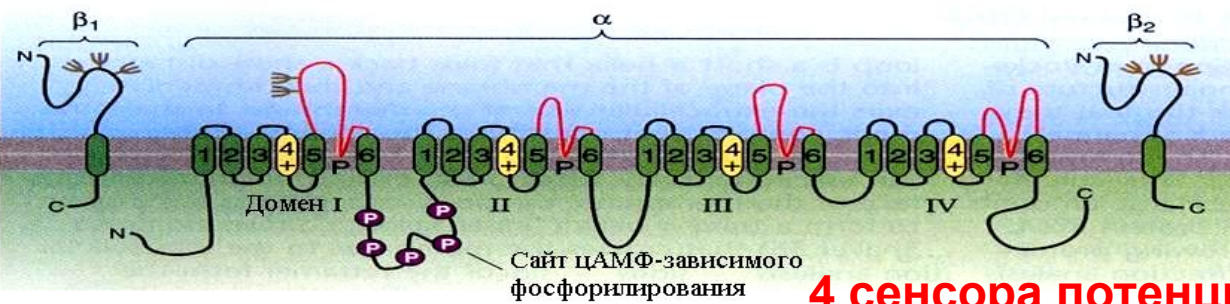
Домены

Субъединицы

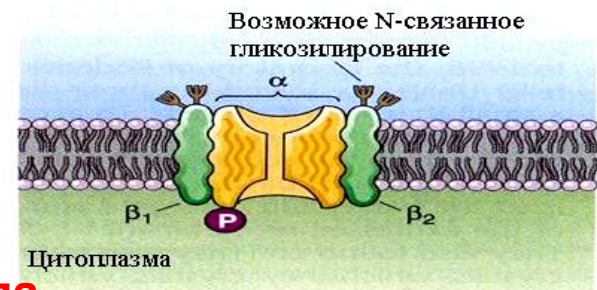
Канал

# Потенциал-управляемые селективные ионные каналы

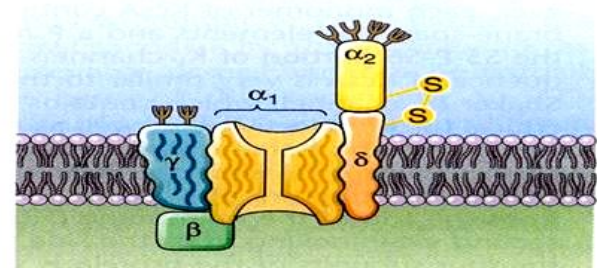
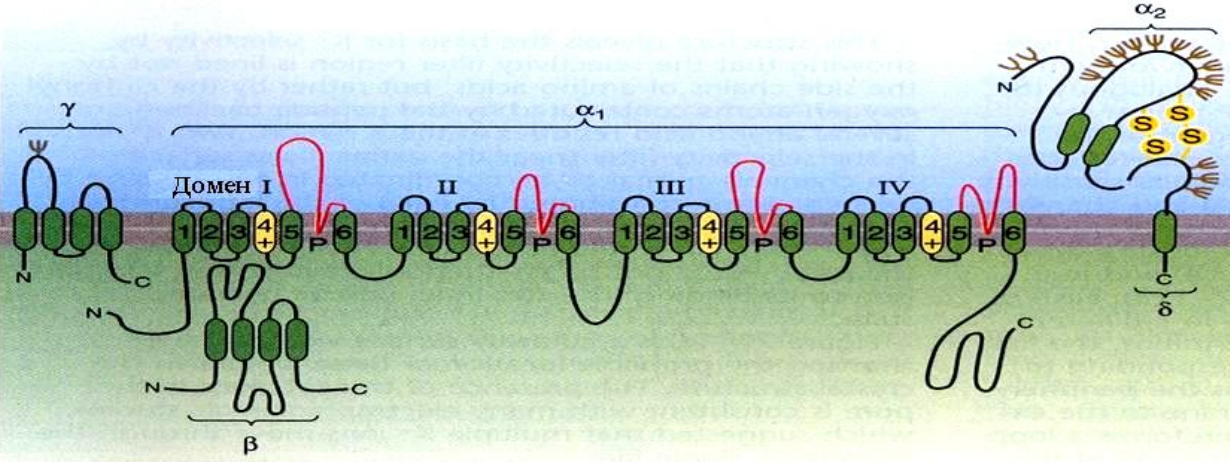
Na канал



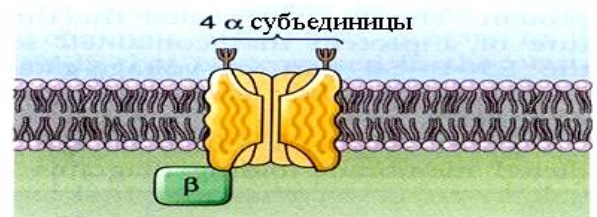
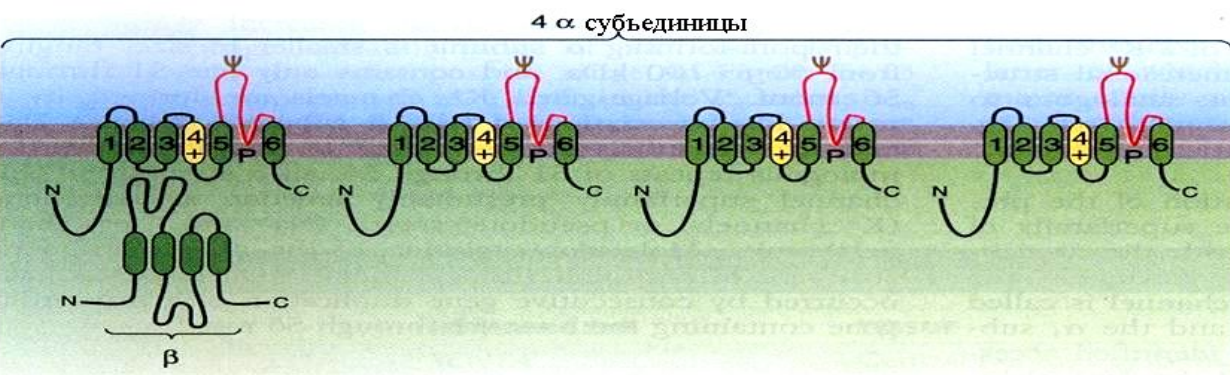
**4 сенсора потенциала**

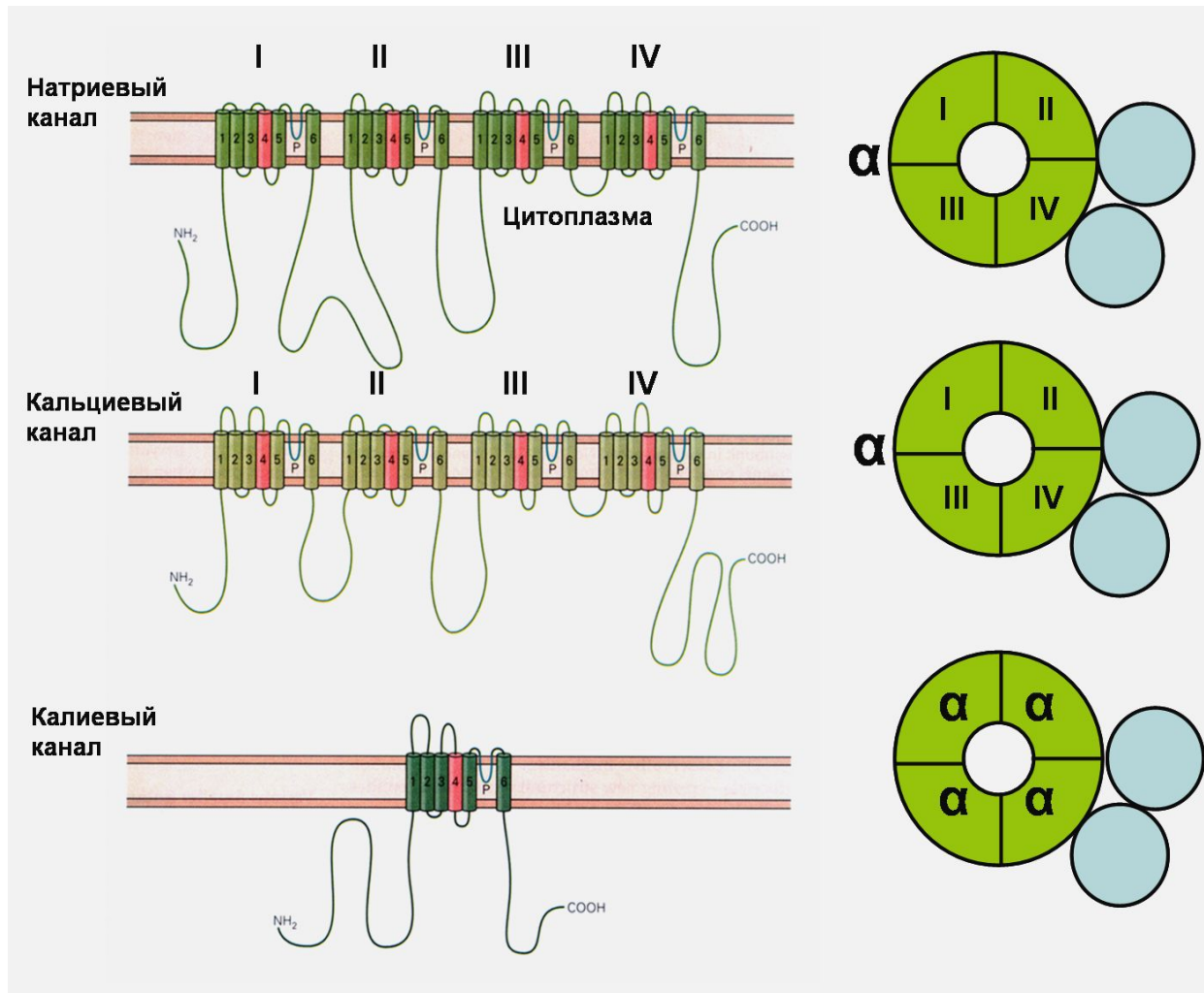


Ca канал



К канал

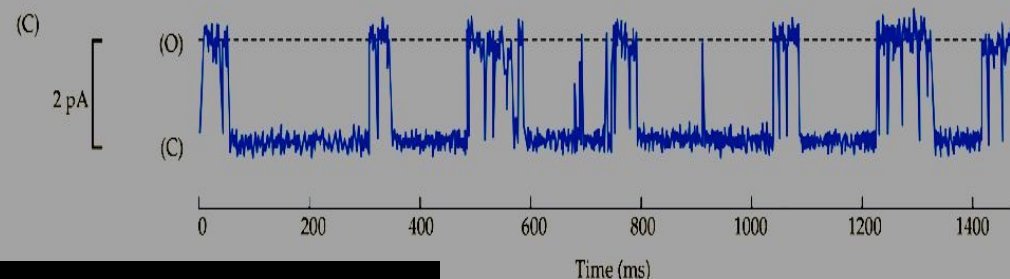
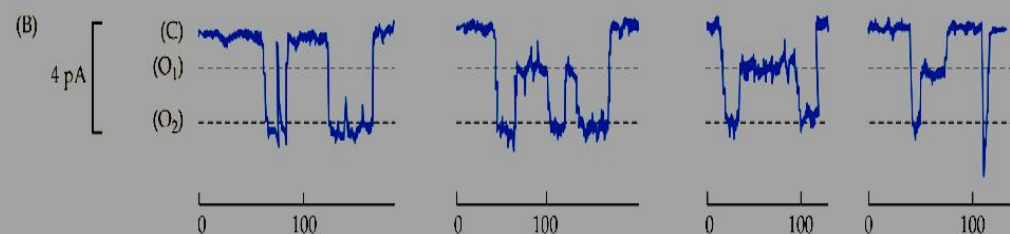
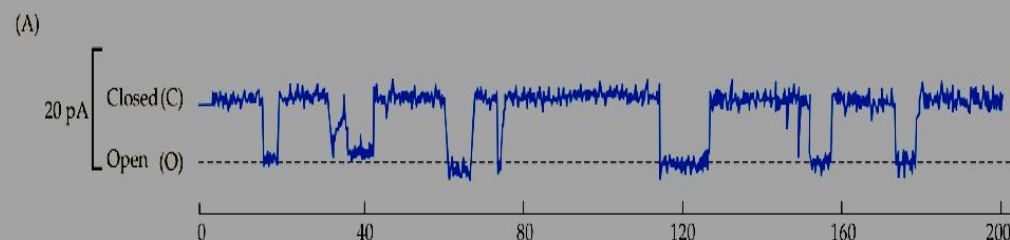
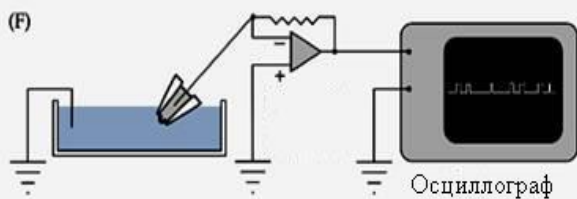
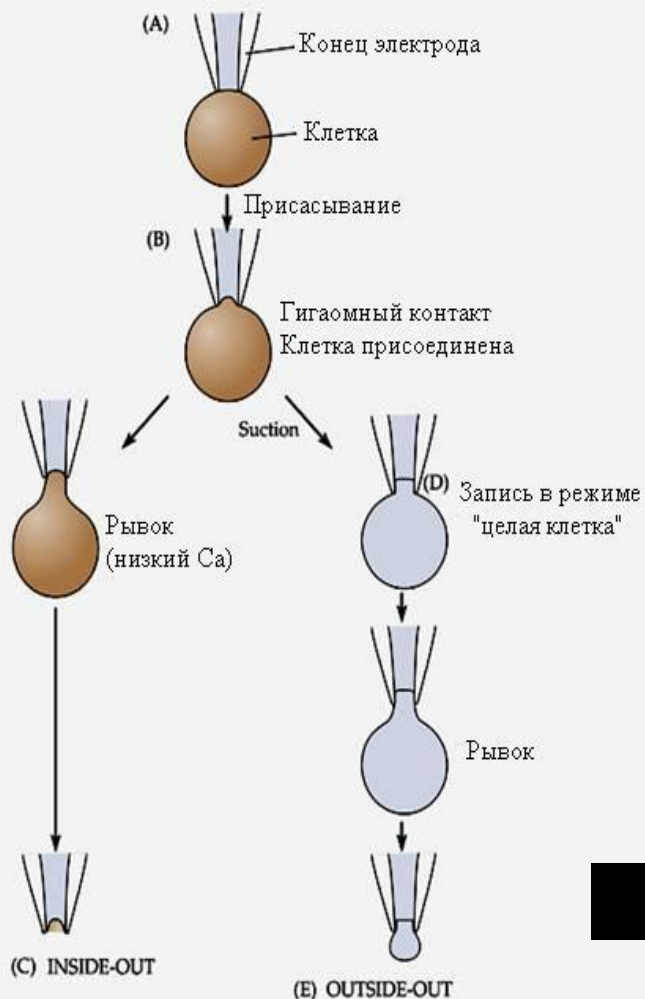




## Структура основных потенциал-активируемых ионных каналов

Порообразующая  $\alpha$ -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  $\alpha$ -субъединицы образует канал.  $\alpha$ -субъединица калиевого канала похожа на одиночный домен натриевого или кальциевого канала. В этом случае канал образуется за счет стыковки 4  $\alpha$ -субъединиц. Справа показано схематическое изображение каналов (вид сверху). Указано взаимное расположение порообразующих ( $\alpha$ ) 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

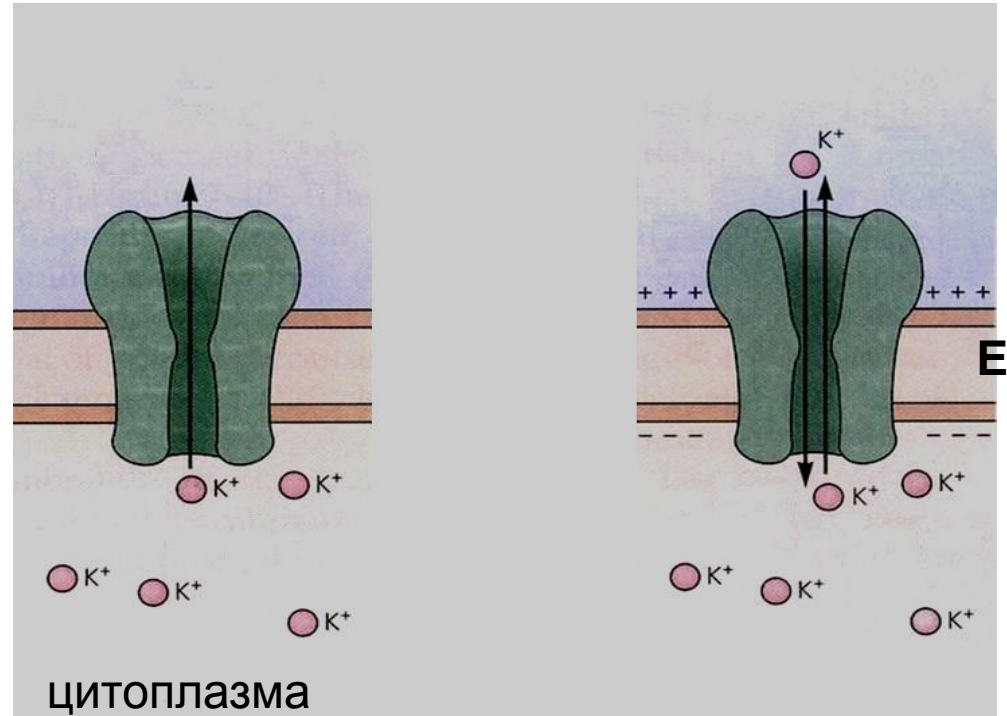
«за открытия в области работы»

Что заставляет ионы двигаться через  
открытые каналы?



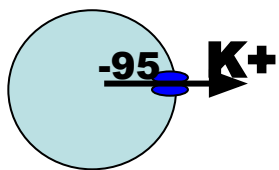
# Движение ионов через каналы

- 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**.

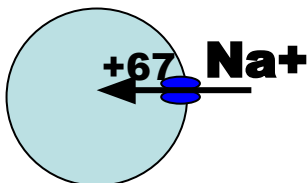


# Равновесные потенциалы (E) ИТОВАЯ ДВИЖУЩАЯ СИЛА (V- E)

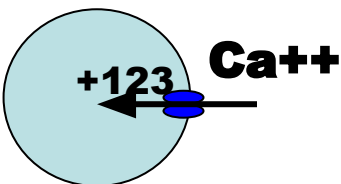
К-каналы



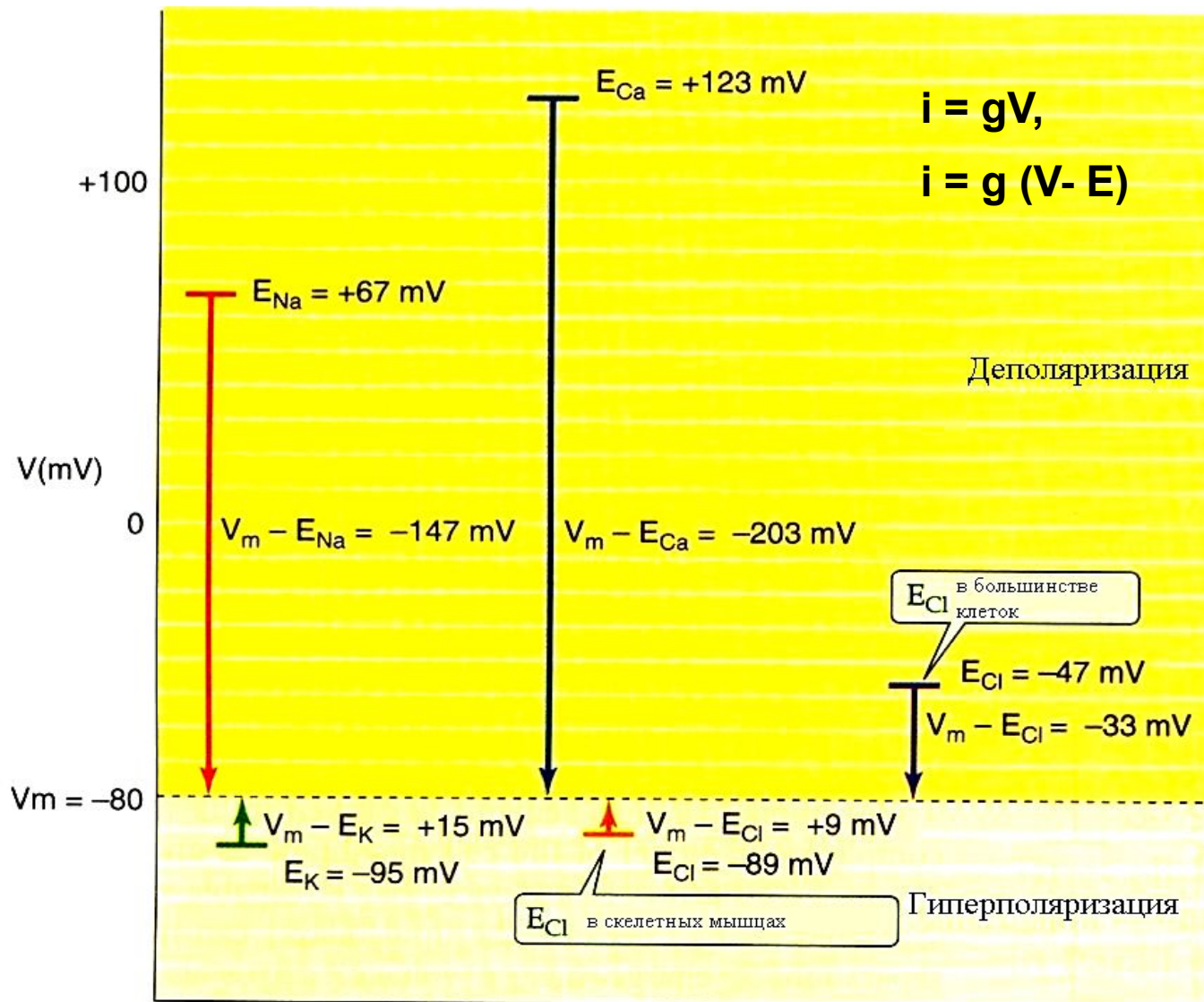
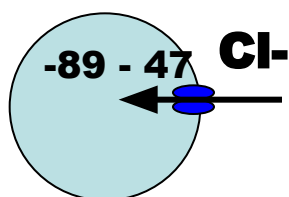
Na-каналы



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<sup>+</sup> каналы

Тетродотоксин (рыба фугу)

Сакситоксин (планктон,  
моллюски)

Лидокаин

Кокаин

Тетракаин

Прокаин

### K<sup>+</sup> каналы

Тетраэтиламмоний

4-аминопиридин

Ибериотоксин

(яд скорпиона)

### Ca<sup>2+</sup> каналы

Двухвалентные  
катионы (кобальт, никель,  
кадмий)

Дигидропиридины  
(нитрендипин)

Фенилалкиламины  
(верапамил)

Бензотиазепины  
(дилтиазем)