

НАТРИЕВЫЕ КАНАЛЫ (Na⁺) ВОЗБУДИМЫХ МЕМБРАН

Кафедра нейротехнологий
Проф. Мухина И.В.
Лекция №6
2024

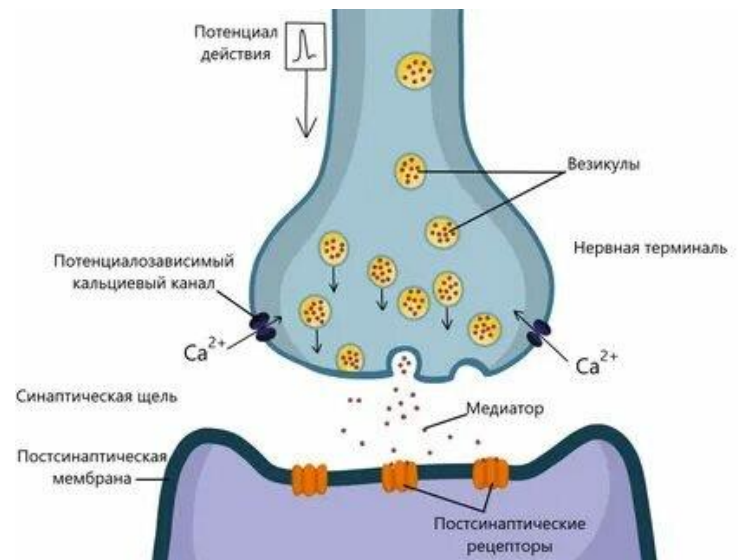
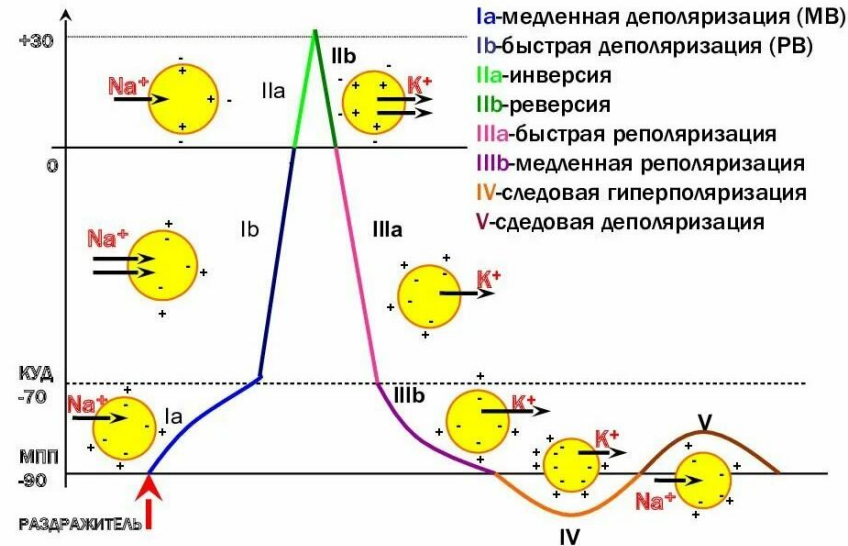
Содержание

1. Физиологическая роль и строение Na-каналов
2. Классификация Na-каналов
3. Потенциалзависимые Na-каналы
4. Роль β -субъединицы Na-каналов

1. Физиологическая роль и строение Na-каналов

Физиологическая роль Na-каналов в возбудимых тканях:

- **формирование ПД** и обеспечение достаточно высокой скорости распространения ПД по мембране;
- в **пресинаптических** структурах Na-каналы не только формируют ПД, но и регулируют количество входящих ионов Ca и, соответственно, количество освобождаемых квантов медиатора, а также синхронизируют секрецию медиатора во времени.



Канал состоит из двух субъединиц:

1. Альфа

- Типы $\text{Na}_v1.1$ - $\text{Na}_v1.9$
- Ген SCN1A - SCN11A

2. Бета

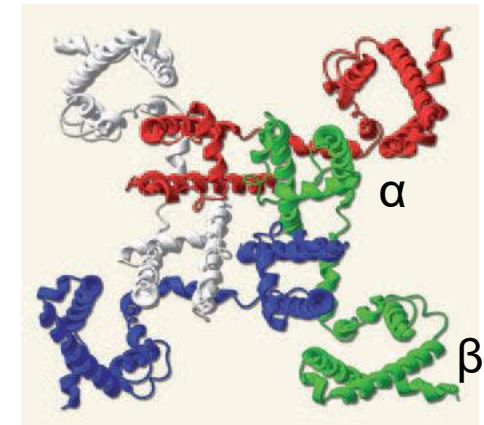
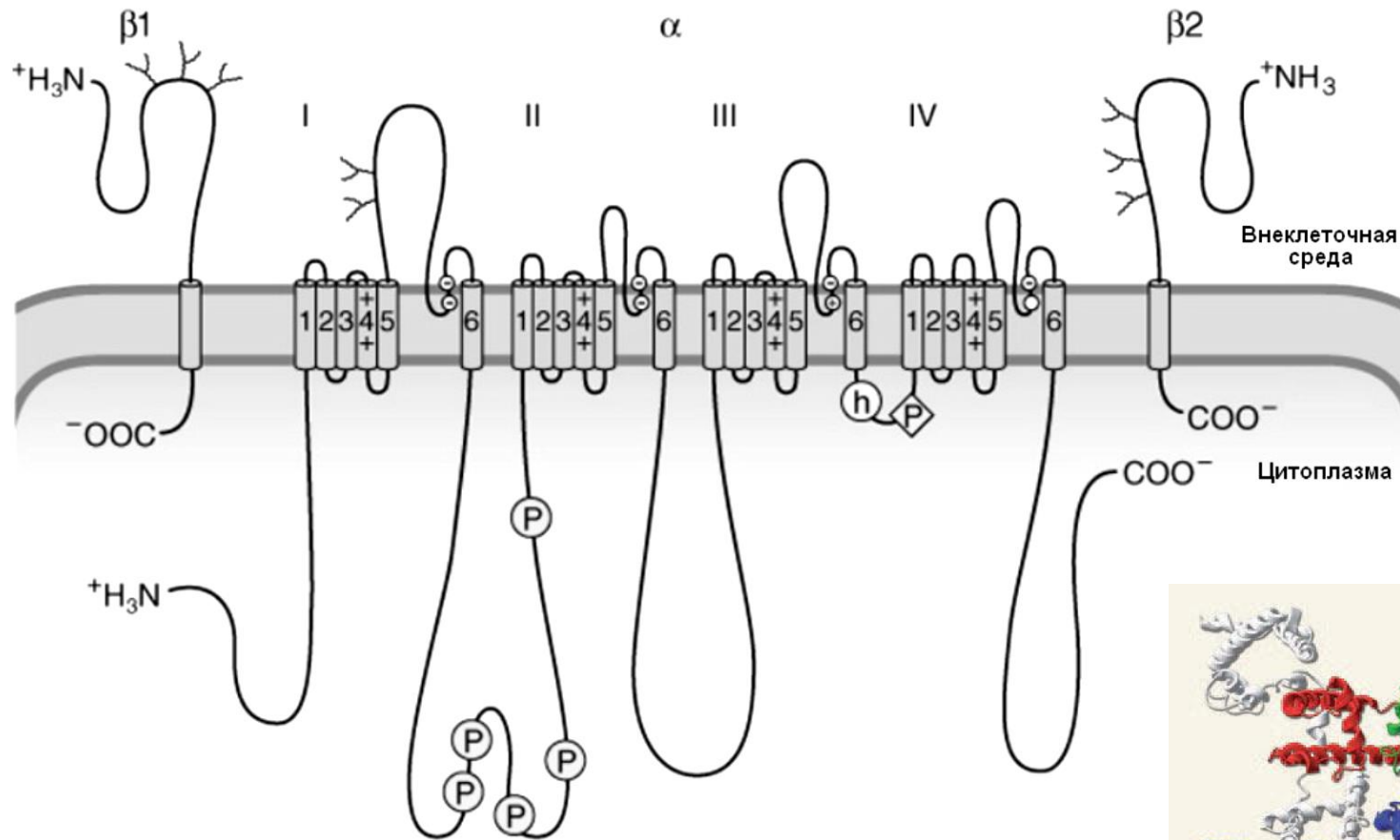
- Типы $\text{Na}_v\beta1$ - $\text{Na}_v\beta4$
- Ген SCN1B – SCN4B

Na-каналы через $\beta2$ субъединицу связываются с белками **внеклеточного матрикса**, что обеспечивает формирование специализированных зон с высокой плотностью Na-каналов в перехватах Ранвье и начальном сегменте аксона

β -субъединицы Na-каналов имеют двойную функцию:

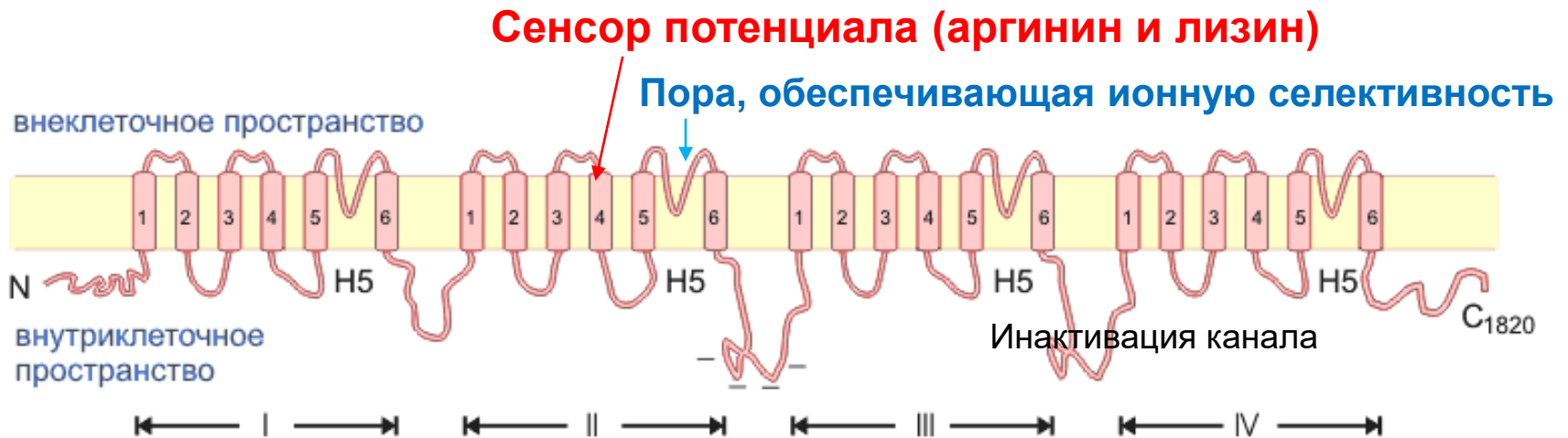
- 1) фиксация канала в определенном месте;
- 2) модуляция воротного механизма канала.

Строение α и β субъединиц Na-канала



Гликопротеин с молекулярной массой 280 кДа ($\alpha 1$) и два малых полипептида с молекулярными массами 36 кДа ($\beta 1$) и 33 кДа ($\beta 2$)

СТРУКТУРА α субъединицы КАНАЛА



Блокаторы - тетродотоксин (ТТХ) и сакситоксин (СТХ)

Открытое состояние - 1 мс и пропускает ток порядка 2 пА

335000 Да

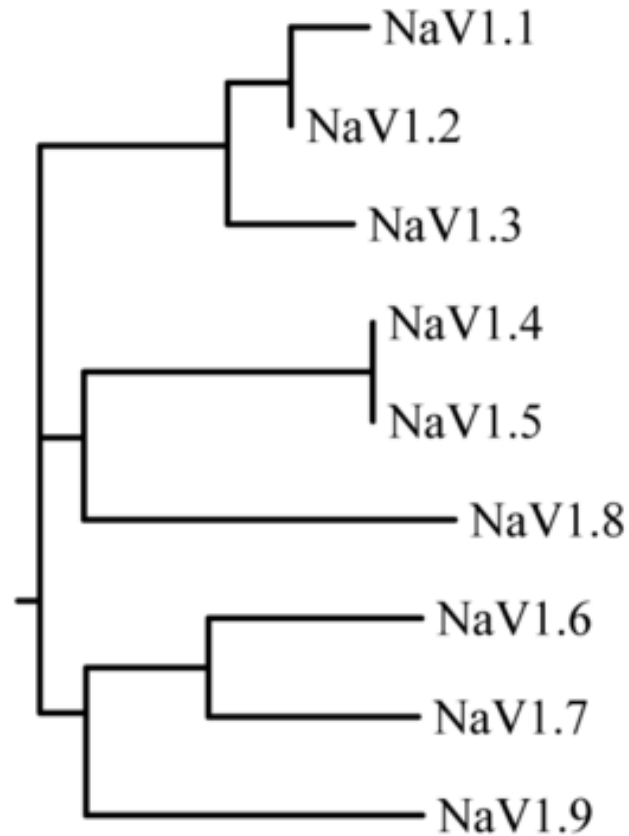
6000 ионов натрия за 1 мс

Фосфорилируются
протеинкиназами А и С, что приводит к
уменьшению проводимости

Проводимость одиночного канала мала
и не превышает **10 пСм**

2. Классификация На-каналов

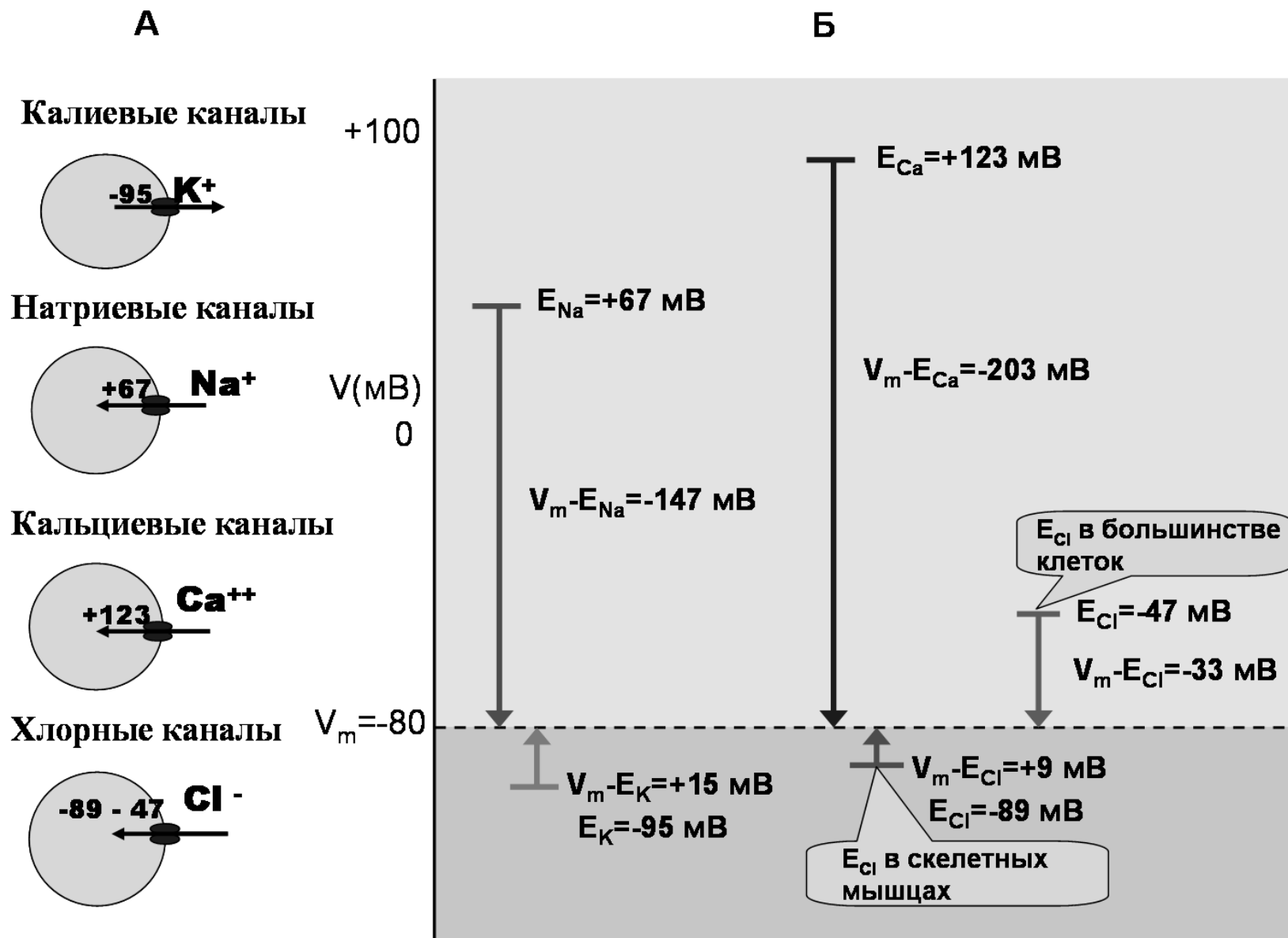
Филогенез ПОТЕНЦИАЛЗАВИСИМЫХ натриевых каналов



Типы Na каналов

- 1. Потенциалзависимые:** "voltage-gated", "voltage-sensitive", or "voltage-dependent" sodium channel also called "VGSCs" or "Nav channel"
- 2. Лигандзависимые:** «ligand-gated sodium channels»

Итоговые движущие силы для различных ионов



Молекулярные механизмы активации и инактивации ионных каналов (МОДЕЛИ)

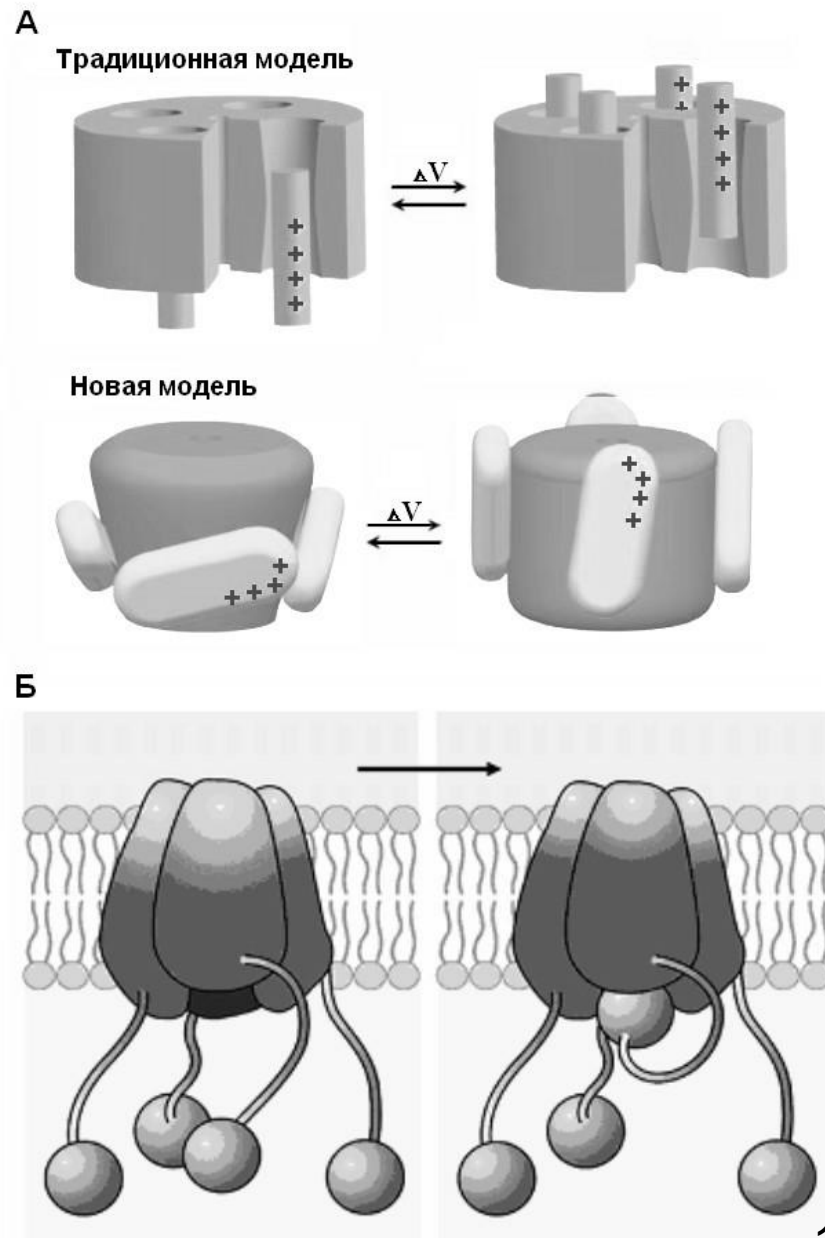
- АКТИВАЦИЯ:

По традиционной схеме, четвертая спираль каждой субъединицы несет положительные заряды (сенсор потенциала) и **движется внутри канала в сторону наружной поверхности мембраны**, форма тетрамера при этом остается неизменной.

Согласно другой модели заряды переносятся “лопастями”, которые движутся **по наружной поверхности тетрамера**, изменяя его форму (Jiang Y., Lee A., Chen J. et al., 2003).

- ИНАКТИВАЦИЯ

обеспечивается закупориванием внутреннего устья канала внутриклеточной аминокислотной петлей (модель «мяча на цепочке»)



Классификация Na_v по скорости инактивации

- $\text{Na}_v1.1$ быстро инактивирующиеся каналы 0.7 ms
- $\text{Na}_v1.2$ быстро инактивирующиеся каналы 0.8 ms
- $\text{Na}_v1.3$ быстро инактивирующиеся каналы 0.8 ms
- $\text{Na}_v1.5$ быстро инактивирующиеся каналы 1 ms
- $\text{Na}_v1.6$ быстро инактивирующиеся каналы 1 ms

- $\text{Na}_v1.4$ очень быстро инактивирующиеся каналы 0.6 ms
- $\text{Na}_v1.7$ очень быстро инактивирующиеся каналы 0.5 ms

- $\text{Na}_v1.8$ медленно инактивирующиеся каналы 6 ms
- $\text{Na}_v1.9$ очень медленно инактивирующиеся каналы 16 ms

Na_v1.1 быстро инактивирующиеся каналы

| Название белка | Ген | Профиль экспрессии | Каналопатии |
|---------------------|---|---|--|
| Na _v 1.1 | <u>SCN1A</u> (Hs), <u>Scn1a</u> (Mm), <u>Scn1a</u> (Rn) | Центральные и периферические нейроны, кардиомиоциты | Фебрильная эпилепсия, GEFS+, синдром Драве (тяжелая миклоническая эпилепсия младенчества или SMEI), пограничный SMEI (SMEB), синдром Уэста (инфантильные спазмы), синдром Дуза (миоклоническая астатическая эпилепсия), трудноизлечимая детская эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими припадками (ICEGTC), синдром Панайотопулоса, семейная гемиплегическая мигрень (FHM), семейный аутизм, синдром Расмуссена, энцефалит и синдром Леннокса-Гасто |

| | |
|-------------------------------------|--|
| Номенклатура | Na _v 1.1 |
| Предыдущие и неофициальные названия | RI, Brain type-1, Rat-I |
| Активаторы | veratridine |
| | batrachotoxin |
| Блокаторы | tetrodotoxin (поровый блокатор) 1×10^{-8} М |
| | saxitoxin (поровый блокатор) |
| Функциональные характеристики | Быстрая инаktivация (0.7 ms пик натриевого тока). |

Функция

Инициация потенциала действия и пачечной активности в центральных нейронах.

Na_v1.2 **быстро** инактивирующиеся каналы

| Название белка | Ген | Профиль экспрессии | Каналопатии |
|---------------------|--|---|--|
| Na _v 1.2 | <u>SCN2A</u> (Hs), <u>Scn2a1</u> (Mm), <u>Scn2a</u> (Rn) | Центральные и периферические нейроны, начальный сегмент аксона (проксимальная часть) | наследственные фебрильные припадки и эпилепсия |

| | |
|-------------------------------------|---|
| Номенклатура | Na _v 1.2 |
| Предыдущие и неофициальные названия | RII, Brain-II, Brain type-II, Rat-II, NaCh2, Scn2a1 |
| Селективные активаторы | batrachotoxin (агонист) K_d 7.94×10^{-10} М (МПП), крыса |
| | veratridine (частичный агонист) K_d 6.31×10^{-6} М (МПП), крыса |
| Блокаторы | tetrodotoxin (поровый блокатор) IC_{50} 1.12×10^{-8} М [-120.0 mV], крыса |
| Селективный блокатор | saxitoxin (поровый блокатор) IC_{50} 1.7×10^{-9} М [-120.0 mV], крыса |
| | lacosamide (антагонист) IC_{50} 1×10^{-13} М [-80.0 mV], крыса |
| Функциональные характеристики | Быстрая инактивация (0.8 ms пик натриевого тока). |

Функция

Мозг, с наибольшей плотностью локализованы в немиелинизированных аксонах и в развивающихся премиелинизированных аксонах, а также присутствуют в телах нейронов и дендритах.

Na_v1.3 быстро инактивирующиеся каналы

| Название белка | Ген | Профиль экспрессии | Каналопатии |
|---------------------|--|---|-----------------|
| Na _v 1.3 | SCN3A (Hs), Scn3a (Mm), Scn3a (Rn) | Центральные и периферические нейроны, кардиомиоциты | Эпилепсия, боль |

| | |
|-------------------------------------|--|
| Номенклатура | Na _v 1.3 |
| Предыдущие и неофициальные названия | Scn2a, Brain type III |
| Активаторы | veratridine |
| | batrachotoxin |
| Блокаторы | tetrodotoxin (поровый блокатор) IC ₅₀ 4x10 ⁻⁹ M [-90.0 mV] |
| | saxitoxin (поровый блокатор) |
| Функциональные характеристики | Быстрая инактивация (0.8 ms пик натриевого тока) |

Функция

Развитие: Экспрессия увеличивается с момента появления E10, достигая максимума при рождении, снижаясь в течение первых двух недель после рождения до низких уровней у взрослых.

Взрослый мозг: Кора головного мозга, гиппокамп, полосатое тело, средний мозг > колликулы, продолговатый мозг > сетчатка, спинной мозг.

Na_v1.4 очень быстро инактивирующиеся каналы

| Название белка | Ген | Профиль экспрессии | Каналопатии |
|---------------------|--|--------------------|--|
| Na _v 1.4 | SCN4A (Hs), Scn4a (Mm), Scn4a (Rn) | Скелетные мышцы | Гиперкалиемический периодический паралич, врожденная парамииотония и отягощенная калием миотония |

| | |
|-------------------------------------|---|
| Номенклатура | Na _v 1.4 |
| Предыдущие и неофициальные названия | μ1, SkM1, HYPK, HYPP, NCHVS, белок натриевого канала скелетных мышц субъединица альфа, белок натриевого канала тип 4 субъединица альфа, mH2 |
| Активаторы | veratridine (агонист) 2x10 ⁻⁴ M [-100.0 mV], крыса |
| | batrachotoxin (агонист) 5x10 ⁻⁶ M [-100.0 mV], крыса |
| Блокаторы | tetrodotoxin (поровый блокатор) IC ₅₀ 2.5x10 ⁻⁸ M [-120.0 mV] |
| Селективный блокатор | saxitoxin (поровый блокатор) IC ₅₀ 4.1x10 ⁻⁹ M [-100.0 mV], крыса |
| | μ-conotoxin GIIIA (антагонист) IC ₅₀ 1.2x10 ⁻⁶ M [-100.0 mV] |
| Функциональные характеристики | Очень быстрая инактивация (0.6 ms пик натриевого тока) |

Функция

Заявленная роль Nav1.4 была сообщена для скелетных мышц млекопитающих. Большинство мутаций Nav1.4 при этих заболеваниях изменяют инактивационные свойства канала, приводя к восприимчивости к периодам гиперактивности (вызывая миотонию) или инактивации (вызывая паралич).

Na_v1.5 **быстро** инактивирующиеся каналы

| Название белка | Ген | Профиль экспрессии | Каналопатии |
|---------------------|---|--|--|
| Na _v 1.5 | <u>SCN5A</u> (Hs), <u>Scn5a</u> (Mm), <u>Scn5a</u> (Rn) | Сердечные миоциты, иннервированные скелетные мышцы, центральные нейроны, гладкомышечные клетки желудочно-кишечного тракта и интерстициальные клетки Кахаля | Сердечные: синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругады и идиопатическая фибрилляция желудочков; Желудочно-кишечные: Синдром раздраженного кишечника. |

| | |
|-------------------------------------|--|
| Номенклатура | Na _v 1.5 |
| Предыдущие и неофициальные названия | Кардиальный натриевый канал, Skm2, SkMII, натриевого канала белок тип 5 |
| Активаторы | batrachotoxin (полный агонист) K_d 2.51×10^{-8} М [МПП], крыса |
| | veratridine (частичный агонист) IC_{50} 5.01×10^{-7} М [-30.0 mV], крыса |
| Блокаторы | tetrodotoxin (поровый блокатор) K_d 1.52×10^{-6} М [-80.0 mV], крыса |
| Функциональные характеристики | Быстрая инактивация (1 ms пик натриевого тока). |

Функция

В сердце у мыши SCN5A +/- наблюдается фенотип, напоминающий болезнь Ленегра, включая возрастное удлинение Р-волны и длительность PR - и QRS-интервалов

Na_v1.6 **быстро** инактивирующиеся каналы

| Название белка | Ген | Профиль экспрессии | Каналопатии |
|---------------------|--|---|-------------|
| Na _v 1.6 | SCN8A (Hs), Scn8a (Mm), Scn8a (Rn) | Центральные нейроны, спинальные ганглии, периферические нейроны, сердце, глиальные клетки, начальный сегмент аксона (дистальная часть) | Эпилепсия |

| | |
|-------------------------------------|---|
| Номенклатура | Na _v 1.6 |
| Предыдущие и неофициальные названия | CerIII, NaCh6, PN4, MED, белок периферического нерва тип 4, натриевый канал 6, белок натриевого канала тип 8 субъединица альфа, атаксия 3, mnd2, nur14, seal, dmu |
| Активаторы | veratridine |
| | batrachotoxin |
| Блокаторы | tetrodotoxin (поровый блокатор) IC ₅₀ 1x10 ⁻⁹ М [-130.0 mV], крыса |
| | saxitoxin (поровый блокатор) |
| Функциональные характеристики | Быстрая инактивация (1 ms пик натриевого тока) |

Функция

ПНС: Дорсальные корневые ганглии, узлы Ранвье сенсорных и моторных аксонов.

ЦНС: Сомато-дендритное распределение в выходных нейронах мозжечка, коры головного мозга и гиппокампа, клетки Пуркинью в клеточном слое мозжечковых гранул, стволе и спинном мозге, узлы Ранвье. Когнитивные нарушения с мозжечковой атаксией или без нее. Эпилептическая энцефалопатия, ранняя инфантильная

Na_v1.7 очень быстро инактивирующиеся каналы

| Название белка | Ген | Профиль экспрессии | Каналопатии |
|---------------------|--|---|--|
| Na _v 1.7 | SCN9A (Hs), Scn9a (Mm), Scn9a (Rn) | Спинальные ганглии, симпатические нейроны, шванновские клетки и нейроэндокринные клетки | Эритромелалгия, связанная с каналопатией нечувствительность к боли и инвалидизирующая форма фибромиалгии (полиморфизм rs6754031) |

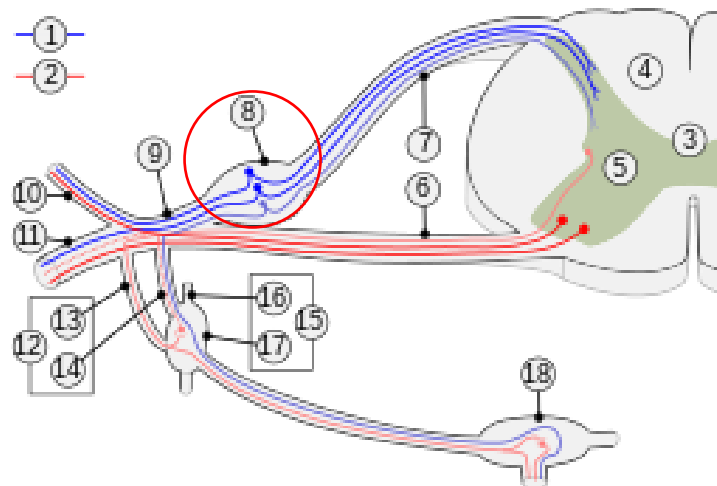
| | |
|-------------------------------------|---|
| Номенклатура | Na _v 1.7 |
| Предыдущие и неофициальные названия | hNE-Na, Nas, PN1, ЕТНА, NENA, NE-NA, периферический натриевый канал 1, Scn2a, белок натриевого канала тип 9 субъединица альфа |
| Активаторы | veratridine |
| | batrachotoxin |
| Блокаторы | tetrodotoxin (поровый блокатор) IC ₅₀ 2.45x10 ⁻⁸ М [-100.0 mV] |
| | saxitoxin (поровый блокатор) IC ₅₀ 7.02x10 ⁻⁷ М |
| Функциональные характеристики | Очень быстрая инактивация (0.5 ms пик натриевого тока) |

Функция

Необходим при тепловой боли после ожоговых травм, невропатической боли, связанной с каналопатией врожденной нечувствительности к боли, гипералгезии.

Na_v1.8 медленно инактивирующиеся каналы

| Название белка | Ген | Профиль экспрессии | Каналопатии |
|---------------------|--|--------------------|---------------------------------------|
| Na _v 1.8 | <i>SCN10A</i> (Hs), <i>Scn10a</i> (Mm), <i>Scn10a</i> (Rn) | Спинальные ганглии | боль, нервно-психические расстройства |



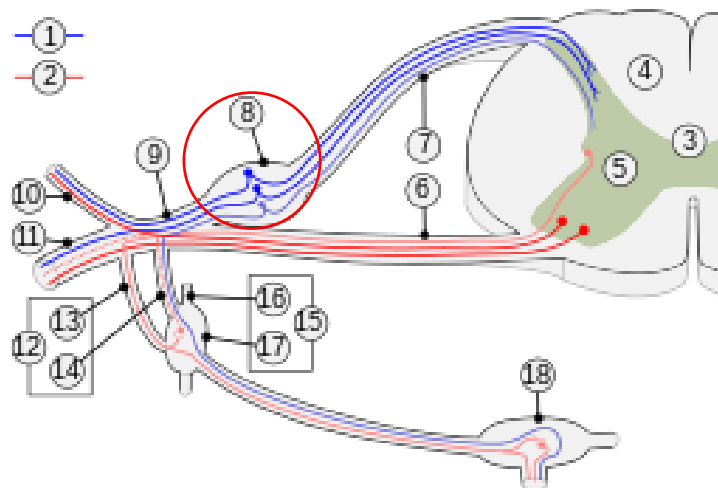
| | |
|-------------------------------------|---|
| Номенклатура | Na _v 1.8 |
| Предыдущие и неофициальные названия | PN3, SNS, hPN3, натриевый канал периферического нерва 3, натриевый канал сенсорного нейрона, белок натриевого канала тип 10 субъединица альфа |
| Блокаторы | tetrodotoxin (поровый блокатор) IC ₅₀ 5.96x10⁻⁵ M [-60.0 mV], крыса |
| Функциональные характеристики | Медленная инактивация (6 ms пик натриевого тока) |

Функция

>90% ноцицепторов и 40% миелинизированных А-волокон, включая низкопороговые механорецепторы, нейроны DRG малого и среднего диаметра и их аксоны, Nav1.8 вносит большую часть внутреннего тока, лежащего в основе деполяризующей фазы потенциала действия, Nav1.8 повышающая регуляция в мозжечковых нейронах Пуркинье вызывает дефицит мозжечковой функции, связанную с каналопатией врожденную нечувствительность к боли.

Na_v1.9 очень медленно инактивирующиеся каналы

| Название белка | Ген | Профиль экспрессии | Каналопатии |
|---------------------|--|--------------------|-------------|
| Na _v 1.9 | <u>SCN11A</u> (Hs), <u>Scn11a</u> (Mm), <u>Scn11a</u> (Rn) | Спинальные ганглии | Боль |



| | |
|-------------------------------------|--|
| Номенклатура | Na _v 1.9 |
| Предыдущие и неофициальные названия | NaN, SNS2, SCN12A, натриевый канал сенсорного нейрона 2, белок натриевого канала тип 11 субъединица альфа, NaT, NSS2 |
| Блокаторы | tetrodotoxin (поровый блокатор) IC ₅₀ 3.9x10⁻⁵ M [-120.0 mV], крыса |
| Функциональные характеристики | Очень медленная инактивация (16 ms пик натриевого тока) |

Функция

Ионная селективность ранжируется следующим образом:

Na⁺>K⁺>>Ca²⁺ для Nav1.9, как и для других натриевых каналов.

Преимущественное распределение в нейронах DRG с-типа, нейронах тройничного нерва и их аксонах.

Электрофизиология патч-клэмп демонстрирует устойчивый к ТТХ постоянный натриевый ток с широким перекрытием между активацией и установившейся инактивацией.

Nav1.9 оказывает деполяризующее влияние на потенциал покоя, усиливает и продлевает медленную подпороговую деполяризацию и повышает возбудимость, обеспечивает эпизодический болевой синдром, воспалительную боль.

Na_x

| Название белка | Ген | Профиль экспрессии | Каналопатии |
|-----------------|--------------|--|-------------|
| Na _x | <u>SCN7A</u> | Сердце, матка, скелетные мышцы, астроциты, нейроны спинального ганглия | Неизвестны |

Бета субъединица

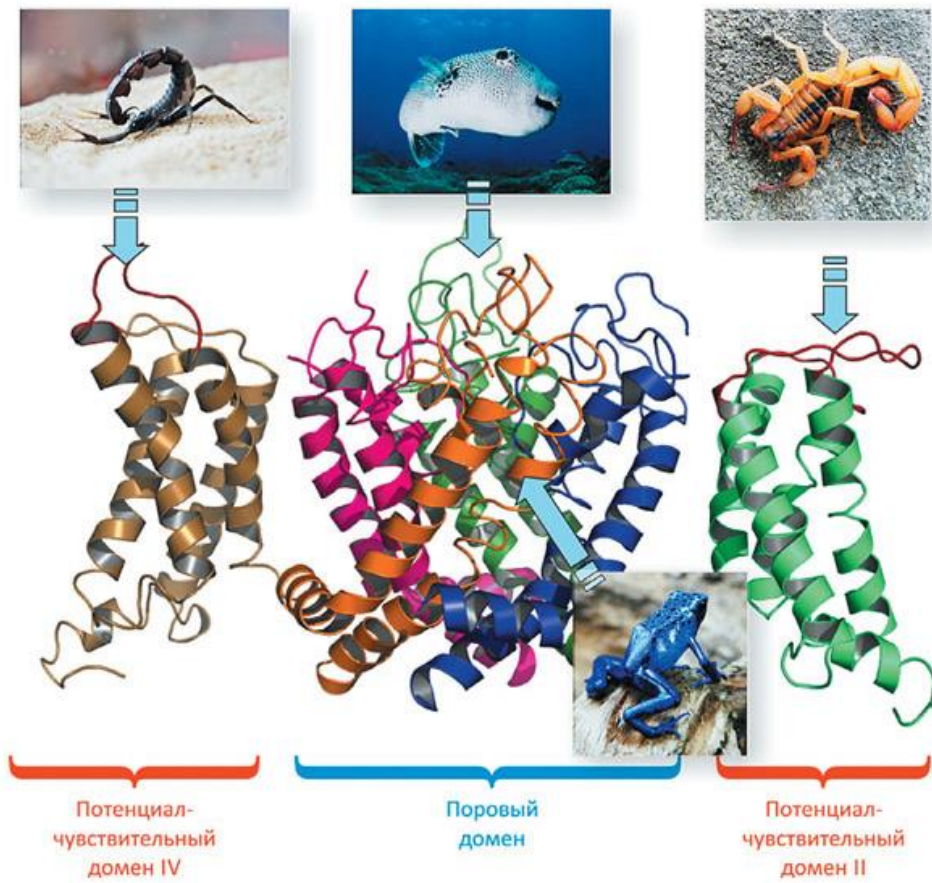
- Ig суперсемейство
- Является «neural cell adhesion molecules (**NCAMs**) and the large family of **L1CAMs**».
- $\beta 1$ and $\beta 3$ взаимодействуют с α субъединицей **нековалентно**,
- $\beta 2$ and $\beta 4$ взаимодействуют с α субъединицей посредством **дисульфидных связей**

Бета субъединица

| Название белка | Ген | Ассоциация | Профиль экспрессии | Каналопатии |
|---|------------------------------|--|--|-------------------|
| <u>Na_vβ1</u> | <u>SCN1B</u> | Na _v 1.1 to Na _v 1.7 | Центральные нейроны, периферические нейроны, скелетная мышца, сердце, глия | Эпилепсия (GEFS+) |
| <u>Na_vβ2</u> | <u>SCN2B</u> | Na _v 1.1, Na _v 1.2, Na _v 1.5 to Na _v 1.7 | Центральные нейроны, периферические нейроны, сердце, глия | Неизвестны |
| <u>Na_vβ3</u> | <u>SCN3B</u> | Na _v 1.1 to Na _v 1.3, Na _v 1.5 | Центральные нейроны, периферические нейроны, мозговой слой надпочечника, почки | Неизвестны |
| <u>Na_vβ4</u> | <u>SCN4B</u> | Na _v 1.1, Na _v 1.2, Na _v 1.5 | сердце, скелетные мышцы, центральные нейроны, периферические нейроны | Неизвестны |

Роль β -субъединицы

1. **Регуляция** Na-канала;
2. Формирование **связи с внутриклеточным скелетом** клетки через анкирин и спектрин, регуляция киназ;
3. Кальмодулин;
4. Extracellular matrix (ECM) молекулами. Контактин (F3 or F11) ассоциирован с β -1 субъединицей;
5. Фибронектинподобные (FN-подобные) повторы Тенасцина-С и Тенасцина-Р связываются с β -2 в отличие от эпидермальных факторов роста (EGF-Fibroblast growth factor Homologous Factor) повторов, которые отталкивают β -2;
6. Дизинтегрин и металлопротеиназа (ADAM-10) через β -2's эктодомен индуцирует рост нейритов;
7. β -3 и β -1 связаны с Neurofascin (семейство L1CAM) в перехватах Ранье в развивающихся нейронах.



Ядовитые животные — источники «классических» **нейротоксинов**.

1. Тетродотоксин;
2. Батрахотоксин;
3. α -токсины скорпиона;
4. β -токсины скорпионов.

- Тетродотоксин из рыбы фугу **блокирует пору** потенциал-чувствительного натриевого канала, связываясь с **внеклеточной стороны**.
- Батрахотоксин из кожи колумбийской лягушки проникает через мембрану и встраивается **внутри поры канала**, вызывая его **активацию**.
- У скорпионов α -токсины связываются с потенциал-чувствительным **доменом IV** и **подавляют процесс естественной инактивации** каналов;
- β -токсины скорпионов связываются с потенциал-чувствительным **доменом II** и **активируют** потенциал-чувствительный натриевый канал.

Сакситоксин

- **Сакситоксин** — органическое соединение, **пуриновый алкалоид**, продуцируемый некоторыми видами водорослей динофлагеллятов (*Gonyaulax catenella*, *Alexandrium* sp., *Gymnodinium* sp., *Pyrodinium* sp.), а также некоторыми цианобактериями (*Anabaena* sp., *Aphanizomenon* spp., *Cylindrospermopsis* sp., *Lyngbya* sp., *Planktothrix* sp.).
- Своё название сакситоксин получил от **съедобных моллюсков** рода *Saxidomus*, накапливающих сакситоксин и его производные при питании динофлагеллятами и цианобактериями в периоды их бурного размножения («красные приливы»). Употребление в пищу моллюсков в такое время приводит к **отравлениям сакситоксином**
- ЛД₅₀ 0,008 мг/кг (мыши, подкожно), 0,002 мг/кг (человек, перорально). Рыбы, моллюски и амфибии более устойчивы к его действию, чем теплокровные.
- Сакситоксин рассматривался как потенциальный кандидат для использования в качестве химического оружия, в частности, в вооружённых силах США сакситоксин маркируется как **TZ**.