

17. Webster's Interactive Encyclopedia, "Universe", CD-ROM for Windows, 1995 ATTICA Cybernetics Ltd., 1995 Helicon Publishing Ltd.

18. Whitcomb J.C. The Genesis Flood / J.C. Whitcomb, H.M. Morris // Philadelphia, Presbyterian and Reformed Publ. Co., 1961. - P. 180-211.

19. Williams A.F. The Genesis Account of Creation, Why Not Creation? / Williams A.F. - Grand Rapids, MI: Baker, 1970. - P. 24-28.

Резюме

Малюк Вол. І., Рибальченко В.К., Малюк Вік. І., Репецька Г.Г., Макаренко М.В., Малюк І.В. Проблема тлумачення наукових даних про походження життя: історичний екскурс.

В наш час дискусії між креаціоністами і еволюціоністами про походження всесвіту і життя відходять на другий план. Нині найбільш важливим є осмислення позитивних наукових даних, які краще пояснюються в рамках креаційної концепції. Наведено перелік таких даних і наукових принципів.

Ключові слова: еволюційне вчення, креаціонізм, антропний принцип, нередукована складність, принцип дизайну.

Резюме

Малюк Вл. И., Рыбальченко В.К., Малюк Вик. И., Репецкая А.Г., Макаренко М.В., Малюк И.В. Проблема истолкования научных данных о происхождении жизни: исторический экскурс.

В наше время дискуссии между креационистами и эволюционистами о происхождении вселенной и жизни отходят на второй план. Ныне наиболее важным представляется осмысление позитивных научных данных, которые находят лучшее объяснение в рамках креационной концепции. Приведен перечень таких данных и научных принципов.

Ключевые слова: эволюционное учение, креационизм, антропный принцип, нередуцируемая сложность, принцип дизайна.

Summary

Maliuk Vol.I., Rybalchenko V.K., Maliuk Vic.I., Repetska G.G., Makarenko M.V., Maliuk I.V. The problem of interpretation of scientific data about origin of life: historical excursus.

At present the evolution-creation controversy about the beginning of Universe and life is losing its primary importance. Nowadays the most important thing is to accumulate and consider positive scientific data, which are better explained in the frame of creation concept. The list of such data and scientific principles is given.

Key words: evolutionary teaching, creationism, anthropic principle, nonreducible complexity, principle of design.

Рецензент: д.біол.н., проф. Б.П. Романюк

УДК 576.32/.36; 576.385; 576.314.2

МЕМБРАННІ КАНАЛОПАТІЇ: КОРОТКИЙ ІСТОРИКО-ЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ НА ПРИКЛАДІ ОКРЕМИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Т.В. Рибальченко, Н.В. Дзюбенко, С.М. Опанасенко, В.Г. Бурлай, В.К. Рибальченко
Київський національний університет
імені Тараса Шевченка
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця (Київ)

Вступ

З середини минулого сторіччя стало відомо про ключову роль Na⁺- і K⁺- каналів плазматичних мембран збудливих клітин у біоелектрогенезі [36, 37]. На сьогодні кількість відомих катіонних іонних каналів значно зросла завдяки застосуванню електрофізіологічних методів, в тому числі "patch-clamp" [9, 33]. Однією з найбільш знаменних подій в клінічній неврології протягом останнього десятиліття була ідентифікація мутацій іонних каналів як однієї з причин широкого спектру спадкових захворювань. Ці дослідження почалися з відкриття того факту, що деякі розлади збудливості мембрани м'язів пов'язані з місенс-мутаціями кальцієвих, натрієвих та хлорних каналів і ацетилхолінових рецепторів [19, 22]. Ця група захворювань була названа "каналопатії" [19, 56].

Загалом процес відкриття в області генетичного захворювання характеризується прив'язкою конкретного синдрому до певного локусу, а потім до окремого генетичного дефекту. Звичайно, потрібно розуміти, що інші мутації одного і того ж гена можуть призвести до більш широкого спектру захворювань. Мутації іонних каналів, як правило, супроводжуються певними фенотиповими проявами. Головним доказом того, що інші мутації лежать в основі захворювання є той факт, що одна мутація змінює функцію іонного каналу.

Детальний опис структури і функцій іонних каналів виходить за рамки даного огляду [13]. Тим не менше, потрібно знати кілька важливих принципів, намагаючись зрозуміти наслідки мутацій окремих каналів. Традиційно іонні канали діляться на потенціалзалежні та на ліганд-керовані, хоча ця відмінність не є абсолютною, існують й інші типи каналів [4, 35]. Тому, для кращого розуміння, ми пропонуємо розглядати і каналопатії відповідно до даної класифікації.

Каналопатії ліганд-керованих каналів

Ацетилхолінові рецептори. До цих патологій належить міастенічний синдром (м'язева слабкість, стомлюваність), що є наслідком зменшення числа функціонуючих постсинаптичних нікотин-чутливих ацетилхолінових рецепторів скелетних м'язів [7, 52]. Лікування захворювання фізостигміном і іншими інгібіторами ацетилхолінестерази, що сприяє накопиченню ацетилхоліну у синапсах, є проблематичним через їх значну токсичність. Тепер відомо, що подібні міастенії пов'язані з мутаціями в субодинацях ацетилхолінових рецепторів і дефіциті їх субодинаць α -4 [82]. Тому, хоч нікотинова терапія при деяких неврологічних розладах (шизофренія, хвороба Альцгеймера, паркінсонізм) може бути корисною, повної кореляції зменшення ацетилхолінових рецепторів (з тими чи іншими субодинацями) і клінічними симптомами не зареєстровано.

Серотонінові рецептори. До збуджуючих рецепторів ліганд-керованих каналів належить і серотоніновий рецептор 3-го типу (із 14-ти) $5\text{-HT}_3\text{R}$. Він активується серотонином (5-hydroxytryptamine; 5-HT; вперше виділений із сироватки крові у 1948 р. [72]) і бере участь у різноманітних фізіологічних процесах, пов'язаних зі скороченням гладких м'язів, агрегацією тромбоцитів, регуляцією апетиту, тривоги, бадьорості і ін. [39]. Серотоніновий рецептор (вперше описаний Х. Гершонфельдом у 1973 р. [8]), подібно до ацетилхолінового [82], має п'ять субодинаць, які забезпечують різну спорідненість рецепторів до медіатора і окремих іонів, хоч рецептору-каналу притаманна неселективна катіонна провідність [22, 39, 57]. Конкурентні антагоністи серотонінових рецепторів поки що

не знайшли широкого застосування при лікуванні психічних хвороб. Але виявились досить ефективними при хемо- і радіотерапії ракових хвороб у післяопераційний період та знижують алкогольну і наркотичну залежність.

Глутаматні рецептори. Зважаючи на нейротоксичну дію глутамату, можна вважати, що нейродегенерація пов'язана з ішемічним інсультом, епілепсією, паркінсонізмом, СНІДом, недоумкуватістю і ін. та є наслідком гіперактивації глутаматних рецепторів [33]. Класифікація глутаматних рецепторів передбачає існування двох підтипів: іонотропних ((NMDA - селективним агоністом є N-метил-D-аспартат; AMPA - 2-аміно-3-гідрокси-5-метилізоксазол-4-пропіонова кислота; та кайнатні) та метаботропних ($m\text{GluR}_1$ - $m\text{GluR}_2$). Синаптична дія глутамату опосередковується іонотропними глутаматними рецепторами, які є глутамат-активованими катіонними каналами, проникними до іонів K^+ , Na^+ і Ca^{2+} (рис.1) [25].

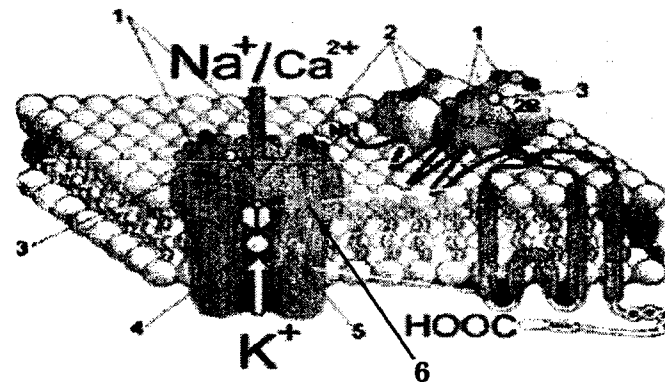


Рис. 1. Будова ліганд-керованого іонного каналу на прикладі глутаматного рецептора NMDA-типу [25]. 1 - ділянка зв'язування глутамату; 2 - ділянка зв'язування цинку; 3 - ділянка зв'язування Zn^{2+} ; 4 - ділянка зв'язування фенолкілідинового сайту; 5 - NR1-субодинаця; 6 - NR1-субодинаця; 7 - NR2A та NR2B-субодинаці.

Останній як внутрішньоклітинний посередник посилює синаптичний зв'язок, який може тривати десятки годин у відповідь на інтенсивну, але короткочасну стимуляцію [55]. Надмірне надходження іонів кальцію в клітину запускає низку незворотніх процесів, що призводять до загибелі нейрона [58]. Серед інгібіторів глутаматних рецепторів (квінокселіни, інфенпродіоли, 2,3-бензодіазепіни, фенциклідіни та ін.) найбільш перспективними як клітинні нейропротектори є частково зворотні блокатори, які забезпечують блокування рецептора лише під час його активності: кетамін, декстрометорфан, мемантин і амантадин. Після припинення активності рецептора ці блокатори дисоціюють від нього і проявляють меншу кількість побічних ефектів.

Гліцинові рецептори. Основним медіатором гальмівної синаптичної передачі у стовбурі головного мозку і у спинному мозку є гліцин. У відповідь на зв'язування гліцину гліциновим рецептором постсинаптичної мембрани, до складу якого входить хлорний канал, приводить до гіперполяризації мембрани. Глі- опосередкована гальмівна передача відіграє важливу роль у контролі і обробці сенсорної інформації в ЦНС [54, 69, 71]. Серед каналопатій, пов'язаних з Глі-рецепторами, відомий "синдром здригання", причиною однієї з форм якого є зниження експресії (зменшення кількості) рецепторів. Стрихніноподібні алкалоїди усувають спинно-мозкові рефлексії, діючи як конкурентні блокатори цих рецепторів.

ГАМК-рецептори. До медіаторів швидкої гальмівної передачі в ЦНС відноситься γ -аміномасляна кислота (ГАМК), яка, зв'язуючись з ГАМК-рецепторами, також збільшує провідність мембрани до іонів Cl^- . Із відомих трьох типів ГАМК-рецепторів два є хлорними каналами, які переважно експресуються у сітківці і задіяні у передачі зорової інформації, у процесах пам'яті і сну [78]. Бензодіазепіни, барбітурати, алкоголь, стероїдні анестетики є агоністами ГАМК-рецепторів-каналів: зростання тривалості відкритого стану хлорних каналів посилює гальмівну синаптичну передачу, що є причиною заспокійливого і седативного фармакологічних ефектів. Конкурентні інгібіто-

ри (бікукулін, пікротоксин) цих рецепторів викликають конвульсії. Канальні ГАМК-рецептори є важливими детермінантами в етіології низки патологічних станів, в т. ч. епілепсії, стану тривоги і алкоголізму [77]. Вважається, що більшість ГАМК-рецепторів гальмівних синапсів містять γ_2 -субодиницю, яка кодується GABRG2 геном 5-ї хромосоми. Ця субодиниця відповідає за чутливість ГАМК-рецепторів по відношенню до алостеричних модуляторів, таких як цинк і бензодіазепіни [27]. Мутація цього гену призводить до зниження максимального струму, викликаного введенням ГАМК в ооцити *Xenopus* [15]. Інша мутація зменшує чутливість рецепторів до діазепаму [85].

Пуринові рецептори. Патологічні процеси, які опосередковані зовнішньоклітинною АТФ, пов'язують з пуриновими рецепторами P2X, що належать до родини іонотропних рецепторів [83], які широко представлені в нервовій, м'язовій і епітеліальній тканинах. Застосуванням агоністів (метилен-АТФ, 2-метилтіо-АТФ, диаденозинтрифосфат і ін.) і антагоністів (сурамін, бриліантовий синій і ін.) встановлено, що АТФ є нейро-медіатором синаптичної регуляції гладких м'язів, деяких форм запальної болі, механочутливості сечового міхура та інших внутрішніх органів. Ці рецептори відповідають на зовнішньоклітинну АТФ генерацією переважно кальцієвого струму, хоч механізми вивільнення АТФ із клітин повністю не з'ясовані [50]. В середині минулого століття багатьма дослідниками були описані ферменти, які гідролізують АТФ чи АДФ і локалізовані на поверхні клітин дріжджів, нервових клітин ссавців, асцитних клітин Ерліха, еритроцитів, слизової оболонки кишечника та інтактних м'язових волокнах [2, 5]. У 1954 році В.А. Енгельгардтом був вперше запропонований термін "екто-фермент" при характеристиці АТФази, яка локалізована на поверхні еритроциту, і не впливає на рівень внутрішньоклітинного АТФ [2]. Але ще і у 70-ті роки минулого століття ідея про існування АТФази, які містять гідролізуючий сайт на зовнішньому боці плазматичної мембрани зустрічалася скептично, оскільки вважалось, що АТФ є виключно внутрішньоклітинною сполукою. На сьогодні локалізація як позаклітинного

АТФ, так і ферментів, які розщеплюють АТФ на зовнішньому боці плазматичної мембрани клітини, продемонстрована на багатьох об'єктах [70]. Основна роль локалізованих на поверхні клітин екто-АТФаз полягає в контролі концентрації позаклітинних нуклеотидів, які є агоністами пуринергічних/піримідинергічних рецепторів: конкурують з Р2-рецепторами за пул нуклеотидів ендogenous походження [31] і шляхом їх гідролізу модулюють функції цих рецепторів [11].

Каналопатії потенціалзалежних каналів

Основними каналопатіями є стани, які пов'язані зі зміною активності потенціалозалежних іонних каналів плазматичних мембран збудливих клітин. В перше існування таких каналів та їх участь в генерації електричної активності встановлено в середині минулого сторіччя [1, 3, 4, 36, 37]. Пізніше було встановлено, що окрім іонопровідної пори потенціалозалежні іонні канали мають селективний фільтр (відбирає іони), сенсор потенціалу (чутливий до змін потенціалу на мембрані) і воротний механізм (яким керує сенсор), що відкриває чи закриває іонний канал [35].

Калієві каналопатії. Калієві канали поділяють на три групи: ті, що підтримують потенціал спокою, беруть участь у регуляції збудливості і генерації ПД клітин. Окрім цього, калієві канали відіграють суттєву роль у регуляції об'єму клітин та позаклітинної концентрації іонів K^+ [18, 45, 48] Практично усі відомі K^+ -канали блокуються тетраетиламонієм. З часу клонування першого гену калієвого каналу [66] виділено чотири родини їх пороформуючих субодиниць [81]:

- K_v -канали (потенціалозалежні канали);
- K_{Ca} -канали (Ca^{2+} -активовані канали);
- K_{ir} -канали (канали внутрішнього випрямлення);
- K_{2p} -канали (двопородоменні канали).

Значного прогресу у розумінні функцій калієвих каналів було досягнуто при дослідженні спадкових і набутих захворювань. Так, при виявленні причин синдрому подовженого QT-інтервалу кардіограми, було встановлено, що хвороба є наслідком затримки фази реполяризації мембрани через пригнічення функції K^+ -каналів. Така каналопатія є небезпечною, бо у

поєднанні з емоційним і фізичним навантаженнями, гіпокаліємією, інфарктом міокарду і навіть при голодуванні вона може трансформуватись у смертельну вентрикулярну аритмію [74].

Більшість каналопатій K^+ -каналів є спадковими захворюваннями, обумовленими змінами в синтезі окремих субодиниць каналу. Продуктом *KCNA1* гену (12-та хромосома) є $KV\alpha 1.1$ - α -субодиниця калієвих каналів, котрі регулюються напругою на мембрані. Міссенс-мутації *KCNA1* вперше були виявлені разом з аутосомно-домінантним розладом - епізодичною атаксією (ЕА) [16]. Хворі на цей розлад характеризуються короткочасовими (від кількох секунд до кількох хвилин) нападами мозочкової дезкоординації, часто викликаними стресом або переляком. ЕА має дві форми. ЕА-2-форма належить до кальцієвих каналопатій. ЕА-1 - форма обумовлена мутаціями гена, який кодує $K_v 1.1$ - калієвий канал із родини потенціалзалежних каналів (K_v - каналів) [16]. Це є причиною зменшення калієвого струму нейронів і, відповідно, зниження здатності до реполяризації мембрани.

Порушення посттрансляційного процесингу субодиниць K^+ -каналів приводить до їх затримки в ендоплазматичному ретикуліумі з наступною убіквітинпротеасомною деградацією [44, 46]. Окремі мутації каналних білків підсилюють інактивацію воротної функції каналу, що приводить до зниження K_{ir} -струму. Асоціація утворених домінантно негативних форм субодиниць з нормальними субодиницями також є причиною пригнічення каналної функції [75]. Багато лікарських препаратів, представниками яких є антидепресанти, антиаритміки, антибіотики, антималярійні засоби, антигістамінні та інші препарати здатні блокувати K^+ -канали і подовжувати QT-інтервал [74]. Вистосування таких препаратів хворими з серцевими розладами, електrolітним дисбалансом, печінковою і нирковою недостатністю може значно подовжити QT-інтервал і сприяти переростанню його на смертельну вентрикулярну аритмію.

Іншим прикладом калієвої каналопатії є спадкова епілепсія новонароджених (доброякісна неонатальна родинна конвульсія). Дефект відповідного гена приводить до делеції амінокис-

лот із С-терміналів каналу, через що він втрачає властивість проводити калієвий струм [81]. Виходячи з цього, причиною такого синдрому є блокування (гальмування) реполяризації нейронів через відсутність K^+ -струму через плазматичну мембрану.

Оскільки K^+ -канали є вирішальними в поляризації плазматичної мембрани, багато генетичних і набутих патологій пов'язані зі змінами їх структури і функцій, наслідком чого є відхилення у роботі нейронів і міоцитів. Достатньо досліджень свідчать також про роль K^+ -каналів у злякисному переродженні клітин, у процесах проліферації і апоптозу [28, 61]. Підсилення загального K^+ -струму є пропроліферативним фактором, а його зниження веде до уповільнення проліферації. У цих процесах беруть участь усі K^+ -канали, але особлива роль належить K_V -каналам (потенціалозалежним каналам), серед яких виділяють $K_{V10.1}$ -канал. Його експресія значно посилюється у клітинах багатьох пухлин, що пов'язано зі зростанням їх проліферативної активності. Проліферативна активність притаманна і родині K_{2p} -каналів [68], $K_{2p9.1}$ -канал якої істотно ампліфікований у пухлинах молочної залози. Щодо механізму "калієвого" впливу на канцерогенез, то його пов'язують, в першу чергу, зі змінами потенціалозалежного транспорту іонів Ca^{2+} та змінами в регуляції об'єму клітин. Зниження величини мембранного потенціалу та зменшення об'єму клітини відбуваються і при апоптозі. Тому надекспресія калієвих каналів, перешкоджаючи вказаним змінам, сприяє пухлинному росту через пригнічення апоптозу.

K_{ir} -канали вперше були відкриті у плазматичних мембранних кардіоміоцитів [61]. Пізніше стала відома їх роль у регуляції глюкозо-залежної секреції інсуліну В-клітинами підшлункової залози [12]. В основі механізму внутрішнього випрямлення K_{ir} -каналів є блокування пори внутрішньоклітинними катіонами Mg^{2+} , сперміном і спермідіном, які "відіграють" роль воротних часток каналу. Оскільки фізіологічна роль K_{ir} -каналів полягає у підтриманні потенціалу спокою (ПС), то генерація ПД можлива лише при перевищенні ПС деполяризаційним струмом.

Прикладом спадкових каналопатій K_{ir} -каналів є синдром Бора - хвороба нирок, наслідком якої є гіпокалемія, алкалоз, гіперренізм та гіперальдостеронізм. Причиною цього є зниження струму через ці канали при мутаціях гену (зниження ПС), що пригальмує $Na^+-K^+-Cl^-$ котранспорт, результатом чого і є втрата калію нирковими каналцями. Стійка гіпоглікемія новонароджених (пошкодження мозку, затримка розумового розвитку) є наслідком мутацій комплексу K_{ir} -каналів з K_{ATP} -каналами, що приводить до втрати активності останнього. Активація K_{ATP} -каналів, наприклад, міноксидилом знижує темпи облісіння (алопеції): канали васкулярних гладком'язових клітин активуються, судини розслаблюються, кровопостачання волоссяних фолікул підсилюється. Таким чином, усі проаналізовані каналопатії пов'язані зі змінами структури K^+ -каналів, що обумовлює зміни K^+ -струму через плазматичну мембрану, які є причиною відхилення від норми трансмембранних електричних і транспортних процесів [81].

Кальцієві каналопатії. До основних каналопатій, причиною яких є порушення структури і функцій потенціалозалежних кальцієвих каналів (рис. 2), відносять міастенічний синдром Ламберта-Ітона - аутоімунне захворювання, яке проявляється у м'язовій слабкості [4].

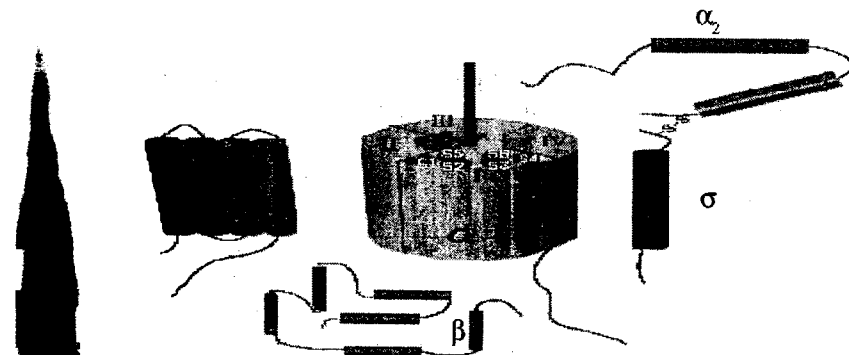


Рис. 2. Будова потенціалозалежного іонного каналу на прикладі Ca^{2+} -каналів [6]. α_1 , α_2 , β , σ - білкові субодиниці каналу. Субодиниця α_1 утворює іонопровідну пору, яка складається з чотирьох доменів (I - IV). Кожен домен має 6 сегментів (S1 - S6). β -субодиниця, яка безпосередньо прилигає до α_1 -субодиниці (на внутрішньоклітинній поверхні каналу) містить ділянку фосфорилування.

Основною причиною хвороби є вироблення антитіл до власних Ca^{2+} -каналів, які беруть участь у вивільненні ацетилхоліну у нервово-м'язовому синапсі [6, 10], а також до Ca^{2+} -каналів інших типів. З мутаціями відповідних генів пов'язані родинна геміплегічна мігрень і епізодична атаксія. У першому випадку міссенсні мутації впливають на інактивацію каналу, в другому - знижують експресію каналу. Більшість каналопатій Ca^{2+} -каналів є спадковими захворюваннями, обумовленими змінами в синтезі окремих субодиниць каналу.

Ген *CACNA1A* (19-та хромосома) кодує α_{1A} -субодиницю кальцієвих P/Q-каналів (CaV2.1 P/Q), котрі швидко активуються деполяризацією та відносно повільно інактивуються. Три аутосомно-домінантні хвороби пов'язані з мутаціями в цьому каналі. Сімейна геміплегічна мігрень (СГМ) [65] є серйозним передвісником епілептичного удару. Як правило, це односторонні мігрені, пов'язані з парестезією, геміплегією та дисфазією. Деякі напади геміплегія можуть тривати понад 24 год. Епізодична атаксія типу 2 (EA2) [24, 40] є другим типом хвороб, пов'язаних з каналопатіями цього каналу. Вона проявляється у порушеннях серединної лінії мозочка з запамороченнями, диплопіями та ністагмом. Напади викликаються аналогічними подразниками (емоційне або фізичне напруження), як і при EA1, але вони довше (кілька годин) [29]. Спинномозкова атаксія типу 6 (CMA6) [43, 88] є відносно добре дослідженою, повільно прогресуючою мозочковою дегенерацією, котра більш поширена в Японії.

Хоча різниця між цими трьома розладами не чітка, вони пов'язані з певними дефектами гена *CACNA1A* [65, 88]. На відміну від СГМ, EA2 зазвичай асоціюється з передчасною зупинкою кодонів і з'єднанням сайтів мутацій, що призводить до вкорочення пептиду ([65]. CMA6 є унікальною серед каналопатій тим, що зазвичай викликається збільшенням поліглутамінових повторів у внутрішньоклітинній C-терміналі каналу [88].

Натрієві каналопатії. Першою була описана патологія $\beta 1$ -субодиниці натрієвого каналу, що кодується геном *SCN1B* 19-ї хромосоми. Міссенс-мутація цього гену була виявлена у великій

сім'ї і проявлялась дитячими гарячковими нападами та генералізованими нападами, котріпритаманні не лише дітям, а й дорослим [86]. Великим кроком вперед став опис Беркович і колег нових поліморфних сімейних епілептичних синдромів епілепсії, які були названі загальною епілепсією з гарячковим синдромом (GEFS+). Мутації, визначені в GEFS+, пов'язані з порушенням дисульфідних зв'язків, які утримують позаклітинну частину $\beta 1$ -субодиниці в петлі каналу [86]. Дикий тип $\beta 1$ -субодиниць натрієвих каналів було знайдено як у головному мозку, так і в м'язах, і головна його роль полягає в прискоренні кінетики потоку натрію, зокрема, швидкості його інактивації. На даний час відомо понад 20 натрієвих каналопатій [30]. Серед них поширені міотонії (подовження часу розслаблення м'язу), що є результатом гіперзбудливості мембрани, і періодичні паралічі, що відображають стан гіпозбудливості міоцитів. Мутації гену, що кодує серцевий Na^+ -канал, спричинюють вентрикулярні аритмії і брадикардії. Наслідком цього є передчасне збудження кардіоміоцитів різних ділянок міокарду. Причиною виникнення ідіоматичної вентрикулярної фібриляції є зменшення амплітуди струму через Na^+ -канали, що посилює різницю у тривалості ПД між шарами м'язів шлуночка (ендокардієм і епікардієм). До серцевих натрієвих каналопатій відносяться і порушення атриовентрикулярної провідності - блокада серця, внутрішньоміокардіальної швидкості проведення збудження і синоатріальної блокади. Основною причиною цих станів є зменшення числа відкритих Na^+ -каналів через комплексний вплив на їх воротний механізм.

Аніонні каналопатії. Розглянуті вище канали (за винятком Глі- та ГАМК-каналів) проводять катіонний струм. Проте в електригенезі важлива роль належить і йонам Cl^- , які транспортуються через плазматичну мембрану $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -антипортом, Na^+/Cl^- , K^+/Cl^- , H^+/Cl^- та $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ симпортом і Cl^- -каналами [3]. Аніонні канали поділяються на функціональні класи [41]:

- ліганд керовані (Глі- та ГАМК-рецептори-канали);
- потенціалозалежні Cl^- -канали;
- хлорні канали і транспортери родини АВС (ATP-binding cassette), що регулюються вторинними месенджерами;
- об'єм регульовані аніонні канали (ОРАК).

Аніонні канали експресуються як у плазматичній мембрані, так і у мембранах клітинних органолідів. Вперше Cl-канали були ідентифіковані у плазматичних мембранах електричного органу ската [87], а перший Cl-канал був клонований у 1990 р. [42]. Багато Cl-каналів функціонують і як Cl⁻/H⁺-антипорти [59].

Серед каналопатій, що обумовлені змінами потенціалозалежних Cl-каналів відомі міопатії [20]. У людей з таким захворюванням скорочення м'язів забезпечується безперервною генерацією ПД, але релаксація відсутня. Міотонія спостерігається уже при зниженні хлорної провідності ПМ скелетних міоцитів на 25%.

Представники родини ABC залучені у АТФ-залежний транспорт різних сполук і неорганічних іонів [38]. Геном людини має понад 50 ABC-транспортів [23]. Серед цієї родини є глікопротеїни (P-gp), які відповідають за резистентність ракових клітин до лікувальних препаратів, регуляторні субодиниці K_{ATP} K⁺-каналів; канали, наприклад, CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) (рис. 3), дефектний ген якого викликає муковісцидоз (спадковий кістозний фіброз), та ін.

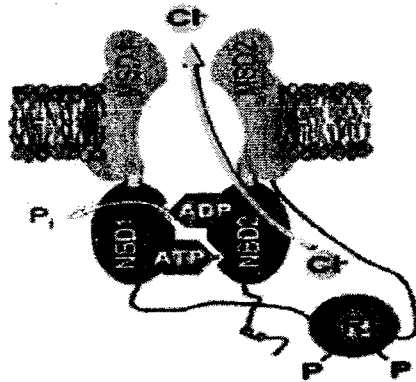


Рис. 3. Будова аніонного каналу на прикладі CFTR-хлорного каналу [80]. Потік хлору через канал регулюється шляхом цАМФ залежного фосфорилування R-домену (регуляторний домен) та зв'язуванням АТФ/гідролізом NBD-доменом (нуклеотидзв'язуючий домен). MSD-мембранозв'язаний домен, P - фосфорилування R-домену, P_i - неорганічний фосфат, ADP - АДФ, АТФ - АТФ.

Активність каналу CFTR залежить від фосфорилування одного з доменів цАМФ-залежною протеїнкіназою А. Тобто, CFTR функціонує і як потенціало-, і АТФ-залежний хлорний канал, який забезпечує пасивний транспорт хлору через плазматичну мембрану лише після фосфорилування регуляторного домену. У нестимульованих клітинах цей канал дефосфорильований завдяки дії фосфатаз і є неактивним. Стимулом включення каналу до хлорної провідності мембрани є підвищення рівня цАМФ. При муковісцидозі порушується, окрім транспорту хлору, і транспорт основного іону кислотно-лужного балансу HCO₃⁻. Оскільки мутації CFTR при цій хворобі впливають на транспорт HCO₃⁻, вважається, що CFTR функціонує - одночасно і як Cl-канал, і як Cl⁻/HCO₃⁻-антипорт [21]. Зниження при муковісцидозі транспітеліального потоку аніонів є причиною дегідратації слизу альвеол і його потовщення, що приводить до блокування повітряних шляхів, розвитку бактеріальної інфекції. Однією із поширених мутацій, які прводять до муковісцидозу, є делеція фенілаланіну (F 508) одного із доменів CFTR, що є причиною затримки каналного білка у ендоплазматичному ретикулумі з наступним гідролізом за участю протеасом [80].

Є три підродина ABC-білків: підродина В (ABCB1; P_{gp}/MDR/ - multidrug resistace), підродина С (ABCC; MRP_s - multidrug resistace protein) і підродина G (ABCG2;BCRP - breast cancer resistant protein) [79]. Хоч більшість ABC-білків є мембранними транспортерами, одному з них - P_{gp} притаманна канална функція. Він бере участь у регуляції I_{cl}, I_{swell} (хлорного струму, який активується набуханням (swell) клітини), впливаючи на його чутливість до змін об'єму клітини та на швидкість активації струму [84].

При виникненні ізіотонічних умов потоки води в тому чи іншому напрямку приводять до набухання чи зморщування клітини. Відновлення об'єму клітини забезпечується іонними каналами чи транспортерами, які переносять водорозчинні молекули, найпоширеніші серед яких іони K⁺, Na⁺ і Cl⁻ [49, 63, 79]. Залучення різних типів K⁺-каналів у процеси регуляторно-зміни об'єму клітини є клітинноспецифічним. Спільним механізмом цього явища у більшості клітин є активація

хлорної провідності плазматичної мембрани через об'єм-регульовані аніонні канали - ОРАК. Ці канали "відчувають" ступінь набухання клітин. Активация ОРА-каналів забезпечує вихід хлору з клітини при її набуханні, і підтримує електронейтральність середовища при виході іонів K_+ [64, 76].

Величина специфічного хлорного струму при гіпотонічному набуханні клітин пропорційно залежить від (окрім потенціалу на мембрані) внутрішньоклітинної концентрації АТФ. Вплив АТФ залежить від швидкості зростання об'єму клітини. В процесі активації ОРАК вирішальним є зв'язування АТФ, а не його гідроліз. Окрім викладеного вище, зовнішньоклітинний АТФ, концентрація якого регулюється екто- АТФазами [5], є блокаторм ОРАК. Це свідчить, що АТФ по обидва боки мембрани є ефективним модулятором процесів регуляторного зниження об'єму клітин. Важливим чинником у активації ОРАК є їх тирозинкіназне фосфорилування, актинові філаменти цитоскелету, G-білок (ГТФаза), білок Rho A - гомолог родини Ras (Ras homolog A) і кавеолін-1 кавеол мембрани [62, 76].

Регуляторне зниження об'єму забезпечує цілісність клітини у відповідь на набухання. Досить згадати, що зміни об'єму клітини супроводжують такі важливі процеси як проліферацію і апоптоз. При підході до мітозу об'єм клітини значно збільшується, а густина Ice,swell зменшується вдвічі [26]. Канали, які зумовлюють апоптичне зменшення об'єму клітини, також відносять до ОРАК, що зумовлюють регульоване зменшення об'єму [62]. Тому терапевтичний вплив антиапоптичних і антиракових препаратів може стати перспективним у регуляції апоптозу при різних патологіях: зниження апоптозу при дегенеративних і підвищення його при ракових станах. Правда, це не стосується апоптозу резистентних фенотипів ракових клітин [51].

Ще одним представником АВС-білків є рецептор сульфанілсечовини (sulfonilurea receptor - SUR), похідні якої використовуються при інсулін незалежному діабеті. Ці речовини, зв'язуючись з SUR В-клітин, які знаходяться в складі гетерооктамірної структури K_{ATP} -каналів (4 α -субодиниці Kir і 4 субодиниці SUR) [60], пригнічують активність калієвих каналів, що

деполяризує В-клітини і сприяє вивільненню інсуліну [17]. АТФ виявляє два ефекти на K_{ATP} -канали: АТФ - пригнічує, а Mg-АТФ і продукт його гідролізу Mg-АДФ активують канал. Тому при підвищенні концентрації глюкози у цитозолі панкреатичних В-клітин рівень АТФ зростає, АТФ-залежні канали закриваються і ПМ деполяризується. Останнє є стимулом відкриття Ca^{2+} -каналів, іони Ca^{2+} входять в клітину, що запускає секрецію інсуліну. При голодуванні K_{ATP} -канали знаходяться у відкритому стані завдяки низькій концентрації глюкози. Плазматична мембрана поляризована, Ca^{2+} -канали закриті і секреція інсуліну припиняється.

SUR-білки мають різні ізоформи і з різною афінністю до сульфанілсечовинних препаратів. Вони експресуються у нейроендокринній системі, у клітинах серця і скелетних м'язах, а також у гладких м'язах, де він бере участь у регуляції тону судин. Виходячи з цього, K_{ATP} -канали регулюються як через Kir-субодиниці, так і через SUR-субодиниці різними ефекторами. Через SUR-субодиницю на K_{ATP} -канали діють і усі відомі медичні "каналовідкриваючі" препарати. До останніх належать антистенокардичний нікотинамідний препарат - нікорандил (гіперполяризує міоцити коронарної і мезентеральної артерій), бензопіран кромакалін (аналогічно діє на міоцити васкулярних органів), діазоксид (гіперполяризує В-клітини підшлункової залози і є блокаторм серцевих K_{ATP}) і ін. Тобто, у різних тканинах K_{ATP} -канали в кінцевому результаті контролюють гомеостаз глюкози.

Внутрішньоклітинна концентрація іонів Cl^- визначається і Ca_{2+} -залежними хлорними каналами - аніон-селективними каналами, які активуються цитозольними іонами Ca^{2+} . Вперше ці канали були описані у ооцитах *Xenopus laevis* [14]. Пізніше вони були виявлені у епітеліальних, нервових і м'язових клітинах. Ці канали теж вносять певний вклад у трансмембранний хлорний струм і у розвиток зв'язаних з цим струмом каналопатій. Дослідження останніх років свідчать, що основну роль у структурі Ca^{2+} -залежних хлорних каналів виконують білки із родини хлор-кальцієвих білків (ClCa-білки) [34, 53]. Мутації гену одного з таких білків викликають спадкове захво-

рювання очей в етеліформну дистрофію макули (хв. Беста). Стосовно ж ClCa-білків, то вони опосередковують не тільки хлорні струми, а й беруть участь у адгезії клітин меланоми і задіяні у процесах агрегації ракових клітин епітеліоцитів легень завдяки зв'язкам з мембранними інтегринами.

Висновки

1. Отже, півстолітнє дослідження фундаментальної проблеми іонного біоелектрогенезу розкрило молекулярно-біологічні механізми низки патологічних станів під загальною назвою "каналопатії". Це дає змогу розробляти методичні підходи до лікування (запобігання) каналопатій ліганд-керованих і потенціалозалежних каналів.

2. Серед таких каналопатій особливе значення мають каналопатії, пов'язані з хлорною провідністю через об'єм-регульовані Cl-канали. Тому терапевтичний вплив антиапоптичних (при апоптозі об'єм клітини зменшується) і антиракових (при мітозах об'єм клітини збільшується) препаратів може стати перспективним у регуляції апоптозу при різних патологіях: зниження апоптозу при дегенеративних і підвищення його при ракових станах.

Література

1. Богач П.Г. Основы электрофизиологии / П.Г. Богач, М.Ю. Клевец, В.К. Рыбальченко. - Київ: Вища школа, 1984. - 231 с.
2. Венкстерн Т.В., Энгельгардт В.А. // Докл. АН СССР. - 1955. - Т. 102, № 1. - С. 133-136.
3. Геннис Р. Биомембраны. Молекулярная структура и функции / Р. Геннис. - М.: Мир, 1997. - 622 с.
4. Костюк П.Г. Кальций и клеточная возбудимость / П.Г. Костюк. - М.: Наука, 1986. - 225 с.
5. Куликова Н.В. Екто-АТФазная активность клеток и тканей / Н.В. Куликова, В.К. Рыбальченко. - Київ, 1986. - Деп. В Укр. НИИТИ 29.10.86. №2422-Ук86. - 30 с.
6. Мельников К.Н. Разнообразие и свойства кальциевых каналов возбудимых мембран / К.Н. Мельников // Психофармакология и биологическая наркология - 2006 - Т. 6, вып. 1-2. - С. 1139-1155.
7. Мецлер Д. Биохимия. В 3 т. / Д. Мецлер. - М.: Мир, 1980. - Т. 3. - 488 с.

8. Пидевич И.Н. Фармакология серотониннореактивных структур / И.Н. Пидевич. - М.: Медицина, 1977. - 280 с.

9. Регистрация одиночных каналов / под ред. Сакман Б., Нер Э. - М.: Мир, 1987. - 447 с.

10. Физиология человека / под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. - Т. 1. - М.; Мир, 1996. - 323 с.

11. Alvarado-Castillo C. Regulation of P2Y1 receptor-mediated signaling by the ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase isozymes NTPDase1 and NTPDase2 / C. Alvarado-Castillo, T.K. Harden, J.L. Boyer // Mol. Pharmacol. - 2005. - Vol. 67. - P. 114-122.

12. Ashcroft F. K(ATP) channels and insulin secretion: a key role in health and disease / F. Ashcroft // Biochem. Soc. Trans. - 2006. - Vol. 34. - P. 243-246.

13. Ashcroft F.M. Ion channels and disease. / F.M. Ashcroft - San Diego: Academic Press., 2000. - 481 p.

14. Barish M.E. A transient calcium-dependent chloride current in the immature *Xenopus* oocyte / M.E. Barish // J. Physiol. - 1983. - Vol. 342. - P. 309-325.

15. Baulac S. First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene / S. Baulac, G. Huberfeld, I. Gourfinkel-An [e.a.] // Nature Genet. - 2001. - Vol. 28. - P. 46-48.

16. Episodic ataxia/myokymia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene, KCNA1 / D.L. Browne, S.T. Ganchar, J.G. Nutt [e.a.] // Nature Genet. - 1994 - Vol. 8. - P. 136-140.

17. ABCC8 and ABCC9: ABC transporters that regulate K⁺ channels / J. Bryan, A. Munoz, X. Zhang [e.a.] // Plug. Arch. - 2007. - Vol. 453, № 5. - P. 703-718.

18. Butt A.M. Inwardly rectifying potassium channels (Kir) in central nervous system glia: a special role for Kir4 in glia junctions / A.M. Butt, A. Kalsi // J. Cell Mol. Med. - 2006. - Vol 10, № 1. - P. 33-34.

19. Celesia G.G. Disorders of membrane channels or channelopathies / G.G. Celesia // Clin. Neurophysiol. - 2001. - Vol 112, № 1. - P. 2-18.

20. Chen T.Y. ClC-o and CFTR: chloride channels evolved from transporters / T.Y. Chen, T.C. Hwang // Physiol. Rev. - 2006. - Vol 88, № 2 - P. 351 - 387.

21. Choi J.Y. Cl(-) - dependent HCO₃- transport by cystic fibrosis transmembrane conductance regulator / J.Y. Choi, M.G. Lee, S. Muallem // *JOP*. - 2001. - Vol. 2. - P. 243 - 246.
22. The 5-HT_{3B} subunit is a major determinant of serotonin-receptor function / P.A. Davies, M. Pistis, M.C. Hanna [e.a.] // *Nature*. - 1999. - Vol. 397. - P. 359-363.
23. Dean M. The human ATP - binding cassette (ABC) transporter superfamily / M. Dean, Y. Hamon, G. Chimini // *J. Lipid Res*. - 2001. - Vol. 42, № 7. - P. 1007-1017.
24. High prevalence of CACNA1A truncations and broader clinical spectrum in episodic ataxia type 2 / C. Denier, A. Ducros, K. Vahedi [e.a.] // *Neurology*. - 1999. - Vol. 52. - P. 1816-1821.
25. Dingledine R. The glutamate receptor ion channels / R. Dingledine, K. Borges, D. Bowie // *Pharmacol. Rev*. - 1999 - Vol. 51 - P. 7-61.
26. Doroshenko P. Cell cycle-related channel in regulatory volume decrease and volume-sensitive chloride conductance in mouse fibroblasts / P. Doroshenko, V. Sabanov, N. Doroshenko // *J. Cell Physiol*. - 2001. - Vol. 187, № 1. - P. 65-72.
27. Postsynaptic clustering of major GABA_A receptor subtypes requires the gamma 2 subunit and gephyrin / C. Essrich, M. Lorez, J.A. Benson [e.a.] // *Nature Neurosci*. - 1998. - № 1. - P. 563-571.
28. Potassium channels: new targets in cancer therapy / A. Felipe, R. Vicente, N. Villalonga [e.a.] // *Cancer Detect. Prev*. - 2006. - Vol. 30, № 4. - P. 375-385.
29. Ganchar S.T. Autosomal dominant episodic ataxia: a heterogeneous syndrome / S.T. Ganchar, J.G. Nutt // *Mov Disord*. - 1986. - Vol. 1. - P. 239-253.
30. George A.L. Jr. Inherited disorders of voltage-gated sodium channels / A.L. George Jr. J. // *Clin. Invest*. - 2005. - Vol. 115, № 8. - P. 1990-1999.
31. Goepfert C. CD39 modulates endothelial cell activation and apoptosis / C. Goepfert, M. Imai, S. Brouard // *Mol. Med*. - 2000. - Vol. 6. - P. 591-603.
33. Greene J.G. Bioenergetics and glutamate excitotoxicity / J.G. Greene, J.T. Greenamyre // *Pog. Neurobiol*. - 1996. - Vol. 48. - P. 613-634.

33. Impoveal patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches / O.P. Hamill, A. Marty, E. Neher [e.a.] // *J. Plug Arch*. - 1981. - Vol. 391, № 2. - P.85-100.
34. Molecular physiology of bestofins: multifunctional membrane proteins linked to best disease and other retinopathies / H.C. Hartzell, Z. Qu, K. Yu [e.a.] // *Physiol. Rev*. - 2008. - Vol.88, № 2. - P. 639-672.
35. Hille B. Ion channels of excitable membranes. 3rd ed. / B. Hille -Sunderland (MA): Sinauer, 2001. - 814 p.
36. Hodgkin A.L. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. / A.L. Hodgkin, A.F. Huxley // *J. Physiol*. - 1952. - Vol. 117. - P. 500-544.
37. Hodgkin A.L. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo* / A.L. Hodgkin, A.F. Huxley // *J. Physiol*. - 1952. - Vol. 116. - P. 449-472.
38. ABC proteins: from bacteria to men / I.B. Holland, S.P. Cole, K. Kuchler, C.F. Higgins. - New York: Academic Press, 2003. - 251 p.
39. Hoyer D. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors / D. Hoyer, J.P. Hannon, G.R. Martin // *Pharmacol. Biochem. Behav*. - 2002. - Vol. 71, № 4. - P. 533-554.
40. Jen J. A novel nonsense mutation in CACNA1A causes episodic ataxia and hemiplegia / J. Jen, Q. Yue, S.F. Nelson [e.a.] // *Nutt. J. Neurology*. - 1999. - Vol. 53. - P. 34-37.
41. Molecular structure and physiological function of chloride channels / T.J. Jentsch, V. Stein, F. Weinreich, A.A. Zdobik // *Physiol. Rev*. - 2002. - Vol. 82, № 2. - P. 503-568.
42. Jentsch T.J. Primary structure of *Torpedo marmorata* chloride channel isolated by expression cloning in *Xenopus* oocytes / T.J. Jentsch, K. Steinmeyer, G. Schwarz // *Nature*. - 1990. - Vol. 348. - P. 510-514.
43. Episodic ataxia type 2 (EA2) and spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) due to CAG repeat expansion in the CACNA1A gene on chromosome 19p / C. Jodice, E. Mantuano, L. Veneziano [e.a.] // *Hum. Mol. Genet*. - 1997 - Vol. 6. - P. 1973-1978.

44. Evidence for proteasomal degradation of Kv1.5 channel protein / M. Kato, K. Ogura, J. Miake [e.a.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2005. - Vol. 337, № 1. - P. 343-348.
45. Kofuji P. Potassium buffering in the central nervous system / P. Kofuji, E.A. Newman // *Neuroscience.* - 2004. - Vol. 129, № 4 - P. 1045-1056.
46. Estradiol binding to maxi-K channels induces their down-regulation via proteasomal degradation / V.P. Korovkina, A.M. Brainard, P. Ismail [e.a.] // *The Journ. of Biol. Chem.* - 2004. - Vol. 279, № 2. -P. 1217-1223.
47. Kullmann D.M. The neuronal channelopathies / D.M. Kullmann // *Brain.* - 2002 - Vol. 125, № 6. - P. 1177-1195.
48. Cell volume regulator ion channels in cell proliferation and cell death / F. Lang, M. Foller, K. Lang [e.a.] // *Methods Enzymol.* - 2007. - Vol. 428. - P. 209-225.
49. Functional significance of cell volume regulatory mechanisms / F. Lang, G.L. Busch, M. Ritter [e.a.] // *Physiol. Rev.* - 1998. - Vol. 78, № 1. - P. 247-306.
50. Lazarowski E.R. Mechanisms of release of nucleotides and integration of their action as P2x-and P2y-receptor activating molecules / E.R. Lazarowski, R.C. Boucher, T.K. Harden // *Mol. Pharm.* - 2003. - Vol 64, № 4. - P. 785-75.
51. Bcl-2-dependent modulation of swelling - activated Cl-current and ClC-3 expression in human prostate cancer epithelial cells / L. Lemonnier, Y. Shuba, A. Crepin [e.a.] // *Cancer Res.* - 2004. - Vol. 64, № 14. - P. 4841-4848.
52. Lennon V. Humoral factors in myasthenia gravis / V. Lennon // *Nature.* - 1975. - Vol. 258. - P. 11-12.
53. Loeven M.E. Structure and function of ClCa proteins / M.E. Loeven, G.W. Forsyth // *Physiol. Rev.* - 2005. - Vol. 85, № 3. - P. 1061-1092.
54. Lynch J.W. Molecular structure and function of the glycine receptor chloride channel / J.W. Lynch // *Physiol. Rev.* - 2004. - Vol. 84, № 4. - P. 1051-1095.
55. Malenka R.C. A long-term potentiation a decade of progress? / R.C. Malenka, R. Nicoll // *Science.* - 1999. - Vol. 285. - P. 1870-1874.
56. Marban E. Cardiac channelopathies / E. Marban // *Nature.* - 2002. - Vol. 415, № 10. -P. 213-218.
57. Primary structure and functional expression of the 5HT3

- receptor, a serotonin-gated ion channel / A.V. Marieq, A.S. Peterson [e.a.] // *Science.* - 1991. - Vol. 254. - P. 432-437.
58. Meldrum B. S. The glutamate synapse as a therapeutical target: perspectives for the future / B.S. Meldrum // *Progr. Brain Res.* - 1998. - Vol. 116. - P. 441-458.
59. Miller C. Open-state substructure of single chloride channels from Torpedo electroplax / C. Miller // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* - 1982. - Vol. 299. - P. 401-411.
60. Nichols C.G. KATP channels as molecular sensor of cellular metabolism / C.G. Nichols // *Nature.* - 2006. - Vol. 440. - P. 470-476.
61. Noma A. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle / A. Noma // *Nature.* - 1983. - Vol. 305. - P. 147-148.
62. Volume-sensitive chloride channels involve in apoptotic volume decrease and cell death / Y. Okada, T. Shimizu, E. Maeno [e.a.] // *J. Membr. Biol.* - 2006. - Vol. 209, № 1. - P. 21-29.
63. Receptor-mediated control of regulatory volume decrease (RVD) and apoptotic volume decrease (AVD) / Y. Okada, E. Maeno, T. Shimizu [e.a.] // *J. Physiol.* - 2001. - Vol. 532. - P. 3-16.
64. Okada Y. Volume expansion-sensing outward-rectifier Cl-channel: fresh start to the molecular identity and volume sensor / Y. Okada // *Am. J. Physiol.* - 1997. - Vol. 273. - P. 755-789.
65. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4 / R.A. Ophoff, G.M. Terwindt, M.N. Vergouwe, [e.a.] // *Cell.* - 1996. - Vol. 87. - P. 543-552.
66. Cloning of genomic and complementary DNA from Shaker, a putative potassium channel gene from Drosophila / D.M. Papazian, T.L. Schwarz, B.L. Tempel [e.a.] // *Science.* - 1987. - Vol. 237. - P. 749-753.
67. Role of voltage-gated potassium channels in cancer / I.A. Pardo, C. Contreras-Jurado, M. Zientkowska [e.a.] // *J Membr. Biol.* - 2005. - Vol. 205. - P. 115-124.
68. Patel A.J. The 2p-domain K⁺ channels: role in apoptosis and tumorigenesis / A.J. Patel, M. Lazdunski // *Pflug. Arch.* - 2004. - Vol. 448, № 3. - P. 261-273.
69. Pfeiffer F. Purification by affinity chromatography of the glycine receptor of rat spinal cord / F. Pfeiffer, D. Graham, H. Holz // *J. Biol. Chem.* - 1982. - Vol. 275, № 16. - P. 9389-9393.

70. Plesner L. Ecto-ATPases: identities and functions / L.Plesner // *Int. Review Cytol.* - 1995. - Vol. 158. - P. 141-214.

71. Rajendra S. The glycine receptor / S. Rajendra, J.W. Lynch, P.R. Schofield // *Pharmacol. Ther.* - 1997. - Vol. 73, № 2. - P. 121-146.

72. Rapport M.M. Serum vasoconstrictor (serotonin) / M.M. Rapport, A.A. Green, I.H. Pagl // *J. Biol. Chem.* - 1948. - Vol. 176. - P. 1243-1251.

73. Robbins J. KCNQ potassium channels: physiology, pathophysiology, and pharmacology / J. Robbins // *Pharmacol. Ther.* - 2001. - Vol. 90, № 1. - P. 1-19.

74. Roden D.M. Genetics of acquired long QT syndrome / D.M. Roden, P.C. Viswanathan // *J. Clin. Invest.* - 2005. - Vol. 115, № 8. - P. 2025-2032.

75. Sanguinetti M.C. HERG potassium channels and cardiac arrhythmia / M.C. Sanguinetti, M. Tristani-Firouzi // *Nature.* - 2006. - Vol. 440. - P. 463-469.

76. Cell volume regulation and swelling-activated chloride channels / A. Sardini, J.S. Amey, K.H. Weylandt [e.a.] // *Biochim. Biophys. Acta.* - 2003. - Vol. 1618, № 2. - P. 153-162.

77. Schofield P.R. New insights into the role of the GABA (A)-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder / P.R. Schofield, D.J. Nutt, A.L. Malizia // *Br. J. Psychiatry.* - 2001. - Vol. 179. - P. 390-396.

78. Schofield P.R. Sequence and functional expression of the GABA A receptor shows a ligand-gated receptor-family / P.R. Schofield, M.G. Darlison, N. Fujita // *Nature.* - 1987. - Vol. 328. - P. 221-227.

79. Sharom F.G. ABC multigrug transporters: structure, function and role in chemoresistance / F.G. Sharom // *Pharmacogenomics.* - 2008. - Vol. 9, № 1. - P. 105-127.

80. Sheppard D.N. Structure and function of the CFTR chloride channel / D.N. Sheppard // *Physiol. Rev.* - 1999. - Vol. 79, № 1. - P. S23-S45.

81. Potassium channels: molecular defects, diseases, and therapeutic opportunities / C.C. Shieh, Coghlan, J.P. Sullivan, M. Gopalakrishnan // *Pharmacol. Rev.* - 2000. - Vol. 52, № 4. - P. 557-594.

82. Unwin N. Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4 Å resolution / N. Unwin // *J. Mol. Biol.* - 2005. - Vol. 346, № 4 - P. 968-989.

83. Valera S. A new class of ligand-gated ion channel defined by P2_U receptor for extracellular ATP / S. Valera, N. Hussy, R.J. Evans, N. Adami, R.A. North, A. Surprenant, G. Buell // *Nature.* - 1994. - Vol. 371. - P. 516-519.

84. Valverde M.A., Diaz M., Sepulveda F.V., Gill D.R., Higgins C.F. Volume-regulated chloride channels associated with the human multidrug - resistance P-glycoprotein / M.A. Valverde, M. Diaz, F.V. Sepulveda, D.R. Gill, C.F. Higgins // *Nature.* - 1992. - Vol. 355. - P. 830-833.

85. Wallace R.H. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures / R.H. Wallace, C. Marini, S. Petrou, L.A. Harkin, D.N. Bowser, R.G. Panchal // *Nature Genet.* - 2001. - Vol. 28. - P. 49-52.

86. Wallace R.H. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B / R.H. Wallace, D.W. Wang, R. Singh, I.E. Scheffer, A.L. George, H.A. Phillips, S.F. Berkovic, J.C. Mulley // *Nature Genet.* - 1998. - Vol. 19. - P. 366-370.

87. White M.M. A voltage-gated anion channel from the electric organ of *Torpedo californica* / M.M. White, C. Miller // *J. Biol. Chem.* - 1979. - Vol. 254. - P. 10161 - 10166.

88. Zhuchenko O. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel / O. Zhuchenko, J. Bailey, P. Bonnen, T. Ashizawa, D.W. Stockton, C. Amos // *Nature Genet.* - 1997. - Vol. 15. P. 62-69.

Резюме

Рибальченко Т.В., Дзюбенко Н.В., Опанасенко С.М., Бурлай В.Г., Рибальченко В.К. Мембранні каналопатії: короткий історико-логічний аналіз на прикладі окремих захворювань.

У данній статті розглядаються молекулярні та клітинні механізми деяких захворювань, викликаних мутаціями іонних каналів. Серед важливих досягнень в даному напрямку є встановлення того факту, що спадкова епілепсія є наслідком мутацій як ліганд-керованих, так і потенціалозалежних іонних каналів. Нейрональні каналопатії є також результатом фенотипологічної конвергенції (епізодична атаксія може бути наслідком мутацій або кальцевих, або калієвих каналів) та дивергенції (різні мутації одного і того ж гена можуть бути причиною сімейної геміплегічної мігрені, епізодичної атаксії, коми чи епілепсії). Сучасні дослідження в області каналопатій включають вивчення генів, котрі кодують білки

іонних каналів, пов'язаних зі спадковими і спорадичними розладами, регуляцією об'єму клітин і тонуусу судин, секрецією інсуліну та ін.

Ключові слова: каналопатії, іонні канали, епізодична атаксія, мутації.

Резюме

Рыбальченко Т.В., Дзюбенко Н.В., Опанасенко С.М., Бурлай В.Г., Рыбальченко В.К. *Мембранные каналопатии: краткий историко-логический анализ на примере отдельных заболеваний.*

В данной статье рассматриваются молекулярные и клеточные механизмы некоторых заболеваний, вызванных мутациями ионных каналов. Среди важных достижений в данном направлении имеет место быть установление того факта, что наследственная эпилепсия является результатом мутаций как лиганд-управляемых, так и потенциалзависимых ионных каналов. Нейрональные каналопатии являются также доказательством фенотипической конвергенции (эпизодическая атаксия может быть результатом мутаций или кальциевых, или калиевых каналов) и дивергенции (разные мутации одного и того же гена могут быть причиной семейной гемиплегической мигрени, эпизодической атаксии, комы или эпилепсии). Современные исследования в области каналопатий включают изучение генов, которые кодируют белки ионных каналов, связанных с наследственными и спорадическими расстройствами, регуляцией объема клеток и тонууса сосудов, секрецией инсулина и др.

Ключевые слова: каналопатии, ионные каналы, эпизодическая атаксия, мутации.

Summary

Rybalchenko T.V., Dziubenko N.V., Opanasenko S.M., Burlaj V.G., Rybalchenko V.K. *The membrane channelopathies: short historical and logical analysis by the example of some diseases.*

This review addresses the molecular and cellular mechanisms of diseases caused by mutations of ion channels. Among important recent advances is the elucidation of inherited epilepsies caused by mutations of both voltage-gated and ligand-gated ion channels. The neuronal channelopathies show evidence of phenotypic convergence (episodic ataxia can be caused by mutations of either calcium or potassium channels) and divergence (different mutations of the same calcium channel gene are associated with familial hemiplegic migraine, episodic ataxia, coma or epilepsy). Modern developments include the discovery of ion channel genes associated with inherited and sporadic disorders, regulation of cell volume and vassels tone, insuline secretion and other.

Key words: channelopathies, ione channels, episodic ataxia, mutations.

Рецензент: д.біол.н., проф. Б.П. Романюк

ЕКОЛОГІЧНА І КЛІНІЧНА ІМУНОЛОГІЯ ТА ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЯ