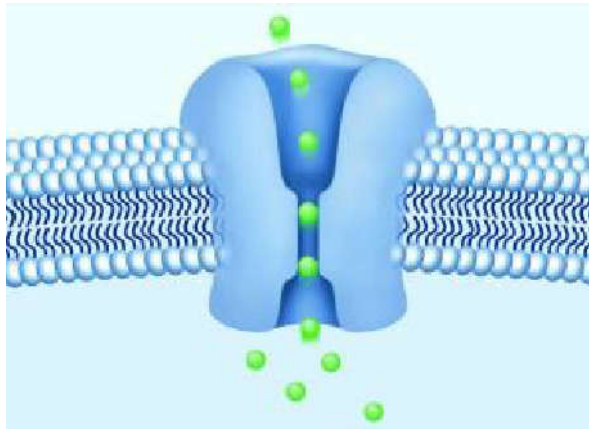


2.3 离子通道



离子通道(ion channel)是神经、肌肉、腺体等许多组织细胞膜上的基本兴奋单元，它们产生和传导电信号。可把每一通道看做一个对特殊刺激发生反应的可兴奋的蛋白分子。

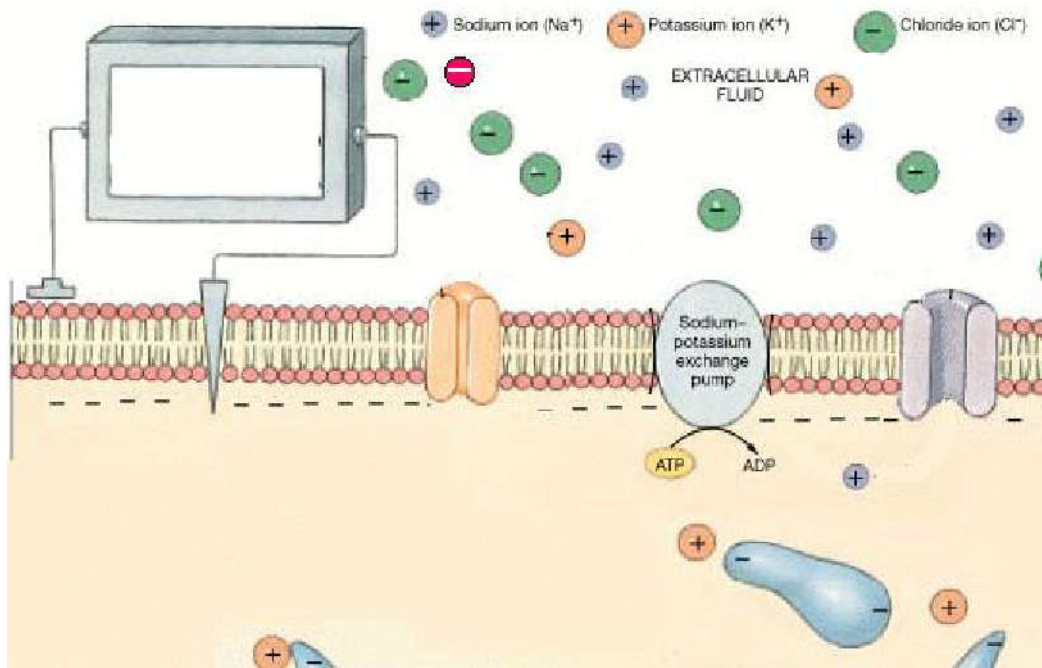
由于生物物理学和分子生物学的迅速发展，新的研究技术包括膜片钳技术(patch clamp)和分子克隆及基因突变技术等得以广泛应用，人们已经开始有能力从分子水平来解释离子通道的孔道特性、动力学过程、结构与功能的关系以及功能的表达和调节等。



一、离子通道的特征和分类

二、电压门控离子通道

三、化学（配体）门控离子通道



离子通道具有三个显著特征：

(1) **离子选择性**。离子通道只允许某一种或某一类无机离子通过，这是由通道的结构特性决定的。通道的选择性，有些选择性高，有些选择性低；选择性主要取决于两个因素：**一是通道的孔径和离子直径的相对大小**，只有通道孔径大大于某离子直径时，离子才能通过；**二是通道中亲水性孔道的带电基团和电荷性质**，这就要求离子孔道必须足够窄，才能使离子与通道壁垒相互接触而根据离子大小与电荷选择性。

(2) **离子通道门控性**。通道开关构象变化，受膜电位、化学信号或压力控制，平时处于关闭状态，当以上刺激后短暂开放，一些离子或者代谢物顺着浓度差自由扩散进入细胞膜内。

(3) **高通透性**。与载体蛋白相比，离子通道的转运速率相当高，一个开放的离子通道每秒钟可以让 10^8 个离子通过，比已知任何一种载体蛋白最快的转运速率高10万倍以上。

离子通道的分类



电压门控通道：通道启闭由两侧的电位差所决定，如常见的 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 等通道。

化学门控通道（配基门控通道）：通道启闭则受膜环境中某些化学物质（如神经递质、膜内 Ca^{2+} 浓度等）所决定。

机械门控通道：通道启闭受膜的局部机械性刺激，如触觉的神经末梢、听觉的毛细胞、血管壁上的内皮细胞及骨骼肌细胞等都存在这类通道。

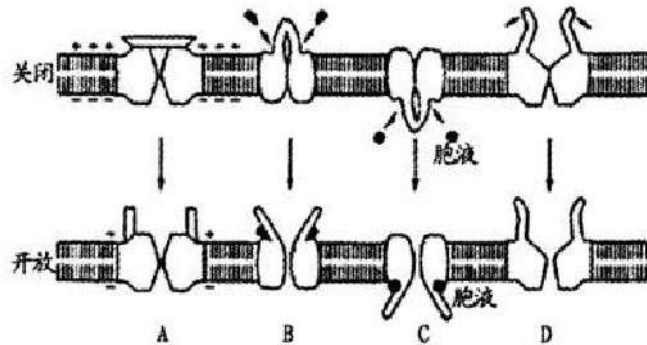


图2 三种类型的门控离子通道示意图[3]

A：电压门通道；B、C：配体门通道；D：压力激活通道

Nobel Laureates in Chemistry 2003



Peter Agre



Roderick MacKinnon

2000年, 阿格里 (左) 与其他研究组一起公布了世界上第一张水通道的三维结构高分辨率图像。

1998 年, 麦克农 (右) 确定了被称为KcsA 的离子通道的高分辨率结构图, 并第一次揭示了离子通道在原子水平是如何行使功能的。

(一) 钠通道

1、钠通道亚型及其特性

钠通道广泛分布于可兴奋细胞中、现已克隆出至少五种亚型的钠通道，其中多数对钠通道特异性阻断剂-河豚毒素(TTX)较敏感，而心肌细胞中存在一种主要类型的钠通道(h1型)，则对TTX的敏感度较低（较其他钠通道亚型低约200倍）。

钠通道有三大特征；①对钠离子的选择通透；②电压依赖性激活；③电压依赖性失活。钠通道的激活和失活都很快， Na^+ 内流仅持续数毫秒。细胞膜去极化将引起钠通道开放，大量 Na^+ 从细胞外液经钠通道快速内流，导致膜去极化引发动作电位。因而钠通道在维持细胞的兴奋性中非常重要。同时它还是重要的药物作用部分，如局部麻醉药和I类抗心律失常药，就是分别选择性地阻断神经细胞和心肌细胞上的钠通道，达到阻断兴奋传播和降低细胞兴奋性的作用。



2. 作用于钠通道的药物

(1) 通道阻断剂：河豚毒素(TTX)与石房蛤毒素(saxitoxin)，因阻断钠通道外口，故胞外给药才有效。

临床上常用的局部麻醉药(如利多卡因，普鲁卡因等)为脂溶性化合物，它们的作用部位是h闸门，故为失活促进剂。

季铵化合物为水溶性，与钠通道的作用部位是选择性滤器内口，故需胞内给药。

临床上的I类抗心律失常药都作用于钠通道，但由于它们的通道选择性和对通道的阻断特性不同，又被分为三种类型：

- ①在一定程度上抑制动作电位的0相，除了钠通道外还同时抑制钾通道延长复极化过程的药物，如奎尼丁、普鲁卡因胺等，被称为IA类药物。
- ②较少抑制动作电位的0相，几乎不影响传导速度，也不影响钾通道的药物，如利多卡因、苯妥英钠等，为IB类抗心律失常药。
- ③在选择性和作用上最强的钠通道阻断剂，显著地抑制0相，明显减慢心肌传导速度，但对复极化过程影响较小的药物，Eneainide(哌茴苯胺)、flecainide(哌氟酰胺)和Propafenone(苯丙酰苯心胺)等为1c类药物。



I类抗心律失常药对钠通道的阻断作用依赖于心率，即当心率快时阻断作用强，而心率慢时作用不明显或看不出其阻断作用，称之为频率依赖性。药物与通道间的相互作用及其频率依赖性阻断与药物对钠通道作用的状态依赖性有关。处于开放或失活关闭状态的通道对药物亲和力高，而在静息关闭时通道不与药物结合，或药物只在通道开放时才能进入到其结合位点。所以高频率电脉冲(如快心率)时通道更多处于开放状态而易被药物阻断；被阻断的通道在静息时复活减慢，更长时间地处于失活关闭状态，更使药物作用加强。因此，药物对钠通道的阻断作用取决于通道进入开放(使用)状态的频率，故又称为开放状态阻断或使用依赖性阻断。不仅钠通道阻断剂，钙通道阻断剂如维拉帕米等也具有这一特性。



(2) 电压门控调制剂： α 蝎毒 (LqTX) 和海葵毒素 (ATX) 都是碱性水溶性多肽激素，它们能使钠通道的失活过程变慢且不完全，不影响激活过程，因此为钠通道失活抑制剂。受体位点在钠通道外口，故需胞外给药才有效。

β 蝎毒 (CsTX) 也作用于钠通道外口，主要使膜容易兴奋而不影响失活过程，故为钠通道激活促进剂。

箭毒蛙毒素 (batrachotoxin, BTX)、木藜芦碱 (eryanotoxin, CTX)、藜芦碱 (veratridine)，乌头碱、除虫菊酯等均为脂溶性神经毒素，它们对通道的激活和失活都有影响，一方面使钠通道失活解除，另一方面使钠通道容易激活，故又



(二) 钾通道

K^+ 通道是分布最广、类型最多的一类离子通道，它存在于所有的真核细胞并发挥着多种生物功能。简单地讲，反映细胞生死存亡的客观指标就是判断该细胞是否还存在着细胞膜负电位。 K^+ 通道的活动不仅是建立这样的膜内负电位，同时也参与各种细胞的电活动，决定着动作电位的发放频率和幅度。

1、钾通道的分类及其特性

(1) 延迟整流钾通道(K_v)：也称IK通道，是第一个被发现的 K^+ 通道，广泛存在于各种组织中。由于电压阶跃引起其电导的改变有一段明显的延迟而得名，实际上，后来发现的许多其他类型的 K^+ 通道也有这种延迟整流现象。目前所说的 K_v 主要是指性质与枪乌贼神经轴突 K_v 相似的 K^+ 通道，是细胞去极化时激活的外向钾电流。主要特点是电流的激活是电压和时间依赖的，基本上无自动失活。其主要功能是参与细胞的复极化过程。这类通道对TEA敏感。

近年来发现 K_v 又可分为两种亚型，即快速激活(K_{vr})的和缓慢激活的(K_{vs})两种通道，目前常用的III类抗心律失常药均选择性地作用于 K_{vr} ，对 K_{vs} 没有作用。



(2) **瞬时外向钾电流 (KA)**: 该通道电流是在动作电位早期或细胞去极化早期出现的一外向钾电流, 其特点是电压依赖的快速激活和迅速失活, 是动作电位的早期复极化电流。其作用主要是参与调节膜兴奋性、减慢去极化速度、降低动作电位发放频率。蛇毒(dendrotoxin)可选择性阻断KA。另外, 4-氨基吡啶(4-AP)和某些新抗心律失常药对KA有相对的选择性抑制作用。

(3) **内向整流钾通道 (KIR)**; 早期又称异常整流(anomalous rectification)钾通道, 也称**IK1通道**, 主要是因为该类通道的电导随去极化减小, 而随超极化增加, 与Kv正好相反, 目前多称之为内向整流钾通道。这种通道只允许K⁺内流和一定程度上的外流: 在膜电位负于静息电位时, 表现为纯的K⁺内流; 当细胞膜弱去极化时, K⁺则外流, 而进一步去极化时, 外流反而减少甚至消失。在可兴奋细胞上, 该通道的整流作用有利于维持细胞的静息电位。

4 **乙酰胆碱敏感钾通道 (KAch)**: 主要存在于心房细胞中, 除了具有电压依赖的特性外, 还是G蛋白调节的钾通道, 因而它的活性是受体调节的, 在心脏中主要由胆碱能受体和腺苷受体调节, 是影响心脏自律性的重要因素之一。由于该通道也具有内向整流的特性, 因而**主要影响心肌动作电位的时程和静息电位**。



(5) **ATP敏感钾通道 (KATP)**: 正常情况下, 该通道处于关闭状态, 一旦细胞内ATP浓度明显降低, 导致该型钾通道开放, 使细胞趋于超极化, 动作电位缩短, 抑制钠、钙通道的激活。该通道还对ADP和细胞内外的酸碱度敏感。**KATP通道是钾通道开放剂的主要作用部位, 目前钾通道开放剂已成为最强的血管扩张和降压药之一。**最具代表性的钾通道开放剂是克罗卡林、吡那地尔、尼可地尔等几种。**磺酰脲类是KATP通道的特异性阻断剂, 代表药为优降糖。它们阻断胰岛细胞KATP通道, 引起钙内流增加, 而促进胰岛素的释放, 降低血糖。**

6) **钙激活钾通道**: 几乎存在于所有脊椎动物的可兴奋细胞上。通道的开放随细胞内钙的增加而增加, 同时通道也是电压依赖的, 即在内钙恒定的情况下, 随膜电位的去极化, 通道的开放也增加。**这类通道在调节神经细胞递质释放、动作电位复极化、细胞膜兴奋性以及平滑肌细胞的收缩性等方面具有重要作用。**



2、作用于K⁺通道的药物

(1)钾通道抑制剂：钾通道抑制剂的种类很多，有无机离子(如Cs⁺、Ba²⁺等)、有机化合物(如TEA和4-AP等)，多种毒素(如蝎毒，蛇毒、蜂毒等)，以及目前临床治疗用药物。无机离子及多数合成的经典钾通道阻断剂多作为研究工具药使用，它们对钾通道亚型的选择性较差。毒素则对通道亚型的选择性相对较高，如蛇毒可选择性阻断瞬时外向钾通道；蝎毒可阻断大电导钙依赖钾通道特异性较高。这些毒素已作为研究钾通道的生化探针而广泛使用。

(2)钾通道激动剂或钾通道开放剂：目前已发现多种结构不同的钾通道开放剂，最具代表性的是Cromakalim(克罗卡林)、Pinacidil(吡那地尔)、Nicorandil(尼可地尔)这三个新药。这些钾通道开放剂均选择性地作用于血管或心肌的ATP敏感钾通道，最主要的临床应用是降压和缺血性心肌扭伤的保护。



(三) 钙通道

胞内游离钙浓度的变化调节着细胞的代谢、基因表达等细胞共有的活动，以及始动兴奋、收缩或出胞分泌以及激活和失活离子通道等细胞不同的反应。对脊椎动物的多数细胞来说， $[Ca^{2+}]_i$ 的升高主要依赖于胞外钙经质膜上的钙通道内流或(和)胞内储存钙的释放。可见通道启闭活动的正常是维持 $[Ca^{2+}]_i$ 正常的一个重要保证。

钙通道普遍存在于各种组织中，是控制胞外钙跨膜内流的主要途径。目前的研究发现，钙通道存在于所有可兴奋细胞(如神经元、肌细胞，腺细胞)以及一些非兴奋细胞(如卵细胞)，甚至原核生物(如细菌)的细胞膜上。另外，在胞内细胞器(如内质网)膜上也存在钙释放通道，它与细胞膜钙通道分属于不同的离子通道超级家族。



1、钙通道分类及其特性

目前将细胞膜上钙通道分为下述几类：

- (1) 电压依赖钙通道：通道的启闭受控于膜电位。
- (2) 受体操纵钙通道：是指与配体结合便可使其直接开放的钙通道，如神经元的NMDA受体通道和平滑肌细胞的ATP受体通道。
- (3) 第二信使操纵钙通道：通道的启闭受控于IP₃，Ca²⁺等胞内的信使分子。
- (4) 牵张激活钙通道：这类通道在平滑肌、骨骼肌以及内皮细胞受到机械牵张时开放。
- (5) 背景钙通道：指在细胞处于静息状态时可少量通透Ca²⁺的通道，可能与平滑肌和心肌细胞基础张力的维持有关。

除背景钙通道为静息钙通道外，其余四大类均为可兴奋钙通道(excitable calcium channel)。其中电压依赖钙通道最为重要，因为它普遍存在于各种组织中，并且是钙内流的主要途径。



2、电压依赖钙通道的分类及其特性

根据对膜电位变化的敏感性分为L、N、T，P、Q、R型。

L型通道的电导较大，高电压激活，衰减慢。它普遍存在于心肌、骨骼肌、神经元、内分泌等不同细胞中，功能上与兴奋-收缩耦联、兴奋-分泌耦联等有密切关系。

T型通道的电导小，低电压激活，衰减快。在心肌窦房结细胞及神经元的起步活动与重复发放中起着重要作用。也是一些静脉平滑肌电压依赖性钙内流的主要通道，并参与调节细胞生长与增生。

N型通道的电导大小与电压依赖性介于两者之间，它需要强的去极化激活，但失活较快。由于N型通道常见于神经组织中，故常将此通道看做“神经元”钙通道。

P型通道需高电压激活，它介导递质的释放以及神经元的高阈值发放。

Q型通道需高电压激活，但其药理学特性与其他通道电流不同，它介导神经元释放递质。

R型通道需高电压激活，它介导神经元释放递质。

其中N、P、Q和R型钙通道几乎为神经组织所独有。



3、作用于钙通道的药物

钙通道调制药主要分三类：双氢吡啶（DHPs）类激动剂和阻断剂（如Nifedipine 尼非地平、Nitrendipine 尼群地平、Nimodipine 尼莫地平、Nicardipine）、Phenylalkamines(苯氨基丙酸)类阻断剂（如Verapamil 维拉帕米）和Benzothiazepines（苯丙噻氮卓类）阻断剂（如diltiazem 地尔硫卓）。这些钙通道调制药主要作用于L型钙通道。许多局麻药、毒素、离子等也能阻断钙通道。

钙通道阻断剂临床应用主要包括高血压心房扑动和房颤、阵发性室上性心动过速、心绞痛等。对不同组织器官，它们的选择性各异。比如Nifedipine（尼非地平）主要对血管有选择性，而Verapamil（维拉帕米）主要用于抗心律失常。这些药物在临床心血管病治疗中发挥了巨大的作用。此外，在治疗偏头痛、脑缺血、中风，癫痫、心肌梗死、哮喘、输尿管痉挛等方面的研究也有报道。

化学（配体）门控离子通道



配体门控离子通道是一类在化学突触中将化学信号转换成电信号的特殊化膜蛋白。这类通道蛋白主要集中在突触后膜，一旦神经递质分子与其结合，通道则瞬间开放使细胞膜局部的离子通透性发生短暂的变化，从而改变了局部膜电位。尽管配体门控离子通道对细胞膜电位并不敏感，但由于它可以引起局部膜电位改变而使得邻近的电压门控阳离子(或阴离子)通道开放，进而触发(或终止)细胞膜动作电位。

在神经系统，通过化学突触传递的化学信号分为兴奋型和抑制型两类。兴奋性神经递质如ACh、谷氨酸和5-HT打开阳离子通道引起以 Na^+ 为主的阳离子内流，而引起突触后膜去极化产生动作电位。相反，抑制性神经递质如GABA和甘氨酸，则启动以氯离子为主的阴离子内流，使得细胞处于极化状态(静息状态)而达到抑制作用。



目前了解最多的配体门控通道是**烟碱型ACh受体(nAChR)**，这种通道是首先用细胞内微电极和膜片钳记录被研究的配体门控通道，也是首先用生化手段纯化克隆的通道，这是我们已初步了解其三维结构的仅有的一种通道。烟碱受体(nAChR)是一个受体家族，它广泛地分布在不同种属动物的中枢及周围神经系统中。自主神经节、神经骨骼肌接头及中枢神经元的烟碱受体虽然都受烟碱作用而统称烟碱受体，但却表现出不同的药理学性质。

典型的例子就是肌肉的N2-乙酰胆碱受体。当骨骼肌终板膜上N2-乙酰胆碱受体与ACh结合后，发生构象变化及通道的开放，Na⁺和K⁺经通道的跨膜流动造成膜的去极化，并以终板电位的形式将信号传给周围肌膜，引发肌膜的兴奋和肌细胞的收缩。神经元细胞膜上A型γ-氨基丁酸受体与配体结合后，造成Cl⁻通道开放，Cl⁻的跨膜流动使膜产生抑制性突触后电位，并进而引起神经元的抑制。其他如甘氨酸受体、谷氨酸受体等，都是由数目和种类各异的亚单位组成的类似通道。

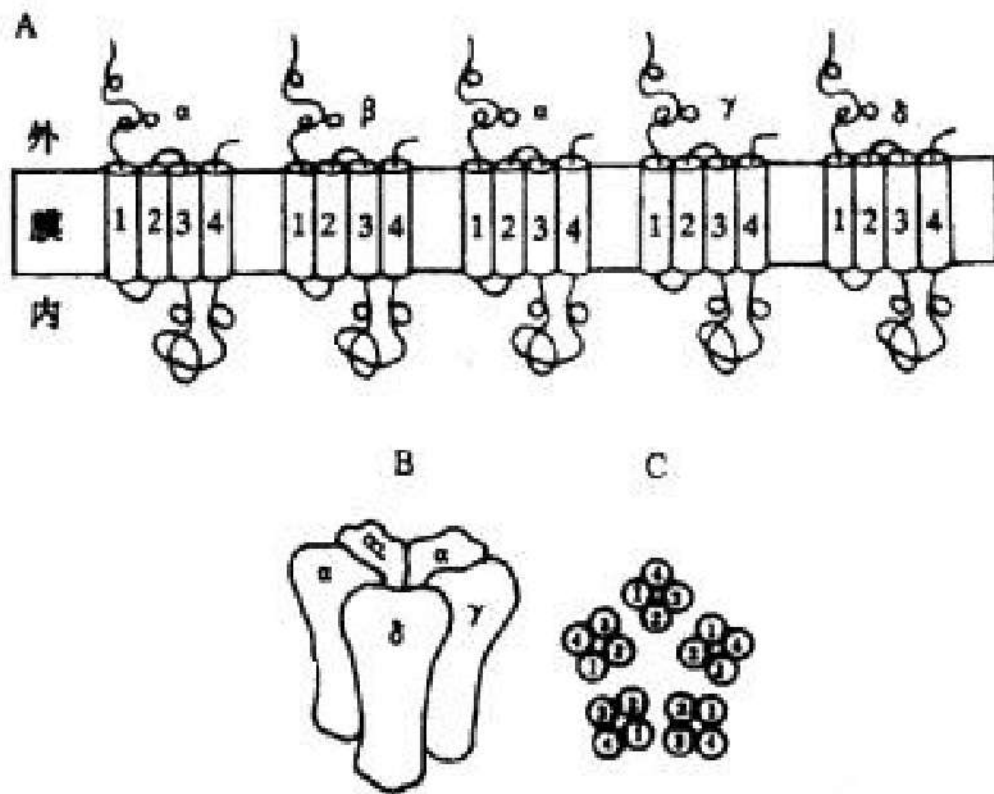
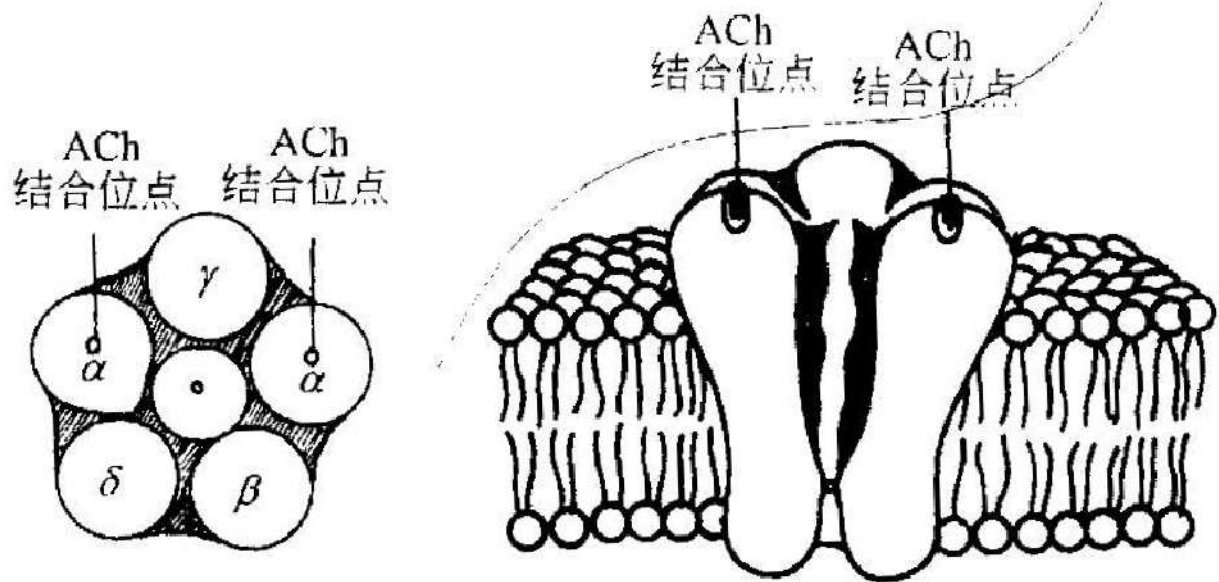


图 2-5 N-型 ACh 门控通道的分子结构示意图

- A. N-型 ACh 门控通道的 5 个亚单位在膜中存在形式的平面示意图
- B. 5 个亚单位聚合成一个通道分子，中间包绕成一个通道样结构；
- C. 在跨膜通道结构中，各个亚单位所包含的 4 个 α -螺旋各有其特定位置



由 5 个亚单位组成的 N_2 -乙酰胆碱受体，
中间为离子通道，受体埋在细胞膜内

图 2-4 N_2 -乙酰胆碱受体结构模式图