

# КАЛИЕВЫЕ КАНАЛЫ (K<sup>+</sup>) ВОЗБУДИМЫХ МЕМБРАН

*Кафедра нейротехнологий*

*Проф. Мухина И.В.*  
Лекция №5

# Содержание

1.  $K^+$ -каналы  $Ca^{2+}$ -активируемые
2.  $K^+$ -каналы рецепторуправляемые
3.  $K^+$ -каналы другие

## Классификация $K^+$ -каналов по механизмам активации:

1.  $K^+$ -каналы потенциалзависимые (медленно инактивирующиеся и быстро инактивирующиеся);
2.  $K^+$ -каналы  $Ca^{2+}$ -активируемые;
3.  $K^+$ -каналы рецепторуправляемые;
4.  $K^+$ -каналы другие.

1. Канал калиевый кальций ( $\text{Ca}^{2+}$ )-  
зависимый ( $\text{K}_{\text{Ca}}$ )

# Канал калиевый кальций ( $\text{Ca}^{2+}$ )-зависимый ( $\text{K}_{\text{Ca}}$ )

- Проводимость от 10 pS (каналы низкой проводимости) до 250 pS (каналы высокой проводимости), три подтипа (10, 30 и 200 pS)
- Открываются при **увеличении  $\text{Ca}^{2+}$**  от  $10^{-7}$  до  $10^{-5}\text{M}$ , так и при **деполяризации** мембраны при постоянной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ ;

- **Блокаторы**

ионы бария и хинин;

агонисты кальмодулина: кальмидазолиум трифторперазин,

галоперидол;

токсины скорпиона - харибдотоксин и ибериотоксин;

токсин пчелы - апамин и бреветоксин-В

# Классификация $K_{Ca}$ по скорости активации

- На основе биофизических и фармакологических свойств  $K_{Ca}$ -токи можно разделить на **быстрые** и **медленные** (Meir, Rahamimoff, 1999).
- **Быстрые  $K_{Ca}$ -токи** активируются в течение миллисекунд, участвуют в **реполяризации** ПД и селективно блокируются харибдотоксином.
- **Медленные  $K_{Ca}$ -токи** активируются с задержкой в несколько десятков миллисекунд, вносят вклад в **следовую гиперполяризацию** ПД и блокируются апамином.

# Классификация $K_{Ca}$ по проводимости

1.  $K_{Ca}$ -каналы большой проводимости;
  2.  $K_{Ca}$ -каналы малой проводимости.
- $K_{Ca}$ -каналы **большой проводимости** (BK-каналы) более 200 пСм, блокируются харибдотоксином и ТЭА. Изменения потенциала активируют  $K_{Ca}$ -каналы, что связано с наличием сенсора потенциала в **сегменте S4**. Т.е. BK-каналы **управляются как  $Ca$ , так и МП**, то есть являются молекулярными интеграторами электрических событий на плазматической мембране и активации систем внутриклеточных посредников.
  - Функции BK-каналов могут **модулироваться** целым рядом внутри и внеклеточных факторов, включая изменение их окислительно-восстановительного статуса. Оксид азота (NO), монооксид углерода (CO) и сероводород ( $H_2S$ ) модулируют активность данного типа каналов. Например,  $H_2S$  усиливает активность BK-каналов в культуре гипофизарных клеток GH3 крысы и этот эффект связан с восстанавливающим действием газа на каналный белок (Sitdikova, Weiger, Hermann, 2010).

- $K_{Ca}$ -каналы **малой проводимости** (SK-каналы) имеют проводимость менее 100 пСм и слабо чувствительны к ТЭА.

Открывают SK-каналы:

- концентрация ионов Са в пределах от 10 нМ до 100 мкМ;
- сдвиг МП до -30-40 мВ.



# Кальций-зависимые калиевые каналы 6T/1P

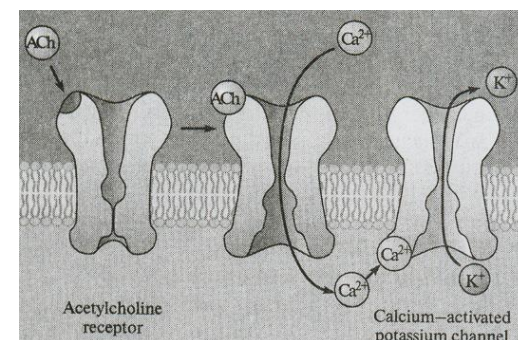
Подкласс	Функция	Блокаторы	Активаторы
<ul style="list-style-type: none"><li>•канал BK</li><li>•канал SK</li><li>•канал IK</li></ul>	активируется в ответ на повышение внутриклеточной концентрации кальция	<ul style="list-style-type: none"><li>•харибдотоксин</li><li>•ибериотоксин</li><li>•апамин</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•1-EBIO</li><li>•NS309</li><li>•CyPPA</li></ul>

# Модуляция $K_{Ca}$

- Активность  $K_{Ca}$ -каналов может **модулироваться** как **фосфорилированием**, так и **дефосфорилированием**.
- Вероятность открытия  $K_{Ca}$ -каналов зависит от концентрации **АТФ** с внутриклеточной стороны мембраны.
- Добавление каталитической субъединицы **протеинкиназы А** увеличивает активность  $K_{Ca}$ -каналов синапсом мозга крысы.
- Некоторые клинически используемые препараты блокируют  $K_{Ca}$ -каналы. Это - аминогликозидные **антибиотики**, антималярийный препарат сульфат **хинина**.

- $K_{Ca}$ -каналы играют определенную роль при **ритмической** активности. Во время высокочастотной стимуляции происходит значительное увеличение внутриклеточного кальция и, как следствие, **усиление  $K_{Ca}$ -тока**.
- $K_{Ca}$ -каналы участвуют в ограничении **пачечной** активности нервных окончаний и **регуляции интервалов между пачками ПД**.

Во время **длительного стимула** наблюдается **снижение ритма высокочастотных разрядов ПД** и их полное прекращение с возобновлением через некоторое время. В результате разряды приобретают форму отдельных всплеск. В этом случае участвуют **Са-активируемые К-каналы**.



Во время ПД в клетку поступает Са, увеличивая внутриклеточную концентрацию. Повышение концентрации активирует Са-активируемые К-каналы. Благодаря этому усиливается реполяризация, что приводит к прекращению разряда импульсов. Затем Са возвращается к норме с помощью различных транспортных процессов и разряд начинается снова.

Активация  $K_{Ca}$ -каналов может вызывать **ре- и гиперполяризацию мембраны**, ограничивать  $Ca$ -вход в **пресинаптическое окончание** и, таким образом, уменьшать секрецию медиатора.

В пресинаптических структурах  $K_{Ca}$ -каналы расположены в **активных зонах - вблизи  $Ca$ -каналов**.

## **2. Канал калиевый рецепторуправляемый (КСНА)**

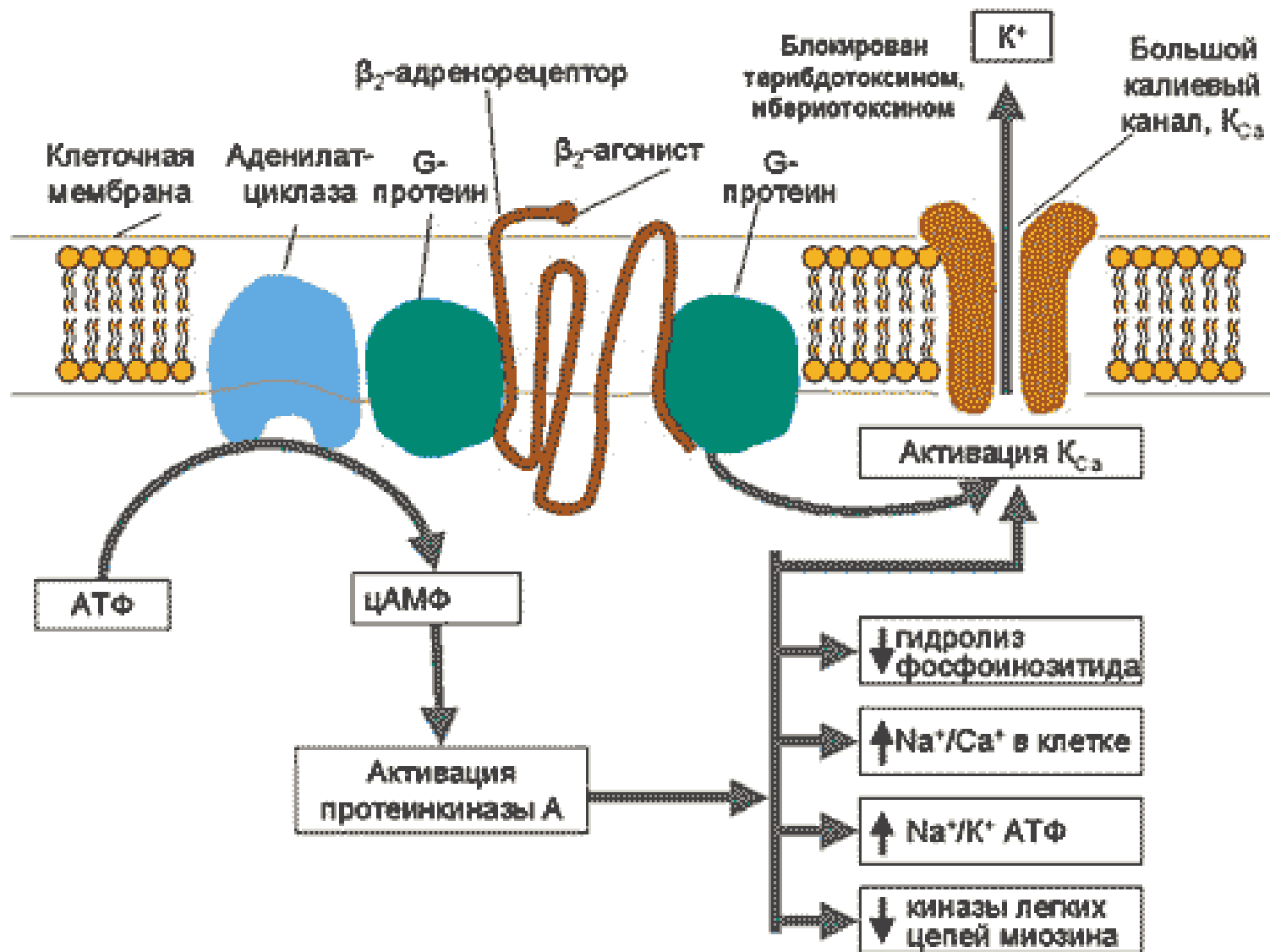
# Канал калиевый рецепторуправляемый (КСНА)

- Рецепторуправляемые  $K^+$ -каналы могут **как активироваться** агонистами (например, бета-агонистами, соматостатином, агонистами мускариновых и аденозиновых рецепторов), так и **ингибироваться агонистами** (например, через мускариновые, брадикининовые, серотониновые рецепторы, а также через рецепторы ГАМК<sub>B</sub>, альфа<sub>2</sub>A-адренергические, опиоидные и гонадолиберина);
- Во всех случаях в регуляции каналов участвуют **G-белки**.

## Функция канала может регулироваться за счет межбелковых взаимодействий

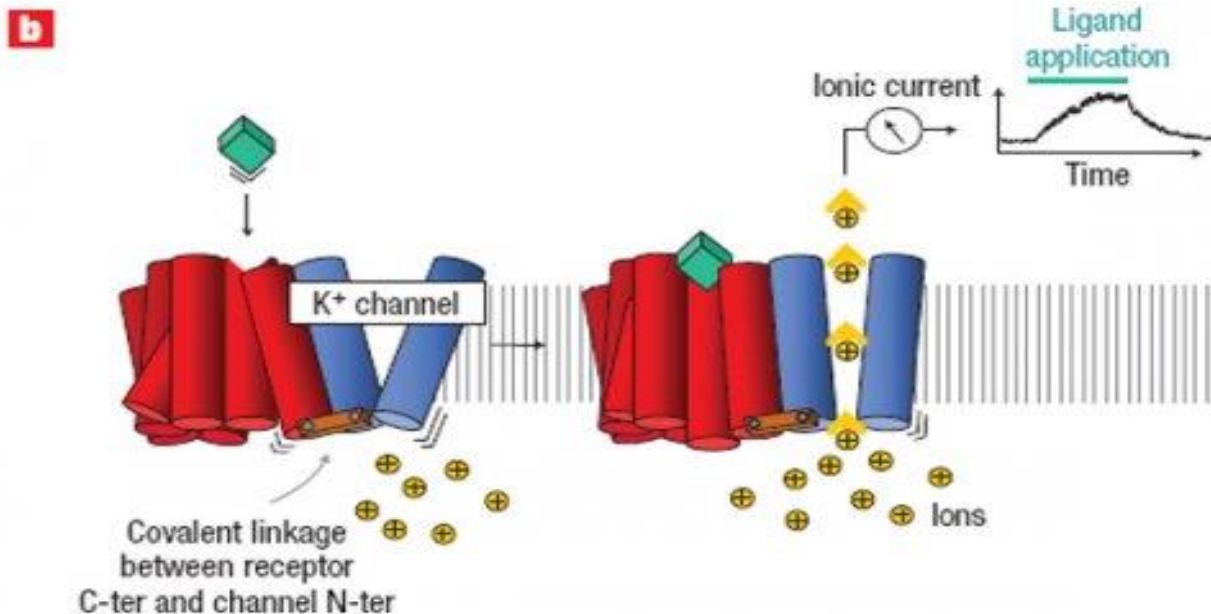
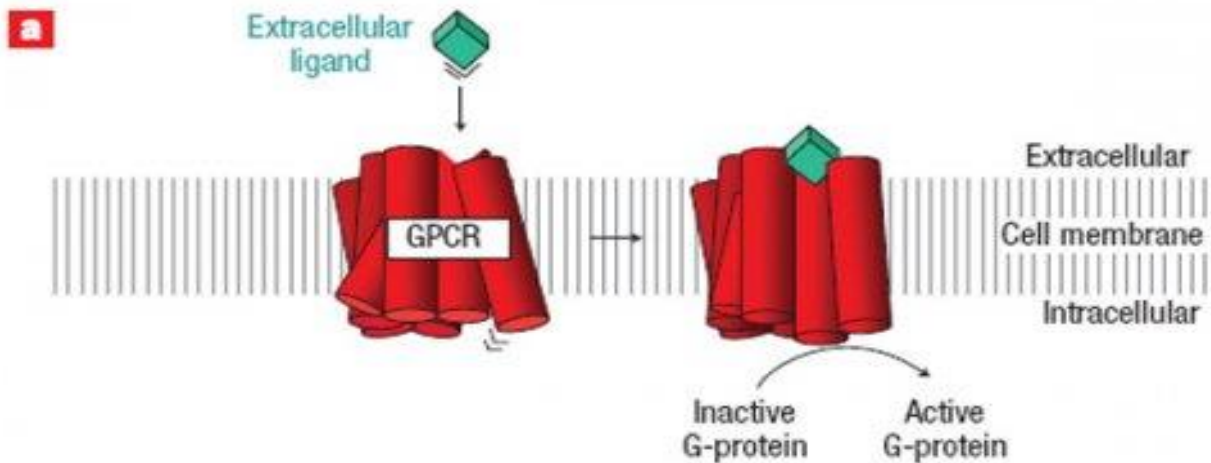
Имеется множество примеров регуляции каналов с помощью путей передачи сигналов, таких как регуляция Kir3 с помощью **G-protein-coupled рецепторов** и регуляция Kv1.5 с помощью **Src и tyrosine kinase рецепторов**.

Сходным образом, Kv4 фосфорилируется с помощью **mitogen-activated protein kinase** и регулируется с помощью белка, известного как KchIP, который усиливает скорость его инактивации и восстановления.



Молекулярные механизмы, участвующие в бронходилатационном эффекте  $\beta_2$ -агонистов.  $K_{Ca}$  - **большой кальцийактивируемый калиевый канал**; АТФ - аденозинтрифосфат; цАМФ - циклический аденозин-3,5-монофосфат





Принцип работы **химерного рецептора, связанного с ионным каналом**.

А. Природный трансмембранный GPCR связывает лиганд снаружи клетки, и это приводит к изменению его конформации и активации G-белка внутри клетки.

В. В созданном ICCR связывание лиганда приводит к точно таким же изменениям в рецепторе, однако теперь благодаря этому открывается калиевый канал

### 3. Другие калиевые каналы

## Другие калиевые каналы

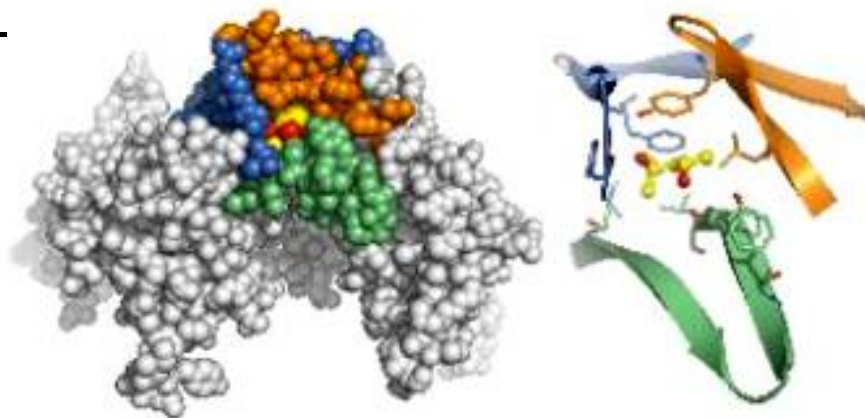
1. **АТФ-чувствительные каналы** (проводимость - 20-200 pS). Внутриклеточный АТФ ингибирует, а низкое соотношение концентраций АТФ/АДФ открывает каналы, активность их зависит также от градиента рН снаружи и внутри клетки, очень слабо - от мембранного потенциала);
2. **Na-активируемые K-каналы** (проводимость - 200 pS, выход  $K^+$  возрастает при повышении концентрации  $Na^+$  выше 20 мМ, нечувствительны к потенциалу, АТФ и Са);
3. **K-каналы, чувствительные к изменению объема клетки** (проводимость - 16-40 pS, открываются при набухании клетки вследствие высокого осмотического давления);
4. **АТФ- и Са- зависимые K-каналы** (проводимость - 5-20 pS, нечувствительны к мембранному потенциалу, обнаружены только в гладкомышечных клетках).

## АТФ-зависимые К-каналы ( $K_{ATP}$ каналы)

- Нечувствительные к МП и управляемые цитозольной АТФ.
- Проводимость 52.5 пСм,
- внутриклеточная **АТФ** в концентрации 1 мМ **ингибирует**, а Mg-АДФ в той же концентрации увеличивает активность каналов.
- Вероятность открытия каналов не зависит от внутриклеточного кальция и блокируется 100 мкМ толбудамида.
- Активность каналов блокируется ТЭА в высоких концентрациях и глибенкламидом.
- К активаторам каналов относятся кромакалим и диазоксид.
- Обнаружено также, что некоторые мембранные фосфолипиды связываются с  $K_{ATP}$ -каналами, что приводит к увеличению вероятности их открытия и уменьшению чувствительности к АТФ.
- $K_{ATP}$ -каналы вовлекаются в поддержание МП покоя, когда содержание энергии в клетке снижено, например, при ишемии, гипоксии, гипогликемии.

- Канал формируется из АТФ-связывающего белка - рецептора сульфониуреа (SUR) и K-канала входящего выпрямления (Kir 6.1 или Kir 6.2).
- SUR состоит из 17 трансмембранных сегментов и 2 нуклеотид-связывающих участков.
- Функционально  $K_{\text{АТФ}}$ -канал представляет собой гетерооктамер, состоящий из Kir 6.x и SUR субъединиц в стoихиометрии 1 : 1.
- Четыре Kir 6.x образуют пору, определяют проводимость канала и блокируются ионами Mg и полиаминами.
- Четыре SUR группируются симметрично вокруг центральной поры и являются регуляторными

**Этиловый спирт** связывается с калиевыми каналами **GIRK** (GPCR-регулируемые ( $K_{ir}3.x$ )) нейронов, способствуя их открытию, что снижает активность клеток. Каналы **GIRK** обнаружены в различных нейронах, они могут опосредованно (рецепторно) активироваться ацетилхолином, норадреналином, допамином, опиатами и др.



Структура калиевого канала **GIRK** и его участка, с которым связывается молекула **этанола** (окрашена в красный и желтый цвета)

- Наибольшее значение имеет действие алкоголя на калиевые каналы **KCNA**, связанные с рецепторами **GABA<sub>B</sub>**. Предыдущие исследования объясняли эффект этанола именно взаимодействием с **GABA<sub>B</sub>**-рецепторами в областях мозга, ответственных за формирование памяти, принятие решений и импульсивное поведение, а также за судорожную активность медиаторами ("сигнальными молекулами").

- K<sup>+</sup> каналы обнаруживаются в основном в плазматических мембранах, но в целом **они не случайно** распределены по клеточной поверхности, образуют **кластеры**.
- Например, некоторые K<sup>+</sup> каналы несут последовательности, которые позволяют им ассоциироваться с поддерживающими (scaffolding) белками, конкурируя за белок-взаимодействующие последовательности, такие как **PDZ домены** (PSD95-NMDARs).
- Это свойство делает возможным механизм кластрирования каналов **в специфических областях нейрона**, напр., обеспечивая ко-локализацию в пресинаптических окончаниях калиевых Ca<sup>2+</sup>-активируемых каналов.