

Роль ионов кальция в патологических состояниях нервной системы

Е.А. Лукьянец

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев; elena@biph.kiev.ua

Функциональная роль входа ионов кальция через ионные каналы, как основного компонента одной из систем внутриклеточной сигнализации, чрезвычайно многогранна. В возбудимых клетках такой вход, вызванный деполяризацией мембраны и открытием ее потенциалуправляемых кальциевых каналов, инициирует ряд основных клеточных функций. В то же время, в случае патологических изменений в организме, можно ожидать существенные нарушения в механизмах кальциевой сигнализации, приводящие к соответствующим изменениям в функции нервных клеток. К таким патологическим состояниям нервной системы относятся ишемия/гипоксия, эпилепсия и ряд других патологических состояний, которые могут вызывать самые драматические изменения – чрезмерное повышение содержания ионов кальция в клетке, которое приводит к ее гибели.

Одним из наиболее распространенных повреждающих факторов, который приводит к патологическому состоянию мозга является гипоксия – понижение содержания кислорода в тканях мозга. В зависимости от уровня гипоксии и ее продолжительности наблюдается клеточная смерть, которая может быть результатом быстрого некроза или более медленных апоптотических процессов. Начальным источником такого повышения содержания кальция в клетке является чрезмерный вход ионов в связи с массивной активацией мембранных кальцийпроницаемых NMDA-каналов глутаматом; возникающая деполяризация мембраны дополнительно активирует также потенциалуправляемые кальциевые кана-

лы. Важным последующим звеном является существенное повышение захвата ионов кальция митохондриями, которое может приводить к открытию в их мембране пор переходной проницаемости, через которые в цитозоль освобождается ряд факторов, стимулирующих процесс апоптоза. Дисфункция других структур, участвующих в аккумуляции и транспорте кальция, может потенцировать повреждающие воздействия. Подробный анализ указанных процессов стал возможным благодаря измерениям содержания ионов кальция в цитозоле и внутриклеточных структурах, а также взаимодействия этих изменений. Исследования в данной области имеют первостепенное значение для понимания базисных механизмов развития патологических состояний и для поиска эффективных путей их компенсации.

Таким образом, потенциалуправляемые кальциевые каналы могут играть существенную роль в развитии отдельных патологий мозга, включая те, которые наблюдаются в условиях ишемии/гипоксии. Действительно, достаточно давно известно, выраженное протективное действие распространенных блокаторов кальциевых каналов при ишемических/гипоксических влияниях на нервные ткани. Так, были показаны протективные свойства нимодипина и флунаризина, селективных блокаторов кальциевых каналов L-типа [3]. Эти блокаторы оказались на 50-100% эффективнее, когда они присутствовали до и сразу же после начала ишемии, а также после длительного влияния гипоксии, и этим их эффект отличался от кратковре-

менного действия блокаторов NMDA-рецепторов. Рядом опытов было также подтверждено, что блокаторы N-типа кальциевых каналов (ω -конотоксин MVIIA) с меньшей эффективностью (50%) предотвращали разрушение нервной ткани ишемией/гипоксией [2]. В этом случае токсин мог скорее влиять на пресинаптическое высвобождает глутамата.

В наших исследованиях мы сравнивали гипоксические влияния на сенсорные и гиппокампальные нейроны крысы до и после добавления специфических блокаторов кальциевых каналов. Поскольку в сенсорных нейронах доминирующим типом кальциевых каналов являются каналы L-типа, в качестве такого блокатора был использован нифедипин. Мы установили, что добавление нифедипина почти полностью предотвращало индуцируемое гипоксией повышение $[Ca^{2+}]_i$, которое снижалось до 13% в присутствии этого соединения. Полученные результаты подтверждают предыдущий вывод о том, что вход Ca^{2+} из внеклеточной среды является определяющим в генерации описанного эффекта гипоксии, причем кальциевые каналы плазматической мембраны могут служить основным путем такого входа.

Как было показано в многочисленных экспериментах, разные типы клеток экспрессируют неодинаковые комбинации L-, N-, P-, Q-, R- и T-типов кальциевых каналов и в разных пропорциях [5, 10, 13]. Последнее и определяет конкретные особенности и характеристики потенциалзависимости и кинетики интегральных кальциевых токов через мембрану. Так, преобладание кальциевых каналов L- и N-типа было показано в CA1-нейронах гиппокампа крыс [14, 17]). Поэтому очень важным является определение того, отличается ли чувствительность отдельных типов кальциевых каналов к гипоксическим влияниям.

Мы установили, что кальциевые каналы нейронов гиппокампа “чувствительны” к

гипоксии уже при $pO_2 = 90-100$ мм рт.ст. Однако, когда этот показатель становится ниже чем 40 мм рт.ст., эффект критически увеличивается [16]. Поэтому можно допустить, что физиологический нормоксический диапазон pO_2 для CA1-нейронов гиппокампа находится выше 40 мм рт.ст. Снижение pO_2 до 15–30 мм рт.ст. вызывало увеличение амплитуды интегрального кальциевого тока на 94% в нейронах гиппокампа [13, 15]. По сравнению с другими типами кальциевых каналов, L-тип имеет особенно высокую чувствительность к гипоксии. С использованием селективных ингибиторов этих каналов установлено, что блокирование антагонистами кальциевых каналов L-типа уменьшало гипоксический эффект на 54%, а N-типа лишь на 30%. Принимая к сведению процентное соотношение этих каналов в нейронах гиппокампа, мы установили, что оба типа каналов подвержены влиянию гипоксии, однако каналы L-типа в 3,5 раза более восприимчивы к ней [13]. Такая исключительная чувствительность кальциевых каналов L-типа к гипоксии не удивляет, поскольку существует целый ряд исследований, в которых использовались антагонисты этих каналов, и была показана протективная роль этих блокаторов по отношению к гипоксии [1, 4, 13].

Высокую чувствительность кальциевых каналов L-типа к гипоксии можно объяснить некоторыми молекулярными особенностями их α_1 - и β -субъединиц, которые определяют их высокую метаболическую зависимость по сравнению с другими подтипами кальциевых каналов. Такие их свойства как высокая чувствительность к внутриклеточному Ca^{2+} [6], восприимчивость к фосфорилированию протеинкиназами A, C, G и CaMII [7, 8, 11], регуляция фосфатазами [6, 9, 12], чувствительность к pH, были описаны, прежде всего, для каналов L-типа. Вероятно, что такая функциональная их лабильность, которая позво-

ляет им принимать участие в тонкой регуляции внутриклеточного метаболизма Ca^{2+} , может делать эти каналы чрезвычайно «опасными» в условиях дефицита кислорода. Однако, по-видимому, не следует рассматривать эти каналы как природные кислородные сенсоры нейронов; скорее всего их гипоксическая чувствительность является нежелательным побочным эффектом.

Учитывая возможную патофизиологическую роль высокочувствительных кальциевых каналов L-типа к гипоксии, необходимо иметь в виду чрезвычайно вариабельность экспрессии кальциевых каналов разных типов в различных типах нейронов. Поэтому повреждающий эффект гипоксии может существенно варьировать в зависимости от региона нервной системы. Такие отличия между нейронами могут усиливаться не одинаковыми взаимодействиями гипоксического влияния на кальциевые каналы L-типа с иными факторами, в первую очередь с увеличенным выделением глутамата и результирующей эксцитотоксичностью, вызванной вторичным входом Ca^{2+} в клетку. Благодаря чувствительности кальциевых каналов L-типа к гипоксии, присутствие этих каналов в синаптических структурах может в свою очередь значительно усиливать повреждающее влияние глутамата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brown A.M., Westenbroek R.E., Catterall W.A., Ransom B.R. Axonal L-type Ca^{2+} channels and anoxic injury in rat CNS white matter // *J.Neurophysiol.* – 2001. – **85**. – P. 900-911.
2. Buchan A.M., Gertler S.Z., Li H., Xue D., Huang Z.G., Chaundy K.E., Barnes K., Lesiuk H.J. A selective N-type $\text{Ca}(2+)$ -channel blocker prevents CA1 injury 24 h following severe forebrain ischemia and reduces infarction following focal ischemia // *J.Cereb. Blood Flow Metab.* – 1994. – **14**. – P. 903-910.
3. Deshpande J.K., Wieloch T. Flunarizine, a calcium entry blocker, ameliorates ischemic brain damage in the rat // *Anesthesiology.* – 1986. – **64**. – P. 215-224.
4. Guo Z., Shi F., Zhang L., Zhang H., Yang J., Li B., Jia J., Wang X., Wang X. Critical role of L-type voltage-dependent Ca^{2+} channels in neural progenitor cell proliferation induced by hypoxia // *Neurosci.Lett.* – 2010. – **478**. – P. 156-160.
5. Kostyuk P.G. Low-voltage activated calcium channels: achievements and problems // *Neuroscience.* – 1999. – **92**. – P. 1157-1163.
6. Kostyuk P.G., Lukyanetz E.A. Mechanisms of antagonistic action of internal Ca^{2+} on serotonin-induced potentiation of Ca^{2+} currents in *Helix* neurones // *Pflug. Arch.* – 1993. – **424**. – P. 73-83.
7. Kostyuk P.G., Lukyanetz E.A., Doroshenko P.A. Effects of serotonin and cAMP on calcium currents in different neurones of *Helix pomatia* // *Pflug. Archiv Europ. J. Physiol.* – 1992. – **420**. – P. 9-15.
8. Kostyuk P.G., Lukyanetz E.A., Ter-Markosyan A.S. Parathyroid hormone enhances calcium current in snail neurones - Simulation of the effect by phorbol esters // *Ibid.* – P. 146-152.
9. Lukyanetz E.A. Calcium channel activity in NG108-15 cells overexpressing protein phosphatase-2B // *Neurophysiology.* – 1997. – **29**. – P. 261-263.
10. Lukyanetz E.A. Diversity and properties of calcium channel types in NG108-15 hybrid cells // *Neuroscience.* – 1998. – **87**. – P. 265-274.
11. Lukyanetz E.A., Kostyuk P.G. Two distinct receptors operate the cAMP cascade to up-regulate L-type Ca channels // *Pflug. Archiv Europ. J. Physiol.* – 1996. – **432**. – P. 174-181.
12. Lukyanetz E.A., Piper T.P., Sihra T.S. Calcineurin involvement in the regulation of high-threshold Ca^{2+} channels in NG108-15 (rodent neuroblastoma x glioma hybrid) cells // *J.Physiol.* – 1998. – **510**. – P. 371-385.
13. Lukyanetz E.A., Shkryl V.M., Kostyuk P.G. Action of hypoxia on different types of calcium channels in hippocampal neurones // *BBA.* – 2003. – **1618**. – P. 33-38.
14. Lukyanetz E.A., Shkryl V.M., Pochynyuk O.M., Zaika O.L., Kostyuk P.G. Molecular mechanisms of levetiracetam action on calcium channels in CA1 hippocampal neurons // *Eur.J.Neurol.* – 2002. – 9/S2. – P. 178.
15. Lukyanetz E.A., Shkryl V.M., Kravchuk O.V., Kostyuk P.G. Effect of hypoxia on calcium channels depends on extracellular calcium in CA1 hippocampal neurons // *Brain Res.* – 2003. – **980**. – P. 128-134.
16. Shkryl V.M., Kostyuk P.G., Lukyanetz E.A. Dual action of cytosolic calcium on calcium channel activity during hypoxia in hippocampal neurones // *Neuroreport.* – 2001. – **12**. – P. 4035-4039.
17. Shkryl V.M., Nikolaenko L.M., Kostyuk P.G., Lukyanetz E.A. High-threshold calcium channel activity in rat hippocampal neurones during hypoxia // *Brain Res.* – 1999. – **833**. – P. 319-328.