

**Ca²⁺-каналы в возбудимых
мембранах. Роль Ca²⁺-транспорта
в возбудимых клетках
(продолжение)**

Кафедра нейротехнологий

проф. Мухина И.В.

Лекция №12

2024

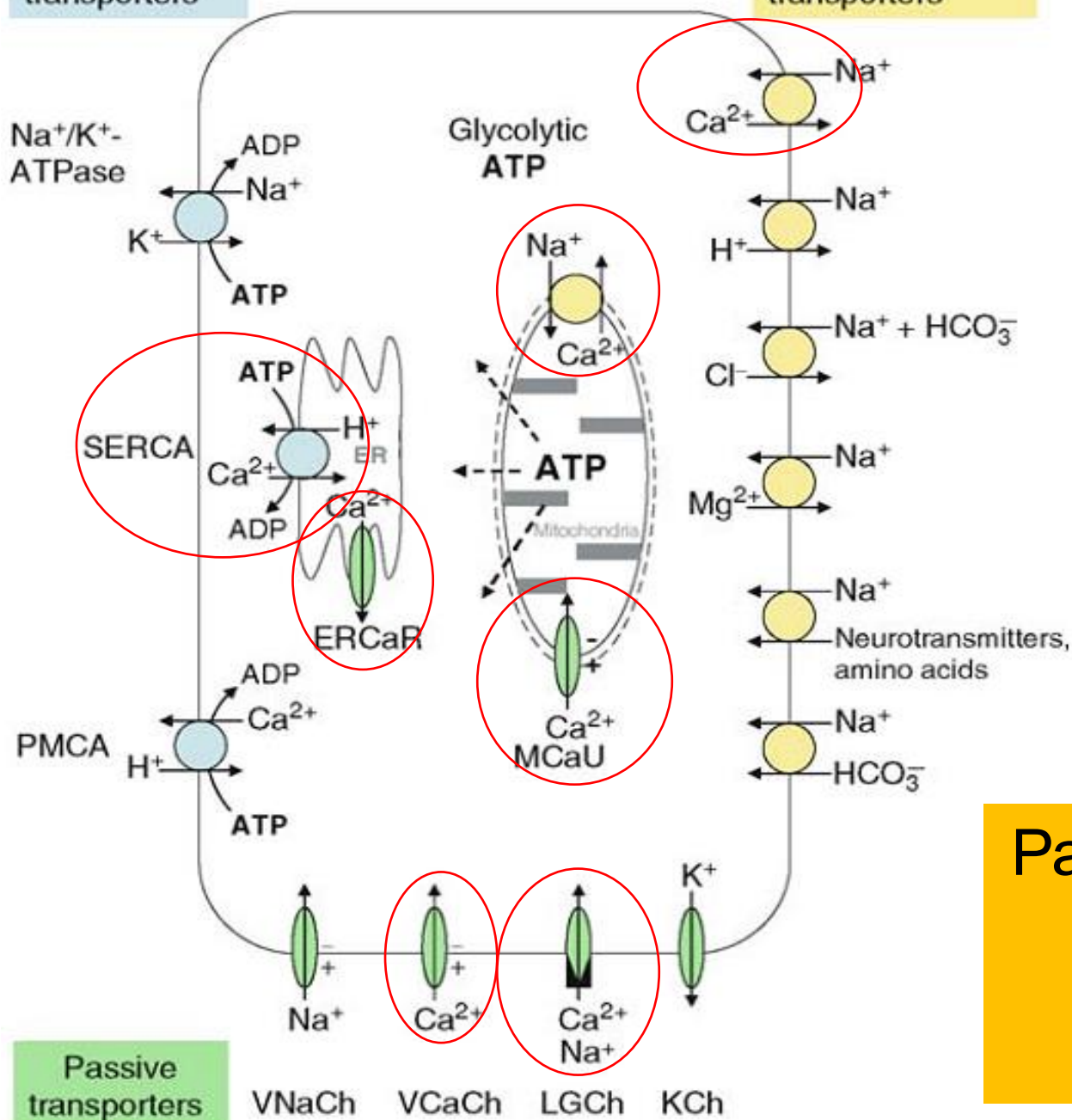
Содержание

1. Пути Ca^{2+} -транспорта в возбудимых клетках
2. Роль Ca^{2+} -транспорта в невозбудимых клетках
ЦНС

1. Пути Ca^{2+} -транспорта в возбудимых клетках

Primary active transporters

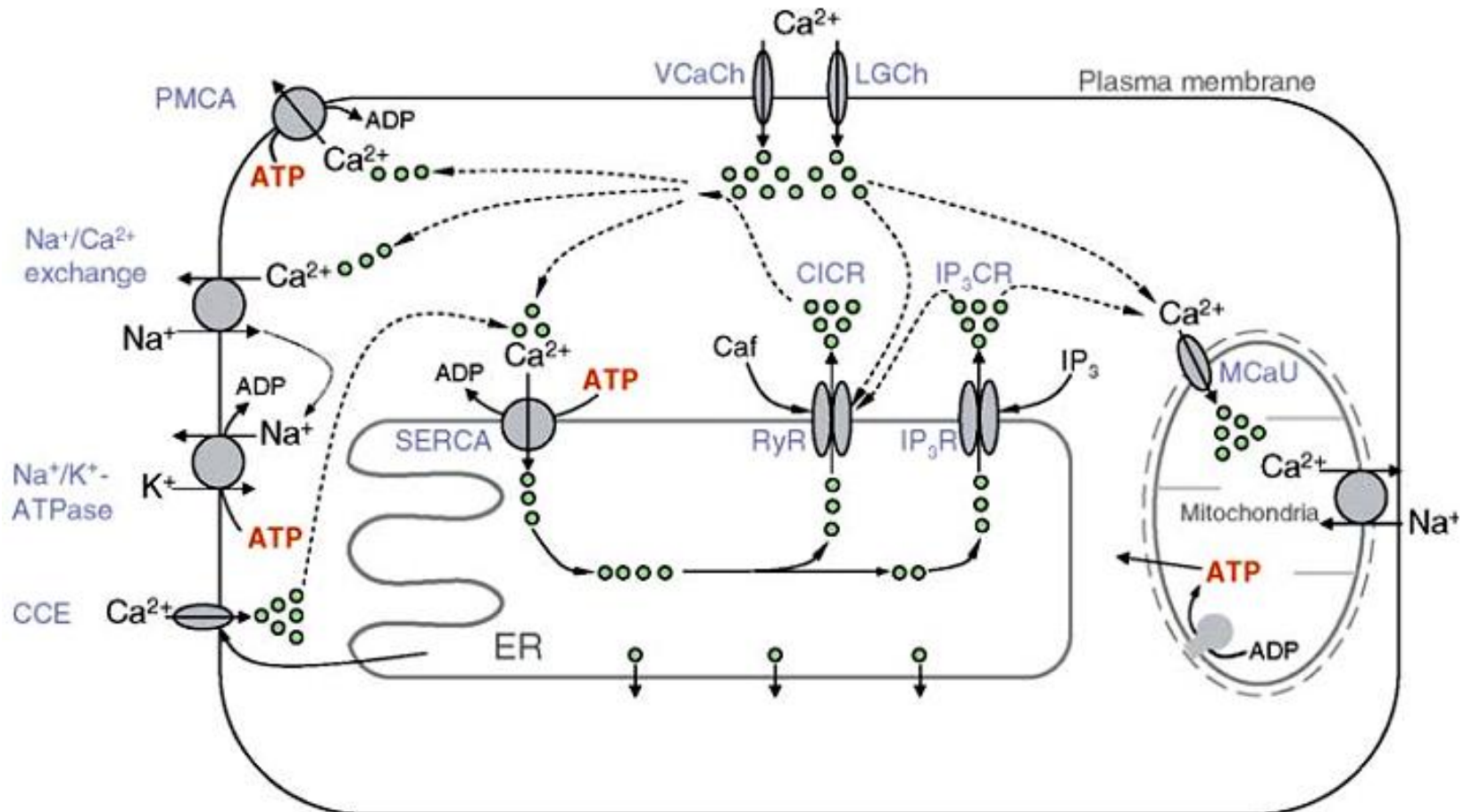
Secondary active transporters



Различные виды
транспорта
ионов

Различная роль кальциевых сигналов – различные пути увеличения внутриклеточного кальция

(через различные каналы и переносчики)

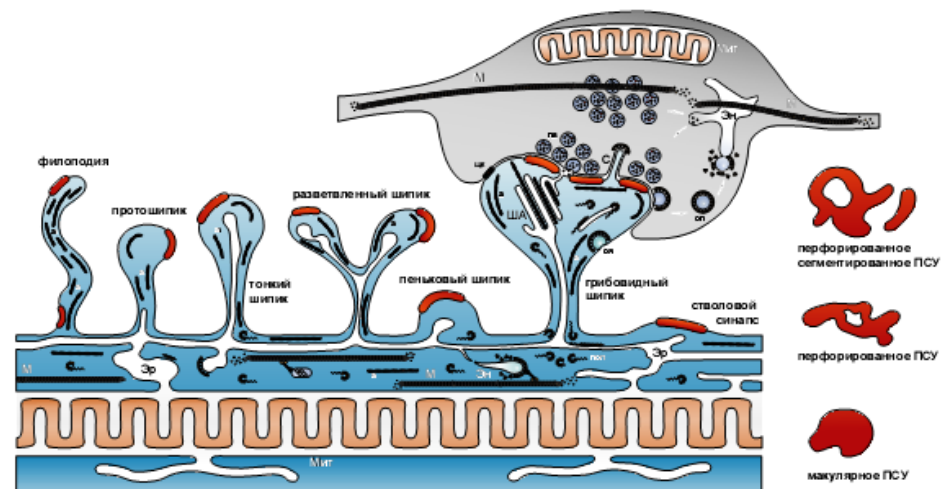


Механизм элиминации кальция

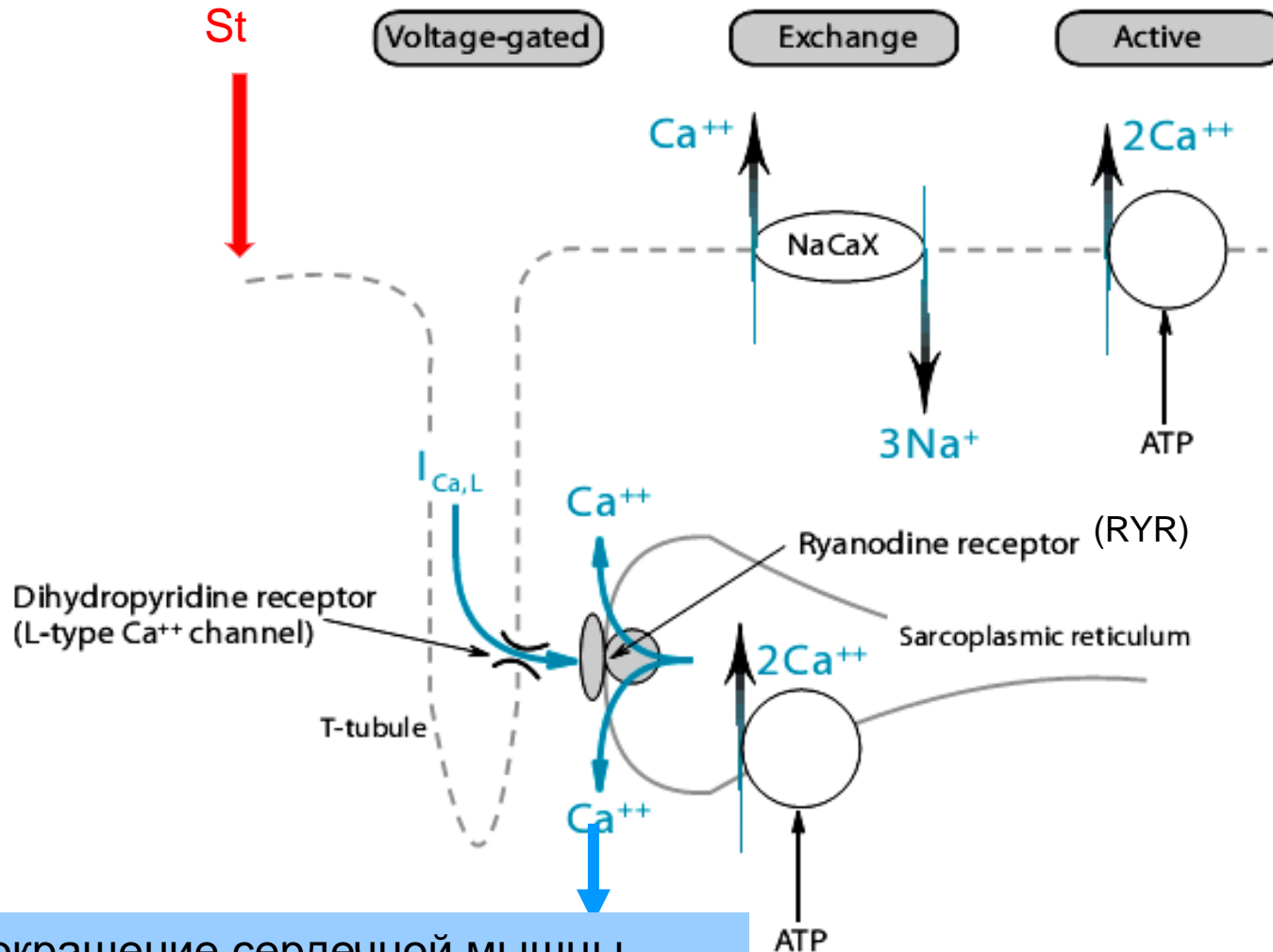
- В покое в цитоплазме - 100 nM.
- plasmamembrane Ca^{2+} ATPase, PMCA;
- smooth endoplasmic reticulum Ca ATPase, SERCA;
- $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ exchanger;
- Ca^{2+} binding proteins. В апикальных дендритных шипиках емкость 25:1, в теле клетки и дендритах 100:1.

1. Постсинаптический кальциевый сигнал в шипиках:

- Активирует LTP и LTD;
- Активирует структурную пластичность шипиков;
- Активирует транскрипционную программу;
- Активирует цитотоксичность.

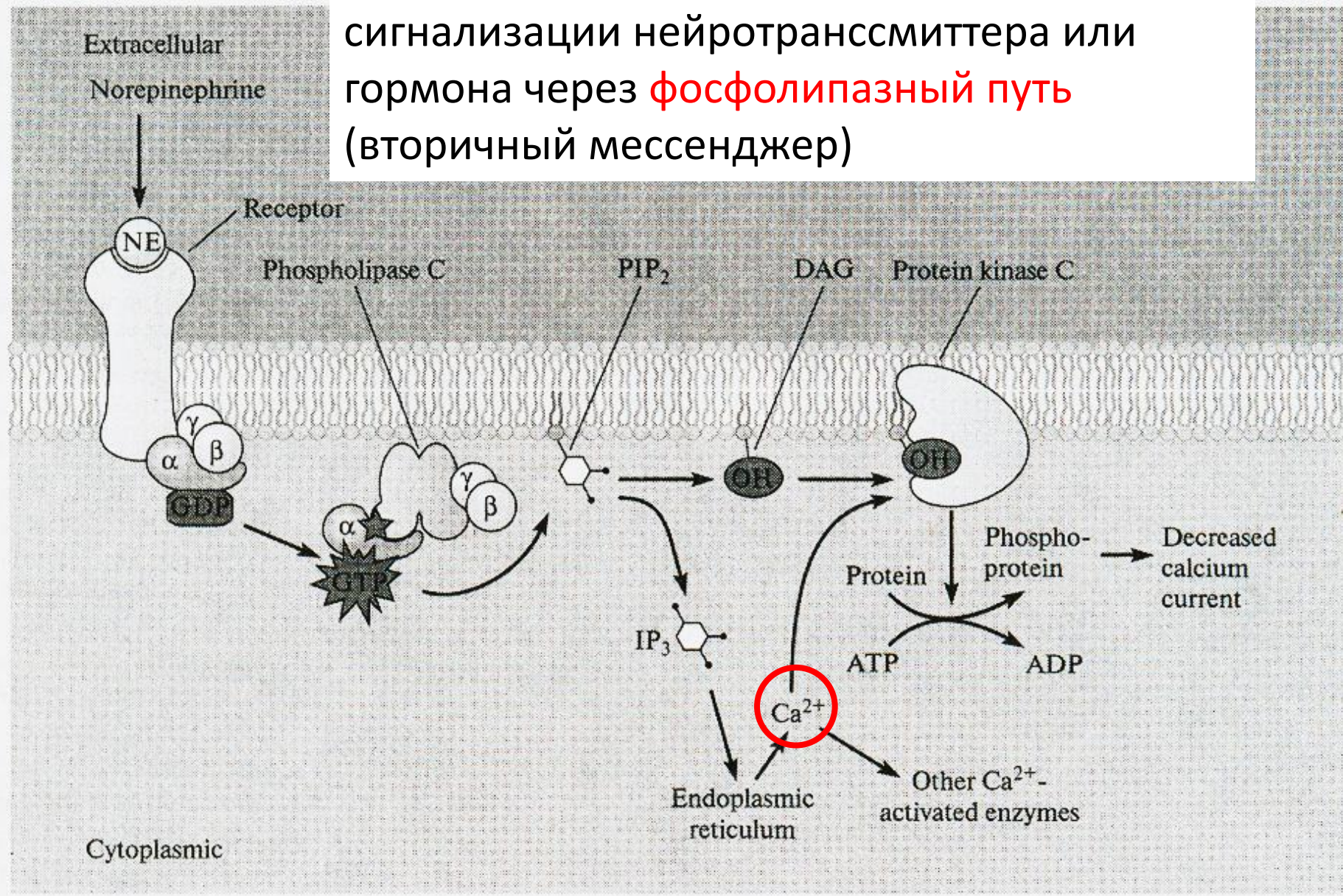


2. Электро-механическое сопряжение в сердечной мышце

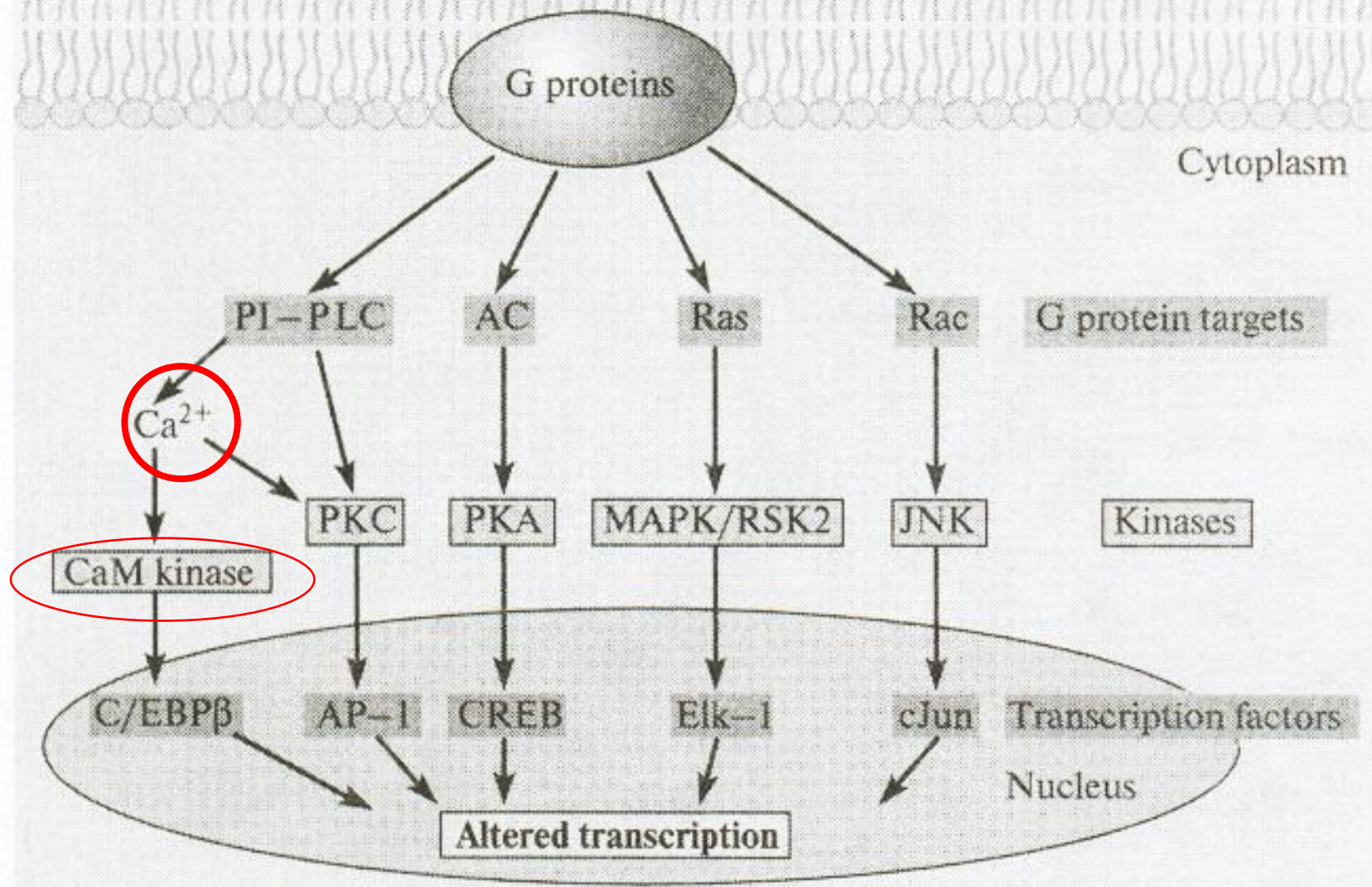


Сокращение сердечной мышцы

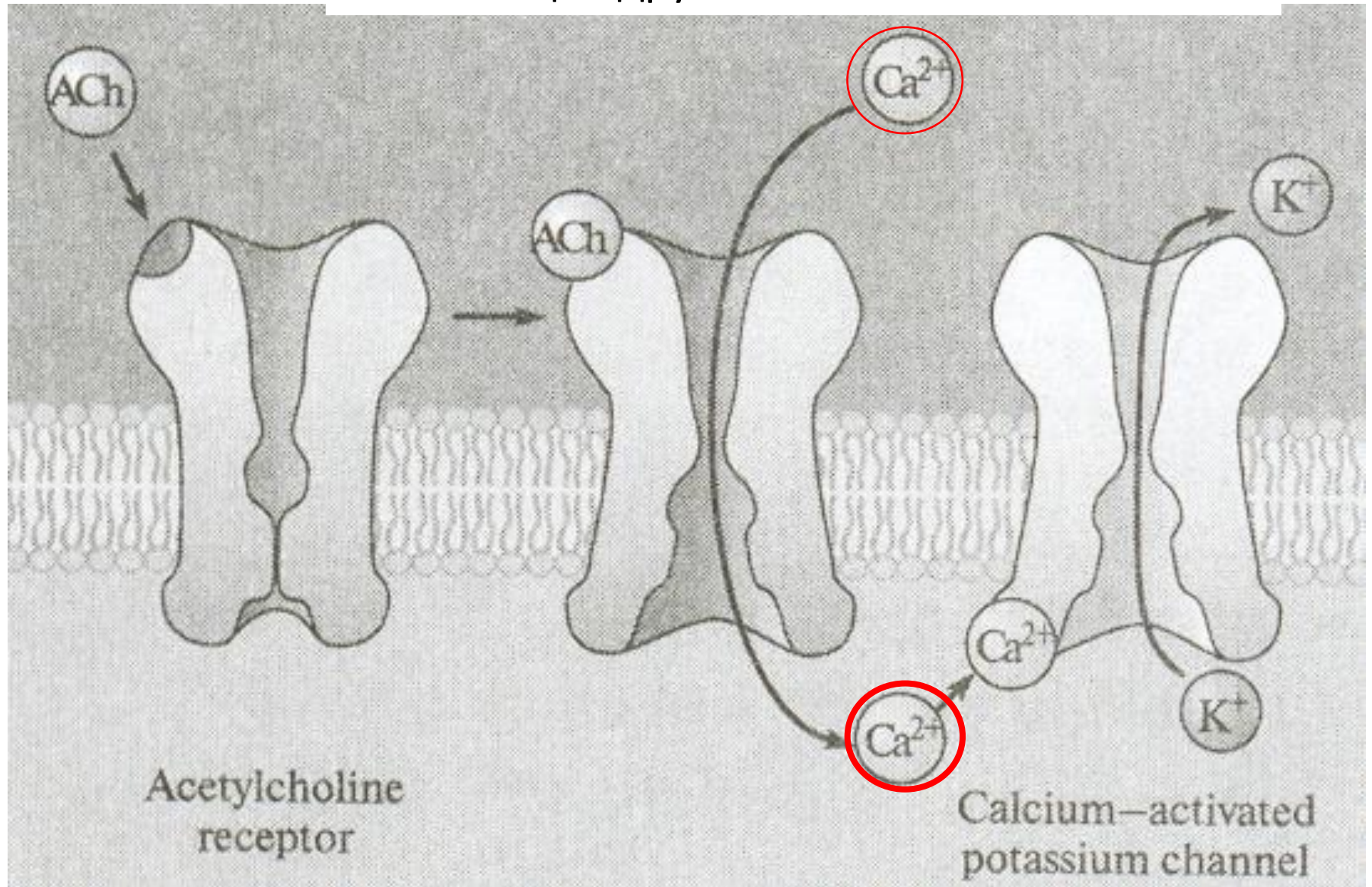
3. Обеспечивает передачу внутриклеточной сигнализации нейротрансммиттера или гормона через **фосфолипазный путь** (вторичный мессенджер)



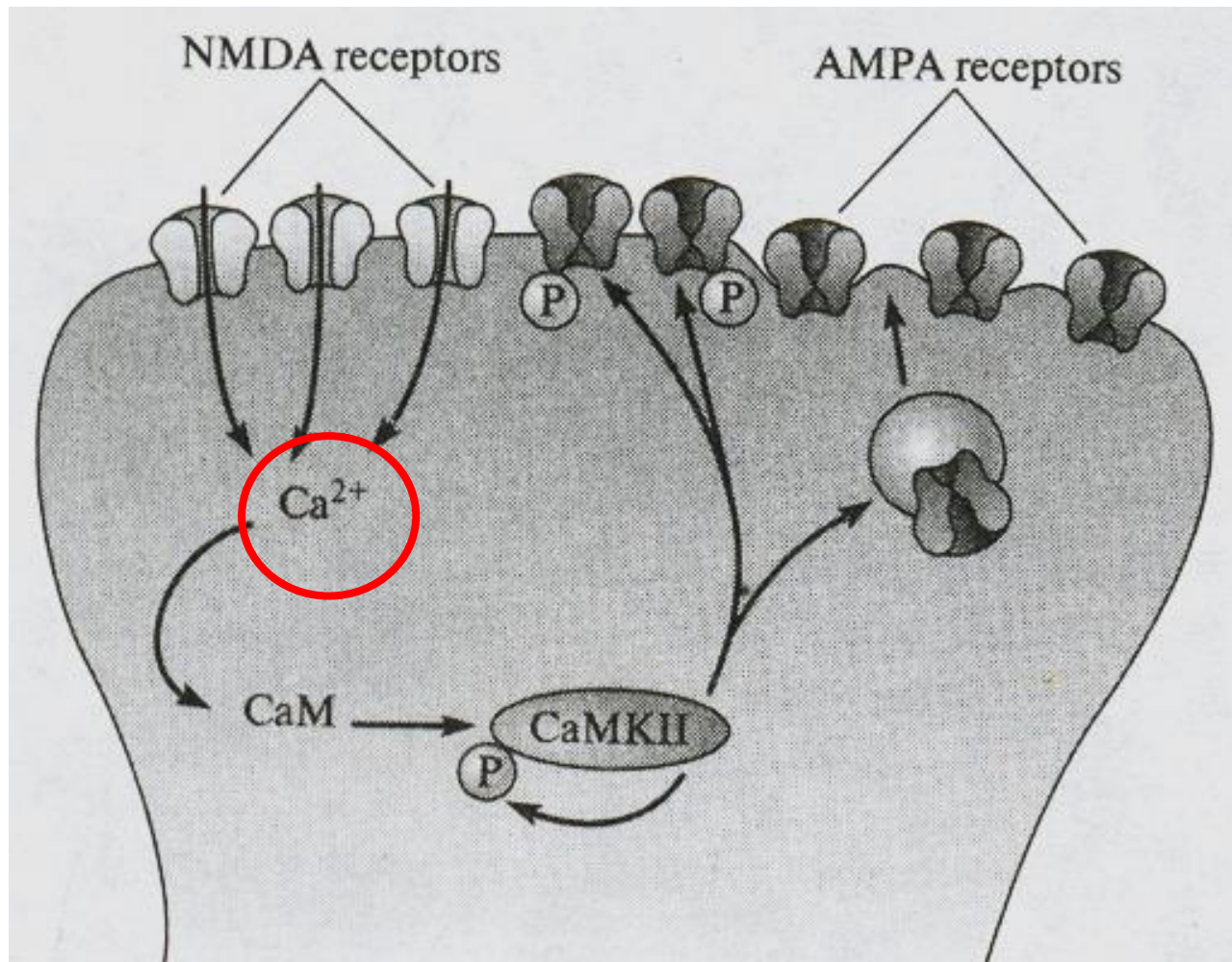
4. Активация через CaM киназу (вторичный мессенджер) транскрипционных факторов



5. Активация других ионных каналов



6. Активация молчащих постсинаптических глутаматных рецепторов в ЦНС



Основные классы **постсинаптических** кальциевых сигналов:

1. Back-propagating action potentials (bAPs) Ca-transients;
2. Synaptically-evoked Ca-transients

1. Back-propagating action potentials (bAPs) Ca-transients

- Открывает потенциалзависимые кальциевые каналы (VSCCs);
- Амплитуда, кинетика и дистанция зависит от вида нейрона и от вида потенциалзависимых кальциевых каналов, которые по-разному экспрессируются в различных компартментах клетки;
- Продолжительность очень короткая – 1 мс

2. Synaptically-evoked Ca-transients

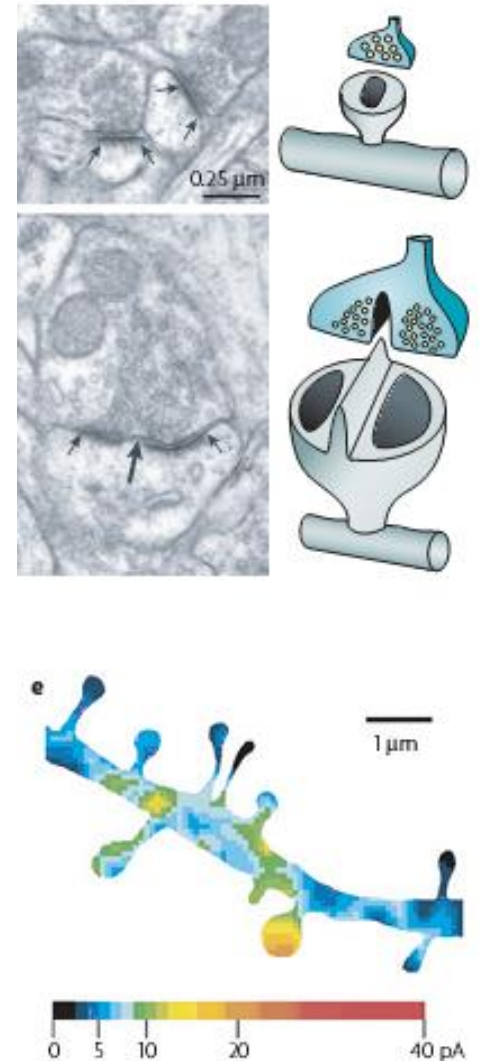
- Рецепторы:
 1. NMDARs ~100 мс, зависит от Mg, K_{Ca} каналов, потенциал-зависимых Na and Ca каналов, обеспечивает минимальный прирост в покое 1 мкМ;
 2. AMPARs;
 3. Kainate-type glutamate receptors (KRs);
 4. mGluRs (G-protein coupled receptors (GPCRs))

Особенности кальциевого сигналинга в пирамидных нейронах

- Основное место – шипик дендрита.
- Является результатом работы в основном NMDARs (NR1 and NR2 subunits - NR2A or NR2B)
- Не основной – AMPARs, VSCCs (L-, R-types), ЭПР (в дендритах и шипиках RyRs - Ca-induced Ca^{2+} release (CICR), в дендритах IP3Rs).
- Ca^{2+} вход через R-type VSCCs активирует SK-type K_{Ca} каналы, которые реполяризуют шипик и сокращают Ca^{2+} вход через NMDARs.

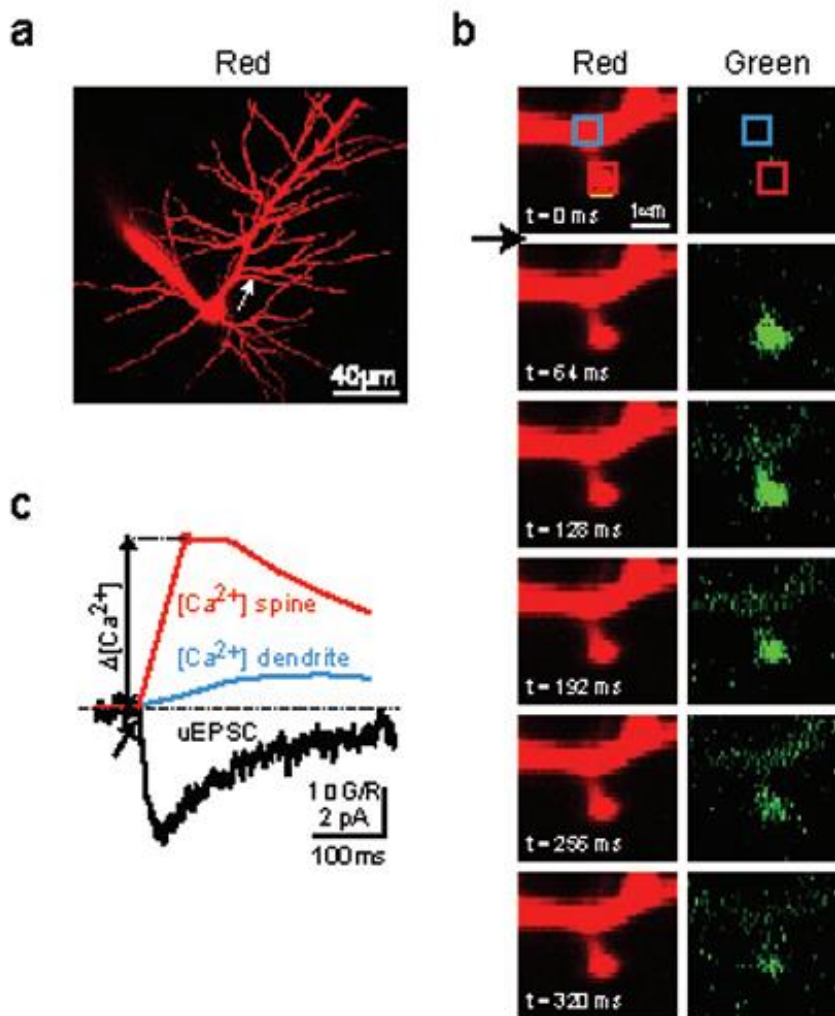
Локализация Ca^{2+} сигналов

- В шипиках возникновение Ca^{2+} сигналов ограничено затрудненной диффузией Ca^{2+} через тонкие шейки шипиков;
- Вне шипика в дендритах Ca^{2+} сигнал зависит от буферной емкости дендрита и механизмов уборки кальция.



Динамика кальция в шипиках дендритов нейронов зависит от:

- свойств хранилищ кальция;
- концентрации и аффинности кальциевых буферов;
- эффективности кальциевой элиминации (уборки);
- локальной морфологии шипика и дендрита.



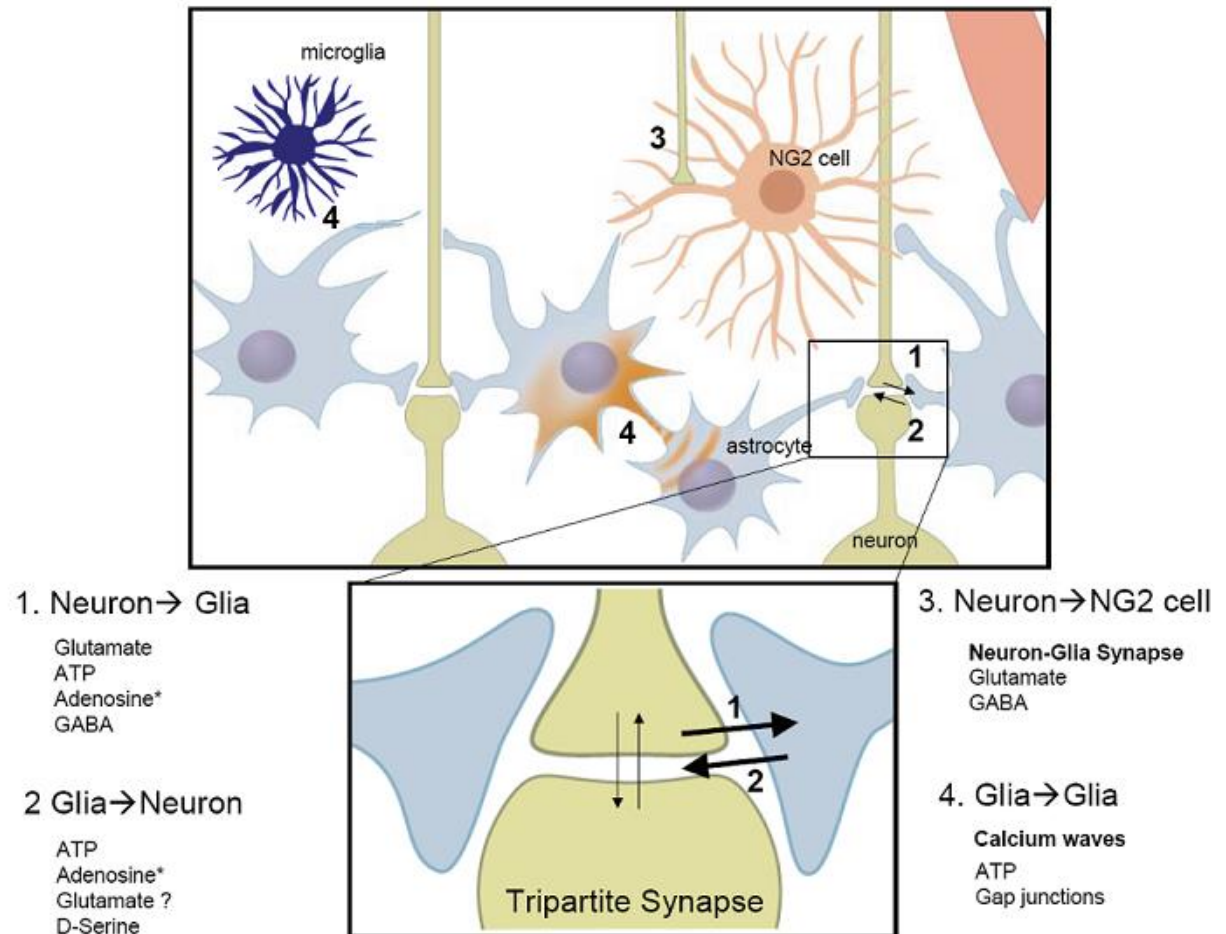
2. Роль Ca^{2+} -транспорта в невозбудимых клетках ЦНС

Синапсы между нейронами и глией

- NG2- positive oligodendrocyte progenitor cells (NG2 cells)



1. AMPARs
2. GABAR(A)



Глия-глиальные связи

- Кальциевые волны распространяются со скоростью 100 $\mu\text{m}/\text{sec}$ и на дистанцию от 100 μm
- Внутриклеточная кальциевая волна начинается с активации **G-coupled receptors**, затем **фосфолипазы C**, и продукции вторичного мессенджера **IP3**, который запускает выброс Ca^{2+} из ЭПР.
- Волны возникают спонтанно, но могут быть потенцированы посредством механической, электрической и химической стимуляции.

Механизмы внеклеточной передачи Са волны между астроцитами

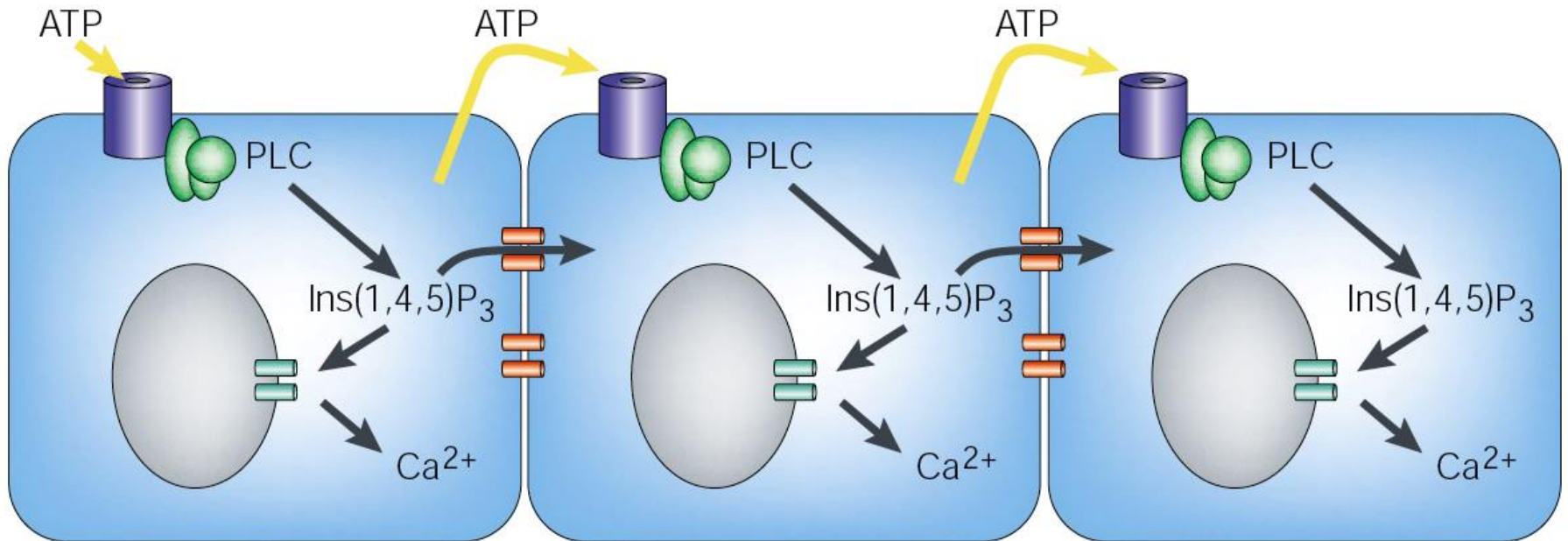
- Возможные механизмы включают кальцийзависимый экзоцитоз и высвобождение АТФ через гемиканалы коннексина;
 - То, что астроциты организованы в отдельные неперекрывающиеся домены, предполагает существование локальных астроцитарных сетей
1. Астроцитарные волны связаны с ишемией и травмой;
 2. Важной функцией быстрой межклеточной связи между группами астроцитов может быть модуляция и координация активности нейронных цепей;
 3. Астроцитарная кальциевая сигнализация также имеет важные последствия для сосудистой системы головного мозга и может регулировать кровоток в кровеносных сосудах.

Глия-нейронный сигналинг в синапсе

Активированная глия может высвобождать нейроактивные молекулы, в том числе:

- АТФ,
- глутамат,
- воспалительные цитокины,
- вазоактивные молекулы,
- D-серин, который может сигнализировать обратно на пре - и постсинаптические терминали для модуляции синаптической активности и функции.

Внутриклеточные кальциевые волны. Механизм



Speed: $\sim 20 \mu\text{m/s}$

Range: a few hundred μm

Time scale: seconds to minutes

О Ca потенциалзависимых каналах в астроцитах...

Выявлены потенциалзависимые натрий-калиевые и кальциевые каналы (Hamill O.P. et al., 1981).

Эти каналы, по-видимому, проводят **слабые ионные** токи, которые выявляются при изучении **астроцитов в культуре** ткани.

Исследование, по мнению автора, необходимо проводить на отдельных клетках, так как выявление столь слабых токов в условиях изучения глии в целом их просто маскирует.

Роль разнообразных ионных каналов астроцитов до настоящего времени составляет интерес исследователей.

*J Mol Neurosci. 2016 Oct;60(2):205-13. doi: 10.1007/s12031-016-0803-y. Epub 2016 Aug 6.
Regulation and the Mechanism of Estrogen on Cav1.2 Gene in Rat-Cultured Cortical Astrocytes.
He L, Hu XT, Lai YJ, Long Y, Liu L, Zhu BL, Chen GJ.*

- *L-type calcium channel (LTCC) gene Cav1.2 is believed to play an important role in the alteration of Ca(2+) homeostasis in brain astrocytes*

J Mol Neurosci. 2016 Oct;60(2):205-13. doi:
10.1007/s12031-016-0803-y. Epub 2016 Aug 6.

Regulation and the Mechanism of Estrogen on
Cav1.2 Gene in Rat-Cultured Cortical Astrocytes.

He L, Hu XT, Lai YJ, Long Y, Liu L, Zhu BL, Chen GJ.

- L-type calcium channel (LTCC) gene Cav1.2 is believed to play an important role in the alteration of Ca(2+) homeostasis in brain astrocytes