

## АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА. ФИЗИОЛОГИЯ



УДК 612.398.145.3

DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.4\(120\).5-12](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.4(120).5-12)МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ КАНАЛОВ  
ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ

Е.И.Бонь, Н.Е.Максимович

MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF DIFFERENT TYPES OF CHANNELS  
OF CYTOPLASMATIC MEMBRANE

E.I.Bon, N.Ye.Maksimovich

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь, asphodela@list.ru*

Каналы цитоплазматической мембраны — это крупные белки, образующие центральную водную пору, которая сообщает наружную и внутреннюю среду клетки, пронизывая клеточную мембрану. Они выполняют целый ряд функций. Обеспечивая транспорт ионов и воды через мембрану, внутриклеточную концентрацию ионов кальция, каналы регулируют pH и объем клетки. Часто являясь рецепторами, они включены в системную регуляцию функций отдельных клеток, органов и систем организма в целом. С каждым годом количество обнаруженных каналов цитоплазматической мембраны увеличивается, а количество их подтипов с учетом особенностей молекулярного строения и фармакологических свойств возрастает многократно, что обуславливает необходимость формирования четкого представления о морфофункциональных особенностях различных их типов. Цель данного обзора — обобщение и систематизация данных литературы о морфофункциональных особенностях различных типов каналов цитоплазматической мембраны. С каждым годом возрастает количество врожденных заболеваний человека и животных, сопровождающихся каналопатиями. В связи с этим исследования в данном направлении приобретают в последнее время все большее теоретическое и прикладное значение, так как позволяют установить патогенетические основы развития и разработать направление лечения заболеваний, связанных с дефектами работы каналов цитоплазматических мембран.

**Ключевые слова:** каналы цитоплазматической мембраны, ионы, классификация

The channels of the cytoplasmic membrane are large proteins that form the central water pore, which communicates the external and internal environment of the cell, penetrating the cell membrane. They perform a number of functions. Providing the transport of ions and water through the membrane, the intracellular concentration of calcium ions, the channels regulate the pH and volume of the cell. Often being receptors, they are included in the systemic regulation of the functions of individual cells, organs, and systems of the whole organism. Every year, the number of detected channels of the cytoplasmic membrane increases, and the number of their subtypes, taking into account the molecular structure and pharmacological properties, increases many times, which necessitates the formation of a clear idea of the morphofunctional features of their various types. The purpose of this review is to generalize and systematize literature data on the morphofunctional features of various types of channels of the cytoplasmic membrane. The number of congenital diseases of humans and animals, accompanied by canalopathies, is increasing every year. In this regard, studies in this direction have recently acquired more and more theoretical and applied significance, since they make it possible to establish the pathogenetic foundations of development and to develop a direction for the treatment of diseases associated with defects in the functioning of cytoplasmic membrane channels.

**Keywords:** cytoplasmic membrane channels, ions, classification

## Введение

Каналы цитоплазматической мембраны — это крупные белки, образующие центральную водную пору, которая сообщает наружную и внутреннюю среду клетки, пронизывая клеточную мембрану. Они выполняют целый ряд функций. Обеспечивая транспорт ионов и воды через мембрану, внутриклеточную концентрацию ионов кальция, каналы регулируют pH и объем клетки. Часто являясь рецепторами, они включены в системную регуляцию функций отдельных клеток, органов и систем организма в целом.

Особое значение каналы имеют в возбудимых клетках. Они обеспечивают формирование мембранного потенциала (МП) покоя, возбудимость, а также активную или пассивную деполяризацию, инициируют выделение гормонов и сокращение мышечных волокон. Каналы принимают участие в процессах передачи информации с одной нервной клетки на другую, включая экзоцитоз синаптических везикул с выделением медиатора и его взаимодействие с рецепторами постсинаптической мембраны, обеспечивают тонкую настройку пре- и постсинаптической активности путем обратных связей и ретроградных

сигналов. Эти процессы лежат в основе сложнейших интегративных функций мозга, кратковременной и долговременной синаптической пластичности, участвуя в механизмах памяти. Через процессы трансдукции и возникновение рецепторных потенциалов ионные каналы принимают участие в восприятии сенсорной информации [1-4].

С каждым годом количество обнаруженных каналов цитоплазматической мембраны увеличивается, а количество их подтипов с учетом особенностей молекулярного строения и фармакологических свойств возрастает многократно [1,5], что обуславливает необходимость формирования четкого представления о морфофункциональных особенностях различных их типов.

Цель данного обзора — обобщение и систематизация данных литературы о морфофункциональных особенностях различных типов каналов цитоплазматической мембраны.

### Основные типы каналов цитоплазматической мембраны

Все каналы возбудимых клеток можно разделить на два основных типа. Первый тип — каналы покоя, которые спонтанно открываются и закрываются без внешних воздействий. Они важны для генерации МП покоя. Второй тип — так называемые воротные каналы — gate-каналы (gate — ворота). В покое эти каналы закрыты и могут открываться под действием тех или иных раздражителей, которые могут действовать непосредственно на канал или через систему вторичных посредников. Некоторые разновидности таких каналов принимают участие в генерации электрических сигналов возбудимых клеток, потенциалов действия (ПД), синаптических и рецепторных потенциалов.

По способу активации все известные ионные каналы можно разделить на несколько групп. Некоторые каналы специфически отвечают на физические изменения в клеточной мембране нейрона. Наиболее яркими представителями этой группы являются потенциал-активируемые каналы. Примерами являются чувствительные к потенциалу на мембране K-, Na-, Ca- каналы, которые отвечают за формирование ПД, открываясь при достижении определенного потенциала на мембране.

К группе каналов, активирующихся физическими изменениями, относятся механо-чувствительные каналы, реагирующие на механические воздействия (растяжение или деформацию клеточной мембраны).

Каналы цитоплазматической мембраны другой группы, лиганд-активируемые, открываются когда химические вещества активируют специальные рецепторные связывающие центры на молекуле канала. Такие каналы подразделяются на две подгруппы в зависимости от того, являются ли их рецепторные центры внутри- или внеклеточными [1,6-8].

### Строение и функциональные свойства различных типов каналов

#### Классификация каналов цитоплазматической мембраны

#### 1. Натриевые каналы.

#### 2. Калиевые каналы (K-каналы):

- потенциал-активируемые K-каналы (Kv-каналы);
- K-каналы задержанного выпрямления (Kdr-каналы);
- кальций-активируемые K-каналы (KCa-каналы);
- BK KCa-каналы;
- K-каналы аномального выпрямления (Kir-каналы);
- G-белок управляемые K-каналы (GIRK-каналы);
- АТФ-зависимые K-каналы (K<sub>ATP</sub>-каналы);
- K-каналы утечки.

#### 3. Кальциевые каналы (Ca-каналы):

- Ca-каналы плазматической мембраны;
- внутриклеточные Ca-каналы;
- Ca-каналы Ри-рецепторов;
- каналы рецептора инозитолтрифосфата (ИФ<sub>3</sub>-рецепторы).

#### 4. Хлорные каналы:

- лиганд-активируемые Cl-каналы;
- ГАМК-активируемые Cl-каналы;
- глицин-активируемые Cl-каналы;
- кальций-активируемые Cl-каналы;
- потенциал-активируемые Cl-каналы (ClC) — ClC-1, ClC-2, ClC-3, ClC-4, ClC-5, ClC-KA и ClC-KB.

#### 5. Каналы синаптических везикул.

- 6. Лиганд-активируемые неселективные ионные каналы:
  - каналы никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (N-ACh-рецепторов);
  - каналы глутаматных рецепторов;
  - каналы пуриновых рецепторов (P-рецепторы);
  - каналы серотониновых рецепторов (5-HT-рецепторов);

- каналы, регулируемые циклическими нуклеотидами (cN-каналы);

- нуклеотид-зависимые каналы, активируемые гиперполяризацией (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated - HCN).

#### 7. Стреч-каналы.

#### 8. Коннексоны.

#### 9. Протон-активируемые каналы.

#### 10. Аквапорины [4].

### Натриевые каналы

Эти каналы обнаружены практически во всех возбудимых и многих невозбудимых клетках. В возбудимых клетках потенциал-активируемые Na-каналы участвуют в формировании ПД и обеспечивают достаточно высокую скорость его распространения по мембране. Самая высокая плотность Na-каналов определяется в перехватах Ранвье миелинизированных нервных волокон, более низкая — в мембранах сомы нервной клетки, нервных окончаний, мышечных и эндокринных клеток. В пресинаптических структурах Na-каналы, участвуя в формировании ПД, регулируют количество входящих ионов Ca и, соответственно, количество освобожденных квантов медиатора, а также синхронизируют секрецию медиатора во времени. Воротный механизм

Na-канала характеризуется 4 процессами: активация при деполяризации, инактивация при длительной деполяризации, деактивация после реполяризации и реактивация канала при его выходе из инактивированного состояния. Показано, что Na-каналы фосфорилируются протеинкиназами А и С, что приводит к уменьшению их проводимости без существенного изменения потенциал-зависимости активации и инактивации. Различают множество подтипов Na-каналов в скелетной и сердечной мышце в зависимости от их чувствительности к токсинам и антителам, которые могут располагаться на поверхностной мембране или мембране Т-трубочек. Большинство Na-каналов быстро активируется и инактивируется в течение нескольких миллисекунд [1,9-11].

#### **Калиевые каналы (К-каналы)**

К-каналы возбудимых клеток участвуют в образовании МП покоя, обеспечивают реполяризацию мембраны во время ПД, формируют следовую гиперполяризацию, модулируют повторную активность, имеют очень большое значение в регуляции секреции медиатора из нервных окончаний, принимают участие в механизмах обучения и памяти. Кроме потенциал-активируемых К-каналов, существует широкий спектр К-каналов, в большей или меньшей степени чувствительных к МП и активируемых или ингибируемых экзо- и эндогенными лигандами. Потенциал-нечувствительные К-каналы проявляют фоновую проводимость и, следовательно, определяют величину МП покоя и возбудимость. Они также играют роль в регуляции объема клетки и сигнальной трансдукции. К-каналы составляют наиболее представительный и гетерогенный класс ионных каналов относительно кинетических свойств, регуляции, фармакологии и структуры [12,13].

*Потенциал-активируемые К-каналы (Kv-каналы).* Kv-каналы инактивируются с различной скоростью (быстрая — N-тип инактивация, медленная — C-тип инактивация) [14].

*К-каналы задержанного выпрямления (Kdr-каналы).* Эти каналы преобладают в большинстве возбудимых клеток, активируются при деполяризации и не инактивируются либо инактивируются очень медленно.

*Кальций-активируемые К-каналы (КСа-каналы).* КСа-каналы регулируются не только потенциалом, но и внутриклеточной концентрацией ионов  $Ca^{2+}$ . КСа-токи обнаружены практически во всех нервных клетках. На основе биофизических и фармакологических свойств КСа-токи можно разделить на быстрые и медленные. Первые активируются в течение миллисекунд и участвуют в реполяризации ПД. Медленные КСа-токи активируются с задержкой в несколько десятков миллисекунд и вносят вклад в следовую гиперполяризацию ПД. По проводимости можно выделить КСа-каналы большой и малой проводимости. КСа-каналы большой проводимости (ВК-каналы) имеют проводимость более 200 пСм, КСа-каналы малой проводимости (СК-каналы) имеют проводимость менее 100 пСм. Активность КСа-каналов может модулироваться как фосфорилированием, так

и дефосфорилированием. Вероятность открытия КСа-каналов зависит от концентрации АТФ с внутренней стороны мембраны. КСа-каналы могут играть роль при ритмической активности. Во время высокочастотной стимуляции происходит значительное увеличение внутриклеточного кальция и, как следствие, усиление КСа-тока. Активация КСа-каналов может вызывать ре- и гиперполяризацию мембраны, ограничивать вход  $Ca^{2+}$  и таким образом уменьшать секрецию медиатора [1,4,12].

*К-каналы аномального выпрямления (Kir-каналы).* К-каналы аномального выпрямления называются так в связи с тем, что входящий ток проходит через них с большей легкостью, чем выходящий (каналы входящего выпрямления, inward rectifier — Ir). Эти каналы могут активироваться гиперполяризацией и обеспечивать вход ионов  $K^+$  внутрь клетки при потенциалах ниже калиевого равновесного потенциала. При потенциалах более положительных, чем калиевый равновесный потенциал, канал блокируется внутриклеточными катионами или органическими полиаминами. Канал открывается тогда, когда блокирующие частицы электростатически выходят из канала.

*G-белок управляемые К-каналы (GIRK-каналы).* Некоторые каналы входящего выпрямления управляются G-белками (GIRK1,2,4). GIRK-каналы модулируются фосфотидилинозитол 4,5-бисфосфатом, внутриклеточными ионами Na, этанолом, механическим растяжением, изменением pH. Нейрональные GIRK-каналы вовлекаются в регуляцию возбудимости нейрона и могут вносить вклад в создание МП покоя [5].

*АТФ-зависимые К-каналы (K<sub>ATP</sub>-каналы).* К-каналы, управляемые цитозольной АТФ, называются K<sub>ATP</sub>-каналами. K<sub>ATP</sub>-каналы выявлены в адренергических нервных окончаниях крысы, ГАМК-ергических нервных окончаниях черной субстанции экстрапирамидной системы крысы и холинергических двигательных нервных окончаниях мыши. Вероятность открытия каналов не зависит от уровня внутриклеточного кальция и блокируется толбудаидом и глибенкламидом. Обнаружено также, что некоторые мембранные фосфолипиды связываются с K<sub>ATP</sub>-каналами, что приводит к увеличению вероятности их открытия и уменьшению чувствительности к АТФ. K<sub>ATP</sub>-каналы активны в покое и могут играть определенную роль в регуляции секреции медиатора в нормальных условиях. Предполагается, что K<sub>ATP</sub>-каналы вовлекаются в поддержание МП покоя и регуляцию освобождения медиатора, когда содержание энергии в нервной терминали снижено, например, при гипоксии, гипогликемии.

*К-каналы утечки.* Ток утечки может формироваться либо вследствие 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. Усиление K-токов утечки ведет к гиперполяризации мембраны, тогда как их подавление — к деполяризации. Активность каналов зависит от влияния протеинкиназ А, С и G, арахидоновой ки-

слоты, растяжения мембраны, внешнего рН и температуры. Ингибирование К-каналов утечки в покое является широко распространенным механизмом действия серотонина, норадреналина, вещества Р, ГАМК, глутамата, тиреотропного гормона, АцХ, которые увеличивают нейрональную возбудимость [1,4,5].

#### Хлорные каналы

Ионы Cl являются наиболее распространенными вне- и внутриклеточными анионами. Cl-каналы присутствуют в плазматической мембране большинства клеток, играя важную роль в регуляции клеточного объема, трансэпителиального транспорта, секреции секреторных желез, стабилизации МП. В клетках животных концентрация ионов Cl<sup>-</sup> в цитоплазме ниже, чем во внеклеточной среде, а равновесный хлорный потенциал находится вблизи МП покоя. Вклад Cl-каналов в МП покоя зависит от их относительного количества и проводимости. Обычно активация Cl-каналов уменьшает нормальную возбудимость и способствует реполяризации клетки во время ПД. Cl-каналы могут активироваться внеклеточными лигандами, внутриклеточными ионами Ca<sup>2+</sup>, цАМФ, G-белками, механическим растяжением, потенциалом. Так как механизмы их активации могут перекрываться, экспрессия определенного типа канала не ограничивается одним типом клетки. Выделяют три суперсемейства Cl-каналов: лиганд-активируемые, кальций-активируемые и потенциал-активируемые [15-18].

*Лиганд-активируемые Cl-каналы* относятся к большому семейству рецепторных молекул. Эти каналы преимущественно экспрессируются в нервной ткани и делятся на ГАМК- и глицин-активируемые. Функция всех лиганд-активируемых Cl-каналов одинакова, они играют центральную роль в механизмах пре- и постсинаптического торможения [16].

*ГАМК-активируемые Cl-каналы.* ГАМК является основным тормозным медиатором в ЦНС. Эффекты ГАМК реализуются через ГАМК<sub>A</sub>, ГАМК<sub>B</sub> и ГАМК<sub>C</sub> — рецепторы, из которых ГАМК<sub>A</sub> и ГАМК<sub>C</sub> являются ионотропными, т. е. формирующими ионный канал. ГАМК<sub>C</sub>-каналы находятся в пресинаптических нервных окончаниях сетчатки позвоночных и участвуют в процессах обработки зрительной информации, модулируя секрецию медиатора в биполярных клетках [18].

*Глицин-активируемые Cl-каналы.* Известно, что глицин присутствует в ЦНС, являясь тормозным медиатором, ингибирует освобождение медиатора в культуре гранулярных клеток мозжечка [4].

*Кальций-активируемые Cl-каналы.* Cl-каналы, активируемые внутриклеточным кальцием, находятся в эпителиальных, нервных, гладкомышечных и кардиальных клетках. В некоторых нейронах активация этих каналов ведет к уменьшению возбудимости аксона и нервных окончаний, вследствие чего снижается освобождение медиатора и ингибируется ритмическая активность [4,16,17].

*Потенциал-активируемые Cl-каналы (ClC)* присутствуют в возбудимых и эпителиальных клетках. В зависимости от их распределения в тканях они

выполняют ряд функций, таких как стабилизация МП покоя, регуляция клеточного объема. ClC-каналы обнаружены как в плазматической мембране, так и во внутриклеточных органеллах [4].

#### Кальциевые каналы (Ca-каналы)

Ca-каналы обеспечивают поступление ионов Ca<sup>2+</sup> в цитоплазму клетки и выполняют важные и многочисленные функции. Это участие в электрогенезе, поддержание определенной внутриклеточной концентрации ионов Ca<sup>2+</sup>, инициация секреции медиаторов и гормонов, формирование кратковременных и долговременных форм синаптической пластичности, регуляция экспрессии генов и др. Различают Ca-каналы *плазматической мембраны* и *внутриклеточных органелл*. Первые обеспечивают поступление в цитоплазму внеклеточного кальция, вторые — кальция внутриклеточных структур: митохондрий и гладкого ЭПР. Известны два основных типа лиганд-активируемых Ca-каналов: инозитолтрифосфатные и риаинодиновые [19-21,24].

*Ca-каналы плазматической мембраны.* По порогу активации выделены высокопороговые Ca-каналы, активирующиеся при значительных сдвигах МП, и низкопороговые, открывающиеся при потенциалах, близких к МП покоя. По чувствительности к дигидропиридинам (ДГП) высокопороговые каналы разделены на ДГП-чувствительные (L-тип, long lasting) и ДГП-резистентные (N-тип, neither T nor L или neuronal).

Низкопороговые каналы названы T-типом каналов (T-transient). Показано, что антигипертензивное вещество мибефрадил селективно блокирует T-тип Ca-каналов. Поскольку L, N, P/Q, T-типы Ca-каналов являются потенциал-активируемыми, заблокировать вход Ca<sup>2+</sup> можно длительной деполяризацией, небольшой по величине (для инактивации T-типа Ca-каналов), и смесью, содержащей блокаторы Ca-каналов — дигидропиридин, ω-конотоксин GVIA и ω-агатоксин IVA в высоких концентрациях. Однако и после этого сохраняется остаточный Ca-ток еще через один тип каналов — R-каналы. Потенциал активации R-типа Ca-каналов находится между потенциалами активации высоко- и низкопороговых каналов. Активность R-типа каналов блокируется ионами Ni в низкой концентрации [24].

Предложена номенклатура Ca-каналов, которая разделяет их на три структурно и функционально связанных семейства (Ca<sub>v</sub>1, Ca<sub>v</sub>2, Ca<sub>v</sub>3). Значительные структурные особенности среди трех классов α-субъединиц приводят к существенным различиям в их регуляции. Семейство Ca<sub>v</sub>1 Ca-каналов регулируется фосфорилированием через систему протеинкиназ, Ca<sub>v</sub>2 семейство — прямым связыванием с G-белками. Для каналов Ca<sub>v</sub>3 типа модуляция G-белками и фосфорилированием менее существенна [4,12,14,18,21-24].

*Внутриклеточные Ca-каналы.* Значительное количество Ca находится во внутриклеточных структурах, в основном — в ЭПР. Описаны два основных типа лиганд-активируемых Ca-каналов: риаинодиновые (Ри) и инозитолтрифосфатные (ИФ<sub>3</sub>) и ряд других внутриклеточных Ca-каналов, избирательно акти-

вируемых внутриклеточными метаболитами (НАД<sup>+</sup>, НАДФ<sup>+</sup>, цАДФ-рибоза и др).

Каналы Ри- и ИФ<sub>3</sub>-рецепторов присутствуют в гиппокампе, таламусе, мозжечке и других отделах ЦНС, пресинаптических нервных окончаниях фоторецепторных и биполярных клеток сетчатки, а также в синаптических бугнах таламических нейронов.

*Са-каналы Ри-рецепторов* активируются ионами Са и вызывают освобождение кальция из гладкого ЭПР и СПР в нервных клетках, скелетной, гладкой и сердечной мышцах, обеспечивая длительное поддержание высокой внутриклеточной концентрации ионов Са, сокращение мышц и возникновение Са-волн [4,25].

*Каналы рецептора инозитолтрифосфата (ИФ<sub>3</sub>-рецепторы).*

ИФ<sub>3</sub> относятся к вторичным посредникам, образующимся при активации фосфолипазы С гормонами и нейромедиаторами, расщепляющей фосфатидилинозитолдифосфат мембраны, обеспечивают запуск ряда внутриклеточных Са-зависимых процессов: активацию Са-кальмодулин-зависимых протеинкиназ, сокращение гладких мышц, секрецию медиатора и др. Общие принципы строения и функционирования ИФ<sub>3</sub>-рецептора во многом сходны с таковыми у Ри-рецептора. Активность ИФ<sub>3</sub>-рецептора также зависит от концентрации ионов Са в цитоплазме. Конкурентным ингибитором связывания ИФ<sub>3</sub> с молекулой рецептора является гепарин. Показано, что ИФ<sub>3</sub> также активирует Са-каналы в плазматической мембране нервных окончаний мозга, вызывая Са-вход через поверхностную мембрану и освобождение Са из внутриклеточных депо [4,7,8,14,21-23].

#### **Каналы синаптических везикул**

В синаптических везикулах, изолированных из нервных окончаний электрического органа ската и нейросекреторных терминалей гипофиза, идентифицированы несколько типов ионных каналов. Большая часть каналов везикул неселективны. Q-каналы низкой проводимости и неселективные каналы, проводящие ионы К и С1 и активирующиеся при изменении МП и повышении Са. Некоторые каналы являются потенциал-активируемыми или Са-активируемыми [26].

#### **Лиганд-активируемые неселективные ионные каналы**

*Каналы никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (Н-АцХ-рецепторов).* Ацетилхолин, будучи медиатором центральной и периферической нервной системы взаимодействует с двумя видами холинорецепторов: мускариновыми и никотиновыми. Эти подтипы отличаются по специфичности взаимодействия с рядом агонистов и антагонистов АцХ. Мускариновые АцХ-рецепторы избирательно возбуждаются мускарином и являются метаботропными рецепторами. Никотиновые рецепторы возбуждаются в ответ на аппликацию никотина и являются неселективными лиганд-активируемыми ионными каналами, способными пропускать ионы Na и К. Электрическая стимуляция нервных окончаний приводит к освобождению АцХ в синаптическую щель, которая связывается с Н-АцХ-рецепторами. Открытие каналов рецепто-

ров приводит к деполяризации мембраны, возникновению постсинаптического потенциала и ПД.

*Каналы глутаматных рецепторов.* Глутамат является самым распространенным в мозге медиатором и активирует шесть различных классов рецепторов, три из которых являются ионотропными. Каждый класс имеет собственные фармакологические и функциональные особенности. Существенных различий в фармакологических свойствах пре- и постсинаптических глутаматных рецепторов не выявлено. По названиям агонистов, вызывающих специфические физиологические ответы, выделяют рецепторы N-метил-аспартата (NMDA), α-амино-3-гидроксил-5-метил-4-изоксазолепропионовой кислоты (AMPA) и каината. Все три класса глутаматных рецепторов обнаружены в ЦНС, причем во многих отделах мозга рецепторы сосуществуют.

Функциональное значение постсинаптических глутаматных рецепторов состоит в передаче возбуждения между нейронами, тогда как пресинаптические рецепторы модулируют освобождение глутамата и других медиаторов ЦНС. Ионные каналы глутаматных рецепторов проницаемы для ионов Na и Са, но ионная селективность зависит от субъединичной композиции рецептора.

Уникальность NMDA-рецептора заключается в том, что для его активации требуется одновременное связывание двух различных агонистов, поэтому глутамат и глицин называют «коагонистами» NMDA-рецептора. Низкомолекулярные аналоги глицина, включая серин и аланин, также действуют в качестве агонистов глицинового сайта. В обоих случаях D-изомеры более эффективны по сравнению с L-формами. Так, D-серин, образующийся сериновой рацемазой, является сильным эндогенным агонистом глицинового сайта. Внеклеточные ионы Mg блокируют ток через канал NMDA-рецептора. Магний блок снимается при деполяризации мембраны. Связывание полиаминов — спермина или спермидина — снимает протонный блок и таким образом усиливает активацию рецептора.

Существует два вида AMPA-рецепторов, имеющих различную кальциевую проницаемость: один из них непроницаем для кальция, а другой обладает умеренной проводимостью. Проницаемость для Са определяется субъединичным составом рецептора, однако она значительно меньше, чем для NMDA-рецепторов. Ионный канал AMPA-рецептора нечувствителен к магнию, открыт всего несколько миллисекунд и быстро переходит в состояние нечувствительности к активирующему действию глутамата. Этой относительно короткой деполяризации достаточно для того, чтобы снять магний блок NMDA-рецепторов. Субъединицы AMPA-рецептора GluR<sub>1</sub>-GluR<sub>4</sub>, соединяясь с KA<sub>1</sub> или KA<sub>2</sub>, также могут образовывать каинатные рецепторы. Пресинаптические глутаматные рецепторы модулируют освобождение глутамата или других медиаторов. Обнаружено, что активация NMDA-рецепторов увеличивает секрецию АцХ в мозге мыши, норадреналина в синапсосамах и гиппокампе, норадреналина и глутамата в синапсосамах коры. Пресинаптические AMPA и каинатные ре-

цепторы также могут модулировать освобождение медиатора. АМРА-рецепторы вызывают увеличение освобождения норадреналина в синапсах гиппокампа крысы и ГАМК в культуре клеток сетчатки [4,11,14,18,19,27].

*Каналы пуриновых рецепторов (P-рецепторы).*

Показано, что АТФ и другие нуклеотиды могут функционировать как внеклеточные сигнальные молекулы. Возбуждающие эффекты АТФ в ЦНС показаны в клиновидном ядре, клетках Пуркиньи мозжечка, в нейронах вестибулярных и тройничного ядер. Кроме того, АТФ может освобождаться из спинальных интернейронов или терминалей первичных афферентов в спинном мозге и модулировать спинальную ноцицептивную передачу, действуя как на пресинаптические рецепторы, облегчая освобождение глутамата, так и на постсинаптические рецепторы, стимулируя быструю возбуждающую передачу [14,18,25].

*Каналы серотониновых рецепторов (5-HT-рецепторов).*

Описано 7 типов 5-HT-рецепторов. Большинство из них связаны с G-белками, и только один тип (5-HT<sub>3</sub>-рецептор) является катионным неселективным каналом. Последовательность аминокислот гомологична никотиновым, ГАМК<sub>A</sub> и глициновым рецепторам. 5-HT<sub>3</sub>-рецептор состоит из пяти субъединиц, окружающих центральную ион-проводящую пору. Возможно, 5-HT<sub>3</sub>-рецепторы работают как гетерорецепторы, модулирующие освобождение медиатора.

*Каналы, регулируемые циклическими нуклеотидами (ЦН-каналы).* ЦН-каналы представляют собой класс ионных каналов, активируемых непосредственно при связывании с цГМФ или цАМФ, что приводит к входу ионов Са в клетку, увеличению его цитозольной концентрации и модуляции Са-зависимых процессов, ведущих к физиологическому ответу клетки. ЦН-каналы являются одним из ключевых звеньев механизмов сенсорной трансдукции в фоторецепторных, обонятельных и слуховых клетках. Обычно ЦН-каналы являются неселективными и проницаемы для ионов Na, Са, К.

*Нуклеотид-зависимые каналы, активируемые гиперполяризацией (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated - HCN).* Ток ионов через нуклеотид-зависимые каналы, активируемые гиперполяризацией, лежащий в основе автоматии пейсмекерных клеток миокарда, назван If-током (f-funny). Этот ток переносится ионами Na и К. Следовательно, активация If-тока во время фазы следовой гиперполяризации вызывает медленную деполяризацию в сторону порогового уровня активации Са-каналов. Активация HCN-каналов зависит от уровня циклических нуклеотидов. Например, симпатическая стимуляция ведет к активации β-адренорецепторов, что, в свою очередь, активирует аденилатциклазу. Увеличение внутриклеточного уровня цАМФ сдвигает потенциалзависимость If-тока в положительную сторону примерно на 10 мВ и в результате усиливает входящий ток при более отрицательном МП. Этот механизм ответственен за учащение сердечного ритма [4,25].

### Стретч-каналы

Каналы, чувствительные к растяжению мембраны (стретч-каналы), характеризуются изменением проводимости в ответ на механическую деформацию мембраны. Механическая энергия передается на канал либо путем изменения натяжения липидного бислоя, либо через цитоскелет клетки. Выделяют каналы, активируемые или инактивируемые растяжением, а также реагирующие на сжатие клетки. Механочувствительные каналы отвечают на механическую деформацию мембраны изменением вероятности открытия канала. Как неселективные, так и селективные стретч-каналы находятся в слуховых клетках, механорецепторах, мышечных веретенах, сосудистом эндотелии, а также в клетках крови и эпителии. Стретч-каналы могут регулироваться изменениями МП и связыванием с внутриклеточными посредниками (метаболитами арахидоновой кислоты и АТФ). Некоторые К-каналы (Кса-каналы) обладают свойствами стретч-каналов. Хорошо известно, что растяжение нервномышечного синапса ведет к увеличению секреции медиатора. Это позволяет считать, что стретч-каналы участвуют в пресинаптических функциях [1,22].

### Коннексоны

Коннексоны представляют собой каналы, являющиеся морфологической основой щелевого соединения. Щелевое соединение — это участок тесного контакта мембран двух клеток, который обеспечивает сигнализацию и коммуникацию между клетками в нервной системе, а также в сердечной, эпителиальной и гладкомышечных тканях. В нервной системе коннексоны формируют электрические синапсы, осуществляющие межнейрональные, межглиальные и нейрон-глиальные взаимодействия. Коннексон состоит из шести белковых субъединиц-коннексинов, встроенных в мембрану. Выступающая внеклеточная часть способна связываться в межклеточном пространстве с коннексоном соседней клетки так, что образуется непрерывный канал, соединяющий внутреннее пространство двух клеток. В результате между клетками образуется водная пора, пропускающая ионы и мелкие молекулы молекулярной массой до 1,5 кДа. При определенных конформационных изменениях белков канал открывается или закрывается, активируя либо прекращая передачу информации между клетками через щелевые контакты. Щелевой контакт контролирует проницаемость между взаимодействующими клетками. В некоторых клетках (например, глиальных) подобный механизм имеет значение в регуляции уровня внутриклеточного Са. Через щелевые контакты проходят низкомолекулярные вещества, регулирующие рост и развитие клеток. Щелевые контакты обеспечивают распространение возбуждения между мышечными клетками миокарда и гладкомышечными клетками [1,4].

### Протон-активируемые каналы

Протон-активируемые ионные каналы (acid sensitive ion channels — ASICs) включают 6 разновидностей: ASIC<sub>1a</sub>, ASIC<sub>1b</sub>, ASIC<sub>2a</sub>, ASIC<sub>2b</sub>, ASIC<sub>3</sub>, ASIC<sub>4</sub>. Протон-активируемые каналы, по-видимому, являются тетрамерами, субъединица канала состоит

из двух трансмембранных доменов и большой внеклеточной петли. Канал активируется при снижении внеклеточного pH с 7,4 до 6,9 и ниже. Канал типа ASIC1 имеет проводимость около 14 пСм, проницаем для ионов Na и Ca и блокируется амилоридом в концентрациях от 0.1 до 1 mM. Основная функция ASICs — восприятие боли, вызванной закислением. Некоторые пептиды, а также арахидоновая кислота увеличивают активность ASIC. Протон-активируемые каналы с различной чувствительностью к pH и кинетикой обнаружены в сенсорных нейронах, а также в нейронах ЦНС, олигодендрокитах [4,25].

#### Аквапорины

Аквапорины (AQP) — семейство мембранных каналов, являющихся селективными для воды во многих тканях и клеточных типах. Аквапорины представляют собой гомотетрамер, в котором каждый мономер состоит из шести мембрано-проникающих доменов с цитоплазматическими С- и N-концами. Петли В и Е, соединяющие второй и третий, а также пятый и шестой домены, соответственно, необходимы для формирования водной поры. Согласно гипотезе «песочных часов», петли В и Е перекрываются и образуют постоянно открытую узкую пору для молекул воды. Аквапорины играют важную роль в обеспечении осмотического давления клетки. Они вовлечены в реабсорбцию воды в почках, секрецию и реабсорбцию цереброспинальной жидкости, образование дыхательных секретов, слезотечение и множество других физиологических процессов. Аквапорины легко проницаемы для воды, но не для ионов. Идентифицировано 10 типов аквапоринов, каждый из которых имеет собственное распределение в почках, легких, сетчатке, мозге. Первая функциональная группа аквапоринов млекопитающих включает AQP<sub>0</sub>, AQP<sub>1</sub>, AQP<sub>2</sub>, AQP<sub>4</sub> и AQP<sub>5</sub>, проницаемые только для воды. Вторая группа (обозначенная как акваглицеропорины) включает AQP<sub>3</sub>, AQP<sub>7</sub> и AQP<sub>8</sub>. Эти каналы высокопроницаемы для воды, глицерола и более крупных растворенных веществ. Свойство активированных AQP<sub>6</sub> пропускать воду оказывает влияние на набухание везикул и слияние мембран во время экзоцитоза, а также участвует в других клеточных процессах. Из известных клонированных аквапоринов только два из них локализованы в мозге: AQP<sub>1</sub> — у взрослых животных в хориоидном сплетении, а AQP<sub>4</sub> является доминирующим мембранным белком, пропускающим воду в ЦНС. В ЦНС аквапорины играют важную роль в поддержании гомеостаза воды и ионов калия, что имеет существенное значение во время высокочастотной активности нейронов и в постнатальном периоде со второй недели, когда пролиферация и рост нейронов сопровождаются уменьшением внеклеточного пространства. AQP<sub>4</sub> участвуют в регуляции осмотического равновесия и являются возможными осмосенсорами в нейросекреторных клетках супраоптических ядер гипоталамуса, которые регулируют диурез, выделяя вазопрессин. Аквапорины принимают участие в продукции спинномозговой жидкости и играют ключевую роль в развитии отека мозга [4,5].

#### Заключение

С каждым годом возрастает количество врожденных заболеваний человека и животных, сопровождающихся каналопатиями. В связи с этим исследования в данном направлении приобретают в последнее время все большее теоретическое и прикладное значение, так как позволяют установить патогенетические основы развития и разработать направление лечения заболеваний, связанных с дефектами работы каналов цитоплазматических мембран.

1. Biel M., Schneider A., Wahl C. Cardiac HCN Channels: Structure, Function, and Modulation // *Trends Cardiovasc. Med.* 2002. V.5. P.206-212.
2. Cowan W.M., Sudhof T.C., Stevens C.F. Synapses. The John Hopkins University Press: Baltimore and London. 2000. 267 p.
3. Yuan D., Ma Z., Tuo B. et al. Physiological Significance of Ion Transporters and Channels in the Stomach and Pathophysiological Relevance in Gastric Cancer // *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020. V.12. P.28-38.
4. Зефилов А.Л., Ситдикова Г.Ф. Ионные каналы возбудимой клетки (структура, функция, патология): монография. Казань: Арт-кафе, 2010. 270 с
5. Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessel T.M. *Principals of neural science.* The McGraw-Hill Companies, 2002. 1321 p.
6. Jentsch T.J., Stein V., Weinreich F., Zdebik A. Molecular Structure and Physiological Function of Chloride Channels // *Physiol. Rev.* 2002. V.82. P.503-568.
7. Foskett J.K., White C., Cheung K.-H., Mak D.D. Inositol Trisphosphate Receptor Ca<sup>2+</sup> Release Channels // *Physiol. Rev.* 2007. V.87. P.593-658.
8. Rehman N., Ansari M., Samad A. In Silico, Ex Vivo and In Vivo Studies of Roflumilast as a Potential Antidiarrheal and Antispasmodic agent: Inhibition of the PDE-4 Enzyme and Voltage-gated Ca<sup>++</sup> ion Channels // *Molecules.* 2020. V.25. P.41-52.
9. Davis R.S., Sunil Kumar P., Sperotto M.M., Laradji M. Predictions of phaseseparation in three-component lipid membranes by the MARTINI force field // *The Journal of Physical Chemistry B.* 2013. V.117. P.4072-4080.
10. Boron W.F., Boulpaep E.L. *Medical physiology.* Elsevier Science (USA), 2003. 1319 p.
11. Liu Y., Chipot C., Shao X., Cai W. The effects of 7-dehydrocholesterol on the structural properties of membranes // *Physical Biology.* 2011. V.5. P.56-62.
12. Catterall W.A. Structure and regulation of voltage-gated Ca<sup>2+</sup> channels // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2000. V.16. P.521-555.
13. da Silva R., Goroso D., Bers D., Puglisi J. A simulator to study ionic channel's stochastic behavior // *Comput. Biol. Med.* 2017. V.87. P.258-270.
14. Jiang Y., Lee A., Chen J. X-ray structure of a voltage-dependent Kv channel // *Nature.* 2003. V.6935. P.33-41.
15. Francisco M., Wanggou S., Fan J. et al. Chloride intracellular channel 1 cooperates with potassium channel EAG2 to promote medulloblastoma growth // *J Exp Med.* 2020. V.217. P.215-229.
16. Gururaja Rao S., Patel N., Singh H. Intracellular Chloride Channels: Novel Biomarkers in Diseases // *Front Physiol.* 2020. V.11. P.96-102.
17. Jeng C., Fu S., You C. et al. Defective Gating and Proteostasis of Human CIC-1 Chloride Channel: Molecular Pathophysiology of Myotonia Congenita // *Front Neurol.* 2020. V.11. P.76-84.
18. Wang Q., Bai L., Luo S. et al. TMEM16A Ca<sup>2+</sup>-activated Cl<sup>-</sup> channel inhibition ameliorates acute pancreatitis via the IP<sub>3</sub>R/Ca<sup>2+</sup>/NFκB/IL-6 signaling pathway // *J Adv Res.* 2020. V.3. P.25-35.
19. Goldstein S.A.N., Bockenbauer D., O'Kelly I., Zilberberg N. Potassium leak channels and the KCNK family of two-P-domain subunits // *Nature Rev. Neurosci.* 2001. V.2. P.175-184.
20. Hamill O., Martinac B. Molecular Basis of Mechanotransduction in Living Cells // *Physiol. Rev.* 2001. V.81 P.685-740.



21. Manville R.W., Abbott G.W. Potassium channels act as chemosensors for solute transporters // *Commun Biol.* 2020. V.3. P.90-96.
22. Heuser J. Review of electron microscopic evidence favoring vesicle exocytosis as the structural basis of quantal release during synaptic transmission // *J. Exp. Physiol.* 1989. V.74. P.1051-1069.
23. Hille B. Ionic channels of excitable membranes. 3<sup>rd</sup> edn. Sunderland, MA: Sinauer, 2001. 814 p.
24. Papp F., Hajdu P., Tajti G. et al. Periodic Membrane Potential and Ca<sup>2+</sup> Oscillations in T Cells Forming an Immune Synapse // *Int J Mol Sci.* 2020. V.21. P.5-11.
25. Thompson A., Lummis S. The 5-HT<sub>3</sub> receptor as a therapeutic target // *Expert Opin Ther Targets.* 2007. V.4. P.527-540.
26. Weiger T.M., Hermann A., Levitan I.B. Modulation of calcium- activated potassium channels // *J Comp Physiol.* 2002. V.188. P.79-87
27. Xiong Z., Pignataro G., Li M., et al. Acid-sensing ion channels (ASICs) as pharmacological targets for neurodegenerative diseases // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2008. V.45. P.25-32.
11. Liu Y., Chipot C., Shao X., Cai W. The effects of 7-dehydrocholesterol on the structural properties of membranes. *Physical Biology.* 2011, vol.5, pp.56-62.
12. Catterol W.A. Structure and regulation of voltage-gated Ca<sup>2+</sup> channels. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2000, vol.16, pp.521-555.
13. da Silva R., Goroso D., Bers D., Puglisi J. A simulator to study ionic channel's stochastic behavior. *Comput Biol Med.* 2017, vol.87, pp.258-270.
14. Jiang Y., Lee A., Chen J. X-ray structure of a voltage-dependent Kv channel. *Nature.* 2003, vol.6935, pp.33-41.
15. Francisco M., Wanggou S., Fan J., Dong W., Chen X., Momin A., Abeysundara N., Min H., Chan J., McAdam R., Sia M., Pusong R., Liu S., Patel N., Ramaswamy V., Kijima N., Wang L., Song Y., Kafri R., Taylor M., Li X., Huang X. Chloride intracellular channel 1 cooperates with potassium channel EAG2 to promote medulloblastoma growth. *J Exp Med.*, 2020, vol.217, pp.215-229.
16. Gururaja Rao S., Patel N., Singh H. Intracellular Chloride Channels: Novel Biomarkers in Diseases. *Front Physiol.*, 2020, vol.11, pp.96-102.
17. Jeng C., Fu S., You C., Peng Y., Hsiao C., Chen T., Tang C. Defective Gating and Proteostasis of Human ClC-1 Chloride Channel: Molecular Pathophysiology of Myotonia Congenita. *Front Neurol.*, 2020, vol.11, pp.76-84.
18. Wang Q., Bai L., Luo S., Wang T., et al. TMEM16A Ca<sup>2+</sup>-activated Cl<sup>-</sup> channel inhibition ameliorates acute pancreatitis via the IP<sub>3</sub>R/Ca<sup>2+</sup>/NFκB/IL-6 signaling pathway. *J Adv Res.* 2020, vol.23, pp.25-35.
19. Goldstein S.A.N., Bockenbauer D., O'Kelly I., Zilberberg N. Potassium leak channels and the KCNK family of two-P-domain subunits. *Nature Rev. Neurosci.* 2001, v.2, p.175-184.
20. Hamill O., Martinac B. Molecular Basis of Mechanotransduction in Living Cells. *Physiol. Rev.*, 2001, vol.81, pp.685-740.
21. Manville R.W., Abbott G.W. Potassium channels act as chemosensors for solute transporters. *Commun Biol.*, 2020, vol.3, pp.90-96.
22. Heuser J. Review of electron microscopic evidence favoring vesicle exocytosis as the structural basis of quantal release during synaptic transmission. *J. Exp. Physiol.*, 1989, vol.74, pp.1051-1069.
23. Hille B. Ionic channels of excitable membranes. 3<sup>rd</sup> ed. Sunderland, MA, Sinauer, 2001, 814 p.
24. Papp F., Hajdu P., Tajti G. et al. Periodic Membrane Potential and Ca<sup>2+</sup> Oscillations in T Cells Forming an Immune Synapse. *Int J Mol Sci.*, 2020, vol.21, pp.5-11.
25. Thompson A., Lummis S. The 5-HT<sub>3</sub> receptor as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets.* 2007, vol.4, pp.527-540.
26. Weiger T.M., Hermann A., Levitan I.B. Modulation of calcium- activated potassium channels. *J Comp Physiol.*, 2002, vol.188, pp.79-87.
27. Xiong Z., Pignataro G., Li M., Chang S., Simon R. Acid-sensing ion channels (ASICs) as pharmacological targets for neurodegenerative diseases. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2008, vol.45, pp.25-32.

### References

1. Biel M., Schneider A., Wahl C. Cardiac HCN Channels: Structure, Function, and Modulation. *Trends Cardiovasc. Med.* 2002, vol.5, pp.206-212.
2. Cowan W.M., Sudhof T.C., Stevens C.F. Synapses. The John Hopkins University Press: Baltimore and London. 2000, p.267.
3. Yuan D., Ma Z., Tuo B., Li T., Liu X. Physiological Significance of Ion Transporters and Channels in the Stomach and Pathophysiological Relevance in Gastric Cancer. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020, vol.12, pp.28-38.
4. Zefirov A.L., Sitdikova G.F. Ionnyye kanaly vozbudimoy kletki (struktura, funktsiya, patologiya) [Ionic channels of an excitable cell (structure, function, pathology)]. *Kazan', Artkafe Publ.*, 2010. 270 p.
5. Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessel T.M. Principal of neural science. The McGraw-Hill Companies, 2002, pp.1321.
6. Jentsch T.J., Stein V., Weinreich F., Zdebik A. Molecular Structure and Physiological Function of Chloride Channels. *Physiol. Rev.*, 2002, vol.82, pp.503-568.
7. Foskett J.K., White C., Cheung K.-H., Mak D.D. Inositol Trisphosphate Receptor Ca<sup>2+</sup> Release Channels. *Physiol. Rev.*, 2007, vol.87, pp.593-658.
8. Rehman N., Ansari M., Samad A. In Silico, Ex Vivo and In Vivo Studies of Roflumilast as a Potential Antidiarrheal and Antispasmodic agent: Inhibition of the PDE-4 Enzyme and Voltage-gated Ca<sup>++</sup> ion Channels. *Molecules.* 2020, vol.25, pp.41-52.
9. Davis R.S., Sunil Kumar P., Sperotto M.M., Laradji M. Predictions of phaseseparation in three-component lipid membranes by the MARTINI force field. *The Journal of Physical Chemistry B.* 2013, vol.117, pp.4072-4080.
10. Boron W.F., Boulpaep E.L. Medical physiology. Elsevier Science (USA), 2003, pp.1319.