

Ca²⁺-каналы в возбудимых мембранах. Структура и классификация каналов

*Кафедра нейротехнологий
проф. Мухина И.В.*

Лекция №11

2024

Содержание

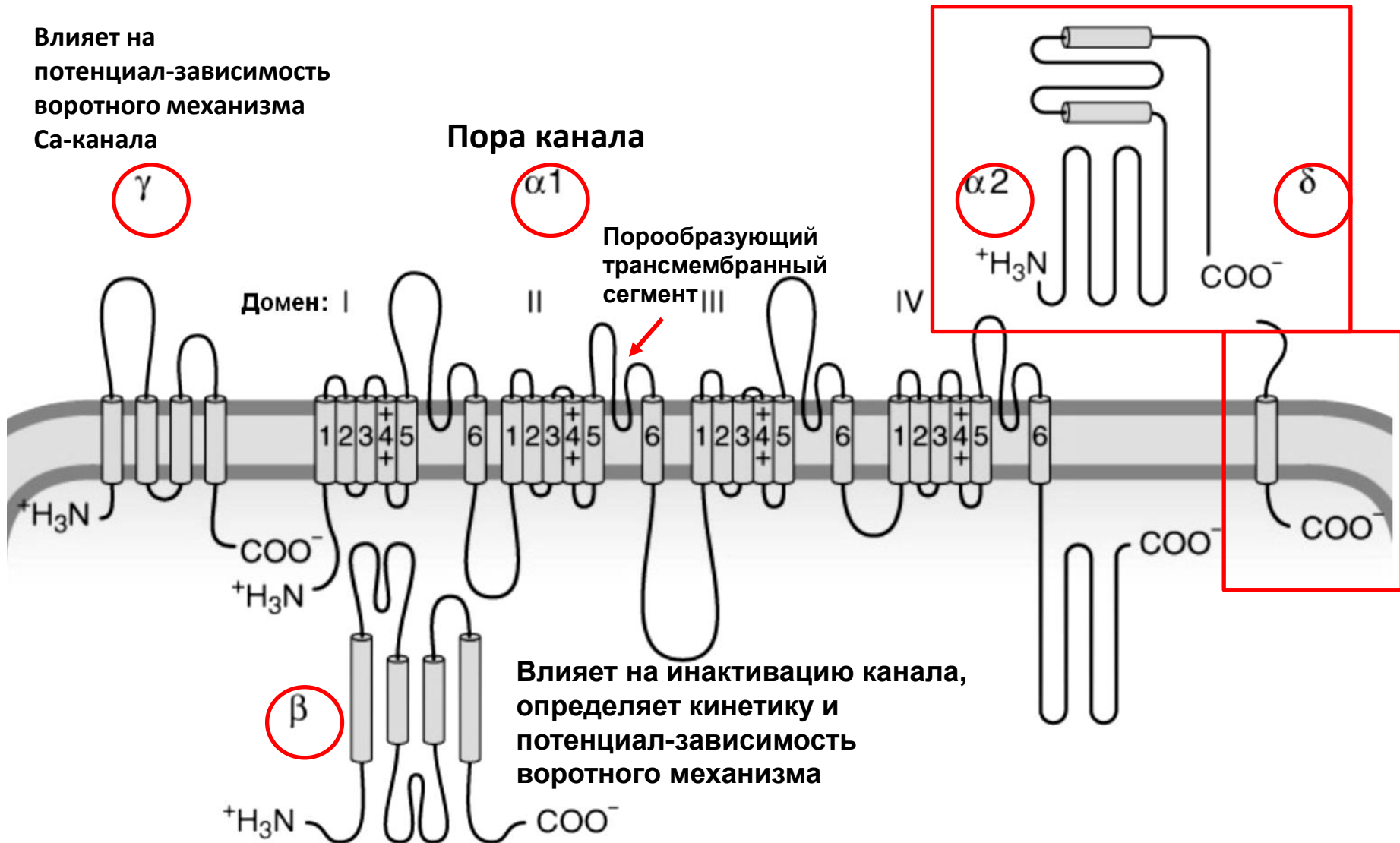
1. Структура кальциевых каналов
2. Классификация кальциевых каналов
3. Каналы внутриклеточных органелл

1. Структура кальциевых каналов

Канал представляет собой асимметричный белок, по форме напоминающий сердце. Большая часть локализована вне клетки и включает структуру наподобие ручки: $\alpha 2$ -субъединицу, N-терминальный участок субъединицы δ и внеклеточные петли субъединиц $\alpha 1$ и γ

Влияет на
потенциал-зависимость
воротного механизма
Ca-канала

Пора канала



Селективность кальциевого канала для ионов Ca^{2+} и Na^{+}

- В составе α 1-субъединицы - четыре порообразующих структур, каждая из которых состоит из трансмембранных сегментов 5 и 6 и из поровой петли, входящей в состав селективного фильтра, а также четырех сенсорных сегментов, каждый из которых состоит из трансмембранных сегментов 1-4. Такой тип трансмембранной организации напоминает потенциал-зависимые Na^{+} -каналы.
- Субъединица β участвует в инактивации и закрытии канала. Вместе с α -субъединицей она контролирует воротный механизм за счет взаимодействия с порообразующим трансмембранным сегментом S6 домена I (P-петлей)
- Ca^{2+} -каналы обладают высокой селективностью по отношению к ионам Ca^{2+} и осуществляют транспорт ионов с высокой скоростью. Ионы Na^{+} относятся к числу самых распространенных внеклеточных катионов, и их концентрация почти в 100 раз превышает концентрацию ионов Ca^{2+} . Диаметр ионов Na^{+} близок к диаметру ионов Ca^{2+} (2,0 Å).
- Каждая P-петля которой содержит глутаминовый остаток, причем транспортный путь ионов облицован атомами кислорода не от карбонильных, а от карбоксильных групп. Четыре глутаминовых остатка образуют локус EEEE, консервативную структуру, характерную для Ca^{2+}
- Локус EEEE способен связывать несколько ионов Ca^{2+} , и входящий в пору ион, благодаря возникающим силам электростатического отталкивания, вызывает высвобождение с внутренней стороны связанного иона Ca^{2+} . Таким образом, электростатическое отталкивание помогает преодолеть силу сродства связывания Ca^{2+} , которая бы замедлила его транспорт.

2. Классификация кальциевых каналов

Классификация по способу активации

1. Потенциалзависимые
2. Лигандзависимые

Потенциалзависимые кальциевые каналы

Тип	Активация	Белок	Ген	Расположение	Функция
L-тип	Высокопороговые кальциевые каналы (активируется при высоких значениях мембранного потенциала)	Ca_v1.1 Ca_v1.2 Ca_v1.3 Ca_v1.4	CACNA1S CACNA1C CACNA1D CACNA1F	Скелетные мышцы, кости (остеобласты), вентрикулярные миоциты , дендриты и шипики дендритов нейронов коры мозга	Сокращение сердечной мышцы и гладких мышц. Ответственны за удлинённый потенциал действия в сердечной мышце. Постсинаптическая деполяризация
P-тип/Q-тип	Высокопороговые кальциевые каналы	Ca_v2.1	CACNA1A	Нейроны Пуркинье в мозжечке / гранулярные клетки мозжечка	высвобождение нейромедиатора
N-тип	Высокопороговые кальциевые каналы	Ca _v 2.2	CACNA1B	По всему мозгу	высвобождение нейромедиатора
R-тип	Среднепороговые кальциевые каналы	Ca _v 2.3	CACNA1E	Гранулярные клетки мозжечка, другие нейроны	?
T-тип	Низкопороговые кальциевые каналы	Ca _v 3.1 Ca_v3.2 Ca _v 3.3	CACNA1G CACNA1H CACNA1I	Нейроны, клетки с пейсмейкерной активностью, кости (остеоциты)	регулярный синусовый ритм

Классификация потенциалзависимых кальциевых каналов по порогу активации

1. **Высокопороговые**, активирующиеся при значительных сдвигах МП (**L, P/Q, N-типы**). Каналы клеток Пуркинье мозжечка (**P-тип** - Purkinje) блокируется ядом воронковых пауков, пептидным токсином FTX, ω -агатоксином IVA и ионами Cd, Co, La. Различия между P- и Q-типами Ca-каналов незначительны, поэтому их часто объединяют и обозначают как **P/Q-тип** Ca-каналов
2. **Среднепороговые R-тип** каналы. Потенциал активации R-типа Ca-каналов находится между потенциалами активации высоко- и низкопороговых каналов;
3. **Низкопороговые T-тип** (T-transient) Ca-каналы, открывающиеся при потенциалах близких к МП покоя.

Классификация потенциалзависимых кальциевых каналов по чувствительности к дигидропиридинам (ДГП)

1. ДГП-чувствительные (**L-тип**, long lasting);
2. ДГП-нечувствительные (**N-тип**, neither T nor L или neuronal).

Блокаторы потенциалзависимых зависимых кальциевых каналов

- Блокаторы **L-типа** Са-каналов относятся: нимодипин, нифедипин, верапамил, тетрандипин, дилтиазем, D-600, **этанол**, ионы Cd, токсин морской змеи Conus Geographus, называемый ω -конотоксином GVIA.
- Блокаторами **N-типа** Са-каналов являются: ω -конотоксин GVIA, а также ионы Cd, Ni, Co, La.
- Блокатор **T-типа** Са-каналов антигипертензивное вещество мибефрадил.
- Блокатор **R-типа** каналов блокируется ионами Ni в низкой концентрации.

Новая номенклатура потенциалзависимых Са-каналов

Три структурно и функционально связанных семейства:
CaV1, CaV2, CaV3.

1. **CaV1**, проводящие, L-тип Са-тока

2. **CaV2** :

- CaV2.1, проводящие, P или Q- тип Са-тока;
- CaV2.2, проводящие, N-тип Са-тока;
- CaV2.3, проводящие, R-тип Са-тока.

3. **CaV3**, проводящие, T-тип Са-тока.

Значительные структурные особенности среди трех классов α_1 -субъединиц приводят к существенным **различиям в их регуляции.**

Семейство CaV1 Са-каналов регулируется **фосфорилированием** через систему протеинкиназ.

Семейство CaV2 каналов регулируется **прямым связыванием с G-белками.**

Семейство CaV3 каналов - модуляция G-белками и фосфорилированием **менее существенна и плохо изучена**

Характеристика	Тип канала	Тип канала	Тип канала	Тип канала
	L	T	N	P
Проводимость при 110мМ Ca ²⁺	~25пС	~8пС	~12-20пС	~10-12пС
Кинетика	Почти не инактивируются (τ _{ау} >500мс)	Быстрая инактивация (τ _{ау} ~20-50мс)	Умеренная скорость инактив. (τ _{ау} ~50-80мс)	Очень медленно инактивир.
Чувствительность к неорганическим блокаторам	Cd ²⁺ >Ni ²⁺	Ni ²⁺ >Cd ²⁺	Cd ²⁺ >Ni ²⁺	-
Чувствительность к дигидропиридинам	Ингибируются	Нечувствительны	Нечувствительны	-
Потенциал активации (при 10мМ Ca ²⁺)	Выше -10мВ	Выше -70мВ	Выше -20мВ	Выше -50мВ
Потенциал инактивации (при 10мМ Ca ²⁺)	От -60 до -10мВ	От -100 до -60мВ	От -120 до -30мВ	-
Относительная проводимость	Ba ²⁺ >Ca ²⁺	Ba ²⁺ =Ca ²⁺	Ba ²⁺ >Ca ²⁺	-
Блокаторы	Дигидропиридины верапамил дилтиазем	Омега- конотоксин*	Флунаризин	Омега-агато- токсин-IVA**

Лигандзависимые кальциевые каналы

Тип	Активация	Ген	Расположение	Функция
Рецептор инозитолтрифосфата (IP ₃)	IP ₃		эндоплазматический ретикулум и саркоплазматический ретикулум	После связывания с IP ₃ освобождает ионы кальция. Появление IP ₃ в цитоплазме клетки может быть вызвано активацией рецепторов, связанных с G-белками .
Рианодиновый рецептор	дигидропиридиновые рецепторы Т-трубочек и повышенная концентрация внутриклеточного кальция (Кальцийиндуцированное высвобождение кальция — CICR)		эндоплазматический ретикулум и саркоплазматический ретикулум	Кальцийиндуцированное высвобождение кальция в миоцитах
Каналы, управляемые кальциевыми депо	опосредованно благодаря истощению запасов кальция в эндоплазматическом ретикулуме и саркоплазматическом ретикулуме		плазматическая мембрана	

Классификация по месту расположения Са-каналов

1. Каналы плазматической мембраны.

Обеспечивают поступление в цитоплазму внеклеточного кальция;

2. Каналы внутриклеточных органелл.

Обеспечивают поступление в цитоплазму кальция, запасенного во внутриклеточных структурах (митохондрии и гладкий ЭПР, в мышце - саркоплазматический ретикулум (СПР)).

Ca-каналы плазматической мембраны

**Высокопороговые,
активирующиеся при
значительных сдвигах МП**

Промежуточные

**Низкопороговые Ca-
каналы, открывающиеся
при потенциалах близких к
МП покоя.**

нимодипин, нифедипин,
верапамил, тетрандипин,
дилтиазем, D-600, этанол, Cd,
токсин морской змеи Conus
Geographus (ω-конотоксин GVIA)

ДГП-чувствительные (L-тип, long lasting)

ω-конотоксин GVIA, Cd, Ni, Co, La.

ДГП-нечувствительные
(N-тип, neither T nor L или neuronal).

FTX, ω-агатоксин IVA, Cd, Co, La

P-тип (Purkinje) и Q-тип

Ni в низкой концентрации

R-каналы

длительная деполяризация,
дигидропиридин, ω-конотоксин
GVIA и ω-агатоксин IVA

T-тип каналов (T-transient)

Внутриклеточные Са-каналы

1. Рианодиновые (Ри);
2. Инозитолтрифосфатные (ИФ3);
3. Другие, избирательно активируемые внутриклеточными метаболитами (НАД⁺, НАДФ⁺, циклическая АДФ-рибоза и др.).

На мембранах ЭПР и СПР описаны два основных типа **лиганд-активируемых Са-каналов**: инозитолтрифосфатные и рианодиновые

3. Каналы внутриклеточных органелл

Са-каналы Ри-рецепторов

- активируются ионами Са и вызывают кальций-вызванное освобождение кальция из гладкого ЭПР и СПР в нервных клетках, скелетной, гладкой и сердечной мышцах.
- обеспечивают сокращение мышц и возникновение Са-волн.
- В составе внутриклеточных мембран молекулы Ри-рецепторов группируются в **тетрамерные комплексы**, 200-400 пСм.
- Повышение уровня Са выше 10-50 мкМ приводит к **инактивации** канала

Активаторы Ри-рецепторов

- Растительный алкалоид **рианодин** может оказывать разнонаправленное действие на молекулу Ри-рецептора. Связываясь с ней в участке с высоким сродством (5-10 нМ), рианодин приводит к удержанию Са-канала в **открытом**, но низкопроводящем состоянии. При взаимодействии с молекулой Ри-рецептора в высоких концентрациях (5-30 мкМ), рианодин вызывает **блокаду** канала.
- **Кофеин** при связывании с Ри-рецептором, во-первых, сенситизирует молекулу Ри-рецептора к ионам Са, а, во-вторых, способен сам открывать Са-канал.

Блокаторы Са-каналов Ри-рецепторов

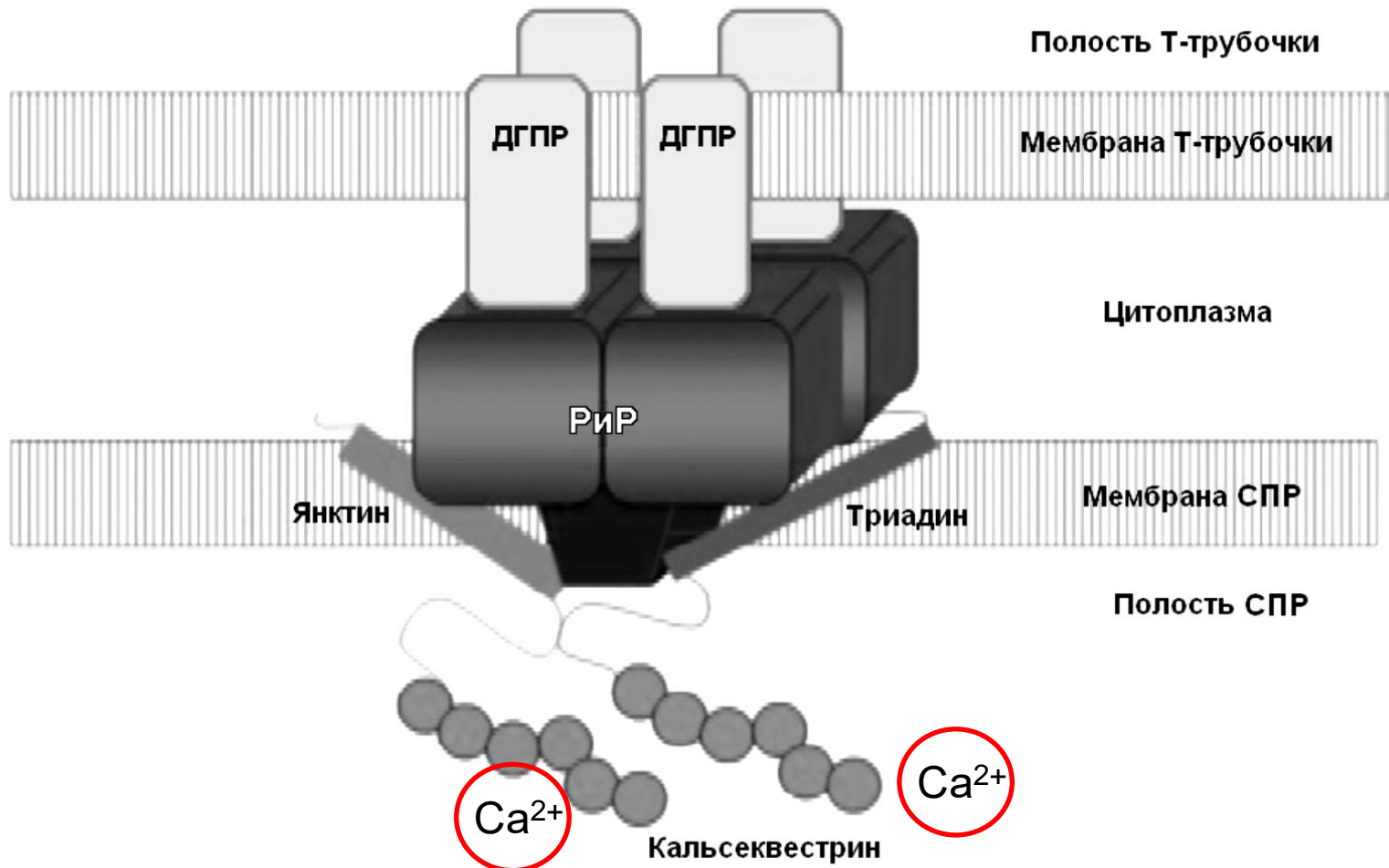
- **ионы магния,**
- **рианодин (в концентрациях 10-50 мкМ),**
- **прокаин**
- **рутений красный**

Разновидности молекул Ри-рецепторов

Все они имеются в нервной ткани, но наиболее распространенным в **ЦНС является второй тип**.

- Первый и второй типы Ри-рецепторов активируются (помимо Са и АТФ) рианодином и кофеином, однако, различаются чувствительностью к дантролену, который инактивирует лишь первый тип.
- Третий тип Ри-рецепторов активируется ионами Са, рианодином (в наномолярных концентрациях), не чувствителен к действию кофеина и блокируется дантроленом.

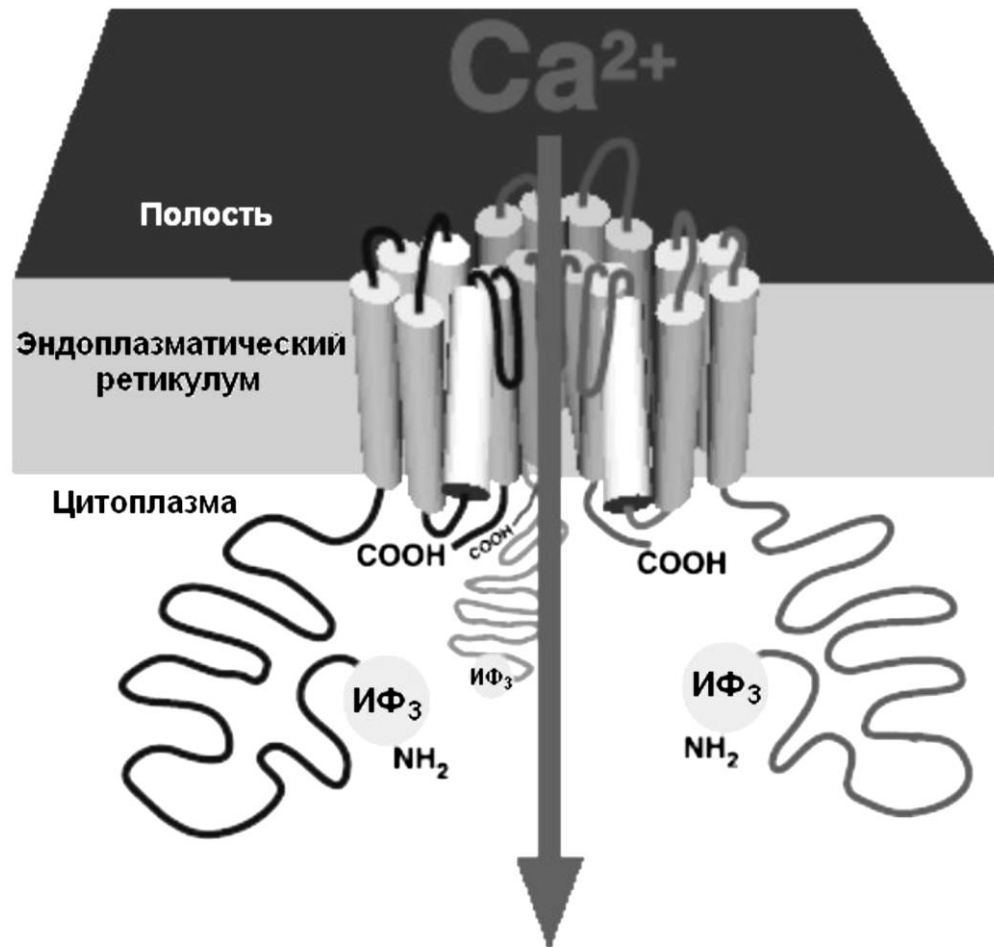
Тетрамерная структура рианодинового рецептора, встроенного в мембрану саркоплазматического ретикулула скелетной мышцы



Каналы рецептора инозитолтрифосфата (ИФ₃-рецепторы)

- ИФ₃ относится к вторичным посредникам, образующимся при активации фосфолипазы С гормонами и нейромедиаторами, расщепляющей фосфатидилинозитолдифосфат мембраны.
- ИФ₃-рецептор представляет собой тетрамер, образованный мономерами с молекулярными массами порядка 300-350 кДа, проводимость порядка 45 пСм.

Рецептор инозитол-3-фосфата



Петля, соединяющая 5 и 6 трансмембранный сегменты каждой субъединицы, образуют канал для ионов Ca при связывании цитоплазматических участков N-конца рецептора с инозитол-3-фосфатом

CRAC-каналы (Ca-Release-Activated Ca-channels)

На срезах гиппокампа показано, что в центральных глутаматергических синапсах опустошение внутриклеточных Ca-депо терминалей **циклопиазоновой кислотой** приводит к быстрому развитию специального Ca-тока через каналы **наружной мембраны**, называемые "**CRAC-каналы**" (Ca-Release-Activated Ca-channels).

Этот ток значительно **увеличивает частоту миниатюрных постсинаптических сигналов** и может быть прекращен с помощью ионов **лантана**, блокирующих CRAC-каналы, либо заменой наружного раствора на бескальциевый.

В последние годы появляются данные о том, что CRAC-каналы принимают участие в регуляции спонтанного и/или вызванного выброса медиатора, в частности, из синаптических бутонов гиппокампа и PC12-клеток.