

КАЛИЕВЫЕ КАНАЛЫ (K⁺) ВОЗБУДИМЫХ МЕМБРАН

Кафедра нейротехнологий

Проф. Мухина И.В.
Лекция №4
2024

Содержание

- 1. Функции K^+ -каналов**
- 2. Классификация K^+ -каналов**
- 3. K^+ -каналы утечки**
- 4. K^+ -канал однопоровый**
- 5. Потенциалзависимые K^+ -каналы**

1. Функции K^+ -каналов

В возбудимых клетках:

- участвуют в образовании МПП,
- обеспечивают реполяризацию мембраны во время ПД,
- формируют следовую гиперполяризацию,
- модулируют повторную спайковую активность,
- регуляция секреции медиатора из нервных окончаний,

В невозбудимых клетках:

- Поддержание электролитического баланса, осуществляемого с помощью почечного эпителия;
- Гиперполяризация Т и В клеток, являющейся предварительным условием для митогенеза и пролиферации в иммунном ответе;
- Электрическая настройка механосенсорных клеток (волосковые клетки) в слуховой трансдукции;
- В эритроцитах используются K^+ каналы для регуляции объема и поддержания клеточной формы.

2. Классификация K^+ -каналов

Классификация K^+ -каналов по наличию механизмов управления

- Неуправляемые (каналы утечки)
- Управляемые (потенциалзависимые, лигандзависимые)

Классификация управляемых K^+ -каналов по **механизмам активации**:

1. K^+ -каналы потенциалзависимые:

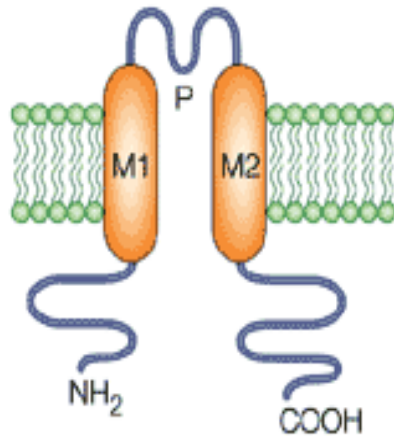
- медленно инактивирующиеся;
- быстро инактивирующиеся.

2. K^+ -каналы лигандзависимые:

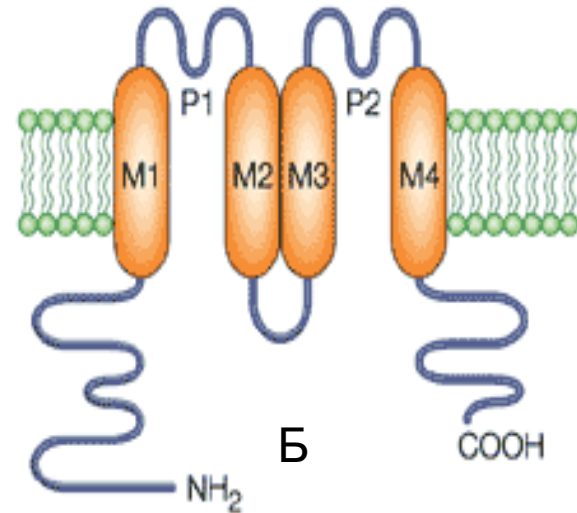
- Ca^{2+} -активируемые;
- рецепторуправляемые;
- другие.

Классификация К-каналов по **структуре**:

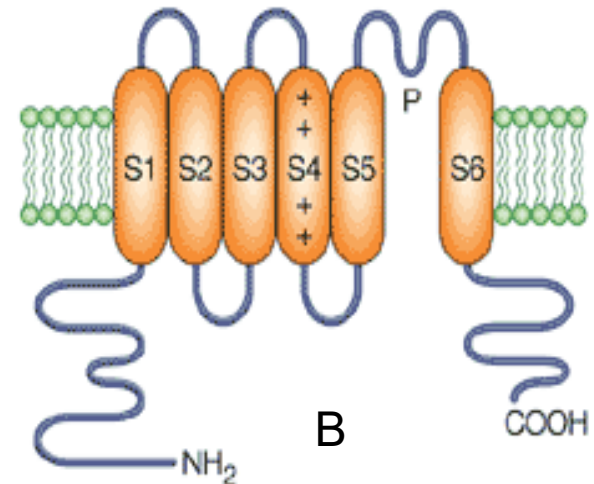
- количество трансмембранных (ТМ) сегментов;
- количество порообразующих областей α -субъединицы



A



Б



В

А – 2 трансмембранных сегмента (2ТМ) и 1 пора;

Б - 4 трансмембранных сегмента (4ТМ) и 2 поры;

В – 6 трансмембранных сегмента (6ТМ) и 1 пора
(из Goldstein et al., 2001 с изменениями).

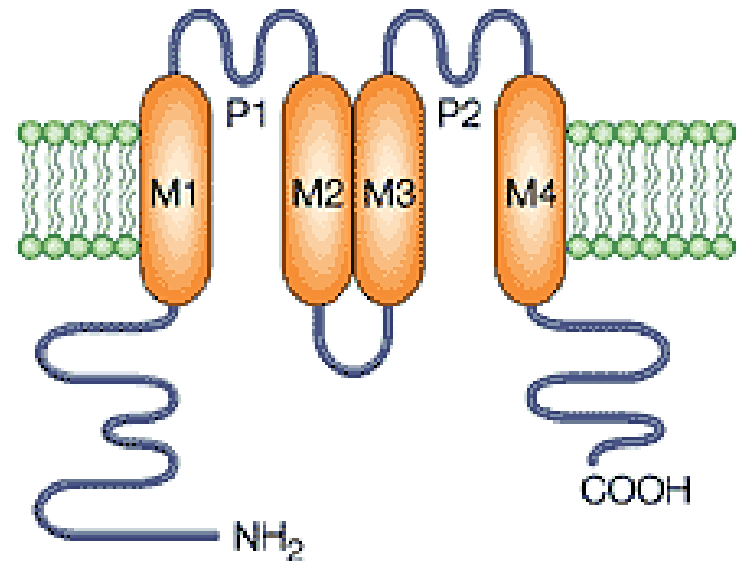
3. K^+ -каналы утечки

Токи «утечки»

- **K⁺-каналы утечки** (двупоровые калиевые каналы - **K_{2p}**) были описаны более 50 лет назад (Hodgkin, Huxley, 1952).
- K⁺-ток утечки может формироваться либо за счет одновременного движения через мембрану ионов **K, Na и Cl**, либо за счет перемещения только ионов K.
- Токи утечки контролируют возбудимость клеток, влияют на длительность, частоту и амплитуду ПД.
- K-каналы утечки постоянно **открыты** при нормальных значениях МПП и наблюдаются при всех значениях потенциала.

Двухпоровые калиевые каналы (K_{2p}) отвечают за
"утечку" калия **из клетки**

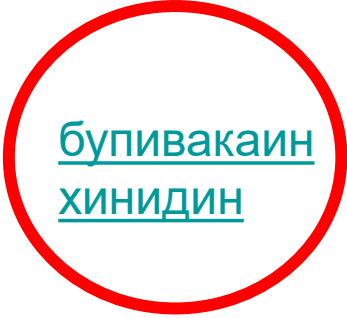
Имеют 4 трансмембранных
сегмента (4TM) и 2 поры -
4TM/2P '**leakage**' channels



К-каналы с двумя порами можно разделить на четыре различных класса:

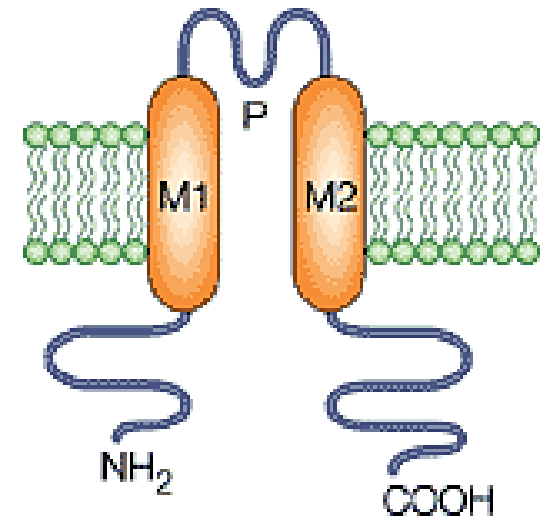
1. TWIK-1 и TWIK-2, активность каналов утечки зависит от влияния **протеинкиназ А, С и G**
2. TREK-1 и TRAAK – каналы, чувствительные к **механическим** стимулам и активируемые полиненасыщенными **жирными кислотами**;
3. TASK-1 и TASK-2 – каналы, чувствительные к **закислению** среды и температуры;
4. KCNK6 и KCNK7 – **молчащие** каналы, вероятно, требующие дополнительной субъединицы для активации.

Двупоровые калиевые каналы 4Т/2Р

Подкласс	Функция	Блокаторы	Активаторы
TWIK (TWIK-1, TWIK-2, KCNK7) TREK (TREK-1, TREK-2, TRAAK) TASK (TASK-1, TASK-3, TASK-5) TALK (TASK-2, TALK-1, TALK-2) THIK (THIK-1, THIK-2) TRESK	формируют потенциал покоя	 <u>бупивакаин</u> <u>хинидин</u>	•галотан

4. Калиевые каналы однопоровые - внутреннего выпрямления (K_{ir} , IRK)

- Семь подсемейств калиевых каналов **внутреннего выпрямления** в клетках разных тканей животных различных видов;
- Калиевые каналы внутреннего выпрямления обнаружены также у **растений и бактерий**;
- Являются мишенями воздействия для многих токсинов, нарушение функционирования этих каналов приводит к различным заболеваниям



После открытия токов внутреннего выпрямления, их называли токами "аномального выпрямления", показывая их отличие от выходящего тока калия через двупоровые каналы утечки



Фосс-Андре Юлиан

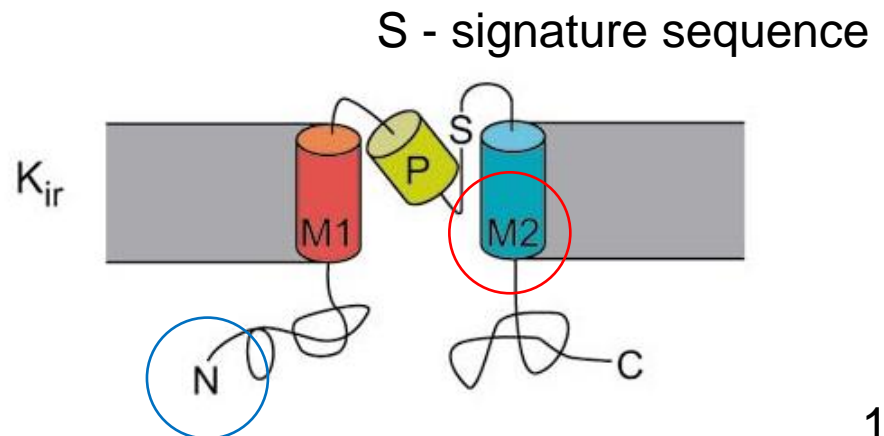
Рождение Идеи (Birth of an Idea) (2007).
Скульптура создана для Родерика Маккинона (Roderick MacKinnon) на основе атомных координат, которые были определены группой Маккинона в 2001 году.

Феномен внутреннего выпрямления K_{ir} каналов

Каналы внутреннего выпрямления отличаются от **двухпоровых калиевых каналов (K_{2p})**, которые отвечают за **"утечку"** калия **из клетки**:

1. K_{ir} пропускают **слабый выходящий ток** калия при **потенциалах на мембране более позитивных**, чем равновесный потенциал для калия;
2. **выходящий ток уменьшается** при **положительных потенциалах** на мембране в результате блокирования K_{ir} эндогенными **полиаминами**, называемыми **сперминами**, а также ионами **магния**, которые закрывают пору канала K_{ir} при положительных потенциалах;
3. потенциал-зависимая блокировка K_{ir} полиаминами приводит к тому, что **канал пропускает только входящие токи K^+**

- Степень выпрямления определяется аминокислотным остатком в **M2 домене** около цитоплазматической стороны клетки, где отрицательно заряженный **аспартат** обеспечивает сильное выпрямление, а нейтральный **аспарагин** – слабое выпрямление.
- Присутствие остатка **лизина на NH2-конце** обеспечивает чувствительность к **pH**.
- Нейрональные K_{ir} -каналы вовлекаются в регуляцию возбудимости нейрона и могут вносить **вклад в создание МП покоя**



Калиевые каналы внутреннего выпрямления 2T/1P

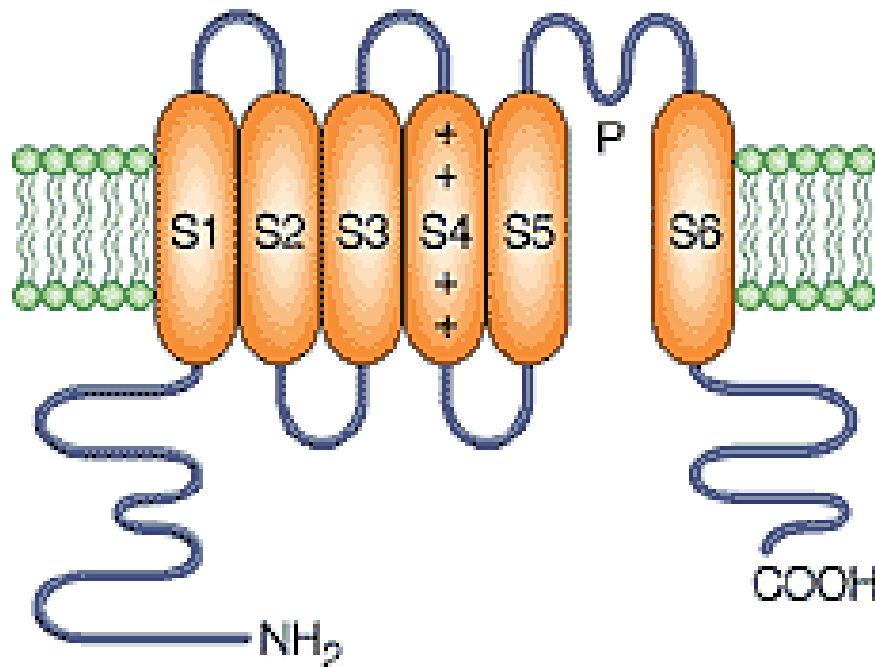
Подкласс	Функция	Блокаторы	Активаторы
•ROMK ($K_{ir}1.1$)	•секреция калия в восходящем колоне петли Генле (нефрон)	•Не селективно: Ba^{2+} , Cs^{+}	•нет
•GPCR-регулируемые ($K_{ir}3.x$)	•опосредуют ингибиторные эффекты многих GPCR	•антагонисты GPCR •ифенпродил	• GPCR агонисты
•АТФ чувствительные ($K_{ir}6.x$)	•закрываются, когда высокая концентрация АТФ вызывает секрецию инсулина	• глибенкламид •толбутамид	•дiazоксид • пинацидил • миноксидил • никорандил

5. Потенциалзависимые калиевые каналы

Потенциалзависимые калиевые каналы 6ТМ и 1Р

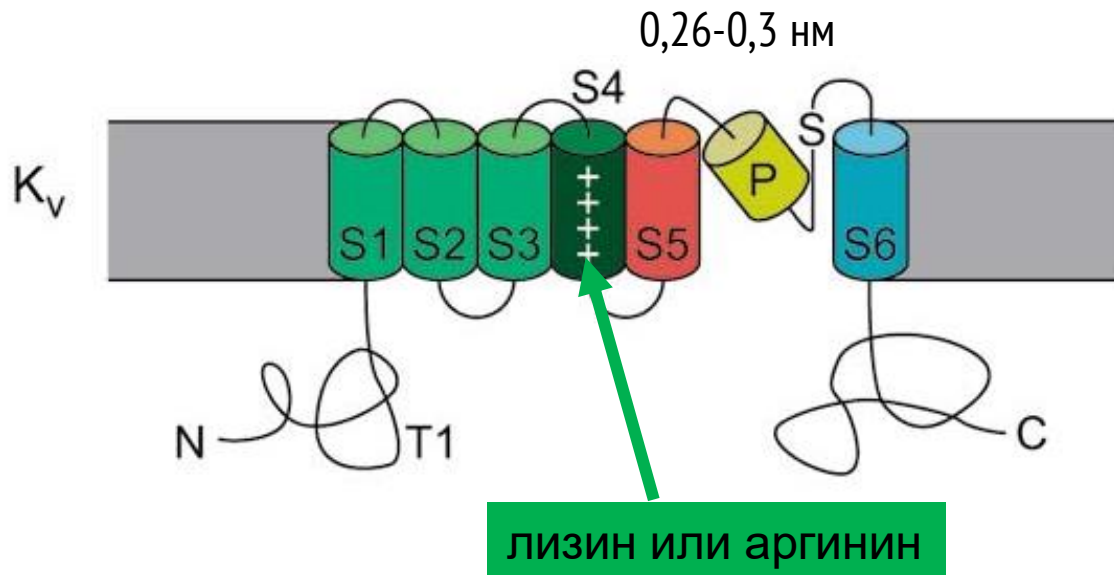
- Потенциалзависимые калиевые каналы человека (общее наименование — **KCN**) относят к подсемействам Shaker (не менее 8 генов **KCN_A**) и Shaw (не менее 4 генов **KCN_C**).

Шестимембранная спираль **voltage-gated (Kv)**



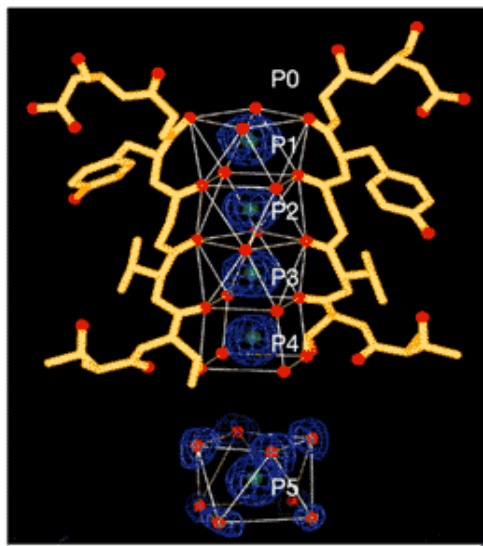
Субъединица S4 является маркером
потенциал чувствительного сайта

Мембранные топологии и основные особенности подтипов Kv калиевых каналов



Трансмембранные спирали пронумерованы S1-S6 в каналах K_v

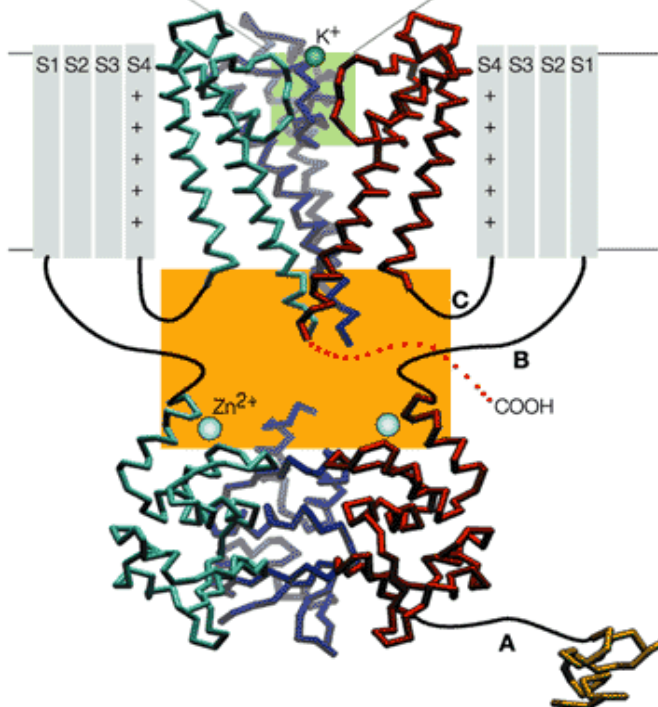
P - pore helix;
S - signature sequence;
N - amino terminus;
C - carboxyl terminus;
T1 - conserved T1 domain



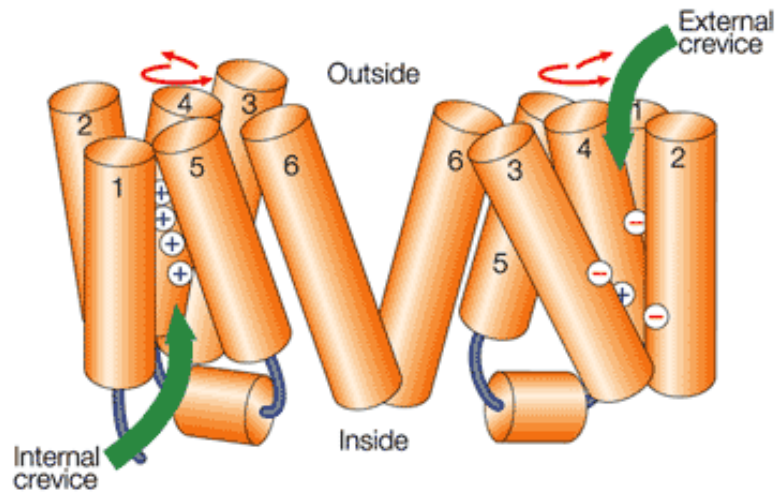
Р петля:

6 K^+ -связывающих сайтов вдоль фильтра — 4 внутренних (P1–P4) и два внешних (P0 and P5).

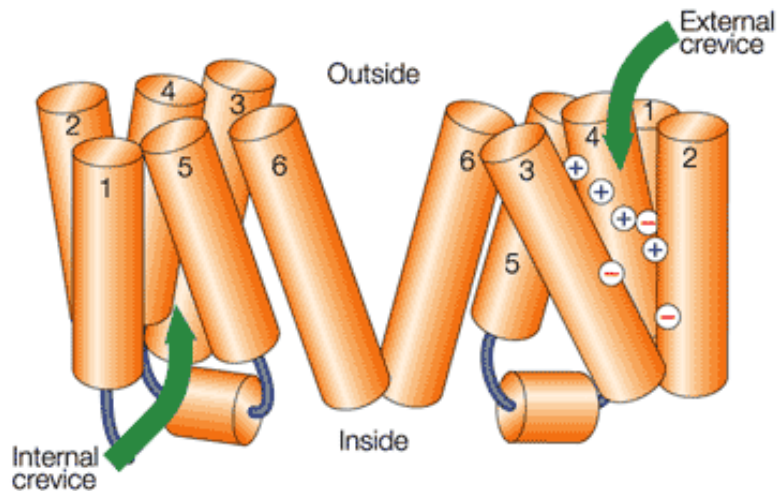
Каждый из этих связывающих сайтов состоит из 8 атомов кислорода, которые координируют ион K^+ .



Фильтр может обрабатывать одновременно два иона K^+ или на P1 и P3, или на P2 и P4.



Модель молекулярного движения



Открытие канала связано с S4 трансмембранной спиралью, которая подвергается конформационным изменениям в ответ на электрическое напряжение (voltage) мембраны.

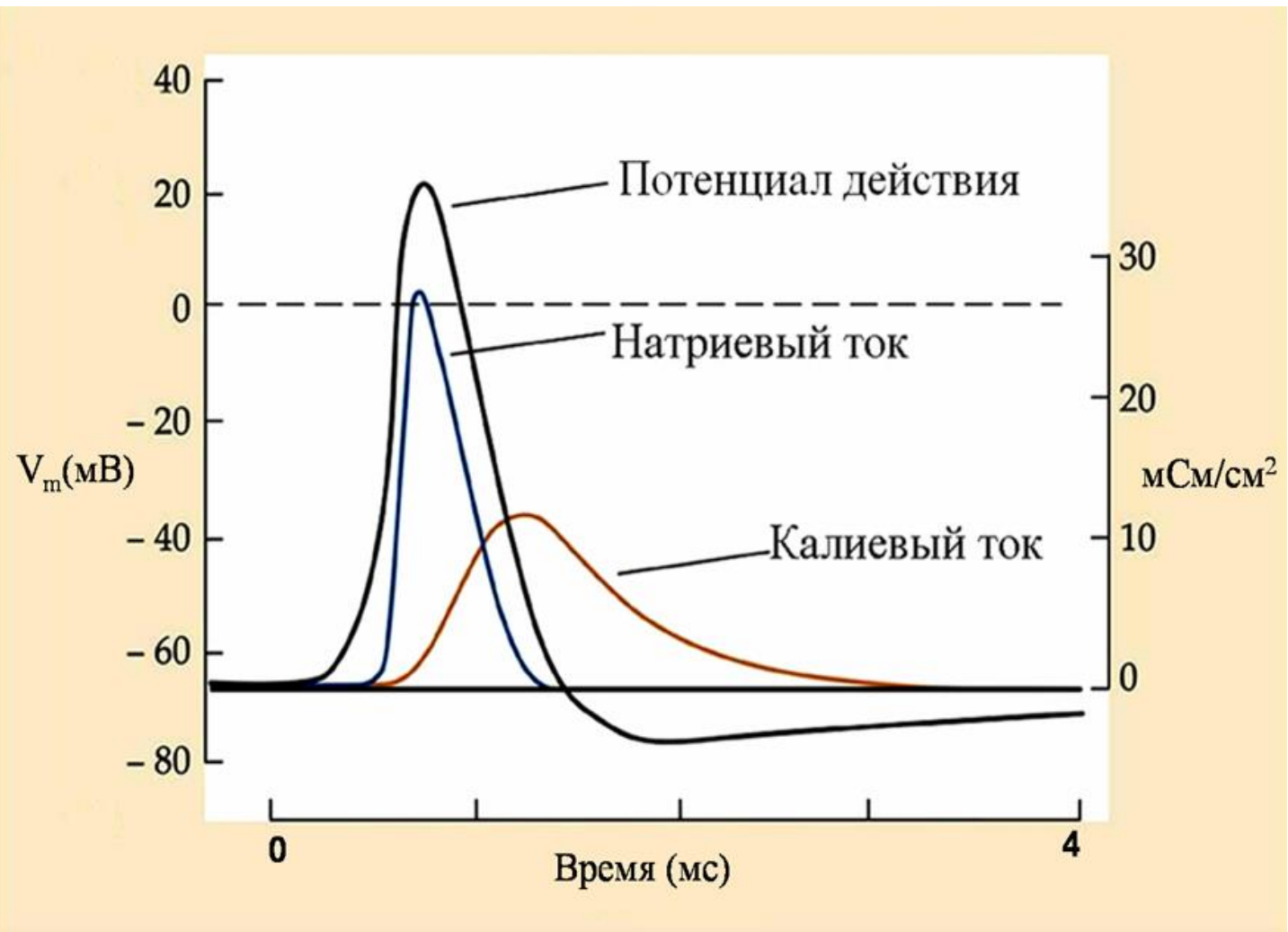
Каналы калиевые **медленные**

- Активируются в ответ на деполяризацию мембраны - открываются также, как и натриевые, **но позже**, во время **спада потенциала действия**, что позволяет ионам калия дополнительно выходить из клетки, тем самым препятствуя действию деполяризующего стимула и возвращая мембранный потенциал к уровню равновесного потенциала калия.
- Натриевые каналы при таком потенциале выводятся из состояния инактивации.
- Кроме того, прекращается и выход из клетки дополнительного калия, так как реполяризация мембраны приводит к тому, что медленные калиевые потенциал-зависимые каналы опять закрываются, **прежде, чем успеют инактивироваться**.

К⁺(калиевый) потенциал-зависимый канал - выпрямитель с задержкой (K_{dr}-каналы)

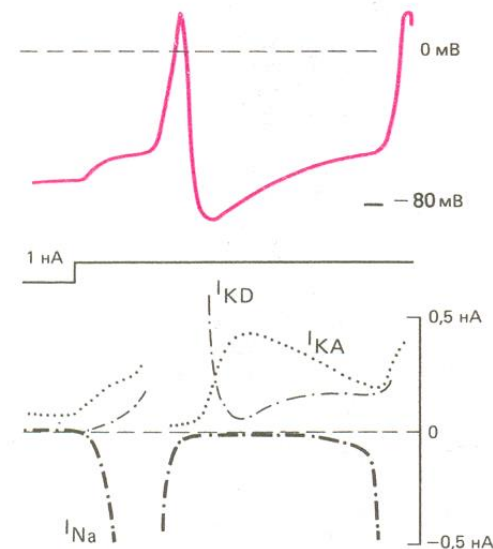
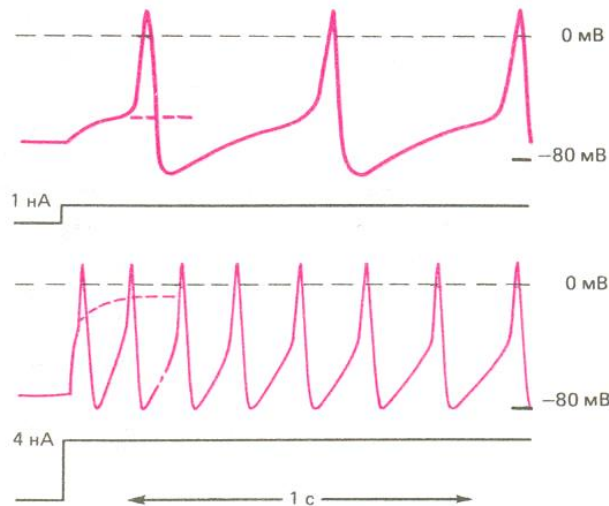
- Каналы получили свое название после исследований выходящего К-тока в гигантском аксоне кальмара (Hodgkin, Huxley, 1952), который активировался с задержкой при деполяризации, нарастал более медленно, чем Na-ток и поэтому был назван **ток задержанного выпрямления (delayed rectifier)**
- Проводимость от 1 до 150 pS;
- Расположение – цитоплазматическая мембрана, мембрана саркоплазматического ретикулума;
- Активируются при деполяризации и осуществляют реполяризацию мембраны во время потенциала действия;
- Скорость **инактивации низка** - от 100 мс до нескольких секунд;
- Блокаторы - **тетраэтиламмоний, 4-аминопиридин и Cs**

Изменение ионной проводимости мембраны возбудимых клеток при одиночном возбуждении



Механизм генерации импульсных разрядов при длительной деполяризации

- В ответ на стойкую деполяризацию определенной величины возбудимые клетки генерируют **разряды потенциалов действия**.
- Частота генерации ПД определяется **скоростью нарастания деполяризации** после достижения максимальной реполяризации мембраны после ПД
- Быстрая реполяризация обеспечивается нарастанием **K⁺-тока**, который начинается с **некоторой задержкой при деполяризации**.
- Такой **задержанный K⁺-ток** помогает генерировать ритмические ПД только в **ограниченном диапазоне деполяризаций**, поэтому частота возникающих ПД может изменяться только в небольших пределах.



Канал калиевый быстрый (K_A -каналы)

- Системы натриевых и медленных калиевых каналов недостаточно для того, чтобы частота разряда отражала интенсивность стимуляции - если сила частотной стимуляции клетки ниже порогового уровня, потенциал действия не возникнет, если же она превысит порог, то сразу начнется частая импульсация.
- Чтобы частота импульсации была пропорциональна величине стимула, необходимы **быстрые калиевые каналы (А-канал)**;
- В открытом состоянии они препятствуют действию деполяризующих стимулов и тормозят возникновение ПД, а открывание этих каналов регулируется таким образом, что они **снижают частоту разряда** при уровнях стимуляции, которые **лишь немного** выше порогового уровня;
- **Примеры:** **М-канал** (инактивируется АХ через мускариновые рецепторы) и **S-канал** (открыты в покое и инактивируются через серотониновые рецепторы)

Функции K_A -каналов

- регуляция повторной активности,
- определение латентного периода первого спайка,
- участие в реполяризации ПД.

K_A -каналы активируются и **инактивируются быстро**, функционируют в подпороговых для генерации ПД областях, открываясь кратковременно в ответ на небольшую деполяризацию при условии предварительной гиперполяризации мембраны. Поэтому K_A -каналы способны регулировать повторную активность низкой частоты

Механизм генерации импульсных разрядов при длительной деполяризации

- Кодирование деполяризации происходит в областях мембраны, которые содержат K^+ -каналы, проводящие **быстроинактивирующиеся токи** (I_{KA}), отличающиеся тем, что после его возникновения в результате деполяризации он вновь быстро инактивируется подобно Na^+ -току. После инактивации этот ток может снова активироваться только после кратковременной гиперполяризации мембраны. В это время I_{KA} предотвращает слишком быструю деполяризацию и таким образом снижает частоту импульсного разряда.