

17离子通道概论及钙拮抗剂

第一节 离子通道概论

Patch-clamp技术　　分子生物学技术

单细胞电流记录　　基因克隆及蛋白表达

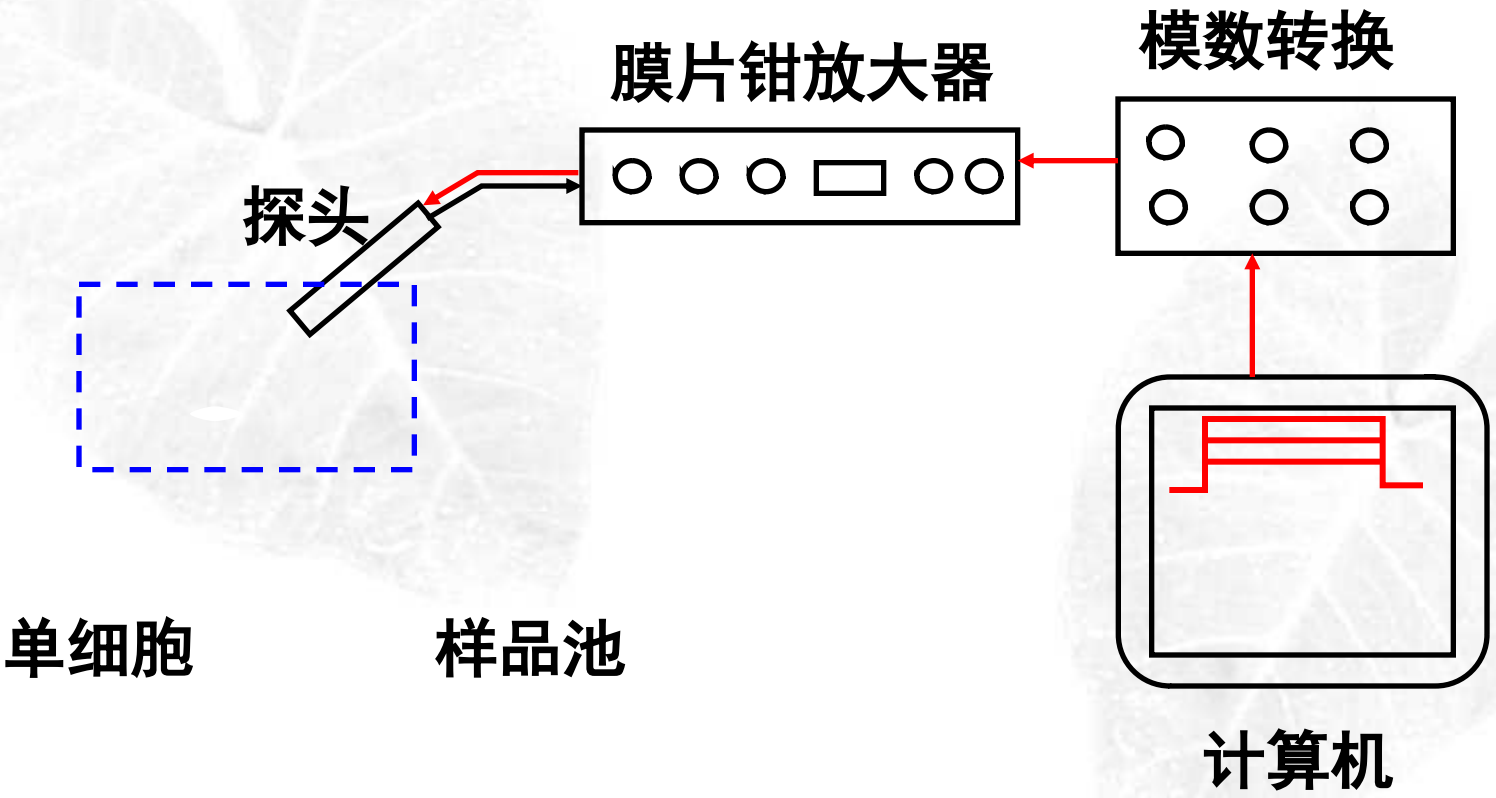
Na^+, Ca^{2+}, K^+, Cl^-等电流　　通道蛋白功能测定

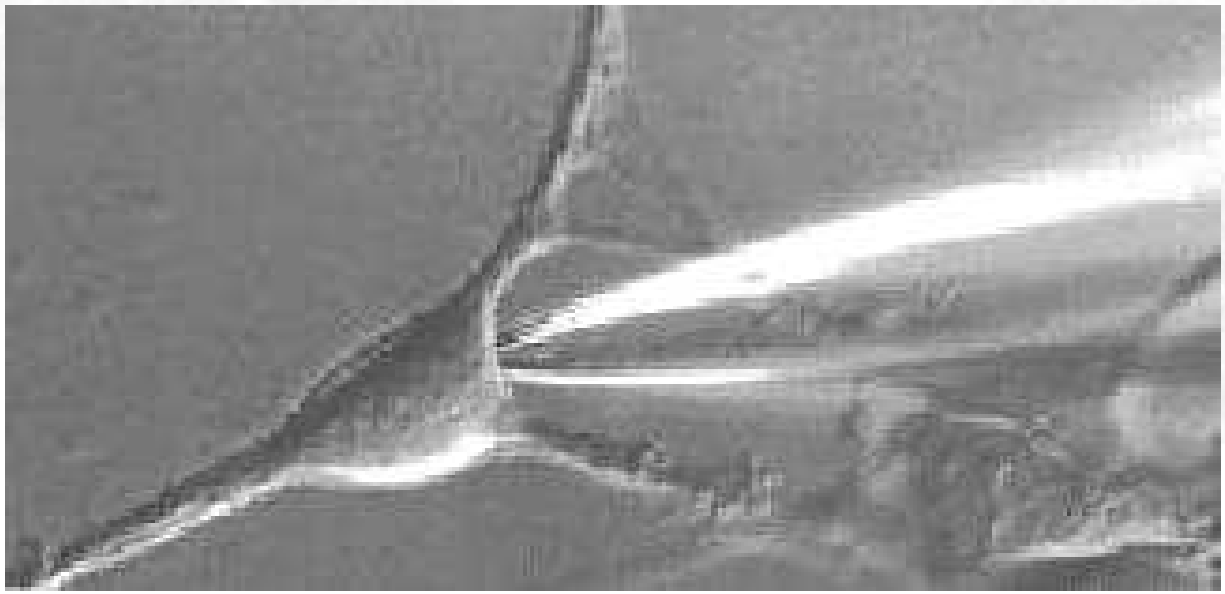
离子通道的结构与功能

药物作用机制

新药开发

Patch-clamp(膜片钳)技术





- 激活态（activation）：外界因素作用下，通道允许某种或某些离子顺浓度差和电位差通过膜，相当于开放。
- 失活态（inactivation）：通道关闭，同时即使有外来刺激也不能使之进入开放状态。
- 关闭态（静息态）：

离子通道分类

- 离子通道按激活方式分类
  - 电压门控离子通道 voltage
  - 化学门控离子通道 ligand
- 离子通道按离子选择性分类
  - 钠通道（sodium channels）
  - 钙通道（calcium channels）
  - 钾通道（potassium channels）
  - 氯通道（chloride channels）

离子通道分类

- 钠通道
- 钙通道

  电压门控钙通道：L, N, T, P, Q, R型；

  配体调控性钙通道：IP_3Rs钙通道, RyRs钙通道
- 钾通道

  电压依赖性钾通道：Ikr, Iks, Ito, If等；

  钙依赖性钾通道：BKCa, IKCa, SKCa等；

  内向整流钾通道：KATP, KAch, IK1等；
- 氯通道

  γ-氨基丁酸受体（GABA-R）

钠通道（sodium channels）

- 功能
  - 选择性允许钠离子Na^+跨膜通过的离子通道。
  - **电压门控**，维持细胞膜兴奋性和传导。在心脏神经和骨骼肌，快钠通道激活和钠离子内流引起动作电位的0相除极。
- 特征
  - 电压门控，I_{Na}
  - 激活1ms和失活10ms**速度快**
  - 分类：
    - 神经类（对河豚毒素TTX敏感）
    - 骨骼肌类（对芋螺毒素μCTX敏感）
    - 心肌类（均不敏感）

钙通道（calcium　　）

- 为细胞外 Ca^{2+} 内流通道，调节细胞内 Ca^{2+} 浓度
- 电压门控钙通道：
  - ① L型(DHPs，维拉帕米敏感的钙通道）：外钙内流，分布于各种兴奋细胞，是心肌动作电位2相平台期形成的主要离子流。
  - ② T型：分布于心脏、神经，调节心脏自律性。
  - ③ N型； P型；Q型；R型。



钙通道（calcium channels）

- 受体门控钙通道：
  - 位于肌质网和内质网膜上，是储钙释放进入胞浆的途径。IP_3或者Ca^{2+}激活。
    - 名词解释***： Ca^{2+}诱发Ca^{2+}释放（以Ca^{2+}释Ca^{2+}）

      当细胞膜去极化时，电压门控钙通道开放，钙内流使细胞内钙突然增加而触发钙释放，从而引起细胞兴奋收缩偶联等生理活动这一过程被称为~。触发细胞兴奋收缩偶联，心肌收缩和心脏节律调节，T淋巴细胞激活等
      - ① Ryanodine受体(RyRs)激活的Ca^{2+}通道（骨骼肌、心肌、平滑肌、脑、内分泌等）
      - ② IP_3受体激活的Ca^{2+}通道（心脏收缩和节律）

钾通道（potassium channels）

一、电压依赖性钾通道

1. 延迟整流钾通道(delayed rectifier K^+ channels)，外向电流I_K 与膜复极化有关。
   - 慢激活整流钾通道（I_{ks}）
   - 快激活整流钾通道(I_{kr})



钾通道（potassium channels）

- 一、电压依赖性钾通道
  - 2. 瞬时外向钾通道（transient outward K^+ channels, I_{to}）
    - 参与动作电位1期的复极过程，去极化明显时激活。
  - 3. 起搏电流（pacemaker channels, I_f）
    - 非特异性阳离子电流，K^+、Na^+。**是窦房节、房室节、和希浦系统的起搏电流之一，超极化激活。**

+ 起搏电流（If）-

Adr　　Ach

↑心率↓

钾通道（potassium channels）

- 二、钙依赖性钾通道（Ca^{2+} dependent K^+ channels）：I_{KCa}。
  - 除极化和提高Ca^{2+}浓度使之开放→ K^+外流→ 膜复极化和超极化→ 血管扩张；参与血管张力的负反馈调节调节。

钾通道（potassium channels）

三、 整流钾通道：

（1）K_{IR} 通道：存在于心肌细胞（心室、心房、普肯耶细胞Pf），主要维持4相静息电位。

（2） K_{ATP} 通道： 心肌缺血、缺氧、ATP减少时开放

→ K^+外流→ APD缩短→ ↓ 心肌收缩性 ↓耗氧→保护心肌；引起缺血性心律失常。

血管平滑肌→开放→超极化→Ca^{2+}内流↓→血管扩张

- **开放剂**：克罗卡林、二氮嗪；
- **阻滞剂**：格列苯脲、D860

（3）**Ach激活的钾通道**（K_{Ach}）：心房、窦房结、房室结；[Ach+M_2-R] → 通道开放→RP超极化→负性频率作用。

离子通道的生理功能

1. 决定兴奋细胞的兴奋性、不应性和传导性

   钠钙钾通道和神经肌肉等细胞形成动作电位、传递信号，调节机能活动相关。

2. 介导兴奋收缩耦联、兴奋分泌耦联

   1. 钙通道调节心肌骨胳肌收缩和腺体分泌等生理功能

3. 调节血管平滑肌的舒缩

   1. 钙钾氯通道调节血管平滑肌舒缩

4. 参与细胞跨膜信号转导

   1. 神经末梢释放递质突出前后膜的去极化或超极化

5. 维持细胞形态功能完整

   调节细胞内外渗透压

氯通道（chloride　　）

电压敏感氯通

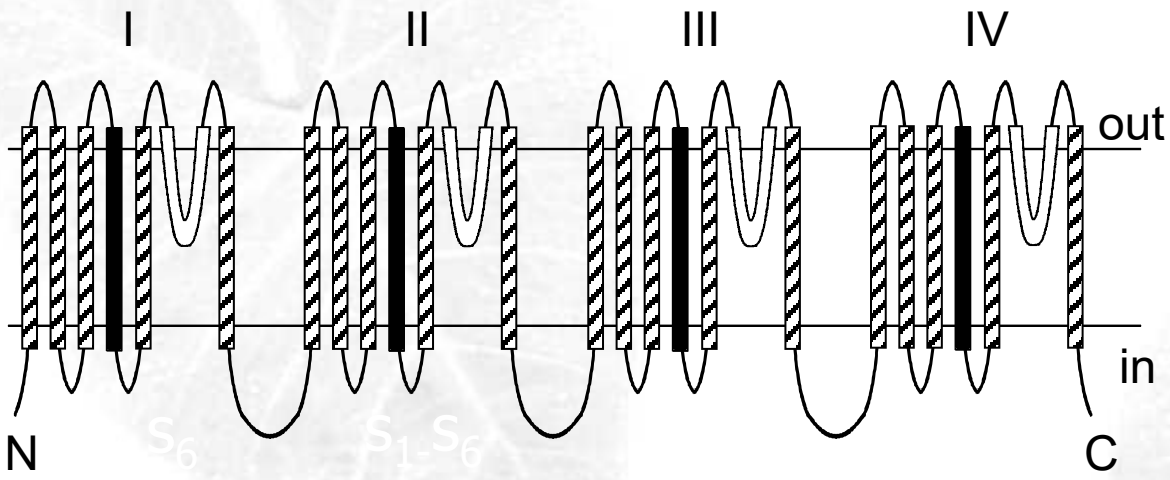
$Na^+ + k^+ - 2Cl^-$

药）

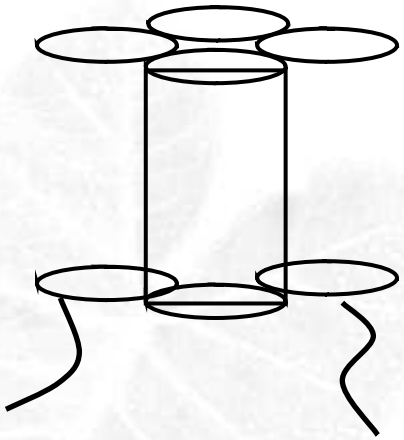
药）

VGC 的分子结构及钠、钙和钾通道共性

Na^+ or Ca^{2+} channel (α或α_1亚基)



Na^+,Ca^{2+}



Primary functional domains:

- **P loop: ion selectivity**
- **S4: voltage dependence**

VGC 的分子结构及钠、钙和钾通道共性

S_4 – 电压感受器

S_5 - S_6之间肽链形成

S_5S_6及其相邻S片

孔道和S_6片断内侧或外侧

第二节　作用于离子通道的药物

一、作用于钠通道的药物—钠通道阻滞药

局麻药、抗癫痫药、Ⅰ类抗心律失常药

二、作用于钾通道的药物和作用及其应用

1.钾通道阻滞药（PCBs）：

▸阻滞K_{ATP} 磺酰脲类-- 降低血糖；▸阻滞I_K 索他洛尔– 延长APD抗心律失常

2.**钾通道开放药**（PCOs）：K_{ATP}，促钾外流

①苯并吡喃类：克罗卡林 ②吡啶类：尼可地尔；③嘧啶类：米诺地尔 ④氰胍类：吡那地尔；⑤苯并噻二嗪类：二氮嗪 ⑥硫代甲酰胺类 ⑦ 1，4二氰吡啶类

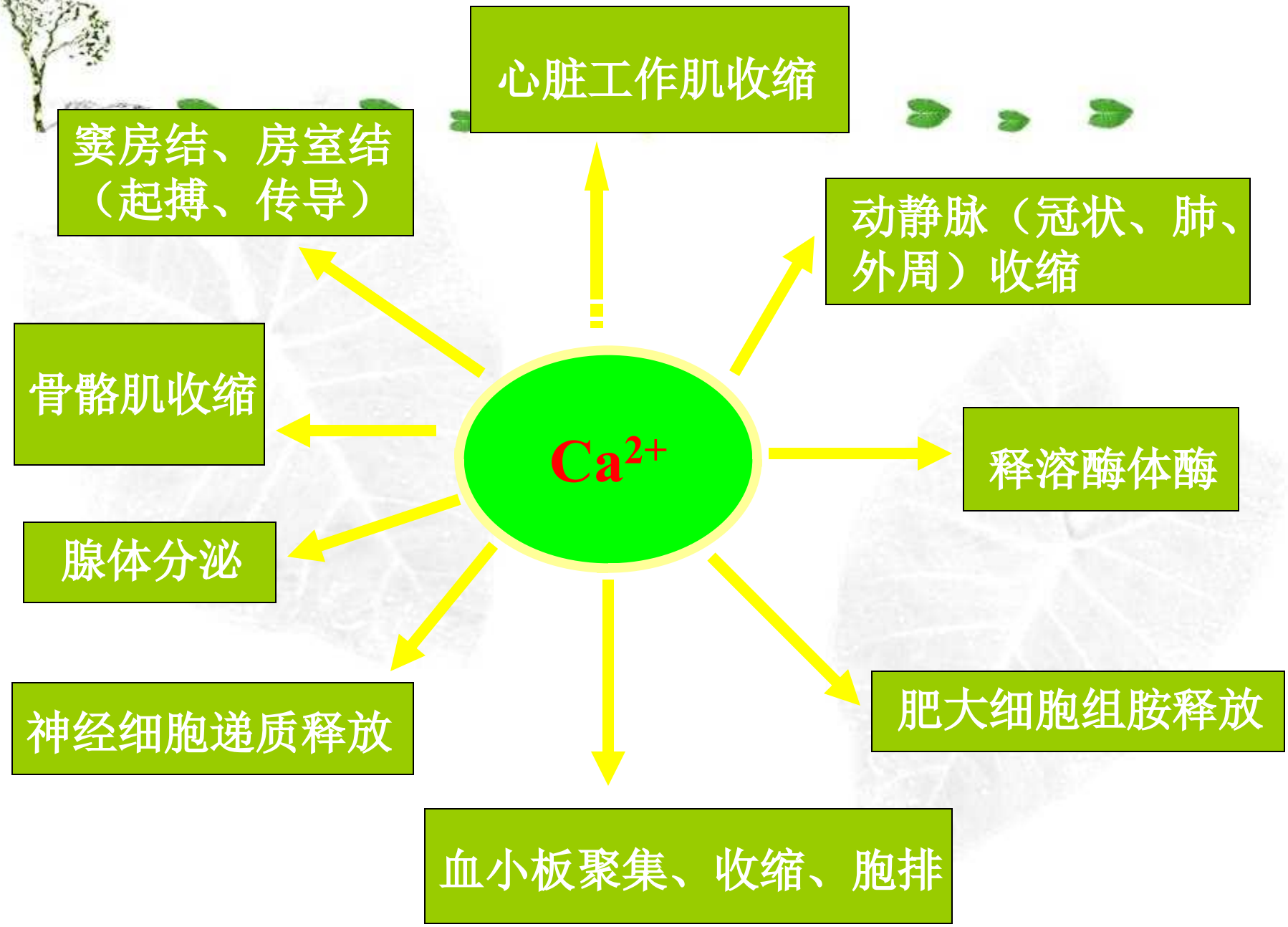
▸ 扩张血管---高血压、心绞痛、心梗、CHF等

第三节　钙通道阻滞药

一　钙通道阻滞药的类型

二　钙通道阻滞药的作用方式

三　钙通道阻滞药的药理作用和临床应用


心脏工作肌收缩
窦房结、房室结（起搏、传导）
动静脉（冠状、肺、外周）收缩
骨骼肌收缩
Ca^{2+}
释溶酶体酶
腺体分泌
神经细胞递质释放
肥大细胞组胺释放
血小板聚集、收缩、胞排

钙通道的类型

受体调控性钙通道

（receptor operated calcium channel, ROC）

电压依赖性钙通道 L-, T-, N-, P-, Q-, R-

（voltage dependent calcium channel, VDC）

心血管系统以L-及T-型钙通道为主

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：https://d.book118.com/868022011074006047