Farmacie 4-07 30.8.2007 14:35 Str. 178
proLékaře.cz | 13.1.2026

Napäťovo 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 / Přijato: 1. června 2007

SÚHRN

Napäťovo riadené vápnikové kanály: štruktúra, charakteristika a terminológia
Napäťovo 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, štrukturálne a kineticky odlišných vápnikových kanálov. Cieľom tohto review je popísať základné funkčné, farmakologické a štrukturálne vlastnosti napäťovo riadených vápnikových kanálov.
Kľúčové slová: napäťovo 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 regulácii [1]. 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 udržovaná na veľmi nízkej hodnote vďaka proteínovým pumpám [2]. Na zmenu koncentrácie vápenatého iónu v cytozole je citlivá široká škála štafetových proteínov [3, 4]. Účinky Ca^{2+} sú na väčšinu proteínov nepriame a sú sprostredkované radou prevodových proteínov nazývaných Ca^{2+} viažúce proteíny. Okrem všeobecne rozšíreného kalmodulínu (aj v rastlinnej ríši) sú známe napr. troponín C, kalcineurín, parvalbumín [3]. Po naviazaní Ca^{2+} mení kalmodulín svoju konformáciu, a to mu umožňuje interagovať s celou skupinu cieľových proteínov a meniť ich aktivitu [5]. 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. Lucia Veizerová
Katedra farmaceutickej analýzy FaF UK
Odbojárov 10, 832 32, Bratislava, SR
e-mail: veizerova@fpharm.uniba.sk

Farmacie 4-07 30.8.2007 14:35 Str. 179
proLékaře.cz | 13.1.2026

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 udržujú v cytozole veľmi nízku koncentráciu voľných Ca^{2+} (10^{-8} až 10^{-7} mol/l), oproti oveľa vyššej koncentrácii Ca^{2+} v okolí buniek ($1–2.10^{-4}$ 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 napäťovo senzitívnych Ca^{2+} kanálov a receptorovo ovládaných kanálov či sodíkovo vápnikovým výmenníkom a transportom špecifickými vápnik viažúcimi proteínmi [2].

Napäťovo riadené vápnikové kanály – funkčné charakteristiky

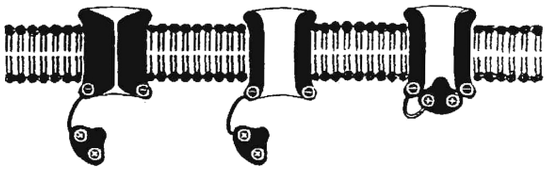
Napäťovo riadené vápnikové kanály predstavujú jeden z hlavných spôsobov vstupu kalcia do buniek [9]. Selektívne prepúšťajú ióny Ca^{2+} v prítomnosti monovalentných katiónov (Na^+ a K^+), ktoré sa v ich okolí nachádzajú v 1000x vyššej koncentrácii. Mechanizmus selektivity nespočíva v selektívnom filtri 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]. Napäťovo 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 napäťovo 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 udržuje 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 počiatočná aktivácia Ca^{2+} kanálov nasledovaná stratou aktivity (inaktiváciou). Inaktivácia kanálu je kľúčový mechanizmus, ktorý umožnuje 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 napäťovo 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 ß 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 kalmodulínu s kanálom [21].

Tretím konformačným stavom kanálu je zatvorený



Obr. 1. Tri základné stavy napäťovo riadených vápnikových kanálov

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

Typy vápnikových kanálov

Kanály tvoria skupinu heteromérnych proteínov, ktorá je súčasťou skupiny napäťovo riadených kanálov zahrňujúcej sodíkové a draslíkové kanály [23, 24]. Až doposiaľ bolo popísaných 6 tried (L-, T-, N-, P-, Q-, R-typ) napäťovo 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 mebráne. 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 ~ -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

Farmacie 4-07 30.8.2007 14:35 Str. 180
proLékaře.cz | 13.1.2026

Tab. 1. Elektrofyziologická klasifikácia a charakteristika napäťovo riadených vápnikových kanálov

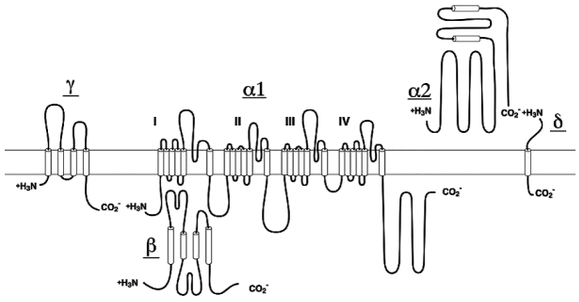
	T-typ	N-typ	L-typ	P/Q-typ	R-typ
kategória	LVA	HVA	HVA	HVA	HVA
aktivačný prah (mV)	-70	-20	-30 ~ -10	-60	-40
výskyt	Mozog, srdce, vaječníky, pečeň, obličky, srdce	neuróny	Srdce, neuróny, hladká svalovina ciev, endokrinné bunky	Neuróny, srdce, pankreas, pituitary	Neuróny, srdce, semenníky, pituitary
antagonisti	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 mV [12]. L-typ kanál (long lasting channel) je hojne zastúpený v kardiovaskulárnom systéme a endokrinných bunkách [13], zatiaľ čo N, P/Q a R-typ sú spájané predovšetkým s neuronálnymi funkciami, kde sprostredkúvavajú vstup Ca^{2+} do dendritov buniek [26].

Štruktúra napäťovo riadených vápnikových kanálov

Napäťovo riadené Ca^{2+} kanály sú charakterizované ako komplex proteínov pozostávajúci zo štyroch alebo piatich podjednotiek, kódovaných mnohými génmi [27]. Ca^{2+} kanál pozostáva z centrálnej, pór tvoriacej α_1 subjednotky, ktorá vyjadruje hlavné biofyzikálne a farmakologické rysy príslušného kanálu. Táto subjednotka je funkčne



Obr. 2. Podjednotky napäťovo riadených Ca^{2+} kanálov [11]

stabilizovaná v hetero–oligomérnom komplexe prostredníctvom pomocných podjednotiek α_2, ß, γ a δ (obr. 2), ktoré riadia expresiu kanálového proteínu a jeho inkorporáciu do membrány, ovplyvňujú väzbu liečiva a otváracie vlastnosti α_1 [28]. Aj keď pomocné jednotky sú významné, principiálne rozdiely medzi kalciovými kanálmi pochádzajú práve z rozdielu v α_1 podjednotke [9, 25]. Doposiaľ bolo popísaných desať α_1, päť ß, štyri $\alpha_2\delta$ (α_2 a δ sú kódované rovnakým génom) a osem γ podjednotiek [29].

α_1 podjednotka

α_1 podjednotka je najväčšou podjednotkou a nesie všetky funkčné prvky kanálu, t.j. Ca^{2+} pór, selektívny filter, napäťový senzor ako i väzbové miesta pre ligandy [30].

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 napäťový 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 Gßγ prvky G-proteínu, jednak i kontaktné miesto s ß-podjednotkou Ca^{2+} 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 zbytok, ktorý v 3D usporiadaní kanálu tvorí časť kanálového póru (P-oblasť). V strede tohto póru sa nachádza väzbové miesto pre Ca^{2+} ióny. Ión Ca^{2+} sa dostane do bunky vtedy, keď sa ďalší ión Ca^{2+} viaže na pór. Podjednotky α_1 v P/Q, N a R-type kanálov, zodpovedné za iniciáciu synaptickej transmisie, majú väčšiu intracelulárnu slučku spájajúcu doménu II a III, ktorá obsahuje interakčné miesto pre SNARE proteíny zodpovedné za exocytózu [28].

γ-podjednotka

Podjednotka γ je extracelulárny, vysoko glykozylovaný proteín, o ktorom sa predpokladá, že zosiľuje vtok Ca^{2+} do P-oblasti. Výskyt γ podjednotky bol spočiatku spájaný s kostrovým svalom [32]. Neskôr však bola dokázaná prítomnosť neuronálnej γ podjednotky [33]. Doposiaľ bolo objavených 8 γ podjednotiek (γ_1- γ_8). γ_1 sa nachádza v kostrovom svale, γ_2 a γ_3 sú súčasťou P/Q- a N- kanálov. Ostatné typy, t.j. γ_4- γ_8 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 napäťovo riadeným Ca^{2+} kanálom sa nachádza v prvej polovici γ podjednotky. γ podjednotka

proLékaře.cz | 13.1.2026

nie je schopná asociovať s Ca^{2+} kanálom v neprítomnosti α_1 podjednotky [34]. Na rozdiel od ß podjednotky, ktorá môže byť asociovaná s rôznymi typmi α_1 podjednotiek, tvorba heteromérnych 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 napäťovo riadených Ca^{2+} kanálov. Jej hlavná funkcia spočíva v modulácii biofyzikálnych vlastností kanálu [28].

ß-podjednotka

Podjednotka ß 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 cytozolická [28]. $ß_{1b}$ izoforma a potkania $ß_{2a}$ izoforma môžu byť asociované s plazmatickou membránou nezávisle od α_1 podjednotky vďaka prítomnosti kyslých motívov v proteíne [35]. Štyri rozdielne gény kódujú ß podjednotky ($ß_1$–$ß_4$). Všetky štyri gény su exprimované v mozgu. Izoforma $ß_1$ podjednotky – $ß_{1a}$ je komponentou napäťovo riadených kanálov kostrového svalu [36]. Popri ich expresii v mozgu vykazuje každá ß podjednotka rozdielnu expresiu v mnohých iných tkanivách ($ß_2$ v srdci, pľúcach, trachei, aorte a $ß_3$ v hladkom svale, trachei, pľúcach a aorte). Podjednotka ß sa skladá z 5 domén. S α_1 podjednotkou sa spája pomocou tzv. Alpha Interaction domain (AID) v α_1 podjednotke [37] a korešpondujúcou Beta Interaction Domain (BID) v ß podjednotke [38]. ß 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 srdci [41]. 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 membrány [42]. 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 proteínom [43]. Doposiaľ nebola dokázaná interakcia $\alpha_2\delta$ podjednotky s ß a γ podjednotkou [28]. $\alpha_2\delta$ podjednotka je zodpovedná za zvýšený vtok iónov α_1 podjednotkou a za zvýšenú kinetiku aktivácie a inaktivácie Ca^{2+} kanálov [44].

Názvoslovie napäťovo riadených Ca^{2+} kanálov

Okrem alfabetickej (L-, T-, N-, P-, Q-, R-typ) a elektrofyziologickej (HVA, LVA kanály) klasifikácie je možné zatriediť napäťovo 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 napäťovo riadených vápnikových kanálov podľa α1 podjednotky 11)

Kanál	Typ α_1 podjednotky	Trieda
$Ca_v1.1$	α_{1S}	L-typ
$Ca_v1.2$	α_{1C}	L-typ
$Ca_v1.3$	α_{1D}	L-typ
$Ca_v1.4$	α_{1F}	L-typ
$Ca_v2.1$	α_{1A}	P/Q-typ
$Ca_v2.2$	α_{1B}	N-typ
$Ca_v2.3$	α_{1E}	R-typ
$Ca_v3.1$	α_{1G}	T-typ
$Ca_v3.2$	α_{1III}	T-typ
$Ca_v3.3$	α_{1II}	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 štrukturálne charakteristiky jednotlivých kanálov [46]. Kalciové kanály boli nazvané podľa chemického symbolu permeujúceho iónu (Ca). Keďže sú napäťovo riadené, v názve sa nachádza písmeno v (voltage). Čísla 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 ($Ca_v1.1$ až $Ca_v1.4$) zodpovedá vysokovoltážnemu L-typu. Zahŕňa kanály s α_{1S}, α_{1C}, α_{1D} a α_{1F} podjednotkou.

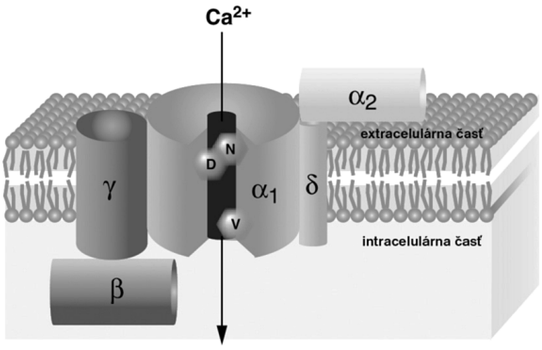
Ca_v2 skupina ($Ca_v2.1$ až $Ca_v2.3$) zahŕňa kanály obsahujúce α_{1A}, α_{1B} a α_{1E} podjednotky a zodpovedá P/Q-, R- a N-typu kanálov.

Kanály obsahujúce α_{1G}, α_{II} a α_{III} podjednotky patria do skupiny Ca_v3 ($Ca_v3.1.$ až $Ca_v3.3$) 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 vzťah [47]. Napr. väzba liečiva na dihydropyridínovom mieste zväčšuje afinitu diltiazemu na benzotiazepínovom 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

Farmacie 4-07 30.8.2007 14:35 Str. 182
proLékaře.cz | 13.1.2026



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 IIIS5, IIIS6 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 dihydropyridínovým blokátorom, ale je selektívne blokovaná peptidickými toxínmi z hadov a morských slimákov [49]. $Ca_v2.1$ kanál je blokovaný ω-agatoxínom IVA z pavúčieho jedu, $Ca_v2.2$w-conotoxínom GVIA z jedu morských slimákov [50, 51].

$Ca_v2.3$ kanály sú blokované syntetickým peptidickým toxínom SNX-482 odvodeného od jedu tarantule. Tieto peptidické toxíny sú potenciálnymi blokátormi synaptickej transmisie.

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 afinitou [52]. Vývoj tejto skupiny blokátorov by mohol bol užitočný pre terapiu a detailnejšiu analýzu ich úloh v organizme [12].

Práca bola realizovaná v rámci grantového projektu 1/4298/07 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. Biolog., 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-Zsilavecz, 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.