

doi: 10.3969/j.issn.1007-2861.2011.04.027

电压门控钠离子通道:律动生命乐章的主音符

刘志睿, 何慧琼, 吉永华

(上海大学 生命科学学院, 上海 200444)

摘要: 生命个体传递神经冲动时扩布的电位变化过程以动作电位发放形式为特质表征. 电压门控钠离子通道(voltage-gated sodium channels, VGSCs)是形成动作电位的核心蛋白构件,在细胞的电兴奋产生和律动中起主角作用. VGSCs 决定神经元细胞的兴奋性以及从突触输入到轴突输出的信号传导过程. VGSCs 也是众多外源性天然或人工合成化学产物作用的靶器. 大多数临床抗癫痫药和局麻药、杀虫剂、天然生物神经毒素等均以阻断或调制靶通道对离子的通透性,以及通道的门控动力学性质的方式异化通道结构与功能的平衡,导致临床病理事件的产生或生理机能的缓解与恢复. 从内源和外源两个方向略览 VGSCs,即赋予生命乐章主音符涵义的生理与病理功能地位及其靶向药理学与毒理学身价.

关键词: 动作电位;电压门控钠离子通道;神经毒素

中图分类号: Q 424

文献标志码: A

文章编号: 1007-2861(2011)04-0573-08

Voltage-Gated Sodium Channels: A Root Note Dancing in Music of Life

LIU Zhi-ru, HE Hui-qiong, JI Yong-hua

(School of Life Sciences, Shanghai University, Shanghai 200444, China)

Abstract: Action potential is a form of electric signaling responsible for conducting neural firing in organisms. Voltage-gated sodium channels (VGSCs) are key molecules contributing to the initiation of action potential, playing an indispensable role in electric excitation and firing neurons. Briefly, the overall excitatory activities and signalling input/output process of synaptic transmission in neurons mostly depends on VGSCs. Meanwhile, VGSCs are targets of numerous natural neurotoxins or synthesized compounds. By blocking or modulating the ion permeable selectivity and shifting the structure-function balance of channel gating, clinical pathology or relief from severe syndromes result. This article gives a general overview of endogenous regulation and exogenous modulation of VGSCs, which may highlight the physiological/pathological status and targeted pharmacological/toxicological values of VGSCs.

Key words: action potential; voltage-gated sodium channels (VGSCs); neurotoxin

收稿日期: 2011-06-20

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划)资助项目(1999054001, 2006CB500801, 2010CB529806); 国家自然科学基金资助项目(30270428, 30370446, 30772554); 国家杰出青年基金资助项目(39625010); 上海市科委自然科学基金资助项目(08JC1409500); 上海市教委重点学科《分子生理学》建设资助项目

通信作者: 吉永华(1955~), 男, 研究员, 博士生导师, 博士, 研究方向为生物膜离子通道等. E-mail: yhj@staff.shu.edu.cn

1 VGSCs 的生理/病理调控功能——定音生命乐章主旋律

VGSCs 在神经元及大多数可兴奋性细胞动作电位的形成和维持过程中起着决定性的作用(见图1)。在药理学领域, VGSCs 被分为对河豚毒素(tetrodotoxin, TTX)-敏感型(TTX-S)和 TTX-不敏感型(TTX-R)两大类;从生理学角度,依其组织分布和功能不同,可将 VGSCs 分为脑型、外周型、心肌型和骨骼肌型4类;从基因组水平,迄今已有10种哺乳动物钠通道亚型($\text{Na}_v1.1 \sim \text{Na}_v1.9$ 和 Na_g) 被揭示^[1]。在蛋白分子结构上, VGSCs 通常由一个 α 亚基(220 ~ 260 kD) 和 1 ~ 2 个 β 亚基($\beta1 \sim \beta4$) 组成。 α 亚基为功能性亚基,而 β 亚基则对 α 亚基在膜上的定位以及稳定性起重要的辅助作用。尽管各 VGSCs 亚型间共享高度同源的序列结构,但在门控特征、药理特性、组织分布及功能等方面呈现出微妙的多样性和特异性,犹如生命乐章中的主音符,时而高亢嘹亮,引领兴奋性细胞反应;时而沉吟低语,介导抑制性信号调节。

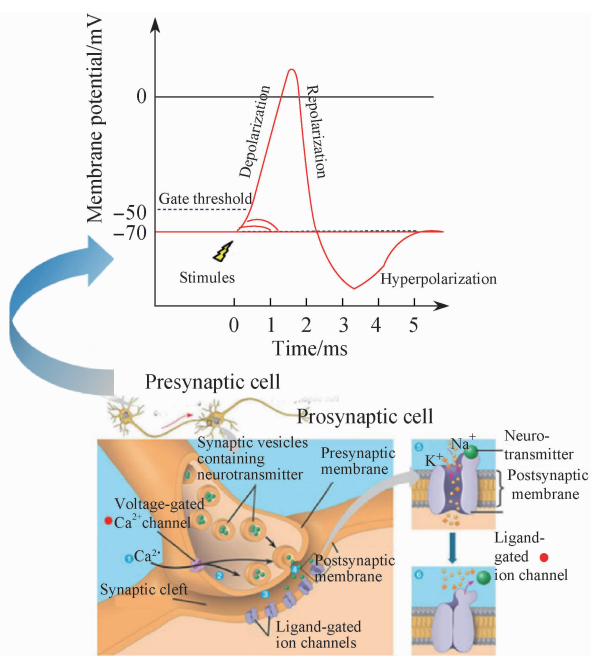


图1 神经元的动作电位与 VGSCs

Fig. 1 Action potential and VGSCs in neurons

编码哺乳动物 VGSCs 基因的细微突变或异常表达会导致其相应功能的衰变,进而引发一些临床疾患,如神经肌肉周期性麻痹症、心脏长 QT 间隔综合征(由 $\text{Na}_v1.5$ 基因突变引起)和高血钾性周期性

麻痹(由 $\text{Na}_v1.4$ 基因突变引起)等。

钠通道亚型 $\text{Na}_v1.2 \sim \text{Na}_v1.3$, $\text{Na}_v1.6 \sim \text{Na}_v1.9$ 在初级感觉神经元中的功能异化、在亚细胞水平上的分布概率及表达丰度的动态变化,与各种生理和病理性疼痛的发生、发展和维持密切相关。例如,在炎症痛、脊神经结扎、坐骨神经损伤等疼痛模型的背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)神经元中,可发现 $\text{Na}_v1.3$ 表达量上调^[2-4],而 $\text{Na}_v1.2$, $\text{Na}_v1.6 \sim \text{Na}_v1.9$ 的表达量则相对下调^[2]; $\text{Na}_v1.7$ 的功能缺失性突变可导致人类先天性痛觉丧失^[5],相反,其功能的增强性突变则会引起诸如红斑性肢痛症和阵发性剧痛症等临床疼痛病症^[6-7];外周神经损伤可诱导 $\text{Na}_v1.8$ 从小 DRG 神经元包体转移到受损轴突,致使非损伤小直径神经元异位放电(ectopic discharge)^[8]。

由神经元异常放电导致的病理性癫痫反应被证实与 VGSCs 的结构功能变异密切相关,其中 $\text{Na}_v1.1$ 的突变与癫痫的发生最为密切,主要导致 2 种表型癫痫:全面性癫痫伴热性惊厥附加症和幼儿期严重肌阵挛发作^[9]。另一种中枢型钠通道 $\text{Na}_v1.2$ 基因的突变则会引起良性家族性婴幼儿惊厥症^[10]。其他亚型,如 $\text{Na}_v1.3$ 和 $\text{Na}_v1.6$ 的突变也部分参与了惊厥易感性上调等癫痫反应^[11-12]。这些突变通过增加峰钠电流、降低去极化阈值、增加持续性电流、延缓失活和缩短失活后恢复时间等,促进 Na^+ 的持续内流,引起细胞的超兴奋。

2 VGSCs 的内源调控——孵育生命乐章的音律

VGSCs 的内源调控大致可分为 5 个方面:① VGSCs 蛋白的转运、上膜、亚细胞定位;② 亚基的辅助调节;③ 翻译后水平的修饰(通道蛋白磷酸化);④ 基因表达水平的亚型多样性分布;⑤ 转录产物的选择性剪切(见图2)。

2.1 VGSCs 蛋白的亚细胞膜定位

正常神经元电信号的产生与传导受制于 VGSCs 在细胞膜上的精确定位。在繁复的神经元信号传递网络中,通道在细胞膜上的定位并非一成不变,其动态分布看似难以捉摸。

以郎飞氏节成髓鞘发育过程中的通道膜定位为 例,成髓鞘过程始于出生后的第一天(postal day 1, P1),终止于出生后的第 14 天(P14)。在成髓鞘之前,中枢和周围神经系统主要表达 $\text{Na}_v1.2$,一旦成髓鞘完成,成熟的周围和中枢神经元即主要表

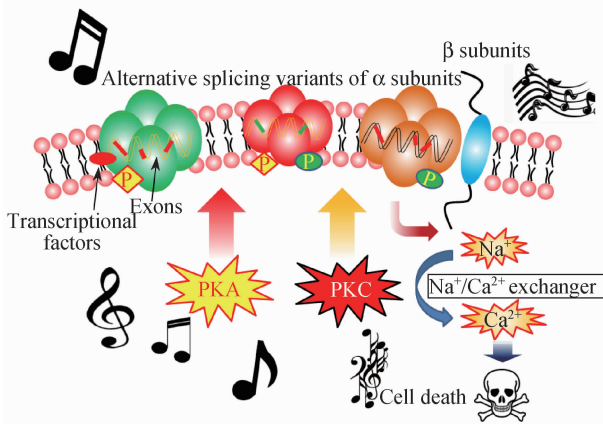


图2 VGSCs的内源调控

Fig. 2 Endogenous regulation of VGSCs

达 $\text{Na}_v1.6$ ^[13-14]. 但是, 中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 中并非所有的轴突髓鞘形成过程都遵循这一规律, 成髓鞘过程中 VGSCs 在 CNS 的分化调控被认为与 $\text{Na}_v1.2$ 的成簇表达有关. 离子通道定位的重要意义在于, 特定区域的通道密度可能会影响神经元的信号输出. 脱髓鞘会破坏通道与髓鞘之间的相互作用, 并使 VGSCs 的定位发生改变, 造成持续性 Na^+ 内流, 升高胞内 Ca^{2+} 的水平, 导致诸如多发性硬化症等神经系统病变^[15].

2.2 β 亚基的辅助调节

β 亚基共分为 $\beta1 \sim \beta4$ 4 种. 研究认为, β 亚基通过二硫键或范德华力与 α 亚基共价结合, 可增加后者的表达数量. 心肌型和脑型的 $\beta1$ 亚基均可改变通道门控特性, 增大钠电流幅值 (与通道表达数量增多有关), 并可通过与膜外结构域的相互作用加速 VGSCs 的失活化过程, 其调控的分子机制被归因于 $\beta1$ 亚基上保守的免疫球蛋白结构与细胞骨架的相互作用^[16]. 相比之下, 仅表达于神经系统中的 $\beta2$ 亚基, 对 α 亚基的调控作用略有别于 $\beta1$ 亚基. $\beta2$ 亚基可增大通道与质膜的接触面积, 通过增加细胞电容来增大电流幅值^[17]. $\beta3$ 亚基对表达爪蟾卵母细胞的钠通道有其独特的调制效应^[18]. $\beta4$ 亚基可激活通道的电压依赖性, 并向超极化方向移动^[19].

2.3 蛋白激酶 A/C 介导的 VGSCs 磷酸化

蛋白磷酸化是影响 VGSCs 性质的另一重要分子机制, 在神经元功能可塑性中占据重要地位. 由于通道蛋白上的磷酸化位点繁多, 实验过程中很难被定点操控, 目前对 VGSCs 磷酸化的了解仍处在对通道功能的修饰层面上.

在离体培养的大脑神经元细胞上发现, 蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 在 VGSCs 上的磷酸化位点集中在结构域 I 和 II 之间胞质环的 5 个共性位点 (consensus site) 上. 非神经元和神经元型细胞中表达的脑型钠通道被 PKA 磷酸化后, 其峰钠电流被压抑, 但激活和失活的电压依赖性不受影响^[20-21]. 在海马锥形细胞中, PKA 可被 A 型激酶锚定蛋白 15 (A kinase anchoring protein 15, AKAP15) 固定于 VGSCs 的合适位点上行使磷酸化功能. 蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 在 VGSCs 上的磷酸化位点不仅定位在结构域 I 和 II 之间, 也存在于结构域 III 和 IV 之间的胞内环上. PKC 与 PKA 对体外表达 VGSCs 的效应相似, 可降低电流峰值, 这种压抑作用在胚胎、海马和皮层神经元等各种体外培养的鼠脑神经元中也能被观察到^[22-25]. 相反, 对于 DRG 神经元中 TTX-R 型的 VGSCs, PKC 的激活会提高峰钠电流, 加快通道的激活和失活速度^[26-27]. 除抑制通道的峰钠电流外, PKA/PKC 的磷酸化修饰还会异化通道的开放几率和门控动力学 (尤其是慢失活过程). 此外, 初级神经元中 VGSCs 的磷酸化被认为参与了损伤后的痛觉过敏机制. 简言之, VGSCs 磷酸化后的功能增强可引发细胞超兴奋性, 受到伤害性刺激时更易产生动作电位的重复发放.

2.4 VGSCs 表达的转录调控

在不同组织特异性细胞中表达的 VGSCs 亚型迥然有异, 这种多样性的分布可随生理环境变化重排. 即使在同一类型的细胞中, VGSCs 的表达也是一个动态变化过程. 一般认为, 诸如细胞电活动、细胞损伤、营养因子和激素调控等多种因素均可制约 VGSCs 的表达.

VGSCs 基因序列的细微突变或异常表达会导致其相应功能的改变, 甚至诱发诸如神经肌肉周期性麻痹症、心脏长 QT 间隔综合症、癫痫以及一些遗传性疾病. VGSCs 已被确证参与神经病理性疼痛的发生和维持. 虽然 VGSCs 可塑性表达的生理/病理现象已被广泛认定, 但其调节机制仍不甚明朗. 迄今, 仅有一种调控因子, 即功能性阻遏元素 1-沉默转录因子 (repressor element 1-silencing transcription factor/neuron-restrictive silencing factor, REST/NRSF) 被发现阻遏 VGSCs 基因的表达水平^[28-29]. 然而, REST/NRSF 的结合序列在很多神经元型和非神经元型的基因中共享, 提示它并非特异靶向 VGSCs 基因表达的调控因子^[30-31]. 因此, REST/NRSF 作为转录阻遏

物的调控效应可能是广谱的,不仅仅针对神经元细胞基因。

2.5 VGSCs 基因的选择性剪切

VGSCs 的选择性剪切和组织特异性表达可能导致包括通道动力学等特性的多样性,编码多种神经元信号输出模式。同时,选择性剪切也受环境刺激和细胞活性的调节^[32]。

选择性剪切可改变 VGSCs 的激活状态,进而异化通道动力学特征。例如,Na_v1.5 的 2 个剪切体 hNbR1 和 hNbR1-2 (二者的区别仅在于是否包含外显子 18) 表达的通道,介导幅值各异的峰钠电流,二者的激活电压也不尽相同,对应细胞兴奋性阈值的升高或降低^[33]。选择性剪切也可改变通道的门控特性。以斑马鱼钠通道 β1 亚基的 2 个剪切体 (scn1ba_tv1 和 scn1ba_tv2) 为例,二者间主要在 C 末端 12 个氨基酸上存在剪切差异,虽然这 2 个剪切体与哺乳动物 β1 亚基的生理特性相似,却使自身通道 α 亚基的门控模式由快转慢,致使通道的失活和恢复都不完全^[34]。

VGSCs 的组织特异性表达是选择性剪切的另一调控因素。某种剪切体可能仅在特定组织中表达,如 Na_v1.6 的剪切体 18N 和 D18 特异性表达于椭圆囊毛细胞中;不同类型的细胞可能会表达多种丰度有别的剪切体,如 Na_v1.5 基因的剪切体 nNa_v1.5 (剪切位点在 D I S3-S4 上) 在心脏和大脑中大量表达,而在新生动物骨骼肌细胞中的表达丰度却相对较低,这一调控机制被认为可能与发育水平有关^[35]。

3 特异性 VGSCs 调制剂及其药理功能——拨弦流莺炫悦谱

VGSCs 作为一种结构保守且具有重要功能的膜蛋白,在长期物种进化中已逐渐成为众多外源性天然神经毒素或化合物 (包括神经毒素、杀虫剂和局麻药等) 作用的靶器^[36]。目前,已知 VGSCs 上至少存在 7 大类神经毒素受体位点 (见图 3)^[37]。这些靶向高度专一的物质与 VGSCs 间的“恩恩怨怨”演绎着生命体“矛与盾”、对立与统一的微妙关系。

如果将 VGSCs 视作一头“牛”,那么生物神经毒素等外源性调制剂犹如神奇的“索牛箍”,用于 VGSCs 各亚型分子结构、动态表达及其参与正常或非正常生理状态功能的“驯养”^[38-72]。

摸清“牛脾气”,例如,利用来源于东亚钳蝎粗毒中独特的钠通道受体位点 3 调制剂 BmK I,建立

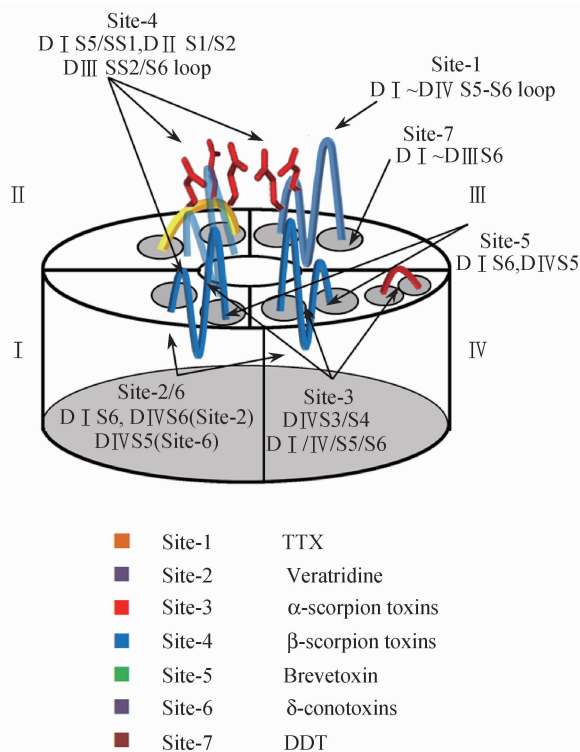


图 3 特异性 VGSCs 神经毒素受体位点^[37]

Fig. 3 Distinct VGSCs receptor sites of neurotoxins^[37]

了一种新型炎症痛动物模型^[38]。该模型的建立,不仅为理解 VGSCs 参与疼痛发生、发展、维持和消退全过程的机制提供了研究载体,更为解决临床上镜像痛、痛觉大发作等痛觉顽症提供了难得的研究平台。

钠通道位点 4 调制剂 BmK AS 被认为可抑制戊四氮 (pentylenetetrazol, PTZ) 诱发的大鼠惊厥发作和癫痫样放电,轻微缓解毛果云香碱 (pilocarpine) 诱发的大鼠癫痫持续状态的严重程度,但对 pilocarpine 诱发的癫痫样放电无显著抑制作用。BmK AS 对原代培养海马神经元上的瞬时钠电流以及持续性钠电流也具有显著抑制效应^[67]。BmK AS 对 PTZ 和 pilocarpine 模型的非对等作用提示,由这 2 种模型诱发的惊厥机制中涉及的 VGSCs 亚型表达丰度迥然有异和/或信号传导途径的多样性。

刺中“牛命门”,即通道蛋白与特异性配体或调制剂相互作用的分子机制解析。特异性位点 3/4 调制剂识别钠通道亚型的分子靶位点,已被定位在钠通道 DIV 结构域 S3-S4 片段胞外连接环,其微结构域的细妙形变或带电残基的变异均会制约通道对位点 3 调制剂的敏感性^[49]。钠通道 D II 结构域 S3/S4 胞外连接环和 D III 结构域 S5-S6 离子通透孔区为位

点4 调制剂的结合部位,与前者的结合可直接导致通道功能的易化,而后者却是通道能够特异性识别毒素的前提^[48]。

4 结束语

作为细胞和周围环境互通交流的古老载体之一, VGSCs 在基因表达、蛋白调控、神经信息编码、整合、传导等生理与药理功能上均显示出复杂的多样性。漫长的进化过程使 VGSCs 的蛋白结构及其功能彰显不断得到适应性完善,进化物种级别越高, VGSCs 主导或参与演绎的生命活动越趋绚丽纷繁。解码 VGSCs 结构与功能相互关系及其动态平衡调控规律,行将溢彩生命“生与死”、“盛与衰”……跌宕起伏的绝美诗音画面。

参考文献:

- [1] GOLDIN A L, BARCHI R L, CALDWELL J H, et al. Nomenclature of voltage-gated sodium channels [J]. *Neuron*, 2000, 28:365-368.
- [2] KIM C H, OH Y, CHUNG J M, et al. The changes in expression of three subtypes of TTX sensitive sodium channels in sensory neurons after spinal nerve ligation [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2001, 95:153-161.
- [3] WAXMAN S G, KOCSIS J D, BLACK J A. Type III sodium channel mRNA is expressed in embryonic but not adult spinal sensory neurons, and is reexpressed following axotomy [J]. *J Neurophysiol*, 1994, 72:466-470.
- [4] LINDIA J A, KOHLER M G, MARTIN W J, et al. Relationship between sodium channel Na_v1.3 expression and neuropathic pain behavior in rats [J]. *Pain*, 2005, 117:145-153.
- [5] COX J J, REIMANN F, NICHOLAS A K, et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain [J]. *Nature*, 2006, 444:894-898.
- [6] YANG Y, WANG Y, LI S, et al. Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythralgia [J]. *J Med Genet*, 2004, 41:171-174.
- [7] FERTLEMAN C R, BAKER M D, PARKER K A, et al. SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes [J]. *Neuron*, 2006, 52:767-774.
- [8] NOVAKOVIC S D, TZOUMAKA E, MCGIVERN J G, et al. Distribution of the tetrodotoxin-resistant sodium channel PN₃ in rat sensory neurons in normal and neuropathic conditions [J]. *J Neurosci*, 1998, 18:2174-2187.
- [9] MULLEY J C, SCHEFFER I E, PETROU S, et al. SCN1A mutations and epilepsy [J]. *Hum Mutat*, 2005, 25:535-542.
- [10] SUGAWARA T, TSURUBUCHI Y, AGARWALA K L, et al. A missense mutation of the Na⁺ channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98:6384-6389.
- [11] HOLLAND K D, KEARNEY J A, GLAUSER T A, et al. Mutation of sodium channel SCN3A in a patient with cryptogenic pediatric partial epilepsy [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 433:65-70.
- [12] MARTIN M S, TANG B, PAPAIE L A, et al. The voltage-gated sodium channel SCN8A is a genetic modifier of severe myoclonic epilepsy of infancy [J]. *Hum Mol Genet*, 2007, 16:2892-2899.
- [13] VABNICK I, NOVAKOVIC S D, LEVINSON S R, et al. The clustering of axonal sodium channels during development of the peripheral nervous system [J]. *J Neurosci*, 1996, 16:4914-4922.
- [14] SCHAFER D P, CUSTER A W, SHRAGER P, et al. Early events in node of Ranvier formation during myelination and remyelination in the PNS [J]. *Neuron Glia Biol*, 2006, 2:69-79.
- [15] WAXMAN S G. Axonal conduction and injury in multiple sclerosis: the role of sodium channels [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7:932-941.
- [16] MCCORMICK K A, ISOM L L, RAGSDALE D, et al. Molecular determinants of Na⁺ channel function in the extracellular domain of the beta1 subunit [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273:3954-3962.
- [17] SRINIVASAN J, SCHACHNER M, CATTERALL W A. Interaction of voltage-gated sodium channels with the extracellular matrix molecules tenascin-C and tenascin-R [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95:15753-15757.
- [18] MORGAN K, STEVENS E B, SHAH B, et al. Beta 3: an additional auxiliary subunit of the voltage-sensitive sodium channel that modulates channel gating with distinct kinetics [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97:2308-2313.
- [19] YU F H, WESTENBROEK R E, SILOS-SANTIAGO I, et

- al. Sodium channel $\beta 4$, a new disulfide-linked auxiliary subunit with similarity to $\beta 2$ [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2003, 23(20):7577-7585.
- [20] LI M, WEST J W, LAI Y, et al. Functional modulation of brain sodium channels by cAMP-dependent phosphorylation [J]. *Neuron*, 1992, 8:1151-1159.
- [21] SMITH R D, GOLDIN A L. Phosphorylation of brain sodium channels in the I-II linker modulates channel function in *Xenopus oocytes* [J]. *J Neurosci*, 1996, 16:1965-1974.
- [22] CANTRELL A R, MA J Y, SCHEUER T, et al. Muscarinic modulation of sodium current by activation of protein kinase C in rat hippocampal neurons [J]. *Neuron*, 1996, 16:1019-1026.
- [23] DASCAL N, LOTAN I. Activation of protein kinase C alters voltage dependence of a Na^+ channel [J]. *Neuron*, 1991, 6:165-175.
- [24] MITTMANN T, ALZHEIMER C. Muscarinic inhibition of persistent Na^+ current in rat neocortical pyramidal neurons [J]. *J Neurophysiol*, 1998, 79:1579-1582.
- [25] NUMANN R, CATTERALL W A, SCHEUER T. Functional modulation of brain sodium channels by protein kinase C phosphorylation [J]. *Science*, 1991, 254:115-118.
- [26] GOLD M S, LEVINE J D, CORREA A M. Modulation of TTX-R INa by PKC and PKA and their role in PGE2-induced sensitization of rat sensory neurons in vitro [J]. *J Neurosci*, 1998, 18:10345-10355.
- [27] GOLD M S, REICHLING D B, SHUSTER M J, et al. Hyperalgesic agents increase a tetrodotoxin-resistant Na^+ current in nociceptors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93:1108-1112.
- [28] CHONG J A, TAPIA-RAMIREZ J, KIM S, et al. REST: a mammalian silencer protein that restricts sodium channel gene expression to neurons [J]. *Cell*, 1995, 80:949-957.
- [29] KRANER S D, CHONG J A, TSAY H J, et al. Silencing the type II sodium channel gene: a model for neural-specific gene regulation [J]. *Neuron*, 1992, 9:37-44.
- [30] BRUCE A W, DONALDSON I J, WOOD I C, et al. Genome-wide analysis of repressor element 1 silencing transcription factor/neuron-restrictive silencing factor (REST/NRSF) target genes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101:10458-10463.
- [31] SCHOENHERR C J, PAQUETTE A J, ANDERSON D J. Identification of potential target genes for the neuron-restrictive silencer factor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93:9881-9886.
- [32] GRABOWSKI P J, BLACK D L. Alternative RNA splicing in the nervous system [J]. *Prog Neurobiol*, 2001, 65:289-308.
- [33] OU S W, KAMEYAMA A, HAO L Y, et al. Tetrodotoxin-resistant Na^+ channels in human neuroblastoma cells are encoded by new variants of Nav1.5/SCN5A [J]. *Eur J Neurosci*, 2005, 22:793-801.
- [34] FEIN A J, MEADOWS L S, CHEN C, et al. Cloning and expression of a zebrafish SCN1B ortholog and identification of a species-specific splice variant [J]. *BMC Genomics*, 2007, 8:226.
- [35] LEE S H, INGLES P J, KNIPPLE D C, et al. Developmental regulation of alternative exon usage in the house fly *Vssc1* sodium channel gene [J]. *Invert Neurosci*, 2002, 4:125-133.
- [36] 刘志睿, 姜峰, 陶杰, 等. 神经毒素的秘密, 10 000 个科学难题 [M]. 北京: 科学出版社, 2010:553-557.
- [37] CESTELE S, CATTERALL W A. Molecular mechanisms of neurotoxin action on voltage-gated sodium channels [J]. *Biochimie*, 2000, 82:883-892.
- [38] BAI Z T, LIU T, JIANG F, et al. Phenotypes and peripheral mechanisms underlying inflammatory pain-related behaviors induced by BmK I, a modulator of sodium channels [J]. *Exp Neurol*, 2010, 226:159-172.
- [39] BAI Z T, LIU T, PANG X Y, et al. Suppression by intrathecal BmK IT2 on rat spontaneous pain behaviors and spinal c-Fos expression induced by formalin [J]. *Brain Res Bull*, 2007, 73:248-253.
- [40] BAI Z T, ZHAO R, ZHANG X Y, et al. The epileptic seizures induced by BmK I, a modulator of sodium channels [J]. *Exp Neurol*, 2006, 197:167-176.
- [41] CHAI Z F, BAI Z T, LIU T, et al. The binding of BmK IT2 on mammal and insect sodium channels by surface plasmon resonance assay [J]. *Pharmacol Res*, 2006, 54:85-90.
- [42] CHAI Z F, BAI Z T, ZHANG X Y, et al. Rat epileptic seizures evoked by BmK alpha IV and its possible mechanisms involved in sodium channels [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007, 220:235-242.
- [43] CHAI Z F, ZHU M M, BAI Z T, et al. Chinese-scorpion (*Buthus martensi Karsch*) toxin BmK alpha IV, a novel modulator of sodium channels: from genomic organization to functional analysis [J]. *Biochem J*, 2006, 399:445-

- 453.
- [44] CHEN B, JI Y. Antihyperalgesia effect of BmK AS, a scorpion toxin, in rat by intraplantar injection [J]. *Brain Res*, 2002, 952:322-326.
- [45] CHEN J, FENG X H, SHI J, et al. The anti-nociceptive effect of BmK AS, a scorpion active polypeptide, and the possible mechanism on specifically modulating voltage-gated Na⁺ currents in primary afferent neurons [J]. *Peptides*, 2006, 27:2182-2192.
- [46] CHEN J, TAN Z Y, ZHAO R, et al. The modulation effects of BmK I, an alpha-like scorpion neurotoxin, on voltage-gated Na(+) currents in rat dorsal root ganglion neurons [J]. *Neurosci Lett*, 2005, 390:66-71.
- [47] FENG X H, CHEN J X, LIU Y, et al. Electrophysiological characterization of BmK I, an alpha-like scorpion toxin, on rNa_v1.5 expressed in HEK293T cells [J]. *Toxicol in Vitro*, 2008, 22:1582-1587.
- [48] HE H, LIU Z, DONG B, et al. Localization of receptor site on insect sodium channel for depressant beta-toxin BmK IT2 [J]. *PLoS One*, 2011, 6:e14510.
- [49] HE H, LIU Z, DONG B, et al. Molecular determination of selectivity of the site 3 modulator (BmK I) to sodium channels in the CNS: a clue to the importance of Na_v1.6 in BmK I-induced neuronal hyperexcitability [J]. *Biochem J*, 2010, 431:289-298.
- [50] JI Y H, WANG W X, WANG Q, et al. The binding of BmK abT, a unique neurotoxin, to mammal brain and insect Na(+) channels using biosensor [J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 454:25-30.
- [51] JIA L Y, XIE H F, JI Y H. Characterization of four distinct monoclonal antibodies specific to BmK AS-1, a novel scorpion bioactive polypeptide [J]. *Toxicon*, 2000, 38:605-617.
- [52] JIA L Y, ZHANG J W, JI Y H. Biosensor binding assay of BmK AS-1, a novel Na⁺ channel-blocking scorpion ligand on rat brain synaptosomes [J]. *Neuroreport*, 1999, 10:3359-3362.
- [53] KUNIIYASU A, KAWANO S, HIRAYAMA Y, et al. A new scorpion toxin (BmK-PL) stimulates Ca²⁺-release channel activity of the skeletal-muscle ryanodine receptor by an indirect mechanism [J]. *Biochem J*, 1999, 339:343-350.
- [54] LI Y J, JI Y H. Binding characteristics of BmK I, an alpha-like scorpion neurotoxic polypeptide, on cockroach nerve cord synaptosomes [J]. *J Pept Res*, 2000, 56:195-200.
- [55] LI Y J, LIU Y, JI Y H. BmK AS: new scorpion neurotoxin binds to distinct receptor sites of mammal and insect voltage-gated sodium channels [J]. *J Neurosci Res*, 2000, 61:541-548.
- [56] LI Y J, TAN Z Y, JI Y H. The binding of BmK IT2, a depressant insect-selective scorpion toxin on mammal and insect sodium channels [J]. *Neurosci Res*, 2000, 38:257-264.
- [57] LIU T, PANG X Y, JIANG F, et al. Anti-nociceptive effects induced by intrathecal injection of BmK AS, a polypeptide from the venom of Chinese-scorpion *Buthus martensi Karsch*, in rat formalin test [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 117:332-338.
- [58] SUN H Y, ZHU H F, JI Y H, et al. BmK I, an alpha-like scorpion neurotoxin, specifically modulates isolated rat cardiac mechanical and electrical activity [J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2003, 55:530-534.
- [59] TAN M, ZHU M M, LIU Y, et al. Effects of BmK AS on Na_v1.2 expressed in *Xenopus laevis* oocytes [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2008, 24:143-149.
- [60] TAN Z Y, CHEN J, FENG X H, et al. Modulation of intracellular Na⁺ concentration by BmK AS, a scorpion toxin, in B104 cell line [J]. *Neuroreport*, 2004, 15:13-16.
- [61] TAN Z Y, CHEN J, SHUN H Y, et al. Modulation of BmK AS, a scorpion neurotoxic polypeptide, on voltage-gated Na⁺ channels in B104 neuronal cell line [J]. *Neurosci Lett*, 2003, 340:123-126.
- [62] TAN Z Y, MAO X, XIAO H, et al. *Buthus martensi Karsch* agonist of skeletal-muscle RyR-1, a scorpion active polypeptide: antinociceptive effect on rat peripheral nervous system and spinal cord, and inhibition of voltage-gated Na(+) currents in dorsal root ganglion neurons [J]. *Neurosci Lett*, 2001, 297:65-68.
- [63] TAN Z Y, XIAO H, MAO X, et al. The inhibitory effects of BmK IT2, a scorpion neurotoxin on rat nociceptive flexion reflex and a possible mechanism for modulating voltage-gated Na(+) channels [J]. *Neuropharmacology*, 2001, 40:352-357.
- [64] WANG C Y, TAN Z Y, CHEN B, et al. Antihyperalgesia effect of BmK IT2, a depressant insect-selective scorpion toxin in rat by peripheral administration [J]. *Brain Res Bull*, 2000, 53:335-338.

- [65] ZHANG X Y, BAI Z T, CHAI Z F, et al. Suppressive effects of BmK IT2 on nociceptive behavior and c-Fos expression in spinal cord induced by formalin [J]. *J Neurosci Res*, 2003, 74:167-173.
- [66] ZHANG X Y, ZHANG J W, CHEN B, et al. Dynamic determination and possible mechanism of amino acid transmitter release from rat spinal dorsal horn induced by the venom and a neurotoxin (BmK I) of scorpion *Buthus martensi Karsch* [J]. *Brain Res Bull*, 2002, 58: 27-31.
- [67] ZHAO R, WENG C C, FENG Q, et al. Anticonvulsant activity of BmK AS, a sodium channel site 4-specific modulator [J]. *Epilepsy Behav*, 2011, 20:267-276.
- [68] ZHAO R, ZHANG X Y, YANG J, et al. Anticonvulsant effect of BmK IT2, a sodium channel-specific neurotoxin, in rat models of epilepsy [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 154:1116-1124.
- [69] ZHU M M, TAN M, CHENG H W, et al. The alpha-like scorpion toxin BmK I enhances membrane excitability via persistent sodium current by preventing slow inactivation and deactivation of rNav1.2a expressed in *Xenopus oocytes* [J]. *Toxicol in Vitro*, 2009, 23:561-568.
- [70] ZHU M M, TAO J, TAN M, et al. U-shaped dose-dependent effects of BmK AS, a unique scorpion polypeptide toxin, on voltage-gated sodium channels [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 159:1557.
- [71] ZUO X P, HE H Q, HE M, et al. Comparative pharmacology and cloning of two novel arachnid sodium channels: exploring the adaptive insensitivity of scorpion to its toxins [J]. *FEBS Lett*, 2006, 580:4508-4514.
- [72] ZUO X P, JI Y H. Molecular mechanism of scorpion neurotoxins acting on sodium channels: insight into their diverse selectivity [J]. *Mol Neurobiol*, 2004, 30:265-278.

(编辑:丁嘉羽)