УДК: 576.32/35

## Пушкарёв Б.С., Витковский Ю.А.

### КАЛЬЦИЕВЫЕ ИОННЫЕ КАНАЛЫ. ЧАСТЬ І.

## ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

**Резюме.** Статья является обзором литературы по кальциевым ионным каналам биологических мембран, рассматривает молекулярную и фармакологическую классификации кальциевых каналов, а также классификацию потенциал-управляемых каналов для кальция по типу ионного тока  $Ca^{2+}$ , затрагивает физиологические функции различных типов  $Ca^{2+}$ -каналов.

Ключевые слова: кальциевые каналы, кальциевый ток, классификация кальциевых каналов.

# Pushkarev B.S., Vitkovsky Yu.A. CALCIUM CHANNELS. PART 1.

**Summary.** The paper is literature review of ionic calcium channels of biological membranes. Their molecular and pharmacological classifications, as well as ionic current classification of voltage-gated calcium channels and physiological function of various calcium channels were described.

**Keywords:** calcium channels, calcium ionic current, classification of calcium channels.

**Введение.** Ионные каналы — это транспортные интегральные белки, ограничивающие собой водную пору, локализованные в плазмолемме и мембранах органелл клеток, обладающие ионоселективностью и осуществляющие транспорт ионов, поддерживая разность потенциалов между внутренними и внешними сторонами клеточных мембран [7, 8].

Кальциевые каналы избирательно проницаемы для ионов кальция Ca<sup>2+</sup>. Различные клетки тканей человеческого тела содержат в своих мембранах различные ионные каналы для кальция, которые отличаются по скорости своего открытия, механизму активации и инактивации, периоду в котором канал находится в открытом состоянии. Причиной разнообразия кальциевых каналов в клетках с различным фенотипом являются вариации комбинаций, кодирующих эти структуры генов и действие факторов, определяющих экспрессию ионных каналов на биомембранах [6].

Ионные каналы располагаются не только в клеточной мембране, но и в мембранах органелл клетки. Кальциевые токи вносят значимый вклад в изменение биоэлектрического потенциала клеток. Роль кальциевых ионов в генерации потенциала действия (ПД) неодинакова даже в различных участках мембраны нейрона, а именно - в мембране тела и в мембране его аксонов. В экспериментах на нейронах моллюсков и млекопитающих показано, что в аксональных отростках полностью исчезает возбудимость в условиях безнатриевой среды, а ионный ток блокируется специфическим блокатором натриевых каналов - тетродотоксином (ТТХ), что говорит о преимущественно натрий-калиевом механизме генерации ПД в данном участке мембраны [5, 10]. Однако для мембраны тела нейрона роль Са<sup>2+</sup> в формировании ПД более выражена [5, 34]. Но эта мембрана в участках близких к начальному сегменту аксона участвует в генерации преимущественно натриевых спайков, а удаленных от аксона – кальциевых [2, 5]. Фаза деполяризации ПД возникает за счёт входа ионов натрия или кальция внутрь клетки, что может быть зарегистрировано как соответствующие входящие токи, а фаза реполяризации а также гиперполяризации связаны с выходящим током ионов калия [2, 3, 4, 5].

Кальциевые каналы различных типов обнаружены в тканях: мозга, почек, ЦНС, ПНС, сердца, сетчатки, поджелудочной железы, печени, скелетных мышц и др. [6] Что имеет связь со специфичностью функций каждой из тканей.

#### Кальциевые каналы и их классификация

Физиолог К.Н. Мельников отмечает существование трёх способов классификации кальциевых каналов, которые иллюстрируют и этапы развития знаний об этих каналах [6]. 1) Молекулярная классификация разработана Е.А. Ertel и соавторами [22]. Согласно данной классификации кальциевые каналы подразделены следующим образом:

- 1. Потенциал управляемые Ca<sup>2+</sup>каналы;
- 2. Другие Ca<sup>2+</sup>каналы (лиганд-управляемые и другие внутриклеточные);
- 3. Ca<sup>2+</sup>сенсоры. [22]

В различных тканях представлены  $Ca^{2+}$  - каналы, обладающие пептидной специфичностью [6].

По данным К.Н. Мельникова потенциал управляемые  $Ca^{2+}$  - каналы содержат 4 -5 субъединиц, относящихся к группе протеинов. Среди  $\alpha$ -субъединиц размером 160–273 kD выделяют 10 подтипов [6]. На основании этого предложена следующая классификация (табл.1).

Классификация потенциал управляемых Ca<sup>2+</sup> - каналов по разнообразию q<sub>1</sub>-субъединицы

Таблица 1

по разнообразию ил-субъединицы							
Подтип $\alpha_1$	Кодирующий ген	Тип канала		Локализация			
$\alpha_{1A}$	CACNA1A	P/Q	Ca <sub>v</sub> 2.1	Мозг, мотонейроны, почки			
$lpha_{1\mathrm{B}}$	CACNA1B	N	$Ca_v2.2$	ЦНС, ПНС			
$\alpha_{1\mathrm{C}}$	CACNA1C	L	Ca <sub>v</sub> 1.2	Сердце, фибробласты, легкие, гладкая мышца			
$\alpha_{\mathrm{1D}}$	CACNA1D	L	Ca <sub>v</sub> 1.3	Мозг, поджелудочная железа, нейроэндокринная ткань			
$lpha_{1\mathrm{E}}$	CACNA1E	R	Ca <sub>v</sub> 2.3	Мозг, мышца (нейромышечный синапс)			
$lpha_{1\mathrm{F}}$	CACNA1F		Ca <sub>v</sub> 1.4	Сетчатка			
$\alpha_{1G}$	CACNA1G	T	Ca <sub>v</sub> 3.1	Мозг			
$lpha_{1 ext{H}}$	CACNA1H	T	Ca <sub>v</sub> 3.2	Почки, печень			
$\alpha_{1\mathrm{I}}$	CACNA1I	T	Ca <sub>v</sub> 3.3	Мозг			
$\alpha_{1\mathrm{S}}$	CACNA1S	L	Ca <sub>v</sub> 1.1	Скелетная мышца			

Специфичность строения субъединиц потенциал-управляемых Ca<sup>2+</sup>-каналов генетически обусловлена [1]. К лиганд-управляемым Са<sup>2+</sup>-каналам группы других Са<sup>2+</sup>-каналов относят  $Ca^{2+}$ -транспортную  $AT\Phi$ -азу, обеспечивающие выход кальция  $Ca^{2+}$ -рианодиновые рецепторы (RYR), а также прочие интрацеллюлярные Ca<sup>2+</sup>-каналы. Среди Ca<sup>2+</sup>-транспортных АТФ-аз относят 4 вида. Они являются гомотетрамерными комплексами, которые содержат 6 трансмембранных сегментов. АТР2А1 обнаружены в эдоплазматическом или саркоплазматическом ретикулуме и принимают участие в быстрой констрикции поперечно-полосатой мускулатуры, а ATP2A2 – в медленной констрикции. Они имеют две изоформы: SERCA2a, локализованная в кардиомиоцитах и поперечно - полосатой мускулатуре; SERCA2b расположенная в немышечных тканях и гладких мышцах. Иные виды АТР2В1, АТР2В2 и АТР2В4 выявлены в плазмолемме и активируют каналы мембран, расположенных внутри клетки. Лиганд-управляемым каналы выходящего кальциевого тока, связанные с рианодиновым рецептором (RYR) срабатывают после активации дигидропиридинчувствительных соматических каналов для  $Ca^{2+}$ , что обеспечивает усиление сигнала. Активаторы: рианодин, кофеин,  $Ca^{2+}$ ; первичный посредник – циклическая АДФ-рибоза (цАДФР), а вторичный – цАДФР-  $Ca^{2+}$ кальмодулин. Рианодиновых рецепторы имеют подтипы RYR1 – расположен в саркоплазматическом ретикулуме и обеспечивают приток ионов Ca<sup>2+</sup>, требующихся в процессах возбуждения и сокращения скелетных мышц. Регулятором их работы является протеинкиназа А (PKA). RYR2 обнаруживаются в сердце, их дисфункция может стать причиной стрессиндуцированного полиморфизма и вентрикулярной тахикардии. RYR3-рецепторы выявлены в мозге. Другой подтип лиганд-управляемых каналов – рецептор к инозитол-1,4,5трифосфату (IP3), подобный по строению рианодиновым рецепторам. IP3-рецептор приходит в состояние активации под влиянием увеличенной внутриклеточной концентрации инозитол-1,4,5-трифосфата, что в последствии приводит к высвобождению Ca<sup>2+</sup> из его внутриклеточных запасов после стимуляции рецепторов на поверхности клетки. Располагаются в мембранах эндоплазматического ретикулума клеток мозга имеющих функцию осцилляции сигнала. К другим внутриклеточным Са<sup>2+</sup>-каналам относятся никотинамидаденин-динуклеотидфосфатный рецептор (НАДФ) и сфинголипидный рецептор (EDG1). НАДФ-рецепторы являются сигнальным триггером, блокируются высоким содержанием НАДФ, а низким — активируются, при этом из тапсигаргин-нечувствительных запасов высвобождается  ${\rm Ca}^{2^+}$ . Сигнальной молекулой для них является циклическая АДФ-рибоза. Сфинголипидный рецептор чувствителен к продуктам сфинголипидного пути преобразования липидов, вторичным посредником является, вероятно, сфингозин-1-фосфат или сфингозилфосфорилхолин-5.

Молекулярная классификация кальциевых каналов также включает группу Ca<sup>2+</sup>-сенсоров объединяющую в себе сенсоры типа A, экспрессирующиеся в фоторецепторных клетках, модулирующиеся визинином, рековерином, и S-модулином и типа B, встречающиеся в нейронах. К B типу относится нейрональный кальциевый сенсор-1 (NCS1), ассоциированный с секреторными гранулами.

 $\alpha$ 1-субъединицы потенциал-управляемых кальциевых каналов может кодироваться десятью различными генами. Каждый из этих генов может кодировать по крайней мере 18 различных каналов, которые и были обнаружены в нервной системе [13, 21, 31].  $\beta$ -субъединица закодирована четырьмя генами 1, 2, 3, и 4. Каждый из генов может экспрессировать восемь различных субъединиц, которые также были выявлены в мозге [18, 26]. Субъединицы в различных комбинациях могут сформировать сотни вариаций каналов для  $\alpha$ -

Кальциевые каналы имеют разнообразную локализацию в различных тканях, а также в мембранах отдельных частей клеток. Обнаруживаемые комбинации тех или иных типов Са<sup>2+</sup>-каналов, вероятно, определяется физиологическим предназначением. Например, в сетчатке крыс и в некоторых эндокринных клетках [22] L-тип образует каналы контроля секреции [23], а на терминалях двигательных нервов, иннервирующих скелетные и гладкие мышцы, описаны только кальциевые каналы N-типа, управляющие процессами нейротрансмиссии [15, 16, 28]. В ЦНС крысы, в коре мозга, среднем мозге, мозжечке, нейрогипофизе, гиппокампе, стволе мозга, спинном мозге выявлено несколько типов Ca<sup>2+</sup>-каналов. Чувствительные нейроны спинного мозга содержат, в основном, N-тип, но также в них расположены L- и Р-тип кальциевых каналов [20]. В нейрогипофизе выявлены L, N или N-подобные и Р/Qканалы [29, 33]. В мозжечке доминирует Р-тип каналов, вклад N-типа менее выражен, а каналы L-типа отсутствуют и т.п. [26, 30]. В высвобождение нейромедиаторов в различных типах нейронов среднем мозга включены многие  $Ca^{2+}$  - каналы [32]. При высвобождении GABA преобладает вклад N-типа каналов при небольшом участии L-типа [19], допамина – равен вклад N, L, и P/Q [27]. В модуляции соответствующих рецепторов АТФ и аденозином участвуют N- и L-каналы [24]. Модуляция Ca<sup>2+</sup>-каналов в нервных терминалиях значимо как механизм регуляции высвобождения медиатора. Установлено большое количество механизмов модуляции Ca<sup>2+</sup>-каналов [13]. Она может осуществляться нейромедиаторами, высвобожденными тем же самым нервным окончанием через обратное действие на ауторецепторы продуктов разложения выделенного медиатора; медиаторами, высвобожденными из других нервных терминалий; гормонами, выделяемыми в интерстициальную жидкость; антителами, фармакологическими препаратами и воздействием различных физических факторов среды. Некоторые из модулирующих воздействий могут быть вследствие прямого влияния на ионные каналы в нервных окончаниях [11], тогда как другие осуществляются через действие вторичных посредников, G-белков.

Большинство регулирующих воздействий на Ca<sup>2+</sup>-каналы пресинаптических мембран изменяет вероятность открытия этих каналов и обеспечивает частотную модуляцию синаптической передачи [14]. Многочисленные болезни и патофизиологические состояния в организме могут быть ассоциированы с генетическими нарушениями и экспрессией неполноценных соответствующих субъединиц тех или иных типов Ca<sup>2+</sup>-каналов [17]. Также, заболевания могут быть обусловлены физиологическими нарушениями в работе каналов, а также патогенными внешними воздействиями. На современном этапе существуют некоторые способы фармакологической коррекции при патологии ионных каналов, но пока разнообразие высокоспецифичных средств ограничено [5, 6].

К.Н. Мельников [5, 6] приводит следующие классификации кальциевых каналов: 1) по потенциал-управляемости

- 1. Низкопороговые каналы (low voltage-activated (LVA))
- 2. Высокопороговые каналы (high voltage-activated HVA).
- 2) фармакологическую классификацию (табл. 2).
  - 1. Каналы P/Q типа
  - 2. Каналы N типа (от «neither long nor transient» ни L, ни T)
  - 3. Каналы L типа (long lasting)
  - 4. Каналы R типа
  - 5. Каналы Т типа (от «transient» преходящий, транзиторный)

Фармакологическая классификация основана на токах ионов  $Ca^{2+}$ .  $Ca^{2+}$ -каналы были обнаружены во многих клетках организма человека. Са<sup>2+</sup>-токи, зарегистрированные в различных типах клеток, имеют определенные фармакологические и физиологические свойства. Буквенная номенклатура, предложенная изначально, была создана исходя из кинетики Ca<sup>2+</sup>токов. L-тип (от «long-lasting» – долго длящийся) Ca<sup>2+</sup>-тока требует сильной деполяризации для активации, является долго длящимся и блокируется органическими антагонистами Lтипа Ca<sup>2+</sup>-каналов, такими как дигидропиридины, бензодиазепины, фенилалкиламины и др. Са<sup>2+</sup>-токи L-типа являются основными в эндокринных клетках и миоцитах, где они инициируют констрикцию и секрецию. N-тип (от «neither long nor transient» - ни L, ни T), Р/Q-тип и R-тип кальциевых токов также требуют сильной деполяризации для активации. Они относительно нечувствительны к антагонистам L-типа Ca<sup>2+</sup>-каналов, но блокируются специфическими токсинами из токсинов паука или улитки, являющимися полипептидами. Такие токи преобладают в нервных клетках, где они инициируют нейротрансмиссию в большинстве быстрых синапсов и также опосредуют вход  $Ca^{2+}$  в сому клеток и дендриты. Т-тип (от «transient» - преходящий) Ca<sup>2+</sup>-токов активируется слабой деполяризацией, и эти токи мимолетные (преходящие). Они нечувствительны к органическим антагонистам и ядам пауков и змей, которые используются для определения N- и P/Q  $Ca^{2+}$ -токов.  $Ca^{2+}$ -токи T-типа выражены в большом спектре клеточных типов. где они вовлечены в развитие потенциала действия и важны в клетках и тканях, обладающих ритмической активностью [1].

К.Н. Мельников отметил, что с точки зрения молекулярного строения, фармакологические типы потенциал-управляемых  $Ca^{2+}$  каналов определяются, прежде всего, типом формирующих их  $\alpha_1$  субъединиц. L-тип (Long lasting)  $Ca^{2+}$  каналов формируется субъединицами:  $\alpha_{1C}$ ,  $\alpha_{1D}$ ,  $\alpha_{1F}$ ,  $\alpha_{1S}$ ,  $\alpha_{2\gamma}$ , и  $\beta_{3A}$ . Эти каналы блокируются бензодиазепинами, дигидропиридинами, фенилалкиламинами, а также кальцизептином [6]. Активация каналов происходит при сильной деполяризации, инактивация деполяризацией слабая. Расположение каналов различно:  $\alpha_{1S}$  — в скелетной мышце;  $\alpha_{1D}$  — в мозге (тело нервной клетки и проксимальные дендриты);  $\alpha_{1C}$  — в сердечной мышце;  $\alpha_{1D}$  — в нейроэндокринных клетках и  $\alpha_{1F}$  — в сетчатке. Сопряжение возбуждения и сокращения является общей функцией L-каналов мышц. Каналы  $Ca_v 1.1$  (A1S) локализующиеся скелетных мышцах функционируют так же, как сенсор напряжения, а  $Ca_v 1.2$  (A1C) выявлены в гладких мышцах и сердце.

N тип  $Ca^{2+}$  каналов сформирован  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{2\delta}$  и  $\beta_{1b}$  субъединицами, активируются при сильной деполяризации, имеют медленную инактивацию. N-тип каналов сильно и необратимо блокируются  $\sigma$ -конотоксинами MVIIA и GVIA, но нечувствителен к DHP. Эти каналы обнаружены в пресинаптических терминалях нейронов. Их структура лишена усубъединицы. Модуляция канала осуществляется неизвестным гомологом протеинкиназось вязанного белка, взаимодействующим с протеинкиназой C (PKC).

Р-тип  $Ca^{2+}$ каналов образован из  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{2\delta}$  и  $\beta_{4a}$  субъединиц, активируются при сильной деполяризации, инактивируются медленно. Блокируются ядом паука (Funnel web spider),  $\omega$ -конотоксином MVIIC и  $\omega$ -агатоксином IVA. Каналы нечувствительны к  $\omega$ -конотоксину GVIA и дигидропиридину. Они локализуются в пресинаптической мембране, высокая концентрация  $\alpha_{1A}$  субъединицы наблюдается в мозжечке, клетках Пуркинье, в нервномышечном соединении, и участвуют в высвобождении трансмиттера.

Q тип  $Ca^{2+}$  каналов формируется  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{2\delta}$  и  $\beta_{4a}$  субъединицами. Субъединица  $\alpha_{1A}$  каналов Q-типа — вариант измененной  $\alpha_{1A}$  в P-типе каналов. Активируются каналы при выра-

женной деполяризации, инактивируются медленно. Q-каналы чувствительны к блокированию  $\omega$ -конотоксином MVIIC более, чем каналы P типа. Располагаются в пирамидных клетках гиппокампа и зернистых клетках мозжечка. Основная функция — высвобождение нейротрансмиттера.

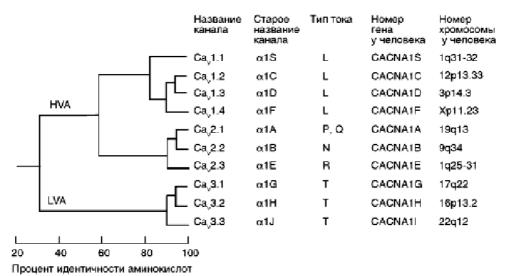
R-тип  $Ca^{2+}$  каналов состоит из:  $\alpha_{1E}$  ( $Ca_v 2.3$ ),  $\alpha_{2\delta}$  и  $\beta_{1b}$  субъединиц, обладает высоким порогом активации, быстро инактивируется изменением биопотенциала, блокируются пептидом из африканского тарантула Hysterocrates gigas — токсином SNX 482. Основная функция каналов — высвобождение трансмиттера и инсулина, локализуются в дендритах пирамидных клеток гиппокампа, зернистых нейронах мозжечка, клетках эндокринной системы.

Т-тип Са<sup>2+</sup> каналов (транзиторный) так же, как и другие типы каналов, может быть сформирован различными вариантами  $\alpha_1$ -субъединиц. Содержащий в своей структуре  $\alpha_{1G}$ субъединицу (Ca<sub>v</sub>3.1) он имеет наиболее короткий период восстановления после инактивации, обнаружен в мозге, при этом участвует в генерации в таламокортикальных нейронах остроконечных волнообразных разрядов и пачек импульсов, опосредованных ГАМК Б рецепторами. Канал, сформированный  $\alpha_{1H}$  субъединицей (Ca<sub>v</sub>3.2), имеет самое медленное восстановление после инактивации, широко распространен в печени и почках, а также в нервной, эндокринной системе и сердце. Он участвует в генерации коротких пачек импульсов, подавление канала опосредовано β2 и у2 субъединицами G-белка. Канал, фц сформированый α<sub>П</sub> субъединицей (Ca<sub>v</sub>3.3), генерирует LVA токи, способствующие поддержанию электрической активности нейронов, поскольку активируются при слабой деполяризации, близкой к величине потенциала покоя. Они локализуются в нейронах мозга. Такие каналы активируются и инактивируются медленее, чем типичные каналы Т-типа, характеризуются маленькой проводимостью (~8 пСм), что эквивалентно проводимости одиночного канала для ионов Ва<sup>2+</sup> и Ca<sup>2+</sup>. Активность канала регулируется с помощью рецепторов, связанных с G-белком, блокируются мибефрадилом, ионами никеля (особенно Ca<sub>v</sub>3.2), куртоксином – пептидом яда южноафриканского скорпиона Parabuthus transvaalicus. Каналы Т-типа не чувствительны к дигидропиридинам [5].

Таблица 2 Фармакологическая классификация и физиологические функции потенциал-управляемых Ca<sup>2+</sup>-каналов

потенциал			i yiipabanciibix ca	Kananob
Канал	Ток	Локализация	Специфические ан- тогонисты	Клеточные функции
$Ca_v1.1$	L	Скелетная	Дигидропиридины,	Возбуждение-сокращение,
		мышца, поперечные	фенилалкиламин,	СВЯЗЬ
		трубочки	бензодиазеапины	
$Ca_v1.2$	L	Кардиомиоциты, эн-	Дигидропиридины,	Возбуждение-сокращение, связь,
		докринные	фенилалкиламин,	выделение гормонов, регуляция
		клетки, нейроны	бензодиазеапины	транскрипции, синаптическая инте-
				грация
$Ca_v1.3$	L	Эндокринные клетки,	Дигидропиридины,	Выделение гормонов, регуляция
		нейроны,	фенилалкиламин,	транскрипции, синаптическая инте-
		дендриты ретины	бензодиазеапины	грация
Ca <sub>v</sub> 1.4	L			Нейротрансмиссия
Ca <sub>v</sub> 2.1	P/Q	Нервные терминали,	ω-агатоксин IVA	Нейротрансмиссия
		дендриты		
Ca <sub>v</sub> 2.2	N	Нервные терминали,	ω-GTx-GVIA	Нейротрансмиссия
		дендриты		
Ca <sub>v</sub> 2.3	R	Нейроны и дендриты	STX-482	Нейротрансмиссия

А.Г. Камкин и И.С. Киселёва предложили филогенетическую классификацию (в ее основе лежат первичные (генетические) последовательности  $\operatorname{Ca}^{2^+}$ -каналов), которую можно представить в виде филогенетического древа (рис. 1) [1].



**Рис. 1.** Филогенетическая классификация потенциал-управляемых Ca<sup>2+</sup>-каналов

В заключение приводим обобщённую классификацию кальциевых Ca<sup>2+</sup> каналов.

- 1)Потенциал-управляемые Са<sup>2+</sup>-каналы
  - Ca<sub>v</sub>1.1 L-тип HVA (скелетные мышцы, поперечные трубочки)
  - Ca<sub>v</sub>1.2 L-тип HVA (кардиомиоциты, эндокринные клетки, нейроны )
  - Ca<sub>v</sub>1.3 L-тип HVA (эндокринные клетки, нейроны, дендриты ретины)
  - Са<sub>v</sub>1.4 L-тип HVA (сетчатка)
  - Ca<sub>v</sub>2.1 Р/Q-тип HVA (нервные терминали, дендриты)
  - Ca<sub>v</sub>2.2 N-тип HVA (нервные терминали, дендриты)
  - Ca<sub>v</sub>2.3 R-тип HVA (нейроны и дендриты)
  - Ca<sub>v</sub>3.1 Т-тип LVA (нервные терминали, дендриты, кардиомиоциты)
  - Ca<sub>v</sub>3.2 Т-тип LVA (нервные терминали, дендриты, кардиомиоциты)
  - Ca<sub>v</sub>3.3 Т-тип LVA (нейроны и дендриты)
- 2) Другие Ca<sup>2+</sup>-каналы (лиганд-управляемые и другие внутриклеточные)
  - A)  $Ca^{2+}$ -транспортные АТФазы

АТР2А1 (саркоплазматический и эндоплазматический ретикулум скелетных мышц, участвуют в быстром сокращении скелетных мышц).

ATP2A2 (саркоплазматический и эндоплазматический ретикулум скелетных мышц, участвуют в медленном сокращении мышц).

Изоформы: SERCA2a (сердце, скелетные мышцы)

SERCA2b (гладкомышечная ткань, не мышечные ткани)

ATP2B1 ATP2B2 ATP2B4

участвуют в активации каналов внутриклеточных мембран

- Б) Рианодиновые каналы выхода Ca<sup>2+</sup> (RYR) (усиливают сигнал от соматических дигидропиридин-чувствительных кальциевых каналов) RYR1 (саркоплазматический ретикулум, участвуют в возбуждении и сокращении скелетных мышц)
  - RYR2 (кардиомиоциты)
  - RYR3 (головной мозг)
- В) Инозитол-1,4,5-трифосфатные (IP3) рецепторы (эндоплазматический ретикулум клеток мозга с функцией осцилляции сигнала)
- $\Gamma$ ) НАДФ рецепторы (регулируют высвобождение  $\mathrm{Ca}^{2+}$  из тапсигаргин-нечувствительных запасов)
- 3) Ca<sup>2+</sup>-сенсоры
  - А) Тип А (экспрессируются в фоторецепторных клетках)
  - В) Тип В (экспрессируются в нейронах)
    - NCS1 (нейрональный кальциевый сенсор-1) (ассоциирован с секреторными гранулами)

### Литература

- 1. Камкин А.Г. Атлас по физиологии: учебное пособие: в 2 т. / А.Г. Камкин., И.С. Киселева М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1 т. 408 с.
- 2. Костюк П.Г. Кальций и клеточная возбудимость/ П. Г. Костюк. М.: Наука, 1986. 255 с.
- 3. Крутецкая 3.И. Структурно-функциональная организация и механизмы регуляции потенциал зависимых натриевых и кальциевых каналов клеток: учебно-методическое пособие / 3.И. Крутецкая, О.Е. Лебедев СПб, 2000. 37 с.
- 4. Крутецкая З.И. Биофизика мембран: учебное пособие / З.И. Крутецкая, А.В. Лонский СПб, 1994. 288 с.
- 5. Мельников К.Н. Кальциевые каналы возбудимых мембран / К.Н. Мельников // Психофармакология и биологическая наркология. 2007. Т.1, №1. С. 28–42.
- 6. Мельников К.Н. Разнообразие и свойства кальциевых каналов возбудимых мембран / К.Н. Мельников // Психофармакология и биологическая наркология. 2006. №1–2. С.1139–1155.
- 7. Электронная энциклопедия. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://kineziolog.bodhy.ru/ content/ionnye-kanaly-membrany (дата обращения: 05.06.2015).
- 8. Электронная энциклопедия. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://ru. wikipedia.org/wiki/Ионные\_каналы (дата обращения: 05.06.2015).
- 9. A dihydropyridineresistant component in the rat adrenal secretory response to splanchnic nerve stimulation / Looez M.G. [et al.] // J. Neurochem. 1992. Vol. 58, №2. P. 2139–2144.
- 10. Adams D.J. Ionic currents in molluscan soma/ D.J. Adams, S.J. Smith, S.H. Thompson // Annual Review of Neuroscience. 1980. № 3. P. 141–167.
- 11. Akopian A. N. A tetrodotoxin-resistant sodium channel expressed by C-fiber-associated sensory neurons / A.N. Akopian, L. Sivilotti, J.N. Wood // Nature. 1996. Vol. 379, № 6562. P. 257–262
- 12. Allbritton N.L. Localized calcium spikes and propagating calcium waves / N.L. Allbritton, T. Meyer // Cell Calcium. −1993. № 14. P. 691–697.
- 13. Barrett C.F.,Rittenhouse A.R. Modulation of N-type calcium channel activity by G-proteins and protein kinase C / C.F. Barrett,A.R. Rittenhouse //The Journal of General Physiology. − 2000. − Vol. 115, № 3 − P. 277–286.
- 14. Frequency modulation of synaptic transmission: calcium, ion channels and retrograde messengers / Rahamimoff R. [et al.] // Thai Journal of Physiology Science. −1993. Vol. 6, № 4. P. 1–42.
- 15. Friedman D.J. Influence of age on control of norepinephrine releas:  $Ca^{2+}$  channels and dopamine  $D_2$  receptor / D.J. Friedman, S.P. Duckless // European Journal of Pharmacology. 1994. Vol. 54. P. 1–9.
- 16. Hamilton B.R. Calcium currents in rat motor nerve terminals / B.R. Hamilton, D.O. Smith // Brain Research. 1992. Vol. 584, №1-2. P. 123–131.
- 17. Ion Channels in Presynaptic Nerve Terminals and Control of Transmitter Release / Meir A. [et al.] // Physiological Reviews. −1999. Vol. 79, № 3. P. 1019–1088
- 18. Isom L.L. Auxiliary subunits of voltage-gated ion channels / L.L. Isom, K.S. De Jongh, W.A. Catterall // Neuron. 1994. Vol. 12, № 6. P. 1183–1194.
- 19. Kipk I.P. Inhibition of striatal GABA release by the adenosine A2a receptor is not mediated by increases in cyclic AMP / I.P. Kipk, P.J. Richardson // Journal of Neurochemistry. 1995. Vol. 64, №2. P. 2801–2809.
- 20. Meyers D.E. Distribution of ionic currents in the soma and growing region of an identified peptidergic neuron in defined culture / D.E. Meyers // Journal Neurophysiology − 1993. − Vol. 69, №2. − P. 406–415.
- 21. Molecular characterization of a neuronal low-voltage-activated T type calcium channel / Perez-Reyes E. [et al.] // Nature. 1998. Vol. 39, № 6670. P. 896–900.

- 22. Nomenclature of voltage-gated calcium channels / Ertel E.A. [et al.] // Neuron. 2000. Vol. 25, №3. P. 533–535.
- 23. Pan Z.H., Lipton S.A. Multiple GABA receptor subtypes mediate inhibition of calcium influx at rat retinal bipolar cell terminals / Z.H. Pan, S.A. Lipton // Journal of Neuroscience. − 1995. − Vol. 15, №4. − P. 2668–2679.
- 24. Pintor J. A novel receptor for diadenosine polyphosphates coupled to calcium increase in rat midbrain synaptosomes / J. Pintor, M.T. Miras-Portugal // Britain Journal of Pharmacology. − 1995. − Vol. 115, № 6. − P. 895–902.
- 25. Rat brain expresses a heterogeneous family of Ca 2.1 channels / Snutch T.P. [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. 1990. Vol. 87. P. 3391–3395.
- 26. Regehr W.G. Participation of multiple calcium channel types in transmission at single climbing fiber to Purkinje cell synapses / W.G. Regehr, I.M. Mintz // Neuron. 1994. Vol. 12, №3. P. 605–613
- 27. Relation of [Ca2+] to dopamine release in striatal synaptosomes: role of Ca2+ channels / Carvalho C.M. [et al.] // Brain Research. 1995. Vol. 669, № 2. P. 234–244.
- 28. Rittenhouse A.R. Omega-conotoxin inhibits the acute activation of tyrosine hydroxylase and the stimulation of norepinephrine release by potassium depolarization of sympathetic nerve endings / A.R. Rittenhouse, R.E. Zigmond // Journal of Neurochemistry. − 1991. − Vol. 56, № 2. − P. 615–622.
- 29. Stuenkel E.L. Effects of membrane depolarization on intracellular calcium in single nerve terminals / E.L. Stuenkel // Brain Res. 1990. Vol. 529. P. 96–101.
- 30. Takahashi A. Change in K+ current of HeLa cells with progression of the cell cycle studied by patch-clamp technique / A. Takahashi, H. Yamaguchi, H. Miyamoto // American Journal of Physiology − 1993. − Vol. 265, № 2. − P. 328–336.
- 31. The naming of voltage-gated calcium channels / Birnbaumer L. [et al.] // Neuron. 1994. № 13. P. 505–506.
- 32. Turner T. J. Calcium channels coupled to glutamate release identified by omega Aga IVA / T. J. Turner, M. E. Adams, K. Dunlap // Science. 1992. Vol. 258. P. 310–313.
- 33. Wang X. Single channel recordings of N and L-type Ca2+ currents in rat neurohypophysial terminals / X. Wang, S.N. Treistman, J.R. Lemos // Journal Neurophysiology 1993. Vol. 70. P. 1617–1628.
- 34. White B.H. Identification of a vesicular pool of calcium channels in the bag cell neurons of Aplysia californica / B.H. White, L.K. Kaczmarek // Journal of Neuroscience. 1997. Vol. 17. P. 1582–1595.