

## イオンチャネルの分子薬理学

著者	柳澤 輝行
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/55565">http://hdl.handle.net/10097/55565</a>

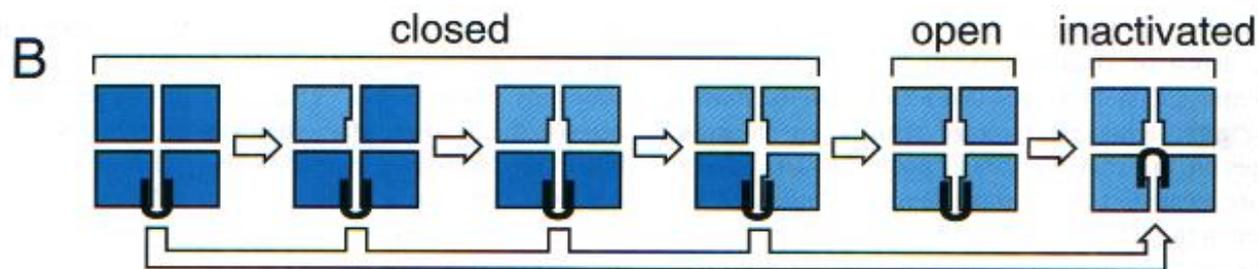
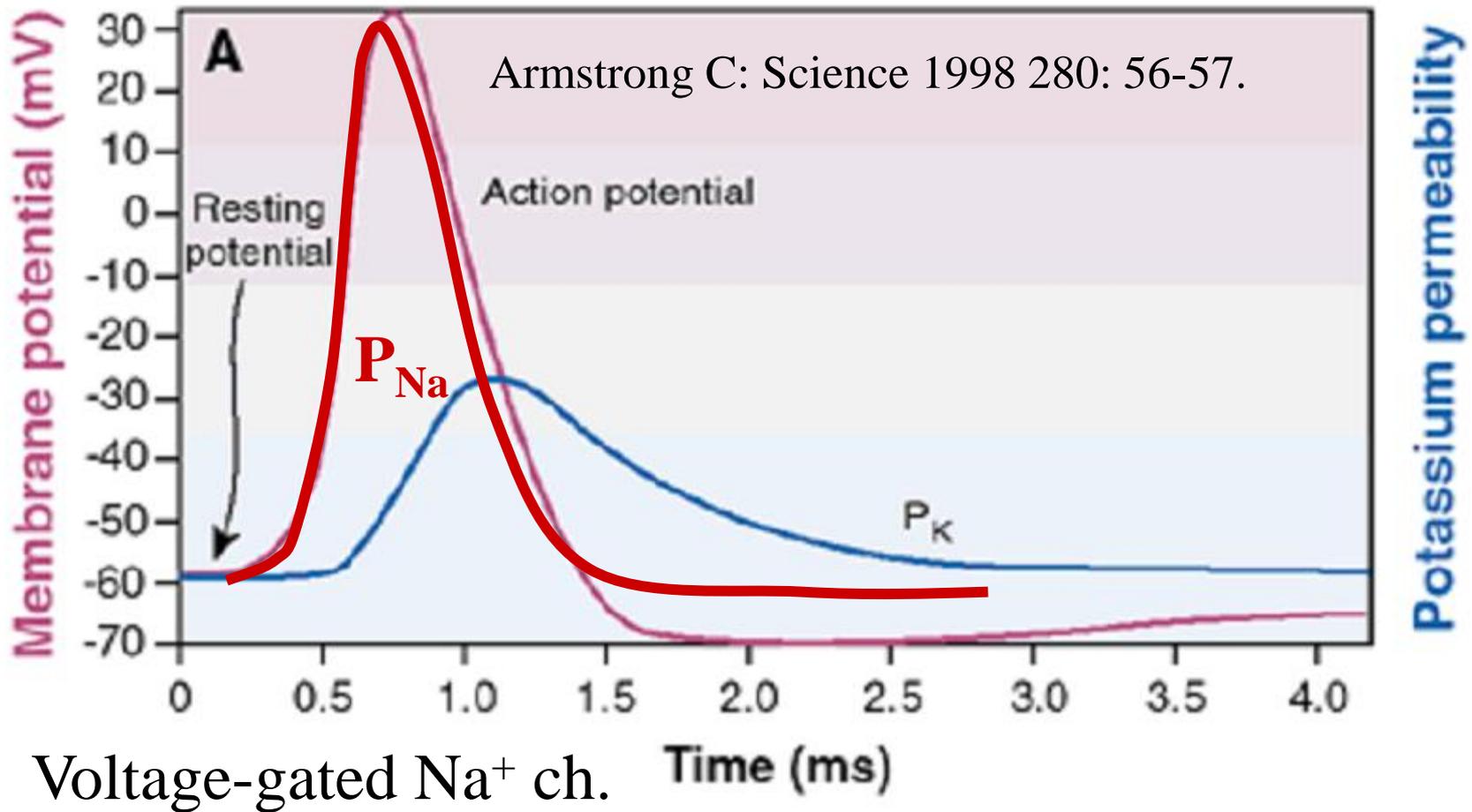
# イオンチャネルの分子薬理学

## Molecular Pharmacology of Ionic Channels

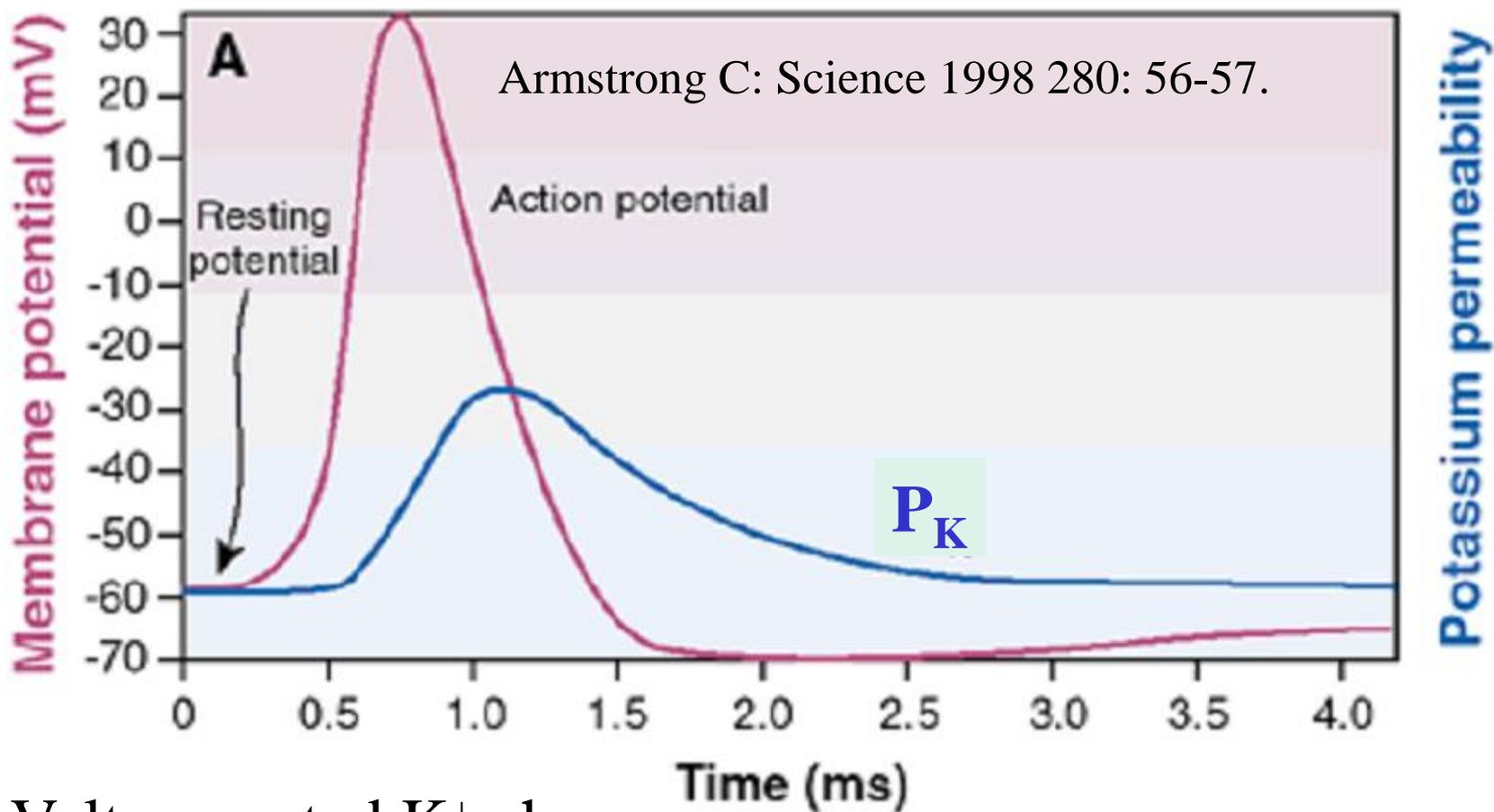
- Post-Genome;イオンチャネルスーパーファミリー
- カリウムチャネル $K^+$  channels 分子構造と機能
- Channel blockerはいかにして遮断するのか？  
→抗不整脈薬の分子機序
- カリウムの2つの効果;  $E_K$  と  $P_K$  ( $g_K$ )  
**平衡電位**と**透過性(コンダクタンス)**
- 心筋活動電位action potentialと心電図ECG  
<後>不整脈 arrhythmiaと抗不整脈薬



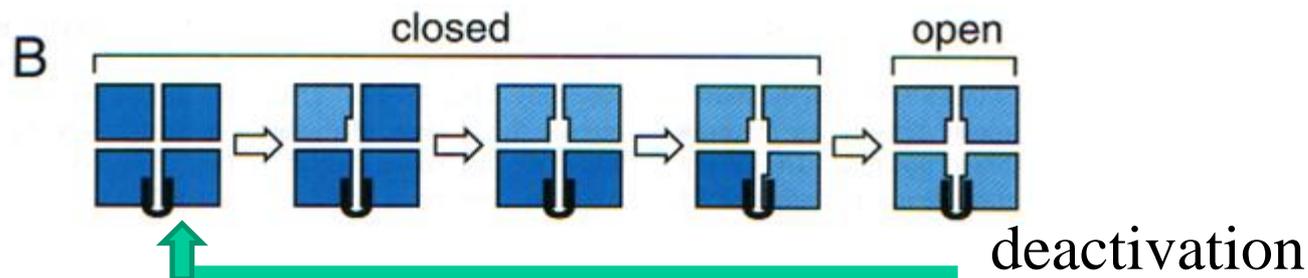
# Potassium channels, key controllers of resting and action potentials



# Potassium channels, key controllers of resting and action potentials



Voltage-gated  $K^+$  ch.



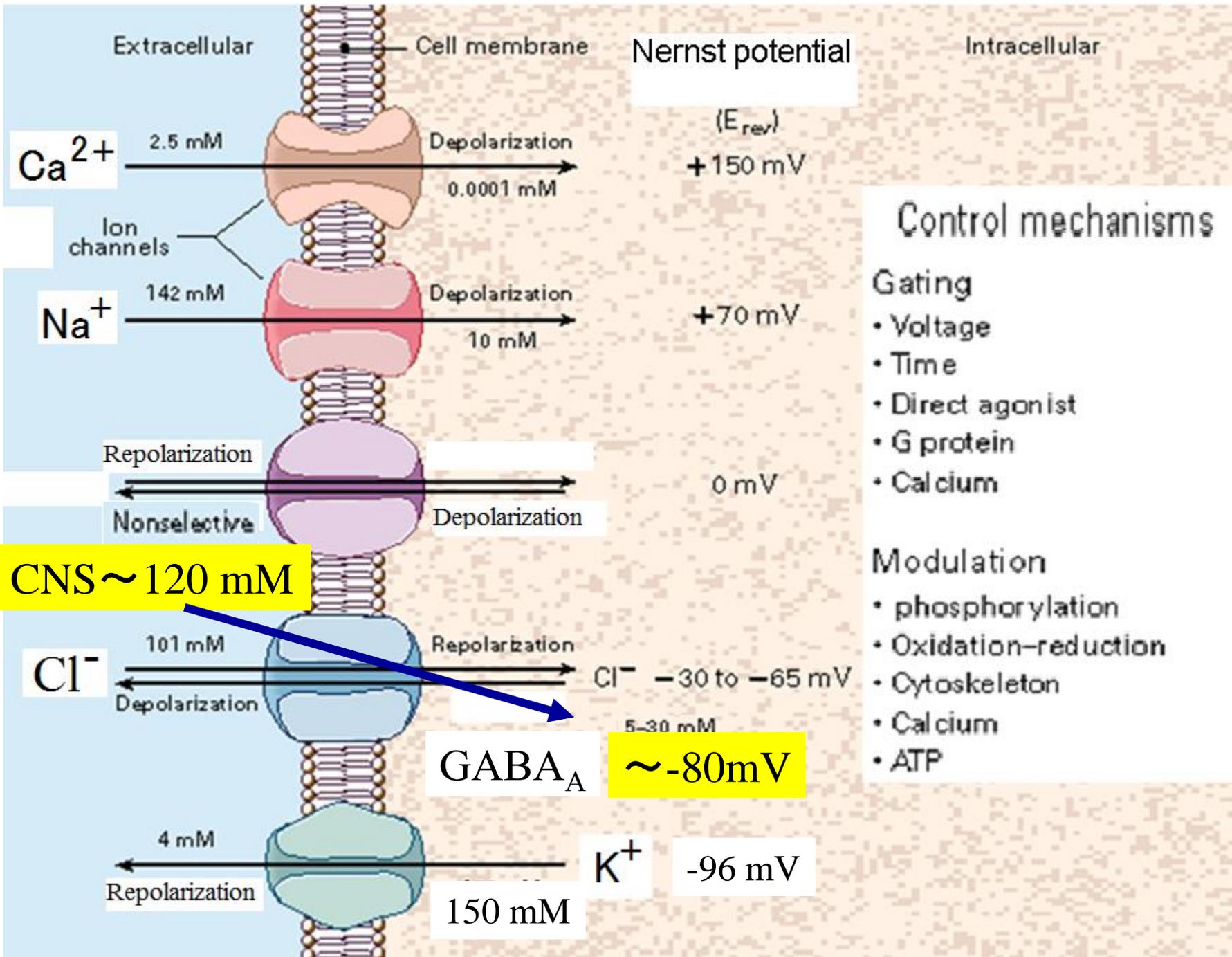
# 膜電位とイオン電流

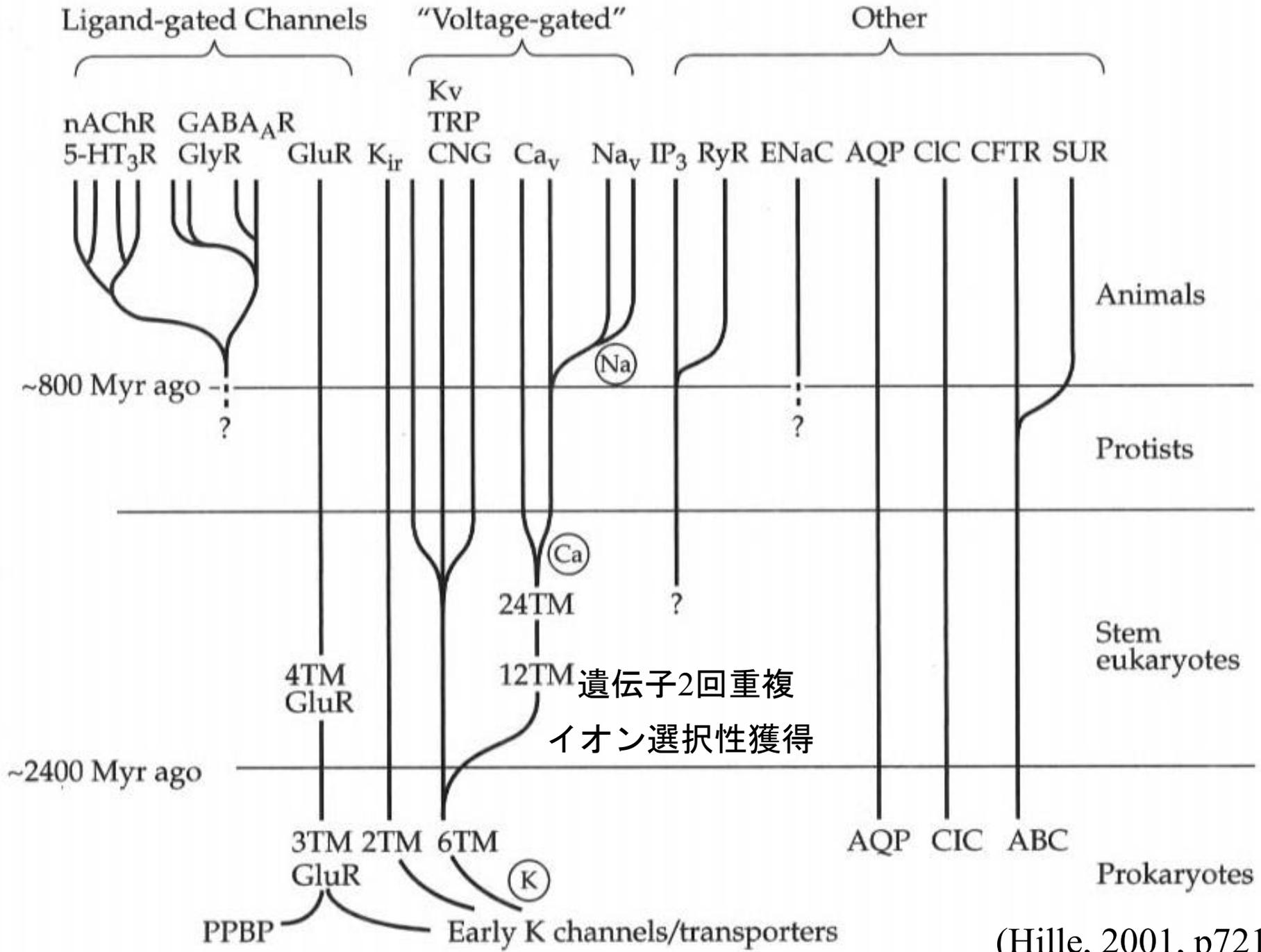
Ionic basis of membrane activity

- Nernst equation; **ネルンスト電位** Nernst potential
- $E_K = 61 \times \log[(g_K K_{out}) / (g_K K_{in})]$
- **カリウムの平衡電位**
- **-96 mV**;  $K_{in}=150$ ,  $K_{out}=4$  mM;
- **膜電位**

Goldman-Hodgkin-Katz equation;  $g_K$ ,  $g_{Na}$ ,  $g_{Cl}$ ,  $g_{Ca}$ ,

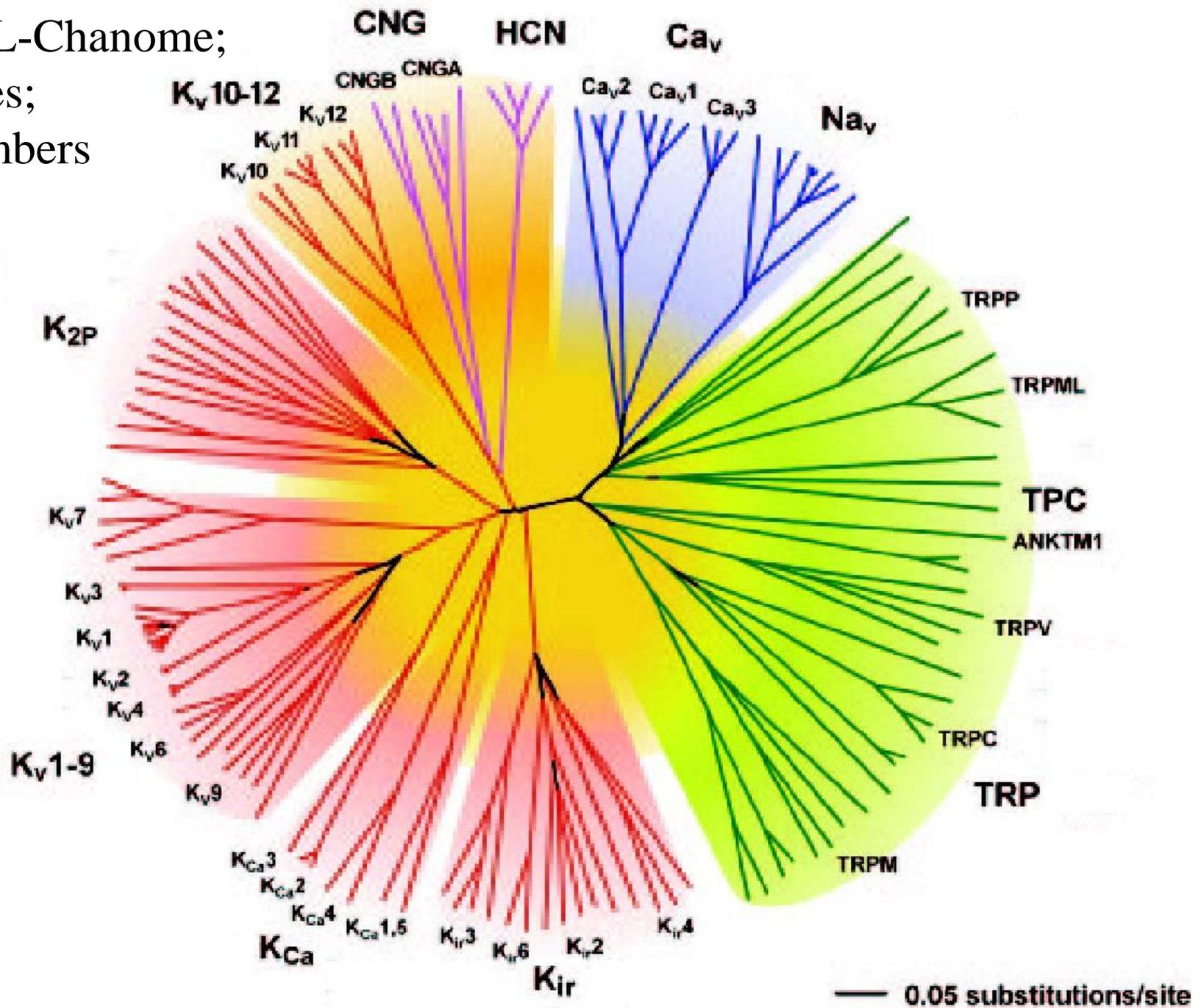
**内向き電流：脱分極電流； 外向き電流：過分極電流**





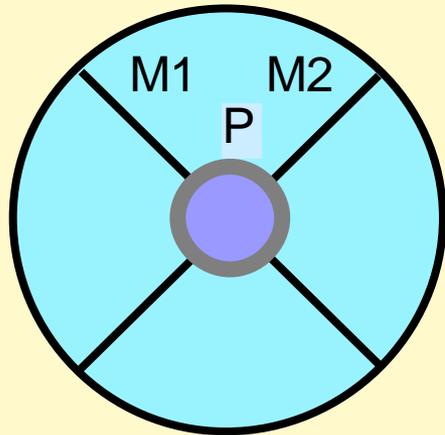
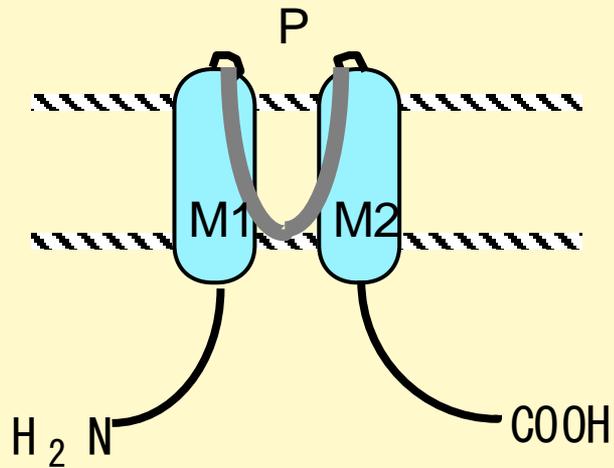
(Hille, 2001, p721)

The VGL-Chanome;  
7 families;  
143 members



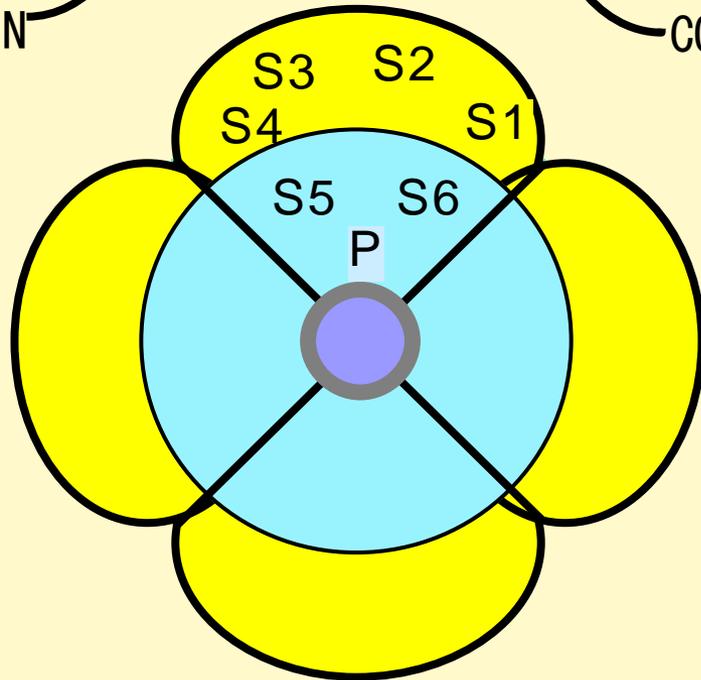
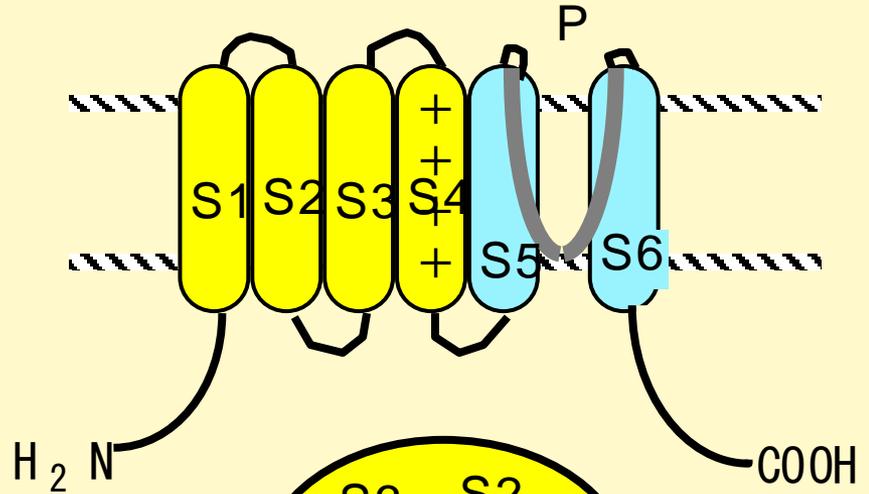
# Kチャンネル(四量体)の構造

## 内向き整流型Kチャンネル



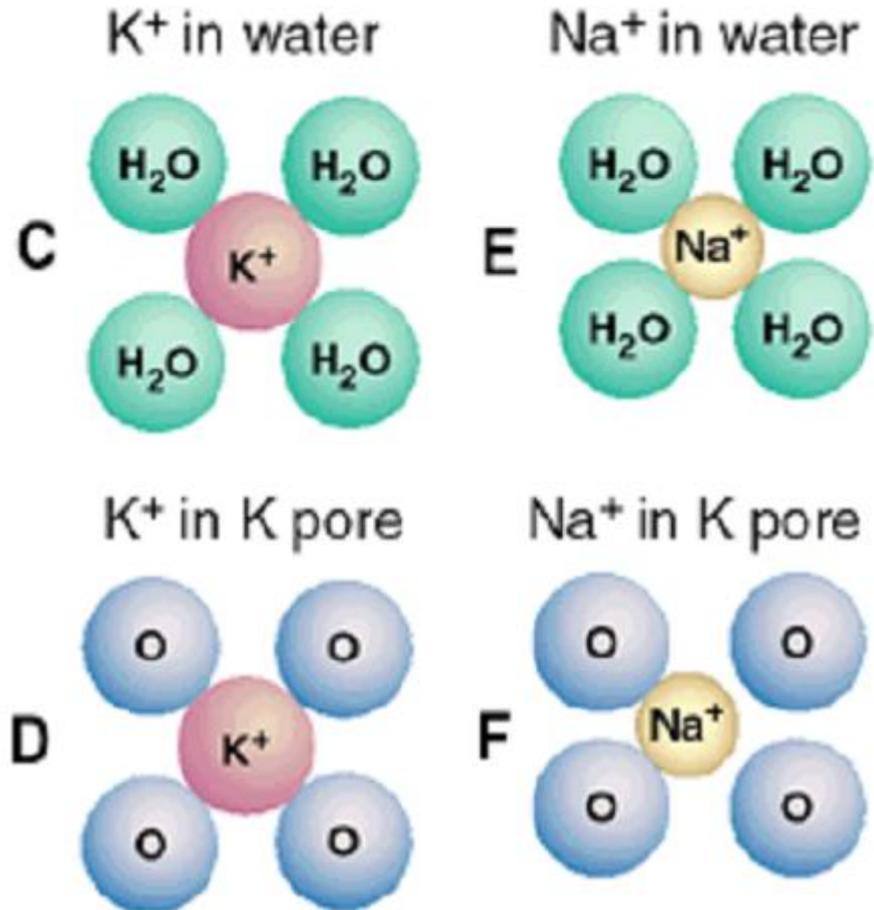
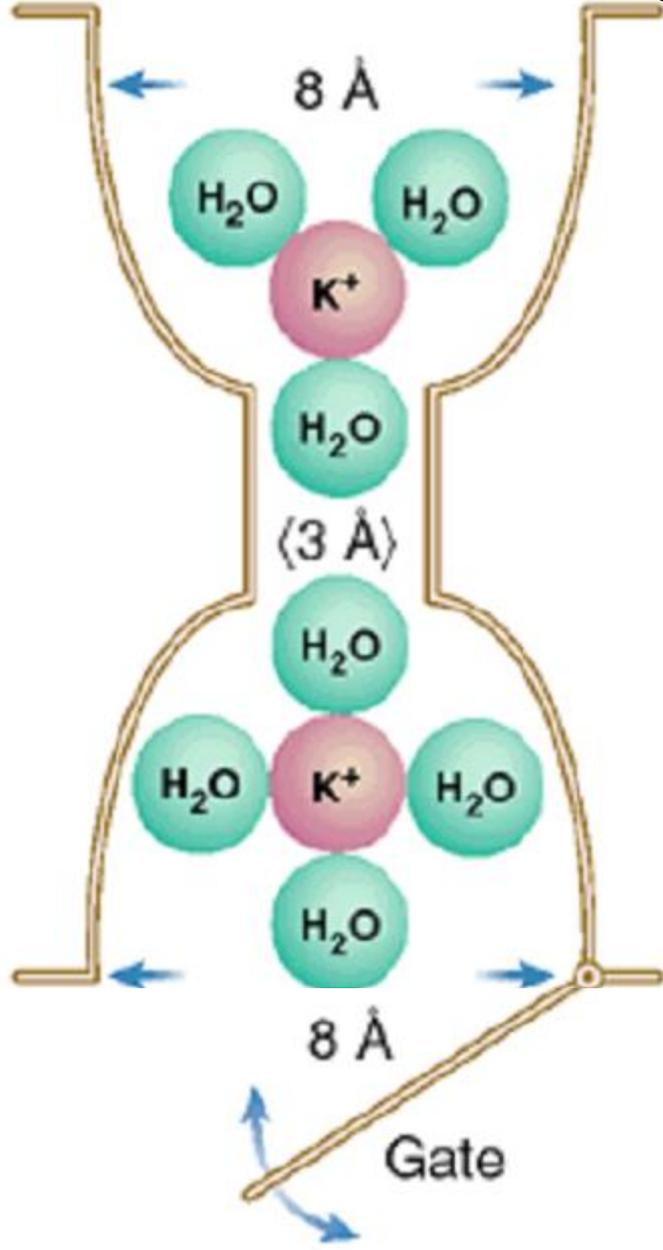
## 電位依存性Kチャンネル

X2 & X2 Ca、Naチャンネル



$K^+$  channel was thought to be "long" pores, wide at the ends with a narrow selectivity filter

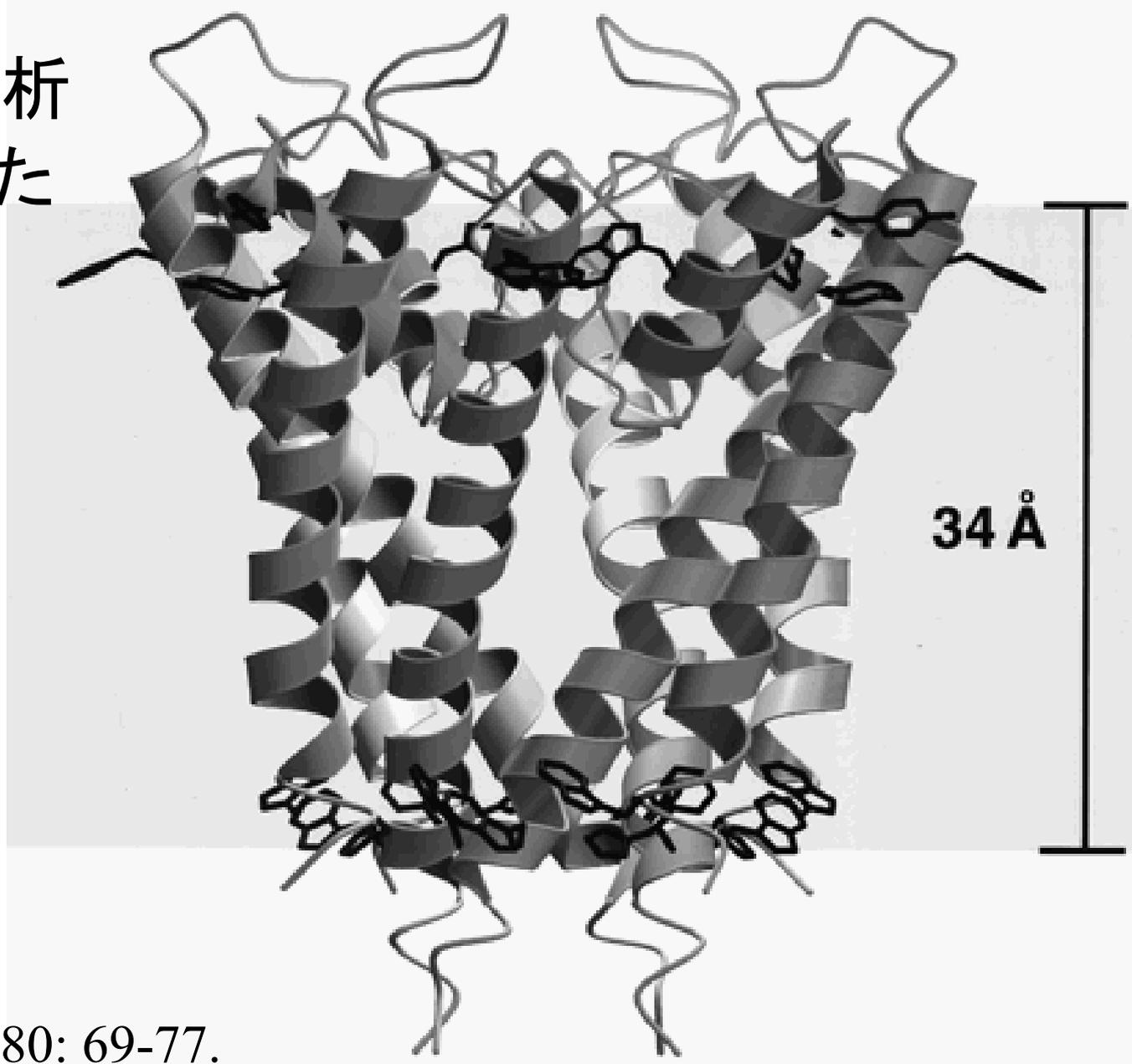
The selectivity filter was a good fit for hydrated ions (C and E) and dehydrated  $K^+$  (D), but a poor fit for  $Na^+$  (F).



**C**

**EXTRACELLULAR**

X線結晶解析  
から構築した  
3次元図



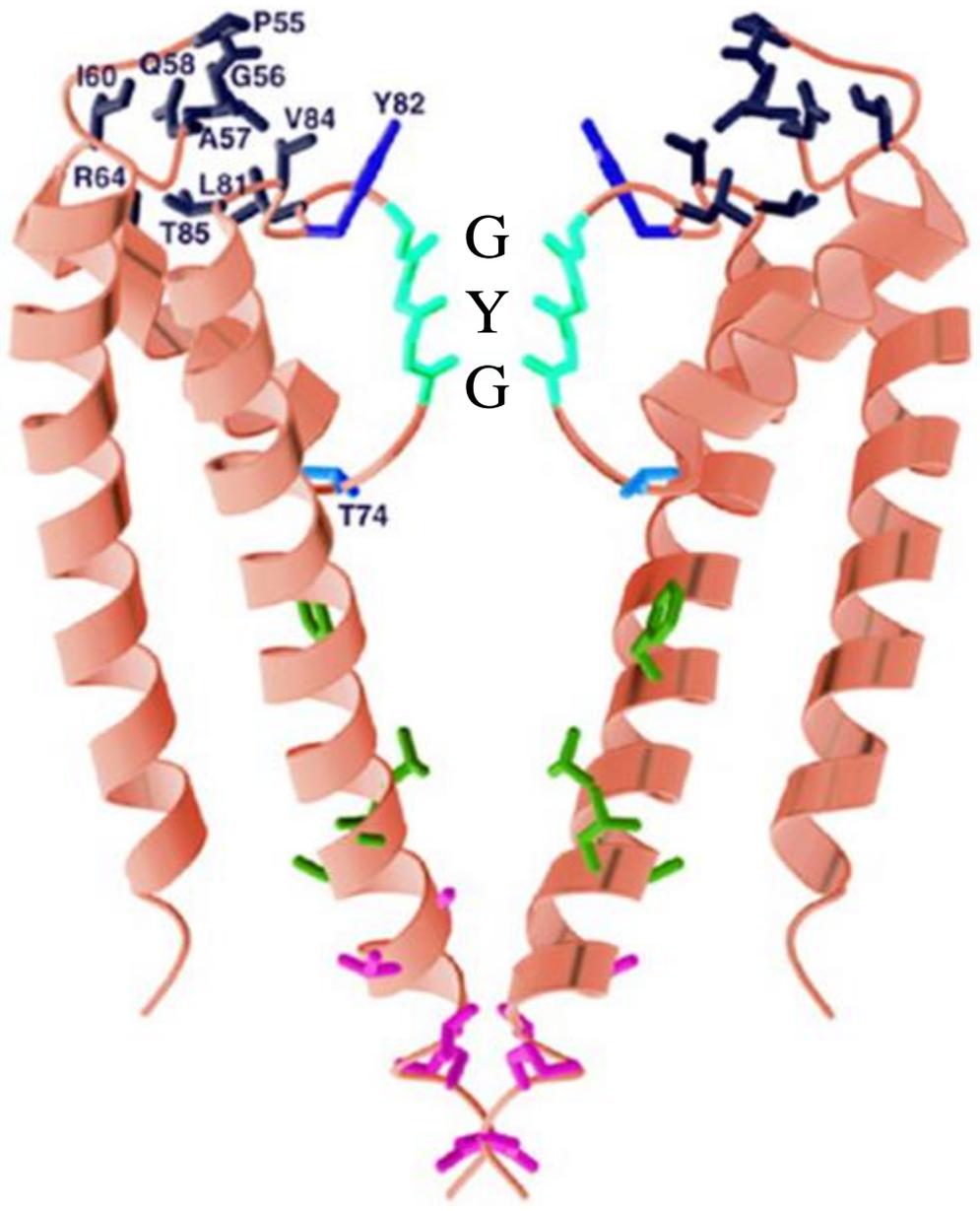
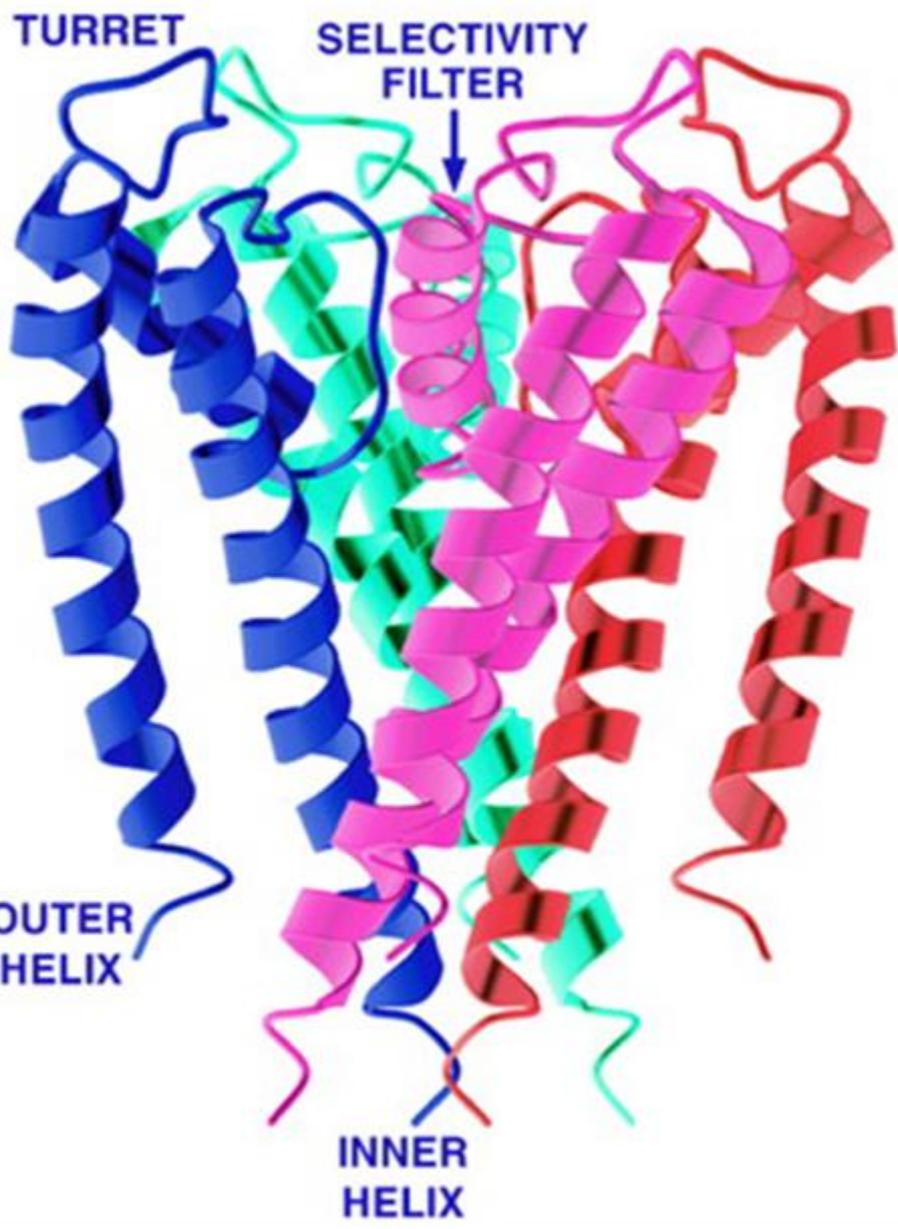
**34 Å**

**INTRACELLULAR**

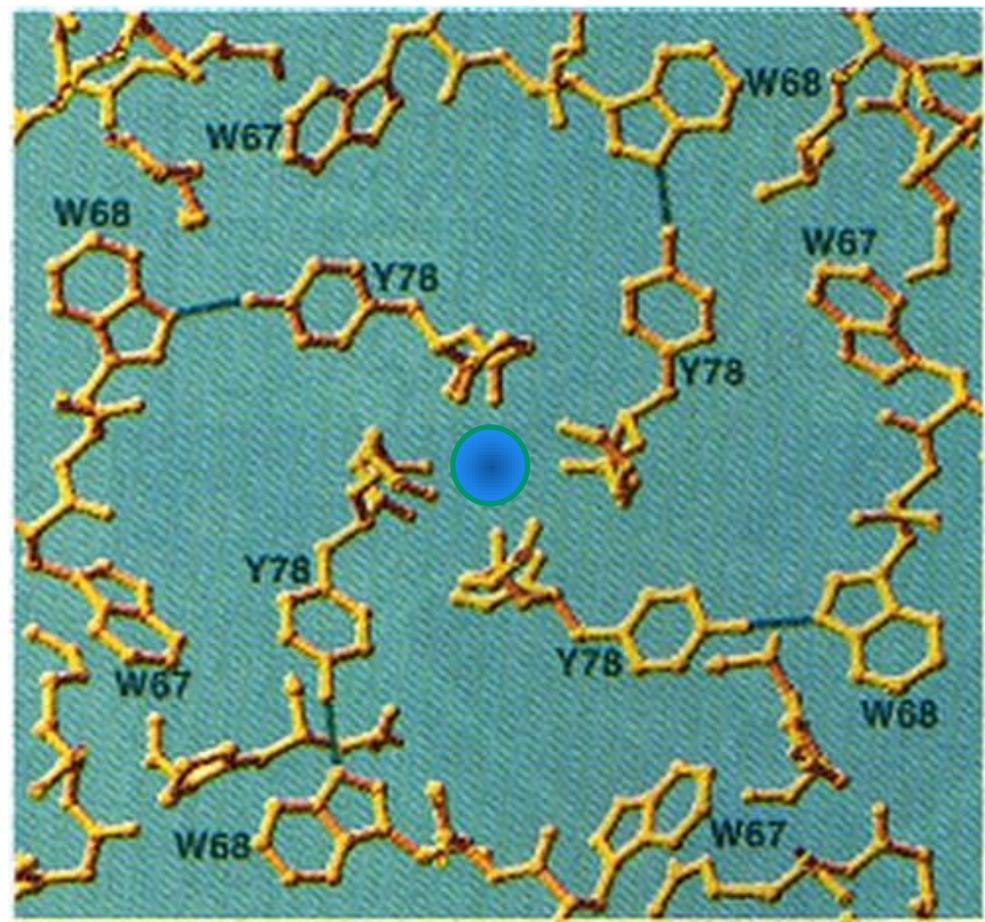
Science 1998 280: 69-77.

Side view of K<sup>+</sup> channel

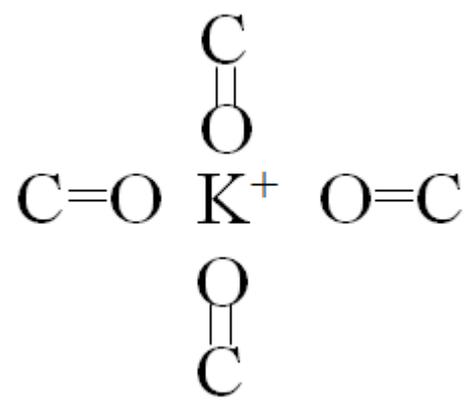
K<sup>+</sup> channel's pore (GYG)



PORE  
HELIX



Top view of  $K^+$  channel

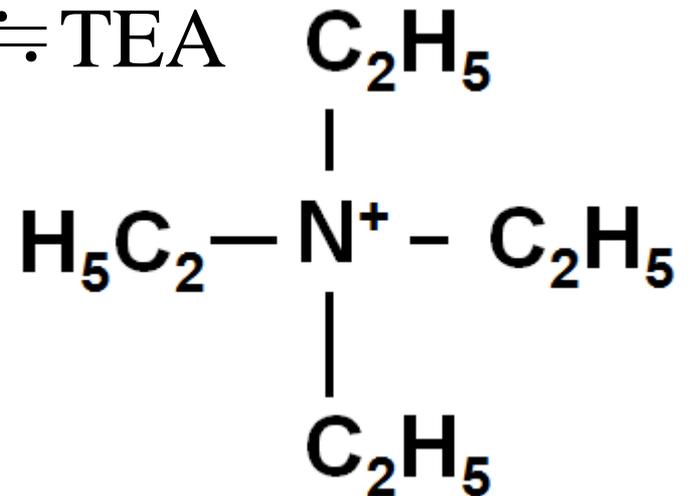
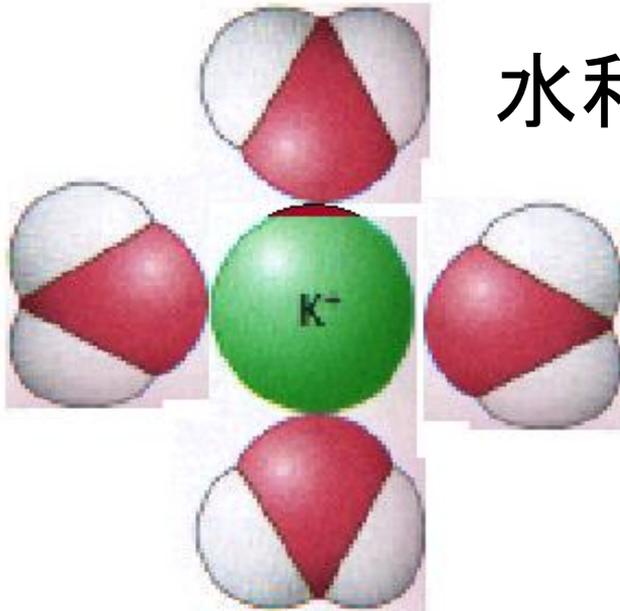


Science 1998 280: 69-77.

# Comparison of a hydrated $K^+$ with a classical $K^+$ channel blocker, tetraethylammonium (TEA)

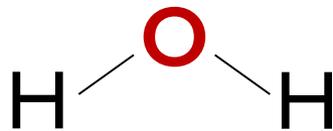
Analogy

水和した $K^+$   $\doteq$  TEA



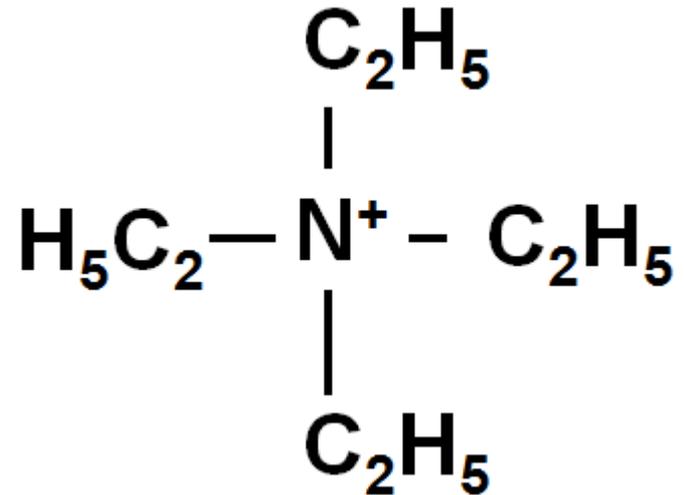
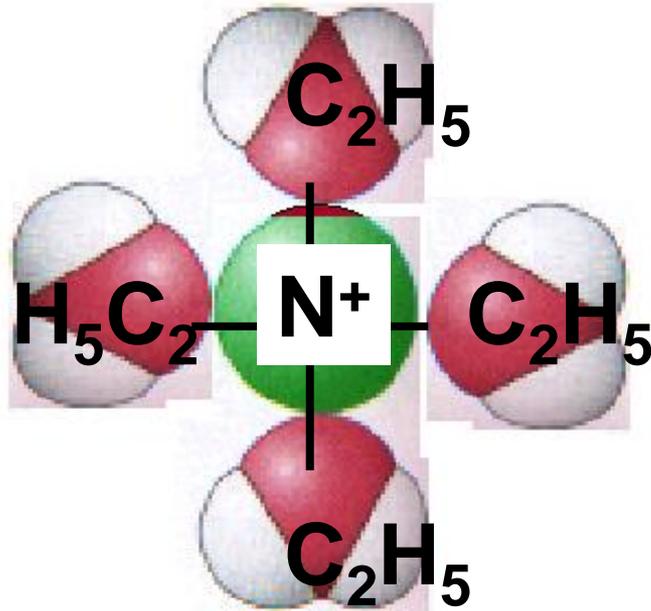
TEA

( $K^+$  channel blocker)



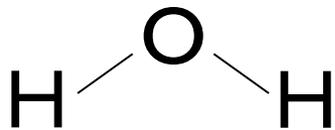
水分子

# Comparison of a hydrated $K^+$ with a classical $K^+$ channel blocker, tetraethylammonium (TEA)

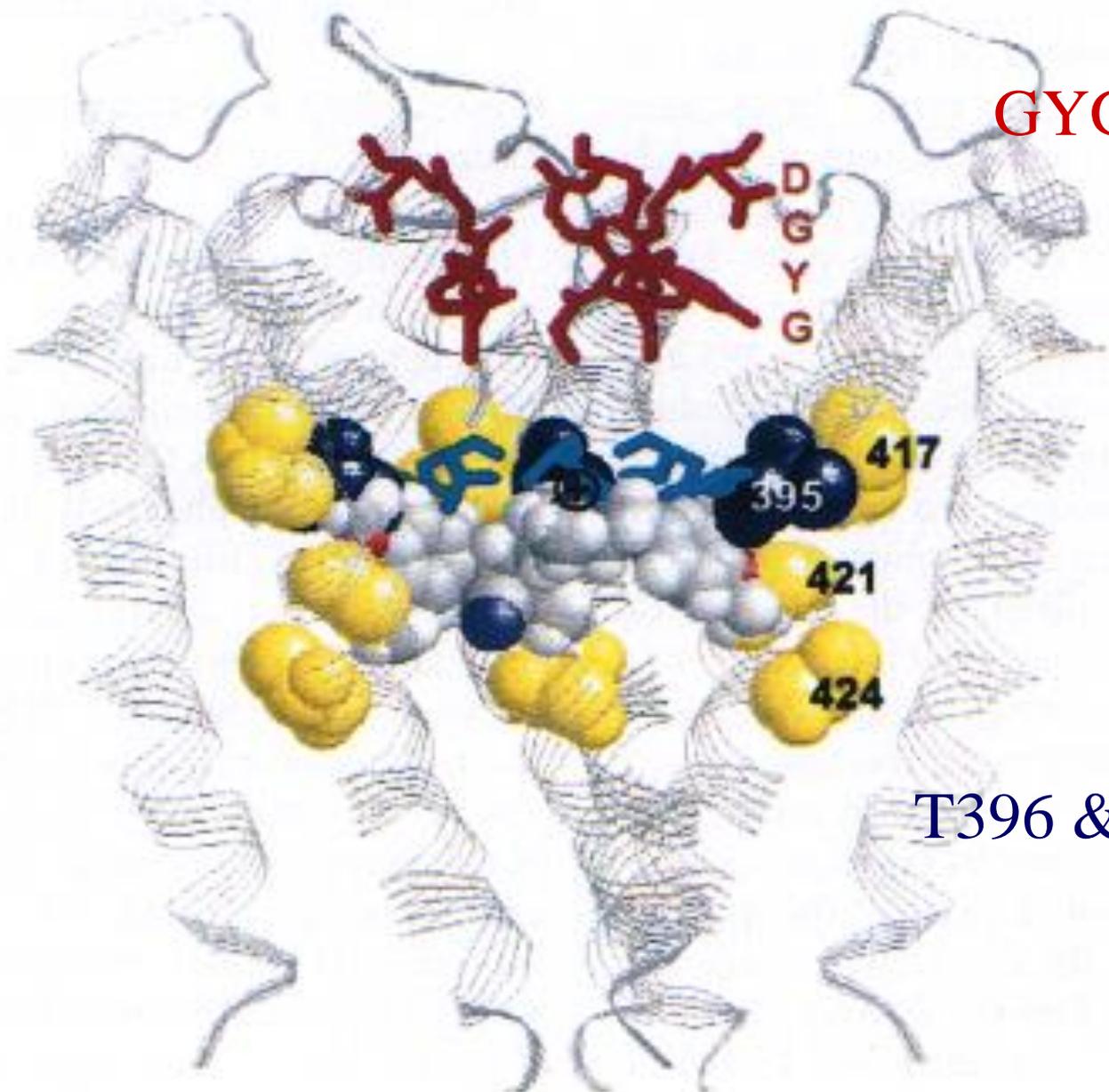


TEA

( $K^+$  channel blocker)



# Side view of the K<sup>+</sup> channel with K<sup>+</sup> channel blocker



GYG-motif (sticks)

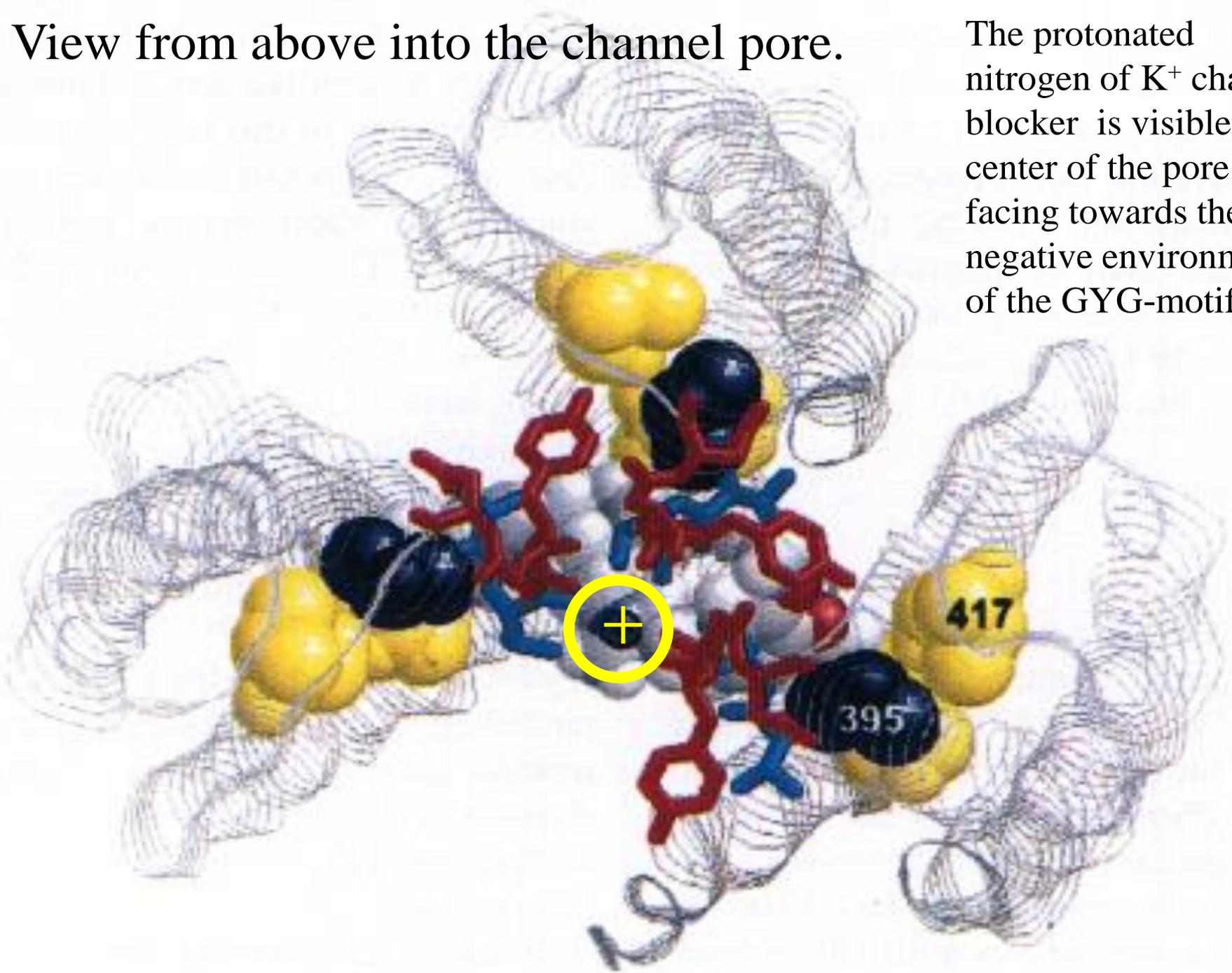
K<sup>+</sup> channel  
blocker  
binding sites

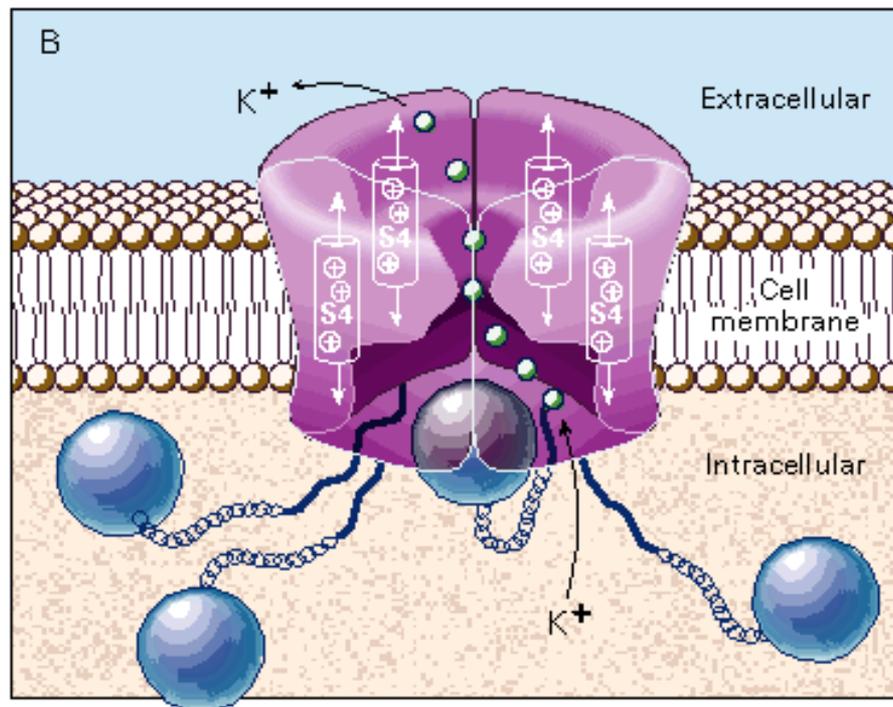
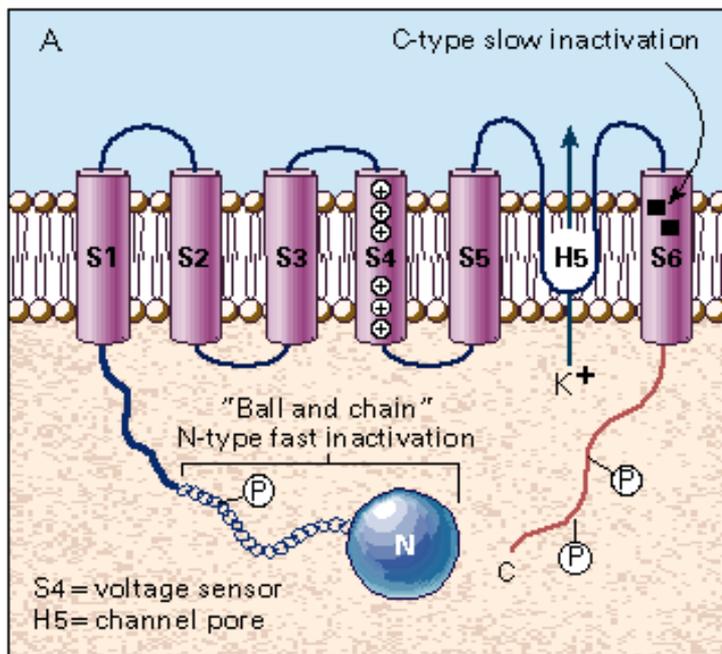
T396 & T397 (sticks)

Shown are three subunits of the KcsA channel as ribbons.

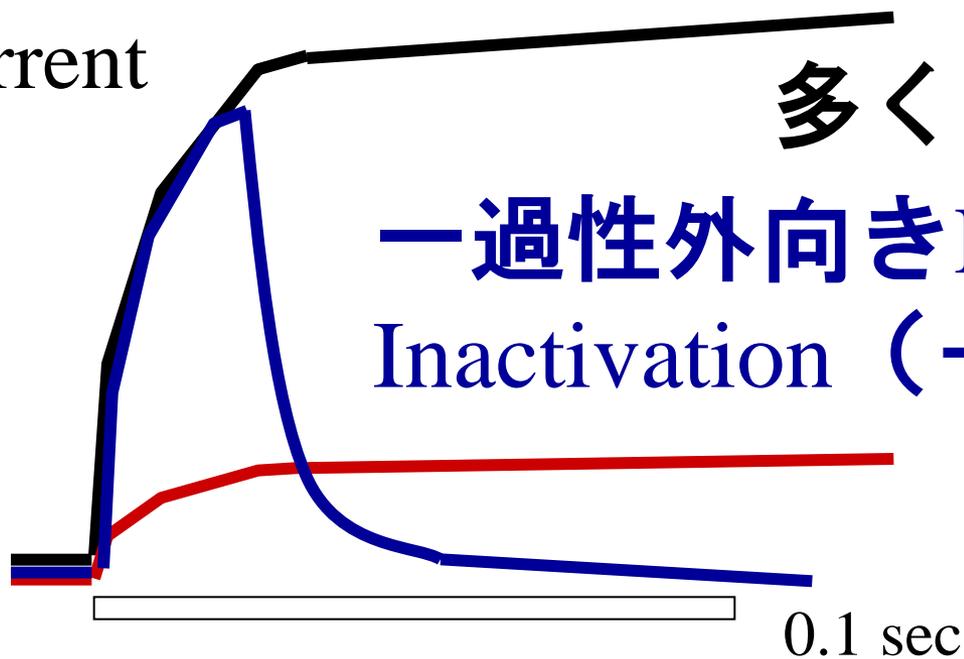
View from above into the channel pore.

The protonated nitrogen of  $K^+$  channel blocker is visible in the center of the pore facing towards the negative environment of the GYG-motif.





K<sup>+</sup> current



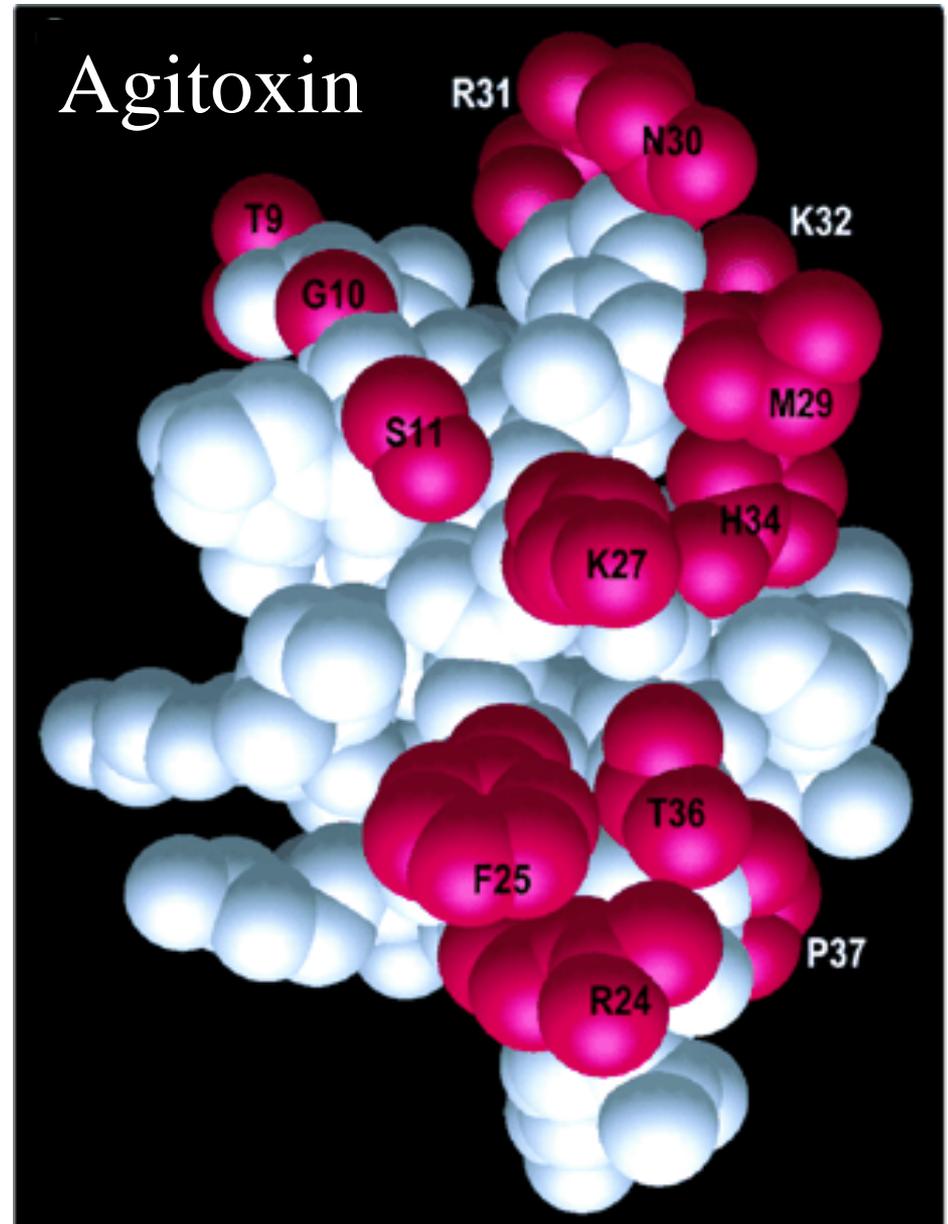
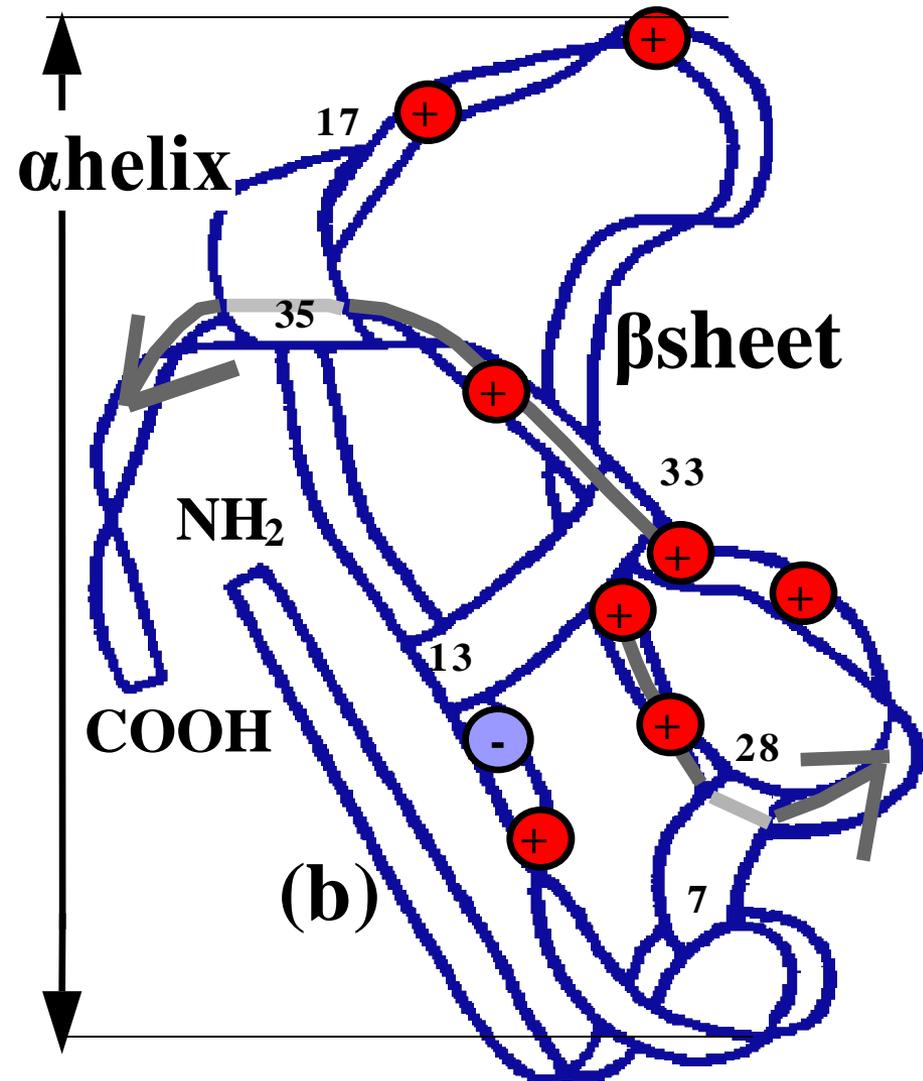
多くのK<sub>V</sub>チャネル

一過性外向きKチャネル

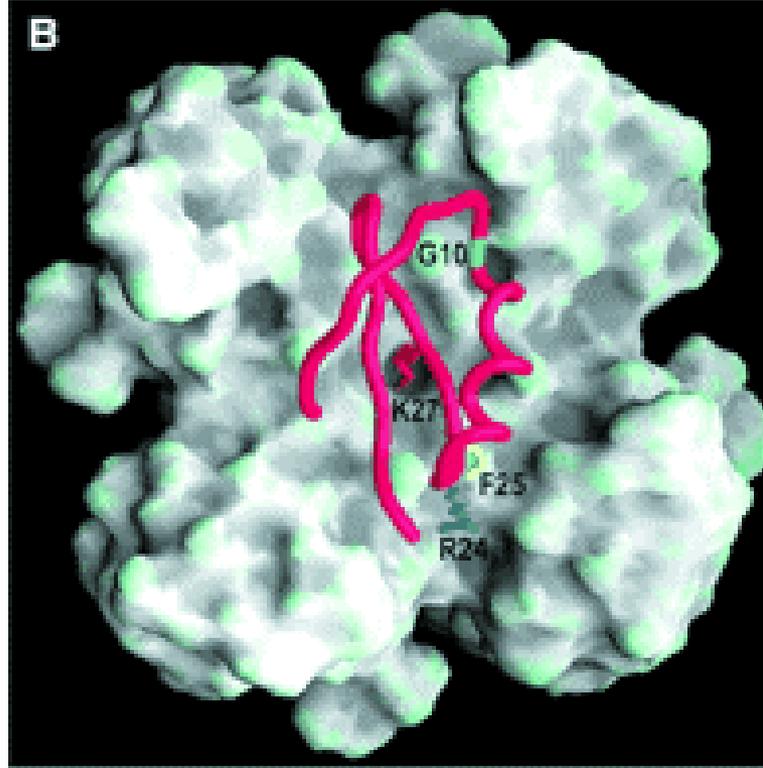
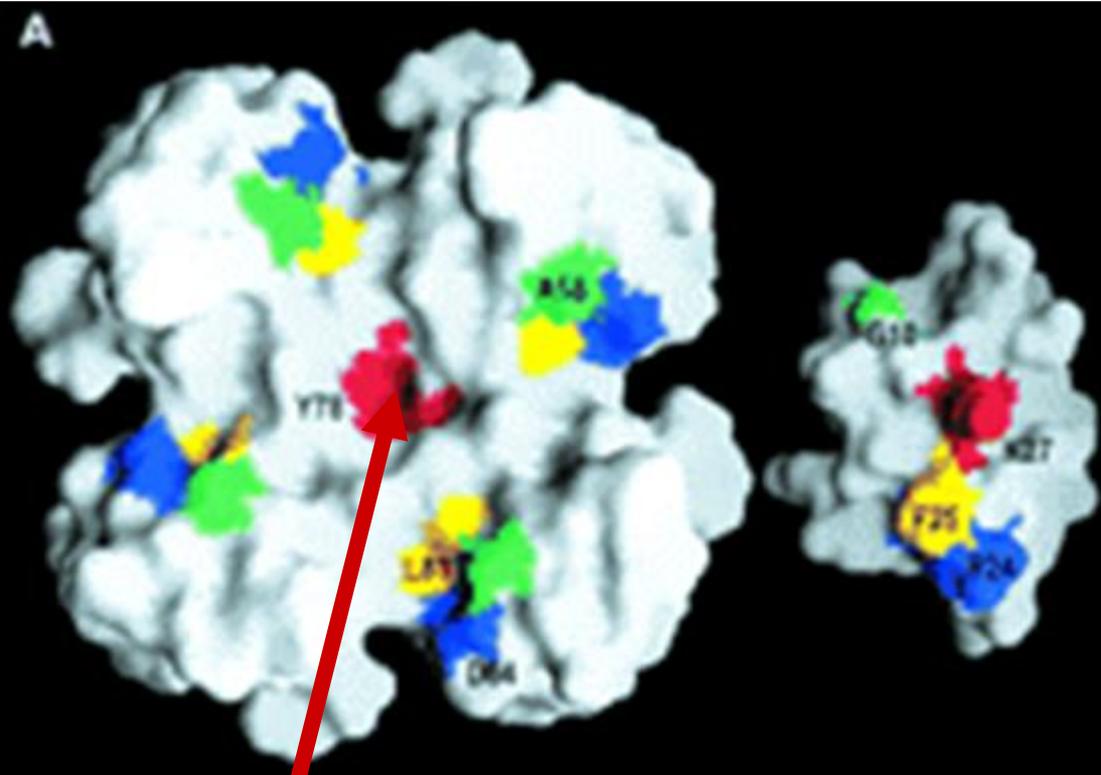
Inactivation (+) Ball & Chain

+Blocker

# Structure of charybdotoxin サソリ毒



ペプチド性 $K^+$ チャネル遮断毒（サソリ毒）は細胞外からチャネルのポアをちょうど栓をするように塞いで遮断する。



チャネルポア

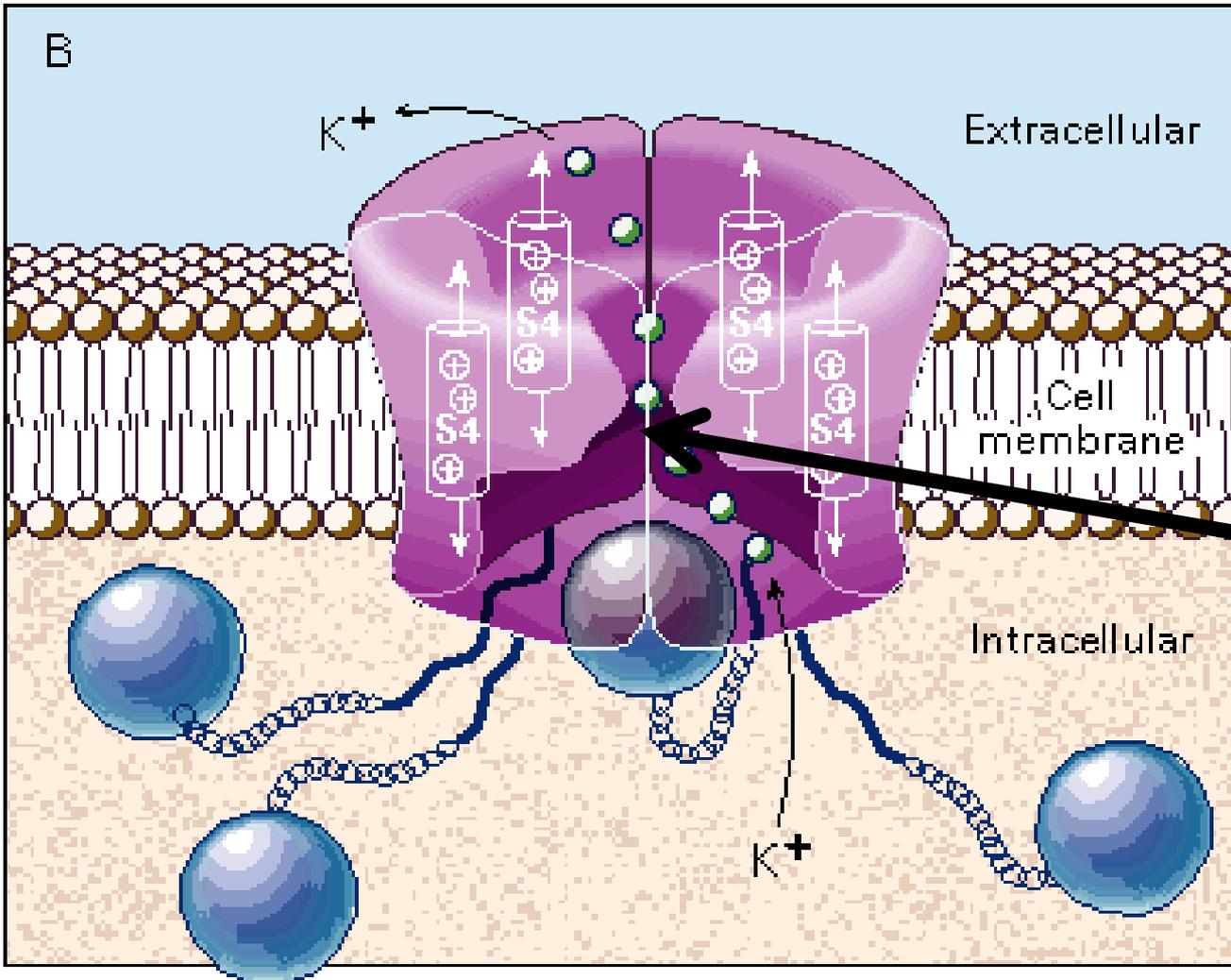
Kチャネル遮断毒

Science 1998 280: 106-109.

参考  $Na^+$  channel and tetrodotoxin (TTX)、教科書 図3-21

# The blocking model of peptide toxin.

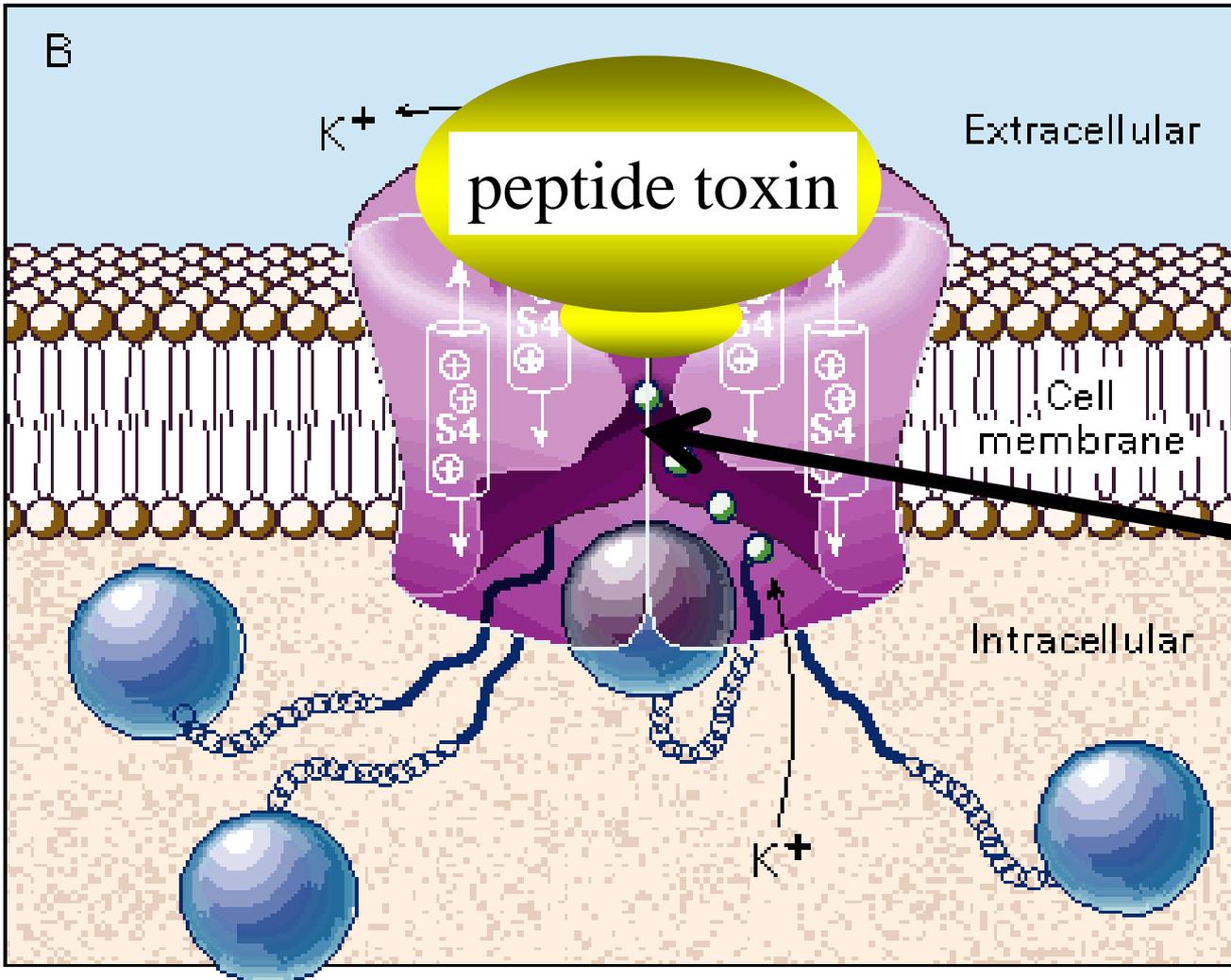
Cf. TTX in Na<sup>+</sup> channel (☒3-21)



TEA  
Blocking  
site

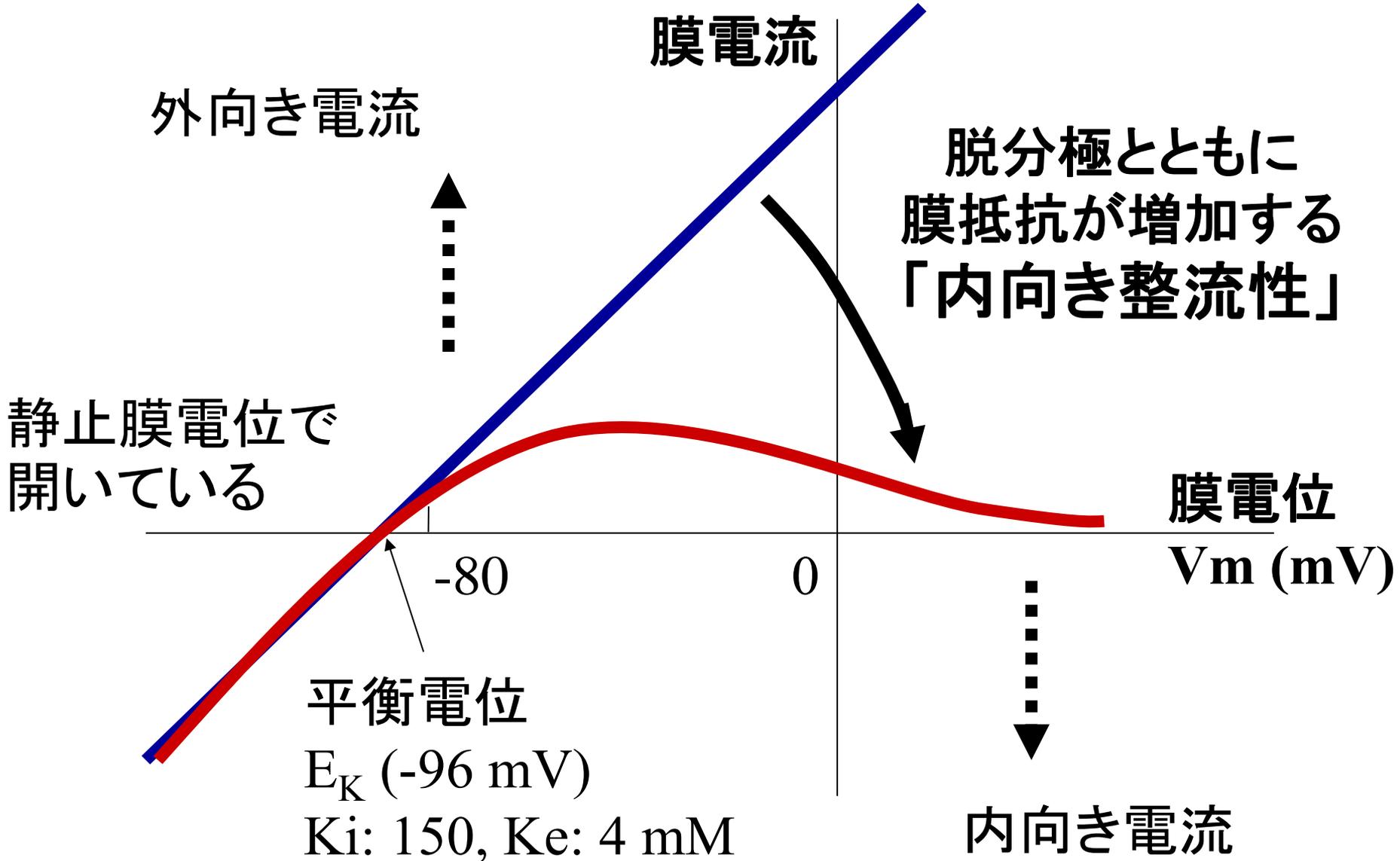
# The blocking model of peptide toxin.

Cf. TTX in  $\text{Na}^+$  channel (図3-21)



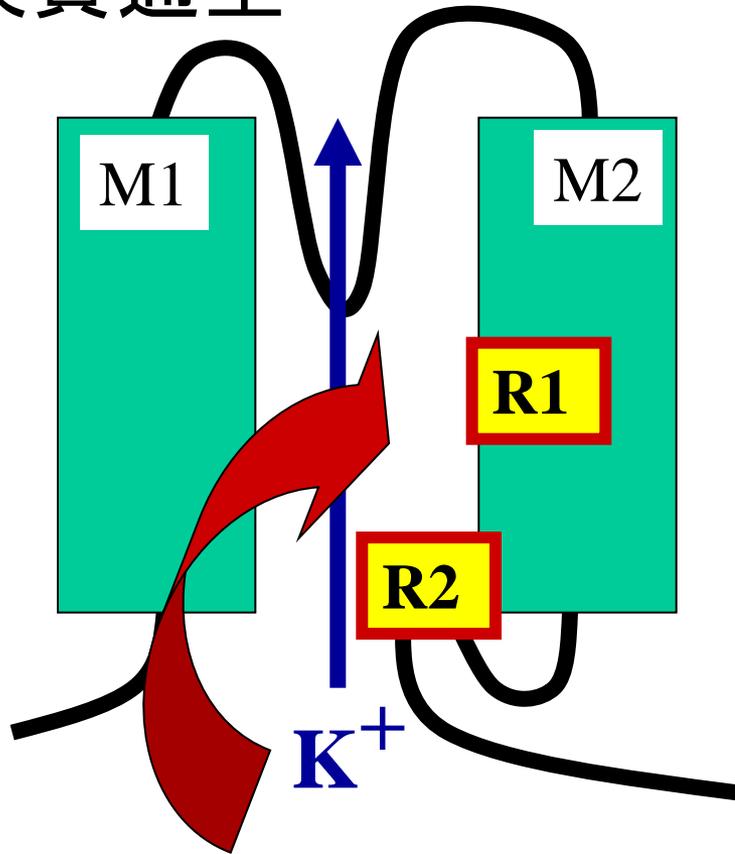
# 内向き整流 inward rectification

## 2回膜貫通型K<sup>+</sup>チャネル



# Kirチャンネル内向き整流性

2回膜貫通型



整流性	R1 アミノ酸	R2 残基
強	D	E
中	D	S
弱	N	G

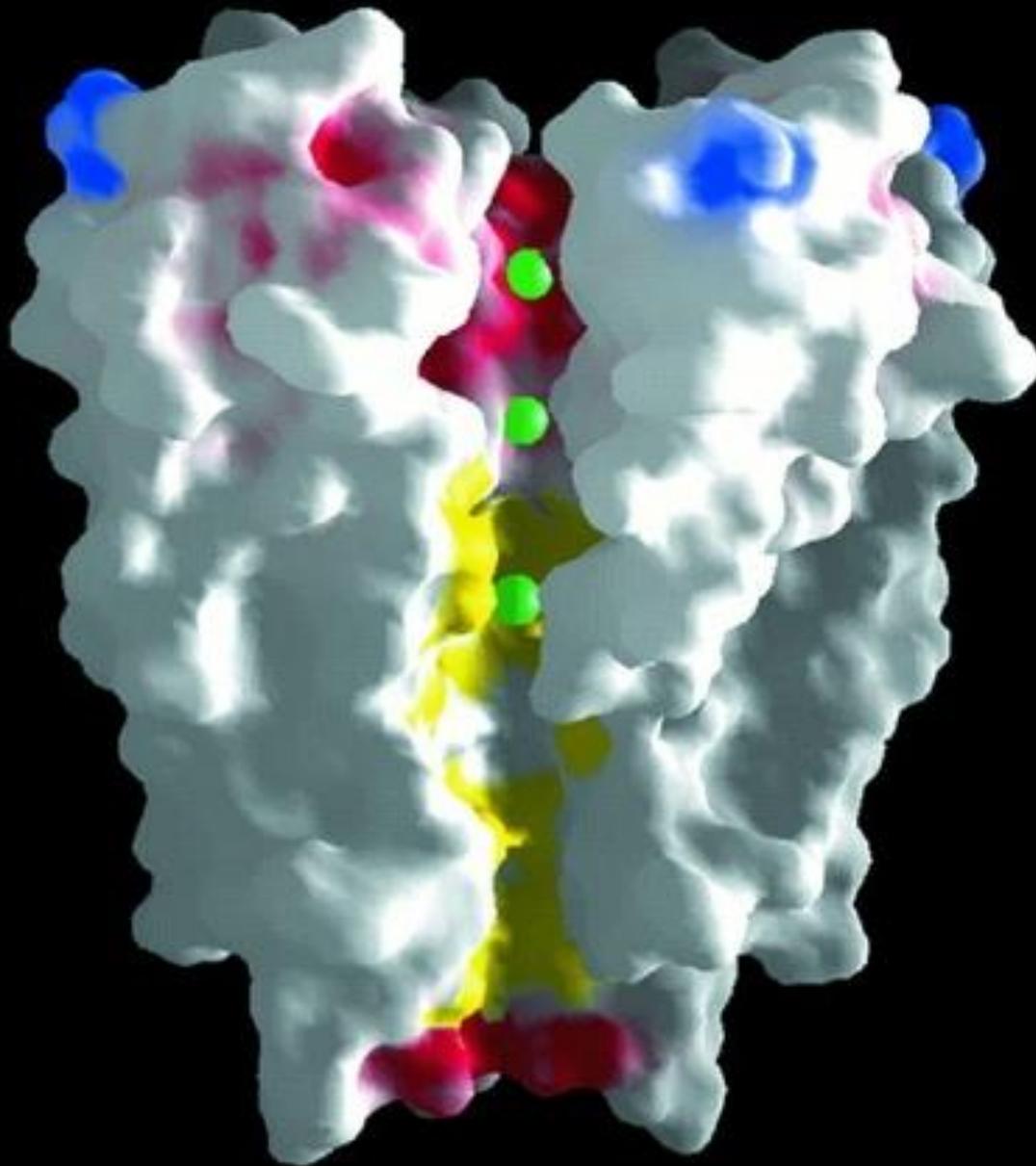
2価以上の陽イオン結合

チャンネルに栓をする

K<sup>+</sup>電流遮断

Mg<sup>2+</sup>  
(1.5 mM) + polyamine +

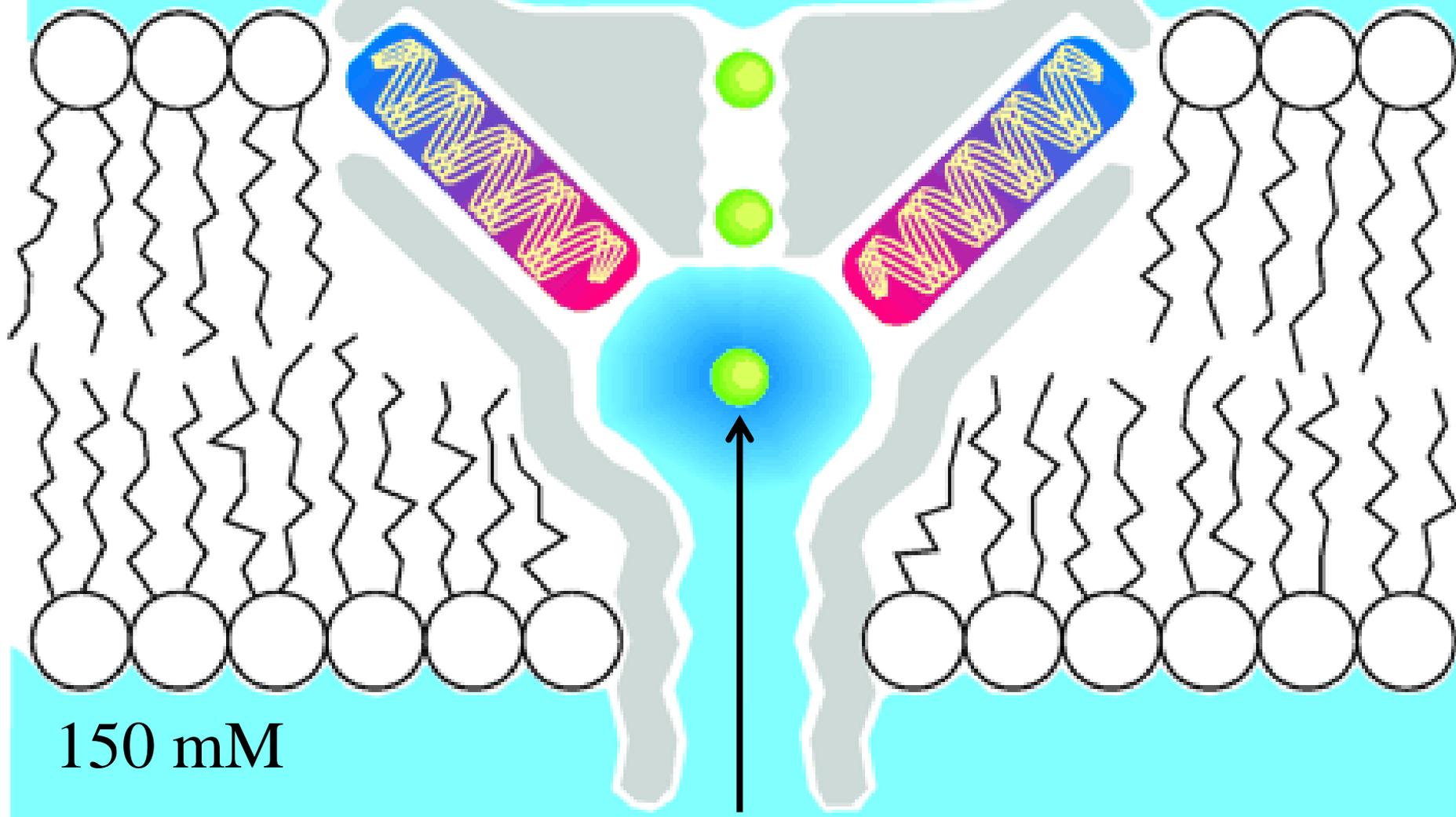
細胞内



$K^+$ は直列に並んで、  
あたかも陽イオン  
同士が玉突きの玉  
のようにして互い  
に反発しながら  
次々と内側から外  
側にむかって流れ  
る。

4 mM

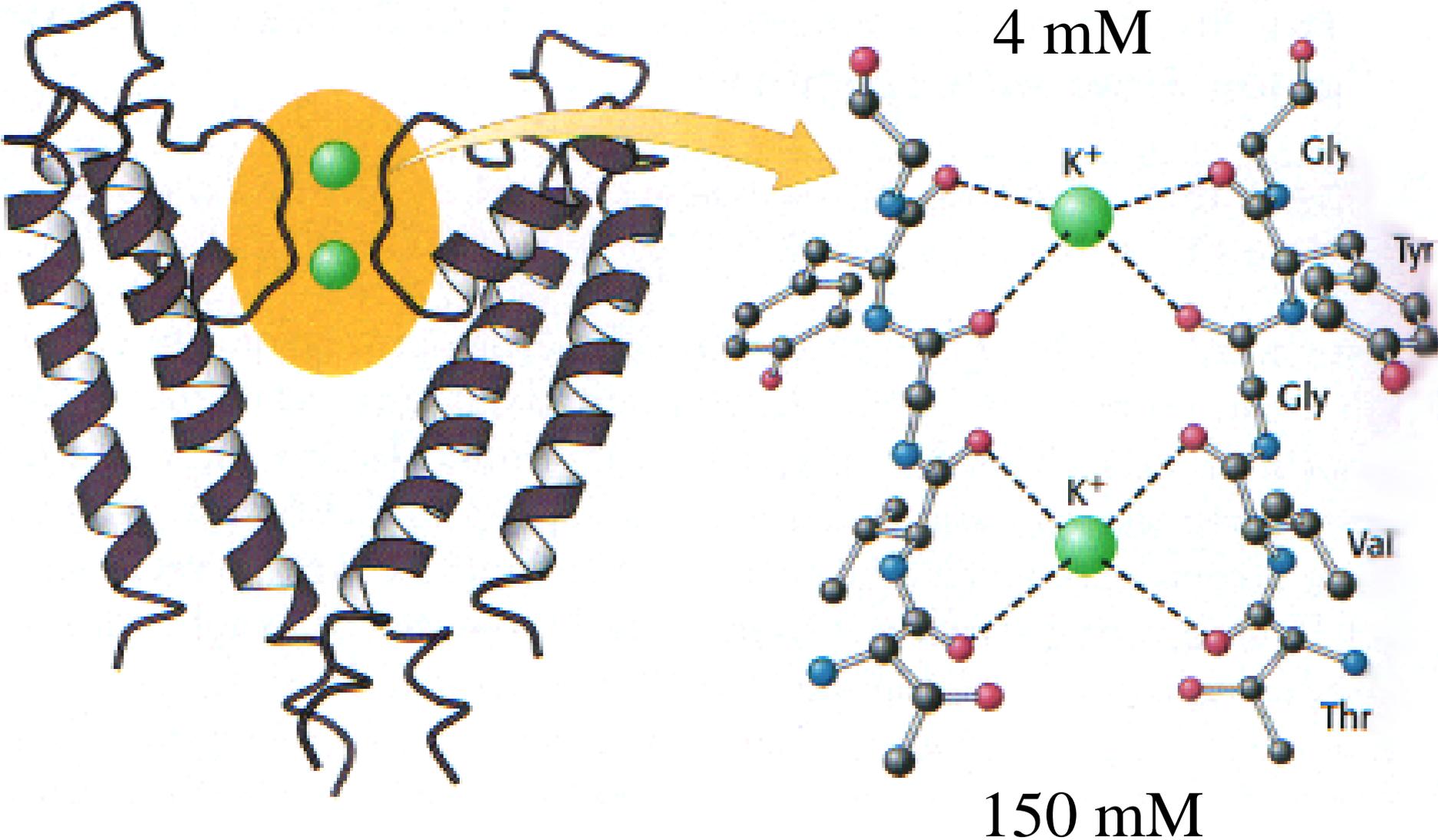
2個の非水和 $K^+$



150 mM

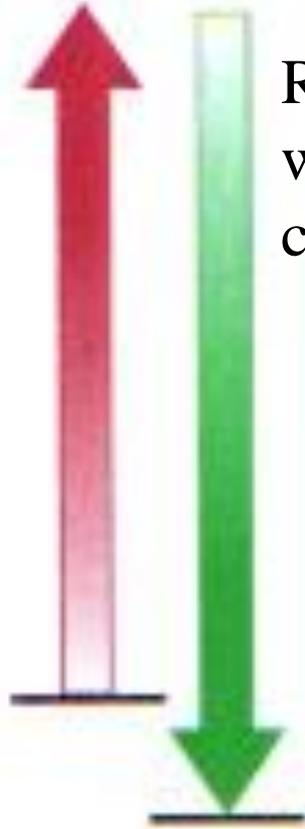
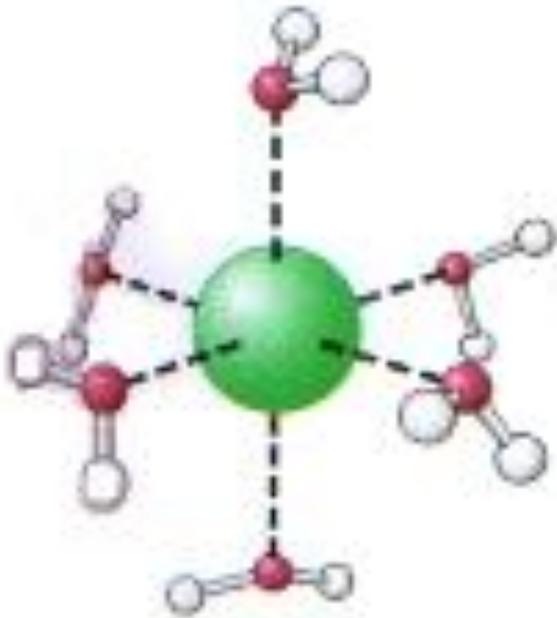
水和 $K^+$

**Selectivity filter of the potassium channel.** Potassium ions interact with the carbonyl groups of the TVGYG sequence of the selectivity filter, located at the 3-Å-diameter pore of the potassium channel. Stryer's Biochemistry 5th Ed., p360



# Energetic basis of potassium ion selectivity.

Desolvation energy



Resolvation within  $\text{K}^+$  channel site



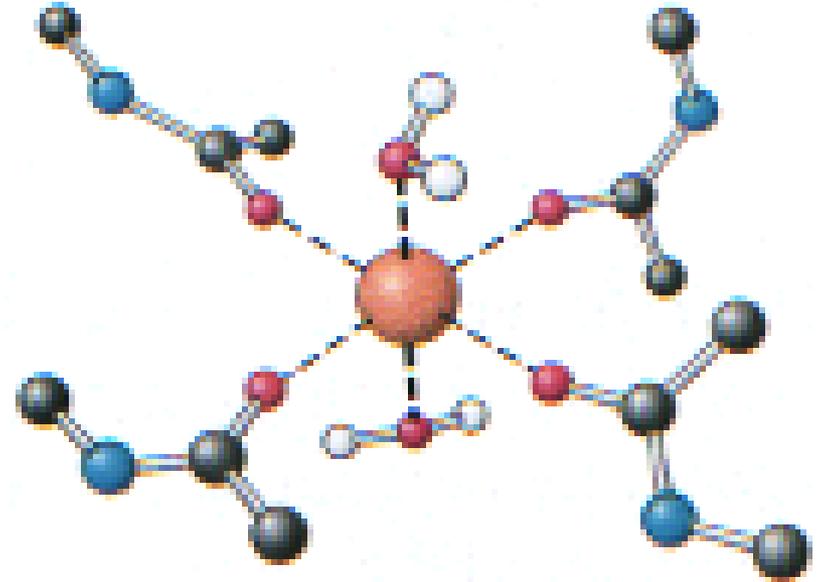
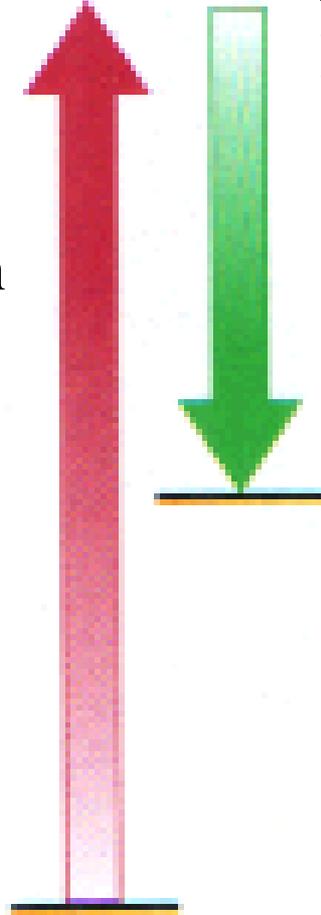
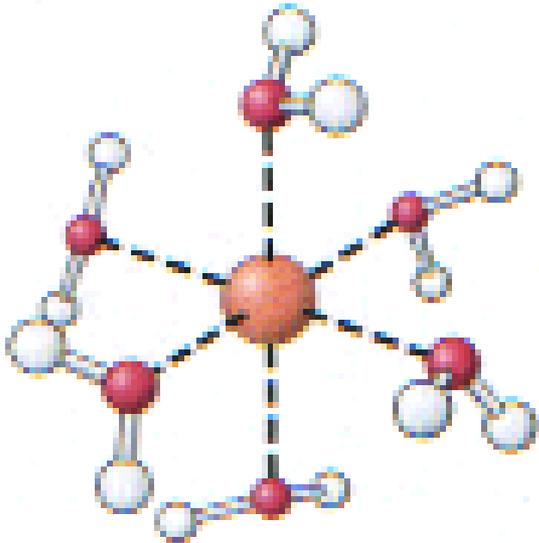
$\text{K}^+$  in  $\text{K}^+$  -channel site

The energy cost of dehydrating a potassium ion is compensated by favorable interactions with the selectivity filter.

# Sodium Energetic basis of ion selectivity.

Resolution within  
 $K^+$  channel site

Desolvation  
energy



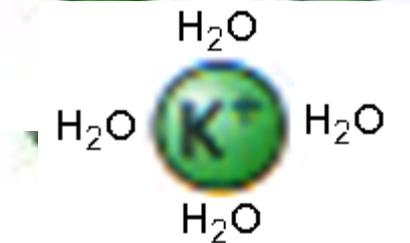
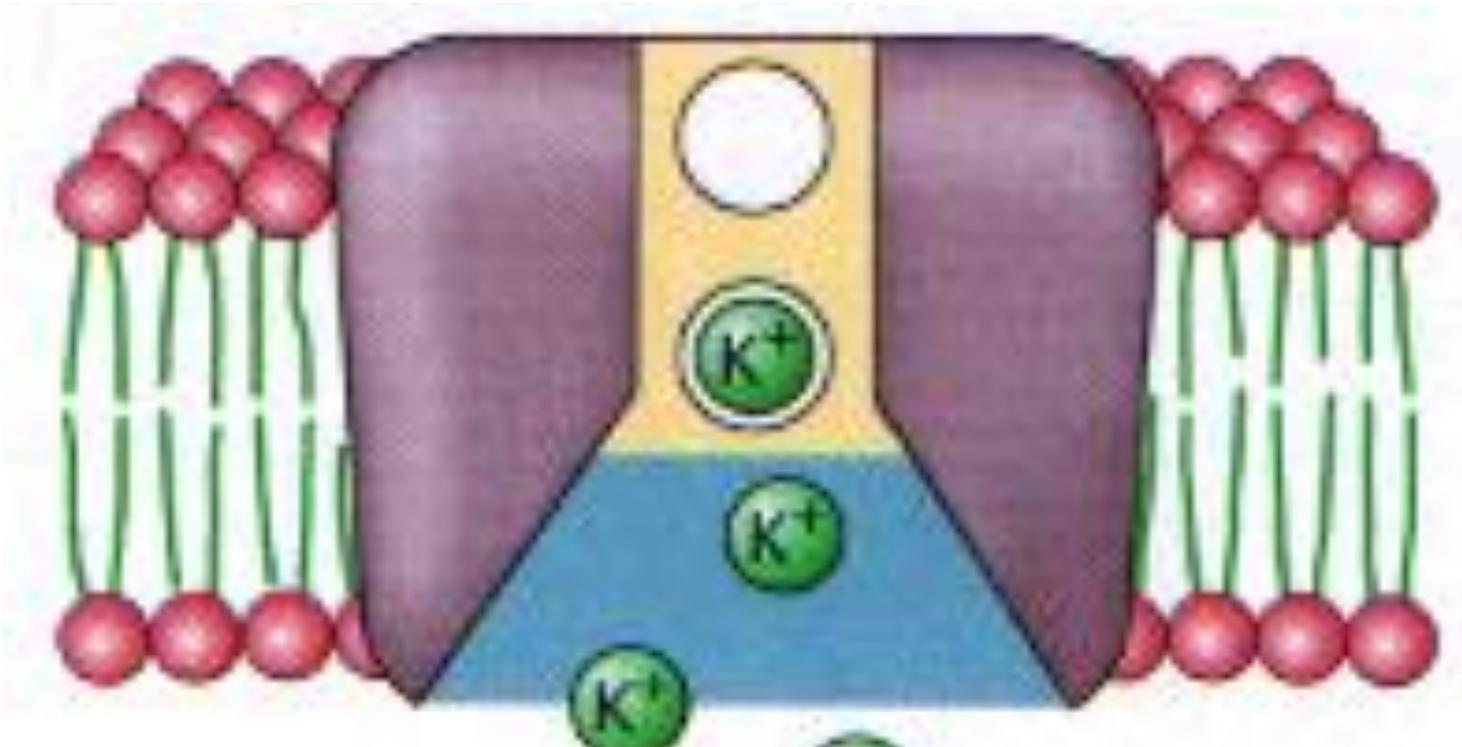
$Na^+$  in  $K^+$ -channel site

Because sodium is too small to interact favorably with the selectivity filter, the free energy of desolvation cannot be compensated and the sodium does not pass through the channel.

**Two-site model for the potassium channel.** The restricted part of the potassium channel has two energetically similar binding sites. The binding of a second potassium ion creates **electrostatic repulsion** to push the first ion out of the channel.

Stryer's Biochemistry 5<sup>th</sup> Ed., p362

カリウムチャネルと低カリウム血症

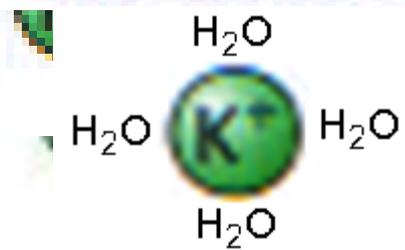
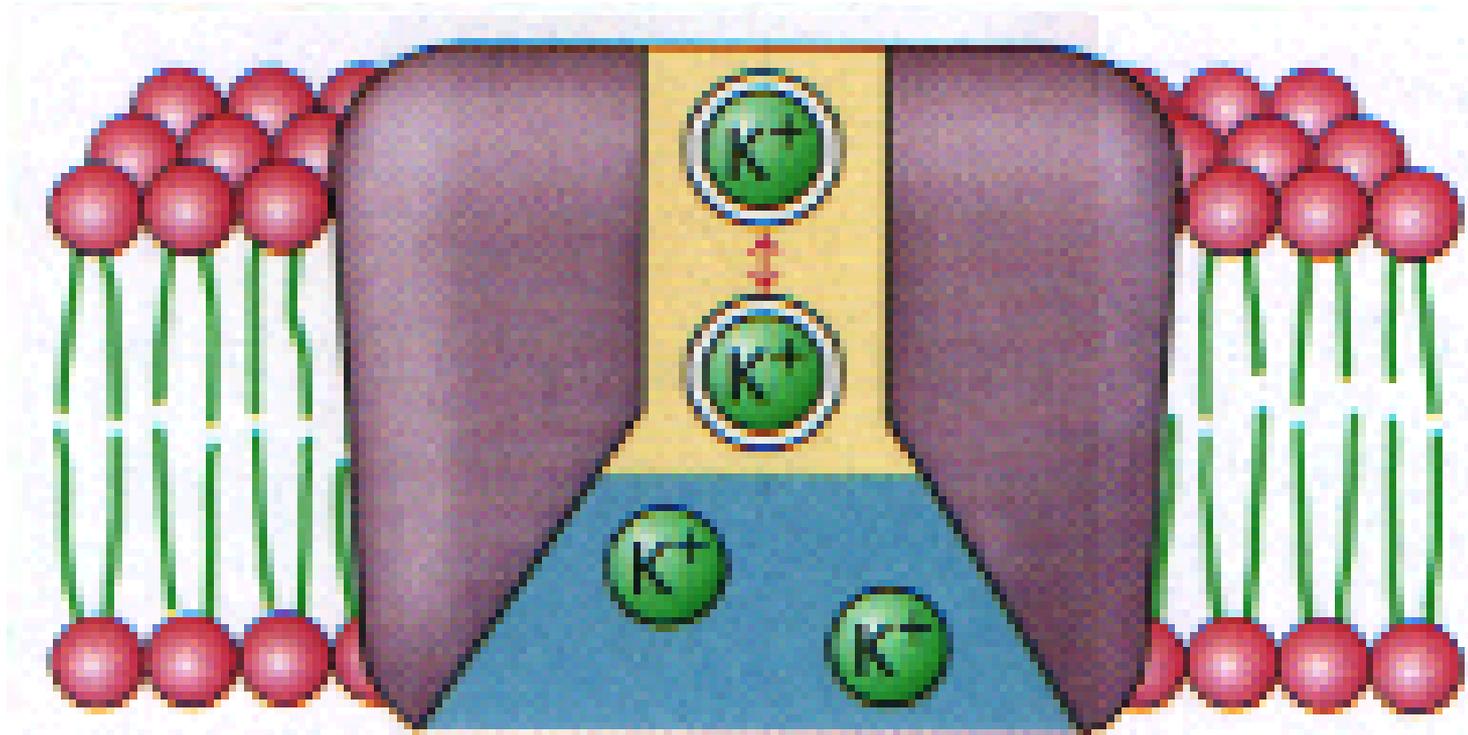


水和K<sup>+</sup>

**Two-site model for the potassium channel.** The restricted part of the potassium channel has two energetically similar binding sites. The binding of a second potassium ion creates **electrostatic repulsion** to push the first ion out of the channel.

Stryer's Biochemistry 5<sup>th</sup> Ed., p362

カリウムチャネルと低カリウム血症

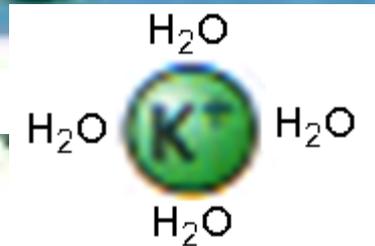
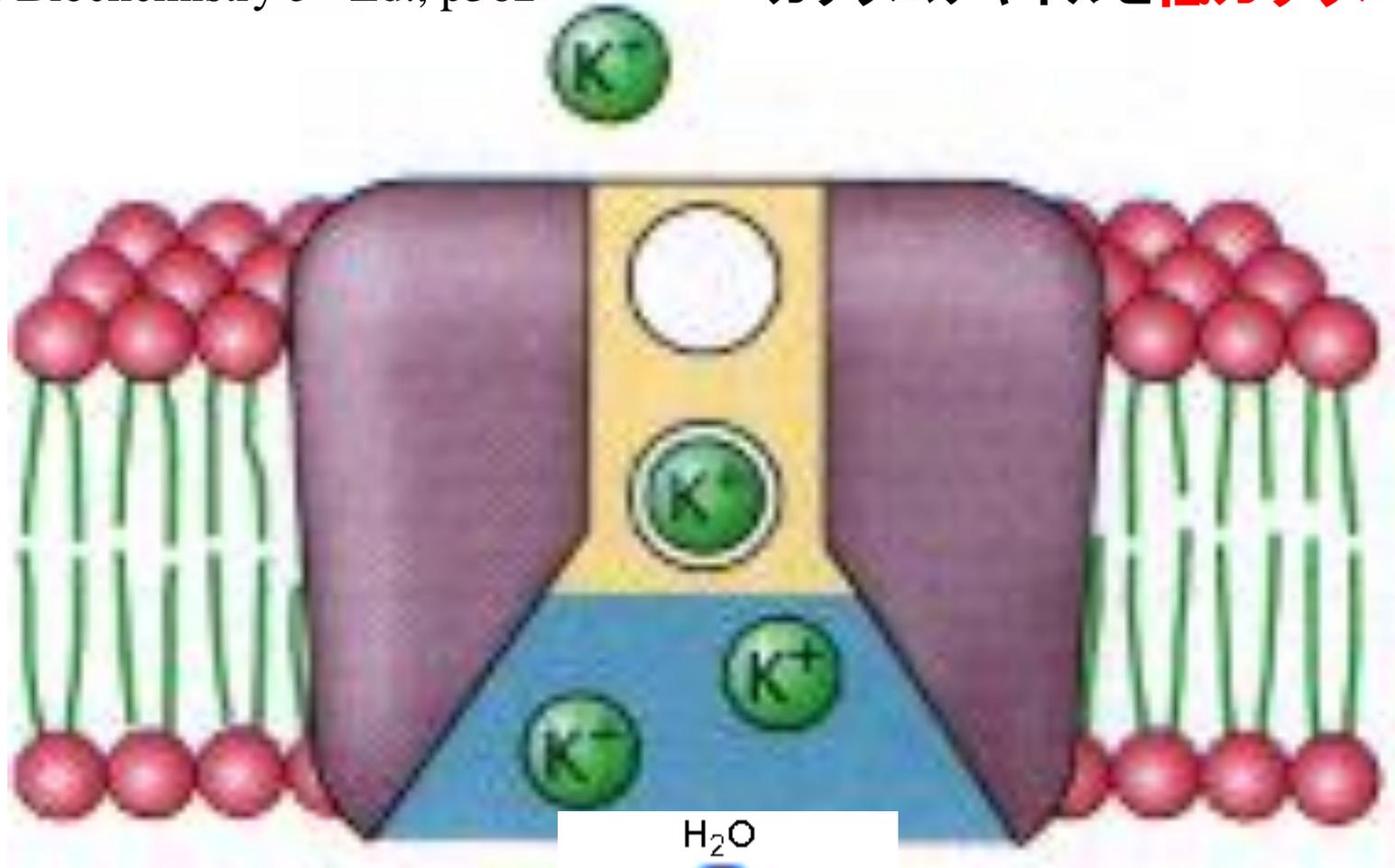


水和K<sup>+</sup>

**Two-site model for the potassium channel.** The restricted part of the potassium channel has two energetically similar binding sites. The binding of a second potassium ion creates **electrostatic repulsion** to push the first ion out of the channel.

Stryer's Biochemistry 5<sup>th</sup> Ed., p362

カリウムチャネルと低カリウム血症



水和K<sup>+</sup>

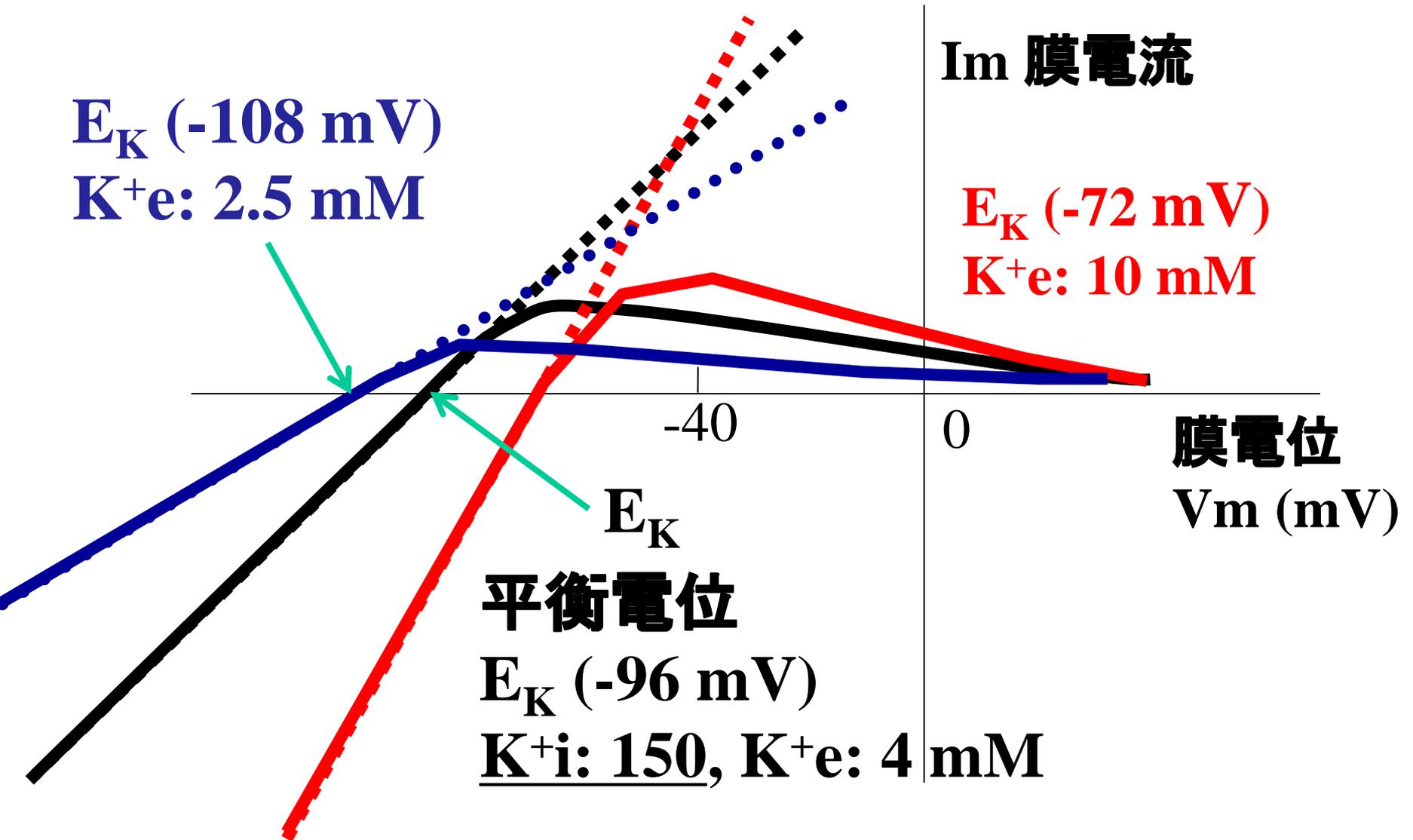
# 静止膜電位 Resting membrane potential

- The membrane potential during diastole
- $K^+$  concentration:  $[K^+]_{out}$ ,  $K_e$
- Hypokalemia **低K血症**; ectopic pacemaker generation due to the decrease in  $g_K$
- **カリウムの2つの効果**  
( $E_K$  vs.  $P_K$  ( $g_K$ ) に対する細胞外(血清)  $K^+$  濃度  $K_e$  の影響を区別せよ。)

Katzung (10<sup>th</sup>) p214; 薬理学入門 p156

# $K^+$ 電流 vs. $K^+e$ & $E_K$

低 $K^+e$ 、低 $P_K$ ；高 $K^+e$ 、高 $P_K$



# カリウムの2つの効果; $E_K$ と $P_K$ ( $g_K$ )

Cf. Two-site model for the potassium channel

- カリウムの電気化学的勾配(カリウムの平衡電位 $E_K$ )で予想される影響だけをもとに, 血漿カリウム濃度 $K_e$ 変化による心筋の活動電位持続時間, ペースメーカー調律, 不整脈に対する影響を考えると, 次々と矛盾が生じてくる.
- 心臓では, 血漿カリウム濃度が膜のカリウム透過性 $P_K$ を変化させる効果がしばしば優位になるためである. 細胞外カリウム濃度を増加させると $P_K$ が増加するという性質(カリウムチャンネルが本来持っている性質)は, 単純な電気化学的勾配 $E_K$ が小さくなることとは独立して働くからである.

細胞外(血清)カリウム濃度 ( $K_e$ )	$K_i$ (mM)	$P_K$	$E_K$ (mV)	膜電位(mV)
非ペースメーカー細胞(固有心筋)				
低: 2.5mM	150	75	-108	-94
正常: 4.0 mM	150	100	-96	-88
高: 10.0mM	150	300	-72	-71
ペースメーカー細胞(洞房結節)				
低: 2.5mM	150	15	-108	-67
正常: 4.0 mM	150	20	-96	-69
高: 10.0mM	150	60	-72	-66

細胞外ナトリウム濃度 $Na_e$ , 細胞内ナトリウム濃度 $Na_i$ と $P_{Na}$ がそれぞれ140mM, 10mM, 1としたときのモデル。

高カリウム血症で実際に観察されることは、活動電位持続時間APDの短縮, T波の増高, 伝導の遅延, ペースメーカー調律の低下, 異所性ペースメーカーによる不整脈発生の抑制である。さらに、洞房結節細胞と比べて、それ以外のペースメーカーや異所性ペースメーカーは血漿カリウム濃度変化の影響を大きく受ける。

# 刺激伝導系(自動能を有するもの) (人名)

上大静脈 \_\_\_\_\_

**洞(房)結節**  
**(ペースメーカー)**  
**100 回/分**

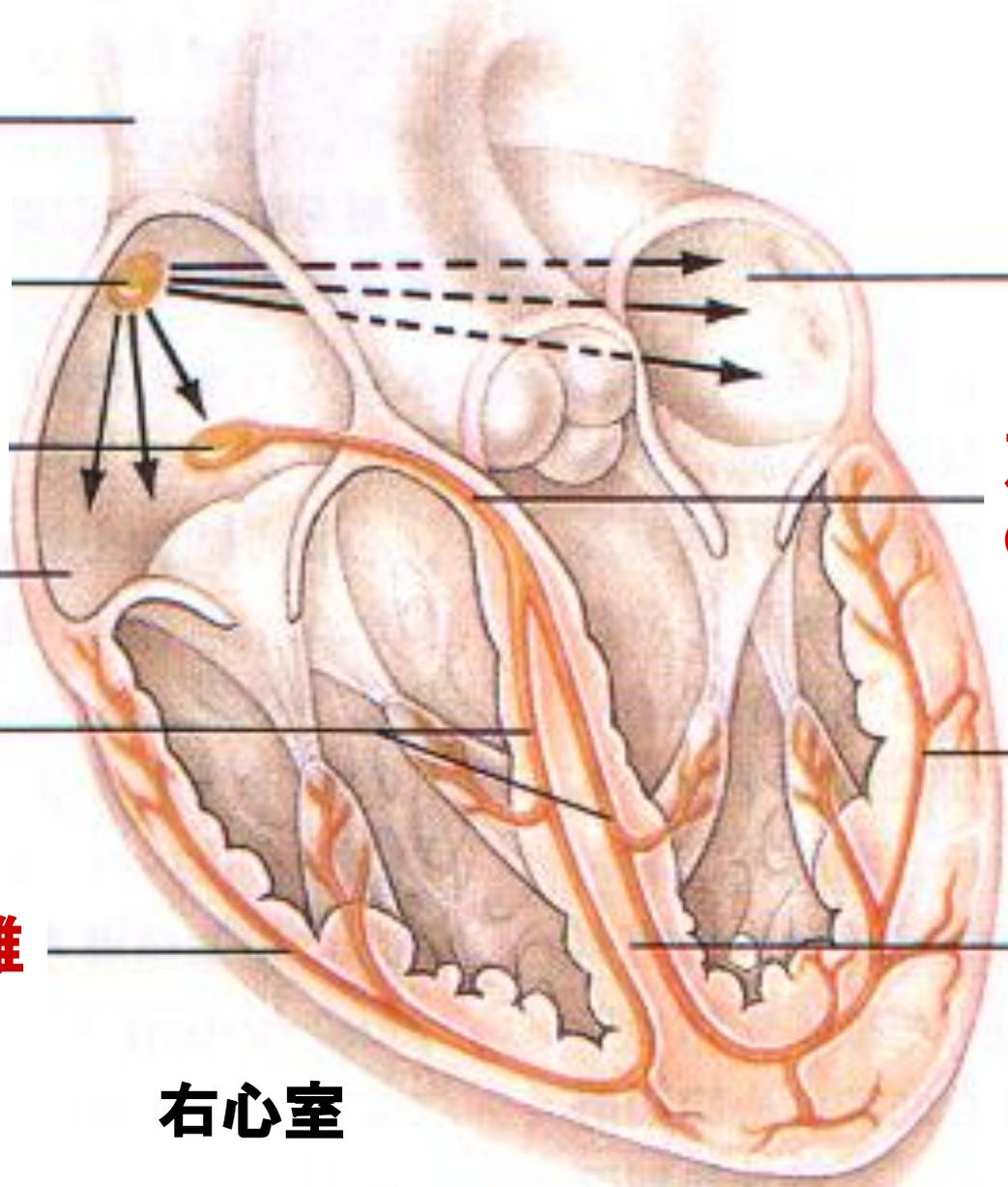
**房室(田原)結節**  
**80 回/分**

右心房 \_\_\_\_\_

**脚**  
**50 回/分**

**プルキンエ線維**  
**40 回/分**

右心室



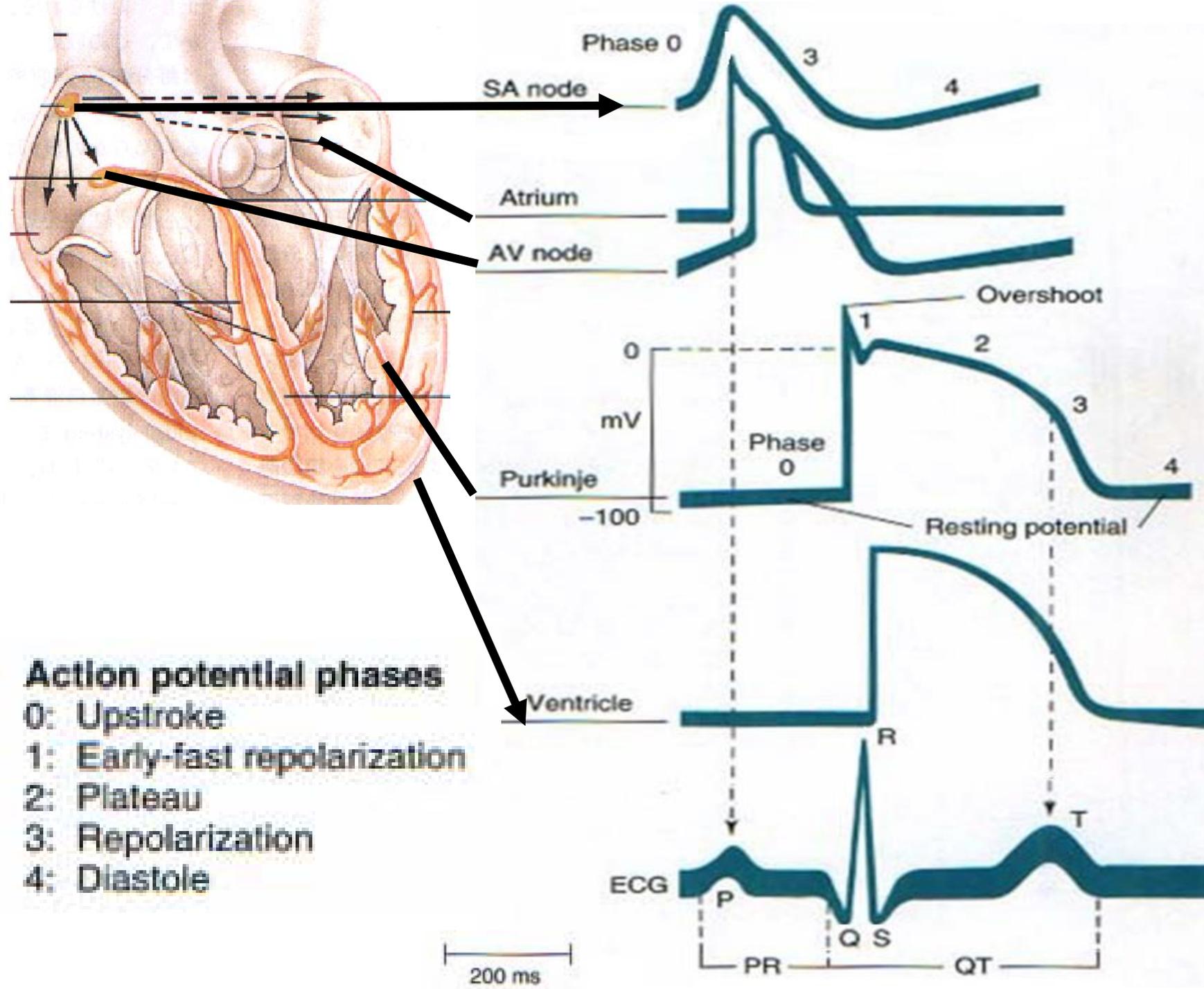
左心房

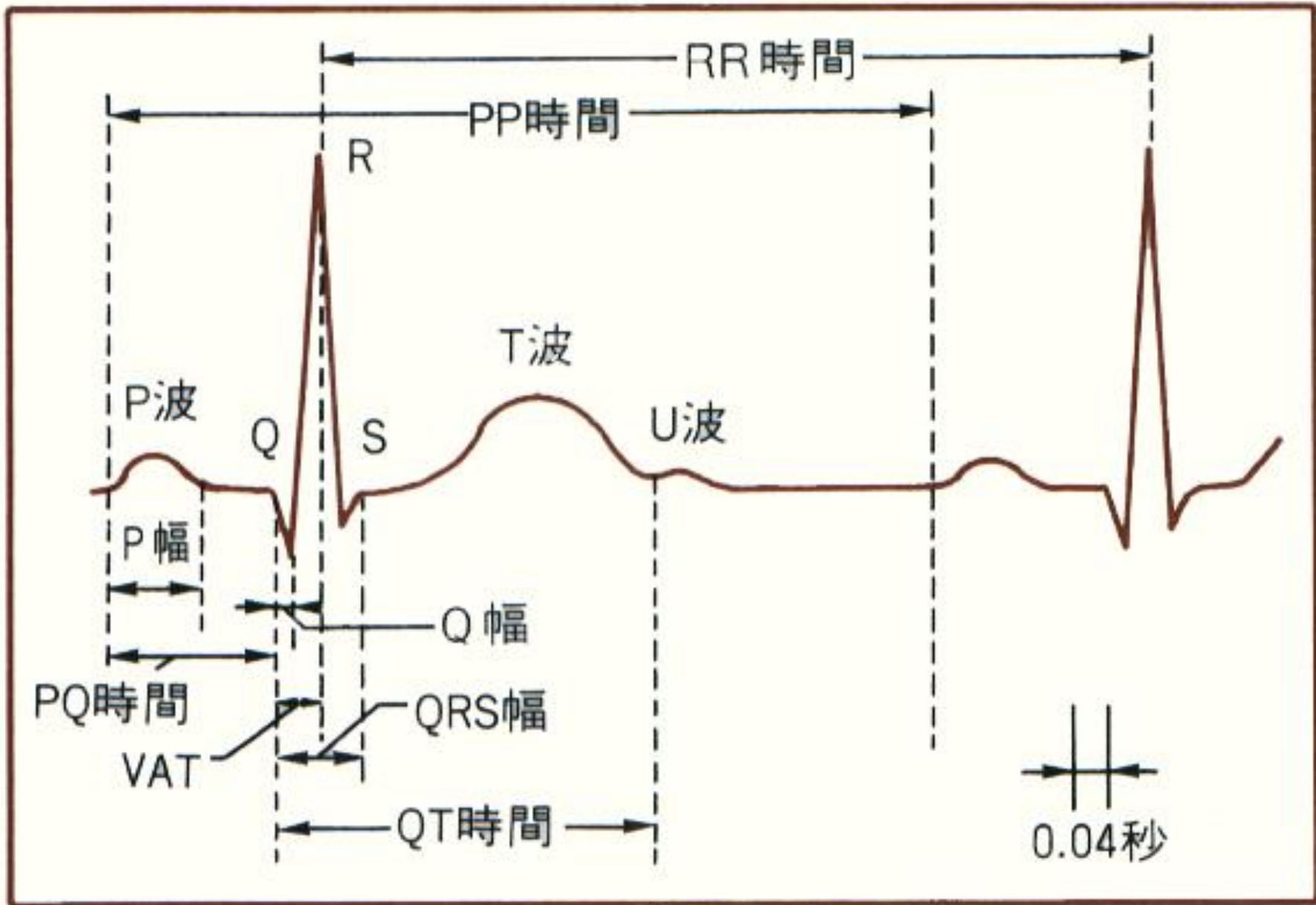
**房室(ヒス)束**  
**60 回/分**

**プルキンエ線維**  
**40 回/分**

心室中隔

左心室





心電図の計測法

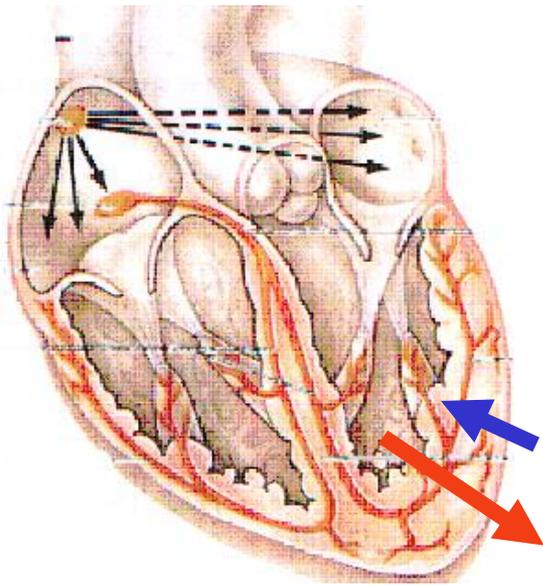
# 声に出して覚える心電図

## 7つのスーパーフレーズで自然に身につく

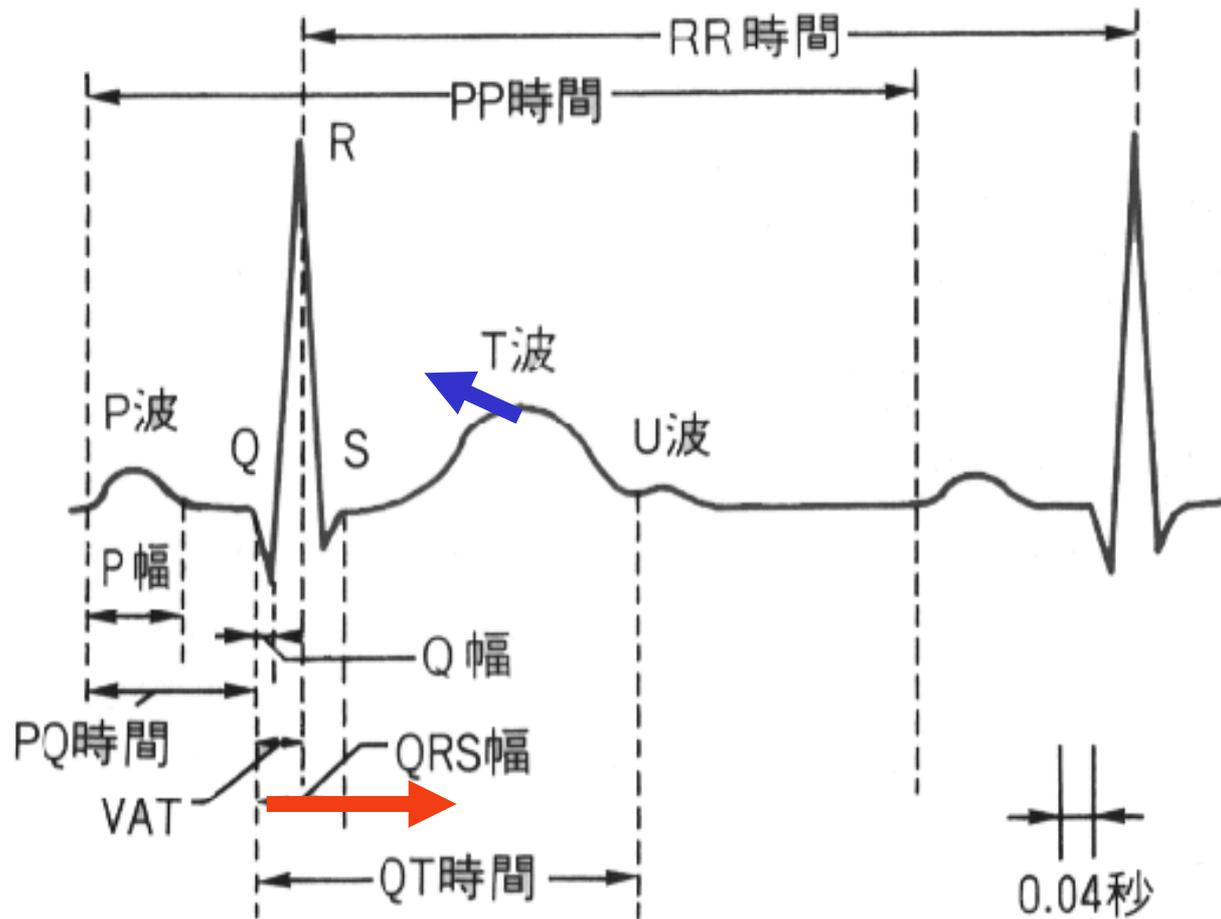
1. リズムはレギュラー、サイナスで、心拍数は異常なし
2. 軸、移行帯に異常なく、
3. P波の形は正常で、PQ間隔異常なし
4. Q波の出現見られずに、幅も高さも異常なし
5. ST上昇、低下もなくて、
6. テン、テン、T波も異常なし
7. QT間隔正常で、異常なU波も見られない

# 刺激伝導系・心室筋興奮/再分極と心電図

どうしてT波は上向きなのか?



●  
電極

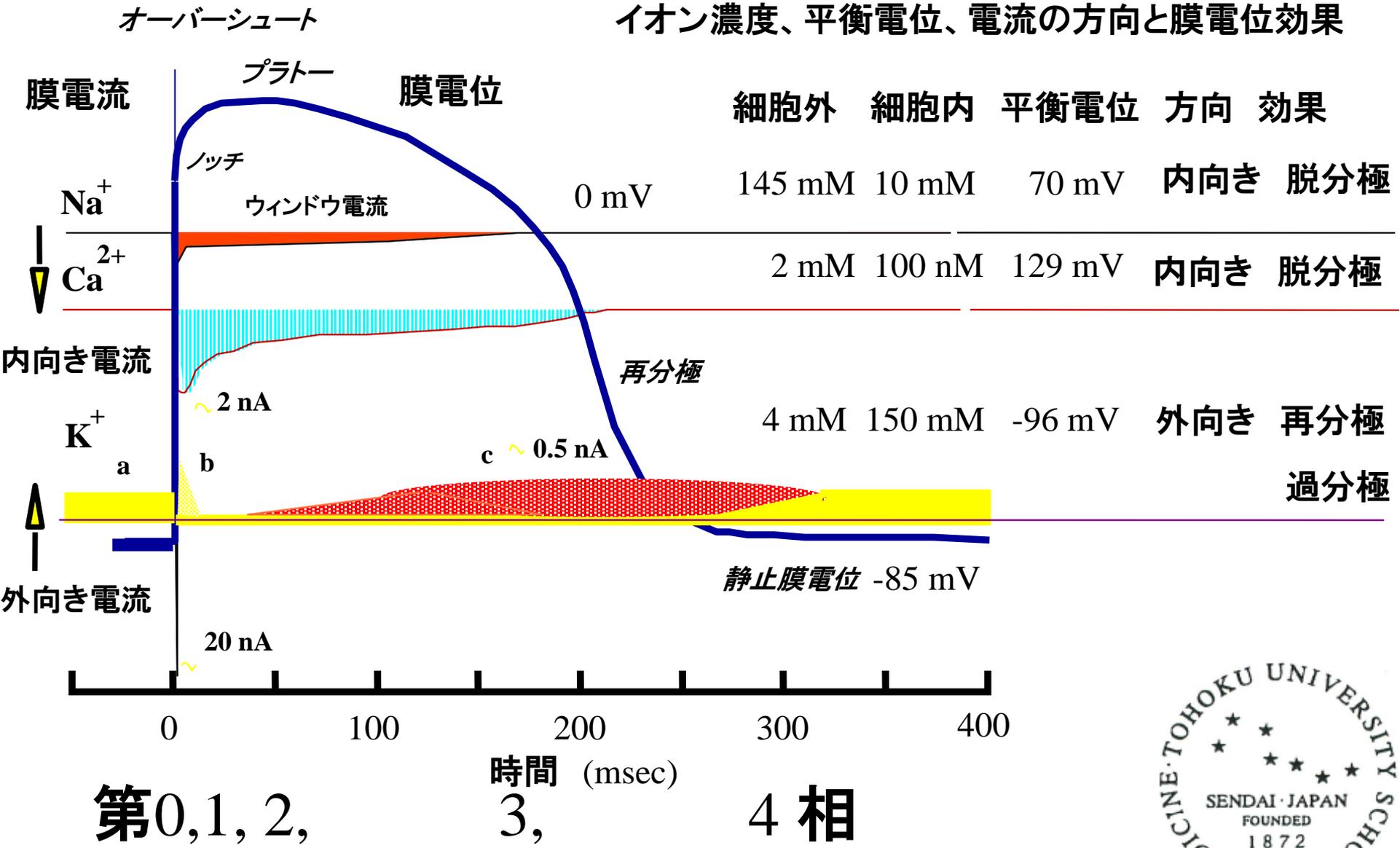


生理学テキスト  
図14-9 参照

興奮は内から外/再分極は外から内

# 心筋の膜電位・膜電流・イオンチャネル概観 図2-5

イオン濃度、平衡電位、電流の方向と膜電位効果



## The active cell membrane 図2-5

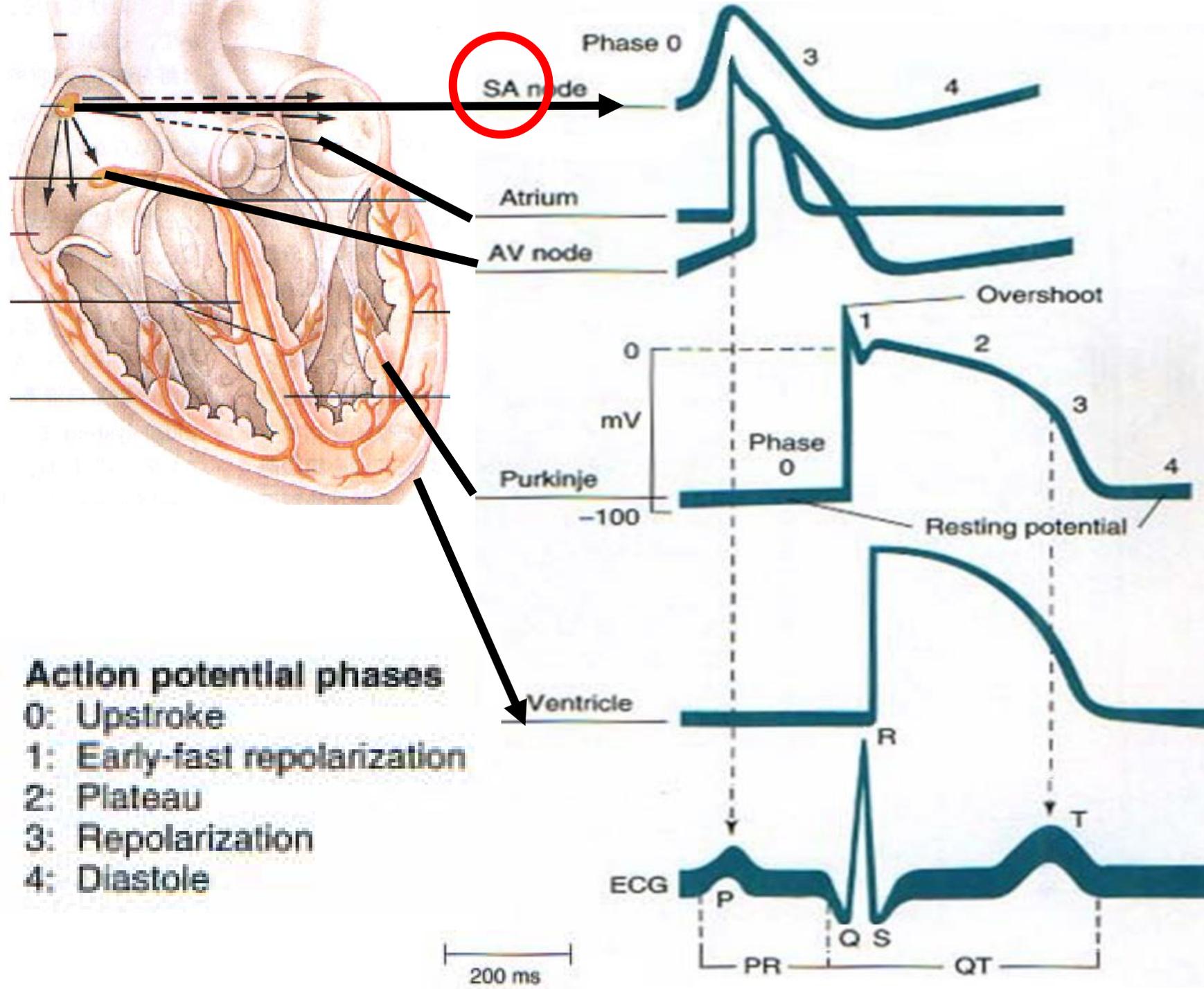
- ①第0相: 膜電位が静止レベルから急激に脱分極して立ち上がる相で、約 $+20\sim 40$  mVの正電位(overshoot)を示す。Na<sup>+</sup>電流の急激な活性化。
- ②第1相: 正電位から急激に下降する相で、Na電流の不活性化(Na<sup>+</sup>電流の減少)とCl<sup>-</sup>の細胞内流入によるものである。一過性外向きK<sup>+</sup>電流(I<sub>to</sub>)の活性化も関与している。
- ③第2相: 膜電位が0 mV付近から緩やかに再分極する時相であり、プラトー相とも呼ばれ、内向きのCa電流の流入や内向き整流性K電流(I<sub>K<sub>ir</sub></sub>)の減少が関与。

# The active cell membrane p.24-8

- ④第3相：膜の再分極が速やかに進み静止電位に戻る相で、主に外向き遅延性整流性K電流（再分極電流 $I_K$ , Herg channel）が活性化される。
- ⑤第4相：静止期に徐々に脱分極する相で、拡張期緩徐脱分極相slow diastolic depolarizationまたは歩調取り電位pacemaker potentialと呼ばれる。固有心筋（心房筋、心室筋）にはない。

Purkinje細胞では過分極で誘発される内向き電流（ $I_h(I_f)$ ）によって形成される。

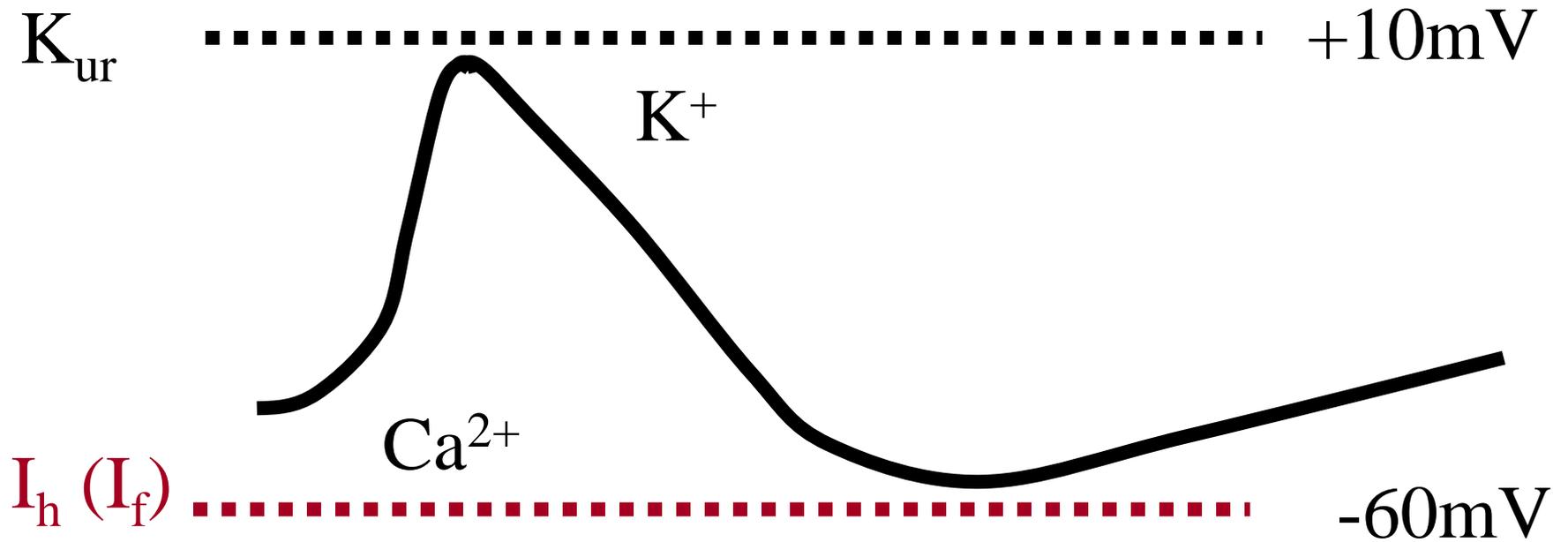
洞結節細胞ではK電流（ $I_K$ ）の脱活性化とCa電流（ $I_{Ca}$ , T型）の活性化、 $I_h$ は、深い静止膜電位を生じさせないため。＜活動電位はL型Caチャネルによる。＞



**Action potential phases**

- 0: Upstroke
- 1: Early-fast repolarization
- 2: Plateau
- 3: Repolarization
- 4: Diastole

# Sinoatrial nodeの電気活動

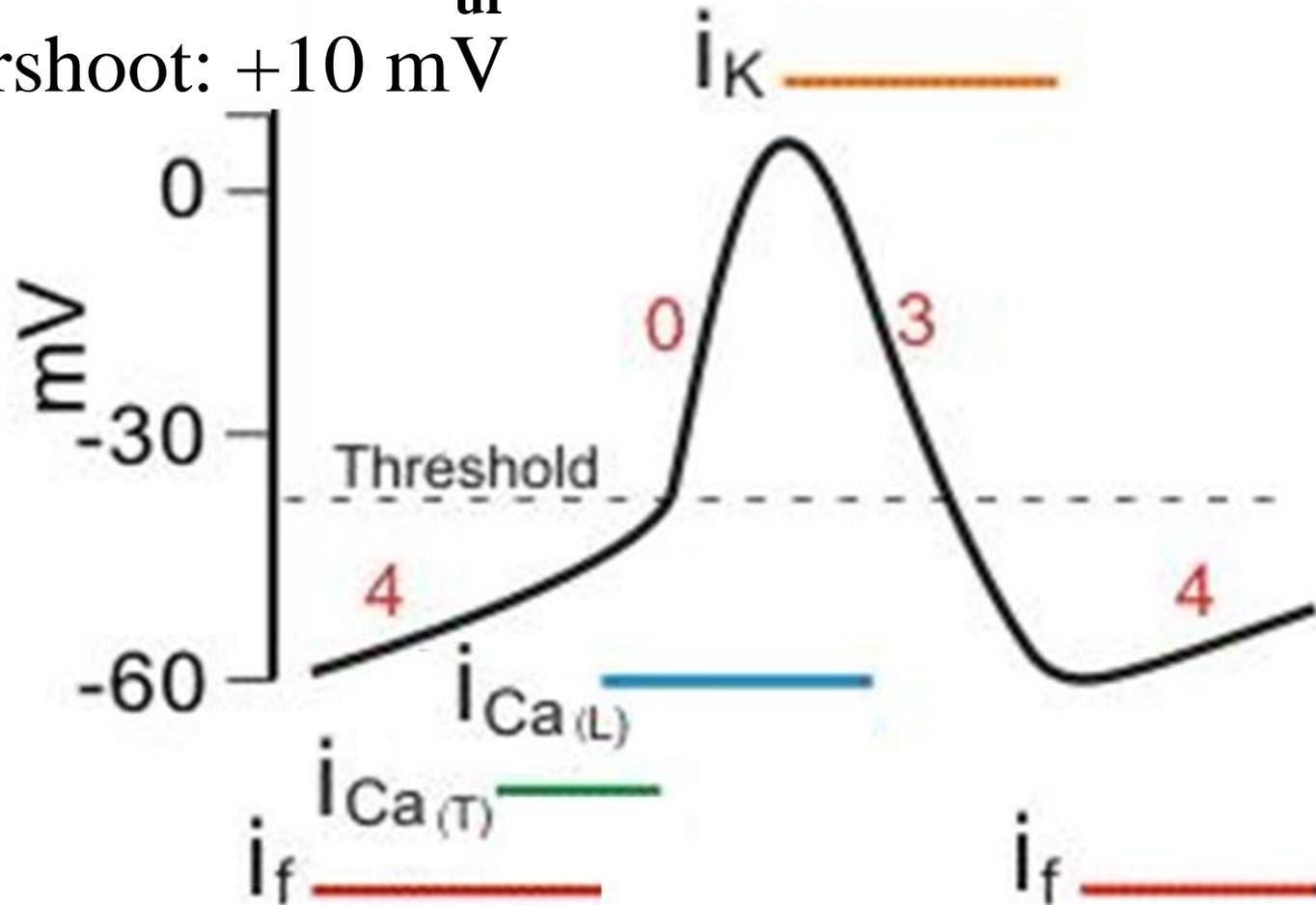


参考資料 平成20年度基礎医学チュートリアルそ班

# Sinoatrial nodeの電気活動

$K_{ur}$

Overshoot: +10 mV



$I_f$  blocker: Bradycardic agent, Zatebradine

参考資料 平成20年度基礎医学チュートリアルそ班

# イオンチャネルの分子薬理学 アンケート課題4)

- SA nodeとventricular cellの活動電位の図を描いて、その違いをイオン電流、チャネルで説明せよ。

参考資料 平成20年度基礎医学チュートリアル  
ルそ班