

Ion channel diseases

Jie Zhang, Binghua Lu, Shaoui Liu, Meng Zhang, Li Feng, Junwei Yao, Cheng Long

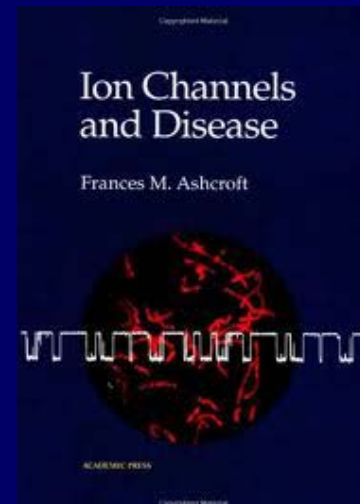
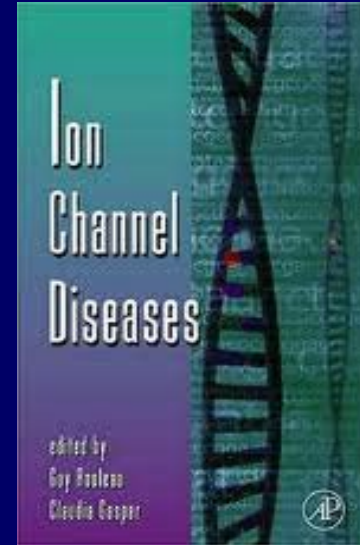
School of Life Sciences, South China Normal University

April 10, 2012



References

- Rajakulendran S, Kaski D, Hanna MG. (2012) Neuronal P/Q-type calcium channel **dysfunction** in inherited **disorders** of the CNS. *Nat Rev Neurol*. 8(2): 86-96.
- Cerrone M, Napolitano C, Priori SG. (2012) Genetics of ion-channel **disorders**. *Curr Opin Cardiol*. 2012 Mar 23. [Epub ahead of print]
- Kleopa KA. (2011) Autoimmune **channelopathies** of the nervous system. *Curr Neuropharmacol*. 9(3): 458-467.
- Valverde MA, Cantero-Recasens G, Garcia-Elias A, Jung C, Carreras-Sureda A, Vicente R. (2011) Ion channels in **asthma**. *J Biol Chem*. 286(38): 32877-32882.
- Tester DJ, Ackerman MJ. (2011) Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited **cardiomyopathies/channelopathies** in clinical practice. *Circulation*. 123(9): 1021-1037.
- Kullmann DM. (2010) Neurological **channelopathies**. *Annu Rev Neurosci*. 33: 151–172.



References

- Dib-Hajj SD, Cummins TR, Black JA, Waxman SG. (2010). Sodium channels in normal and **pathological** pain. *Annu Rev Neurosci.* 33: 325–347.
- Cannon SC. (2010) Voltage-sensor mutations in **channelopathies** of skeletal muscle. *J Physiol.* 588(11): 1887–1895.
- Betzenhauser MJ, Marks AR. (2010) Ryanodine receptor **channelopathies**. *Pflugers Arch - Eur J Physiol.* 460(2): 467–480.
- Raouf R, Quick K, Wood JN. (2010) Pain as a **channelopathy**. *J Clin Invest.* 120(11): 3745–3752.
- Galanopoulou AS. (2010) Mutations affecting GABAergic signaling in **seizures** and **epilepsy**. *Pflugers Arch - Eur J Physiol.* 460(2): 505–523.
- Lory P, Mezghrani A. (2010) Calcium **channelopathies** in inherited neurological **disorders**: relevance to drug screening for acquired channel disorders. *IDrugs.* 13(7): 467-471.
- Ryan DP, Ptáček LJ. (2010) Episodic neurological **channelopathies**. *Neuron.* 68(2): 282-292.

References

- Rolim AL, Lindsey SC, Kunii IS, Fujikawa AM, Soares FA, Chiamolera MI, Maciel RM, Silva MR. (2010) Ion **channelopathies** in endocrinology: recent genetic findings and **pathophysiological** insights. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 54(8): 673-681.
- Cregg R, Momin A, Rugiero F, Wood JN, Zhao J. (2010) Pain **channelopathies**. *J Physiol.* 588(11): 1897-1904.
- Kullmann DM, Waxman SG. (2010) Neurological **channelopathies**: new insights into **disease** mechanisms and ion channel function. *J Physiol.* 588(11): 1823-1827.
- Raja Rayan DL, Hanna MG. (2010) Skeletal muscle **channelopathies**: nondystrophic myotonias and periodic paralysis. *Curr Opin Neurol.* 23(5): 466-476.
- Catterall WA, Dib-Hajj S, Meisler MH, Pietrobon D. (2008) Inherited neuronal ion **channelopathies**: new windows on complex neurological **diseases**. *J Neurosci.* 28(46): 11768-11777.
- Pietrobon D. (2002) Calcium channels and **channelopathies** of the central nervous system. *Mol Neurobiol.* 25(1): 31-50.

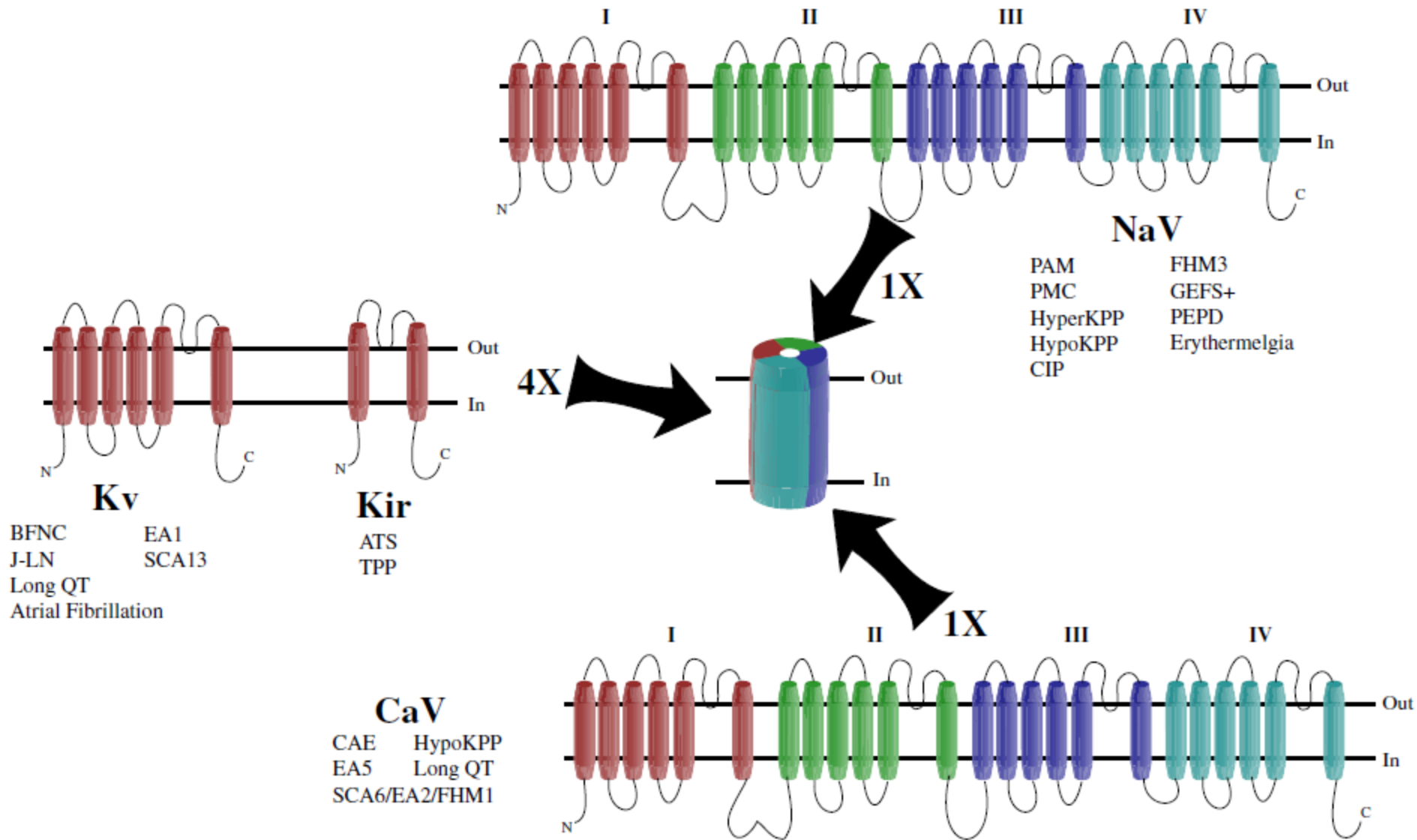
Ion channel disease

Ion channel disorder

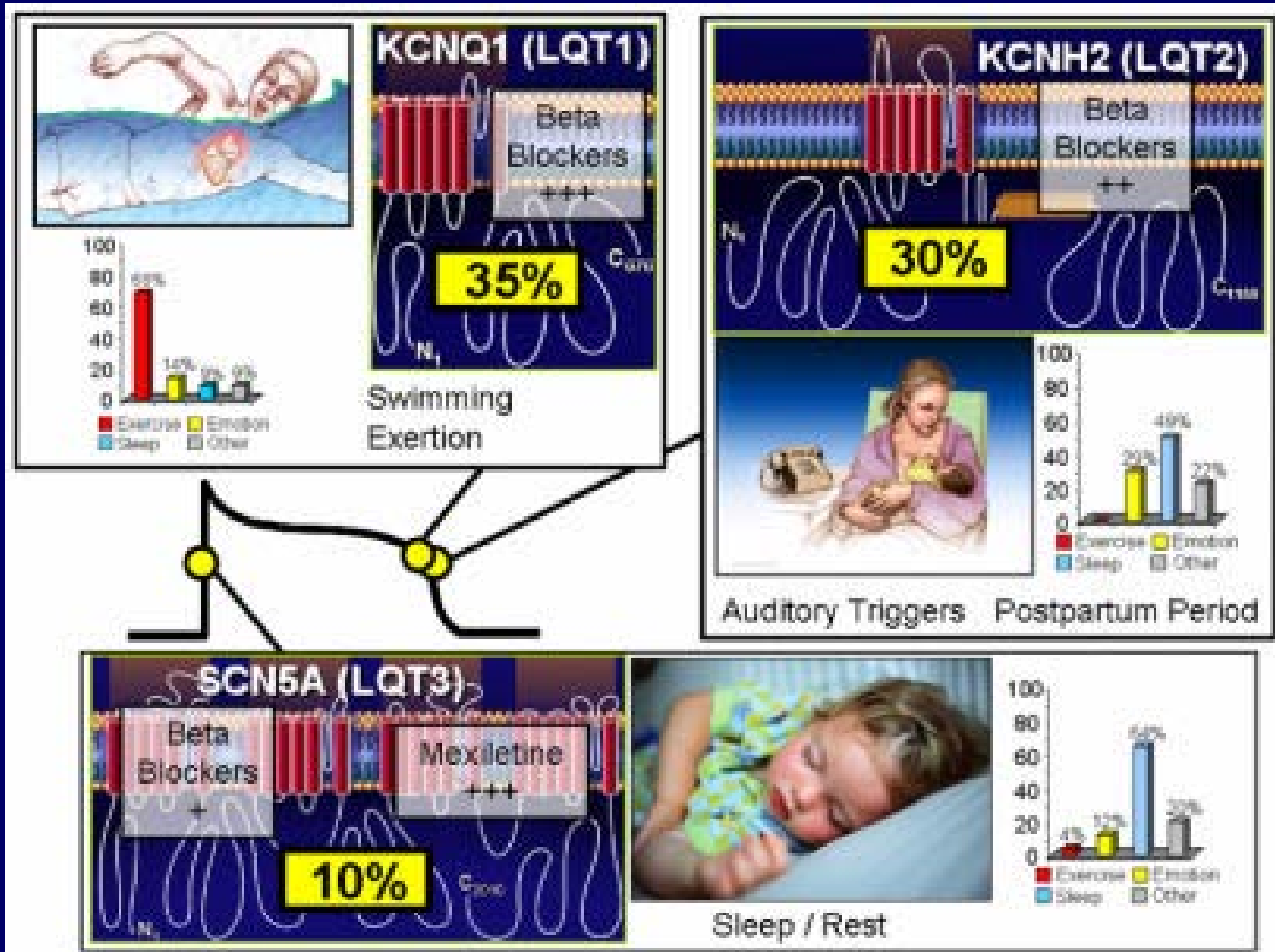
Ion channelopathy

- **Channelopathies** are diseases caused by disturbed function of ion channel subunits or the proteins that regulate them.
- Genetic disorders of ion channels and their modifiers are known as **channelopathies**.
- **Channelopathies** are associated with a wide variety of symptoms.

Mutations in many classes of ion channels are associated with human disease



Genotype-phenotype correlations in Long QT syndrome



Ion channels associated with pain syndromes

TRANSDUCTION

Heat	Cold	Damage mediators
TRPV1	TRPM8	P2X3 P2X4 P2X7
TRPV2	TRPA1	5-HT3 TRPV1 TRPA1
TRPV3		ASICs
TRPV4		Mechanosensation
P2X3		TRPV4, TRPC/V/P?

MODULATION

Inhibitory circuits
 GLYR α -3, NKCC1

Microglial Activation
 ATP via P2X4, P2X7

MIGRAINE

ATP1A2
 Cav2.1,
 Nav1.1

Altered pain thresholds

TRPV1, Nav1.5, Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9,
 KCNQ, K2P, KV1, HCN

TRANSMISSION

Nav1.7, Nav1.8, Nav1.1,
 Nav1.2, Nav1.6, (Nav1.3)
 Threshold - Nav1.9

VISCERAL PAIN

Nav1.5, Nav1.8
 Nav1.9



TRANSMITTER RELEASE

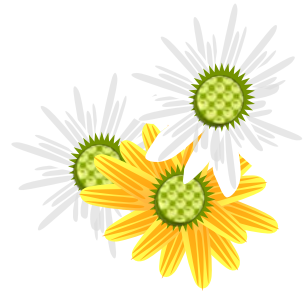
Cav2.1, Cav2.2, Cav3.1, Cav3.2, α 2d1

Your turn



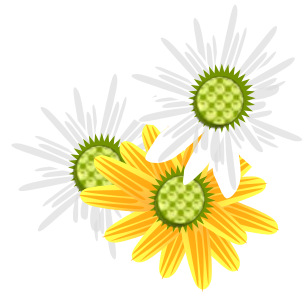
Calcium and Alzheimer's Disease

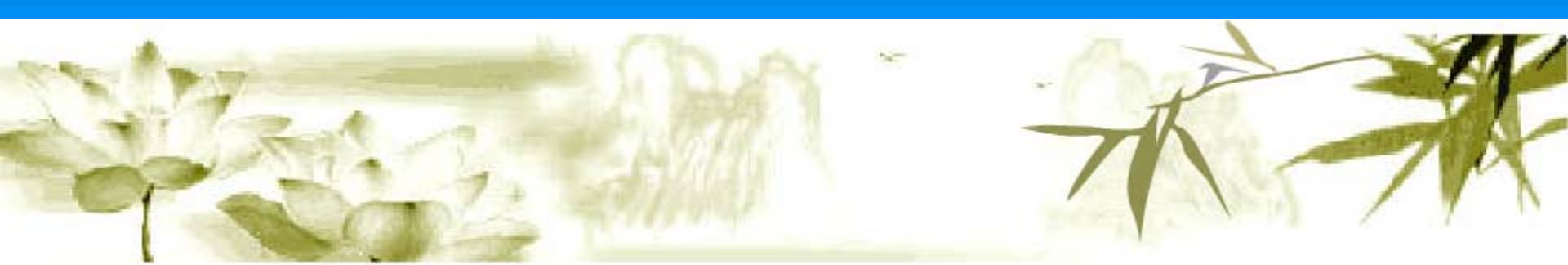
Jie Zhang





- I . Introduction of AD
- II . How does presenilin(PS) mutations perturb ER Ca^{2+} release?
- III. How does β -Amyloid($\text{A}\beta$) disturb intracellular Ca^{2+} homeostasis?



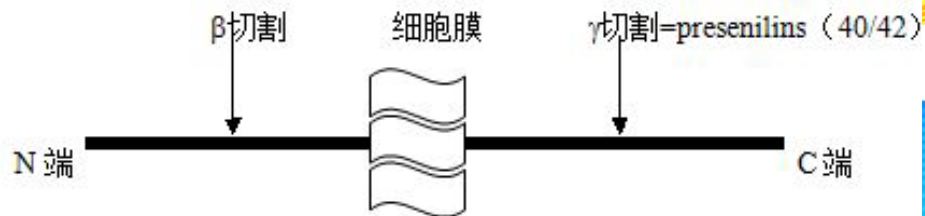


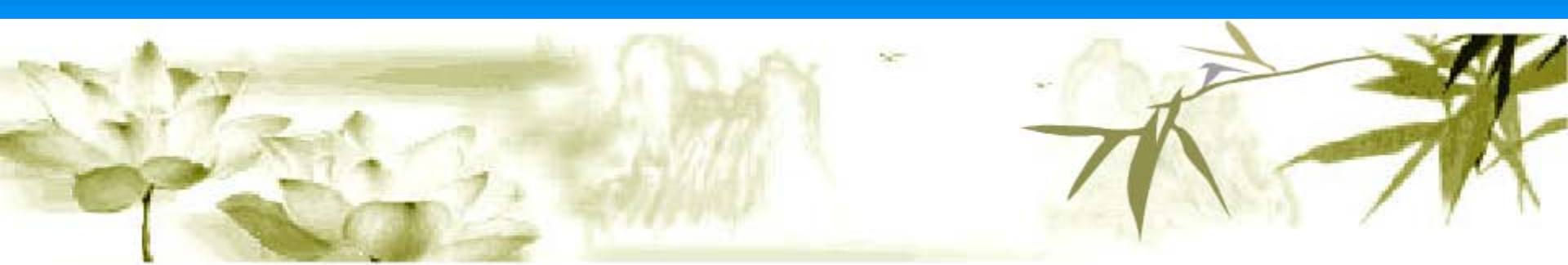
- **AD** **pathological hallmarks**: deposition of amyloid plaques and neurofibrillary tangles, neuronal loss, synaptic degeneration.

pathogenesis: amyloid hypothesis, hyperphosphorylated tau hypothesis, calcium homeostasis hypothesis

- **PS**: an integral membrane protein in the ER of neurons
 1. increased production of $A\beta_{1-42}$ which then aggregates and damages neurons.
 2. intense sparks of Ca^{2+} emanating from within neurons
- **$A\beta$** : self-aggregated into amyloid fibrils

APP 蛋白:





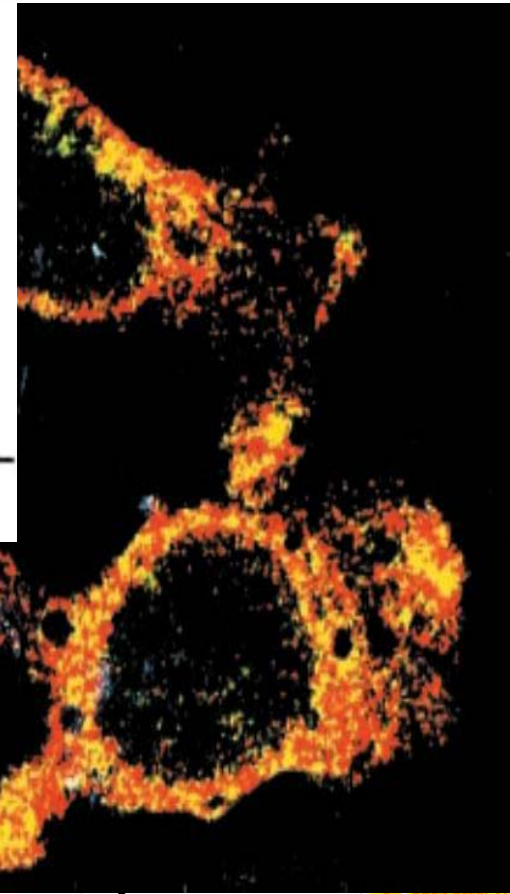
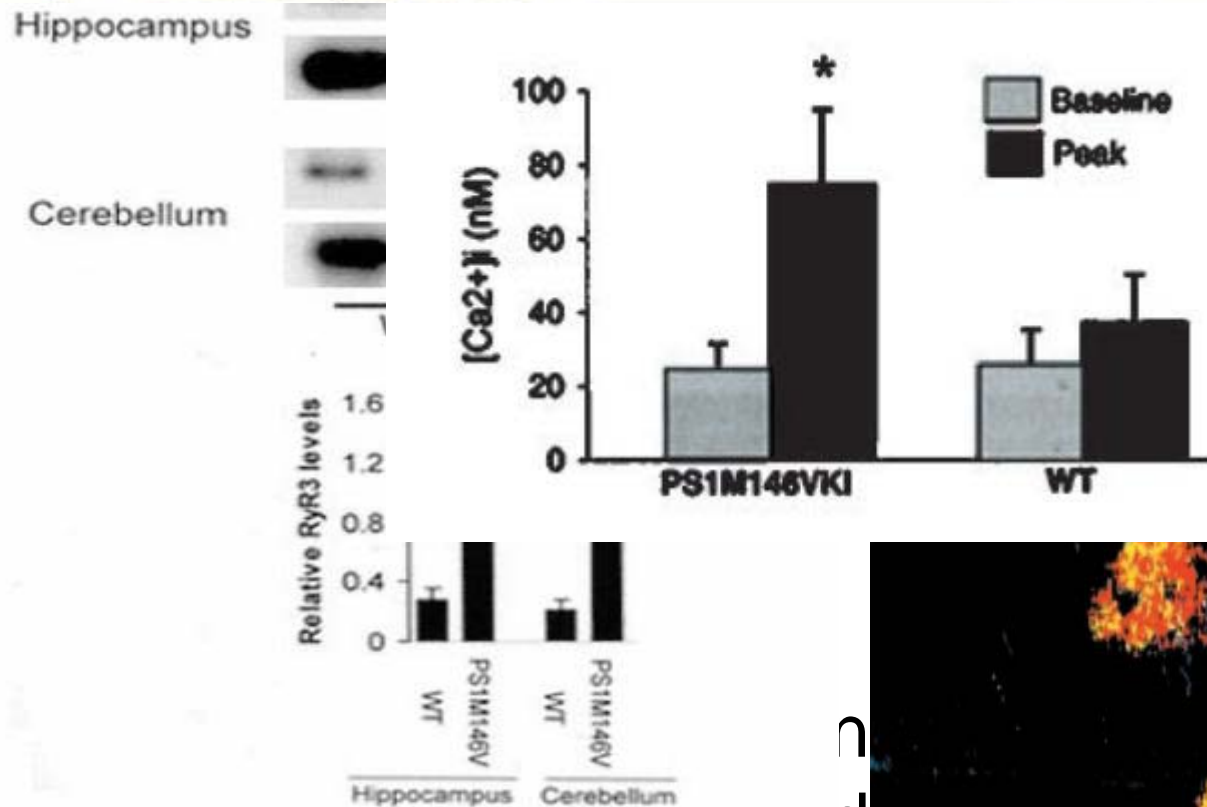
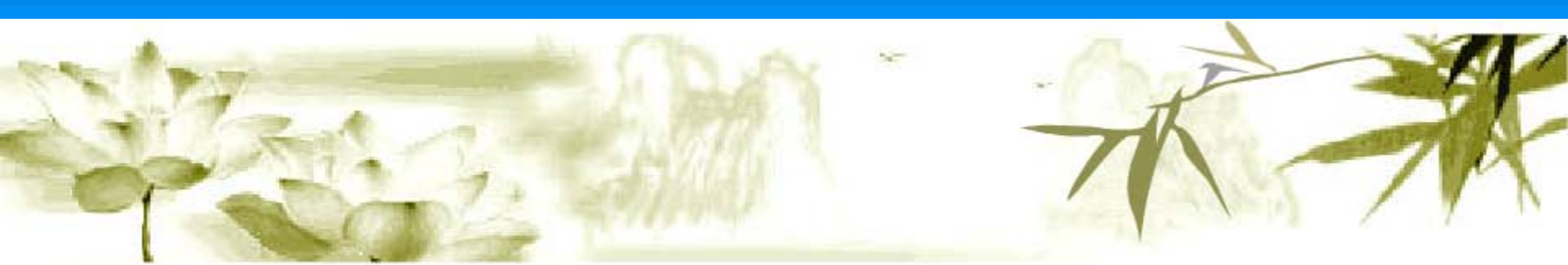
- enhanced channel abundance of ER (levels of ryanodine receptors are elevated in primary hippocampal neurons from PS1 mutant knockin mice)

Chan SL, et al. 2000

- enhanced channel activity of ER in response to its ligand (InsP3 activated Ca^{2+} release is used diagnostically to identify individuals with FAD)

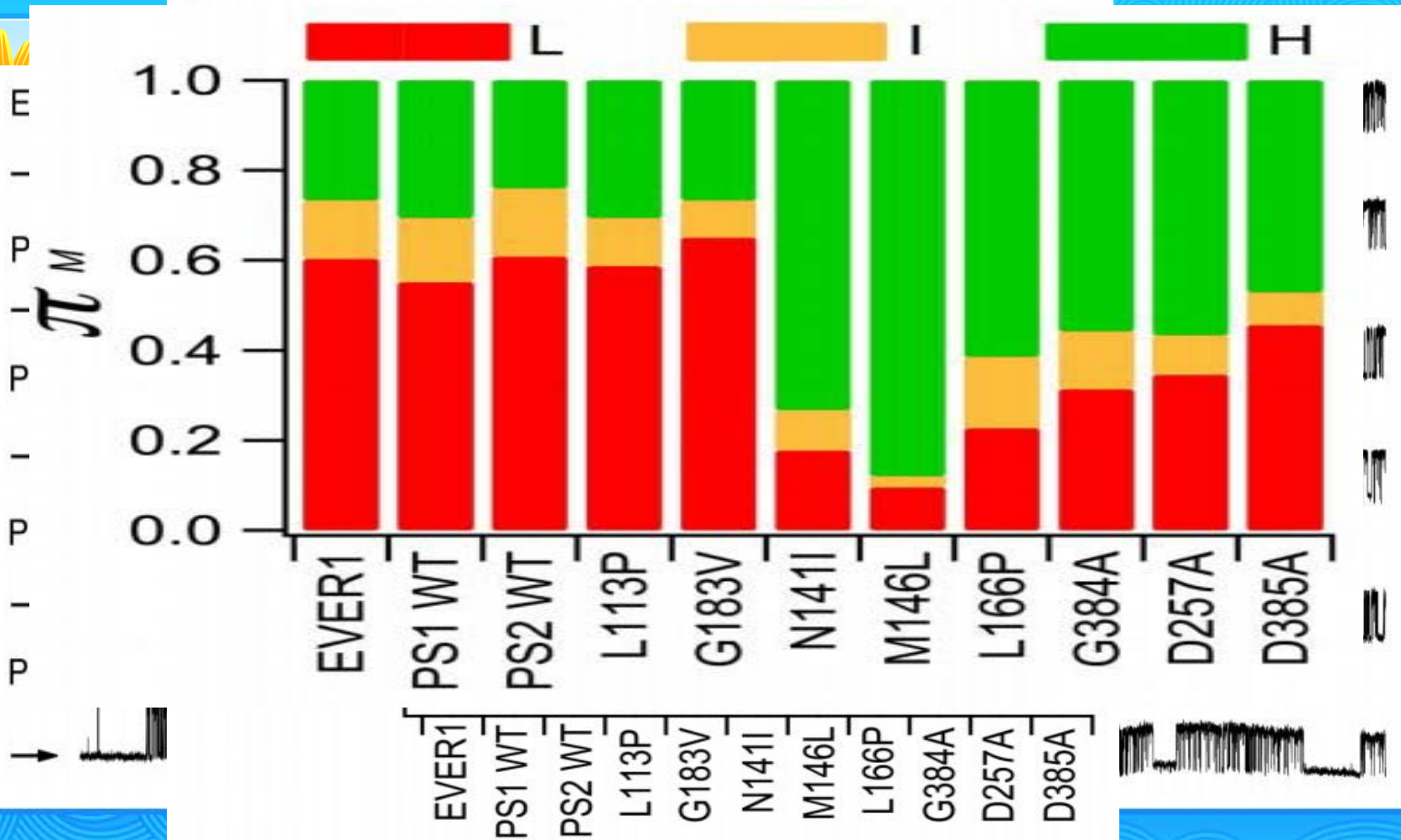
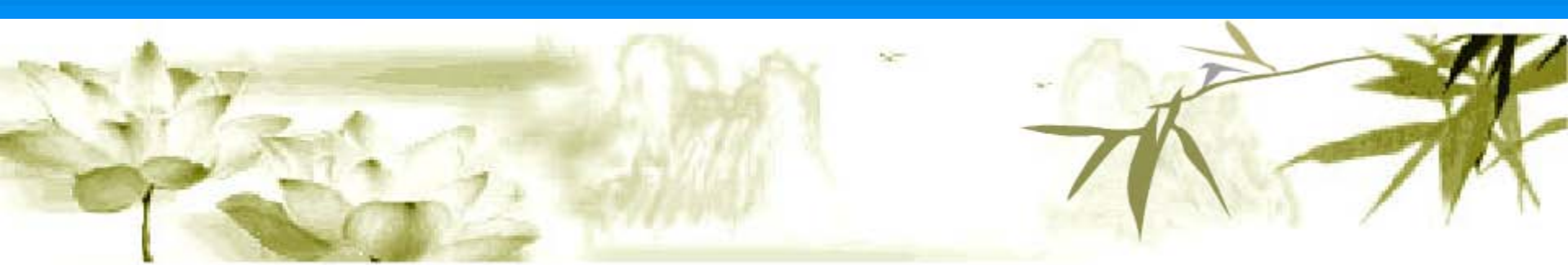
Cheung KH, et al. 2010

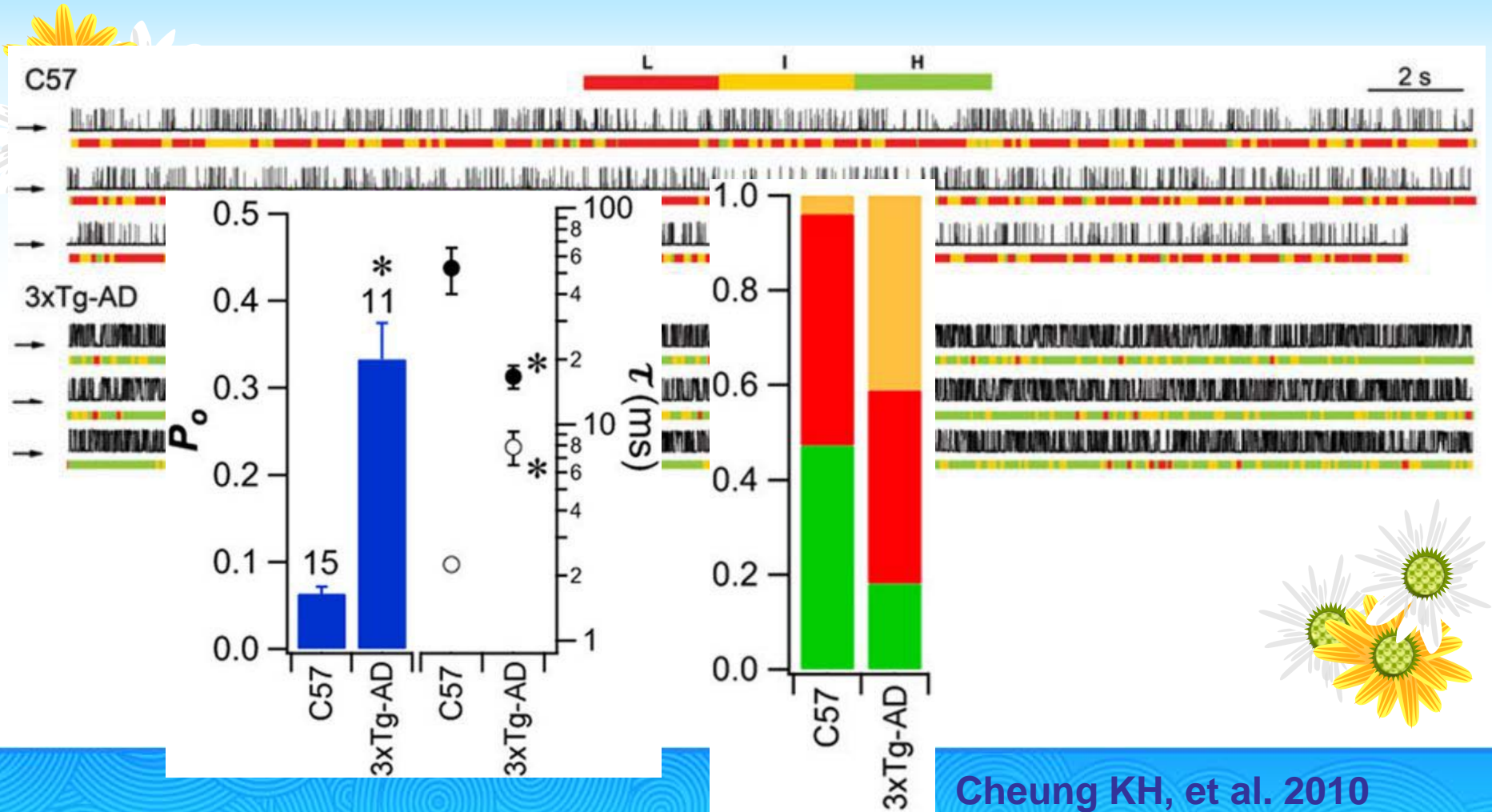
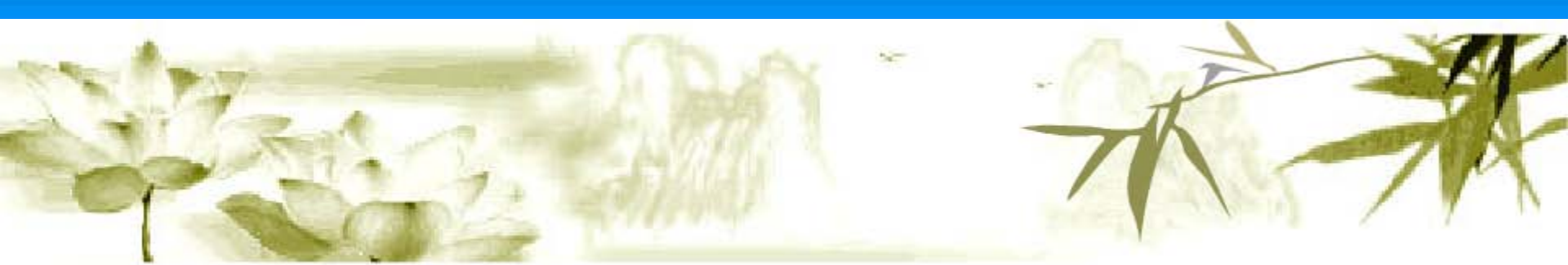


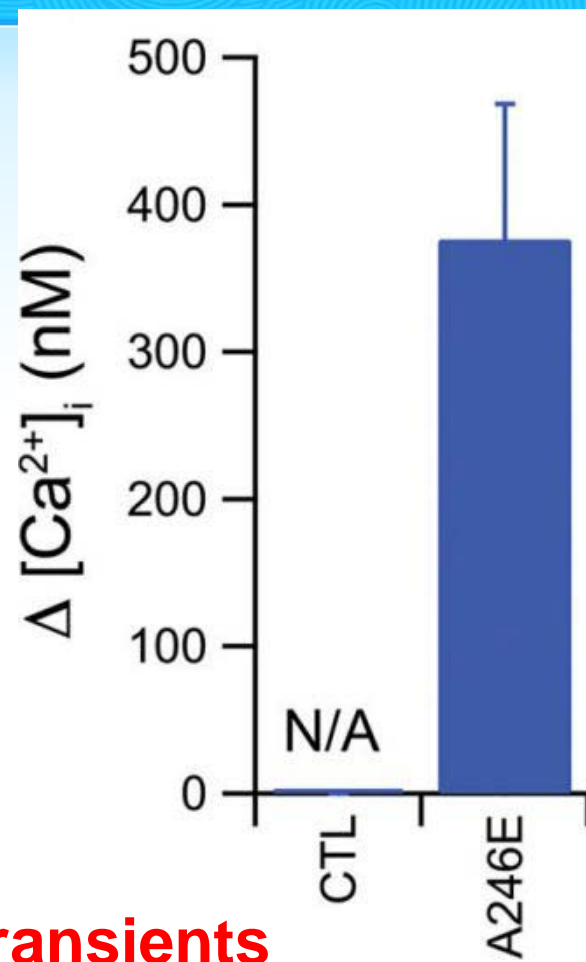
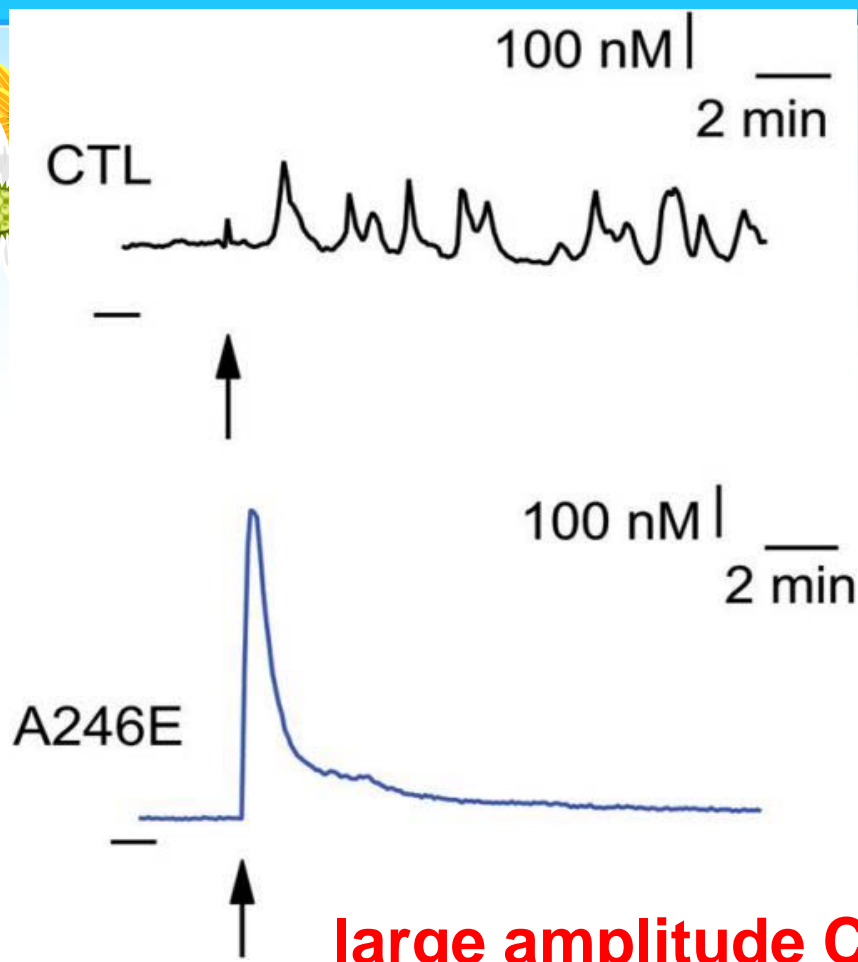
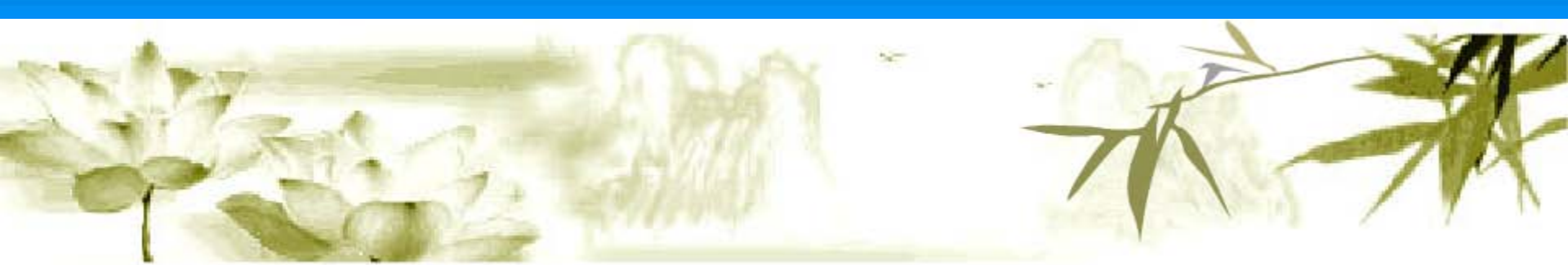


Levels of RyR mRNA are increased in primary neurons expressing mutant PS1

PS1 and RyR proteins are colocalized



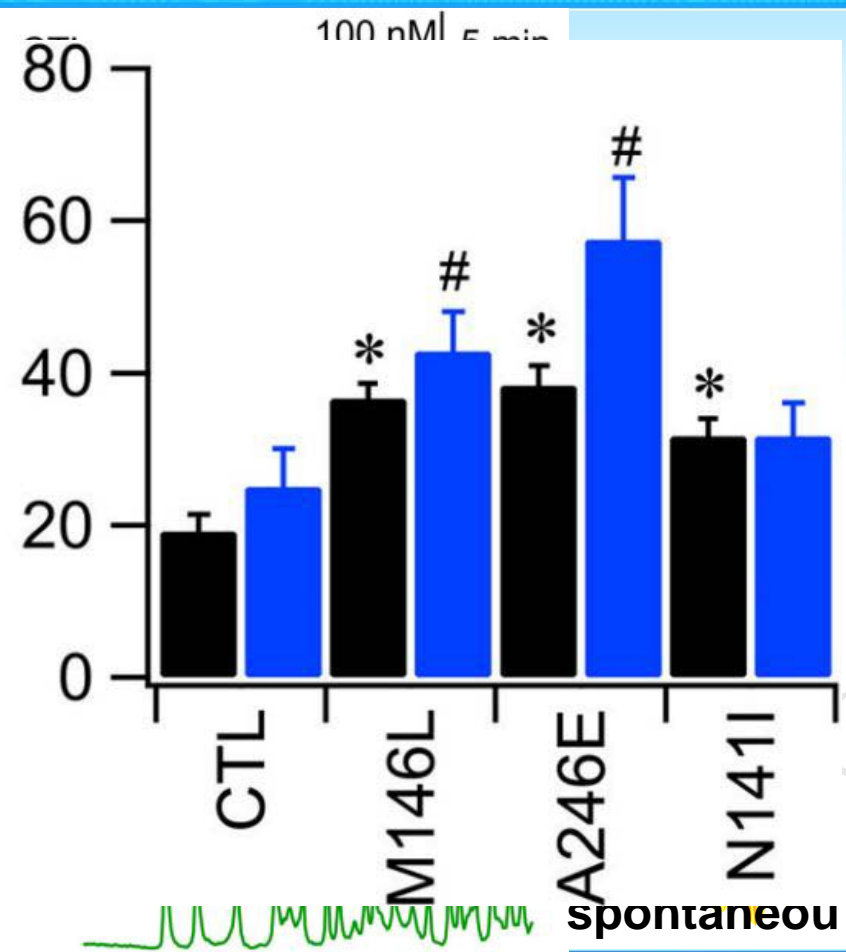
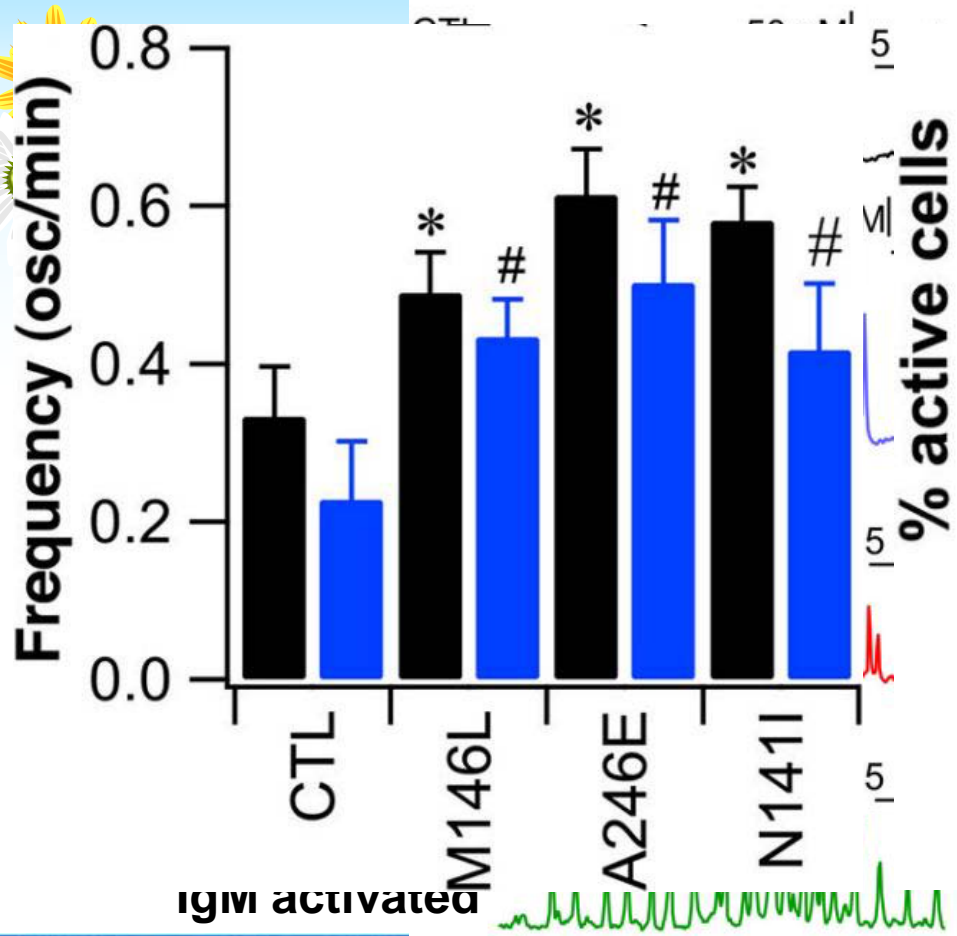
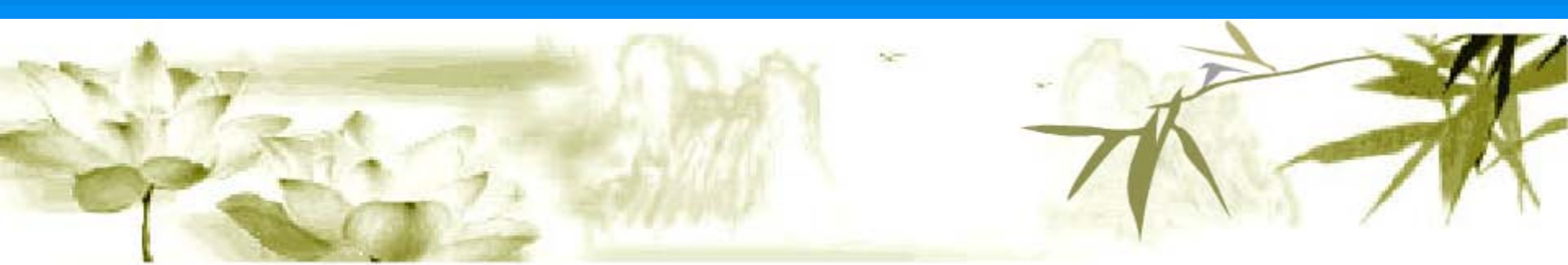




large amplitude Ca^{2+} transients

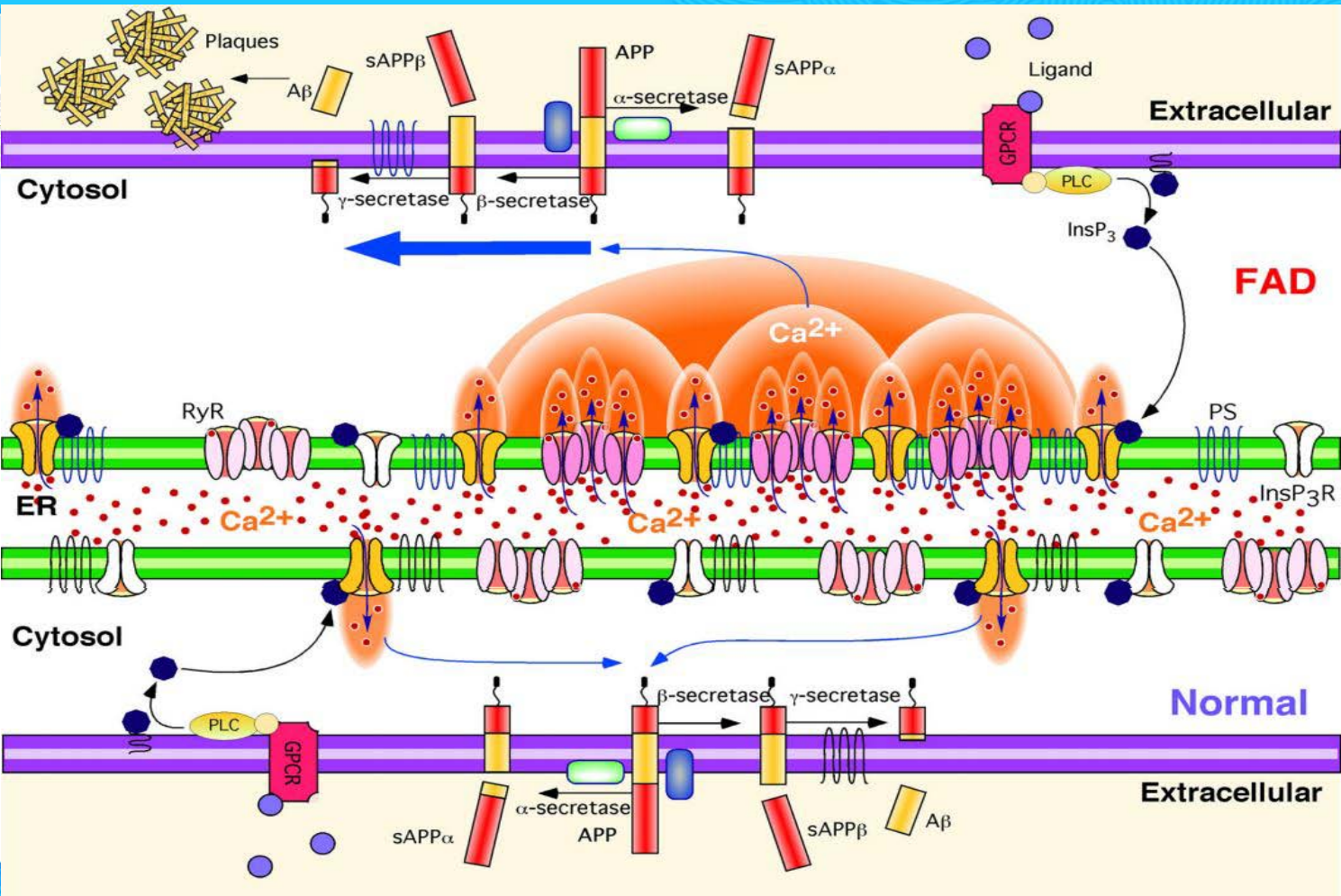
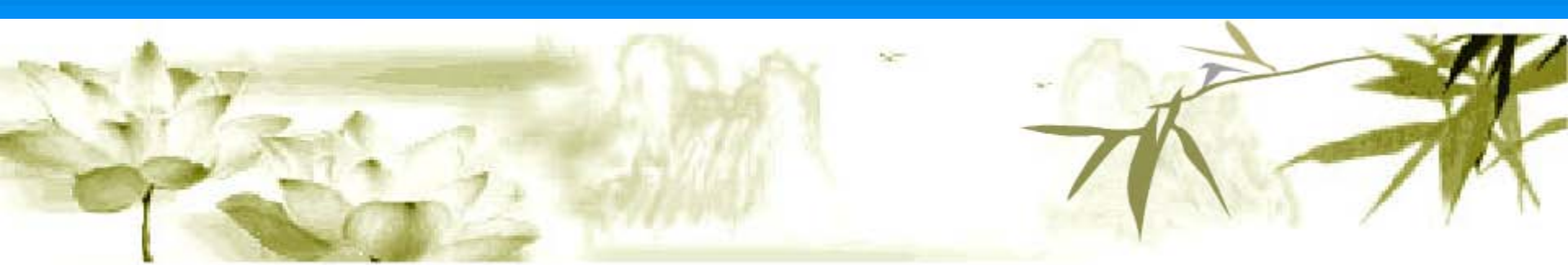
5 μ g/ml

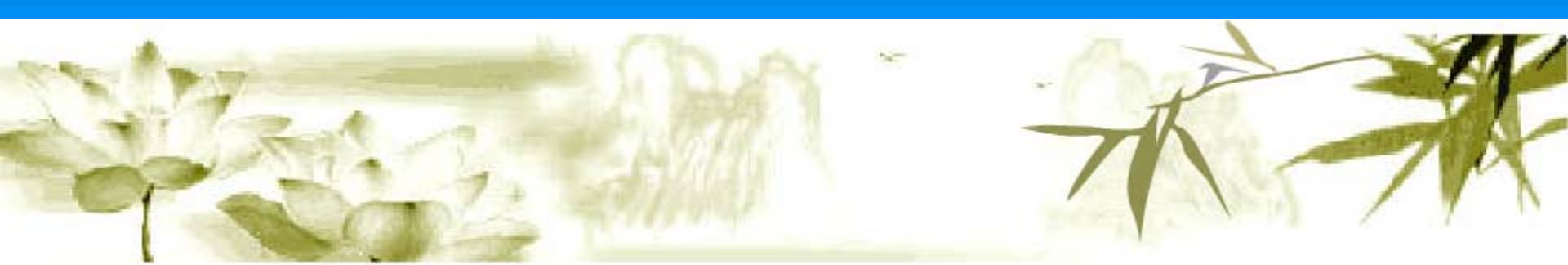
Cheung KH, et al. 2010



Ca²⁺ oscillations

Cheung KH, et al. 2010





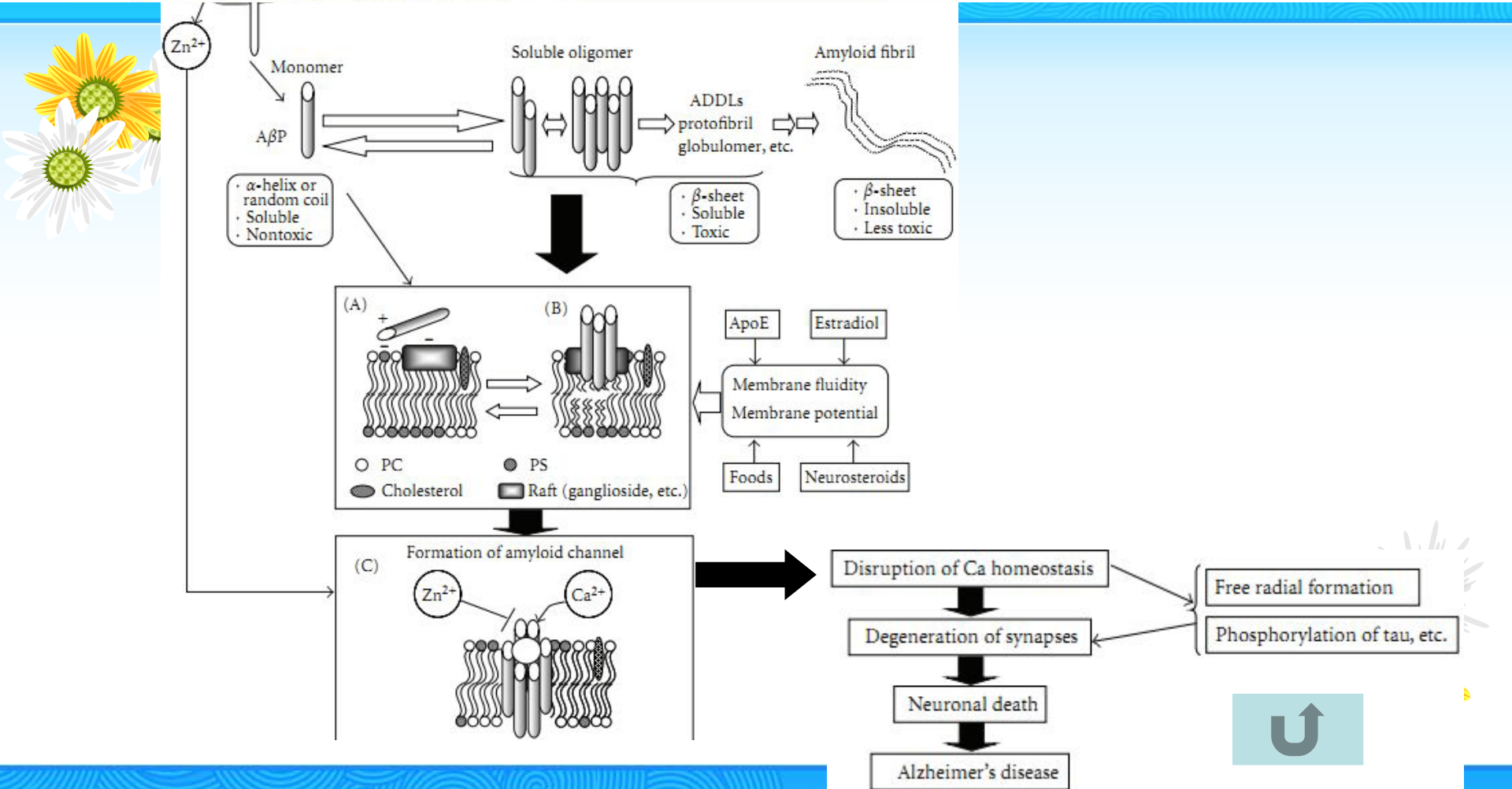
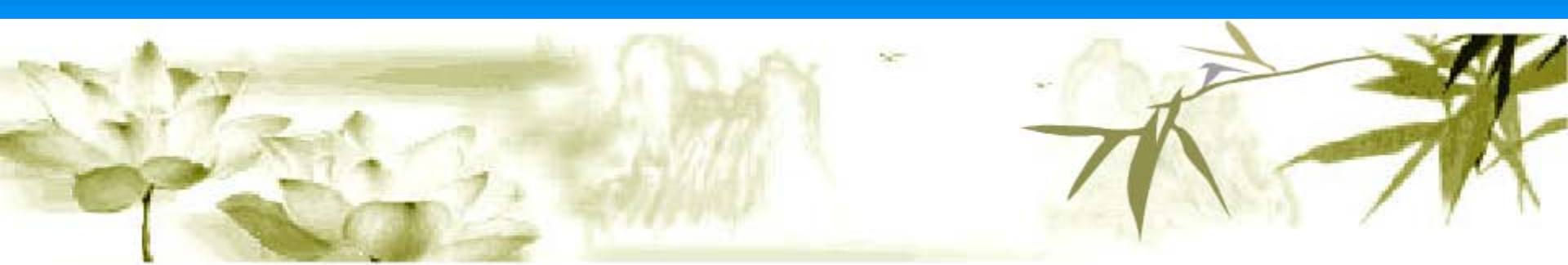
- amyloid channel hypothesis

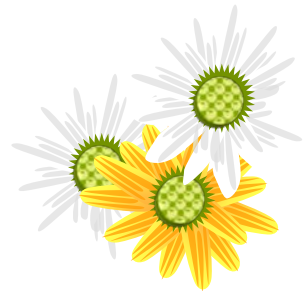
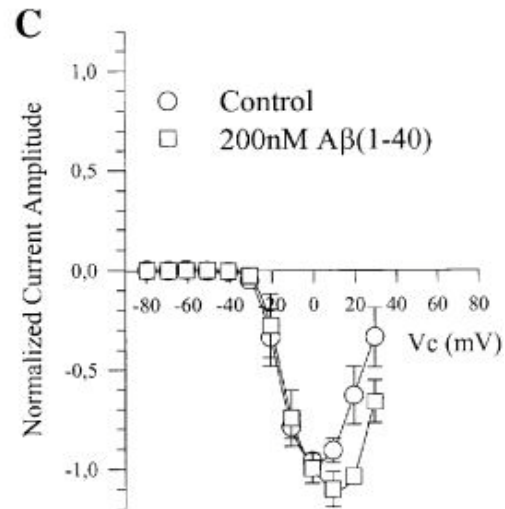
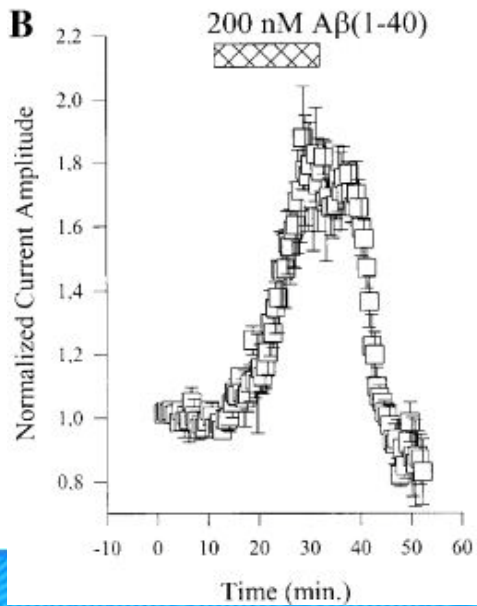
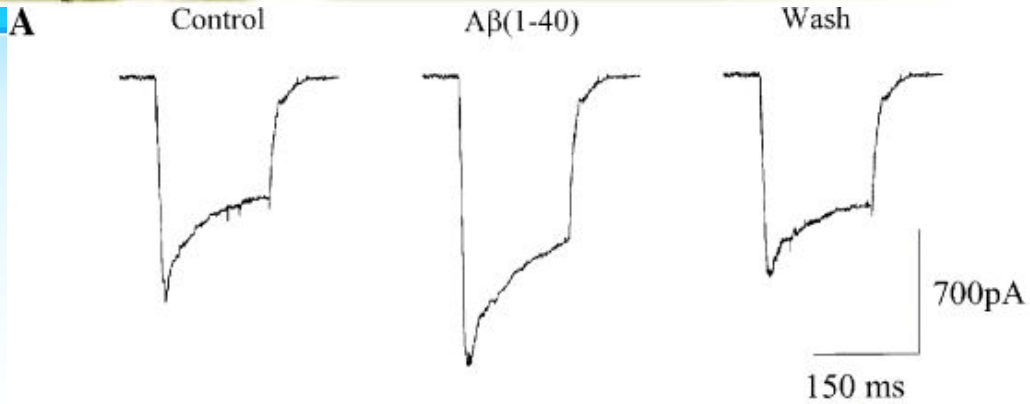
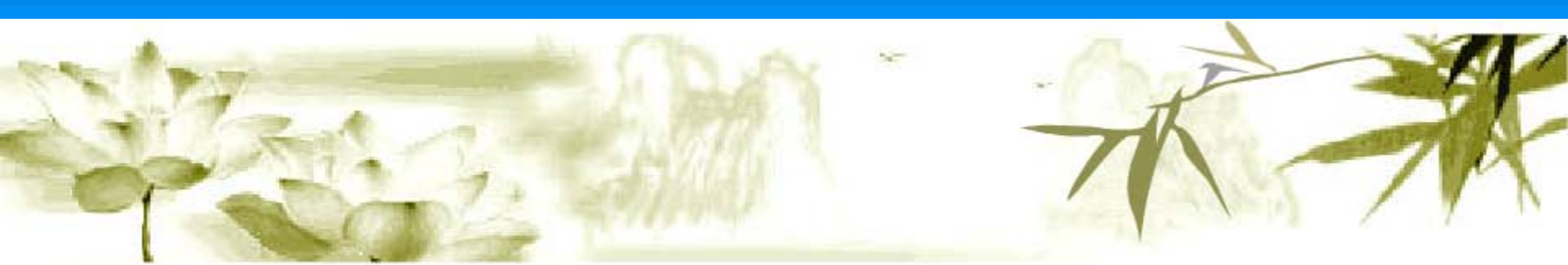
Masahiro K, et al. 2000

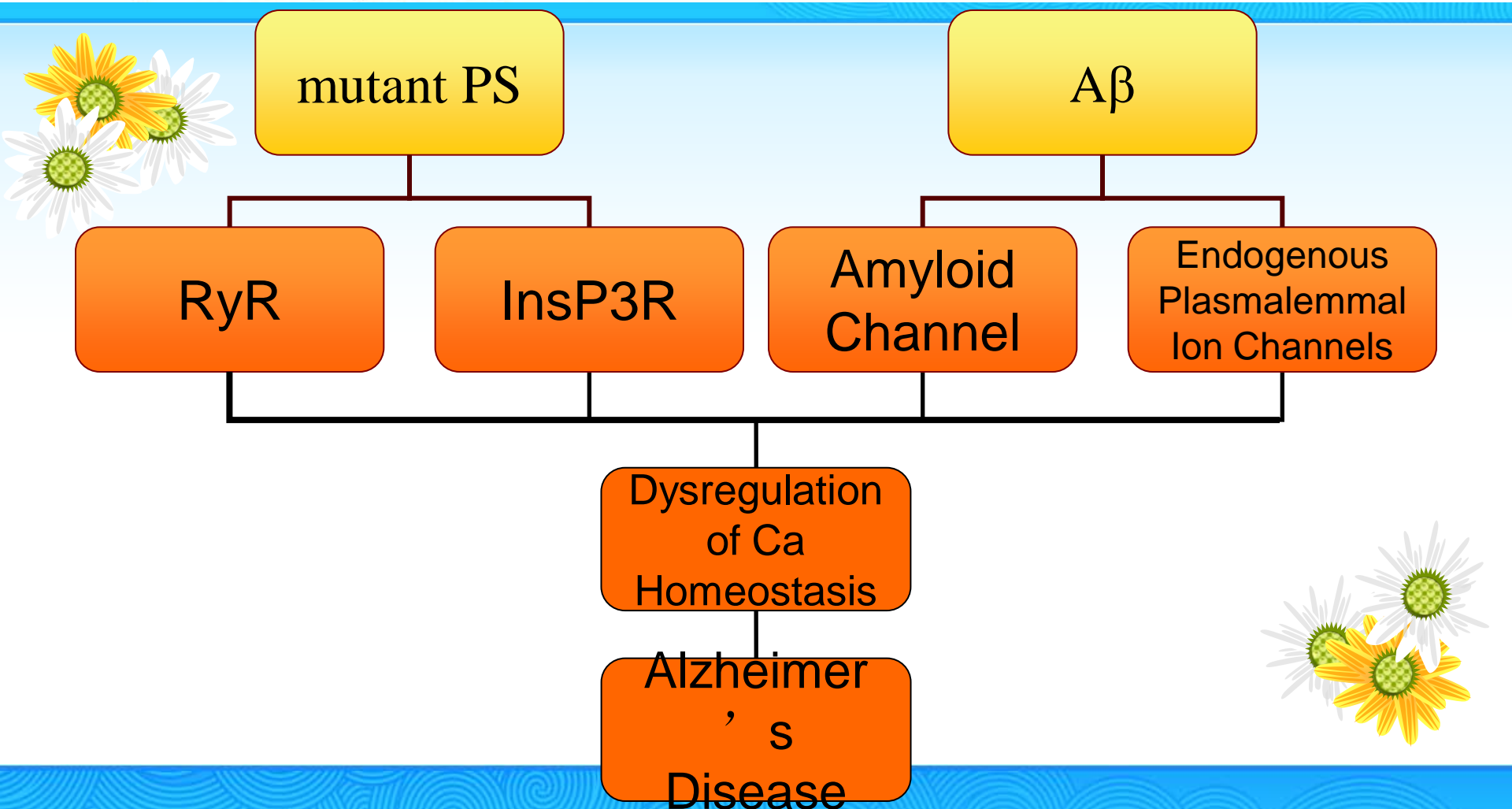
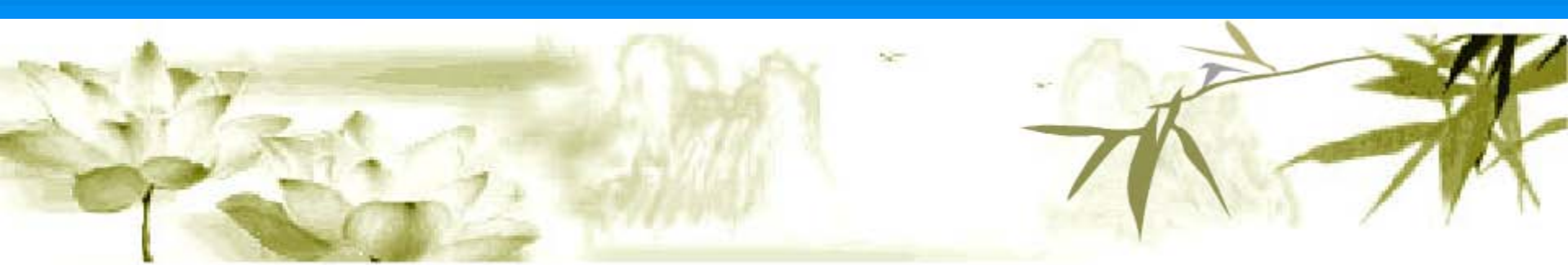
- Interactions of $A\beta$ with various Ca-permeable channels including voltage-gated Ca^{2+} channels (N, P, and Q), nicotinic acetylcholine channels, glutamate receptors (AMPA and NMDA), dopamine receptors, serotonin receptors, and intracellular InsP3Rs.

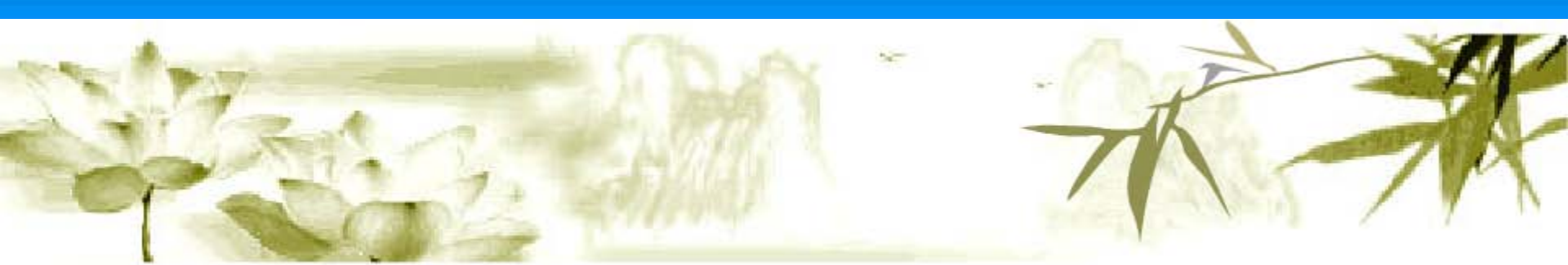
Demuro A, et al. 2010











1. Chan SL, Mayne M, Holden CP, Geiger JD, and Mattson MP. J Biol Chem 2000;275:18195–18200.
2. Cheung KH, Mei L, Don-On Daniel Mak, Hayashi I, Iwatsubo K, Kang DE, and Foskett JK. Sci Signal 2010; 3(114): ra22.
3. Masahiro K and Yoichiro K. Brain Research Bulletin 2000; 53(4): 389–397.
4. Demuro A, Parker I, and Stutzmann GE. J Biol Chem 2010;285:12463–12468.
5. Rovira C, Arbez N, and Mariani J. Biochemical and Biophysical Research Communications 2002;296:1317–1321.

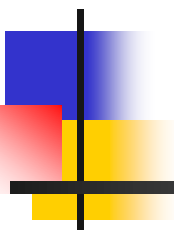





神经系统离子通道病 癫痫

吕秉华

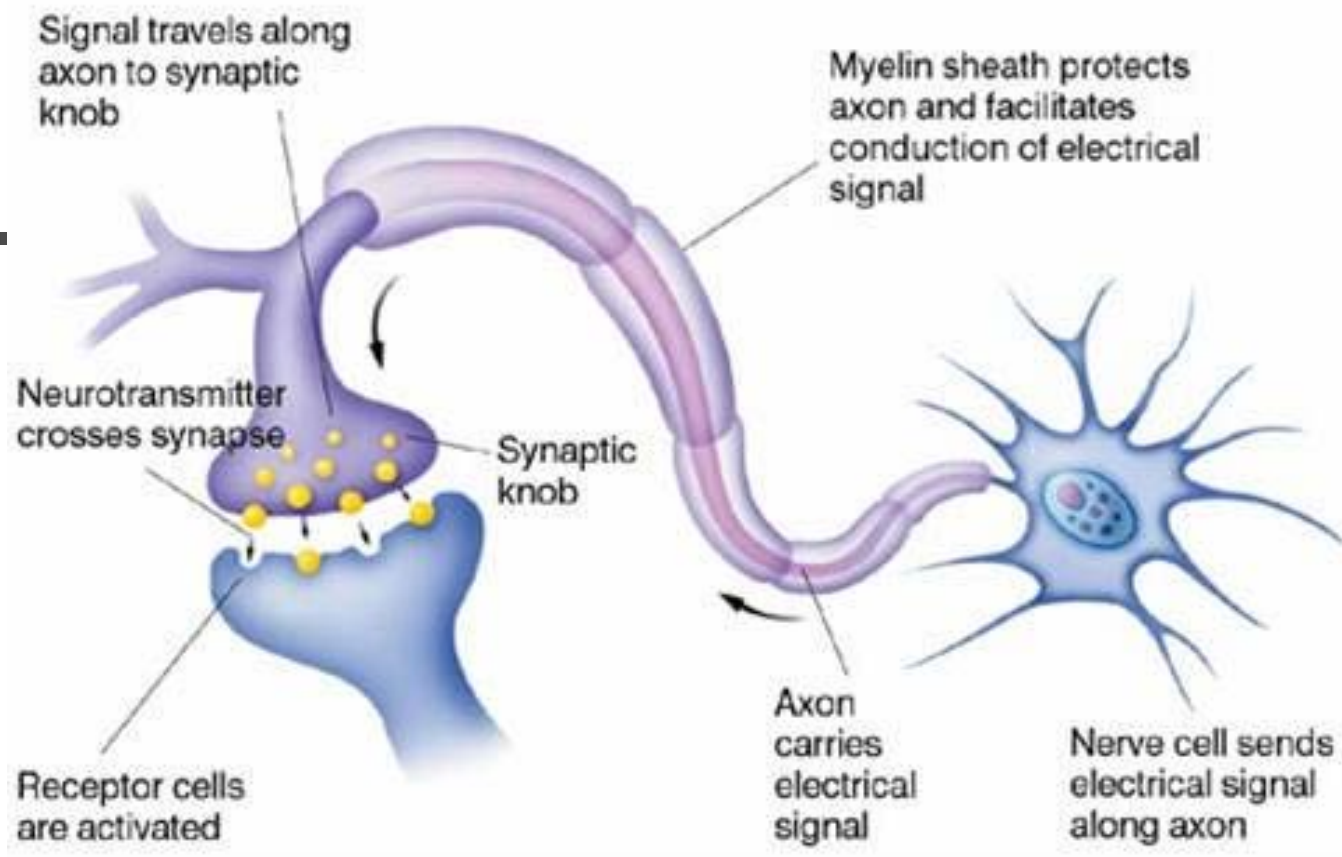
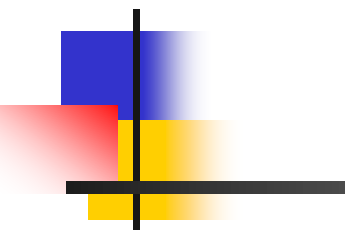
Outline

- 
- 介绍
 - 常见病症及病理
 - 相关药物
-

介绍



■ 癫痫是多种病因导致的具有发作性症状的脑病，他以**短暂性反复发作的无热性抽搐**为特征，是脑神经元**过度同步放电**引起的脑功能障碍。广义分为**部分性发作**和**全身性发作**，基本原因一般为**获得性因素**和**遗传因素**。





部分性发作： 局限于一个脑区活某一个脑叶，根据受损部位不同而产生不同的症状。

■ 全身性发作： 双侧大脑半球同时出现的癫痫发作活动，又分为**特发性发作**和**症状性发作**。

■ 特发性癫痫(idiopathic epilepsy):是指反复发作的部分性或全身性癫痫发作，临床上倾向于基因突变和某些先天因素所致。

常见的与离子通道基因突变有关的特发性癫痫

- 1 常染色体显性夜发性额叶癫痫 (ADNFLE) :**是烟碱型乙酰胆碱受体 (nAChRs) 突变所致的部分性癫痫综合征。nAChRs是配体门控离子通道，通常位于突触前膜，调节突出快信号传递。与癫痫发病有关的主要是 $\alpha 4$ 和 $\beta 2$ 亚型。人类大脑皮质和丘脑有高水平的nAChRs表达，ACh激活nAChRs后的反应具有高度电压依赖性，静息电位时保持敏锐且持续性的兴奋；nAChRs对 Ca^{2+} 具有高度通透性，发放后足以导致细胞内 Ca^{2+} 增加。 Ca^{2+} 作为重要第二信使，可以引发一系列的级联反应。突触前的nAChRs激活能进一步调节突触前膜神经递质释放，如谷氨酸， γ -氨基丁酸和多巴胺等的释放。

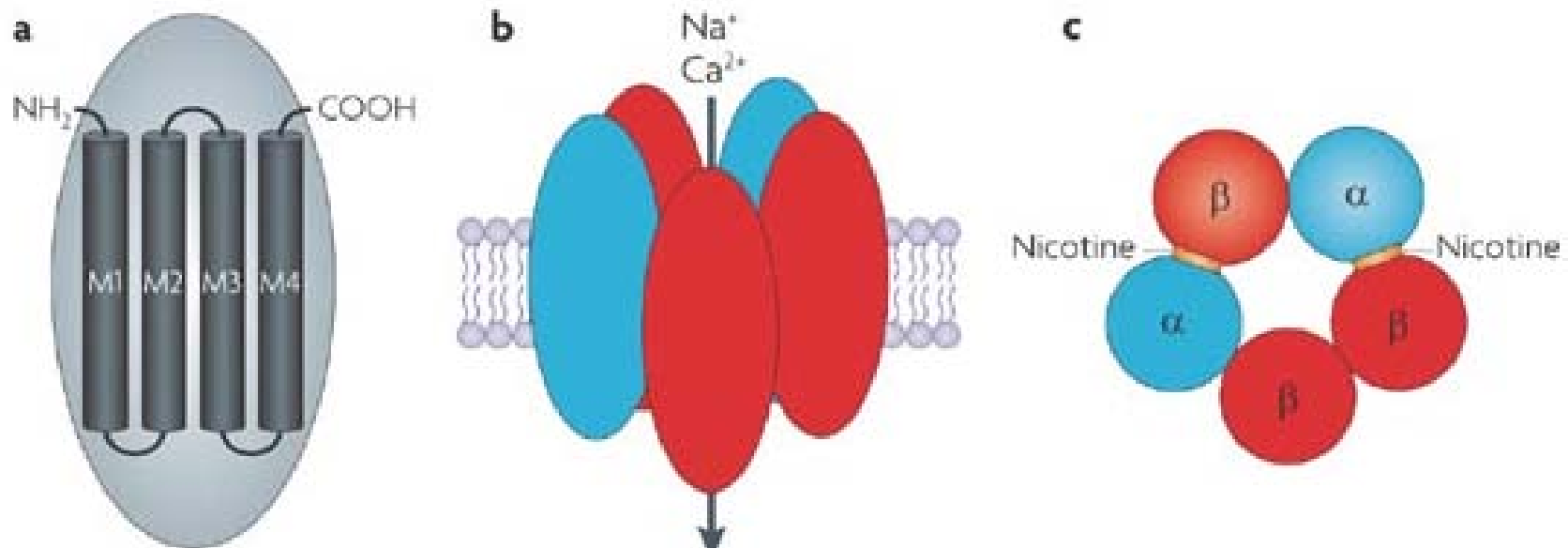





图 6-18-1 脑内单个 α_1 、 β_2 乙酰胆碱受体

上部为细胞外区域,形成配体结合位点,箭头指出 ADNFLE 突变和它们在蛋白质水平的各自位点,圆柱(灰色)表示跨膜片段和第二跨膜区域,该区域为离子进出细胞的通道

- 
- 发病机制：CHRNA4和CHRNA2都含有脑内nAChRs合成的所有必须信息，在多种家系中都发现该位点基因突变。CHRNA4突变使nAChRs活性降低，影响了对ACh的亲和力及Ca²⁺的进入，CHRNA2突变则能引起通道的脱敏延迟。
 - ADNFLE起源于额叶皮质，在睡眠二期明显，皮质和丘脑都富含胆碱能纤维，在睡眠期间可以相互作用。nAChRs主要有两种机能，突出传递的修饰，ACh调节功能。ACh可能在突出外组织同等量释放，弥散至一定程度会在调解皮质椎体细胞活动中起作用。




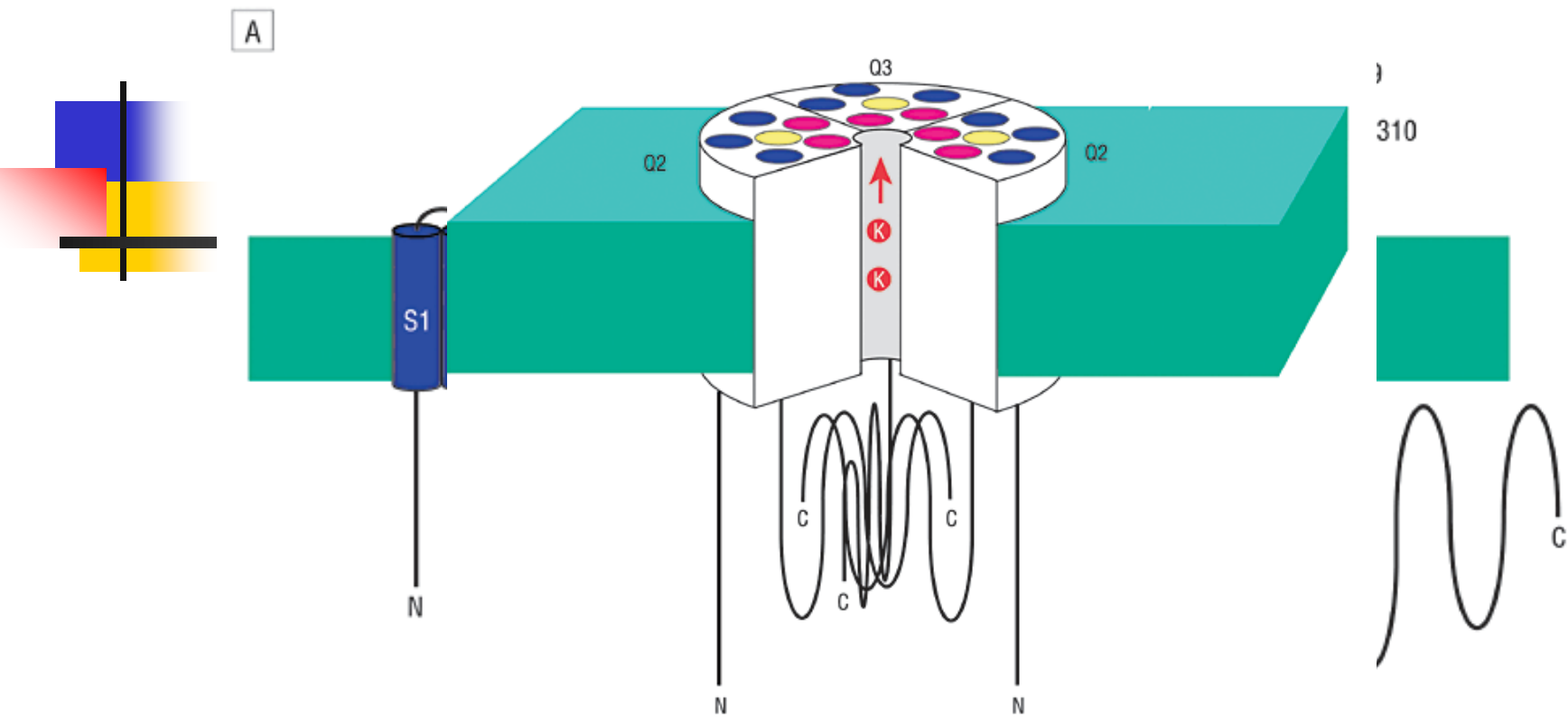
临床表现：多在儿童期发作，持续到成年，抽出多发生在夜间，表现为丛集性和短暂性，一般在15到45s经常发生在困倦和睡眠将醒时，发作中常伴有发生（尖叫或呼噜），轻者间歇性发作，重者每晚都有抽出发生，疲劳失眠可加重发作。




2 良性家族性新生儿惊厥（BFNC）是电压门控钾离子通道K_v基因突变所导致的癫痫，是局限性和全身性癫痫混合型，可为局限性发作，也可由局限性扩展为全身性发作。

病因：基因连锁分析发现BFNC为常染色体显性遗传钾离子通道疾病，人类常染色体20q13.3和8q24编码两个位点的钾离子通道亚单位，KCNQ2和KCNQ3与该病有关。

- 
- 发病机制：KCNQ2和KCNQ3共同装配成的M通道是一种电压门控钾离子通道，产生M电流。它具有慢开放，快关闭以及门控敏感性差等特点。M通道慢动力学特征表明当细胞接受兴奋性刺激时能产生延长性膜超极化，毒蕈碱型乙酰胆碱受体激动剂能抑制M通道，当乙酰胆碱缺乏时，M通道激活使细胞膜产生超极化，导致神经元对突触输入反应降低，当乙酰胆碱释放时，M通道功能被抑制。
 - M通道存在于中枢神经和周围神经系统，特别是在大脑皮质和海马区高度表达，可决定神经元兴奋性阈值，放电特性和突出传递，所以在中枢神经系统中是神经元兴奋地重要调质。M通道活性的改变提供了神经元对突触输入和棘波簇放电的机制。



M通道



临床表现：BFNC抽搐发作特征性地发生在出生后的第1-3天，一周后抽搐发作频繁，数周或几个月后发作可完全停止，少部分可发展为儿童或青少年期癫痫。发作形式包括部分性抽搐或全身强直挛性抽搐，开始时有眼位偏斜全身僵直呼吸暂停或其他自主神经症状，后期可发展为全身阵挛和自动症。发作时间一般为1-2s

3 钠通道和GABA受体突变所导致的癫痫综合征

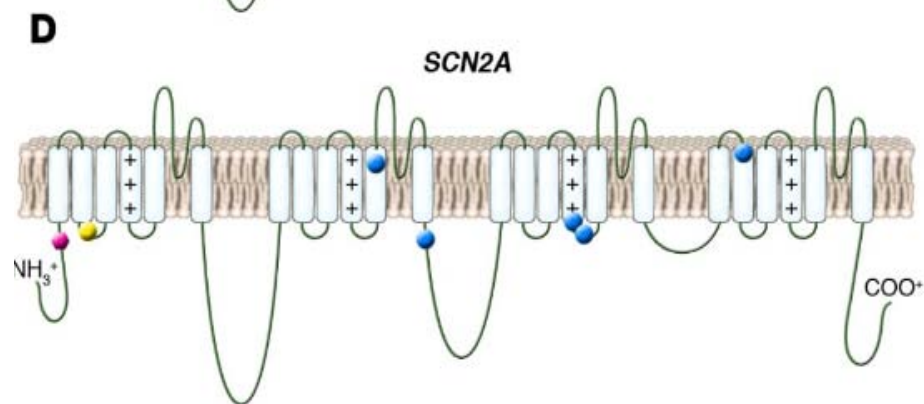
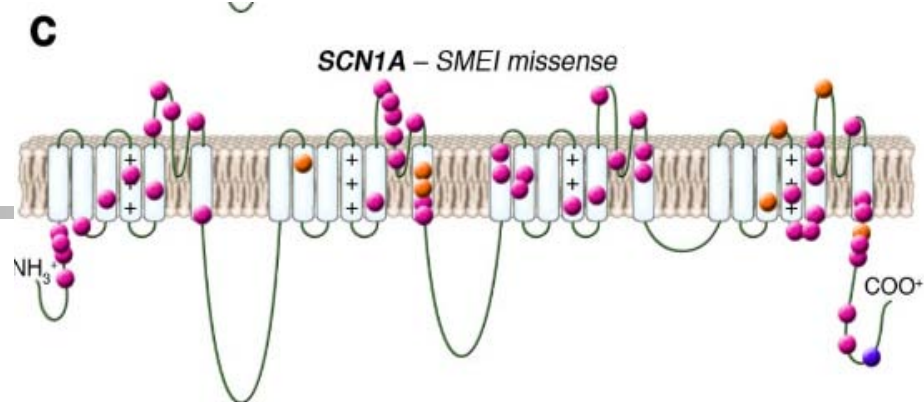
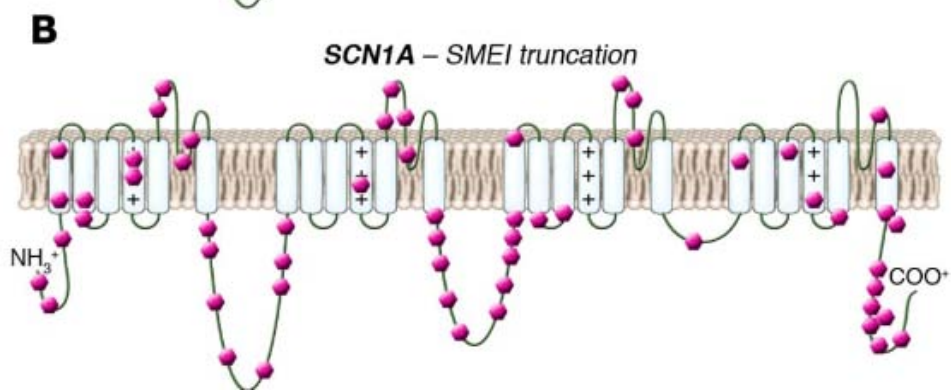
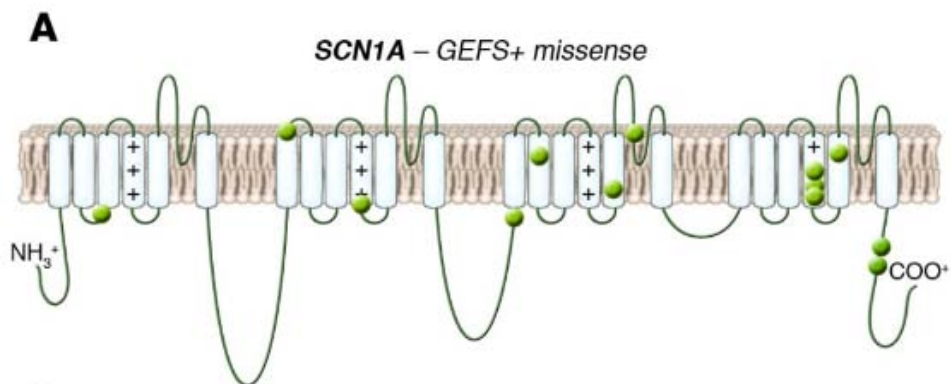
1. 全身性癫痫热性发作叠加征 (GEFS+)
2. 婴儿重症肌阵挛性癫痫 (SMEI)
3. 良性家族性新生儿婴儿发作 (BFNIS)
4. 难治性儿童期癫痫伴全身强直-阵挛发作(ICEGTCS)

特点	GEFS+	SMEI	BFNIS	ICEGTCS
年龄特点	6岁以上	出生后一年， 学龄期发作消 失	一般在2天至12 个月，38个月 停止	与SMEI相似， 但无肌阵挛失 神发作
发作特点	热性发作和热 性发作叠加	热性发作，但 与热性惊厥有 关	少有热性发作	
发作形式	多样，少数小 发作、肌阵挛 和失张力	全身性和部分 性发作		
神经系统和智力	正常	早期正常，2岁 后发育迟滞伴 有共济失调	正常	有较轻
外显率	62~76%	71.4~100%		
药物反应	效果好	效果差		

Na_v突变的癫痫综合征临床特点

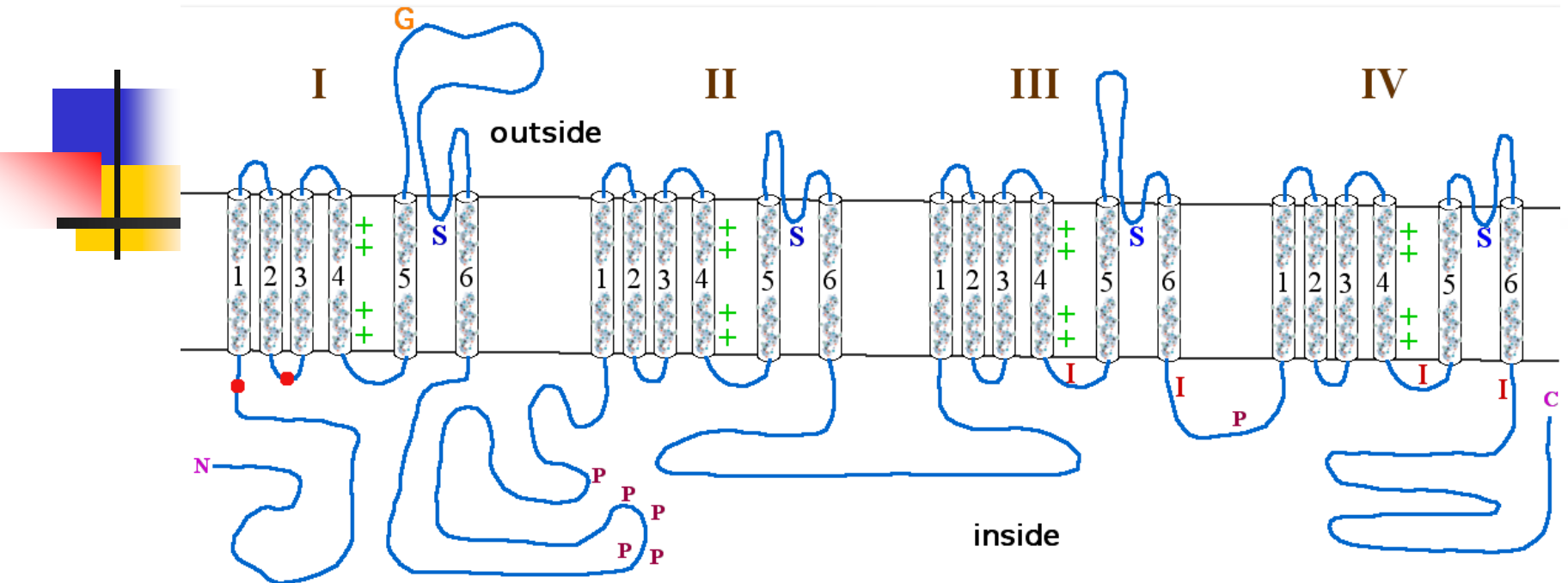
突变类型	染色体	蛋白	基因
GEFS+1型	19q13.1	β 1亚单位	SCN1B
GEFS+2型	2q	α 2亚单位	SCN1A
GEFS+3型	5q	γ 2亚单位	GABRG2
SEMI	2q24 2q23-q24.3 5q34	α 1亚单位 α 2亚单位 γ 2亚单位	SCN1A SCN2A GABRG2
BFNIC	2q22-q24.3	α 2亚单位	SCN2A
ICEGTCS		α 1亚单位	SCN1A

Na_v 突变的癫痫综合征发病原因



突变神经元对Na_v的影响

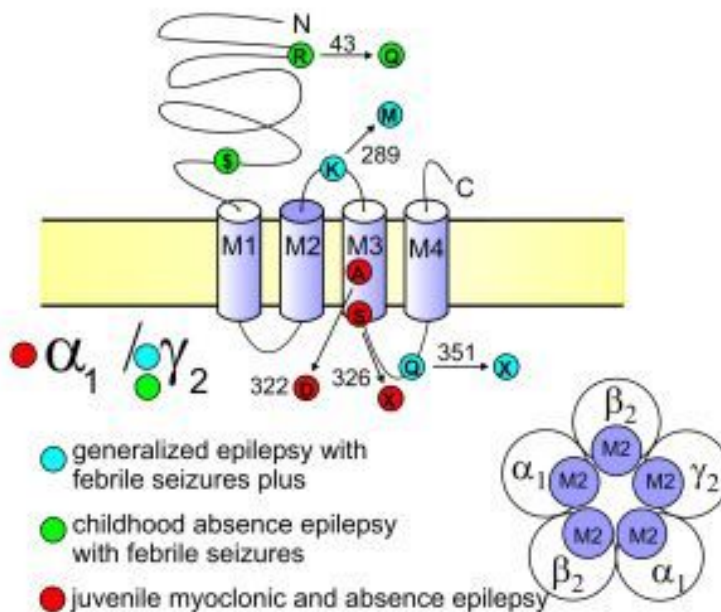
β1亚基的突变与GEFS+: 突变发生在细胞外β1亚单位折叠区域，该区域对神经元Na_vα的调节有重要作用，正常的β1亚单位能加速通道灭活，而突变亚单位灭活功能缺失，体外实验结果发现突变产生持续性内向Na⁺电流，膜去极化时间延长，出现兴奋性持续增加，β1突变引起Na_vα亚单位损伤、失活使神经元过度兴奋是癫痫发作的机制。



Schematic structure of SCN2A with GEFS+ associated mutation positions indicated by red dots.

- **GABA受体突变**: GABA受体是异质性五聚体蛋白，为氯通道一部分，介导快突触抑制，具有GABA、苯巴比妥类等结合位点，脑内氯离子通道主要由 $\alpha 1$ 、 $\beta 2$ 和 $\gamma 2$ 组成，**GABA介导的突触抑制减弱**是癫痫发病的潜在原因。GABA受体突变可导致GEFS+3型、SMEI和热性发作叠加征伴随CAE。

GABA_A receptor



4 钙、氯离子通道及GABA受体突变所导致的全身特发性癫痫


1. 儿童失神性癫痫（CAE）
2. 青少年失神性癫痫（JAE）
3. 青少年肌阵挛性癫痫(JME)
4. 全身强直-阵挛性癫痫（GTCS）

(1) 钙离子通道特发性全身性癫痫

电压门控钙通道是 Ca^{2+} 进入神经元产生膜去极化关键的调节因子，能参与基因表达，神经递质释放和神经兴奋的调节反应。可分为LVA即T型钙通道；HVA,又分为L、N、R、P、Q型。

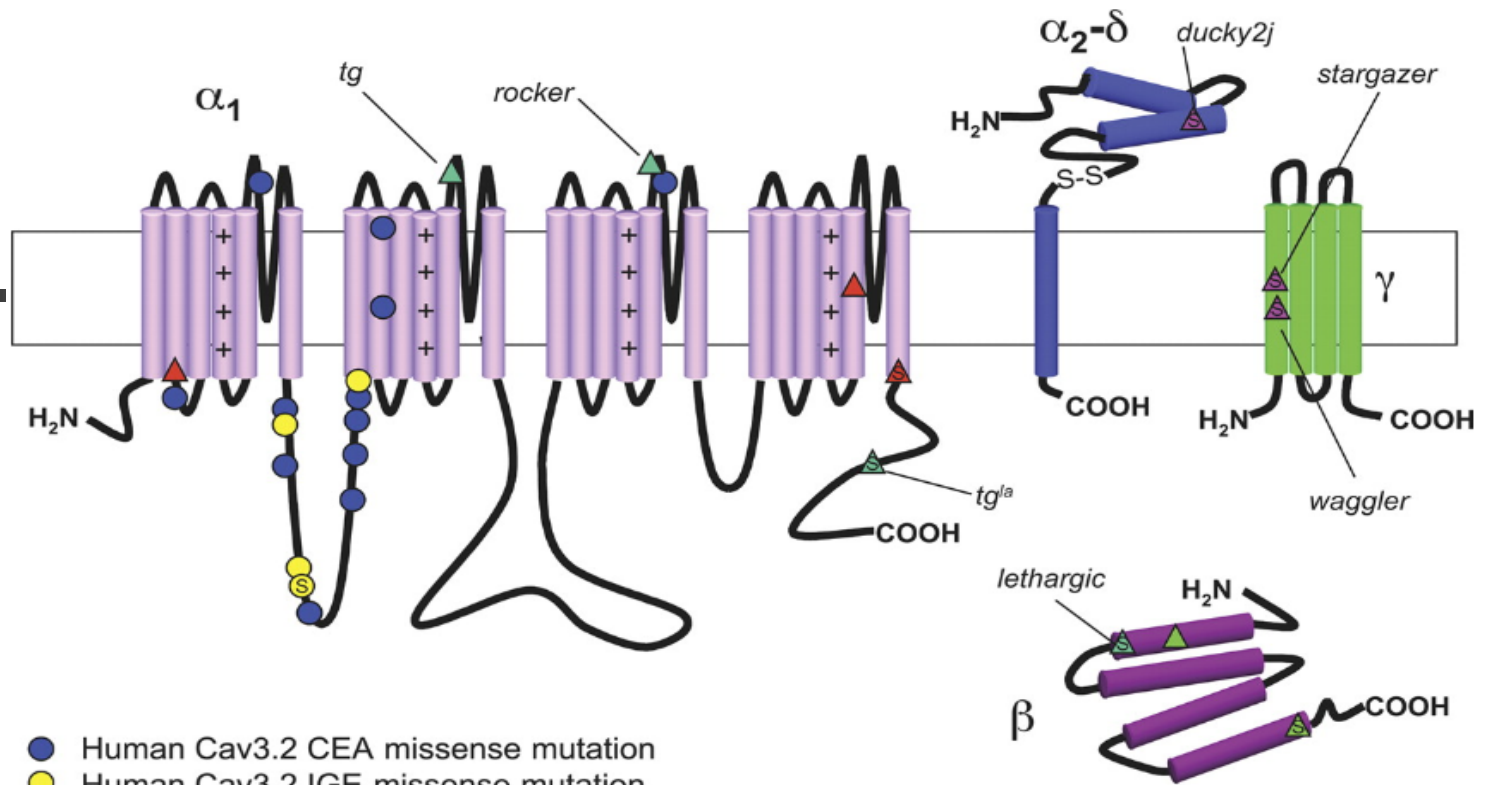
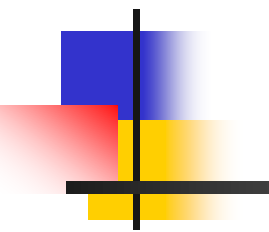
T型钙离子通道调节一系列生理学作用包括起搏，和各种形式的生理性病理性神经元振荡活动。能使丘脑或其它核团神经元 Ca^{2+} 释放。

T型钙离子通道具有低于阈值电压门控离子特征。比静息电位小的除极可使通道开放，参与丘脑皮质环路，促进神经元簇放电。



丘脑和皮质对棘波产生具有复杂的，相互的作用，这种作用主要依赖于T型钙离子通道，丘脑和新皮质之间的相互作用产生同步振荡，这种振荡使神经系统发挥正常的生理学作用，癫痫发作时，环路中不适宜的振荡是抽搐发作的直接原因。

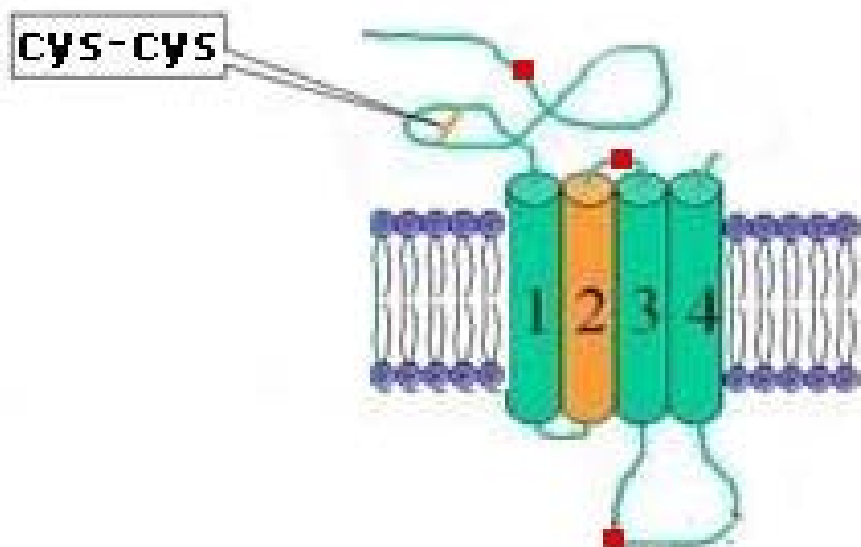
- P/Q钙离子通道 $\alpha 1$ 亚单位的无效突变也同产生CAE并有典型的棘-慢波活动和临床表现。离体实验研究发现，分离的丘脑皮质中继神经元产生增加的T型钙电流。



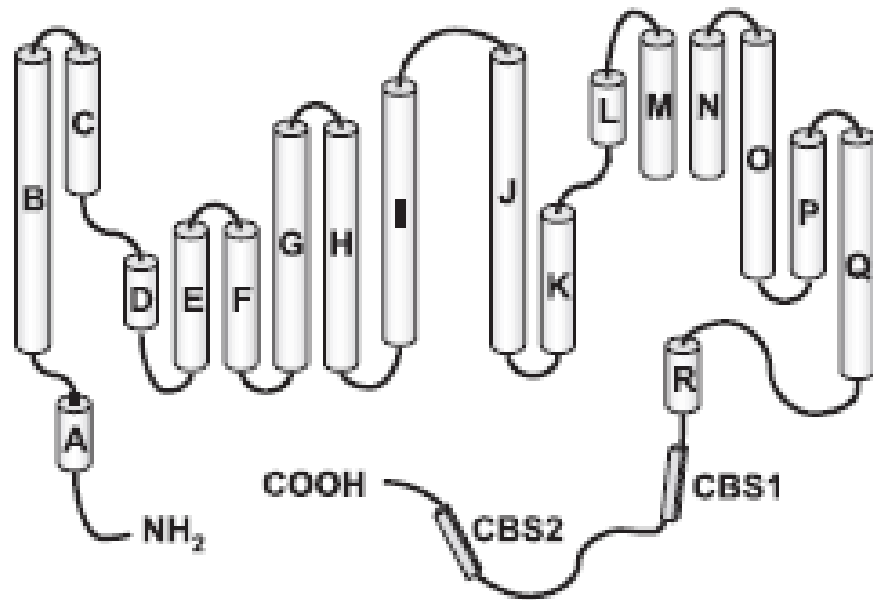
- Human Cav3.2 CEA missense mutation
- Human Cav3.2 IGE missense mutation
- Ⓢ Human Cav3.2 IGE premature stop
- ▲ Human Cav2.1 missense mutation
- ▲ Human Cav2.1 premature stop
- ▲ Human β 4 missense mutation
- ▲ Human β 4 premature stop

- ▲ Murine Cav2.1 missense mutation
- ▲ Murine Cav2.1 premature stop
- ▲ Premature truncation in murine ancillary subunits

(2) **GABRG2**与特发性全身癫痫：GABRG2突变机制为变异受体在内质网滞留，导致细胞表面的表达和亚单位之间的连接减少，从而降低受体的功能。



(3) **CLCN2与特发性全身癫痫**: JAE家族中发现氯离子通道突变使CLC-2蛋白在大脑内广泛表达,尤其是在接受GABA能抑制性输入的神经元中明显,CLC-2可维持细胞内较低的Cl⁻浓度以利于GABA抑制作用。突变在哺乳动物细胞中表达使得除极时Cl⁻外向型性电流增加,导致膜过度兴奋和抽搐作用。



抗癫痫的药物机制

- 1 **影响离子通道**:钠通道阻断剂的抗癫痫作用为使CNaII-1通道稳定于失活状态，防止轴突恢复至激活状态，因为可以防止轴突的持续性反复放电。
- 2 **影响GABA_A受体电流**:有些癫痫药物为此型GABA受体的激动剂，激活不同的GABA_A受体可增加GABA_A受体开放时间和开放的频率。
- 3 **影响钙通道**:钙通道阻断剂是一类能阻滞各种原因引起Ca²⁺内流的药物，能选择性阻断钙通道，减少Ca²⁺内流，延长动作电位时程，抑制膜的快速复极，减慢冲动传导，对神经元具有保护作用。

- 4 影响兴奋性谷氨酸受体：神经系统的兴奋性主要依赖兴奋性谷氨酸与3种离子性谷氨酸受体 NMDA ,AMPA 和红藻氨酸（kainate）结合。结合后有利于 Ca^{2+} ， Na^{+} 进入细胞内及 K^{+} 向细胞外流出，最终导致负性静息膜电位降低，使细胞的电稳定性下降。有一些抗癫痫的药物对一种或多种类型的谷氨酸受体起拮抗作用。
- 5 其他机制：5-HT作用的变化，腺苷A1受体阻滞，钾电导激活及碳酸酐酶抑制作用。

常用抗癫痫药物介绍

药物名称	药物作用机制
卡马西平	电压门控钠离子通道阻断剂
氯硝西洋	作用于钠离子 阻断Na ⁺ 电流，影响GABA _A 受体电流
乙琥胺	钙离子通道阻断剂
丙戊酸	钠离子通道和T性钙离子通道阻断剂，增加脑内活突触处GABA水平
苯妥英	钠离子通道阻断剂 增加GABA电流，谷氨酸受体拮抗剂
托吡酯	钠离子通道阻断剂 增加GABA活性
奥卡西平	卡马西平衍生物，钠通道和N、P型钙通道阻断剂
拉莫三嗪	钠离子通道阻断剂 增加GABA水平，谷氨酸受体拮抗剂

K_{ATP} 与先天性胰岛功能亢进

姓名：刘少艺

专业：生理学

学号：2011021943

K_{ATP} 与先天性胰岛功能亢进

1 KATP

1.1 KATP简介

1.2 KATP结构

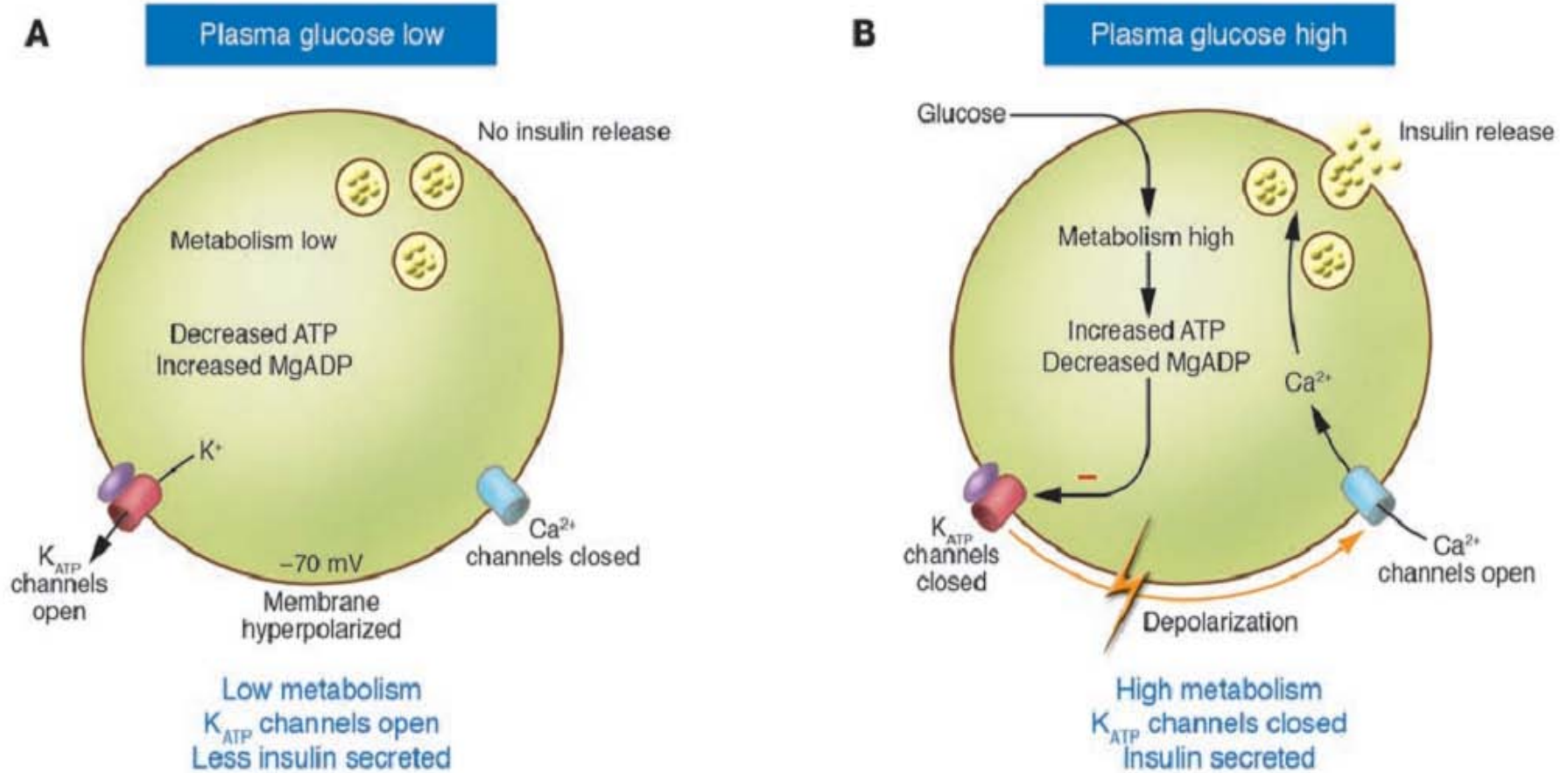
2先天性胰岛功能亢进（CHI）

3KATP突变与CHI

1.1 KATP简介

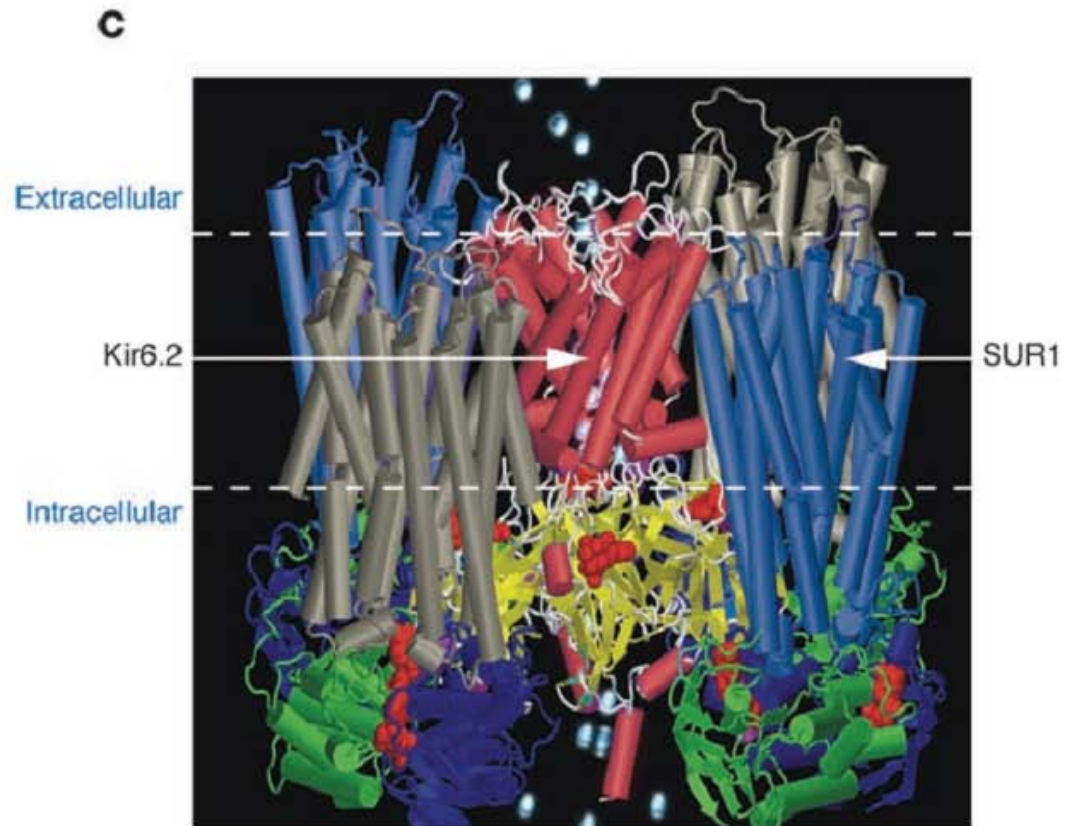
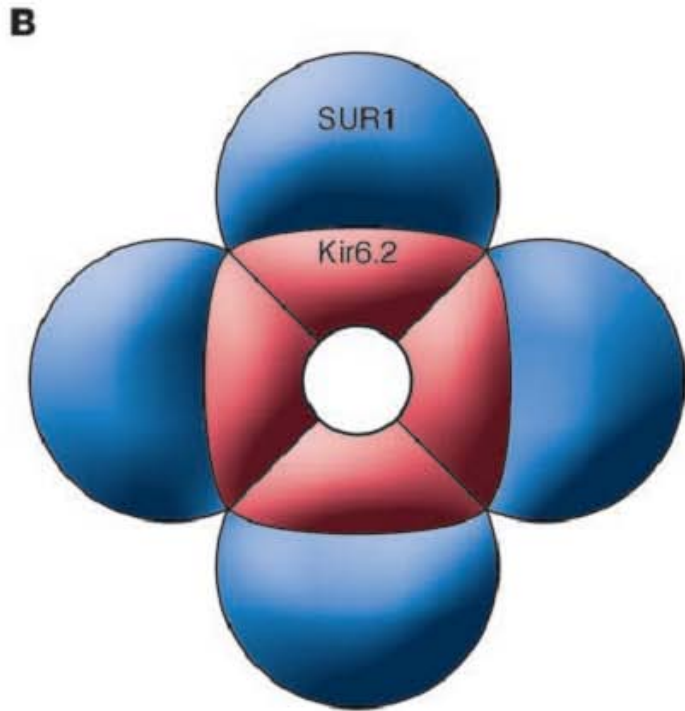
- ATP敏感的钾离子通道属于配体门控的种类，主要调节钾离子的流动。
- 主要有两种亚基组成，一种是磺脲类亚基，这种亚基可以作为磺脲类的受体，一种是内向整流钾离子通道，即Kir6.2或者Kir6.1。
- 新陈代谢减慢就会打开这些通道，钾离子流出，产生了膜的超极化。相反的，这种通道的关闭是在代谢增加的情况下产生的，并且可能会引起胞内的应答，比如激素的释放。
- 这种通道主要出现在胰岛B细胞中。它们可以对血液中葡萄糖浓度的改变进行应答。并且通过调节胰岛素的分泌来保持体内的血糖平衡。

1.1 KATP简介



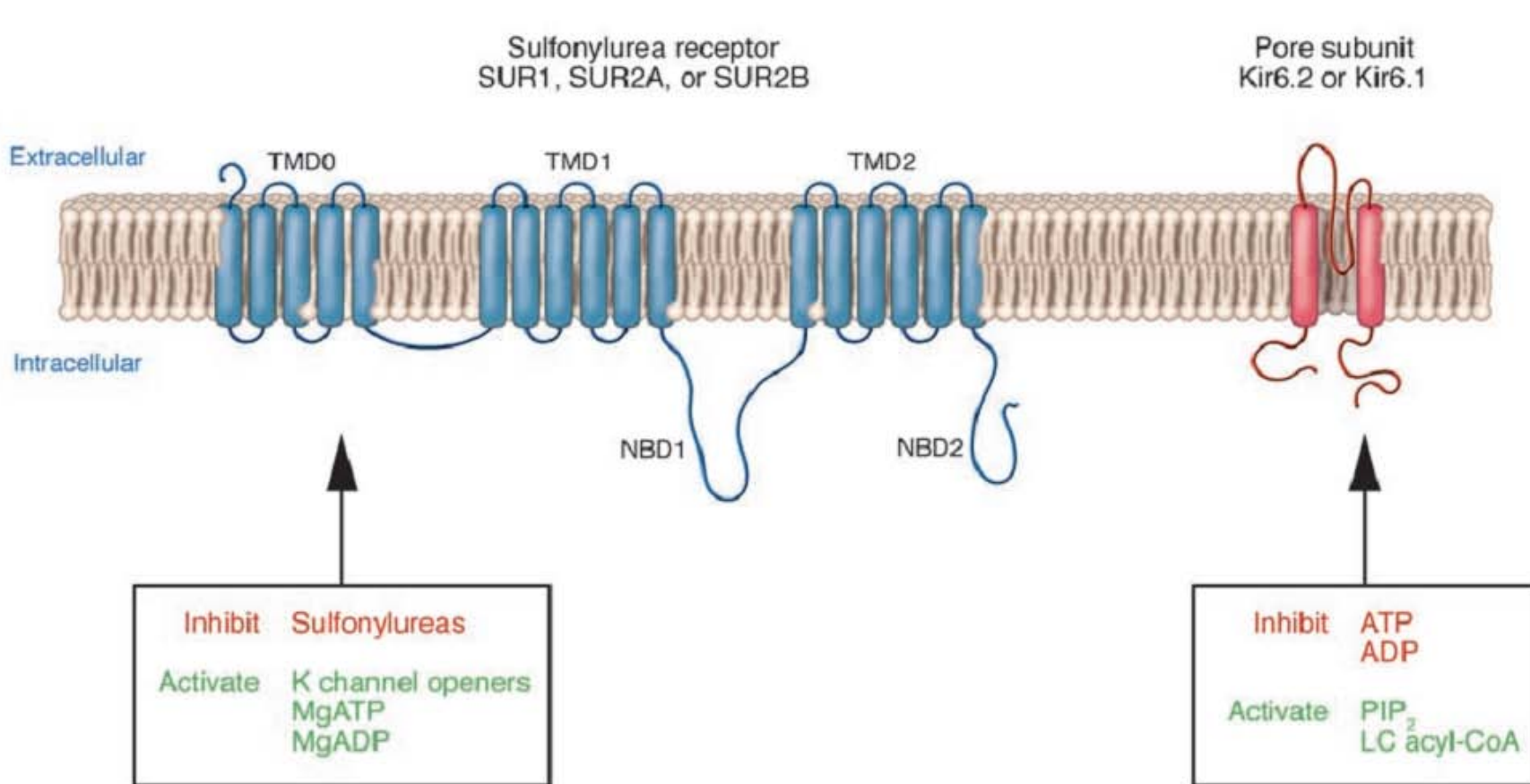
(Frances M. Ashcroft, 2005)

1.2 KATP结构



(Frances M. Ashcroft, 2005)

1.2 KATP结构



(Frances M. Ashcroft, 2005)

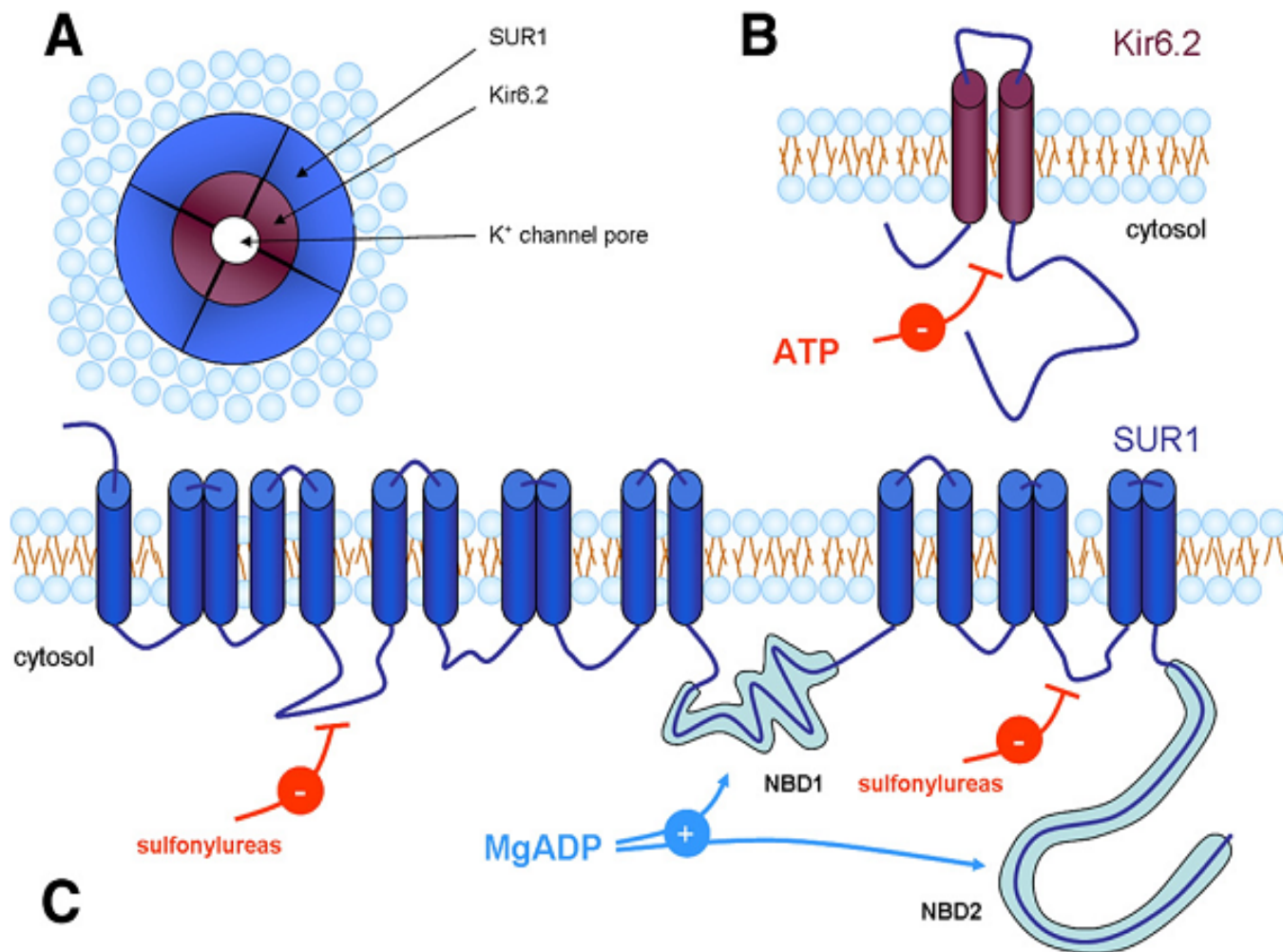
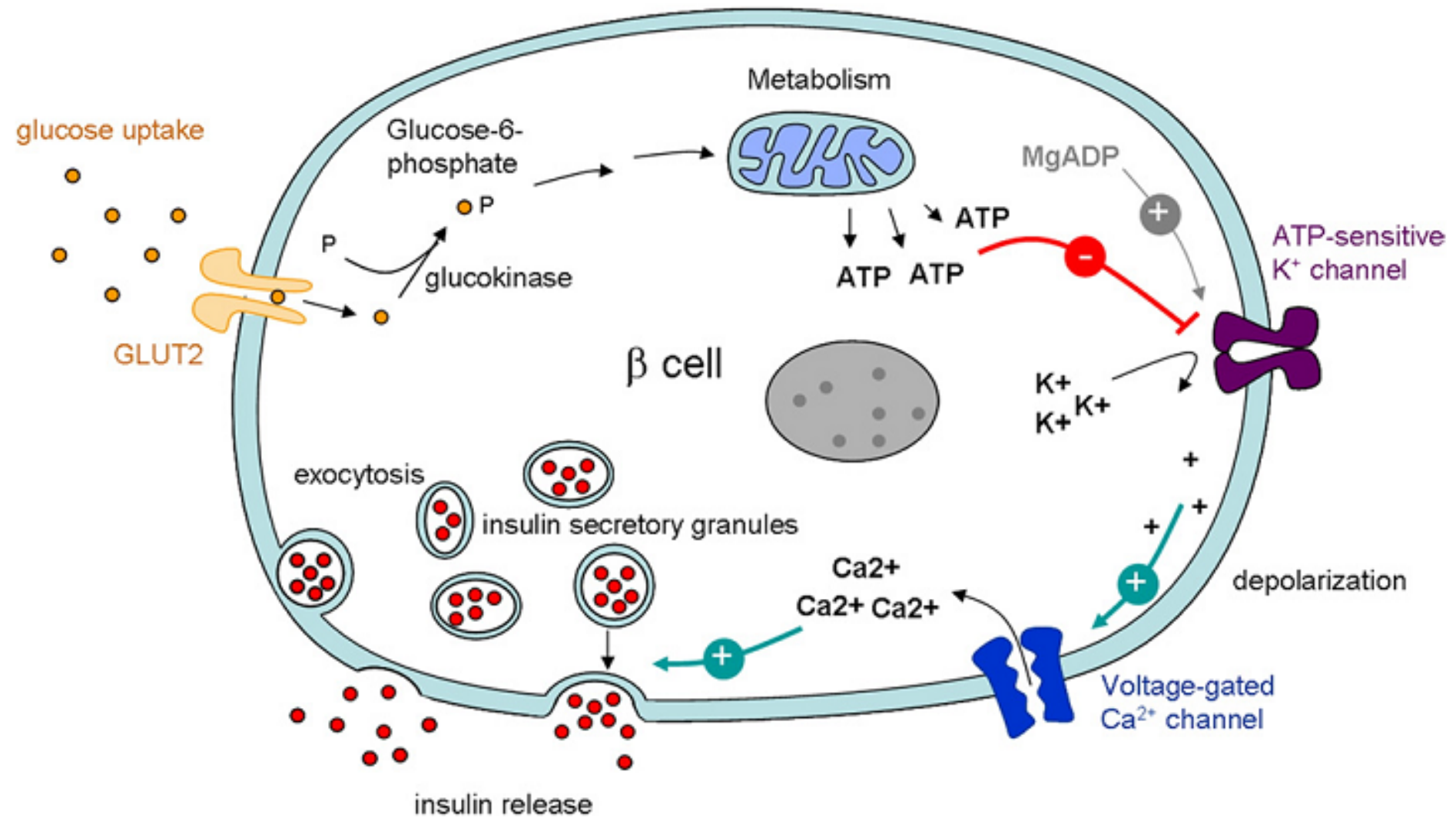


Figure 2 Schematic structure of the K_{ATP} β -cell channel. On all schematic representations, SUR1 subunits are blue and Kir6.2, purple. (A) Cross-section of the octameric K_{ATP} channel in the plasma membrane. The pore of the K^+ channel is shaped by 4 Kir6.2 subunits, each of them being associated with a regulatory SUR1 subunit. (B) Transmembrane topology of a single Kir6.2 subunit. Binding of the ATP nucleotide to Kir6.2 closes the channel. (C) Transmembrane topology of a single SUR1 subunit. Nucleotide Binding Domains (NBD1 and NBD2) are highlighted in light blue. Binding of MgATP on these domains opens the channel. Sulfonylureas bind to intracellular loops of SUR1 and inhibit the channel. (Color version of figure is available online.)

2 先天性胰岛功能亢进(CHI)

- ▶ 先天性胰岛功能亢进是在血糖浓度很低时，仍然存在的一种持续的未经调节的胰岛素分泌增加现象。如果不治疗的话，这种低血糖就会引起不可逆的脑部受损。
- ▶ 这种现象经常出现在出生的第一年。在一般人群中发病率是大约五万分之一。但是在特定的群体中可能会较高，比如在阿拉伯半岛中的比例可以增加一倍。
- ▶ 轻者可以用二氮嗪或者饮食加以控制，但是严重者需要小部分的胰腺切除。这就导致了胰的功能不全，甚至会造成医疗引起的糖尿病。



3 KATP的突变效应

➤ Kir突变 (ABCC8) (少见)

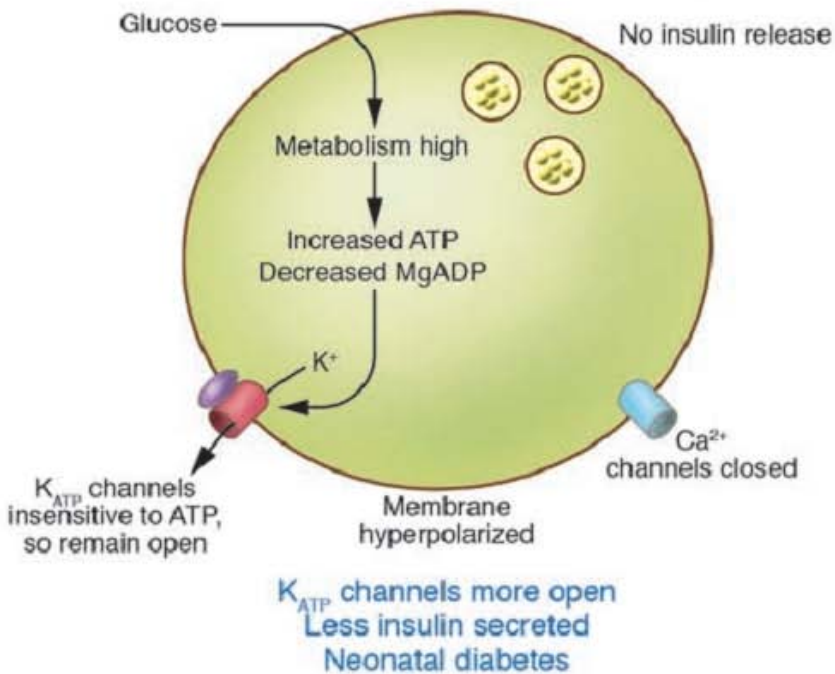
- 对于ATP的敏感度下降

➤ SUR1突变 (KCNJ11) (两种形式)

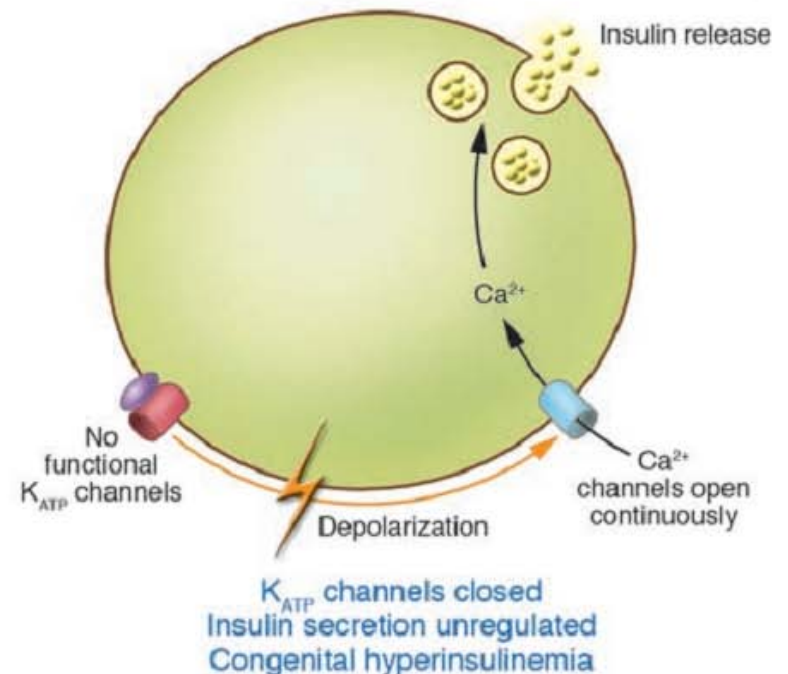
- 一型的蛋白突变，使得突变蛋白并没有到达细胞膜，可能是由于SUR1的合成及成熟受损，或者是有运输的缺陷。当这些SUR1蛋白产生后，kir6.2也从膜上消失了，因为后者的出现需要前者的表达。
- 二型的突变没有影响通道蛋白的表达，但是这种蛋白却是没有功能的。它们即使在葡萄糖浓度很低的情况下也会关闭。因为这种突变使得细胞对于MgADP的敏感性降低。

3 KATP的突变效应

C Gain-of-function-mutations in Kir6.2



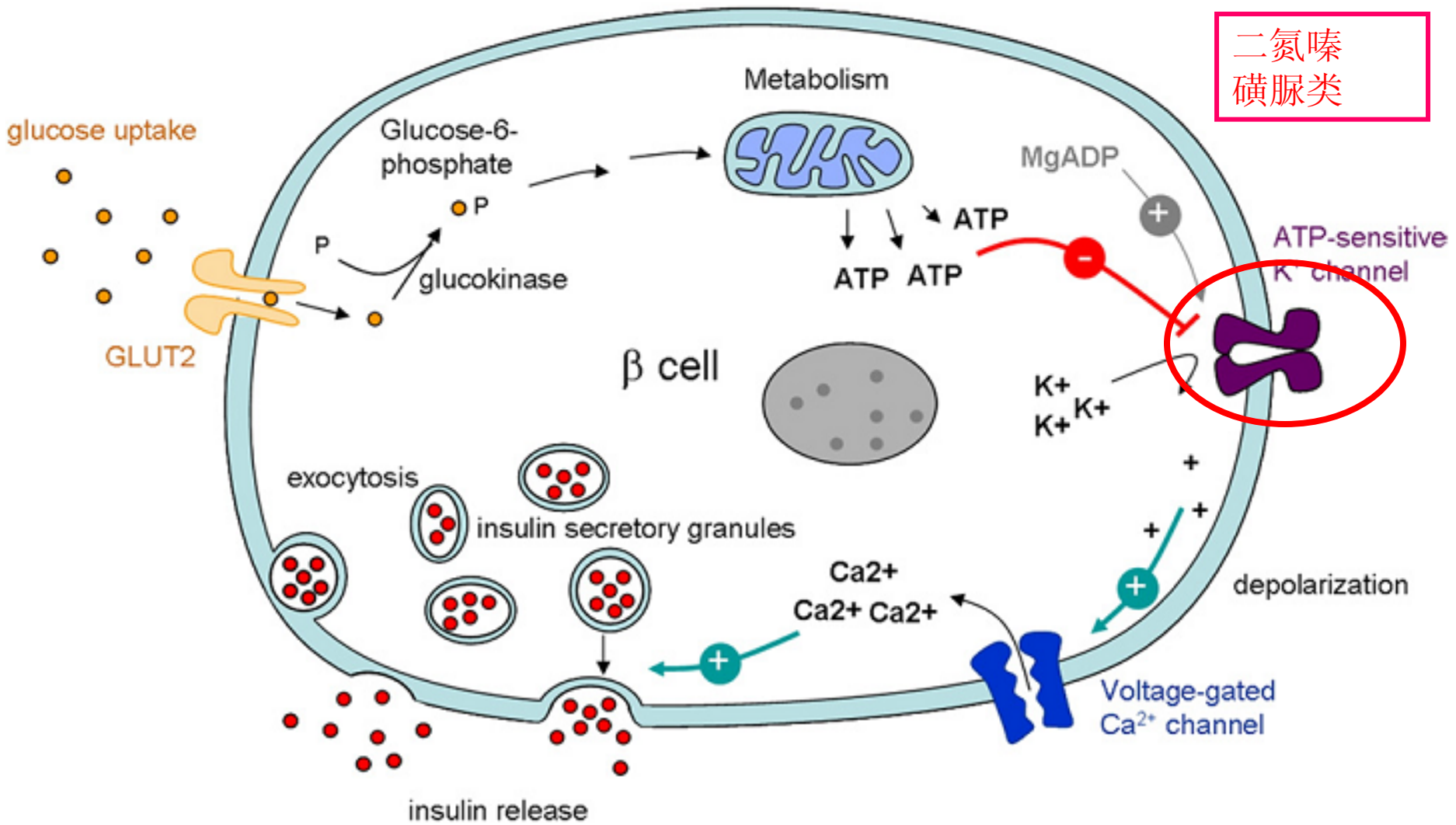
D Loss-of-function-mutations in SUR1 and Kir6.2



(Frances M. Ashcroft, 2005)

4 如何治疗胰岛功能亢进

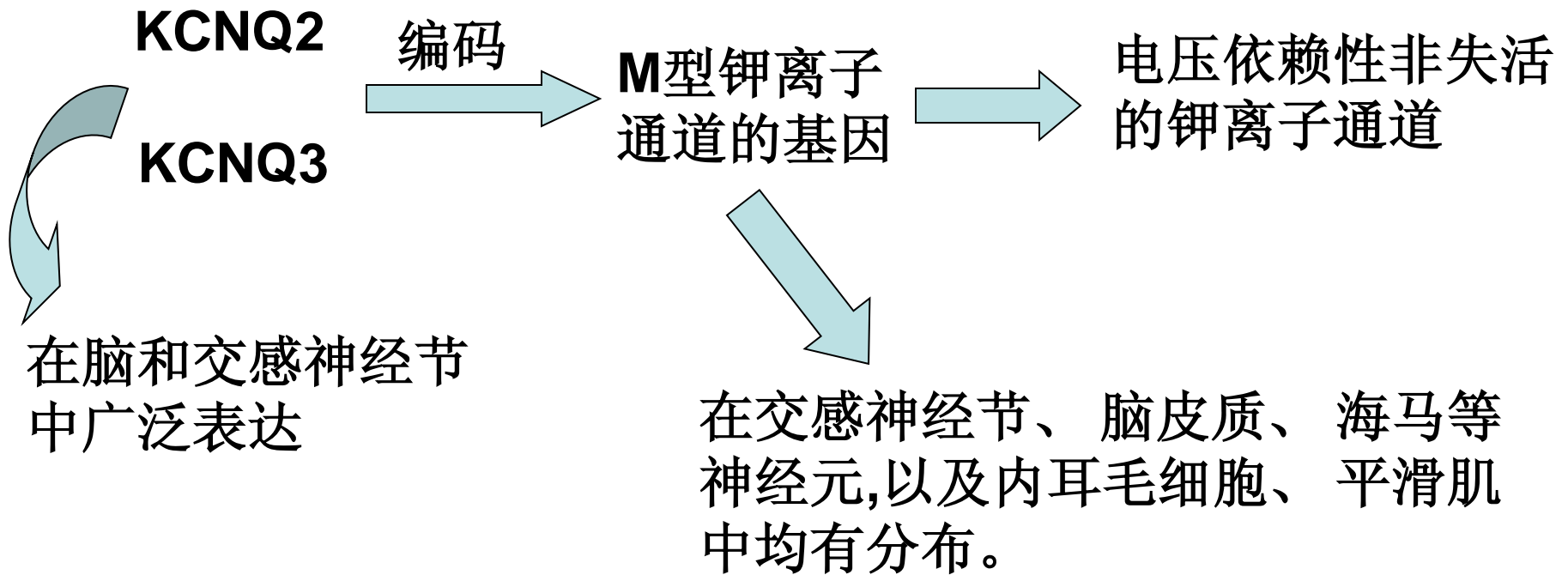
二氮嗪
磺脲类



Benign Familial Neonatal Convulsions and KCNQ2/KCNQ3.

良性家族性新生儿惊厥(BFNC)和KCNQ2/KCNQ3

张 萌



在脑和交感神经节中广泛表达

在交感神经节、脑皮质、海马等神经元,以及内耳毛细胞、平滑肌中均有分布。

KCNQ基因编码的是一个钾离子通道家族, 它们是电压门控钾离子通道的一个重要分支。目前**KCQN**钾通道主要分为**KCQN1~ KCQN5**这**5**大类。

KCNQ2 与 **KCNQ3** 共同表达形成**M型钾离子通道**,对调节神经元的兴奋性具有重要作用。

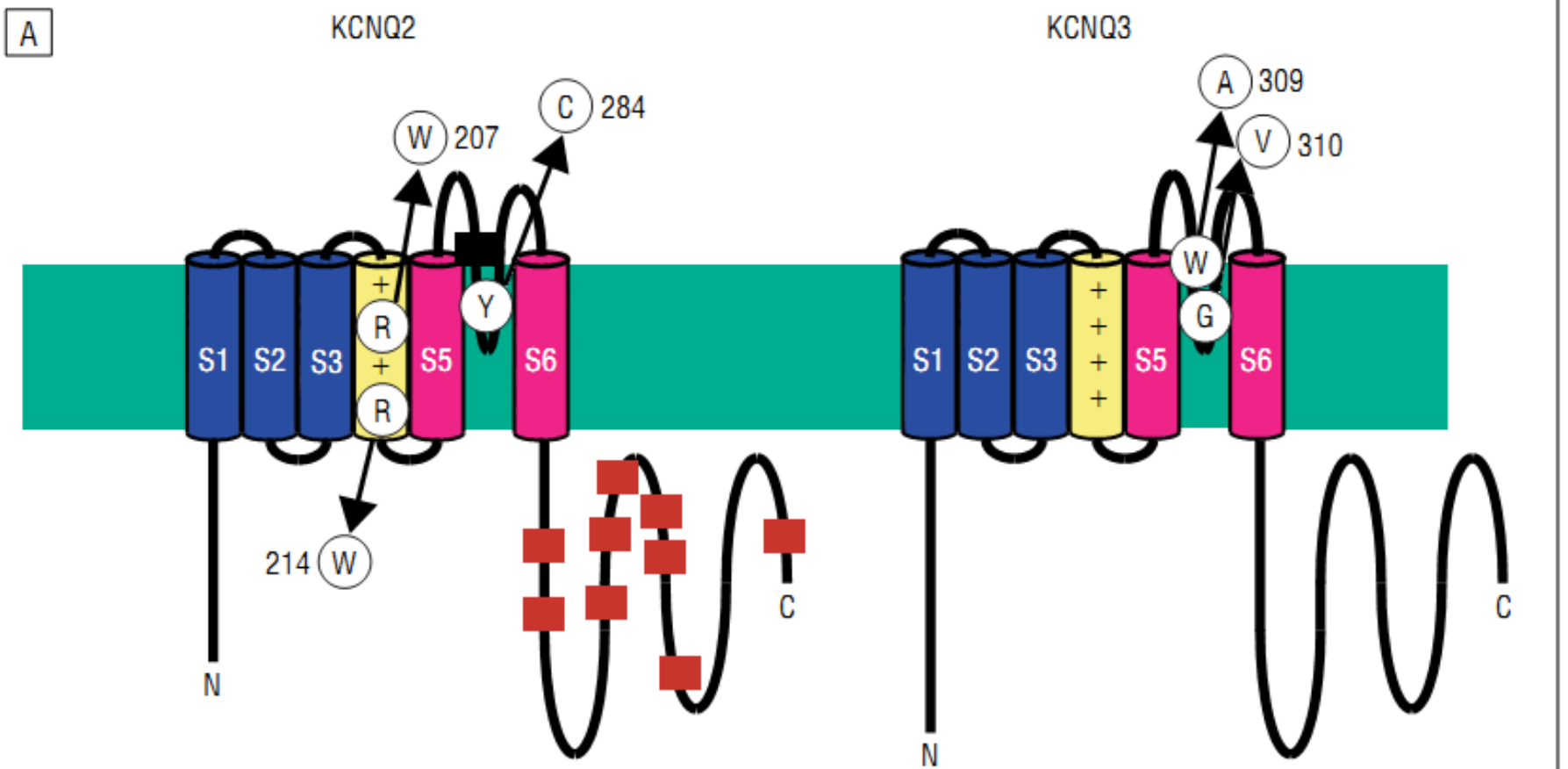
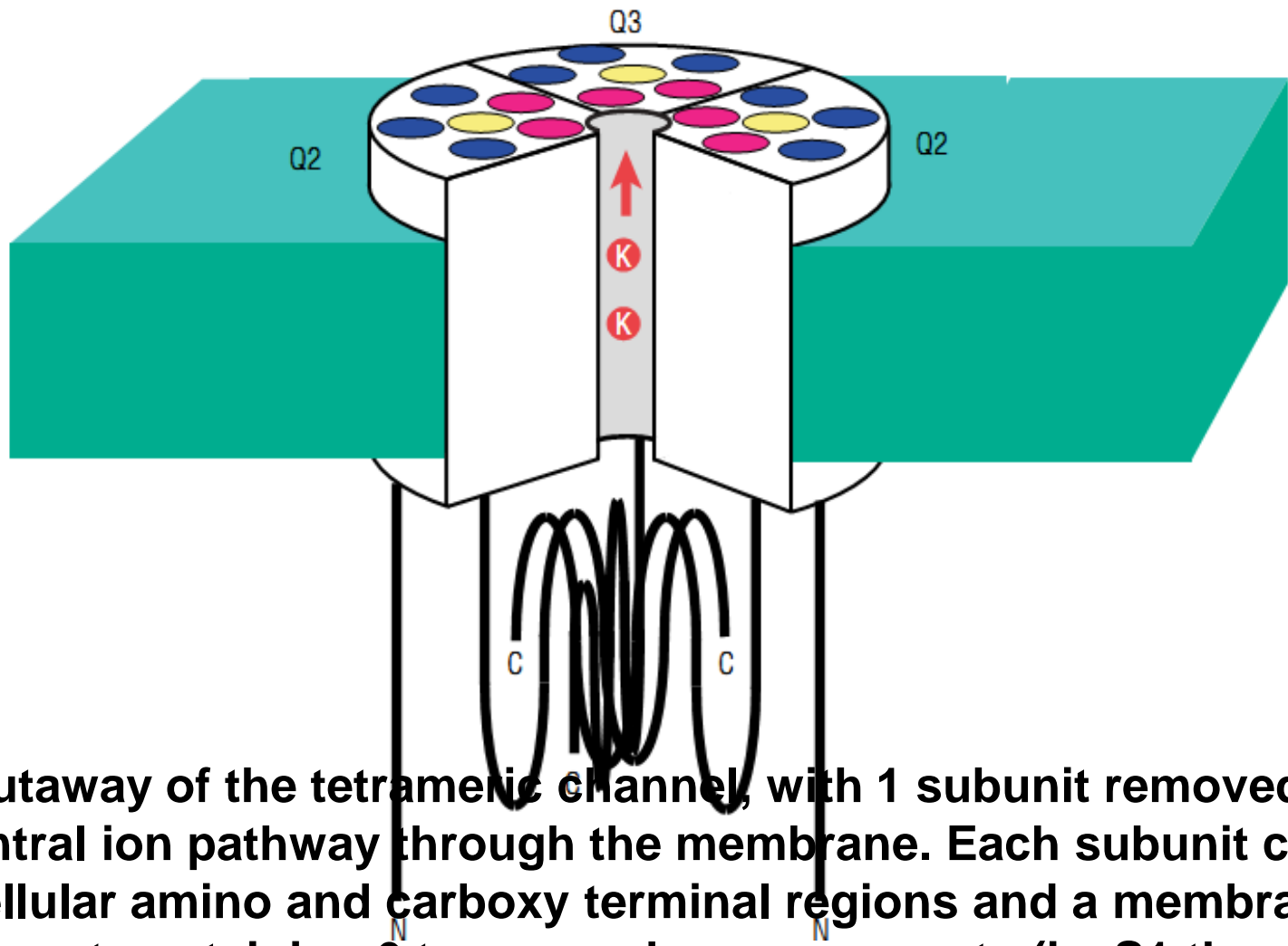


Figure 1. The structure of M-channels. A, Membrane folding pattern of KCNQ2 and KCNQ3 subunits and locations of benign familial neonatal convulsions (BFNC) gene mutations resulting in amino acid substitutions (circles) or truncation of the polypeptide (red boxes). Numbers indicate the position of the disease-causing mutations in the amino acid sequence of each subunit (A, alanine; W, tryptophan; R, arginine; Y, tyrosine; C, cysteine; G, glycine; and V, valine).

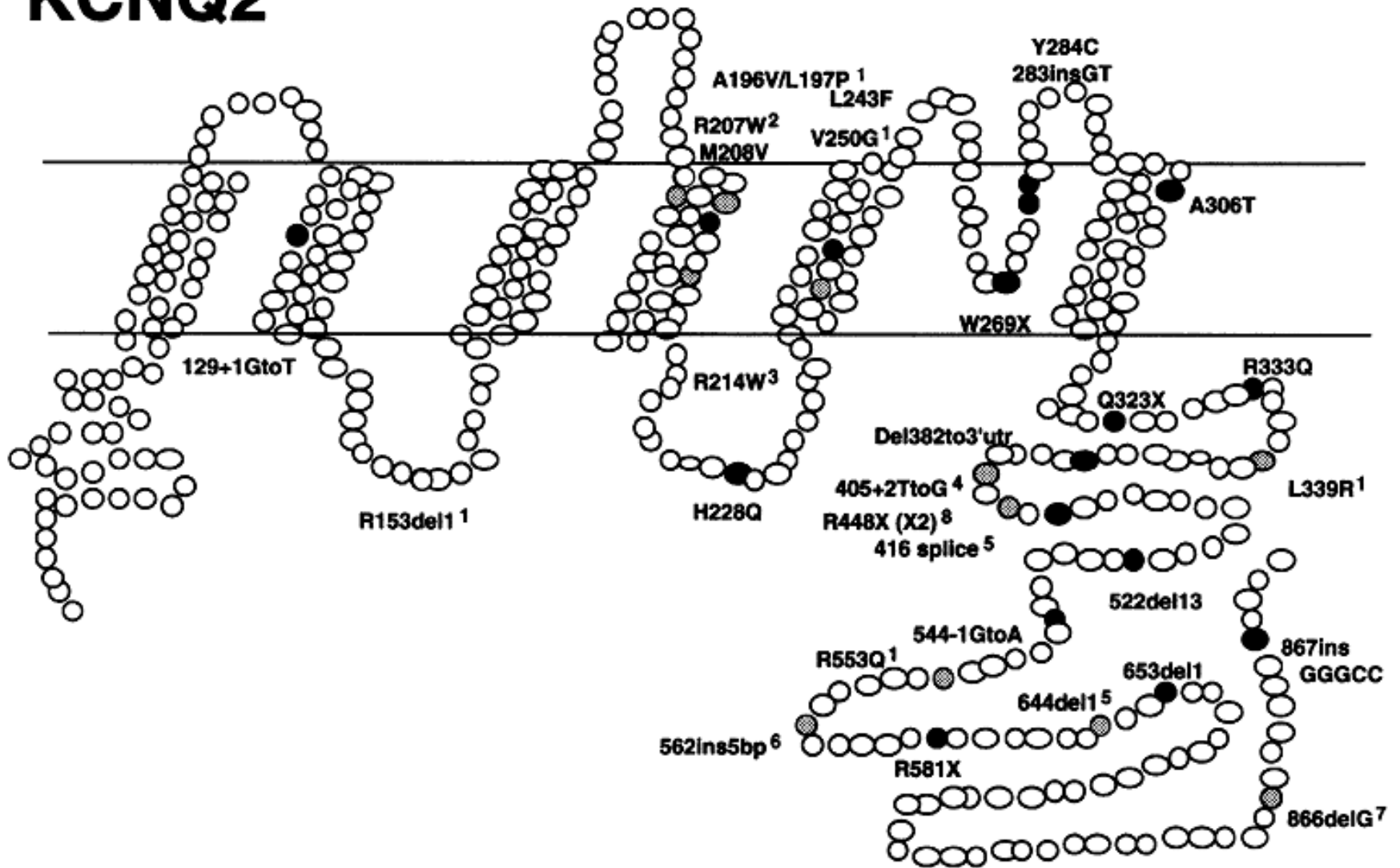
B



B, Cutaway of the tetrameric channel, with 1 subunit removed to reveal the central ion pathway through the membrane. Each subunit consists of intracellular amino and carboxy terminal regions and a membrane component containing 6 transmembrane segments (ie, S1 through S6). Segment S4 is positively charged and moves in response to changes in the membrane potential, leading the channel to open with depolarization. Segments S5 and S6 and the extended loop between them form the walls of the transmembrane ion pathway. Point mutations have been found in the pore or the S4 regions; truncations, the intracellular C terminus.

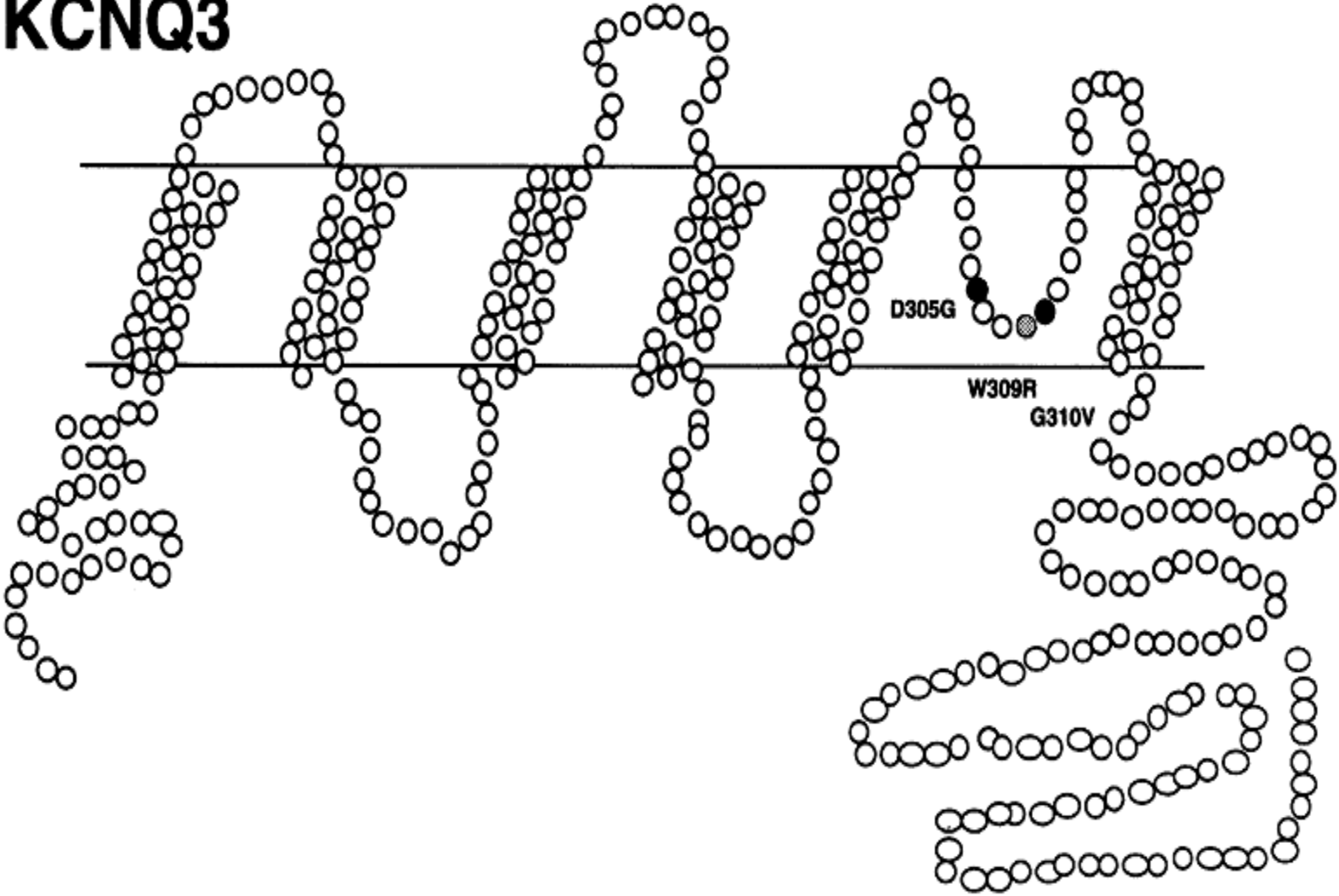
良性家族性新生儿惊厥(**BFNC**)是一种人类罕见的原发性癫痫综合征，常染色体显性遗传，外显率为**85%~90%**。**BFNS** 具有遗传异质性，分子遗传学研究发现位于个体染色体 **20q13.3** 的钾离子通道亚单位基因**KCNQ2** 及位于 **8q24** 的另一钾离子通道亚单位基因 **KCNQ3** 是**BFNS** 的致病基因。这两个亚单位的基因编码 **M型钾离子通道**。**KCNQ2和KCNQ3的突变是BFNC的基础病因。**

KCNQ2



Location of **29** mutations in the KCNQ2 gene

KCNQ3



Location of three mutations in the KCNQ3 gene

Table 1 *Genotype–phenotype*

Mutations ^a	Kindred (number assessed/number affected)	Clinician	Age of onset (median)	Number of individuals and later seizure phenotype (onset)
<i>KCNQ2</i>				
129+1 G to T	K4594 (3/7)	Thompson	1–5 days	None
M208V	K4629 (2/2)	Ronen	1–2 days	2/2 generalized (4–7 years)
H228Q	K2519 ^b (6/6)	Kelly	1–6 days	None
L243F	K2670 (2/4)	Van Orman/Filloux	3–5 days	None
W269X	K5150 (7/7)	Prince	1–3 days, 8 months	2/7 febrile, generalized in adulthood
283insGT ⁱ	K1504 ^c (19/19)	Quattlebaum	1 days– 3 months (3 days)	5/19 generalized seizures (21–45 years)
Y284C ⁱ	K3904 (2/2)	Murphy	1–6 days (1 day)	None
A306T ⁱ	K1705 ^d (69/69)	Ronen/Rosales	1–30 days ^k (3 days)	11/69 febrile, generalized (1–16 years)
Q323X	K4443 ^e (6/6)	Hattori	2–7 days	2/6 BECTS (2 years, 4 years)
R333Q	K4516 (2/2)	Novak	3–7 days	None
Del 382–3' utr ⁱ	K1547 ^f (11/11)	Bjerre	2–4 days, 1 month ^k (3 days)	4/11 febrile, generalized until 10 years
R448X	K1525 ^g (6/6)	Zonana	2–9 days	None
522 del113 ⁱ	K3369 (6/6)	McHarg/Schreiber	2–15 days, 3–5 months	1/6 generalized (2 years)
544–1 G to A ⁱ	K3933 (6/6)	Gagnon	2–7 days, 4 months (3 days)	None
R581X	K3450 (4/4)	Shevell	2–6 days	None
653del1	K-SR2 (1)	Ryan/Sigurdardottir	5 days	None
867insGGGCC	K3963 (12/12)	Lewis/Rioux	3–7 days	3/12 seizures continuous until age 2,3,7 years
<i>KCNQ3</i>				
D305G	K-SR3 (1)	Ryan	2 days	None
G310V ^j	K-SR1 ^h (14/14)	Ryan	2–14 days	None

BFNC的发病机制

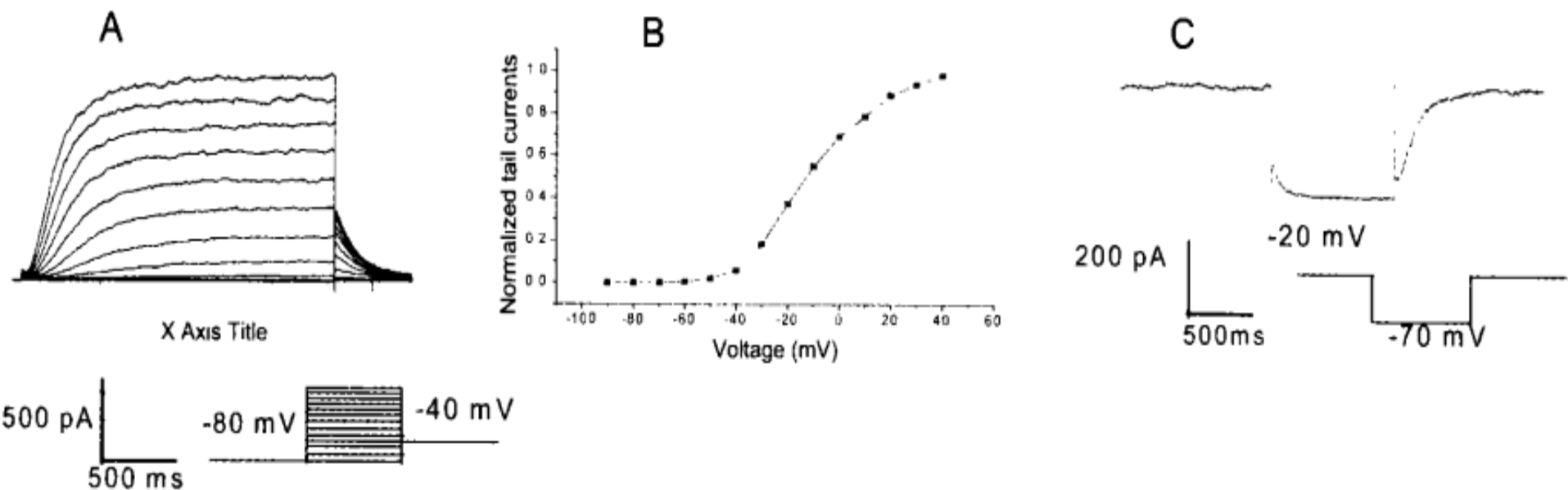


图 1 KCNQ2/3通道电流基本特征 (A:用逐步增加的去极化电压记录的 KCNQ2/3激活电流; B: KCNQ2/3通道标准化的尾电流-电压曲线; C: KCNQ2/3通道典型的去活电流曲线)

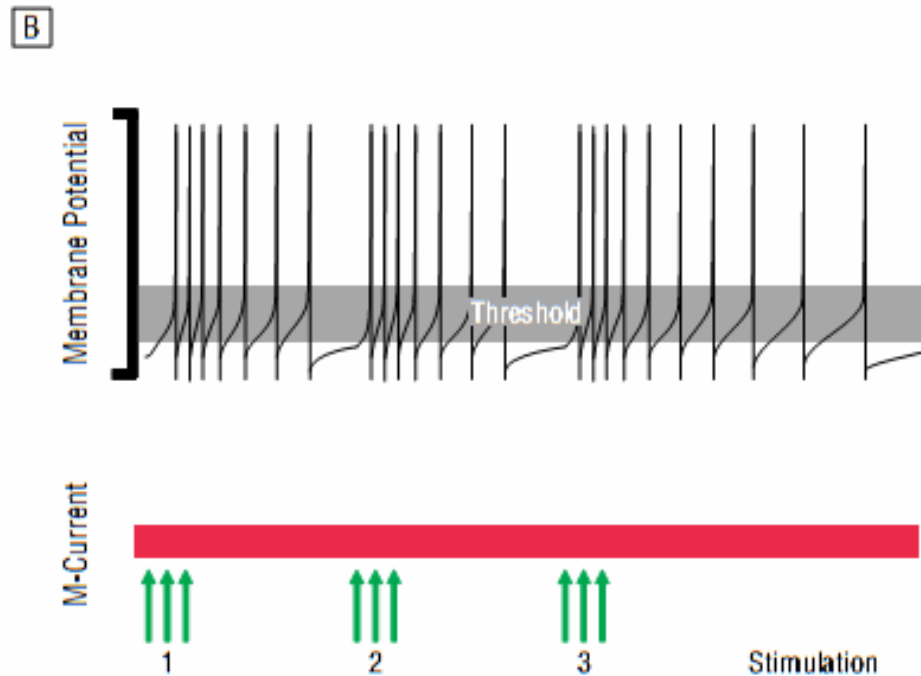
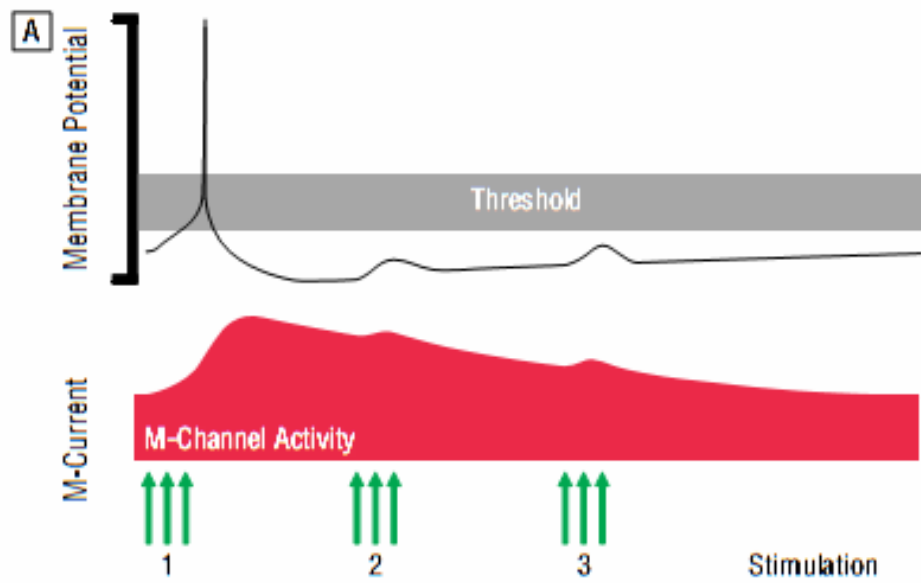


Figure 2. Role of neuronal M-channels in controlling excitability and synchronization.

A, Excitatory inputs (green arrows) cause membrane depolarization and a single action potential. Afterward, increased activation of M-channels hyperpolarizes the membrane potential, preventing spiking in response to recurrent excitation.

B, When M-channel activity is owing to neurotransmitters (eg, acetylcholine) or to mutations in the gene that causes benign familial neonatal convulsions, excitatory inputs lead to multiple action potentials.

而 **M**通道是许多神经递质、 激素类物质共同作用的靶点,通过不同的信号转导途径调控 **M**通道。这些递质和激素在激活各自与 **G**蛋白偶联的受体后,可抑制 **M**电流,引起细胞膜去极化,提高神经细胞兴奋性,增加神经冲动发放,易化神经传导。

M通道在调节神经元的兴奋性方面起着重要的作用,许多神经递质和激素如:乙酰胆碱 (**acetylcholine**)、 缓激肽 (**bradykinin**)、 血管紧张素 II (**angi otensin II**)、 黄体生成素释放激素 (**LHRH**) 等激活相应的 **G**蛋白偶联的受体(**GPCR**)后可抑制 **M**电流,发挥神经调节作用。

Linopirdine和 **XE991**是 M通道的特异性阻断剂，**Linopirdine**是一种认知能力增强剂，可改善 AD患者的记忆与认知等功能，并且这种作用与抑制 M通道有关。**XE991**是一个比 **Linopirdine**作用强 10倍左右的特异性阻断剂，在研究 M通道时，常作为有效的工具药使用。**Retigabine**是一个治疗惊厥和癫痫的药物，具有 M通道开放作用。

Lambert-Eaton

肌无力综合症

冯理

Lambert-Eaton 肌无力综合症 (LEMS)

- ✓ 概述
- ✓ 病因
- ✓ 临床症状
- ✓ 诊断
- ✓ 治疗



Lambert-Eaton肌无力综合症

✓ 离子通道病

离子通道的**结构**或**功能**异常所引起的疾病

•病因:

- 1、编码离子通道亚单位的**基因突变**或**表达异常**
- 2、体内出现针对通道的**病理性内源性物质**

离子通道的功能**减弱**或**增强**

机体整体生理功能紊乱

•主要累及神经、肌肉、心脏、肾脏等

•迄今为止，比较清楚：**钾、钠、钙、氯通道**

历史

- ✓ 1953年，首次阐述了Lambert-Eaton肌无力综合征的临床表现
- ✓ 1966年，Edward Lambert、Lee Eaton等首次完整地从业生电生理学与临床角度阐述了本病的机理。

Lambert-Eaton肌无力综合症



✓ 定义:

- 自身抗体
- 针对于运动神经末梢电压门控性Ca通道 (VGCC)
- 获得性神经系统离子通道病

✓ 伴癌:

小细胞肺癌 (SCLC)

✓ LEMS是一种**自身免疫性疾病**

目前认为，LEMS与SCLC合并发生的病因：

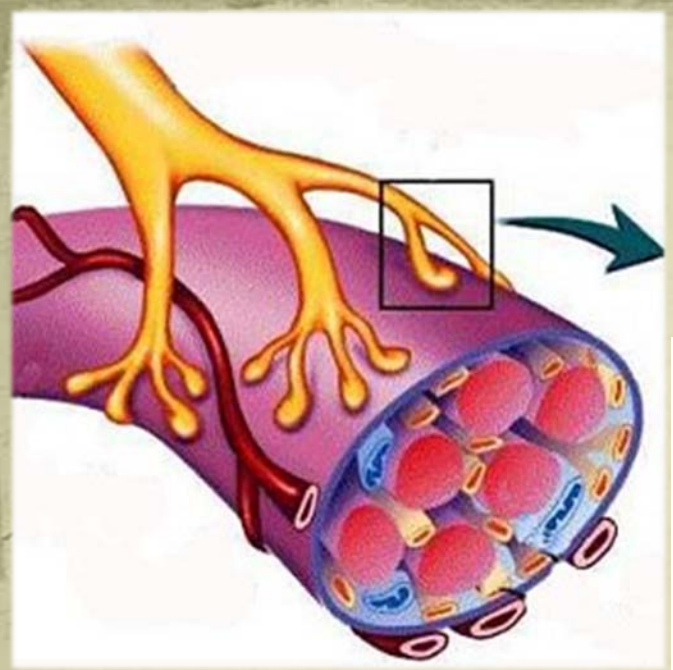
因肿瘤细胞而产生的**抗体**对神经肌肉接头处**离子通道蛋白**进行**交叉反应**。



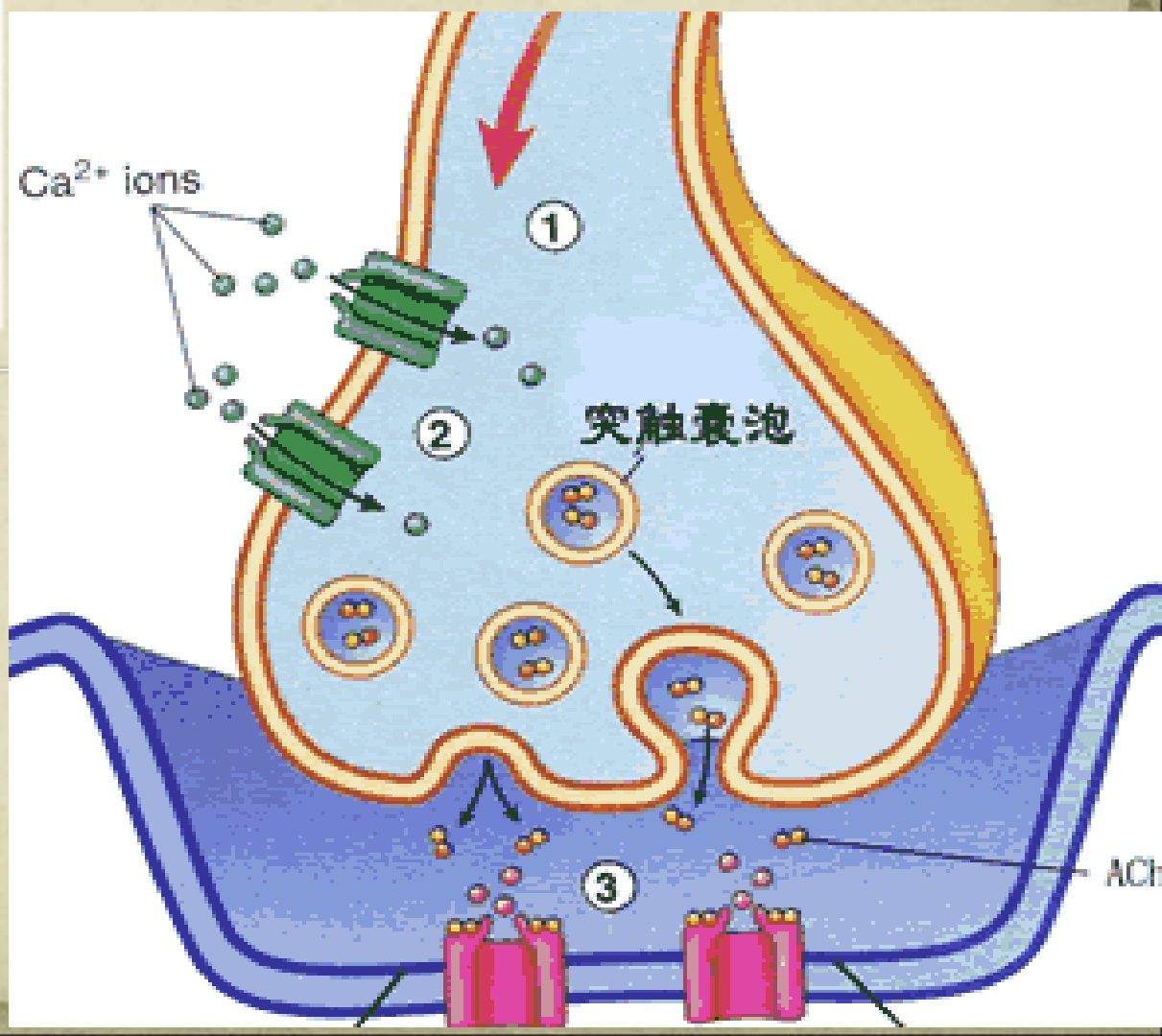
一些病人的血清中并没有相关抗体
这类病人的确切发病机制仍有待认定

病因

神经肌肉接头

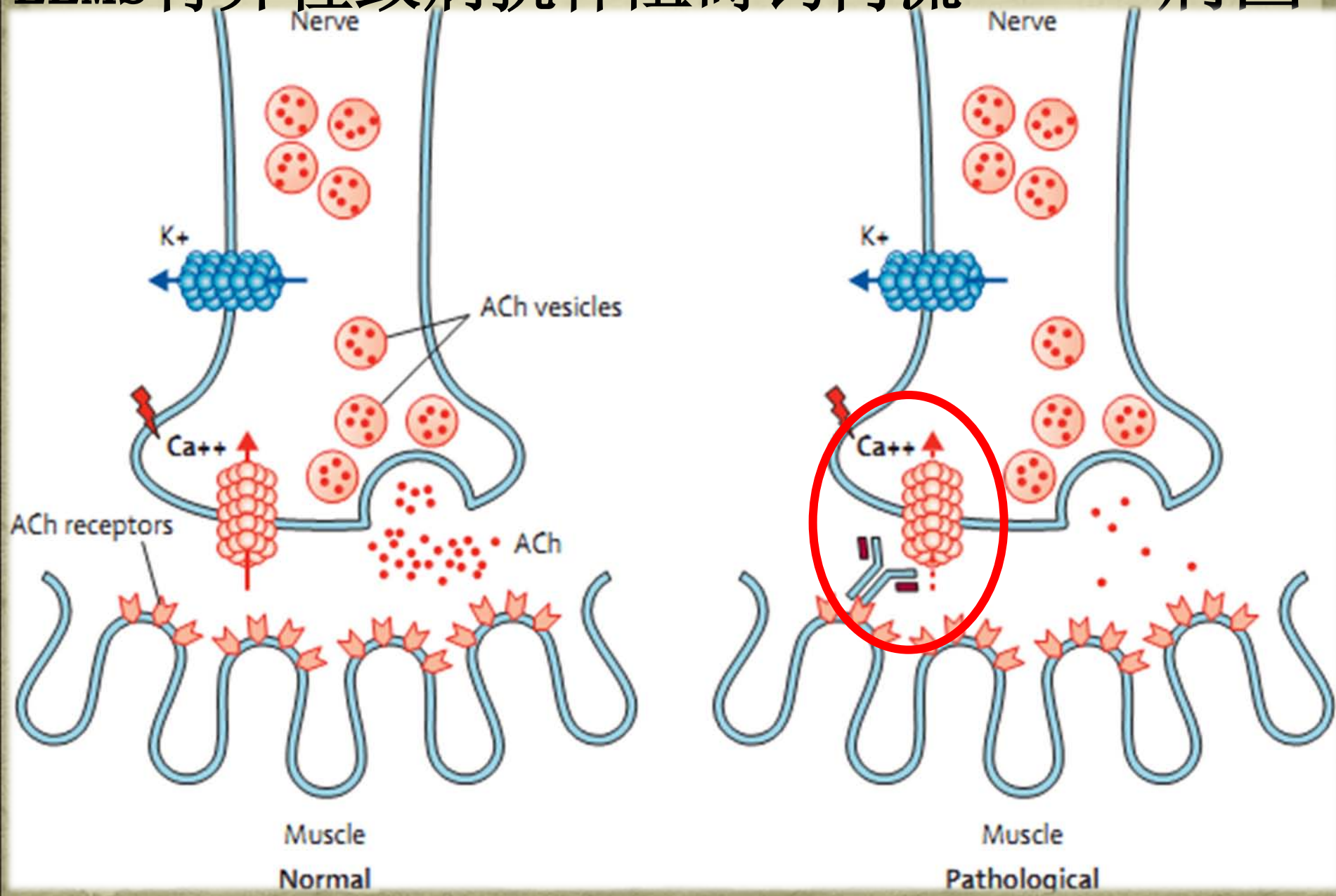


动作电位
↓
钙内流
↓
递质释放



LEMS特异性致病抗体阻碍钙内流

病因



病因

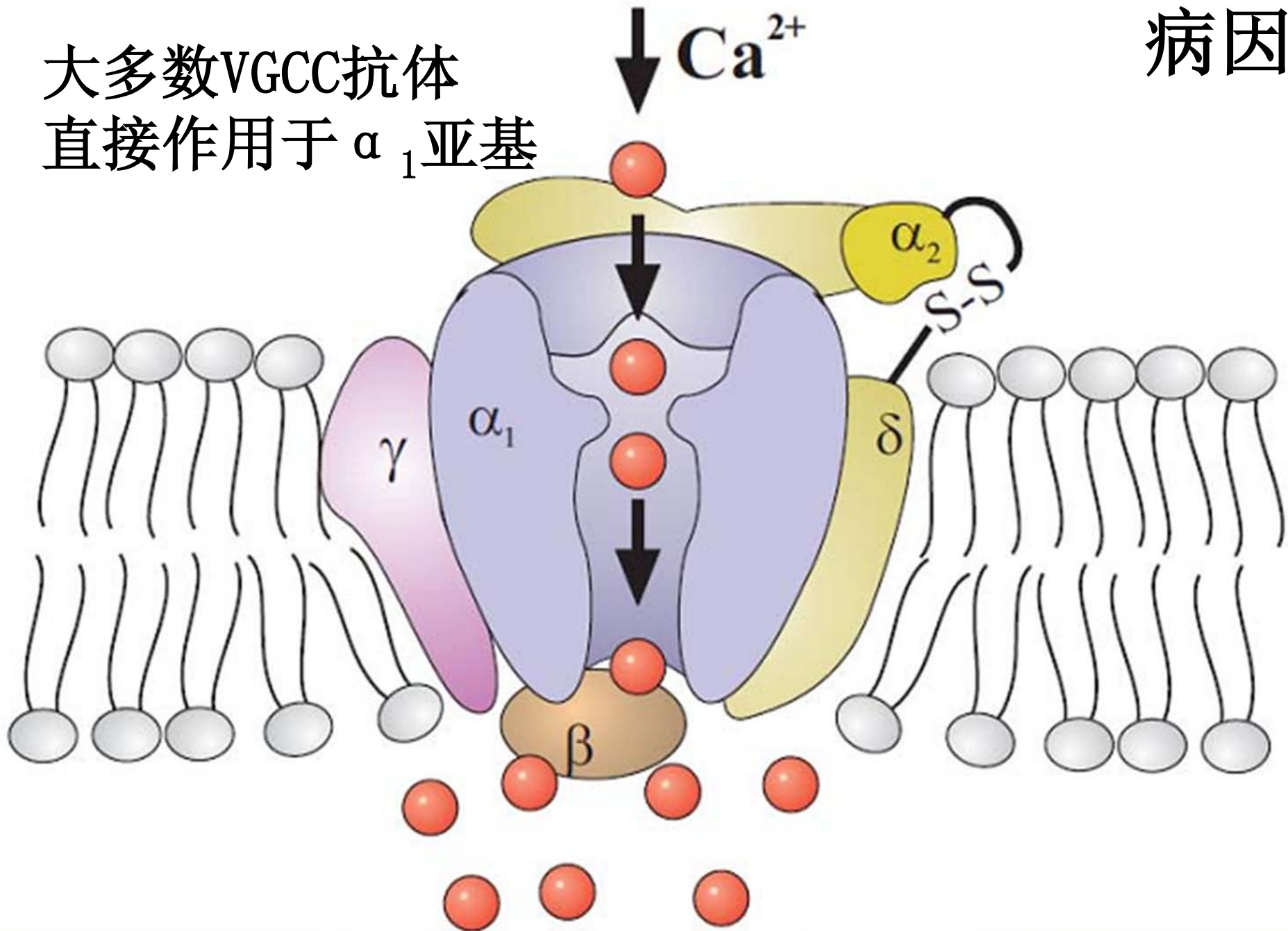
TABLE 1 Subunit composition and function of Ca²⁺ channel types

Ca ²⁺ channel	Ca ²⁺ current type	Primary localizations	Previous name of $\alpha\gamma$ subunits	Specific blocker	Functions
Ca _v 1.1	L	Skeletal muscle	α_{1S}	DHPs	Excitation-contraction coupling Calcium homeostasis Gene regulation
Ca _v 1.2	L	Cardiac muscle Endocrine cells Neurons	α_{1C}	DHPs	Excitation-contraction coupling Hormone secretion Gene regulation
Ca _v 1.3	L	Endocrine cells Neurons	α_{1D}	DHPs	Hormone secretion Gene regulation
Ca _v 1.4	L	Retina	α_{1F}		Tonic neurotransmitter release
Ca _v 2.1	P/Q	Nerve terminals Dendrites	α_{1A}	ω -Agatoxin	Neurotransmitter release Dendritic Ca ²⁺ transients
Ca _v 2.2	N	Nerve terminals Dendrites	α_{1B}	ω -CTx-GVIA	Neurotransmitter release Dendritic Ca ²⁺ transients
Ca _v 2.3	R	Cell bodies Dendrites Nerve Terminals	α_{1E}	None	Ca ²⁺ -dependent action potentials Neurotransmitter release
Ca _v 3.1	T	Cardiac muscle Skeletal muscle Neurons	α_{1G}	None	Repetitive ring
Ca _v 3.2	T	Cardiac muscle Neurons	α_{1H}	None	Repetitive ring
Ca _v 3.3	T	Neurons	α_{1I}	None	Repetitive ring

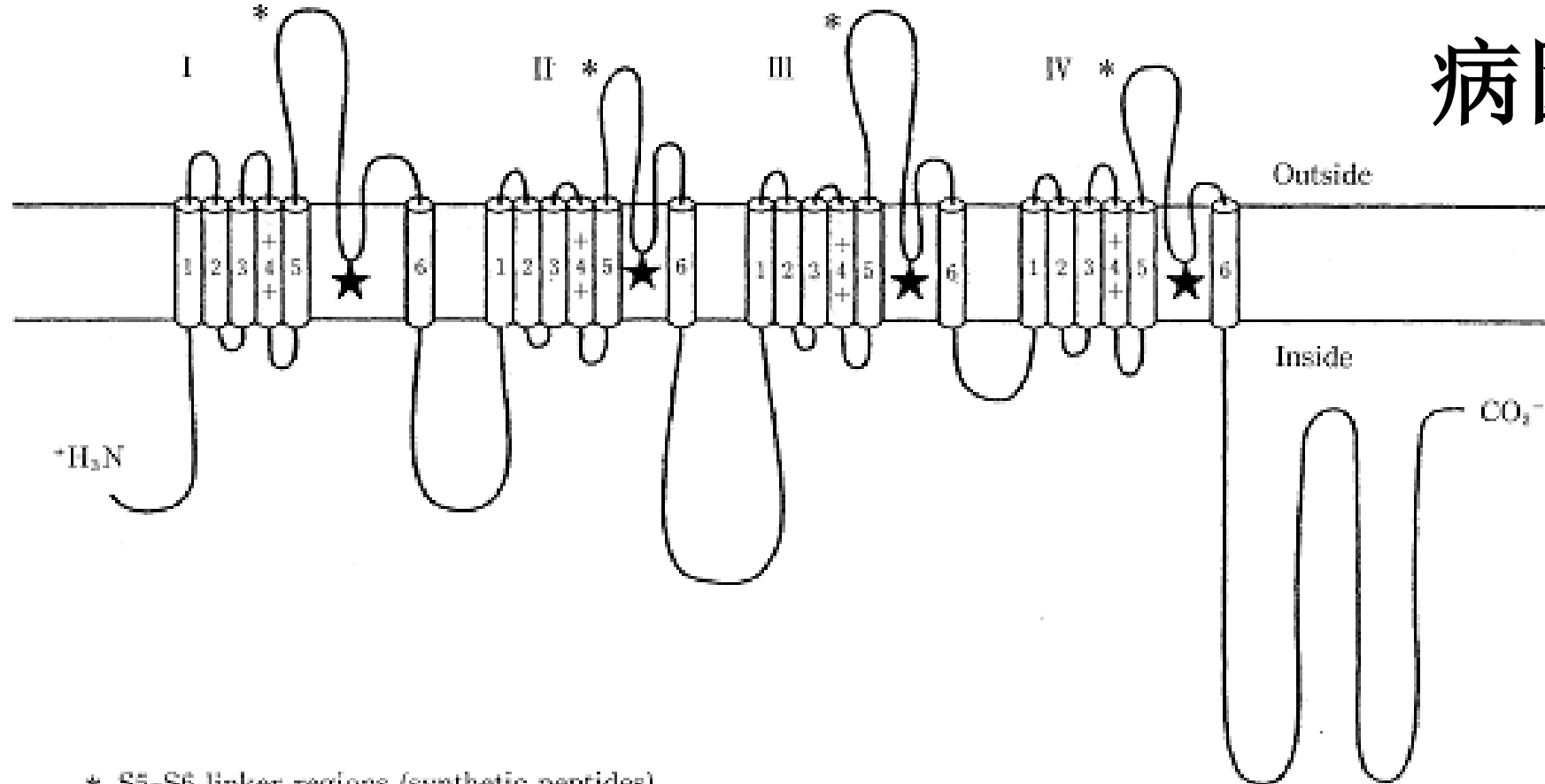
主要靶点和抑制反应是作用于Ca_v2.1

病因

大多数VGCC抗体
直接作用于 α_1 亚基



病因



* S5-S6 linker regions (synthetic peptides)

Domain I MGKFHTTCFEEGTDDIQGES PAPCGTEEPARTCPNGTRCQPYWEGPNNGI

Domain II GGQFNFDGTPPTNFDTFPAA

Domain III KGKFFHCTDESKEFEKDCRGKYLLEYKNEVK

Domain IV GNIGIDYYEDEDSEDEF

★ S1-S2 segments

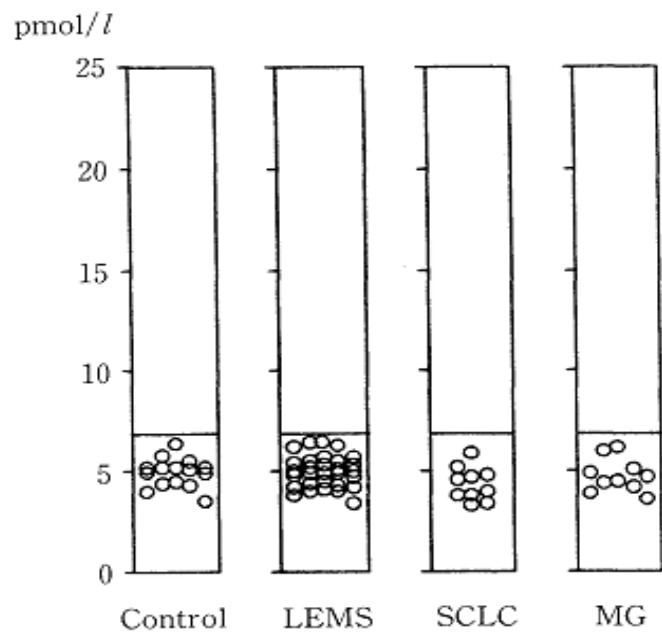
Domain I QFDNILFAVLTVFQCITM**E**GWTDLLYNSNDASGNT

Domain II PTNFDTFPAAIMTVFQILTG**E**DWNEVMYDGIKSQG

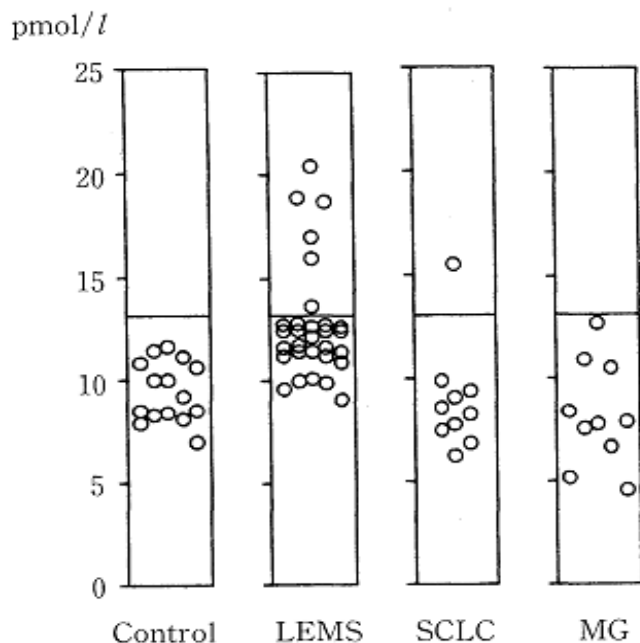
Domain III HYDNVLWALLTLFTVSTG**E**GWPQVLKHSVDATFEN

Domain IV HNNFRTFFQALMLLFRSATG**E**AWHNIMLSCLSGKP

Anti-domain I S5-S6 linker peptide antibody

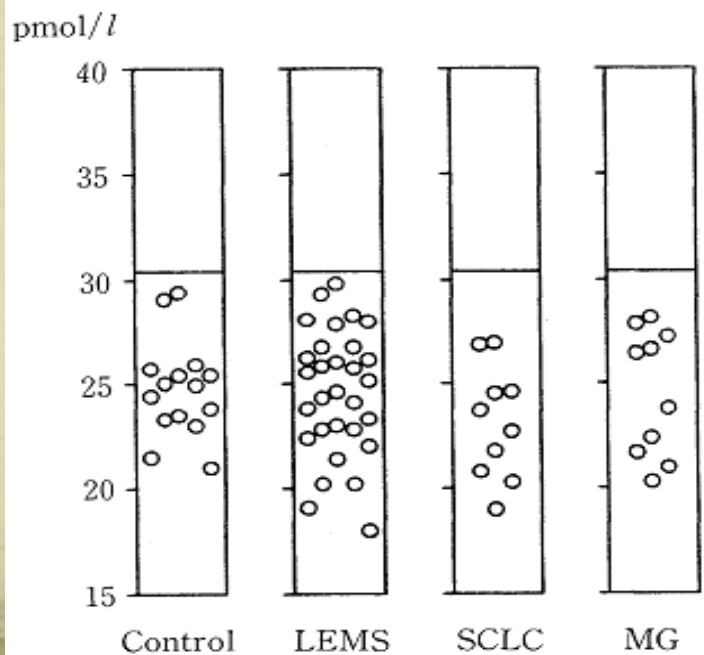


Anti-domain II S5-S6 linker peptide antibody

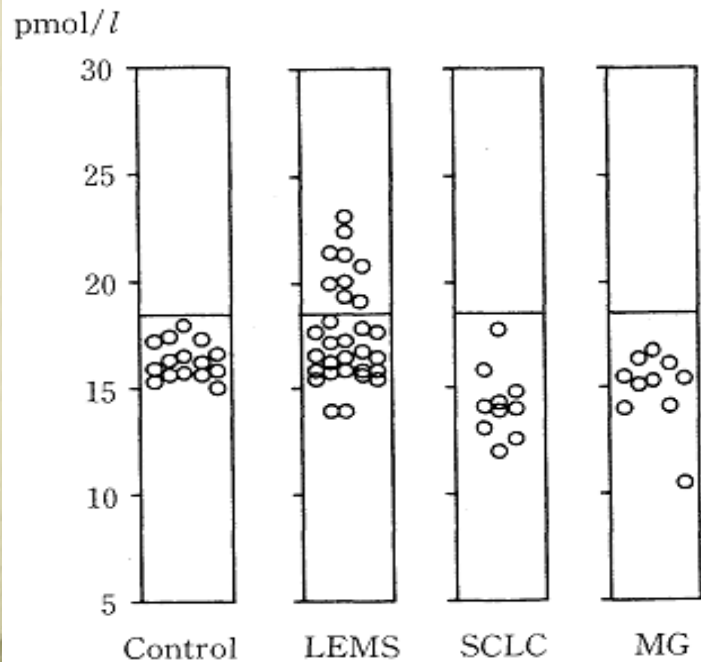


病因

Anti-domain III S5-S6 linker peptide antibody



Anti-domain IV S5-S6 linker peptide antibody



临床症状

➤ 主要症状：进行性肌无力

- 以四肢骨骼肌为主，下肢重于上肢
- 较先累及四肢近心端
- 通常在晨起较严重，活动后即疲劳
- 患肌短暂用力收缩后肌力增强
持续收缩后又呈病态疲劳
- 脑神经支配的肌群如眼外肌和咽喉肌等较少受累

➤ 男性患者居多，多在50~70岁发病。

➤ 约2 / 3伴有癌症，如小细胞肺癌、胃癌和直肠癌等
偶伴发其他自身免疫病如系统性红斑狼疮等。

➤ 可有口干、肌痛症状

➤ 部分患者有少汗、唾液和泪液减少等自主神经症状

MG与Lambert-Eaton肌无力综合征鉴别要点

	重症肌无力 (MG)	Lambert-Eaton综合征
病变性质及部位	自身免疫病 突触后膜AChR病变 导致NMJ传递障碍	自身免疫病 胆碱能突触前膜 电压依赖性钙通道
患者性别	女性居多	男性居多
伴发疾病	其他自身免疫病	癌症
临床特点	眼外肌、延髓肌受累 全身性骨骼肌波动性肌无力, 活动后加重、休息后减轻, 晨轻暮重	下肢症状重 脑神经支配肌不受累或轻 四肢肌无力为主
疲劳试验	(+)	特征性表现: 短暂用力后肌力增强 持续收缩后又呈病态疲劳
低频\高频 重复电刺激	波幅均降低, 低频更明显	低频使波幅降低, 高频可使波幅增高
血清AChR-Ab水平	增高	不增高

诊断

✓ 神经重复电刺激 (RNS)

- 可确诊：**特异性反应** 近端肌无力（手肌）
- 低频电刺激波形振幅变化**不大**
高频电刺激幅度**明显增高**
- 感觉运动神经传导速度和潜伏期**不受影响**

✓ 抗ACh药物试验：

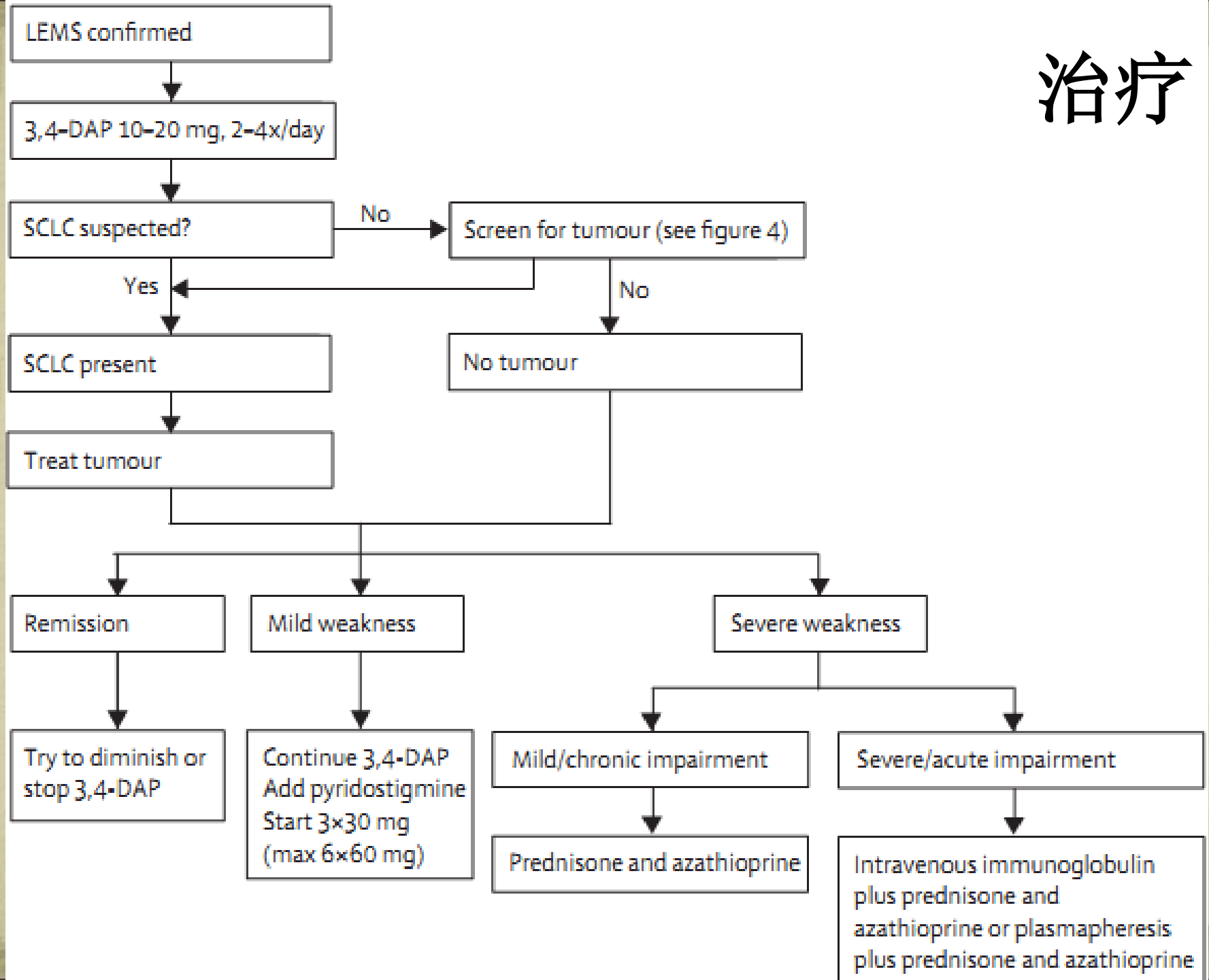
腾喜龙试验 } 阳性反应
新斯的明试验 } 不如MG明显

✓ VGCC抗体检测：

抗体水平与疾病严重性无关
阴性不能排除诊断



治疗



治疗

✓ 最有效的两种：

• 3, 4-二氨基吡啶 (3, 4-DAP)

K^+ ↓ → 动作电位持续时间 ↑ → Ca^{2+} 通道开放时间 ↑
→ 乙酰胆碱 ↑ → 终板电位

• 静脉注射免疫球蛋白疗法

✓ 原发灶处理：

手术切除肺癌常可使肌无力症状改善

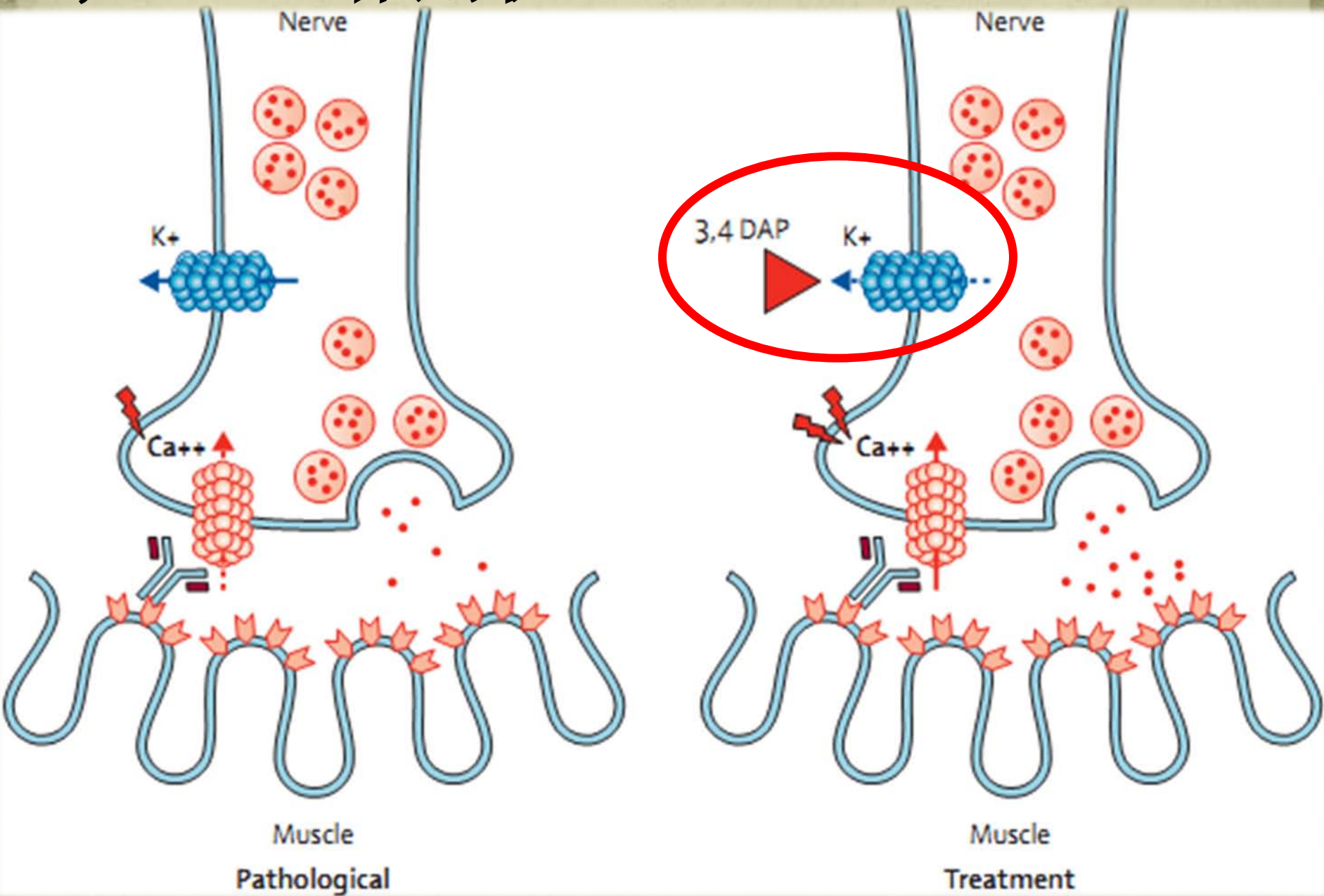
✓ 免疫抑制药治疗：皮质类固醇和硫唑嘌呤

✓ 血浆置换

3, 4-DAP 作用机理



治疗



myasthenia gravis

MG



姓名：姚 俊 伟
专业：水生生物学
学号：2011021957



content

一、重症肌无力

二、MG致病机理

三、诊断方法

四、MG治疗方法

五、MG患者手术治疗后护理工作

一、重症肌无力

谁能帮助她在春天留住生命



重症肌无力是一种由乙酰胆碱受体抗体介导、细胞免疫依赖、补体系统参与，主要累及神经-肌肉接头突触后膜乙酰胆碱受体的自身免疫性疾病

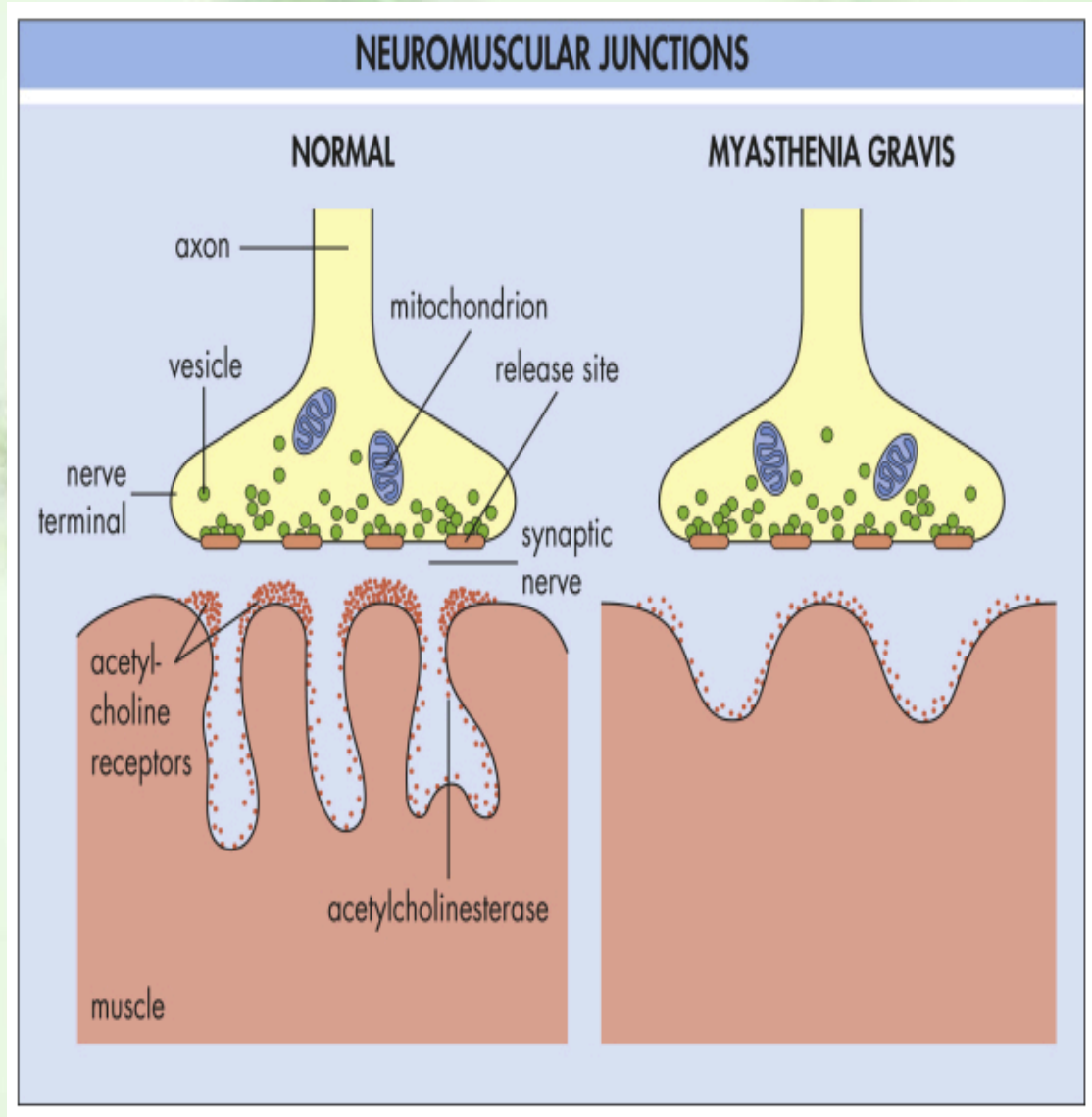


其临床表现:

1. 眼睑下垂;
2. 复视;
3. 全身无力;
4. 咀嚼无力;
5. 吞咽困难;
6. 面肌无力;
7. 说话鼻音，声音嘶哑

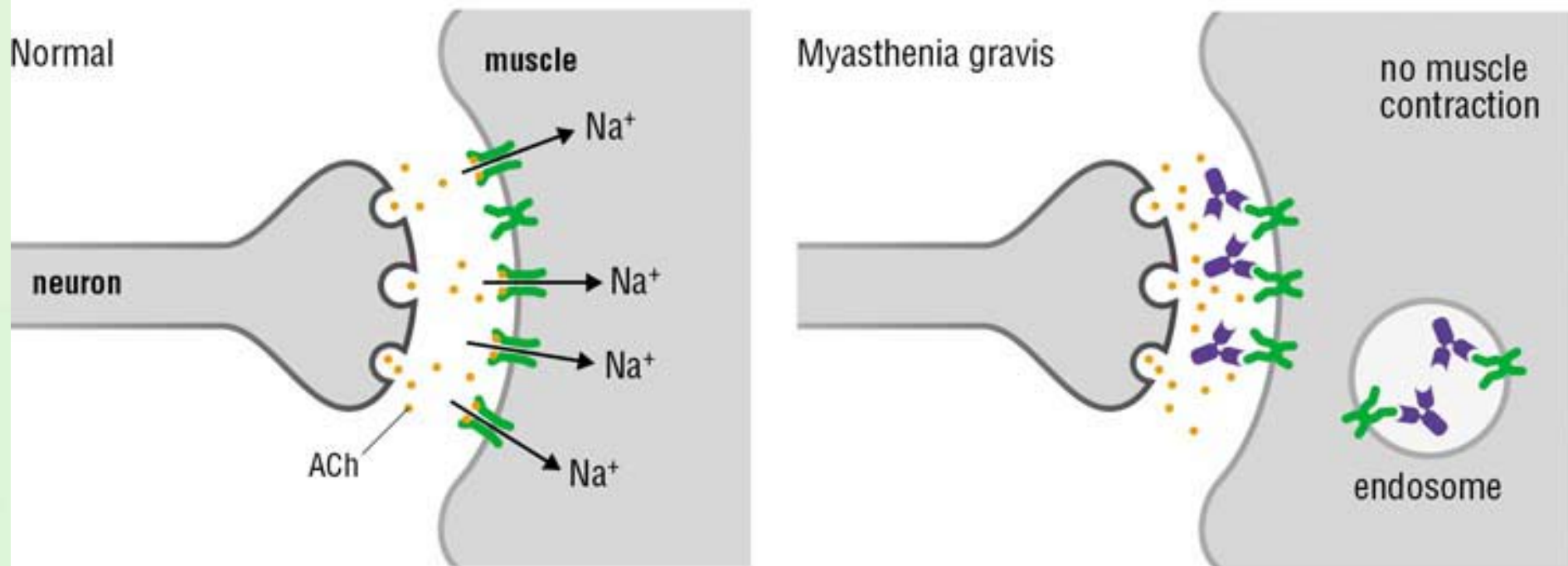
二、MG致病机理

MG基本病理机制是终板突触后膜上乙酰胆碱受体（AChR）的减少，MG的发病由相关抗体以及蛋白、辅助T细胞、细胞因子及相关遗传环境因素共同参与。

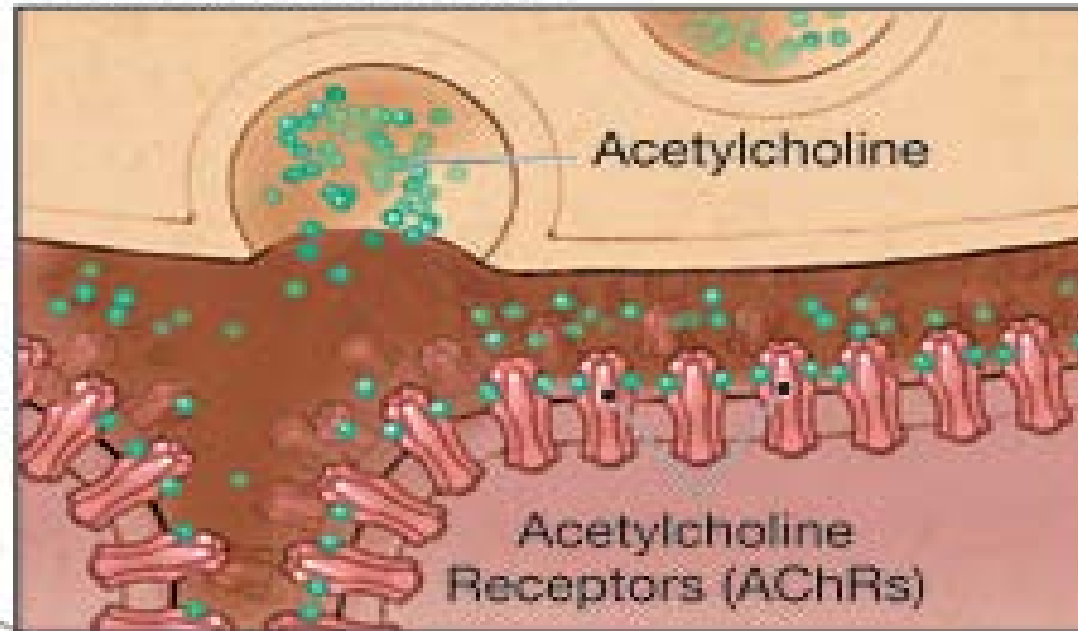
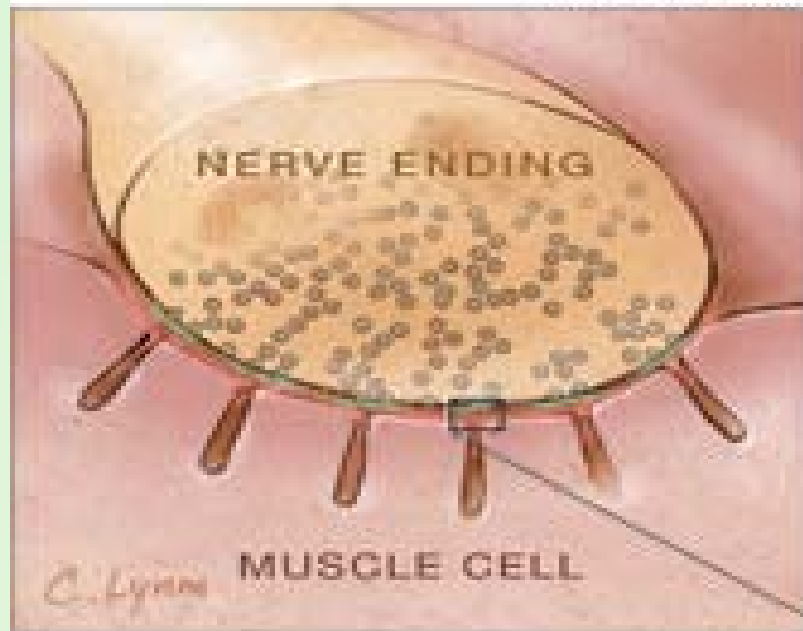


2.1 体液免疫—AChR-Ab

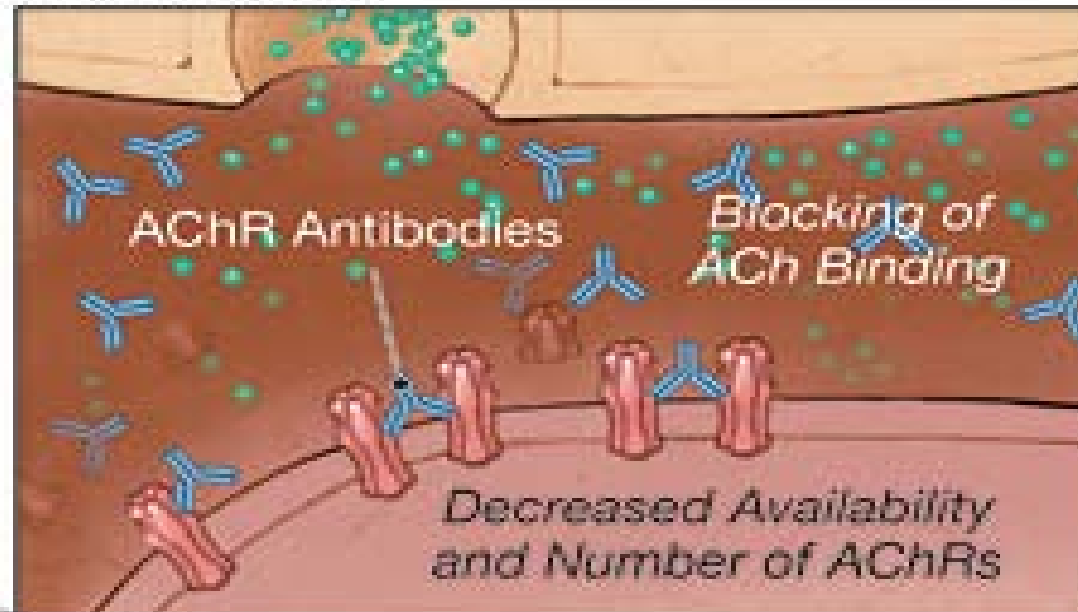
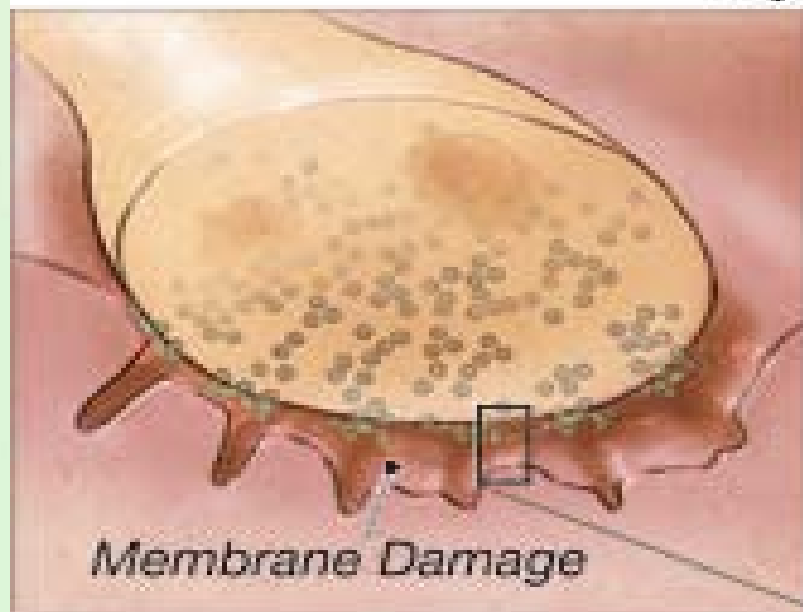
From **Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease**
by DeFranco, Locksley and Robertson



Normal Neuromuscular Junction



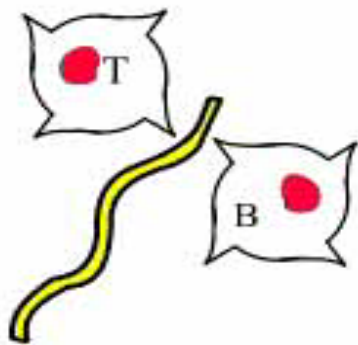
Myasthenia Gravis



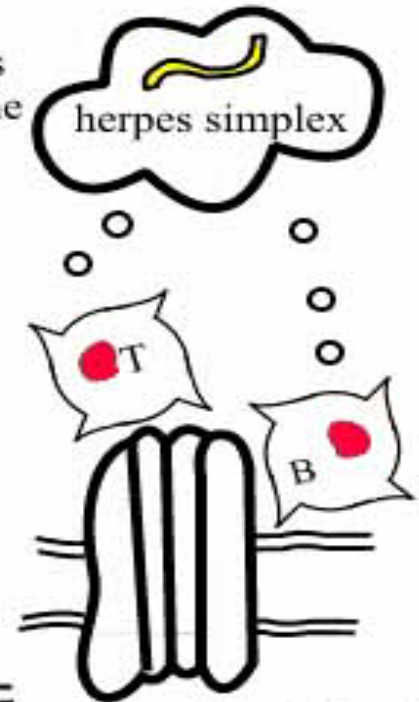
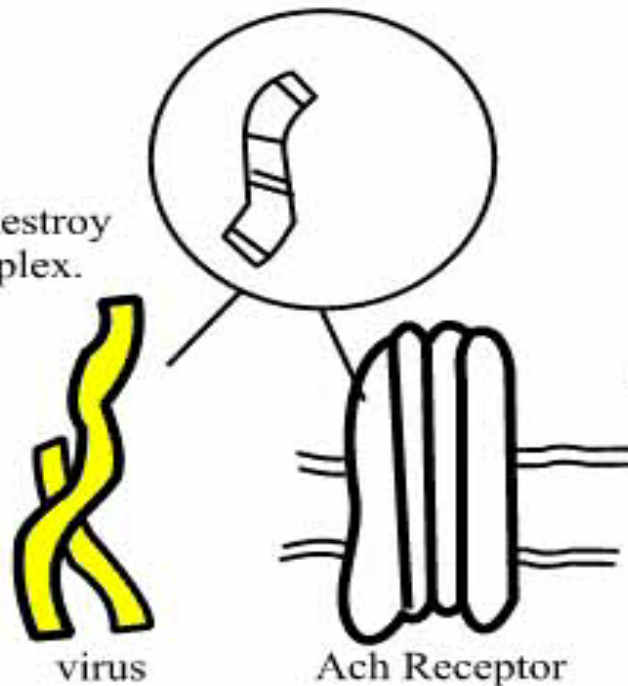
2.2 细胞免疫

Origin of Viral Onset Autoimmune Response

Unfortunately, the herpes simplex virus has the same peptide sequence in one area as the Ach receptor.

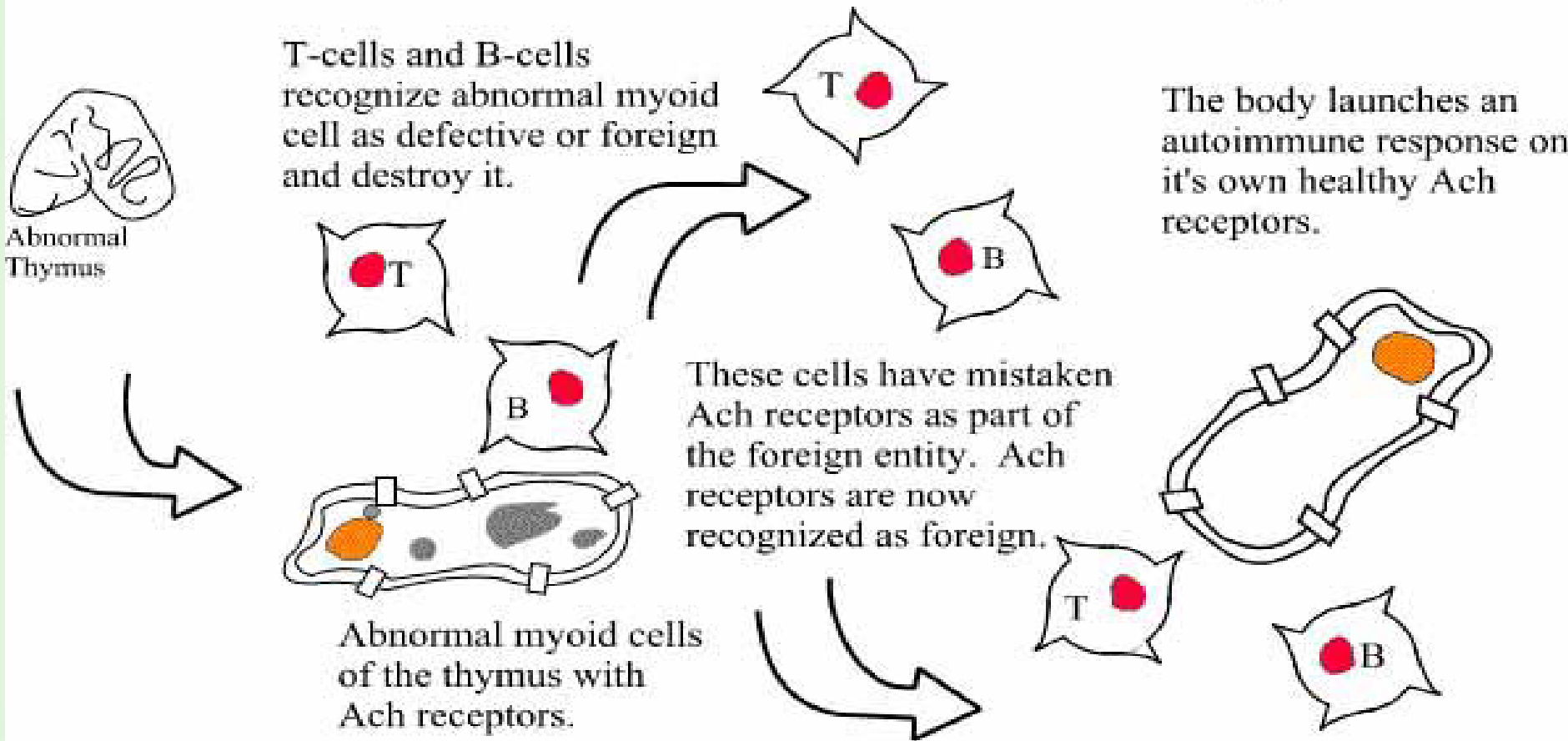


T-cells and B-cells attack and destroy a virus, In this case, herpes simplex.



T-cells and B-cells now mistake the Ach receptor as the herpes simplex virus. The body then begins an autoimmune attack on it's own Ach receptors.

Adult-Onset Autoimmune Response



MG 发病相关的细胞因子主要由T辅助细胞分泌，主要分为干扰素（IFN），白介素(IL)及肿瘤坏死因子(TNF)

2.3 遗传和环境因子

遗传因素在MG的发生中起一定的作用，MG患者的亲属发病危险度为2%~4%，显著高于普通人群。研究发现，HLA基因复合体是MG的主要遗传决定因素。HLA-DR3和B8等位基因与伴胸腺增生的早发型MG具有正性相关性。

抗肌联蛋白抗体阳性的MG患者显示出DR7频率增高，而DR3频率减低，因此DR3和DR7对于MG患者的表型具有相反的作用。

环境因素主要包括微生物如某些病毒的感染、某些药物如氨基糖甙类抗生素或D-青霉胺等的使用。

基因多态性在内的免疫遗传危险因素之间及其与环境因素和重症肌无力病变发展之间的内在机制联系有待于进一步研究。

三、诊断方法

眼外肌无力所引起的非对称性上睑下垂和双眼复视，是重症肌无力最为常见的首发症状。

MG临床分为五大类型：

I型（眼肌型）：病变仅局限于眼外肌，无其他肌群受累和电生理学检查证据；

II型（全身型）：有一组以上肌群受累，生活自理困难；

III型（重度激进型）：起病急、病情进展迅速，发病数周或数月内即可累及咽喉肌，6个月内累及呼吸肌，伴或不伴眼外肌受累，生活不能自理；

IV型（迟发重度型）：隐袭起病，缓慢进展，2年内逐渐由I、II累及呼吸肌；

V型（肌萎缩型）：起病6个月内即可出现骨骼肌萎缩。

MG的诊断

重症肌无力的诊断，应重视病史询问和临床诊断。



3.1 病史询问

问诊过程中应注意某些特定的横纹肌群表现出的具有波动性和易疲劳性的肌肉收缩无力症状，并具有晨轻暮重，持续活动后加重、休息后缓解的特点，查体时需注意患者疲劳试验后的反应。

3.2 MG临床诊断

3.1 药物实验

可选用**硫酸氨基新斯的明**，每次0.03~0.04 mg/kg肌注，新生儿0.1~0.15 mg，儿童用量0.25~0.5 mg，半小时内肌力改善为阳性。也可选用**滕喜龙**0.2 mg/kg肌注，症状迅速缓解者为阳性，10 min左右又恢复原状，因药物作用时间较短，小儿哭闹不易观察，故不适用于婴幼儿。

3.2 神经重复电刺激检查（repetitive stimulation, RS）

检测神经包括面、腋、尺和正中神经。刺激频率为1、3、5 Hz，持续时间为3 s，结果判断用第4或第5波与第1波相比，如果诱发电位变化波幅递减等于或超过10%为阳性。服用胆碱酯酶抑制剂者，最好于停药3~5 h后再作此项检查，其阳性率可能较高。

3.3 血清AchRab的检测

血清AchRab的检测是MG重要的参考依据，若阳性有助于诊断，若为阴性也不能排除MG。眼肌型、儿童型MG患者AchRab多为阴性。

3.4 胸腺影像学检查

胸腺是机体的中心免疫器官，胸腺CT或MRI检查可检出是否伴发胸腺瘤，对于选择个体化的治疗方案很有帮助。成人MG资料显示15%胸腺瘤、75%胸腺增生。

四、MG治疗

目前MG仍以应用胆碱酯酶抑制剂对症治疗改善症状，用非特异性免疫抑制剂或免疫调节剂、胸腺切除术、血浆置换、干细胞移植等治疗方法。特异性免疫治疗如建立免疫耐受的方法将是未来治疗发展的方向。

4.1 胆碱酯酶抑制剂

其代表性药物是溴化吡啶斯的明，一般用于疾病的早期和轻症患者，该药的缺点是易产生耐药性。

4.2 肾上腺皮质激素治疗

糖皮质激素是目前MG免疫治疗的支柱，特别是儿童MG。主要用于眼肌型或全身型MG、胆碱酯酶抑制剂疗效不理想MG、病情恶化又不适于胸腺切除的MG。

4.3 其他非特异性免疫抑制剂

用于减少激素的剂量，尤其在激素的递减期，加用此类药物能成功地延长缓解期，避免MG的复发或恶化。适用于难治性MG病例、发生危象病例、胸腺切除术后疗效不佳者。

4.4 短程免疫治疗

血浆置换，其作用是可迅速去除AChRAb，但因其费用昂贵及血液制品可能导致的副作用而影响其使用的范围。静脉大剂量免疫球蛋白治疗（IVIG）可以代替血浆置换。

胸腺切除术、干细胞移植治疗、特异性免疫治疗将是MG未来治疗的发展方向。

五、MG患者手术治疗后护理工作

规范、有效的护理工作对预防危象的发生及术后顺利恢复起着至关重要的作用。

重症肌无力患者胸腺切除术后，麻醉药物、机体应激等因素会导致患者病情不稳定，致使病情突然加重，引起呼吸肌麻痹或无力，导致呼吸困难，进而影响生命安全，即重症肌无力危象。

- (1) 预防感冒、受凉、腹泻；
- (2) 定期按量服药；
- (3) 保持心情舒畅；
- (4) 定时门诊复查，若有不适（胸闷、气短）及时就诊；
- (5) 防止其他感染

重症肌无力的围手术期护理与病情恢复关系极为密切，合理有效的护理极为重要。合适的手术时机，良好的术后护理，保持呼吸道通畅，预防及治疗危象的发生，严格的无菌操作减少感染及其他并发症的发生，是保证患者术后顺利恢复的关键因素。

See you next week!

