

## 磷脂酶 C 信号通路与 M 通道调控

刘伯一, 贾占峰, 张海林\*

(河北医科大学基础医学院药理学教研室, 石家庄 050017)

[摘要] M 型通道作为一种外向型电压依赖型钾通道, 在调节神经系统兴奋性方面发挥着重要作用。M 通道的功能受到体内多种因素的调节, 其功能失常往往导致神经系统疾病。自 M 电流被发现后的 20 多年时间里, 人们对其调节机制进行了大量深入细致的研究。磷脂酶 C 信号转导通路目前被认为在 M 通道的调控过程中发挥了重要作用。因此本文将对这一信号通路中各个环节对 M 通道的调节作用及目前一些最新的研究进展进行综述。

[关键词] 磷脂酶 C 信号通路; M 通道; PIP<sub>2</sub>; Ca<sup>2+</sup>; PKC

[中图分类号] R 338.8 [文献标识码] A [文章编号] 0258-879X(2006)10-1138-04

### Phospholipase C signaling pathway and M channel modulation

LIU Bo-yi, JIA Zhan-feng, ZHANG Hai-lin\* (Department of Pharmacology, Basic Medical School, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

[ABSTRACT] As an outward, voltage-dependent potassium channel, M type channel is crucial in the regulation of neuronal excitability; it is modulated by a variety of factors *in vivo* and its dysfunction often results in neuronal system diseases. Great efforts have been made to elucidate the mechanism underlying M channel modulation since its discovery decades ago. It is generally accepted that the Phospholipase C (PLC) signaling pathway plays a significant role in the M channel modulation. This review highlights the relationship between PLC signaling pathway and M channel modulation, as well as some recent progresses in the research of this field.

[KEY WORDS] PLC signaling pathway; M channel; PIP<sub>2</sub>; Ca<sup>2+</sup>; PKC

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(10): 1138-1141]

M 电流由 Brown 及 Adams 于 1980 年首次在牛蛙的颈上交感神经元中发现<sup>[1]</sup>。由于此电流能被 M 型胆碱受体激动后抑制, 因此得名“M 电流”。M 电流在细胞膜电位去极化到 -60 mV 左右开始被激活, 是一种具有电压及时间依赖性、慢激活、慢去活、非失活的外向钾离子电流<sup>[2]</sup>。介导 M 电流的通道称为 M 通道。M 通道在众多类型细胞与组织中有广泛分布, 其中包括交感神经节、背根神经节、海马组织以及其他一些中枢神经细胞, 等等<sup>[3-5]</sup>。由于在卵母细胞以及 CHO 细胞中外源表达的 KCNQ2/3 电流与 M 电流在电压依赖性、通道动力学、药理学以及调节机制上非常相似, 而且在具有 M 通道电流的细胞上也相应发现有 KCNQ2、KCNQ3 基因的表达<sup>[6]</sup>。据此, KCNQ2/3 异二聚体被认为是构成 M 通道的分子基础<sup>[7]</sup>。

M 电流与可兴奋细胞的兴奋性密切相关。在神经细胞中, M 电流能起到稳定细胞膜静息电位, 减少去极化, 造成超极化的作用<sup>[8]</sup>。当 M 电流被抑制后, 细胞膜易发生去极化, 使细胞容易爆发动作电位<sup>[9]</sup>。由于 M 电流可接受众多神经递质与激素的调节, 因此 M 电流在调节神经系统兴奋性的过程中具有重要作用。M 通道功能障碍往往与某些神经系统疾病密切相关, 其中包括癫痫、良性家族性新生儿惊厥症 (BFNCs)、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease) 等疾病<sup>[10, 11]</sup>。

虽然自 M 电流被发现后的 20 多年时间里, 人们对其调节机制进行了大量研究, 但其神秘面纱始终未能完全揭开。

在研究过程中, 一个共同的发现就是许多与 G<sub>q/11</sub> 蛋白偶联的受体激活后, 能通过磷脂酶 C (PLC) 信号通路引起 M 电流的抑制, 其中这些受体包括 H<sub>1</sub>、BK<sub>2</sub>、P<sub>2</sub> Y、angiotensin 受体<sup>[12-15]</sup>, 等等。迄今为止, PLC 信号通路中的许多信号分子已经被证实参与了 M 电流的调节过程。由于与 G<sub>q/11</sub> 偶联的受体类型众多, 因此目前对 PLC 信号通路与 M 电流调节的研究是神经科学领域的研究热点之一。本文将就 PLC 信号通路中各个环节对 M 电流的调控作用进行介绍。

### 1 G 蛋白与 PLC

根据目前研究证据显示, 由受体激活而引起的 M 电流抑制, 其共同特征就是通过 G<sub>q</sub> 蛋白来介导。将 G<sub>q</sub> 及 G<sub>11</sub> 蛋白相应的抗体通过微注射方法导入大鼠颈上交感神经节细胞后能减少由 oxo-M (一种 M<sub>1</sub> 受体选择性激动剂) 造成的 M 电流抑制的程度, 而注射 G<sub>o</sub> 抗体则没有此现象<sup>[16]</sup>。Haley

[基金项目] 国家自然科学基金 (30270361); 科技部重大基础研究前期研究专项课题 (2003CCA00300)。Supported by National Natural Science Foundation of China (30270361); National Basic Research Priorities Programme Foundation from the Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China (2003CCA00300)。

[作者简介] 刘伯一, 博士生。E-mail: adamyali@yahoo.com.cn

\* Corresponding author. E-mail: zhanghl@hebm.u.edu.cn

等<sup>[17]</sup>利用  $G_q$  基因敲除小鼠进行的实验进一步证明,  $M_1$  受体引起的电流抑制, 一部分由  $G_q$  介导, 而更多的是由  $G_{11}$  来介导, 但其中也存在 PTX 敏感的 G 蛋白成分; 而  $BK_2$  受体引起的抑制则全部是由  $G_{11}$  介导的。

$G_{q/11}$  蛋白偶联受体激动后,  $G_{q/11}$  与 G 解离, 随后激活 PLC, 水解  $PIP_2$ 。其中 PLC 被证实确实参与了受体介导的 M 电流抑制, 因为若用其抑制剂 U-73122 ( $3 \mu\text{mol/L}$ ) 孵育大鼠颈上交感神经节细胞后, 可以取消由  $\alpha\text{OxO-M}$  或缓激肽引起的 M 电流抑制作用; 而 U-73122 的无效结构类似物 U-73343 则无上述作用<sup>[14]</sup>。当使用另一种 PLC 的抑制剂 edelfosine 后, 也能完全阻断由胆碱受体介导的 M 电流抑制作用<sup>[18]</sup>, 因此说明 PLC 参与了受体介导的 M 电流抑制过程。

## 2 磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸( $PIP_2$ )

$PIP_2$  作为膜磷脂的一种, 除了维系细胞膜结构外, 在对膜通道蛋白的功能调节中起到很重要的作用。Horowitz 等<sup>[18]</sup>在研究 tsA-201 细胞中 KCNQ/M 电流与胞膜  $PIP_2$  关系时发现, 利用荧光探针  $PLC_1\text{-PH-GFP}$  所观察到的  $PIP_2$  水解与  $M_1$  受体介导的 M 电流抑制在时程上非常一致。Horowitz 等<sup>[18]</sup>又对表达于 CHO 细胞的  $M_1$  受体激活后引起  $PIP_2$  含量变化进行测定, 发现胞膜  $PIP_2$  含量下降了近 80%。Suh 等<sup>[19]</sup>根据其建立的动力学模型, 从  $M_1$  受体激活引发  $PIP_2$  水解动力学角度出发, 认为 M 电流的抑制与  $PIP_2$  的水解有直接关系。

Suh 和 Hille<sup>[20]</sup>发现, 在 TsA 细胞中, 乙酰胆碱引起 KCNQ2/3 通道电流抑制后, 电流的恢复过程与  $PIP_2$  的再合成有关。在  $PIP_2$  合成过程中, 要将 PIP 肌醇环上的 4 位羟基磷酸化, 而这一过程需要 PI4K 的参与。若采用 PI4K 的抑制剂 wortmanin ( $3 \mu\text{mol/L}$ ), 在 M 电流被乙酰胆碱抑制后对细胞进行灌流, 则可以明显延长电流恢复的时间。若在电极内液中加入 ATP 的类似物 AMP-PNP 或 ADP-S, 来干扰 PI4K 功能, 也能同样延长电流抑制后的恢复时间。PI4K 的功能可以被细胞内一种称为 NCS-1 的蛋白所增强, 利用 NCS-1 的这种作用, Winks 等<sup>[21]</sup>将其过量表达于大鼠颈上交感神经节细胞以使更多  $PIP_2$  在胞膜被合成, 发现原先由 bradykinin 所引起的 M 电流抑制与胞膜  $PLC_1\text{-PH-GFP}$  向胞质转位的程度明显降低。上述结果提示, M 电流与  $PIP_2$  密切相关, M 电流被抑制后的恢复过程依赖于  $PIP_2$  的再合成。

Zhang 等<sup>[22]</sup>经过研究进一步发现,  $PIP_2$  可以直接激活 KCNQ2/3 电流;  $PIP_2$  被多聚赖氨酸或其抗体螯合后, M 电流可被抑制; 施加外源性  $PIP_2$  能重新激活由  $M_1$  受体激活而被抑制的 M 电流。因此他们提出  $PIP_2$  本身能作为一种在胞膜定界扩散的第二信使 (membrane-delimited diffusible second messenger) 直接参与受体介导的 M 电流的抑制过程。Li 等<sup>[23]</sup>的实验也证实, 给予外源性  $PIP_2$  可以直接增加 KCNQ2/3 通道的开放概率, 而且当细胞过量表达了 PLC-PH、Lyn-PP-PH 等一些能起到螯合或减少胞膜  $PIP_2$  作用的蛋白

后, M 电流将被显著抑制。这些结果对证明  $PIP_2$  可直接调控 M 通道的功能提供了有力证据。

目前, 对  $PIP_2$  作为维系 M 通道开放的重要因素, 以及  $PIP_2$  作为一种第二信使行使直接调节 M 通道功能的看法已经越来越得到人们的认可。上述新观点的提出为进一步阐明 M 通道的调节机制提供了更为广阔的研究思路。

## 3 $IP_3$ 、 $Ca^{2+}$ 及钙调蛋白 (CaM)

$PIP_2$  水解产物之一的  $IP_3$ , 作为胞质内第二信使, 能促使细胞内钙释放。Cruzblanca 等<sup>[12]</sup>在电极内液中加入  $IP_3$  受体抑制剂 PPS 或 heparin 后, 发现由 bradykinin 引起的大鼠颈上交感神经节细胞 M 电流的抑制作用被取消。而且 Bofill-Cardona 等<sup>[24]</sup>使用 xestospongina (一种可透过细胞膜的  $IP_3$  受体抑制剂) 后, 发现由 UTP 引起的 M 电流抑制作用也被取消。若使用一定浓度 BAPTA 来螯合细胞内钙, 使其“钳制”在  $100 \text{ nmol/L}$  左右的生理浓度, 或者使用 thapsigargin 耗竭胞内钙库的  $Ca^{2+}$  后, bradykinin 与 UTP 原先的抑制作用被取消, 而上述实验操作却不影响由  $M_1$  受体介导的 M 电流抑制。因此上述现象提示钙离子在某些  $G_q$  蛋白偶联受体介导的 M 电流抑制过程中起到关键作用。

Delmas 等<sup>[25]</sup>针对以上现象提出了一种解释, 他们认为原因可能在于颈上交感神经节细胞中  $M_1$  受体与内质网钙库  $IP_3$  受体相对距离较远, 不能形成“微域” (microdomain) 结构, 所以虽然作为  $G_{q/11}$  蛋白偶联的受体, 但是其激动后引起  $PIP_2$  水解所生成的  $IP_3$  却不能在其内质网钙库的  $IP_3$  受体附近形成有效浓度而使之激活, 所以不能引起内钙升高, 而缓激肽受体与内质网钙库  $IP_3$  受体之间存在“微域”结构, 因此具有引发内钙释放的功能。膜内面向外 (inside-out) 膜片钳实验证明, 钙离子的确能够抑制颈上交感神经节细胞中的 M 电流, 其  $IC_{50}$  为  $100 \text{ nmol/L}$  左右<sup>[26]</sup>, 这说明钙离子能够对 M 通道电流产生直接的抑制作用。而 Gamper 等<sup>[27]</sup>后来证实,  $Ca^{2+}$  也能抑制大鼠颈上交感神经节细胞全细胞模式记录到的 M 电流, 因此钙离子成为某些能引发内钙释放受体所介导的 M 电流抑制的重要因素。

最近, Gamper 等<sup>[27]</sup>的研究证实, 钙离子对 M 电流的调控作用与细胞内存在的 CaM 有关。他们将一定量  $Ca^{2+}$  导入 CHO 细胞及大鼠颈上交感神经节细胞, 并同时观察细胞内钙浓度变化与 M 通道电流的关系, 发现外源性表达过量的 CaM 可以增强 M 电流对  $Ca^{2+}$  的敏感性, 而过量表达无功能的 DN CaM 则能取消由  $[Ca^{2+}]_i$  升高所引起的 M 电流抑制。这些结果提示, M 通道对  $Ca^{2+}$  的敏感性是通过 CaM 介导的。通过进一步的分子生物学实验, Gamper 等<sup>[28]</sup>还证实 CaM 能结合于 KCNQ2,3 通道 C 末端的两个结合位点, 而且 CaM 所介导的 KCNQ 电流对  $Ca^{2+}$  的敏感性在 M 通道的构成亚单位 KCNQ2,3 之间存在相对选择性, 其中 CaM 对 KCNQ2 的作用要明显强于 KCNQ3。这些结论为进一步研究钙离子在 M 电流调控过程中所发挥的作用及作用机制提供

了很好的帮助。

#### 4 蛋白激酶 C (PKC)

目前,许多研究发现,PKC的激动剂佛波醇酯 PMA 或 PDBu 能够抑制多种类型细胞中的 M 电流,而佛波醇酯的无效类似物对 M 电流则没有作用<sup>[29,30]</sup>。但是人们对 PKC 及其引发的磷酸化/脱磷酸化作用究竟是否参与了 M 电流的调控还存在争议,因为多种 PKC 抑制剂,例如:H-7、PKCI 或 staurosporine 均不能影响由 bradykinin、oxo-M、P 物质及 LHRH 引起的 M 电流抑制作用<sup>[14,31,33]</sup>。最近 Hoshi 等<sup>[34]</sup>证明,PKC 在胆碱受体介导的 M 电流抑制过程中确实发挥作用。他们发现,PKC 被激活后可以通过一种称为 A 激酶锚定蛋白(AKAP150)与 KCNQ2 亚单位结合,进而引起通道磷酸化,抑制 M 电流;若将一种不能结合 PKC 的 AKAP150 突变体 AKAP(A)引入细胞,则不能引发通道磷酸化,由胆碱受体激活而引起 M 电流抑制的程度也因此减少,而且上述现象可被一类能够干扰二酰甘油(DAG)与 PKC 结合位点的 PKC 抑制剂 safinol 或 calphostin 所模拟。这也提示当 PKC 与 AKAP150 结合后,其激酶催化位点很可能被掩盖或发生了修饰,因此也就解释了为什么一些针对 PKC 催化亚单位的抑制剂不能发挥作用的原因。这些实验说明 AKAP150 能起到连接 KCNQ2 通道与 PKC 的作用,使 PKC 能够迅速磷酸化 KCNQ2 通道蛋白上的丝氨酸,发挥对 M 电流的抑制作用<sup>[35]</sup>。

#### 5 小结

神经递质与激素对 M 电流的调控作用对于神经系统兴奋性的调节至关重要,因为在 M 通道成分之一的 KCNQ2 基因上,仅仅一个位点的突变就能够引起 M 电流近 25%左右的抑制,而这种抑制的发生就足以引起癫痫症状的出现<sup>[36]</sup>。目前对于 PIP<sub>2</sub>作为调节 M 通道活性的关键因子的看法已普遍为人们所接受,而 PLC 通路中的许多信号分子,例如 Ca<sup>2+</sup>和 PKC 等,很可能就是通过调节 PIP<sub>2</sub>与通道之间相互作用来实现对电流的调节<sup>[37]</sup>。然而,现在虽有多方面证据说明外源性 PIP<sub>2</sub>能够直接调节 KCNQ 类通道,但目前还没有任何生化实验证据来证明 PIP<sub>2</sub>与 KCNQ 类通道之间存在着直接的相互作用,而且人们对于 PKC 和 Ca<sup>2+</sup>/CaM 的作用本质尚存许多疑问,因此还需要更多的实验加以阐明<sup>[38,39]</sup>。此外,若能利用蛋白质组学的方法,从 M 通道蛋白结构角度出发,从真正意义上观察通道内部构象及通道与胞膜 PIP<sub>2</sub>之间的相互作用,这必将使人们对 M 通道的调节机制有一个更为深入的了解,同时也能为新药的开发、筛选,疾病的治疗提供更有力的依据。

#### [参考文献]

[1] Brown DA, Adams PR. Muscarinic suppression of a novel voltage-sensitive K<sup>+</sup> current in a vertebrate neurone[J]. Nature, 1980, 283: 673-676.

- [2] Brown BS, Yu SP. Modulation and genetic identification of the M channel[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2000, 73: 135-166.
- [3] Cassell JF, McLachlan EM. Muscarinic agonists block five different potassium conductances in guinea-pig sympathetic neurones[J]. Br J Pharmacol, 1987, 91: 259-261.
- [4] Passmore GM. Dorsal root ganglion neurones in culture: a model system for identifying novel analgesic targets [J]? J Pharmacol Toxicol Methods, 2005, 51: 201-208.
- [5] Shah MM, Mistry M, Marsh SJ, et al. Molecular correlates of the M-current in cultured rat hippocampal neurons[J]. J Physiol, 2002, 544: 29-37.
- [6] Wang HS, Pan Z, Shi W, et al. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel subunits: molecular correlates of the M-channel [J]. Science, 1998, 282: 1890-1893.
- [7] Schwake M, Athanasiadu D, Beimgraben C, et al. Structural determinants of M-type KCNQ (Kv7) K<sup>+</sup> channel assembly [J]. J Neurosci, 2006, 26: 3757-3766.
- [8] Wladyka CL, DL Kunze. KCNQ/M-currents contribute to the resting membrane potential in rat visceral sensory neurons[J]. J Physiol, 2006, [Epub ahead of print].
- [9] Vervaeke K, Gu N, Agdestein C, et al. Kv7/ KCNQ/M channels in glutamatergic hippocampal axons and their role in regulation of excitability and transmitter release [J]. J Physiol, 2006, [Epub ahead of print].
- [10] Robbins J. KCNQ potassium channels: physiology, pathophysiology, and pharmacology[J]. Pharmacol Ther, 2001, 90: 1-19.
- [11] Pena F, Alavez-Perez N. Epileptiform activity induced by pharmacologic reduction of M-current in the developing hippocampus *in vitro*[J]. Epilepsia, 2006, 47: 47-54.
- [12] Cruzblanca H, KohB Hille DS. Bradykinin inhibits M current via phospholipase C and Ca<sup>2+</sup> release from IP<sub>3</sub>-sensitive Ca<sup>2+</sup> stores in rat sympathetic neurons[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95: 7151-7156.
- [13] Filippov A K, Simon J, Barnard EA, et al. Coupling of the nucleotide P2Y<sub>4</sub> receptor to neuronal ion channels[J]. Br J Pharmacol, 2003, 138: 400-406.
- [14] Zaika O, Lara L, Gamper N, et al. Angiotensin regulates neuronal excitability via pip2-dependent modulation of kv7 (nr-type) K<sup>+</sup> channels[J]. J Physiol, 2006, [Epub ahead of print].
- [15] Wallace DJ, Chen C, Marley PD. Histamine promotes excitability in bovine adrenal chromaffin cells by inhibiting an M-current [J]. J Physiol, 2002, 540: 921-939.
- [16] Caulfield MP, Jones S, Vallis Y, et al. Muscarinic M-current inhibition via G<sub>αq11</sub> and alpha-adrenoceptor inhibition of Ca<sup>2+</sup> current via G<sub>αo</sub> in rat sympathetic neurones[J]. J Physiol, 1994, 477(Pt 3): 415-422.
- [17] Haley JE, Delmas P, Offermanns S, et al. Muscarinic inhibition of calcium current and M current in G<sub>αq</sub>-deficient mice [J]. J Neurosci, 2000, 20: 3973-3979.
- [18] Horowitz LF, Hirdes W, Suh BC, et al. Phospholipase C in living cells: activation, inhibition, Ca<sup>2+</sup> requirement, and regulation of M current[J]. J Gen Physiol, 2005, 126: 243-262.
- [19] Suh BC, Horowitz LF, Hirdes W, et al. Regulation of KCNQ2/ KCNQ3 current by G protein cycling: the kinetics of re-

- ceptor-mediated signaling by  $G_q$ [J]. *J Gen Physiol*, 2004, 123: 663-683.
- [20] Suh BC, Hille B. Recovery from muscarinic modulation of M current channels requires phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate synthesis[J]. *Neuron*, 2002, 35: 507-520.
- [21] Winks JS, Hughes S, Filippov AK, et al. Relationship between membrane phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate and receptor-mediated inhibition of native neuronal M channels[J]. *J Neurosci*, 2005, 25: 3400-3413.
- [22] Zhang H, Craciun LC, Mirshahi T, et al.  $PIP_2$  activates KCNQ channels, and its hydrolysis underlies receptor-mediated inhibition of M currents[J]. *Neuron*, 2003, 37: 963-975.
- [23] Li Y, Gamper N, Hilgemann DW, et al. Regulation of Kv7 (KCNQ)  $K^+$  channel open probability by phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate[J]. *J Neurosci*, 2005, 25: 9825-9835.
- [24] Bofill-Cardona E, Vartian N, Nanoff C, et al. Two different signaling mechanisms involved in the excitation of rat sympathetic neurons by uridine nucleotides [J]. *Mol Pharmacol*, 2000, 57: 1165-1172.
- [25] Delmas P, Crest M, Brown DA. Functional organization of PLC signaling microdomains in neurons[J]. *Trends Neurosci*, 2004, 27: 41-47.
- [26] Selyanko AA, Brown DA. Intracellular calcium directly inhibits potassium M channels in excised membrane patches from rat sympathetic neurons[J]. *Neuron*, 1996, 16: 151-162.
- [27] Gamper N, Shapiro MS. Calmodulin mediates  $Ca^{2+}$ -dependent modulation of M-type  $K^+$  channels[J]. *J Gen Physiol*, 2003, 122: 17-31.
- [28] Gamper N, Li Y, Shapiro MS. Structural requirements for differential sensitivity of KCNQ  $K^+$  channels to modulation by  $Ca^{2+}$ /calmodulin[J]. *Mol Biol Cell*, 2005, 16: 3538-3551.
- [29] Nakajo K, Kubo Y. Protein kinase C shifts the voltage dependence of KCNQ/M channels expressed in *Xenopus* oocytes[J]. *J Physiol*, 2005, 569: 59-74.
- [30] Brown DA, Adams PR. Effects of phorbol dibutyrate on M currents and M current inhibition in bullfrog sympathetic neurons[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 1987, 7: 255-269.
- [31] Schafer S, Behe H, Meves P. Inhibition of the M current in NG 108-15 neuroblastoma x glioma hybrid cells[J]. *Pflugers Arch*, 1991, 418: 581-591.
- [32] Bosma MM, Hille B. Protein kinase C is not necessary for peptide-induced suppression of M current or for desensitization of the peptide receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989, 86: 2943-2947.
- [33] Marrion NV. M-current suppression by agonist and phorbol ester in bullfrog sympathetic neurons[J]. *Pflugers Arch*, 1994, 426: 296-303.
- [34] Hoshi N, Zhang JS, Omaki M, et al. A KAP150 signaling complex promotes suppression of the M-current by muscarinic agonists[J]. *Nat Neurosci*, 2003, 6: 564-571.
- [35] Higashida H, Hoshi N, Zhang JS, et al. Protein kinase C bound with A-kinase anchoring protein is involved in muscarinic receptor-activated modulation of M-type KCNQ potassium channels[J]. *Neurosci Res*, 2005, 51: 231-234.
- [36] Schroeder BC, Kubisch C, Stein V, et al. Moderate loss of function of cyclic-AMP-modulated KCNQ2/ KCNQ3  $K^+$  channels causes epilepsy[J]. *Nature*, 1998, 396: 687-690.
- [37] Suh BC, Hille B. Regulation of ion channels by phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2005, 15: 370-378.
- [38] Delmas P, Brown DA. Pathways modulating neural KCNQ/M (Kv7) potassium channels[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6: 850-862.
- [39] Suh BC, Hille B. Does diacylglycerol regulate KCNQ channels [J]? *Pflugers Arch*, 2006, [Epub ahead of print].
- [收稿日期] 2006-05-30 [修回日期] 2006-08-27  
[本文编辑] 孙岩

## 《现代药物设计学》已出版

由我校张万年教授主编的《现代药物设计学》已正式入选为全国高等医药院校药学类规划教材, 现已正式出版。该书由第二军医大学、沈阳药科大学、广东药学院等药学院的专家教授和科技人员共同撰写完成, 著名的计算机辅助药物设计专家上海药物研究所蒋华良教授和军事医学科学院李松教授做了评阅, 药物化学领域的泰斗张礼和院士为本书作序。全书共分为 16 章, 约 111 万字, 概要介绍了药物设计发展的历史与未来、药物设计的任务与方法、药物设计的程序与技术。以大量的药物设计实例系统地讲述了药物作用靶的确证与选择、生物学评价模型的建立、先导物的发现与设计、先导化合物的优化设计、候选药物选定, 直至新药开发研究等药物研究的全程; 重点阐述了现代药物设计的最新理论、技术与策略, 内容涉及经典药物设计、计算机辅助药物设计、组合化学和高通量筛选等诸多领域, 内容新颖, 具有比较高的科学价值和实用性。

本书可作为药学专业本科生、研究生的教科书, 同时也可以作为高等医药院校和制药企业科研人员的参考书。

由中国科技出版社出版, ISBN 7-5067-3293-9/ G. 0461, 定价 78.00 元。