

Napětovo riadené vápnikové kanály: štruktúra, charakteristika a terminológia

VEIZEROVÁ, L., SVĚTLÍK, J., KETTMANN, V.

Univerzita Komenského, Farmaceutická fakulta, Katedra farmaceutickej analýzy a nukleárnej farmácie, Bratislava, Slovenská republika

Došlo: 25. dubna 2007 / Prijato: 1. června 2007

SÚHRN

Napětovo riadené vápnikové kanály: štruktúra, charakteristika a terminológia

Napětovo riadené vápnikové kanály predstavujú jeden z hlavných spôsobov vstupu kalcia do buniek. Ich aktivita je nevyhnutná pre spriahnutie elektrického signálu z povrchu bunky s fyziologickými dejmi vo vnútri buniek. Z elektrofyziologického a molekulárneho hľadiska bolo identifikovaných viacero typov farmakologicky, štruktúralne a kineticky odlišných vápnikových kanálov. Cieľom tohto review je popísať základné funkčné, farmakologické a štruktúralne vlastnosti napětovo riadených vápnikových kanálov.

Kľúčové slová: napětovo závislé Ca^{2+} kanály – typy vápnikových kanálov – elektrofyziológia – terminológia – podjednotky

Čes. slov. Farm.; 2007; 56, 178–182

SUMMARY

Voltage gated calcium channels: structure, characteristics and terminology

Voltage-gated Ca^{2+} channels are the major pathway of Ca^{2+} entry into the cells. Their activity is essential to couple electrical signals from the cell surface to physiological events in cells. Several pharmacologically, structurally and kinetically distinct calcium channel types have been identified at the electrophysiological and molecular levels. This review aims to describe the functional, structural and pharmacological properties of voltage-gated calcium channels.

Key words: voltage-dependent Ca^{2+} channels – types of calcium channel proteins – electrophysiology – terminology – subunits

Čes. slov. Farm.; 2007; 56, 178–182

Má

Vápnik je jedným z najviac zastúpených prvkov v ľudskom tele, kde zohráva tak fyziologickú ako aj patologickú úlohu. Jeho koncentrácia, pohyb a skladovanie podlieha vysokej regulácii¹⁾. Ióny Ca^{2+} sú kľúčovou súčasťou komunikačných dráh (druhými poslami). Druhí poslovia sa pohotovo rozptyľujú po cytozole bunky a napomáhajú rýchlemu šíreniu signálov. Napriek tomu, že sú vápenaté ióny trvale prítomné v telesných tekutinách organizmu, môžu slúžiť ako druhý posol, pretože je ich koncentrácia v cytozole udržiavaná na veľmi nízkej hodnote vďaka proteínovým pumpám²⁾. Na zmenu koncentrácie vápenatého iónu v cytozole je citlivá široká škála štafetových proteínov^{3,4)}. Účinky Ca^{2+} sú na väčši-

nu proteínov nepriame a sú sprostredkované radou prevodových proteínov nazývaných Ca^{2+} viažuce proteíny. Okrem všeobecne rozšíreného kalmodulínu (aj v rastlinnej ríši) sú známe napr. troponín C, kalcineurín, parvalbumín³⁾. Po naviazaní Ca^{2+} mení kalmodulín svoju konformáciu, a to mu umožňuje interagovať s celou skupinou cieľových proteínov a meniť ich aktivitu⁵⁾. Ca^{2+} sa tak podieľa na regulácii enzýmov, endokrinnej a exokrinnej sekrécii, kontrole génovej expresie, fungovaní imunitného systému, integrite bunkových membrán, koagulácii krvi, svalovej kontrakcii, metabolizme kostí, kortikálnej reakcii a metabolických zmenách vo vaječnej bunke, ďalej na rôznych pochodoch v nervovom systéme, akými

Adresa pro korespondenci:

Mgr. Lucía Veizerová
Katedra farmaceutickej analýzy FaF UK
Odbojárov 10, 832 32, Bratislava, SR
e-mail: veizerova@fpharm.uniba.sk

sú uvoľňovanie neurotransmitérov, regulácia neuronálnej excitability alebo synaptogenéza atď. ⁵⁻⁷).

Ak však nie sú pohyb a koncentrácia vápnika kontrolované, potom tento ión pôsobí ako patologický agens vyvolávajúci poškodenie a smrť bunky ^{1,5}).

Vápenaté ióny sú v cytozole udržiavané v nižších koncentráciách ako v extracelulárnej kvapaline. Čím nižšia je základná koncentrácia Ca^{2+} v cytozole, tým je bunka citlivejšia na vzrast koncentrácie cytozolického Ca^{2+} ⁴). Eukaryotické bunky udržiavajú v cytozole veľmi nízku koncentráciu voľných Ca^{2+} (10^{-8} až 10^{-7} mol/l), oproti oveľa vyššej koncentrácii Ca^{2+} v okolí buniek ($1-2 \cdot 10^{-4}$ mol/l) ⁸), čo sa deje pomocou vápenatých pump poháňaných ATP, prítomných v plazmatickej membráne a v membráne endoplazmatického retikula, ktoré aktívne odčerpávajú Ca^{2+} z cytozolu ²).

Veľmi nízka kľudová koncentrácia Ca^{2+} sa zvyšuje buď uvoľnením vápnika z intracelulárnych kompartmentov (mitochondria, sarkoplazmatické retikulum, bielkovinové nosiče), alebo otvorením napätovo senzitivných Ca^{2+} kanálov a receptorovo ovládaných kanálov či sodíkovo vápnikovým výmenníkom a transportom špecifickými vápnik viažúcimi proteínmi ²).

Napätovo riadené vápnikové kanály – funkčné charakteristiky

Napätovo riadené vápnikové kanály predstavujú jeden z hlavných spôsobov vstupu kalcia do buniek ⁹). Selektívne prepúšťajú ióny Ca^{2+} v prítomnosti monovalentných katiónov (Na^+ a K^+), ktoré sa v ich okolí nachádzajú v 1000x vyššej koncentrácii. Mechanizmus selektivity nespočíva v selektívnom filtri pre ióny Ca^{2+} , ale v určitom druhu kompetitivity medzi iónmi. Ca^{2+} kanály sa totiž stávajú neselektívnymi katiónovými kanálmi v neprítomnosti Ca^{2+} a sú prestupné aj pre veľké monovalentné katióny ako napr. tetrametylamóniový katión ¹⁰). Napätovo riadené vápnikové kanály vykazujú rovnakú (T-typ) alebo vyššiu (ostatné typy) selektivitu voči iónom Ba^{2+} , zatiaľ čo katióny Ni^{2+} a Cd^{2+} tieto kanály blokujú ¹¹).

Vďaka napätovo riadeným vápnikovým kanálom dochádza k spriahnutiu elektrického signálu na povrchu buniek s fyziologickými dejmi vo vnútri buniek ^{12,13}). Tento typ kanálov reaguje na zmenu membránového potenciálu a je otváraný depolarizáciou bunkovej membrány ¹⁴). Silný negatívny náboj na vnútornej strane bunkovej membrány udržiava vápnikové kanály uzatvorené. Ako náhle začne na intracelulárnej strane membrány negatívny náboj klesať, dochádza k zmene konformácie kanálového proteínu, kanály sa otvoria a umožnia vápnikovým iónom preniknúť v smere koncentračného gradientu cez membránu do vnútra bunky ²).

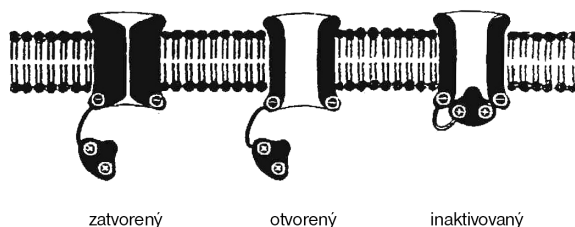
Počas pretrvávajúcej depolarizácie je počiatková aktivácia Ca^{2+} kanálov nasledovaná stratou aktivity (inaktiváciou). Inaktivácia kanálu je kľúčový mechanizmus, ktorý umožňuje vstup presného množstva Ca^{2+} do bunky a pomáha predísť kumulácii a dosiahnutiu cytotoxických koncentrácií Ca^{2+} v bunke ^{15,16}). Navyše veľké množstvo ligandov, ktoré majú kanál blokovať, preferujú interakciu s inaktivovaným stavom ¹⁷). V súčasnosti sú známe tri typy inaktivácie ¹⁸):

- rýchla napätovo závislá inaktivácia (10–100 ms) ¹⁹), na ktorej sa podieľajú štrukturálne prvky vápnikového kanálu (všetky štyri transmembránové domény α_1 podjednotky, I–II cytoplazmatická spojka α_1 podjednotky, ktorá funguje ako zátka blokujúca pór a β podjednotka, ktorá zohráva modulačnú úlohu v inaktivačnom procese – podrobný opis štruktúry viď ďalej);

- pomalá inaktivácia ²⁰ trvajúca niekoľko sekúnd až minút je doposiaľ málo preštudovaná;

- Ca^{2+} závislá inaktivácia je kontrolovaná vstupom vápnika do bunky. Dochádza pri nej k asociácii kalmódulínu s kanálom ²¹).

Tretím konformačným stavom kanálu je zatvorený



Obr. 1. Tri základné stavy napätovo riadených vápnikových kanálov

kanál (obr. 1), pri ktorom sú napätové senzory v aktivovanom stave, ale kanál nie je otvorený a ióny Ca^{2+} neprúdia do bunky ²²).

Typy vápnikových kanálov

Kanály tvoria skupinu heteromérických proteínov, ktorá je súčasťou skupiny napätovo riadených kanálov zahŕňujúcej sodíkové a draslíkové kanály ^{23,24}). Až doposiaľ bolo popísaných 6 tried (L-, T-, N-, P-, Q-, R-typ) napätovo riadených vápnikových kanálov exprimovaných v membránach dráždivých buniek (neuróny, myocyty, sekretorické bunky) ²⁵). Tieto kanály sa líšia okrem iného vo svojich elektrofyziologických, štruktúrnych a farmakologických vlastnostiach (tab. 1). Rozdiel medzi P a Q kanálmi bolo ťažké stanoviť, preto sa v literatúre stretávame s pojmom P/Q kanály.

Otvorenie kanálu (umožňujúce tok extracelulárneho Ca^{2+} do bunky) závisí od napätia panujúceho na bunkovej membráne. Z elektrofyziologického hľadiska rozoznávame dve kategórie:

A. LVA (low voltage activated) – ide o nízkoprahový kanál aktivovaný malou depolarizáciou buniek a s rýchlou inaktiváciou (10–50 ms). K otvoreniu prichádza pri hodnotách membránového potenciálu $-60 \sim -70$ mV ¹¹). Je tiež označovaný ako T-typ (transient channel) otvárajúci sa na krátku dobu. Tento typ je zastúpený vo veľkom množstve buniek (neuróny, hladký sval, sinoatriálny uzol) a je spájaný s pacemakerovou aktivitou.

B. HVA (high voltage activated) kanály typu L-, N-, P/Q- a R sa líšia lokalizáciou, biofyzikálnymi a farmakologickými vlastnosťami. Sú to vysokoprahové kanály aktivované veľkou zmenou membránového potenciálu, bez inaktivácie a otvárajúce sa na relatívne dlhú dobu ²⁵). Na ich aktiváciu sú potrebné hodnoty membránového

Tab. 1. Elektrofyziologická klasifikácia a charakteristika napätovo riadených vápníkových kanálov

	T- typ	N- typ	L- typ	P/Q- typ	R- typ
kategória	LVA	HVA	HVA	HVA	HVA
aktivačný prah (mV)	-70	-20	-30 ~ -10	-60	-40
výskyt	Mozog, srdce, vaječníky, pečeň, obličky, srdce	neuróny	Srdce, neuróny, hladká svalovina ciev, endokrinné bunky	Neuróny, srdce, pankreas, pituitary	Neuróny, srdce, semenníky, pituitary
antagonisti	Mibefradil, ω-Aga IIIA	ω-CTX GVIA, ω-Aga IIIA	DHP, PAA, BTZ	FTX, ω-CTX-MVIIC	ω-Aga IIIA

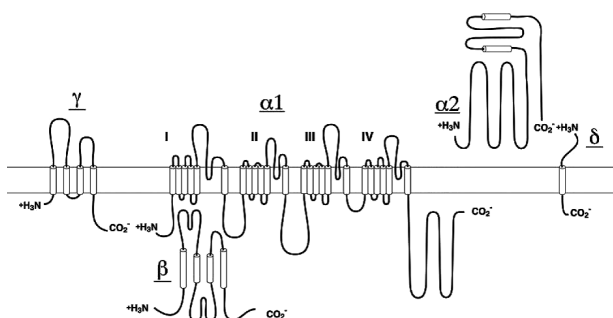
LVA – low voltage activated, HVA – high voltage activated, ω-CTX GVIA – ω- conotoxín GVIA z *Conus geographus*, ω-Aga IIIA – ω-agatoxín IIIA, DHP – dihydropyridíny, PAA – fenylalkylamíny, BTZ – benzothiazepíny, FTX – pavúčí toxín, ω-CTX-MVIIC – ω-conotoxín MVIIC z *Conus magnus*

potenciálu -40 ~ -10 mV¹²⁾. L-**typ** kanál (long lasting channel) je hojne zastúpený v kardiovaskulárnom systéme a endokrinných bunkách¹³⁾, zatiaľ čo N, P/Q a R-**typ** sú spájané predovšetkým s neuronálnymi funkciami, kde sprostredkujú vstup Ca²⁺ do dendritov buniek²⁶⁾.

Štruktúra napätovo riadených vápníkových kanálov

Napätovo riadené Ca²⁺ kanály sú charakterizované ako komplex proteínov pozostávajúci zo štyroch alebo piatich podjednotiek, kódovaných mnohými génmi²⁷⁾. Ca²⁺ kanál pozostáva z centrálnej, pór tvoriacej α₁ subjednotky, ktorá vyjadruje hlavné biofyzikálne a farmakologické rysy príslušného kanálu. Táto subjednotka je funkčne

Je to hydrofóbny polypeptid (190–250 kDa). Peptidový reťazec mnohonásobne prechádza fosfolipidovou dvojvrstvou bunkovej membrány. Je však presne usporiadaný: transmembránové úseky sa zoskupujú do štyroch rovnakých domén (I–IV). V každej z týchto domén vytvára polypeptidový reťazec šesť transmembránových segmentov (α-helixy, S1–S6)³¹⁾. Domény sú usporiadané do kruhu, v ktorého centre leží iónový kanál. Každá tretia a štvrtá aminokyselina v S-4 segmente je reprezentovaná lyzínom alebo arginínom, pričom tento fragment s najväčšou pravdepodobnosťou predstavuje napätový senzor. Intracelulárna cytoplazmatická doména, ktorá spája segment S-6 domény I so segmentom S-1 domény II, plní dve funkcie: predstavuje jednak väzbové miesto pre Gα a Gβγ prvky G-proteínu, jednak i kontaktné miesto s β-podjednotkou Ca²⁺ kanálu. Panuje domnienka že intracelulárna slučka medzi doménami II a III sa zúčastňuje elektromechanického spojenia. Medzi segmentmi S-5 a S-6 každej domény sa nachádza glutamátový zvyšok, ktorý v 3D usporiadaní kanálu tvorí časť kanálového póru (P-oblasť). V strede tohto póru sa nachádza väzbové miesto pre Ca²⁺ ióny. Ión Ca²⁺ sa dostane do bunky vtedy, keď sa ďalší ión Ca²⁺ viaže na pór. Podjednotky α₁ v P/Q, N a R-**type** kanálov, zodpovedné za iniciáciu synaptického transmissie, majú väčšiu intracelulárnu slučku spájajúcu doménu II a III, ktorá obsahuje interakčné miesto pre SNARE proteíny zodpovedné za exocytózu²⁸⁾.



Obr. 2. Podjednotky napätovo riadených Ca²⁺ kanálov¹¹⁾

stabilizovaná v hetero-oligomérnom komplexe prostredníctvom pomocných podjednotiek α₂, β a δ (obr. 2), ktoré riadia expresiu kanálového proteínu a jeho inkorporáciu do membrány, ovplyvňujú väzbu liečiva a otváracie vlastnosti α₁²⁸⁾. Aj keď pomocné jednotky sú významné, principiálne rozdiely medzi kalciovými kanálmi pochádzajú práve z rozdielov v α₁ podjednotke^{9, 25)}. Doposiaľ bolo popísaných desať α₁, päť β, štyri α₂ a δ (α₂ a δ sú kódované rovnakým génom) a osem γ podjednotiek²⁹⁾.

α₁ podjednotka

α₁ podjednotka je najväčšou podjednotkou a nesie všetky funkčné prvky kanálu, t.j. Ca²⁺ pór, selektívny filter, napätový senzor ako i väzbové miesta pre ligandy³⁰⁾.

γ-podjednotka

Podjednotka γ je extracelulárny, vysoko glykozylovaný proteín, o ktorom sa predpokladá, že zosilňuje vstup Ca²⁺ do P-oblasti. Výskyt γ podjednotky bol spočiatku spájaný s kostrovým svalom³²⁾. Neskôr však bola dokázaná prítomnosť neuronálnej γ podjednotky³³⁾. Doposiaľ bolo objavených 8 γ podjednotiek (γ₁-γ₈). γ₁ sa nachádza v kostrovom svale, γ₂ a γ₃ sú súčasťou P/Q- a N- kanálov. Ostatné typy, t.j. γ₄-γ₈ nie sú doposiaľ v literatúre bližšie charakterizované. γ podjednotka sa skladá zo štyroch transmembránových domén. Neuronálne γ podjednotky majú tiež väzbové miesto pre cAMP/cGMP fosforyláciu. Bolo dokázané, že interakčná doména γ podjednotky spolupracujúca s napätovo riadeným Ca²⁺ kanálom sa nachádza v prvej polovici γ podjednotky. γ podjednotka

nie je schopná asociovať s Ca^{2+} kanálom v neprítomnosti α_1 podjednotky³⁴⁾. Na rozdiel od β podjednotky, ktorá môže byť asociovaná s rôznymi typmi α_1 podjednotiek, tvorba heteromérických komplexov v prípade γ podjednotiek sa zdá byť limitovaná. γ_2 podjednotka napríklad neinteraguje s α_1 podjednotkou kostrového svalu. Okrem toho γ podjednotka nie je nevyhnutná na udržanie integrity kanálu, pretože jej neprítomnosť nijako nenarušuje interakciu medzi ostatnými podjednotkami napätovo riadených Ca^{2+} kanálov. Jej hlavná funkcia spočíva v modulácii biofyzikálnych vlastností kanálu²⁸⁾.

β -podjednotka

Podjednotka β je malý (60 kDa), intracelulárny proteín, ktorý interaguje s intracelulárnou slučkou medzi doménami I a II v α_1 podjednotke. Je jedinou kanálovou podjednotkou, ktorá je kompletne cytozolická²⁸⁾. β_{1b} izoforma a potkania β_{2a} izoforma môžu byť asociované s plazmatickou membránou nezávisle od α_1 podjednotky vďaka prítomnosti kyslých motívov v proteíne³⁵⁾. Štyri rozdielne gény kódujú β podjednotky (β_1 – β_4). Všetky štyri gény sú exprimované v mozgu. Izoforma β_1 podjednotky – β_{1a} je komponentou napätovo riadených kanálov kostrového svalu³⁶⁾. Popri ich expresii v mozgu vykazujú každá β podjednotka rozdielnú expresiu v mnohých iných tkanivách (β_2 v srdci, pľúcach, trachei, aorte a β_3 v hladkom svale, trachei, pľúcach a aorte). Podjednotka β sa skladá z 5 domén. S α_1 podjednotkou sa spája pomocou tzv. Alpha Interaction domain (AID) v α_1 podjednotke³⁷⁾ a korešpondujúcou Beta Interaction Domain (BID) v β podjednotke³⁸⁾. β podjednotka sa podieľa na regulácii vodivosti Ca^{2+} kanálu^{20, 39)}.

$\alpha_2\delta$ podjednotka

Doposiaľ boli popísané 4 $\alpha_2\delta$ podjednotky ($\alpha_2\delta$ -1 – $\alpha_2\delta$ -4)⁴⁰⁾. Každá z nich je rôzne exprimovaná v mozgu, svale a srdci⁴¹⁾. Proteín $\alpha_2\delta$ je produktom jediného génu. Je posttranslačne štiepený na α_2 a δ peptid, ktoré sú neskôr spojené disulfidickým mostíkom. α_2 proteín (140 kDa) je extracelulárny, zatiaľ čo δ proteín (27 kDa) má jednu transmembránovú doménu s veľmi malou intracelulárnou časťou, ktorá slúži na upevnenie tohto proteínu do plazmatickej membrány⁴²⁾. Aj keď je to δ proteín, ktorý je včlenený do membrány, interakcia s α_1 podjednotkou (presnejšie s jej treťou transmembránovou doménou) je sprostredkovaná extracelulárnym α_2 proteínom⁴³⁾. Doposiaľ nebola dokázaná interakcia $\alpha_2\delta$ podjednotky s β a γ podjednotkou²⁸⁾. $\alpha_2\delta$ podjednotka je zodpovedná za zvýšený vtok iónov α_1 podjednotkou a za zvýšenú kinetiku aktivácie a inaktivácie Ca^{2+} kanálov⁴⁴⁾.

Názvoslovie napätovo riadených Ca^{2+} kanálov

Okrem alfabetickej (L-, T-, N-, P-, Q-, R-typ) a elektrofyziologickej (HVA, LVA kanály) klasifikácie je možné zaradiť napätovo riadené Ca^{2+} kanály i z hľadiska ich štruktúry, presnejšie podľa α_1 podjednotky (tab. 2). α_1 podjednotka je kódovaná najmenej 10 génmi. Každý

Tab. 2. Klasifikácia napätovo riadených vápnikových kanálov podľa α_1 podjednotky (1)

Kanál	Typ α_1 podjednotky	Trieda
$\text{Ca}_v1.1$	α_{1S}	L-typ
$\text{Ca}_v1.2$	α_{1C}	L-typ
$\text{Ca}_v1.3$	α_{1D}	L-typ
$\text{Ca}_v1.4$	α_{1F}	L-typ
$\text{Ca}_v2.1$	α_{1A}	P/Q-typ
$\text{Ca}_v2.2$	α_{1B}	N-typ
$\text{Ca}_v2.3$	α_{1E}	R-typ
$\text{Ca}_v3.1$	α_{1G}	T-typ
$\text{Ca}_v3.2$	α_{1H}	T-typ
$\text{Ca}_v3.3$	α_{1I}	T-typ

produkt týchto génov dostal pomenovanie, čo spôsobilo chyby a nejasnosti v názvosloví. V roku 1994 uzrelo svetlo sveta prvé názvoslovie, v ktorom bola pôvodná izoforma α_1 podjednotky kostrového svalu nazvaná ako α_{1S} a tie neskôr objavené dostali pomenovanie α_{1A} až α_{1E} ⁴⁵⁾. V roku 2000 bolo prijaté nové názvoslovie, ktoré sa inšpirovalo názvoslovím draslíkových kanálov a ktoré rešpektuje molekulárne a štruktúrne charakteristiky jednotlivých kanálov⁴⁶⁾. Kalciové kanály boli nazvané podľa chemického symbolu permeujúceho iónu (Ca). Keďže sú napätovo riadené, v názve sa nachádza písmeno v (voltage). Číslo zodpovedajú α_1 podjednotke, pričom prvé sa vzťahuje na skupinu génov kódujúcu túto podjednotku (do dnešných dní sú známe 3 skupiny) a druhé na poradie, v ktorom boli tieto α_1 podjednotky objavené v rámci skupiny (1 až n). Rozoznávame 3 základné skupiny: Ca_v1 , Ca_v2 , Ca_v3 ^{12, 25)}.

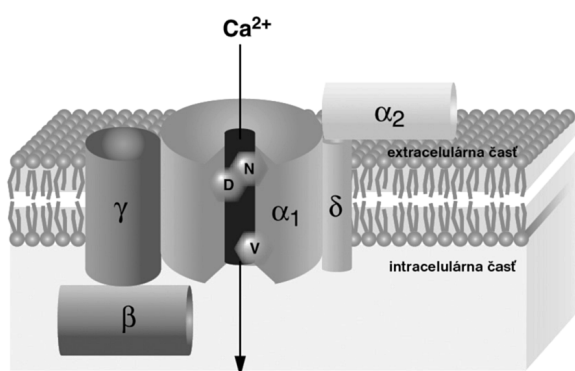
Ca_v1 skupina ($\text{Ca}_v1.1$ až $\text{Ca}_v1.4$) zodpovedá vysoko-voltážnemu L-typu. Zahŕňa kanály s α_{1S} , α_{1C} , α_{1D} a α_{1F} podjednotkou.

Ca_v2 skupina ($\text{Ca}_v2.1$ až $\text{Ca}_v2.3$) zahŕňa kanály obsahujúce α_{1A} , α_{1B} a α_{1E} podjednotky a zodpovedá P/Q-, R- a N-typu kanálov.

Kanály obsahujúce α_{1G} , α_{1H} a α_{1I} podjednotky patria do skupiny Ca_v3 ($\text{Ca}_v3.1$ až $\text{Ca}_v3.3$) a zodpovedajú T-typu kanálov.

Stručná charakteristika farmakológie Ca^{2+} kanálov

Farmakológia týchto troch skupín Ca^{2+} kanálov je odlišná. Ca_v1 kanály (L-typ) sú blokované skupinou antagonistov vápnikových kanálov, ktorej hlavnými predstaviteľmi sú dihydropyridíny (nifedipín a jeho analógy), fenylalkylamínový derivát verapamil a benzothiazepínový derivát diltiazem. Aj keď všetky tri prototypy uvedených selektívnych blokátorov vápnikových kanálov interagujú s α_1 podjednotkou L-typu Ca^{2+} kanálu, každý sa viaže na odlišné receptorové miesto (obr. 3). Medzi týmito aktívnymi miestami existuje komplexný allosterický vzťah⁴⁷⁾. Napr. väzba liečiva na dihydropyridínovom mieste zväčšuje afinitu diltiazemu na benzothiazepínovom mieste a naopak. Oproti tomu väzba verapamilu na fenylalkylamínovom mieste redukuje afinitu diltiazemu a nifedipínu voči ich príslušným väzbovým miestam. Pomocou biochemických experimentov a metód molekulovej biológie bol dihydropyridínový



Obr. 3. Schematické znázornenie L-typu kanálu spolu s naznačenými väzbovými miestami pre nifedipín (N), diltiazem (D) a verapamil (V)³¹

receptor lokalizovaný do špecifickej oblasti hlavnej α_1 podjednotky, konkrétne k segmentom III5, III6 a IVS6 (a ich extracelulárnym slučkám)¹⁾. Diltiazem a verapamil sa viažu blízko domény IV, na oblasť pri otvore kanálu (prvý na extracelulárnej, druhý na intracelulárnej strane kanálu)⁴⁸⁾.

Ca_v2 skupina nie je citlivá voči dihydropyridíovým blokátormi, ale je selektívne blokována peptidickými toxínmi z hadov a morských slimákov⁴⁹⁾. $\text{Ca}_v2.1$ kanál je blokovávaný ω -agatoxínom IVA z pavúčieho jedu, $\text{Ca}_v2.2w$ -conotoxínom GVIA z jedu morských slimákov^{50, 51)}.

$\text{Ca}_v2.3$ kanály sú blokovévané syntetickým peptidickým toxínom SNX-482 odvodeného od jedu tarantule. Tieto peptidické toxíny sú potenciálnymi blokátormi synaptického transmissie.

Ca_v3 skupina kanálov je necitlivá voči dihydropyridínom (blokátory Ca_v1) i peptidickým toxínom (blokátory Ca_v2) a v súčasnosti nie je známy žiadny selektívny blokátor s vysokou afinitou⁵²⁾. Vývoj tejto skupiny blokátorov by mohol byť užitočný pre terapiu a detailnejšiu analýzu ich úloh v organizme¹²⁾.

Práca bola realizovaná v rámci grantového projektu I/4298/07 VEGA Ministerstva školstva SR a grantu UK 45/2007.

LITERATÚRA

1. **Triggle, D. J.:** Calcium Channel Pharmacology. S.I. McDough, Kluwer Academic/Plenum Publishers, Norwell, 2004, kapitola 3.
2. **Bootman, M. D. et al.:** Semin. Cell Dev. Biol., 2001; 12, 3-10.
3. **Campbell, N. A., Reece, J. B.:** Biologie. Computer Press, a.s., Brno, 2006, s. 1332.
4. **Albert, B. et al.:** Základy buněčné biologie. Espero Publishing, Ústí nad Labem, 1998, s. 386.
5. **Triggle, D. J.:** Mini-Rev. Med. Chem., 2003; 3, 215-223.
6. **Stotz, S. C. et al.:** J. Physiol., 2003; 554, 263-273.
7. **Yamamoto, T. et al.:** Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006; 16, 798-802.
8. **Vennekens, R. et al.:** Cell Calcium, 2002; 31, 253-254.
9. **Weiss, N. et al.:** Med. Sci., 2007; 23, 53-63.
10. **Almers W., Mc Cleskey E.W.:** J. Physiol., 1984; 353, 585-608.
11. **Yamakage, M., Namiki A.:** Can. J. Anesth., 2002; 49, 151-164.
12. **Catterall, W. A. et al.:** Pharmacol. Rev., 2005; 57, 411-425.
13. **Jones, O. T.:** Eur. J. Pharmacol., 2002; 447, 211-225.
14. **Josephson, I. R. et al.:** Biophys. J., 2002; 83, 2575-2586.
15. **Stotz, S.C. et al.:** J. Physiol., 2003; 554, 263-273.
16. **Livneh, A., Cohen, R., Atlas, D.:** Neuroscience, 2006; 139, 1275-1287.
17. **Jimenez, C. et al.:** Neuropharmacol., 2000; 39, 1-10.
18. **Stotz, S. C., Zamponi, G. W.:** Trends Neurosci., 2003; 24 (3), 176-181.
19. **Zhang, J. F. et al.:** Nature, 1994; 372, 97-100.
20. **Sokolov, S. et al.:** J. Physiol., 2000; 527, 445-454.
21. **Liang, H. et al.:** Neuron, 2003; 39, 951-960.
22. **Klemic, K. G. et al.:** Biophys. J., 1998; 74, 1779-1789.
23. **Yu, F. H., Catterall, W. A.:** Sci. STKE, 2004; 253, 15.
24. **Catterall, W. A.:** Annu Rev. Biochem., 1995; 64, 493-531.
25. **Triggle, D. J.:** Drug Dev. Res., 2003; 58, 5-17.
26. **Furukawa, T. et al.:** J. Pharmacol. Exp. Ther., 1999; 291, 464-473.
27. **Catterall, W. A.:** Annu. Rev. Cell. Dev. Biol., 2000; 16, 521-555.
28. **Arikkath, J. et al.:** Curr. Opin. Neurobiol., 2003; 13, 298-307.
29. **Yu, F. H. et al.:** Pharmacol. Rev., 2005; 57, 387-391.
30. **Mitterdorfer, J. et al.:** J. Bioenerg. Biomembr., 1998; 30, 319-334.
31. **Schubert-Zsilavec, M., Stark, H.:** Pharm. Unserer Zeit., 2005; 34, 374-379.
32. **Jay, S.D. et al.:** Science, 1990; 248, 490-492.
33. **Letts, E. et al.:** Nat. Genet., 1998; 19, 340-347.
34. **Arikkath, J. et al.:** J. Biol. Chem., 2003; 278, 1212-1219.
35. **Chien, A.J. et al.:** J. Biol. Chem., 1998; 273, 23590-23597.
36. **Bogdanov, Y. et al.:** Eur. J. Neurosci., 2000; 12, 894-902.
37. **Pragnell, M. et al.:** Nature, 1994; 368, 67-70.
38. **De Waard, M. et al.:** Neuron, 1994; 13, 495-503.
39. **Bichet, D. et al.:** Neuron, 2000; 25, 177-190.
40. **Qin, N. et al.:** Mol. Pharmacol., 2004; 62, 485-496.
41. **Klugbauer, N. et al.:** J. Neurosci., 1999; 34, 684-691.
42. **Gurnett, C.A., De Waard, M., Campbell, K.P.:** Neuron, 1996; 16, 431-440.
43. **Gurnett, C. A., Felix, R., Campbell, K. P.:** J. Biol. Chem., 1997; 272, 18508-18512.
44. **Felix, R. et al.:** J. Neurosci., 1997; 17, 6884-6891.
45. **Birnbaumer, L. et al.:** Neuron, 1994; 13, 505-506.
46. **Ertel, E. A. et al.:** Neuron, 2000; 25, 533-535.
47. **Glossman, H., Striessnig, J.:** Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., 1990; 114, 1-105.
48. **Lüllmann, H.:** Farmakologie a toxikologie. Grada, Praha, 2002, 147.
49. **Miljanich, G. P., Ramachandran, J.:** Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1995; 35, 707-734.
50. **Letter to the Editor:** Neuron, 2000; 25, 533-535.
51. **McDonough, S. I. et al.:** Biophys. J., 1997; 72, 2117-2128.
52. **Perez-Reyes, E.:** Physiol. Rev., 2003, 83, 117-161.