КАЛЬЦИЕВЫЕ КАНАЛЫ ВОЗБУДИМЫХ МЕМБРАН

© К. Н. Мельников

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

ионные каналы, кальциевые ионные каналы, моллюски, кардиомиоцит, амиодарон, брадизол.

В обзоре представлены современные данные о кальциевых ионных каналах. Помимо общего описания их разнообразия и свойств основное внимание уделено потенциал-управляемым каналам. Освещается их структура, функционирование и фармакология. Приводятся сведения о генах, кодирующих различные каналы, и характеристики подсемейств Ca²⁺-каналов, отличающихся друг от друга по кинетике активации, инактивации и по фармакологическим свойствам. Подчеркивается, что, несмотря на различия в молекилярной организации ионных каналов, прослеживаются некоторые общие принципы их структуры и функционирования. Приведены данные о сравнительном влиянии на Са²⁺-каналы противоаритмических средств амиодарона и брадизола. Библ. 132 назв.

К настоящему времени известно много типов живых клеток. Например, у человека среди четырех основных тканей: эпителиальной, соединительной, мышечной и нервной насчитывается около 200 специализированных клеток [28]. Разнообразие фенотипов клеток и набора в их мембранах определенных молекулярных структур детерминируется различной комбинацией экспрессируемых генов. Сама же экспрессия ионных каналов регулируется многими факторами [41, 112]. Транскрипция генов определяет развитие, дифференцировку и функционирование клеток. Нервные клетки, как основные структурно-функциональные элементы нервной системы, для обеспечения интегративных функций в организме содержат в своих мембранах различного рода рецепторы, ионные каналы и транспортеры. Все эти молекулярные структуры и являются ионными исполнительными механизмами процессов интеграции: восприятия, переработки, хранения и воспроизведения информации, кодируемой как уровнем возбудимости и функционального состояния клеток, так и характером генерируемых ими электрических и химических импульсов.

Возбудимые мембраны могут содержать различные типы ионных каналов. Они открываются с неодинаковыми скоростями, остаются открытыми на протяжении разных интервалов времени и являются избирательно проницаемыми для разных ионов: натрия, калия или кальция. Если на аксон подается некоторый постоянный стимул, то в ответ, на начало стимуляции, он генерирует только одиночный импульс, а сома нейрона — целый ряд импульсов, частота которых определяется интенсивностью стимула. Различная способность отдельных частей нейрона генерировать повторные импульсы определяется набором в них тех или иных ионных каналов.

По современным представлениям, потенциал действия (ПД) нейронов как позвоночных, так и беспозвоночных животных имеет мультиионную природу [16]. Следует отметить, что роль ионов кальция в генерации ПД неодинакова в различных участках мембраны нейрона, а именно — в мембране сомы нейрона и в мембране аксональных отростков. В исследованиях на нейронах моллюсков [32, 33] и млекопитающих показано, что аксон, в отличие от сомы, всегда и полностью теряет возбудимость в безнатриевой среде и его ПД практически полностью блокируются специфическим блокатором натриевых каналов — тетродотоксином (TTX), что говорит о преимущественно натрий-калиевом механизме генерации ПД в данном участке мембраны. Напротив, в мембране сомы роль ионов кальция в формировании ПД становится более заметной [126]. Однако соматическая мембрана в этом смысле всё же неоднородна — близкие к начальному сегменту аксона участки генерируют преимущественно натриевые спайки, а удаленные от аксона кальциевые [16]. Восходящая фаза деполяризации ПД развивается благодаря входу внутрь клетки ионов натрия или кальция, что может быть зарегистрировано как соответствующие входящие токи, а нисходящая фаза реполяризации вместе со следовой фазой гиперполяризации связана с выходящим током ионов калия [16, 21, 24].

Таким образом, разнообразие биопотенциалов в клетках, отражающее их функциональную деятельность, связано с наличием в мембранах клеток различных молекулярных структур в виде специализированных рецепторов, ионных каналов или внутриклеточных вторичных посредников.

Ионные каналы — интегральные мембранные белки, имеющие в своем составе трансмембранные спирализованные участки (домены), которые однократно или многократно пересекают липидный бислой. Такие белки прочно связаны с липидным окру-

жением. Периферические мембранные белки удерживаются на мембране с помощью липидного «якоря» и связаны с другими компонентами мембраны; например, они часто бывают ассоциированы с интегральными мембранными белками. У интегральных мембранных белков фрагмент пептидной цепи, пересекающий липидный бислой, обычно состоит из 21-25 преимущественно гидрофобных аминокислот, которые образуют правую трансмембранную а-спираль с 6 или 7 витками [28]. Белковые молекулы часто образуют симметрично построенные комплексы, стабилизированные за счет нековалентных взаимодействий. Такие комплексы называются олигомерами, а составные комплексы от 2 до 12 единиц — субъединицами или мономерами. Все вышеизложенные представления о некоторых свойствах белков полностью применимы к трансмембранным ионным каналам [9].

Канальные белки образуют в биомембранах заполненные водой поры, проницаемые для определенных ионов. Основными свойствами ионных каналов являются избирательная проницаемость (селективность) для ионов и способность открываться и закрываться при различных воздействиях на мембрану (воротная функция). Воротный механизм каналов управляется сенсором внешнего стимула. В зависимости от его локализации выделяют группу каналов, имеющих собственный сенсор, входящий непосредственно в состав макромолекулы, и каналы, в которых сенсор внешнего сигнала пространственно разобщен с каналом и его взаимодействие осуществляется с помощью растворимых внутриклеточных посредников.

Ионные каналы, формирующие потенциалы действия возбудимых клеток, относятся к потенциалуправляемым каналам. Например, имеются специфические катионные ионные каналы для Na⁺, K⁺, Ca²⁺ и анионные, например, для СІ⁻. Три главных семейства формируют ядро этого класса: К⁺, Na⁺ и Ca²⁺каналы. Структурно самые простые — К+-каналы, которые произошли от прокариот около 2400 миллионов лет назад, а более сложные и эволюционно самые молодые — Na⁺-каналы [65] многоклеточных эукариот, которые произошли около 800 миллионов лет назад, вероятно, из калиевых через Ca²⁺-каналы [107]. В самом общем виде все каналы имеют сходную симметричную структуру, построенную из четырех субъединиц или доменов. Так, К⁺-каналы — тетрамеры, состоящие из четырех отдельных, но одинаковых альфа-субъединиц, а Ca²⁺ и Na⁺-каналы мономеры, организованные одним альфа-белком, но содержащим четыре одинаковых домена.

В структуре канала выделяют внутреннее и наружное устья, пору, воротные частицы и селективный фильтр. Стенки поры выполнены остатками гидрофильных аминокислот, а гидрофобные аминокислоты контактируют с липидами бислоя. Полисахаридные остатки локализованы на наружной поверхности канала. Считается, что селективный фильтр представляет собой наиболее узкий участок поры, образованный кольцом из 5-6 атомов кислорода и регулирующий проницаемость данного канала для определённых ионов [73].

Работа воротных частиц, обуславливающих процессы открывания и закрывания каналов, регулируется, в случае потенциал-управляемого канала, сенсором напряжения — сегментом S4, структурно связанным с самим каналом и содержащим заряженные группы аминокислот. Этот сенсор способен перемещаться в мембране под влиянием электрического поля [16, 24, 73].

Доказано, что ионы кальция в нервных клетках выполняют многочисленные функции. Они участвуют при инициации ПД [89, 93], регулируют ритмическую активность, экспрессию генов, как вторичные мессенджеры участвуют в регуляции множества внутриклеточных биохимических процессов, а в пресинаптических мембранах опосредуют выброс нейропередатчиков [51]. Потенциал-управляемые Са²⁺-каналы идентифицированы в мембране клеток, обладающих электрической возбудимостью (сердечная мышца, гладкомышечные клетки, нейроны, эндокринные клетки). В некоторых клетках помимо потенциал-управляемой инактивации описана Ca2+зависимая инактивация [48], связанная с повышением внутриклеточного содержания ионов кальция во время деполяризующего импульса [16]. Этот компонент инактивации устраняется при внутриклеточном введении Ca²⁺-хелатирующих соединений. Са²⁺-каналы эффективно блокируются двухвалентными катионами никеля, кадмия, кобальта, а также органическими блокаторами (верапамил, D-600, нифедипин, нитрендипин, дилтиазем и др.). В последние годы во многих работах показана исключительно многообразная и важная роль кальциевых каналов в ряде клеточных и системных функций организма [19, 22, 25, 82]. Выделяют несколько типов Ca²⁺-каналов, отличающихся друг от друга уровнями активации и инактивации, временем нахождения в открытом состоянии, величиной проводимости и фармакологическими свойствами [8, 20, 34, 53, 78, 116, 120, 122].

СУБЪЕДИНИЧНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ И ТИПЫ СА²⁺-КАНАЛОВ (СТРУКТУРА И СВОЙСТВА)

Все Ca²⁺-каналы хорошо проницаемы для ионов Ca²⁺, Sr²⁺ и Ba²⁺ и практически не проницаемы для одновалентных ионов Na⁺ и K⁺. Предполагается, что селективный фильтр Ca²⁺-канала содержит два участка специфического связывания с двухвалентными катионами — наружный (у наружного устья канала) и внутренний. Наружный участок обладает высоким сродством к катионам Ca²⁺, Sr²⁺ и Ba²⁺, причём связывание с ним этих катионов не зависит от потенциала. Внешний участок определяет селективность канала для одновалентных и двухвалентных катионов, а его активный центр представлен несколькими СООН-группами аминокислот, т.е. при связывании с ионами Ca2+ происходит образование хелатных комплексов. При удалении Ca²⁺ из связи с СООН-группами наружного селективного фильтра утрачивается селективность и Ca2+-каналы начинают пропускать одновалентные катионы Na⁺ и K⁺. Структура внутреннего участка селективного фильтра включает одну СООН-группу, обеспечивающую селективность Ca²⁺-канала к различным двухвалентным катионам и связывание с последними зависит от потенциала. Кроме того, в структуре Ca²⁺-канала обнаружен кальмодулин-подобный участок. Предполагают, что он входит в состав рецептора для 4дигидропиридинов. Энергетический профиль каналов имеет три барьера и две потенциальные «ямы», соответствующие наружному и внутреннему селективным фильтрам [16].

Молекулярная структура Ca2+-каналов [46] имеет значительные сходства с натриевыми, но представлена пятью белковыми субъединицами: $\alpha_1, \alpha_2, \beta, \gamma, \delta$ (рис. 1). Наиболее крупная α,-субъединица несёт большинство функциональных свойств канала таких, как селективность, проводимость, чувствительность к мембранному потенциалу и блокирующим агентам [70, 87]. Формирование ею ионопроводящей поры показано на рисунке 2, при этом сегменты S5 и S6 каждого из четырех доменов обращены внутрь и формируют стенки поры. В β-субъединице, непосредственно примыкающей к а,-субъединице на внутренней стороне канала, имеется участок фосфорилирования [47, 55]. Субъединицы α- и α,- натриевого и кальциевого каналов имеют сходную молекулярную структуру [45, 127, 129, 130].

В электровозбудимых нервных и мышечных клетках известно большое количество различных Ca²⁺каналов. Некоторые затруднения при обсуждении одних и тех же каналов возникают вследствие того, что авторы пользуются различными классификациями. Существует три подхода к классификации кальциевых каналов, которые в какой-то степени отражают историческое развитие знаний об этих каналах.



Рисунок 1. Субъединичная структура Са²⁺-канала [46] (объяснения в тексте)

1. Классификация каналов по потенциал-управляемости. Вначале предполагалось, что есть только один тип Ca²⁺-каналов. Однако вскоре было показано, что в мембране яйцеклетки морской звезды [66] больше одного типа токов ионов кальция. Впоследствии это же показали и для многих других клеток различных организмов [36, 95, 97, 110]. Кальциевые токи имели различные пороги активации: низкопороговые каналы (LVA) — те, в которых активация каналов развивается при деполяризации чуть выше потенциала покоя (ПП), и высокопороговые каналы (HVA) — т.е., в которых порог активации значительно выше ПП (около 0 мВ). Помимо различий по чувствительности к напряжению активации различные Ca2+-каналы отличаются и по кинетике их активации и инактивации.

2. Фармакологическая классификация. A) L, N и Т каналы. Дигидропиридины (DHP) действуют на каналы HVA [72], не оказывая влияния на LVA каналы [35]. Нитредипин снижает активность каналов HVA, а BayK 8644 — их активирует [72]. На основе DHPчувствительности и кинетики каналы HVA были подразделены в DHP-чувствительные кальциевые каналы L-типа и DHP-нечувствительные каналы N-типа. Каналы LVA назвали Са²⁺-каналами Т-типа [97]. Был найден ингибитор Ca²⁺-каналов N-типа — токсин из морской улитки Conus geographus ω-conotoxin GVIA [86]. Дигидропиридинчувствительные Са²⁺-каналы L-типа активируются при высоких потенциалах на мембране (свыше -10 мВ), характеризуются высокой проводимостью (25 пСм) и очень медленной кинетикой инактивации (т > 500 мс). Они чувствительны к ингибирующему действию органических блокаторов Ca²⁺-каналов, однако, все эти вещества имеют разные участки связывания в канале [42, 50]. Каналы L-типа [75, 81, 92, 102, 115] идентифицированы в нейронах центральной и периферической



Рисунок 2. Мембранная локализация субъединиц Ca^{2+} -каналов и формирование ионопроводящей поры a_1 -субъединицей (обозначения и объяснения в тексте)

(http://pharma1.med.osaka-u.ac.jp/textbook/Receptors/cachannel.html) нервной системы, в клетках миокарда [95, 105], скелетной [37] и гладкой мускулатуры позвоночных, нейронах моллюсков. Они регулируются G-белками, при этом наблюдается изменение кинетики активации, уменьшение «хвостовых токов».

Са²⁺-каналы N-типа найдены в синаптосомах мозга крыс, а также в нейронах коры головного мозга и в спинном мозге. Активируются при высоких потенциалах (более –20 мВ), инактивируются в области от –120 до –30 мВ, инактивация относительно быстрая ($\tau \approx 50$ –80 мс), проводимость для ионов Ba²⁺ средняя (13 пСм). Эти каналы весьма устойчивы к блокирующему действию дигидропиридинов, но высокочувствительны к таковому ионов La³⁺ и по селективности близки к каналам L-типа. Полагают, что Ca²⁺-каналы N-типа в пресинапсе регулируют высвобождение медиаторов. Наблюдается ингибирование Ca²⁺-тока через эти каналы при активации G-протеина путём введения ГТФүS внутрь клетки [49, 54, 69, 91].

Са²⁺-каналы Т-типа [100] обнаружены во многих возбудимых и невозбудимых (фибробласты, В-лимфоциты) клетках, они активируются при слабой деполяризации (потенциалы более положительные, чем –70 мВ), быстро и потенциалозависимо инактивируются ($\tau \approx 20-50$ мс), характеризуются низкой чувствительностью к дигидропиридинам, амилориду [119], блокирующему действию Cd²⁺ и высокой к блокирующему действию Ni²⁺, а также низкой проводимостью (8 пСм в 110 мМ Ba²⁺). Считается, что каналы Т-типа обеспечивают пейсмекерную активность и вход Ca²⁺ при отрицательных потенциалах. При активации регуляторного G-протеина введением внутриклеточного ГТФ γ S вначале наблюдается увеличение тока, а затем его подавление.

В) Каналы Р и Q типов. Дополнительный тип HVA Ca²⁺-каналов первоначально нашли в клетках Пуркинье мозжечка и назвали каналом Р-типа [74, 83]. Порог активации составляет –50 мВ, кинетика инактивации очень медленная ($\tau \approx 1c$). Они нечувствительны к дигидропиридинам, блокируются токсином яда паука Agelenopsis (FTX). Впоследствии об-

наружили, что есть еще один тип чувствительного к напряжению HVA кальциевого канала: Ca²⁺-канал Qтипа [130]. Различия между P- и Q-типами кальциевых каналов незначительны и они часто группируются, как P/Q-кальциевые каналы.

С) R-тип кальциевых каналов. В некоторых клетках после блокирования T, L, N, и P/Q-каналов соответствующими ядами оставалась часть кальциевого тока, активируемого при средних значениях потенциала между HVA и LVA, который блокировался ионами никеля. Эти каналы были названы каналами R-типа.

Представительство тех или иных типов кальциевых каналов в различных клетках или в различных частях клеток специфично и определяется, по всей видимости, соответствующими функциями [121]. Так, в мембранах аксонов почти нет Ca²⁺-каналов, в дендритах, соме нейронов и пресинаптических волокнах их достаточно много. В поверхностной мембране пресинаптического нервного окончания встречаются потенциал-управляемые каналы N, L, P и Q-типов, лиганд-управляемый кальциевый канал LG и антипортер ионов натрия/кальция. Во всех клетках есть также внутриклеточные Ca²⁺-каналы, локализованные в мембранах цитоплазматического матрикса и митохондрий.

3. Молекулярная классификация. Была разработана номенклатура классификации Ca²⁺-каналов [59]. Выделяют потенциал-управляемые Ca²⁺-каналы, другие Ca²⁺-каналы (лиганд-управляемые и другие внутриклеточные) и Ca²⁺-сенсоры.

Потенциал-управляемые Ca²⁺-каналы содержат 4 или 5 различных субъединиц. Среди α -субъединиц размером 160–273 kD известно 10 подтипов (табл. 1), которые представлены в различных тканях и обладают пептидной специфичностью (табл. 2). Структурно α_1 -субъединица, как и в Na⁺-каналах, состоит из 4 повторяющихся доменов I–IV, каждый их которых содержит 6 β-спиральных трансмембранных сегмента S1–S6. Домен I ответственен за кинетику активации, положительно заряженный сегмент S4 формирует часть сенсора напряжения. Сегменты S5 и S6 формируют пору канала, эти сегменты III домена связывают верапамил и нифедипин.

Подтип α ₁	Кодирующий ген	Тип канала		Локализация	
α _{1Α}	CACNA1A	P/Q	Ca _v 2.1	Мозг, мотонейроны, почки	
α _{1B}	CACNA1B	N	Ca _v 2.2	ЦНС, ПНС	
α _{1C}	CACNA1C	L	Ca _v 1.2	Сердце, фибропласты, легкие, гладкая мышца	
α _{1D}	CACNA1D	L	Ca _v 1.3	Мозг, поджелудочная железа, нейроэндокринная ткань	
α _{1E}	CACNA1E	R	Ca _v 2.3	Мозг, мышца (нейромышечный синапс)	
α _{IF}	CACNA1F		Ca _v 1.4	Сетчатка	
α _{1G}	CACNA1G	Т	Ca _v 3.1	Мозг	
α _{1H}	CACNA1H	Т	Ca _v 3.2	Почки, печень	
α ₁₁	CACNA1I	Т	Ca _v 3.3	Мозг	
α _{is}	CACNA1S	L	Ca _v 1.1	Скелетная мышца	

■ Таблица 1. Разнообразие β₁ субъединиц Са²⁺-каналов [46]

Субъединицы α₂δ (CACNA2D1–D4) размером 140–170 kD погружены в мембрану и модулируют функциональную активность канала, увеличивая амплитуду Ca²⁺-токов. Субъединицы α₂ и δ экспрессируются одним геном и связаны между собой дисульфидными мостиками (рис. 2). CACNA2D1 встречается в скелетных мышцах, сердце, мозге, тонкой кишке; CACNA2D2 — в легких и яичках, мозге, сердце, поджелудочной железе; CACNA2 D4 — в сердце и скелетных мышцах.

Субъединицы β (САСNВ) размером 52–78 kD локализуются внутри клетки в цитоплазме и имеют цАМФ-зависимые протеинкиназные участки фосфорилирования. Они модифицируют ток, потенциалозависимость, активацию, инактивацию, т.е. имеют регуляторные функции. Известны их подтипы: β_1 (САСNВ1) — в скелетной мышце, мозге, сердце, селезенке; β_2 (САСNВ2) — в мозге, сердце, легких, аорте; β_3 (САСNВ3) — в ряде тканей; β_4 (САСNВ4) в мозге и почках [61]. Перечисленные подтипы β -субъединиц могут связываться в мембране с различными β_1 -субъединицами: β_1 ассоциирована с β_{1s} , β_{1B} — с α_{1B} и α_{1E} , β_4 — с α_{1A} .

Субъединица γ (CACNG) размером 32 kD встроена в мембрану, цитоплазматического домена не имеет, осуществляет регуляторные функции, вызывая небольшое увеличение пика Ca²⁺-токов и частоты активации каналов, и сдвигает порог активации в сторону гиперполяризации мембранного потенциала. Известны подтипы: CACNG1 (γ) встречается в скелетной мышце, нервной ткани, легких; CACNG1 (γ₂) — в нервной ткани; а также еще 6 субъединиц — CACNG3 — G8.

С точки зрения молекулярной структуры, фармакологические типы потенциал-управляемых Ca2+каналов определяются, прежде всего, типом формирующих их α₁ субъединиц. L-тип (Long lasting) Са²⁺-каналов формируется субъединицами: α_{1c} , α_{1p} , α_{1E} , or α_{1S} , $\alpha_{2}\gamma$, и β_{3A} . Активность этих каналов подавляется дигидропиридинами, фенилалкиламинами, бензотиазепинами и кальцизептином. Активируются каналы сильной деполяризацией, инактивация деполяризацией слабая. Локализация каналов: α_{15} в скелетной мышце; α_{1D} — в мозге (тело нервной клетки и проксимальные дендриты); α_{1c} — в сердечной мышце; $\alpha_{_{1D}}$ — в нейроэндокринных клетках и $\alpha_{_{1F}}$ в сетчатке. Общая функция L-каналов в мышце - сопряжение возбуждения и сокращения. Каналы Ca, 1.1 (A1S) в скелетной мышце функционируют так же, как сенсор напряжения, а Са 1.2 (А1С) встречаются в сердце и гладкой мышце.

N-тип Ca²⁺-каналов формируется субъединицами: α_{1B} , $\alpha_2 \delta$ и β_{1b} , активируются при сильной деполяризации, инактивация медленная. Каналы сильно и необратимо блокируются σ -конотоксинами GVIA и MVIIA, они — DHP-нечувствительны. Локализуются в пресинаптических терминалях нервной ткани. В их структуре отсутствует γ-субъединица. Канал мо-

Таблица 2. Физиологические функции и фармакология кальциевых каналов [46]

Канал	Ток	Локализация	Специфические антагонисты	Клеточные функции
Ca _v 1.1	L	Скелетная мышца, поперечные трубочки	Дигидропиридины, фенилалкиламин, бензотиазеапины	Возбуждение-сокращение, связь
Ca _v 1.2	L	Кардиомиоциты, эндокринные клетки, нейроны	Дигидропиридины, фенилалкиламин, бензотиазеапины	Возбуждение-сокращение, связь, выделение гормонов, регуляция транскрипции, си- наптическая интеграция
Ca _v 1.3	L	Эндокринные клетки, нейроны, дендриты ретины	Дигидропиридины, фенилалкиламин, бензотиазеапины	Выделение гормонов, регуля- ция транскрипции, синапти- ческая интеграция
Ca _v 1.4	L			Нейротрансмиссия
Ca _v 2.1	P/Q	Нервные терминали, дендриты	ω-агатоксин IVA	Нейротрансмиссия
Ca _v 2.2	N	Нервные терминали, дендриты	ω-GTx-GVIA	Нейротрансмиссия
Ca _v 2.3	R	Нейроны и дендриты	STX-482	Нейротрансмиссия
Ca _v 3.1	т	Нейроны, дендриты, кардиомиоциты	Нет	Пейсмекеры
Ca _v 3.2	т	Нейроны, дендриты, кардиомиоциты	Нет	Пейсмекеры
Ca _v 3.3	т	Нейроны и дендриты	Нет	Пейсмекеры

дулируется неизвестным гомологом протеинкиназосвязанного белка, который взаимодействует с протеинкиназой С (РКС).

Р-тип Са²⁺-каналов образован из субъединиц: $\alpha_{1A}, \alpha_2 \delta$ и β_{4a} , активируются при значительной деполяризации и медленно инактивируются. Блокируются ядом паука (Funnel web spider), ω-агатоксином IVA и ω-конотоксином MVIIC. Каналы нечувствительны к дигидропиридину и ω-конотоксину GVIA. Они локализуются в пресинаптической мембране, высокая концентрация α_{1A} -субъединицы наблюдается в мозжечке, клетках Пуркинье, в нервно-мышечном соединении, и участвуют в высвобождении трансмиттера.

Q-тип Ca²⁺-каналов формируется субъединицами: α_{1A} , $\alpha_2\delta$ и β_{4a} . Субъединица α_{1A} является вариантом измененной α_{1A} в P-типе канала. Активация каналов происходит при значительной деполяризации, инактивация — медленная. Q-каналы более чувствительны к блокированию ω -конотоксином MVIIC, чем каналы P-типа. Локализуются в зернистых клетках мозжечка, пирамидных клетках гиппокампа. Основная функция — высвобождение трансмиттера.

R-тип Ca²⁺-каналов формируется субъединицами: α_{1E} (Ca_v2.3), $\alpha_2 \delta$ и β_{1b} , имеет высокий порог активация, быстро и потенциалозависимо инактивируется. Блокируются ядом SNX-482 — пептидом из африканского тарантула *Hysterocrates gigas*. Основная функция каналов — высвобождение трансмиттера и инсулина, локализуются в зернистых нейронах мозжечка, дендритах пирамидных клеток гиппокампа, клетках эндокринной системы.

Т-тип (транзиторный) Са²⁺-канал так же, как и другие типы каналов, может формироваться различными α,-субъединицами. При формировании α₁₆-субъединицей (Са, 3.1) он имеет наиболее быстрое время восстановления после инактивации, локализуется в мозге, при этом участвует в генерации пачек импульсов в таламокортикальных нейронах и остроконечных волнообразных разрядов, опосредованных ГАМК-Б рецепторами. Канал, сформированный α_{1н}-субъединицей (Са. 3.2), имеет наиболее медленное восстановление после инактивации, широко распространен в почках и печени, а также в сердце, нервной и эндокринной системе. Участвует в генерации коротких пачек импульсов, подавление канала опосредовано β₂- и γ₂-субъединицами G-белка. Когда канал сформирован α, субъединицей (Са 3.3), то генерируются LVA токи, способствующие поддержанию электрической активности нейронов, поскольку активируются при слабой деполяризации, близкой к величине ПП. Локализуются в нейронах мозга. Каналы активируются и инактивируются более медленно, чем типичные каналы Т-типа. Характеризуются маленькой проводимостью (~8 пСм), что эквивалентно проводимости одиночного канала для ионов Ba²⁺ и Ca²⁺. Активность канала регулируется с помощью рецепторов, связанных с G-белком, блокируются ионами никеля (особенно Ca_v3.2), мибефрадилом, куртоксином – пептидом яда южноафриканского скорпиона *Parabuthus transvaalicus*. Дигидропиридины с каналами Т-типа не связываются.

Лиганд-управляемые Ca²⁺-каналы из группы других Ca²⁺-каналов включают в себя Ca²⁺-транспортную АТР-азу, каналы выхода Са²⁺ -рианодиновые рецепторы (RYR) и другие внутриклеточные Ca²⁺-каналы. В группе Ca²⁺-транспортных АТР-аз описаны 4 разновидности. Все они — гомотетрамерные комплексы, предположительно содержащие 6 трансмембранных сегментов. АТР2А1 встречаются в саркоплазматическом или эдоплазматическом ретикулуме и обеспечивают быстрые сокращения скелетных мышц, а АТР2А2 - медленные сокращения. Известны 2 их изоформы: SERCA2a - в сердце, обеспечивая медленные сокращения скелетных мышц, и SERCA2b — в гладких мышцах и немышечных тканях. Другие разновидности АТР2В1, АТР2В2 и АТР2В4 встречаются в плазматических мембранах и осуществляют активацию каналов внутриклеточных мембран.

К лиганд-управляемым каналам относят также каналы выходящего Ca²⁺-тока, связанные с рианодиновым рецептором (RYR). Они активируются после активации соматических дигидропиридинчувствительных Са²⁺-каналов, т.е. выполняют функцию усиления сигнала. Активатором является рианодин, Ca²⁺, кофеин; первичный посредник — циклическая АДФ-рибоза (цАДФР), а вторичный — цАДФР-Са²⁺-кальмодулин. Среди RYR-рецепторов описаны подтипы RYR,, которые локализованы в саркоплазматическом ретикулуме и обеспечивают приток ионов кальция, необходимый для процессов возбуждения и сокращения скелетных мышц. Их работа регулируется протеинкиназой А (РКА). RYR, встречается в сердце, нарушения в их работе могут стать причиной желудочковой тахикардии и стресс-индуцированного полиморфизма. Рецепторы RYR₃ обнаружены в мозге.

Следующий подтип, относящийся к лиганд-управляемым каналам — инозитол-1,4,5-трифосфат (IP3) рецептор, структурно похожий на рианодиновые рецепторы. Активируется при увеличении внутриклеточной концентрации IP3 и вызывает высвобождение внутриклеточных запасов Ca²⁺ после стимуляции рецепторов на поверхности клетки. Локализуются в мембранах эндоплазматического ретикулума клеток мозга с функцией осцилляции сигнала.

Из других внутриклеточных Ca²⁺-каналов известны никотинамидаденин-динуклеотидфосфатный рецептор (НАДФ) и сфинголипидный рецептор (EDG1). НАДФ-рецепторы служат сигнальным триггером, блокируются высокими концентрациями НАДФ, а низкими — активируются, при этом высвобождается Ca²⁺ из тапсигаргин-нечувствительных запасов. Сигналом 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.

И, наконец, третья группа молекулярной классификации кальциевых каналов — Ca²⁺-сенсоры включают в себя тип А, который экспрессируется в фоторецепторных клетках, модулируется рековерином, визинином и S-модулином и тип В, встречающийся в нейронах. Среди типа В описан нейрональный кальциевый сенсор-1 (NCS1), ассоциированный с секреторными гранулами.

Таким образом, α_1 -субъединицу кальциевых каналов кодируют семь различных генов: А, В, С, D, Е, F и G. Ген С кодирует α_1 -субъединицу в скелетной мышце, другие шесть генов были найдены в мозгу. Каждый из генов может кодировать по крайней мере 18 различных каналов, которые и были идентифицированы в нервной системе [38, 100, 114]. Четыре различных гена могут кодировать β-субъединицу и их называют 1, 2, 3, и 4. Каждый из генов может экспрессировать восемь отличных субъединиц, которые также были идентифицированы в мозгу [76, 100]. Комбинации различных субъединиц могут формировать сотни вариаций кальциевых каналов.

Локализация кальциевых каналов в различных тканях, как и в мембранах отдельных частей клеток, весьма разнообразна. Встречаются различные комбинации тех или иных типов Ca2+-каналов, что, вероятно, определяется функциональным предназначением (табл. 2). Например, в ретине крыс и в некоторых эндокринных клетках [84] L-тип образует каналы контроля секреции [98], а на терминалях двигательного нерва, иннервирующих скелетные и гладкие мышцы, описаны только кальциевые каналы N-типа, управляющие процессами нейропередачи [63, 67, 111]. В ЦНС крысы, в спинном мозге, стволе мозга, нейрогипофизе, мозжечке, среднем мозге, гиппокампе и коре мозга существует несколько типов кальциевых каналов. Сенсорные нейроны спинного мозга обладают главным образом Са²⁺-каналами N-типа, но также L- и P-типа [90]. В нейрогипофизе есть L, N или N-подобные и P/Qканалы [117, 124]. В мозжечке, снова доминируют каналы Р-типа, но с меньшим вкладом N-типа и нет каналов L-типа [108, 118] и т.п. В среднем мозге в высвобождение нейромедиаторов в различных типах нейронов включены многие кальциевые каналы [123]. При выделении GABA доминируют каналы Nтипа при небольшом участии L-типа [80], допамина — вклад N, L, и P/Q-каналов почти равен [44]. В модуляции соответствующих рецепторов аденозином и АТФ [104] участвуют N- и L-каналы.

Модуляция Са²⁺-каналов в нервных окончаниях имеет ключевое значение в регулировании выделения передатчика. Есть много способов модуляции Са²⁺-каналов. Она может осуществляться нейропередатчиком, высвобожденным тем же самым нервным окончанием через обратное действие на ауторецепторы продуктами разложения освобожденного передатчика; передатчиками, высвобожденными из других нервных окончаний; гормонами, выделяемыми во внеклеточную 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, тогда как другие осуществляются через действие вторичных посредников, G-белков. Большинство регулирующих воздействий на Ca²⁺-каналы в пресинаптических нервных окончаниях изменяет вероятность открывания Ca²⁺-канала и осуществляет частотную модуляцию синаптической передачи [106].

В плазматической мембране нейронов описано несколько типов кальциевых каналов [8, 16, 71, 122], отличающихся по ряду параметров. В соматической мембране нейронов моллюсков имеются кальциевые каналы L-, N- и T-типов. Наряду со сходством аналогичных типов каналов у разных клеток и разных видов животных между ними имеются и некоторые различия, определяемые, вероятно, экспрессией различных генов.

Многочисленные болезни и патофизиологические состояния в организме могут быть связаны с генетическими нарушениями и экспрессией неполноценных соответствующих субъединиц тех или иных типов Ca²⁺-каналов [88]. С другой стороны многие заболевания обусловлены физиологическими нарушениями в работе каналов, а также патогенетическими внешними воздействиями различной этиологии. Коррекция многочисленных нарушений в работе кальциевых каналов возможна путем воздействия на них некоторых фармакологических средств. Дальнейшее уточнение характеристик кальциевых каналов представляет значительный теоретический и практический интерес.

СА²⁺-КАНАЛЫ В КАРДИОМИОЦИТАХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ (ТИПЫ СА²⁺-КАНАЛОВ И РЕГУЛЯЦИЯ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ В КАРДИОМИОЦИТАХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ)

В плазматической мембране кардиомиоцитов известны все основные ионные токи, активирующиеся и последовательно инактивирующиеся при каждой фазе сердечного ПД, а также соответствующие гены и клонированные субъединицы каналов. В сердечных клетках важнейшими ионными каналами являются: Na⁺ и Ca²⁺-каналы, обеспечивающие вход Na⁺ и Ca²⁺ в клетку; различного рода K⁺-каналы, осуществляющие выход K⁺ из клетки. Ток Na⁺ внутрь клетки после активации Na⁺-каналов формирует в кардиомиоцитах фазу деполяризации ПД. По мере нарастания деполяризации проницаемость для Na⁺ падает вследствие инактивации Na⁺-каналов, активируются входящие Ca²⁺-токи, которые формируют фазу плато ПД. Последующая активация различных

К⁺-каналов приводит к реполяризации мембраны кардиомиоцитов до уровня мембранного ПП.

Вход ионов кальция в клетки миокарда играет одну из ключевых ролей в модуляции фазы плато ПД. В кардиомиоцитах представлено шесть типов Ca²⁺-каналов: L, N, P, Q, R и T; в основном потенциал-управляемые каналы L- и T-типа, активирующиеся при деполяризации мембраны. Они различаются по своим свойствам, функциям и распределению в разных отделах сердца [49]. Ca²⁺-каналы более разнобразны, чем натриевые и состоят из пяти субъединиц: основной каналоформирующей α_1 -субъединицы, состоящей из 1873 аминокислот, небольшой α_2 -субъединицы и дополнительных модулирующих — β , $\gamma и \delta$ (рис. 1–2). В левом желудочке кролика и человека обнаружены четыре гена, кодирующие β -субъединицы Ca²⁺-каналов: Ca, β 1-4 [85].

По сравнению с Са²⁺-каналами Т-типа, которые активируются при меньшей деполяризации мембраны и инактивируются очень быстро, каналы L-типа активируются при большей деполяризации мембраны и медленно инактивируются. В сердце наиболее широко распространены каналы L-типа, в синоатриальном узле они способствуют пейсмекерной активности [131], а в атриовентрикулярном узле — проведению импульсов через узел [79].

Са²⁺-каналы Т-типа экспрессируются в эмбриональных клетках, а также в кардиомиоцитах синоатриального и атриовентрикулярного узла. Они были обнаружены и в клетках Пуркинье [103] и участвуют в пейсмекерной активности. В отличие от Са²⁺-каналов L-типа их нет в вентрикулярных клетках взрослых животных, их роль в регуляции сократимости миоцитов незначительна. Временная экспрессия Са²⁺-каналов Т-типа имеет место также в зародышевом сердце [77], что свидетельствует об их участии в клеточном росте и пролиферации.

Транспорт и концентрация ионов кальция в клетке регулируется в основном четырьмя механизмами: саркоплазматической и сарколеммной Ca²⁺-АТР-азой [64] митохондриальным унипортом Ca²⁺ и сарколемным Na⁺/Ca²⁺ обменником [109]. Натрийкальциевый обменник транспортирует Na⁺/Ca²⁺ в соотношении 3/1 или 4/1.

Вход ионов кальция в клетку во время ПД ограничивается инактивацией Ca2+-каналов L-типа, которая является кальций-зависимой и вызвана связыванием кальмодулина с С-концами белка Са²⁺-каналов [101, 132]. В то же время известно, что изменения в воротных механизмах потенциал-зависимых K⁺-каналов, например, К+-каналов задержанного выпрямления, приводят к замедлению фазы реполяризации ПД и могут послужить причиной реактивации кальциевых каналов L-типа. Такое последовательное взаимодействие каналов приводит к осцилляциям мембранного потенциала в фазе плато ПД. Разнообразные Ca²⁺-каналы вместе с Ca²⁺-регулирующими механизмами, определяют уровень свободного кальция в миоплазме и имеют существенное значения для работы кардиомиоцитов.

Следовательно, генерация ПД в каждой клетке миокарда, сопровождающаяся быстрой деполяризацией и медленной реполяризацией, в основе которых лежит последовательная активация-инактивация натриевых, кальциевых и калиевых ионных каналов, играет ключевую роль в деятельности сердца. На этом основании можно утверждать, что мутации генов, ответственных за формирование ионных каналов (каналопатии) и/или другие нарушения нормальных соотношений между входящими и выходящими токами, могут оказывать существенное влияние на функции кардиомиоцитов [39, 43, 52, 60, 82, 94]. Идентификация причин нарушений в работе ионных каналов будет способствовать правильному выбору соответствующих терапевтических мероприятий для нормализации работы сердца.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ В НЕЙРОНАХ МОЛЛЮСКОВ

В нейронах моллюсков обнаружены все основные виды ионных каналов, обеспечивающих генерацию ПД. Входящие натриевые и кальциевые ионные токи принято обозначать, соответственно, как I_{Na} и I_{Ca}. Более того, кальциевый ток при малых величинах деполяризующих стимулов также разделяется на два компонента — обычный и «медленный» кальциевый ток; последний медленно инактивируется и обуславливает наличие длительного «хвоста» входящего тока после выключения деполяризующего стимула [11, 58]. Еще одной особенностью входящего кальциевого тока нейронов моллюсков является его быстрое снижение в ходе диализа нейрона, связанное, по-видимому, с быстрым вымыванием какого-то фактора из внутриклеточной среды, необходимого для поддержания кальциевых каналов в активном состоянии [15, 18]. По-видимому, этим фактором является система циклического АМФ, обеспечивающая фосфорилирование мембранных белков, в том числе и компонентов Ca²⁺-каналов. Добавление в диализирующий раствор определённых количеств ионов магния, АТФ и цАМФ значительно улучшает регистрацию кальциевого тока и замедляет процесс снижения кальциевой проводимости во время экспериментов.

Следует заметить, что наряду с быстрыми и медленными выходящими калиевыми токами в нейронах моллюсков регистрируется остаточный Ca²⁺-зависимый выходящий ток (*I_{ns}*), нечувствительный к блокирующему действию тетраэтиламмония (TЭА). Он характеризуется медленным нарастанием и отсутствием выраженной инактивации. Кроме того, такая стационарная калиевая проводимость заметно увеличивается при внесении в клетку ионов Ca²⁺. Установлено, что такой компонент выходящего калиевого тока обусловлен наличием в мембране нейрона ионных каналов, отличающихся меньшей специфичностью по сравнению с каналами быстрого и задержанного калиевых токов, отсутствием инактивации и чувствительностью к входу в клетку ионов Ca²⁺ [10].

Ионные каналы нейронов моллюсков имеют некоторые особенности по сравнению с таковыми у теплокровных животных, что определяется, вероятно, экспрессией соответствующих генов. Например, аналогичные ионные токи в нейронах моллюсков отличаются более медленной их активацией и инактивацией, есть различия в фармакочувствительности каналов. Так, если в соме нейронов моллюсков натриевые каналы практически не блокируются TTX, то в нейронах теплокровных быстрый компонент входящего тока обратимо блокируется TTX, исчезает при удалении из среды ионов натрия и величина его равновесного потенциала соответствует теоретической для натриевого электрода. В процессе онтогенеза эти свойства изменяются, нейроны новорожденных животных теплокровных более похожи на нейроны моллюсков [29]. На нейронах спинальных ганглиев лягушки, новорожденных и взрослых мышей и крыс был зарегистрирован ТТХ-устойчивый медленный компонент входящего натриевого тока [3, 128]. Его характерной особенностью является то, что он блокировался агентами, традиционно считающимися блокаторами кальциевых каналов — ионами кадмия, кобальта, марганца, верапамилом и D-600. Ток полностью устранялся при удалении из среды ионов натрия и не восстанавливался при повышении концентрации ионов кальция во внеклеточном растворе. Кривая стационарной инактивации медленного Na⁺-тока, как и кальциевого в нейронах моллюсков, была сдвинута в сторону положительных значений мембранного потенциала по сравнению с таковой для быстрого компонента Na⁺-тока. Кроме того в нейронах млекопитающих существует новый вид натриевого входящего тока — «гибридный» ток, обладающий всеми характеристиками кальциевого тока, но переносимый исключительно ионами натрия [16, 17]. Регистрируемый в нейронах млекопитающих входящий кальциевый ток [57, 62, 97], в отличие от медленного кальций-подобного компонента натриевого тока, не зависит от наличия в окружающем растворе ионов натрия. Он возрастает при увеличении в растворе ионов кальция, характеризуется более медленной активацией и замедленной инактивацией и в большей степени, чем в нейронах моллюсков, зависит от присутствия в диализирующем растворе ионов Mg²⁺ и АТФ [4].

О некоторых особенностях Ca²⁺-каналов нейронов моллюсков свидетельствуют экспериментальные данные, в которых показано, что гадолиний в концентрациях от 10⁻¹² до 10⁻³ М оказывал заметное влияние на кальциевые токи [1]. Увеличение амплитуды кальциевого тока до 126 % от исходного значения наблюдалось при действии гадолиния в концентрации от 10⁻¹² до 10⁻⁷ М, а подавление тока — в концентрации

10⁻⁷ М. В более высоких концентрациях блокирование токов усиливалось. При действии гадолиния во всех концентрациях положение максимума вольт-амперной характеристики на оси потенциалов, кинетика активации и инактивации кальциевых токов практически не изменялась. Неспецифические токи утечки мембраны изменялись незначительно и неоднозначно. Омега-конотоксин не снижал кальциевые токи ни в концентрации 10⁻⁶, ни в 10⁻⁵ М, не изменялись и неспецифические токи утечки мембраны.

Кроме того, под влиянием бепридила в малых концентрациях от 10⁻¹² до 10⁻¹⁰ М ток возрастал до 104 % от исходного [1]. Небольшое его подавление наблюдалось при действии бепридила в концентрации 10⁻⁹ М. В более высоких концентрациях препарат усиливал свое блокирующее действие. Максимальное снижение амплитуды кальциевого тока на 97 % от исходного значения происходило при действии бепридила в концентрации 10⁻³ М. При действии бепридила во всех концентрациях неспецифический ток утечки мембраны, положение максимума вольт-амперной характеристики кальциевых токов на оси потенциалов, кинетика их активации и инактивации практически не изменялась.

Дигидропиридины исрадипин и нифедипин в концентрациях от 10⁻⁹ до 10⁻⁴ М специфического для них блокирования кальциевых токов не вызывали.

Следовательно, в соматической мембране нейронов прудовика в основном присутствуют N-кальциевые каналы, блокируемые гадолинием, или Nподобные, поскольку они не блокировались омегаконотоксином. Более того, вольт-амперные характеристики, потенциалозависимость регистрируемых кальциевых токов более соответствует Nтипу каналов.

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ АМИОДАРОНА И БРАДИЗОЛА НА КАЛЬЦИЕВЫЕ КАНАЛЫ НЕЙРОНОВ ПРУДОВИКА

Необходимо обратить внимание на то, что среди механизмов действия противоаритмических средств ведущее место занимает их влияние на ионные каналы возбудимых мышечных и нервных мембран, что часто и используется в качестве основы для их классификации.

Известно, что противоаритмический эффект амиодарона обусловлен подавлением выходящих калиевых токов электровозбудимых мембран [12, 13] и удлинением фазы реполяризации ПД кардиомиоцитов. Его влияние на кальциевые каналы изучено недостаточно. В институте фармакологии РАМН был разработан препарат брадизол (производное 2-меркаптобензимидазола), обладающий противоаритмическими свойствами [30], но его мембранотропная активность не изучалась. В совместной работе [7] показано, что брадизол и амиодарон (рис. 3, А) оказывали на кальциевые каналы двухфазное действие: начальное повышение кальциевого тока в концентрациях 1–10 мкМ (для брадизола) и 1–100 (для амиодарона) и дальнейшее снижение при концентрациях 10-1000 (для брадизола) и 100–1000 – для амиодарона.

Активация токов под влиянием амиодарона была выражена в большей степени, чем при действии брадизола, а подавление — в меньшей. Восстановление кальциевых токов было неполным — через 2–5 мин. отмывания — до 82,6 % после амиодарона и до 46,5% от исходных значений после брадизола, т.е. и сила связывания с мембраной у брадизола преобладала.

Под влиянием амиодарона кинетика инактивации кальциевого тока несколько ускорялась (рис. 3, Б), чего не было при действии брадизола. Смещения максимума вольт-амперных характеристик токов под влиянием обоих препаратов не происходило (рис. 3, В и Г), т.е. потенциал поверхностного заряда мембраны не изменялся.

Результаты об увеличении ионных токов при действии брадизола и амиодарона в низких концентрациях (1–10 мкМ) указывают на модулирующий характер их действия в первую фазу. В литературе имеются факты о стимулирующем эффекте малых и сверхмалых воздействий биологически активных веществ [2], ионизирующего и лазерного излучения [14], связанных, возможно, с изменением активности ферментов и изменениями структурных свойств воды и мембранных липидов. Есть данные о том [27, 40], что изменения фазового состояния мембраны оказывают весьма существенное влияние на процессы мембранного транспорта, на системы трансмембранной передачи



Рисунок 3. Влияние амиодарона и брадизола в различных концентрациях на кальциевые ионные токи нейронов прудовика. A — зависимости «концентрация-эффект»; Б — ускорение инактивации тока под влиянием амиодарона: 1 — контроль, 2 — амиодарон 1000 мкМ, 3 — отмывание; В — изменения вольт-амперных характеристик при действии брадизола и Г амиодарона.

Ica — кальциевые токи; I/I_o , % — отношение амплитуд тока при действии (I) к току в контроле (I_o)

37

информации, на активность мембранносвязанных ферментов [23], в том числе и на конформационные взаимопереходы состояний рецепторов и ионных каналов. Можно предположить, что в результате воздействия амиодарона и брадизола меняется жидкокристаллическое состояние мембраны и подвижность молекул белков в липидном бислое мембраны.

Молекулярный механизм подавления ионных токов под влиянием амиодарона и брадизола в более высоких концентрациях (100–1000 мкМ) во вторую фазу связан с тем, что, как и при действии местных анестетиков и некоторых противоаритмических средств и т. п. [5, 6], снижается количество функционирующих каналов вследствие связывания молекул препаратов с их структурами [31, 43, 68, 96, 125]. Взаимодействие многих антагонистов Са²⁺-каналов осуществляется в самом устье канала с аминокислотными остатками между сегментами S5 и S6 α-субъединицы (рис. 4).



Рисунок 4. Структурные особенности α_{l} -субъединицы $Ca_{v}1.2$ [56]. A — топология субъединицы $Ca_{v}1.2$ (a_{lc}).

В — аминокислоты, с которыми связывается верапамил в устье кальциевого канала.

С — структурная формула верапамила

Снижение ионных токов возможно вследствие уменьшения времени открытого состояния одиночных каналов или уменьшения частоты их открывания [26, 99]. Не исключено, что это свойственно амиодарону и брадизолу, поскольку кинетика развития ионных токов изменялась (ускорение инактивации медленного калиевого тока).

Возможно, что амиодарон и брадизол могут насыщать собою липидную фазу мембраны и одинаково нарушать функционирование ионных каналов. Повреждение нейронов при действии амиодарона в концентрации 1000 мкМ, вероятно, указывает на слишком сильное взаимодействие с липидами мембраны, приводящее к ее дестабилизации. Так, в работе на мембранах липосом при действии тетракаина в концентрации 10 мМ показана резкая дестабилизация мембран [113] вследствие связывания анестетика с полярными головками фосфолипидов, что вызывало увеличенный вход воды в липосомы.

Значение изменений стабильности мембраны для её функционирования, которое бывает при действии многих факторов, можно проиллюстрировать на примере эффектов этанола. Он способен оказывать непосредственное воздействие на биологические мембраны, увеличивая текучесть последних (так называемое разжижающее или «флюидизирующее» действие). В результате такого воздействия меняется жидкокристаллическое состояние мембран, в которых возрастает подвижность молекул липидов и белков. Изменения фазового состояния мембраны оказывают существенное влияние на процессы мембранного транспорта, на системы трансмембранной передачи информации, на активность мембранносвязанных ферментов. Таким образом, нельзя исключить и той возможности, что под влиянием исследованных нами препаратов, наблюдавшиеся изменения стабильности мембраны могут привести к её новому жидкокристаллическому состоянию и соответствующей модуляции активности различных макромолекулярных систем мембраны.

Сила связывания с мембранными структурами у обоих препаратов была довольно значительной, поскольку после 5–10 мин. отмывания нейронов от брадизола в концентрации 500–1000 мкМ восстановление ионных токов происходило до 60– 80 % от исходной амплитуды. Вместе с тем брадизол по сравнению с амиодароном обладал более выраженным мембранотропным действием на мембрану нейронов и сильнее подавлял токи, чем амиодарон.

Подводя итоги, можно резюмировать, что Са²⁺-каналы выполняют многочисленные и важные функции в деятельности клеток. Их разнообразие довольно велико и определяется соответствующими генами. Функционирование Ca2+каналов модулируется рядом внутриклеточных факторов и множеством фармакологических средств. В зависимости от типа клеток, типа экспрессируемых в них каналов их деятельность может корректироваться разными фармакологическими средствами. Знание молекулярной организации конкретных Ca2+-каналов необходимо для эффективной лекарственной терапии при патологических состояниях. Именно этими обстоятельствами определяется значительный интерес и успехи в изучении кальциевых каналов.

Литература

- 1. Борисова В. А., Вислобоков А. И., Кузьмин А. В. Влияние бепридила, гадолиния и кокаина на ионные каналы нейронов прудовика // Вестн. СПб ун-та. — 2002. — Сер. 3. — Вып. 3. — № 19. — С. 80–90.
- 2. Бурлакова Е. Б. Особенности действия сверхмалых доз биологически активных веществ и физических факторов низкой интенсивности // Рос. хим. журн. 1999. Т. 43. № 5. С. 3–11.
- Веселовский Н. С., Костюк П. Г., Цындренко А. Я. «Медленные» натриевые каналы в соматической мембране нейронов спинальных ганглиев новорождённых крыс // ДАН СССР. — 1980. — Т. 250. — С. 216–218.
- Веселовский Н. С., Федулова С. А. Выявление кальциевых каналов в соматической мембране нейронов спинальных ганглиев крыс при внутриклеточном диализе циклическим аденозин-3,5-монофосфатом // ДАН СССР. 1980. Т. 253. С. 1493.
- 5. Вислобоков А. И., Зайцев А. А., Игнатов Ю. Д., Савоськин А. Л. Мембранные механизмы действия на нервные клетки анестетиков, аналгетиков и противоаритмических средств // Мед. акад. вестник. — 2001. — Т. 1. — № 1. — С. 25–33.
- 6. Вислобоков А. И., Игнатов Ю. Д. Цитофармакологическое исследование механизмов действия мембранотропных средств // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2003. — Т. 2. — № 1. — С. 14–22.
- 7. Вислобоков А. И., Игнатов Ю. Д., Канидьева А. А., Мельников К. Н., Середенин С. Б. Влияние противоаритмических препаратов брадизола и амиодарона на ионные токи нейронов прудовика // Мед. акад. журн. — 2004. — № 4. — С. 16–22.
- 8. Вислобоков А. И., Копылов А. Г., Бовтюшко В. Г. Кальциевые каналы клеточных мембран // Успехи физиол. наук. — 1995. — Т. 26. — № 1. — С. 93–110.
- 9. Геннис Р. Биомембраны: Молекулярная структура и функции. Пер. с англ. — М.: Мир, 1997. — 624 с.
- Дорошенко П. А., Костюк П. Г., Цындренко А. Я. Исследование ТЭА-устойчивого выходящего тока в соматической мембране перфузируемых нервных клеток // Нейрофизиология. — 1979. — Т.11. — С. 460–468.
- Дорошенко П. А., Костюк П. Г., Цындренко А. Я. Разделение калиевых и кальциевых каналов в мембране сомы нервной клетки // Нейрофизиология. — 1978. — Т.10. — С.645–653.
- Думпис М. А., Кудряшова Н. И. Антиаритмические средства: классификация, структура, механизмы действия//Хим. фарм. журн. — 1983. — № 10. — С. 1159–1169.
- 13. Каверина Н. В., Лысковцев В. В., Попова Е. П. Сравнительное изучение электрофизиологических механизмов антиаритмических препаратов Ш класса кардиоциклида, нибентана и соталола на фоне экспериментального инфаркта миокарда и симпатической стимуляции // Экспер. и клин. фарм. — 2003. — Т. 66. — № 1. — С. 27–33.
- Колпакова М. Э., Вислобоков А. И., Власов Т. Д., Петрищев Н. Н., Игнатов Ю. Д. Влияние Не-Ne лазерного излучения на калиевые ионные токи мембраны прудовика // Мед. акад. журн. — 2003. — Т. 3. — № 1. — С. 31–40.
- Костюк П. Г. Ионные каналы в мембране нервной клетки и их метаболический контроль // Успехи физиол. наук. — 1984. — Т. 15. — № 3. — С. 7–22.
- Костюк П. Г. Кальций и клеточная возбудимость. М.: Наука, 1986. — 255 с.
- Костюк П. Г., Крышталь О. А. Механизмы электрической возбудимости нервной клетки. — М.: Наука, 1981. — 204 с.

- Костюк П. Г., Крышталь О. А., Пидопличко В. И. (Kostyuk P. G., Krishtal O. A., Pidoplichko V. I.) Intracellular perfusion // J. Neurosci. Meth. — 1981. — Vol. 4. — P. 201–210.
- Костюк П. Г., Миронов С. Л., Теркин А. В., Белан П. В. (Kostyuk P. G., Mironov S. L., Tepikin A. V., Belan P. V.) Cytoplasmic free Ca in isolated snail neurons as related by fluorescent probe fura-2: mechanisms of Ca recovery after Ca load and from intracellular stores // J. Membrane Biol. — 1989. — Vol. 100. — P. 11–18.
- Костюк П. Г., Шуба Я. М., Савченко А. Н. Три типа кальциевых каналов в мембране сенсорных нейронов мыши // Биол. мембраны. — 1987. — Т. 4. — № 4. — С. 366–373.
- Крутецкая З. И., Лебедев О. Е. Структурно-функциональная организация и механизмы регуляции потенциалзависимых натриевых и кальциевых каналов клеток: Учебно-методическое пособие. — СПб, 2000. — 37 с.
- Крутецкая З. И., Лебедев О. Е. Структурно-функциональная организация G-белков и связанных с ними рецепторов // Цитология. — 1992. — Т. 34. — № 11/12. — С. 24–45.
- Крутецкая З. И., Лебедев О. Е., Курилова Л.С. // Механизмы внутриклеточной сигнализации. СПб: Изд-во СПб ун-та., 2003. — 208 с.
- Крутецкая З. И., Лонский А. В. Биофизика мембран. Санкт-Петербург, 1994. — 288 с.
- Левицкий Д. О. Кальций и биологические мембраны. М.: Высшая школа, 1990. — 127 с.
- Сакман. Б. Э., Неер Е. Регистрация одиночных каналов. М.: Мир., 1987.
- Сторожок С. А., Панченко Л. Ф., Филиппович Ю. Д., Глушков В. С. Изменения физико-химических свойств биологических мембран при развитии толерантности к этанолу// Вопросы мед. химии. — 2001. — № 2. — С. 33–39.
- Фалер Д. М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей. Пер. с англ. М.: БИНОМ–Пресс, 2004. — 272 с.
- 29. Федулова С. А., Костюк П. Г., Веселовский Н. С. Изменение ионных механизмов электровозбудимости мембраны сенсорных нейронов крыс в онтогенезе. Соотношения плотностей входящих токов // Нейрофизиология. — 1986. — Т. 18. — № 6. — С. 820–827.
- Чичканов Г. Г., Жердев В. П., Цорин И. Б., Сариев А. К., Литвин А. А., Колыванов Г. Б., Кирсанова Г. Ю. Сопоставление фармакодинамики и фармакокинетики нового специфического брадикардического средства брадизола // Экспер. и клин. фарм. 2000. Т. 63. № 3. С. 29–32.
- Abernethy D. R., Soldatov N. M. Structure-Functional Diversity of Human L-Type Ca²⁺ Channel: Perspectives for New Pharmacological Targets // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2002. — Vol. 300. — P. 724–728.
- Adams D. J., Gage P. W. Ionic currents in response to membrane depolarization in an Aplysia neurone // J. Physiol. — 1979. — Vol. 389. — P. 115–141.
- Adams D. J., Smith S. J., Thompson S. H. Ionic currents in molluscan soma // Annu. Rev. Neurosci. — 1980. — Vol. 3. — P. 141–167.
- Akaike N. T-type calcium channel in mammalian CNS neurones//Comp. Biochem. Physiol. — 1991. — Vol. 98C. — N 1. — P. 31–40.
- Bean B. P. Two kinds of calcium channels in canine atrial cells. Differences in kinetics, selectivity, and pharmacology // J. Gen. Physiol. — 1985. — Vol. 86. — P. 1-30.
- 36. Bean B. P., Sturek M., Puga A., Hermsmeyer K. Calcium channels in muscle cells isolated from rat mesenteric arteries: modulation by dihydropyridine drugs // Circ. Res. 1986. Vol. 59. P. 229–235.
- Beurg M., Sukhareva M., Ahern C. A., Conklin M. W., Perez-Reyes E., Powers P. A., Greeg R. G., Coronado R. Differential regulation of skeletal muscle L-type Ca²⁺

current and exitation-contraction coupling by the dihidropiridine receptor b subunit // Biophys. J. - 1999. - Vol. 76. - N 4. - P. 1744–1756.

- Birnbaumer L., Campbell K. P., Catterall W. A., Harpold M. M., Hofmann F., Horne W. A., Mori Y., Schwartz A., Snutch T. P., Tanabe T. The naming of voltage-gated calcium channels // Neuron. — 1994. — Vol. 13. — P. 505–506.
- Bolli R., Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning // Physiol. Rev. — 1999. — Vol. 79. — P. 609–634.
- 40. Brown D. A., London E. Functions of lipid rafts in biological membranes // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 1998. Vol. 14. P. 111–136.
- Buonanno A., Fields R. D. Gene regulation by patterned electrical activity during neural and skeletal muscle development // Curr. Opin. Neurobiol. — 1999. — Vol. 9. — P. 110–120.
- 42. Campbell K. P., Leung A. T., Sharp A. H. The biochemistry and molecular biology of the dihydropyridine-sensitive calcium channel // Trends. Neurol. Sci. — 1988. — Vol. 11. — P. 425–430.
- 43. Carmeliet E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias // Physiol. Rev. — 1999. — Vol. 79. — P. 917–1017.
- Carvalho C. M., Ferreira I. L., Duarte C. B., Malva J. O., Tretter L., Adam-Vizi V., Carvalho A. P. Relation of [Ca²⁺]_i to dopamine release in striatal synaptosomes: role of Ca²⁺ channels // Brain Res. — 1995. — Vol. 669. — P.234–244.
- Caterall W. A. Structure and modulation of Na⁺ and Ca²⁺ channels//Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1993a. — Vol. 707. — P. 1–19.
- Caterall W. A. Structure and regulation of voltage-gated Ca²⁺ channels // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. — 2000. — Vol. 16. — P. 521-555.
- Cens T., Dalle C., Charnet P. Expression of β-subunit modulates surface potential sensing by calcium channels // Pflugers Arch. — 1998. — Vol. 435. — P. 865–867.
- Chad G., Eckert R., Ewald D. Kinetics of Ca-dependent inactivation in "voltage-clamped" neurones of Aplysia californica // G.Physiol. (London). — 1984. — Vol. 347. — P. 279–300.
- Chen J., Devivo M., Dingus J., Harry A., Sui J., Carty D. J., Blank J. L., Exton J. H., Stoffel R. H., et al. A region of adenylatcyclase 2 critical for regulation by G protein βγ subunits // Sciense. — 1995. — Vol. 268. — P. 1166– 1169.
- Chester D. W. and Herberte L. G. 1,4-dihydropiridines as modulators of voltage-dependent calcium-channel activity // The calcium channel: structure, function and implications, Bayer AG Centenary symposium. — 1988. — P. 231–251.
- 51. Clapham, D. E. Calcium signaling // Cell. 1995. Vol. 80. P. 259-268.
- 52. Coetzee W. A., Amarillo Y., Chiu J., et al. Molecular diversity of K+ channels // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1999. — Vol. 868. — N 1. — P. 233–255.
- 53. Crest M., Watanabe K., Gola M. Two subtypes of Ca current in idetified Helix neurons // Brain Research. — 1990. — Vol. 518. — P. 299–302.
- 54. De Waard M., Liu H. Y., Walker D., Scott V. E., Gurnett C. A., Campbell K. P. Direct binding of G-protein $\beta\gamma$ complex to voltage-dependent calcium channels // Nature. — 1997. — Vol. 385. — P. 446–450.
- 55. De Waard M., Pragnell M., Campbell K. P. Ca²⁺ channel regulation by a conserved β -subunit domain // Neuron. 1994. Vol. 13. P. 495–503.
- Dilmac N., Hilliard N., Hockerman G. H. Molecular Determinants of Frequency Dependence and Ca²⁺ Potentiation of Verapamil Block in the Pore Region of Ca_v1.2 // Mol Pharmacol. — 2004. — Vol. 66. — P. 1236–1247.

- 57. Dunlap K., Luebke J. I. and Turner T. J. Exocytotic calcium channels in mammalian central neurons // TINS. 1995. Vol. 18. N 2. P. 89–98.
- Eckert R., Lux H. D. A non-inactivating inward current recorded during small depolarizing voltage steps in snail pacemaker neurons // Brain Res. — 1975. — Vol. 83. — P.486–489.
- Ertel E. A., Campbell K. P., Harpold M. M., Hofmann F., Mori Y., Perez-Reyes E., Schwartz A., Snutch T. P., Tanabe T., Birnbaumer L., et al. Nomenclature of voltagegated calcium channels // Neuron. — 2000. — Vol. 25. — P. 533–535.
- Felix R. Channelopathies: ion channel defects linked to heritable clinical disorders // J. Med. Genet. — 2000. — Vol. 37. — N 10. — P. 729–740.
- Foell J. D., Balijepalli R. C., Delisle B. P., et al. Molecular heterogeneity of calcium channel beta-Subunits in canine and human heart: evidence for differential subcellular localization // Physiol. Genomics. — 2004. — Vol. 17. — P. 183–200.
- 62. Fox A. P., Nowycky M. C., Tsien R. W. Kinetic and pharmacological properties distinguishing three types of calcium currents in chick sensory neurones // J. Physiol. 1987. Vol. 394. P. 149–172.
- 63. *Friedman D. J., Duckles S. P.* Effect of calcium channel blockers on norepinephrine release and modulation by prejunctional D₂ dopamine receptors // Life Sci. 1994. Vol. 54. P. 1545–1557.
- 64. Ginsburg K. S., Bers D. M. Modulation of excitationcontraction coupling by isoproterenol in cardiomyocytes with controlled SR Ca²⁺ load and Ca²⁺ current trigger // J. Physiol. – 2004. – Vol. 556. – P. 463–480.
- 65. Goldin A. L. Evolution of voltage-gated Na+ channels // The Journal of Experimental Biology. — 2002. — Vol. 205. — P. 575–584.
- Hagiwara S., Ozawa S., Sand O. Voltage clamp analysis of two inward current mechanisms in the egg cell membrane of a starfish // J. Gen. Physiol. — 1975. — Vol. 65. — P.617–644.
- Hamilton B. R., Smith D. O. Calcium currents in rat motor nerve terminals // Brain Res. — 1992. — Vol. 584 — P. 123–131.
- Harris T., Shahidullah M., Ellingson J. S., Covarrubias M. General Anesthetic Action at an Internal Protein Site Involving the S4-S5 Cytoplasmic Loop of a Neuronal K+ Channel // J. Biol. Chem. — 2000. — Vol. 275. — P. 4928– 4936.
- Herlitze S., Garcia D. E., Mackie K., Hille B., Scheuer T., Caterall W. A. Modulation of Ca²⁺ channels by G-protein βγ subunits // Nature. — 1996. — Vol. 380. — P. 258–262.
- 70. Herlitze S., Hockerman G. H., Scheuer T., Caterall W. A. Molecular determinants of inactivation and G-protein modulation in the intracellular loop connecting domains I and II of the calcium channel α_{IA} subunit // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1997. — Vol. 94. — P. 1512–1516.
- Herlitze S., Zhong H., Scheuer T., Catterall W. A. Allosteric modulation of Ca²⁺ channels by G-proteins, voltagedependent facilitation, protein kinase C, and Cavbeta subunits // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2001. — Vol. 98. — P. 4699–4704.
- Hess P., Lansman J. B., Tsien R. W. Different modes of Ca channel gating behaviour favoured by dihydropyridine Ca agonists and antagonists // Nature. — 1984. — Vol. 311. — P. 538–544.
- 73. *Hille B.* Ion Channels of Excitable Membranes. Third Edition. University of Washington, 2001. 722 p.
- Hillman D., Chen S., Aung T. et al. Localization of P-type calcium channels in the central nervous system // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1991. — Vol. 88. — P. 7076–7080.

- 75. Hockerman G. H., Johnson B. D., Scheuer T., Catterall W. A. Molecular determinants of High affinity fhenilalkylamine block of L-type calcium channels // J. Biol. Chem. —1995. — Vol. 270. — N 38. — P. 22119–22122.
- 76. Isom L. L., De Jongh K. S. and Catterall W. A. Auxiliary subunits of voltage-gated ion channels // Neuron. 1994. Vol. 12. P. 1183–1194.
- 77. Izumi T., Kihara Y., Sarai N., et al. Reinduction of T-type calcium channels by endothelin-1 in failing hearts in vivo and in adult rat ventricular myocytes in vitro // Circulation. 2003. Vol. 108. P. 2530–2535.
- Janis R. A., Triggle D. J. Drugs acting on calcium channels // Calcium channels: their propeties, function, and clinical relevance. — 1991. — P. 195–249.
- Katz A. M. Calcium channel diversity in the cardiovascular system // J. Am. Coll. Cardiol. — 1996. — Vol. 28. — P. 522–529.
- Kipk I. P., Richardson P. J. Inhibition of striatal GABA release by the adenosine A_{2a} receptor is not mediated by increases in cyclic AMP // J. Neurochem. — 1995. — Vol. 64. — P. 2801–2809.
- Lacinova L., Schuster A., Klugbauer N., Hofmann F. The IV S6 segnent of the L-type Ca channel participates in high affinity interaction with organic Ca blockers // Progr. Bioph. Mol. Biol. — 1996. — Vol. 65. — Suppl. 1. — 106 p.
- 82. Lehmann-Horn F., Jurkat-Rott K. Voltage-gated ion channels and hereditary disease // Physiol. Rev. 1999. Vol. 79. N 4. P. 1317–1372.
- 83. Llinas R. R., Sugimori M., Cherksey B. Voltage-dependent calcium conductances in mammalian neurons. The P channel // Annals N.Y. Acad. Sci. — 1989. — Vol. 560. — P. 103–111.
- Looez M. G., Shukla R., Gardia A. G., Wakade A. R. A dihydropyridine-resistant component in the rat adrenal secretory response to splanchnic nerve stimulation // J. Neurochem. — 1992. — Vol. 58. — P. 2139-2144.
- Lu Z. J., Pereverzev A., Liu H. L., et al. Arrhythmia in isolated prenatal hearts after ablation of the Cav2.3 (alpha1E) subunit of voltage-gated Ca²⁺ channels // Cell Physiol Biochem. — 2004. — Vol. 14. — P. 11–22.
- McCleskey E. W., Fox A. P., Feldman D. H., Cruz L. J., Olivera B. M., Tsien R. W., Yoshikami D. Omega-conotoxin: direct and persistent blockade of specific types of calcium channels in neurons but not muscle // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1987. — Vol. 84. — P. 4327–4331.
- 87. *McFhee J., Ragsdale D., Scheuer T., Catterall W. A.* A critical role for transmembrane segment IVS6 of the sodium channel a-subunit in fast inactivation // J. Biol. Chem. 1995. Vol. 270. P. 12025–12034.
- Meir A., Ginsburg S., Butkevich A., Kachalsky S. G., Kaiserman I., Ahdut R., Demirgoren S., Rahamimoff R. Ion Channels in Presynaptic Nerve Terminals and Control of Transmitter Release // Physiological Reviews. — 1999. — Vol. 79. — N 3. — P. 1019–1088.
- Mendelowitz D., Reynolds P. J., Andersen M. C. Heterogeneous functional expression of calcium channels at sensory and synaptic regions in nodose neurons // J. Neurophysiol. — 1995. — Vol. 73. — P. 872–875.
- Meyers D. E. Distribution of ionic currents in the soma and growing region of an identified peptidergic neuron in defined culture // J. Neurophysiol. — 1993. — Vol. 69. — P. 406–415.
- Mori Y., Mikala G., Varadi G., Kobayashi T., Koch Sh., Wakamori M., Schwartz A. Molecular pharmacology of voltage-dependent calcium channels // Jap. J. Pharmacol. — 1996. — Vol. 72. — N 2. — P. 83–109.
- 92. Motoike H. K., Bodi I., Nakayama H., Schwartz A., Varadi G. A region in IVS5 of the human cardiac L-type calcium

channel is required for the use-dependent block by phenilalkylamines and bensothiazepines // J. Biol. Chem. — 1999. — Vol. 274. — P. 9409–9420.

- Nagano M., Cooke I. M. Comparison of electrical responses of terminals, axons, and somata of a peptidergic neurosecretory system // J. Neurosci. — 1987. — Vol. 7. — P. 634–648.
- 94. Nattel S., Li D. Ionic remodeling in the heart: pathophysiological significance and new therapeutic opportunities for atrial fibrillation // Circ. Res. 2000. Vol. 87. N 6. P. 440–447.
- 95. Nilius B., Hess P., Lansman J., Tsien R. A novel type of cardiac calcium channel in ventricular cells // Nature. 1985. Vol. 316. P. 443–446.
- 96. Nilsson J., Madeja M., Arhem P. Local Anesthetic Block of Kv Channels: Role of the S6 Helix and the S5-S6 Linker for Bupivacaine Action // Mol. Pharmacol. — 2003. — Vol. 63. — P. 1417–1429.
- Nowycky M. C., Fox A. P., Tsien R. W. Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitiviti // Nature. — 1985. — Vol. 316. — P. 440–443.
- Pan Z. H., Lipton S. A. Multiple GABA receptor subtypes mediate inhibition of calcium influx at rat retinal bipolar cell terminals // J. Neurosci. — 1995. — Vol. 15. — P. 2668–2679.
- 99. Pellegrini-Giampietro D. E., Moroni F. Voltage-sensitive Ion Channels: Modulation by Neurotransmitters and Drugs. Press, Springer Verlad. 1988.
- 100. Perez-Reyes E., Cribbs. L. L., Daud A., Lacerda A. E., Bareclay J., Williamson M. P., Fox M., Rees M., Lee J. H. Molecular characterization of a neuronal low-voltageactivated T-type calcium channel // Nature. — 1998. — Vol. 391. — P. 896–900.
- 101. Peterson B. Z., Demaria C. D., Adelman J. P., et al. Calmodulin is the Ca²⁺ sensor for Ca²⁺-dependent inactivation of L-type calcium channels // Neuron. — 1999. — Vol. 22. — P. 549–558.
- 102. Peterson B. Z., Tanada T. N., Catterall W. A. Molecular determinants of high affinity dihydropyridine binding in Ltype calcium channels//J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 5293–5296.
- 103. Pinto J. M., Sosunov E. A., Gainullin R. Z., et al. Effects of mibefradil, a T-type calcium current antagonist, on electrophysiology of Purkinje fibers that survived in the infarcted canine heart // J Cardiovasc. Electrophysiol. — 1999. — Vol. 10. — P. 1224–1235.
- 104. Pintor J., Miras-Portugal M. T. A novel receptor for diadenosine polyphosphates coupled to calcium increase in rat midbrain synaptosomes // Br. J. Pharmacol. — 1995. — Vol. 115. — P. 895–902.
- 105. Pogzig H., Becker C. Voltage-dependent cooperative interactions between Ca-channel blocking drugs in intact cardiac cells // Annals N.Y. Acad. Sci. — 1994. — Vol. 560. — P. 306–308.
- 106. Rahamimoff R., Yakir N., Melamed-Book N., Meiri H. Frequency modulation of synaptic transmission: calcium, ion channels and retrograde messengers // Thai J. Physiol. Sci. — 1993. — Vol. 6. — P. 1–42.
- 107. Ranganathan R. Evolutionary origins of ion channels // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1994. — Vol. 91. — P. 3484–3486.
- Regehr W. G., Mintz I. M. Participation of multiple calcium channel types in transmission at single climbing fiber to Purkinjecellsynapses//Neuron. — 1994. — Vol. 12. — P.605–613.
 Reuter H., Han T., Motter C., et al. Mice overexpressing
- 109. Reuter H., Han T., Motter C., et al. Mice overexpressing the cardiac sodium-calcium exchanger: defects in excitation-contraction coupling // J. Physiol. — 2004. — Vol. 554. — P. 779–789.
- 110. Reuter H., Stevens C. F., Tsien R. W., Yellen G. Properties of single calcium channels in cardiac cell culture // Nature. — 1982. — Vol. 297. — P. 501–504.

ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

- 111. Rittenhouse A. R., Zigmond R. E. Omega-conotoxin inhibits the acute activation of tyrosine hydroxylase and the stimulation of norepinephrine release by potassium depolarization of sympathetic nerve endings // J. Neurochem. — 1991. — Vol. 56. — P. 615–622.
- *112. Rosati B., McKinnon D.* Regulation of ion channel expression // Circ. Res. — 2004. — Vol. 16. — N 94 (7). — P. 874–883.
- 113. Shimooka T., Shibata A., Terada H. The local anesthetic tetracaine destabilizes membrane structure by interaction with polar headgroups of phospholipids // Bioch. et Bioph. Acta. 1992. Vol. 1104. N 2. P. 261–268.
 114. Snutch T. P., Leonard J. P., Gilbert M. M., Lester H. A.,
- 114. Snutch T. P., Leonard J. P., Gilbert M. M., Lester H. A., Davidson N. Rat brain expresses a heterogeneous family of calcium channels // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1990. — Vol. 87. — P. 3391–3395.
- 115. Soldatov N. M., Zuhlke R. D., Bouron A., Reuter H. Molecular structures involved in L-type calcium channel inactivation // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — N 6. — P. 3560–3566.
- 116. Spedding M., Paoletti R. Classification of calcium channels and the sites of action of drugs modifyng channel function // Pharmacol. Rev. — 1992. — Vol. 44. — N 3. — P. 363–376.
- 117. Stuenkel E. L. Effects of membrane depolarization on intracellular calcium in single nerve terminals // Brain Res. — 1990. — Vol. 529. — P. 96-101.
- 118. Takahashi A., Yamaguchi H. and Miyamoto H. Change in K+ current of HeLa cells with progression of the cell cycle studied by patch-clamp technique // Am. J. Physiol. — 1993. — Vol. 265. — P. C328–C336.
- 119. Tang Cha-Min, Presser F., Morad M. Amiloride selectyvely blocks the low threshold (T) calcium channel // Science. — 1988. — Vol. 240. — P. 213–215.
- 120. Timmermann D. B., Westenbroek R. E., Schousboe A., Catterall W. A. Distribution of high-voltage-activated calcium channels in cultured gamma-aminobutyric acidergic neurons from mouse cerebral cortex // J. Neurosci. Res. — 2002. — Vol. 67(1). — P. 48–61.
- 121. Timmermann Daniel B., Trine M. Lund, Bo Belhage, Arne Schousboe. Localization and pharmacological characterization of voltage dependent calcium channels in cultured neocortical neurons // Int. J. Devl. Neuroscience. — 2001. — Vol. 19. — P. 1–10.

- 122. Tsien R. W., Lipscombe D., Madison D. V., Bley K. R. and Fox A. P. Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation // TINS. — 1988. — Vol. 11. — N 10. — P. 1234–1239.
- 123. Turner T. J., Adams M. E., Dunlap K. Calcium channels coupled to glutamate release identified by omega-Aga-IVA // Science. — 1992. — Vol. 258. — P. 310-313.
- 124. Wang X., Treistman S. N., Lemos J. R. Single channel recordings of N- and L-type Ca²⁺ currents in rat neurohypophysial terminals // J. Neurophysiol. — 1993. — Vol. 70. — P. 1617–1628.
- 125. Wang S. Y., Nau C., Wang G. K. Residues in Na+ Channel D3-S6 Segment Modulate both Batrachotoxin and Local Anesthetic Affinities // Biophys. J. — 2000. — Vol. 79. — P. 1379–1387.
- 126. White B. H., Kaczmarek L. K. Identification of a vesicular pool of calcium channels in the bag cell neurons of Aplysia californica // J. Neurosci. – 1997. – Vol. 17. – P. 1582–1595.
- 127. Yang J., Ellinor P. T., Sather W. A., Zhang J. F., Tsien R. W. Molecular determinants of Ca²⁺ channels//Nature. — 1993. — Vol. 366. – P. 158–161.
- 128. Yoshida S., Matsuda Y., Samejima A. Tetrodotoxin-resistant sodium and calcium components of action potentials in dorsal root ganglion cells of the adult mouse // J. Neurophysiol. — 1978. — Vol. 41. — P. 1096–1106.
- 129. Zhang J. F., Ellinor P. T., Aldrich R. W., Tsien R. W. Molecular determinants of voltage-dependent inactivation in calcium channels // Nature. — 1994. — Vol. 372. — N 6501. — P. 97–100.
- 130. Zhang J. F., Randall A. D., Ellinor P. T., Horne W. A., Sather W. A., Tanabe T., Schwarz T. L., Tsien R. W. Distinctive pharmacology and kinetics of cloned neuronal Ca²⁺ channels had their possible counterparts in mammalian CNS neurons // Neuropharmacology. — 1993. — Vol. 32. — P. 1075–1088.
- 131. Zhang Z., Xu Y., Song H., et al. Functional Roles of Ca, 1.3 (alpha_{1D}) calcium channel in sinoatrial nodes: insight gained using gene-targeted null mutant mice // Circ. Res. — 2002. — Vol. 90. — P. 981–987.
- *132. Zuhlke R. D., Pitt G. S., Deisseroth K., et al.* Calmodulin supports both inactivation and facilitation of L-type calcium channels//Nature. 1999. Vol. 399. P. 159–162.