

钙池操纵的Ca²⁺通道研究中工具药的应用及进展

张 驰, 张宗明

张驰, 同济大学附属同济医院普外一科 上海市 200065
张宗明, 清华大学第一附属医院普外科 北京市 100016
国家自然科学基金资助项目, No. 30270532
教育部“跨世纪优秀人才培养计划”基金资助项目, 教技函 No. [2002]48
项目负责人: 张宗明, 100016, 北京市朝阳区酒仙桥一街坊6号, 清华大学
第一附属医院普外科. zhangzongming@yahoo.com
电话: 010-64372362 传真: 010-64361322
收稿日期: 2004-10-18 接受日期: 2004-11-04

摘要

钙池操纵的Ca²⁺通道(store-operated Ca²⁺ channels, SOC)广泛存在于非兴奋性细胞膜上, 是胞外Ca²⁺内流的主要通道之一, 参与多种病理和生理过程. 对SOC的研究对于进一步完善非兴奋性细胞的钙通道特性及其调节机制理论具有重要意义, 并为临床解决诸如肝细胞钙超载等难题提供有力的理论和实验依据, 因此受到越来越广泛的重视. 积极寻找和应用SOC的特异性工具药, 不但对非兴奋性细胞SOC的鉴定和深入研究非常必要, 而且将为开发一类非兴奋性细胞的特异性钙拮抗剂奠定基础. 我们结合国内外文献对SOC的激活剂和抑制剂及他们在SOC研究中的应用和进展作一综述.

张驰, 张宗明. 钙池操纵的Ca²⁺通道研究中工具药的应用及进展. 世界华人消化杂志 2005;13(2):231-234
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/231.asp>

0 引言

钙是维持人体生命活动的重要元素之一, 细胞内游离Ca²⁺在细胞代谢反应中起第二信使作用, 同时也参与或协调其他第二信使的代谢, 调节众多的生理和代谢过程, 并参与诸如缺血再灌注损伤等多种病理过程. 在非兴奋性细胞, 胞外Ca²⁺主要通过钙池操纵的Ca²⁺通道(SOC)进入细胞内^[1], 目前这一通道已受到广泛关注和研究. 积极寻找SOC的特异性工具药, 不但对该类通道的鉴定和深入研究非常必要, 而且将为开发一类非兴奋性细胞的特异性钙拮抗剂奠定基础. 我们对SOC研究中工具药物的应用及进展作一综述.

1 胞内Ca²⁺调节与SOC的概念

细胞质内游离Ca²⁺浓度([Ca²⁺]_i)不断变化的时空过程, 构成钙信号调控细胞内许多重要生理、病理过程. 胞质内Ca²⁺浓度升高有两种途径^[2]: 一种是胞外Ca²⁺经细胞膜的Ca²⁺通道进入胞质, 另一种是细胞内钙池中的钙释放入胞质, 之后这些新增Ca²⁺通过细胞膜Ca²⁺泵排到胞外或通过肌质网/内质网Ca²⁺-ATP酶(sarcoplasmic/endo-plasmic reticulum Ca²⁺ ATPase, SERCA)重新进入

胞内钙池. 在心肌细胞等兴奋性细胞, 胞外Ca²⁺内流主要通过电压依赖性的Ca²⁺通道(voltage-dependent Ca²⁺ channels, VDCCs)完成; 而在不具有VDCCs的肝细胞、淋巴细胞等非兴奋性细胞, 则主要通过受体激活的Ca²⁺通道(receptor-activated Ca²⁺ channels, RACCs)完成. 细胞内钙主要储存于内质网(endoplasmic reticulum, ER)或肌质网(sarcoplasmic reticulum, SR)中, 有1, 4, 5-三磷酸肌醇(inositol 1, 4, 5-trisphosphate, IP₃)敏感钙池和IP₃不敏感钙池两类, 分别由IP₃受体(IP₃R)系统和Ryanodine(斯里兰卡肉桂碱)受体(RyR)系统调控^[2]. IP₃R系统通过激活磷脂酶C(PLC)进而催化二磷酸磷脂酰肌醇(PIP₂)水解产生IP₃, IP₃作用于ER或SR的IP₃R, 引起钙池中Ca²⁺释放, 胞质中游离Ca²⁺水平升高, 发挥调节作用. RyR系统则通过复杂的机制调节环腺苷二磷酸核糖含量, 在Ca²⁺存在的条件下由环腺苷二磷酸核糖直接或间接作用于RyR进而启动Ca²⁺释放机制. 由IP₃R或RyR系统所引起的胞质中Ca²⁺升高是一个瞬时变化, 不能满足细胞的持久反应, 在此之后还需紧接着一个胞内Ca²⁺增高的慢反应, 多数学者认为此系胞外Ca²⁺内流所致. 1986年, 美国学者Putney^[3]提出容积性Ca²⁺内流(capacitative calcium entry, CCE)假说: 当内质网钙池中Ca²⁺浓度降低时, 可以激活细胞膜上的Ca²⁺通道引发Ca²⁺内流, 这种Ca²⁺内流方式也被有些学者称之为钙池操纵的Ca²⁺内流(store-operated calcium entry, SOCE), 或钙池耗竭诱发的Ca²⁺内流(store-depletion induced calcium influx), 而这种通过IP₃R或RyR系统导致钙池中Ca²⁺外流、Ca²⁺浓度降低而被激活的细胞膜Ca²⁺通道则被称为钙池操纵的Ca²⁺通道(SOC)^[4], 是RACCs的一种主要亚型, 广泛存在于多种非兴奋性细胞中^[5].

2 SOC的研究现状

SOC因广泛存在及潜在的重要生理、病理作用而受到愈来愈多的重视和研究. 钙池耗竭如何导致SOC开放及SOC失活的机制至今仍不完全清楚, 关于SOC的激活机制目前有多种假说^[5]; SOC尚未被克隆、分离提纯, 对于他的结构组成、分子机制也在不断探索中, 有研究表明瞬时受体电位(transient receptor potential, Trp)蛋白家族可能参与组成SOC, 但是, 众多的Trp家族成员中, 究竟哪种亚型与SOC关系最密切, 各实验室报道存在较大分歧^[5], 有学者研究显示IP₃受体可激活Trp3通道, 钙调蛋白(calmodulin)以Ca²⁺依赖性方式与IP₃受体竞争

作用于 Trp3 通道, 钙调蛋白的抑制作用是影响 IP_3 受体激活 Trp3 通道的关键因素^[6]. 目前用来研究 SOC 的技术手段主要有以膜片钳技术直接测定经 SOC 的跨膜内向 Ca^{2+} 电流 (I_{soc}), 和使用荧光探针 (如钙敏荧光试剂 Fura-2、Fura-3 等) 显像技术通过测定 $[Ca^{2+}]_i$ 的增高来间接测定经 SOC 的 Ca^{2+} 内流^[1].

3 SOC 研究中工具药物的应用及进展

SOC 研究中应用的工具药物对鉴定离子通道以及进一步揭示其分子机制有重要的意义, 还可能成为拮抗钙超载的新的治疗靶点. 目前, 许多学者积极寻找和开发对 SOC 有特异性选择作用的激活剂和抑制剂.

3.1 SOC 的激活剂 迄今为止还没有发现直接激活 SOC 的药物, 但是, 有许多药物因为具有耗竭细胞内钙池的功效而成为间接激活 SOC 的试剂. 钙池耗竭可以有主动和被动两种方式. IP_3 ^[4]、 IP_3 模拟物^[7]及可以促使胞内 IP_3 水平提高的激动剂 (如垂体后叶素^[8]、去甲肾上腺素^[7]等) 和 Ca^{2+} 载体 ionomycin、A23187^[9] 都可以主动地使钙池耗竭进而激活 SOC. 值得注意的是 ionomycin 有跨膜转运 Ca^{2+} 使胞外钙内流的作用, 这种作用可能导致实验结果与钙池耗竭诱发的 Ca^{2+} 内流混淆, 但是在 SOC 电生理 (膜片钳) 研究中则不存在这种问题, 因为他的运钙方式在电生理角度是静息的 $Ca^{2+}/2H^+$ 交换. Putney 提出 CCE 的假说时仅限于钙池被 IP_3 R 系统耗竭, 目前有实验证实肾小球前血管平滑肌细胞中 ryanodine 通过 RyR 系统所造成的主动性钙池耗竭也可以引起钙池操纵的 Ca^{2+} 内流, 而且这种耗竭-激活偶连的效果要强于 IP_3 ^[10], 进一步完善了 CCE 学说的内容. 钙池被动性耗竭的原因是 Ca^{2+} 不断从钙池中漏出而得不到再补充, 钙池逐渐失钙而最终耗竭. 可以使钙池被动性耗竭激活 SOC 的工具药包括: Ca^{2+} 螯合剂如 EGTA^[4]、BAPTA 等和 SERCA 抑制剂 thapsigargin (TG)^[4]、2, 5-Di-*t*-butyl-1, 4- benzohydroquinone (DBHQ)、cyclopiazonic acid (CPA)^[11]. SERCA 抑制剂通过抑制 SERCA 阻止 Ca^{2+} 进入钙池使细胞内钙池耗竭, 最大有效浓度的 TG、DBHQ、CPA 耗竭钙池的程度是相似的, 但是后二者有抑制 Ca^{2+} 内流的作用, 而 TG 即使较高浓度时也不影响质膜钙泵^[11], 因而实际研究中以 TG 更为常用.

3.2 SOC 的抑制剂 多种药物可以抑制 SOC, 可以将其分为阳离子、细胞色素 P-450 抑制剂、花生四烯酸代谢酶抑制剂、通道阻滞剂等几大类, 他们大多缺乏理想的特异性.

3.2.1 阳离子 最简单的 SOC 抑制剂是 Ca^{2+} 模仿物, 如 3 价镧系阳离子和某些 2 价阳离子, 他们可以与 SOC 的 Ca^{2+} 结合位点结合而抑制 Ca^{2+} 内流. 镧系 3 价阳离子包括 La^{3+} 、 Nd^{3+} 、 Eu^{3+} 、 Gd^{3+} 和 Tb^{3+} 等多种, 以 La^{3+} 和 Gd^{3+} 在 SOC 研究中应用较多. La^{3+} 有较大的水化离子半径, 限制了他进入大多数种类细胞的能力, 他的体积和电荷决定了他对细胞膜表面的阴离子位点具有高度的亲和力, 尤其是那些通常被 Ca^{2+} 所占据的位点. 在适当浓度时, La^{3+} 可以被用作相对特异性的 SOC 阻滞剂, 但在高浓度情况

下, 他有可能将细胞膜上的 Ca^{2+} 泵也一同阻断^[12]. 2 价阳离子 Zn^{2+} 、 Cd^{2+} 、 Be^{2+} 、 Co^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Ba^{2+} 等可以抑制 SOC. 在肝细胞中, 阳离子抑制 SOC 的能力按顺序为 $Ba^{2+} < Co^{2+} < Cd^{2+} < Zn^{2+} < Gd^{3+}/La^{3+}$, 1 $\mu mol/L$ 的 Zn^{2+} 、 Gd^{3+} 、 La^{3+} 可完全抑制 SOC^[4]. 镧系阳离子高度敏感性的这个事实与在已知的 Ca^{2+} 通道中, (至少在某些细胞中) SOC 是对 Ca^{2+} 最具选择性的 Ca^{2+} 通道的研究结果相一致^[1], 但并非所有的 SOC 都对镧系离子敏感, Fernando *et al*^[13] 发现肝细胞中存在镧系敏感的和镧系不敏感两种 SOC.

3.2.2 细胞色素 P-450 抑制剂 细胞色素 P-450 曾被认为可能将钙池耗竭与 SOC 激活开放相偶连, Koch *et al*^[14] 在 HL-60 细胞的相关实验中观察到细胞色素 P-450 抑制剂益康唑 (econazole)、双氯苯咪唑 (miconazole)、cloruiazole 和酮康唑 (ketoconazole) 可以抑制 SOC, 但同时证实细胞色素 P-450 并不参与 SOC 的激活; 有实验显示 econazole 可能通过直接与质膜通道相互作用而抑制 SOC^[15], 且 econazole 和 miconazole 有抑制激动剂诱导的蛋白酪氨酸磷酸化和使细胞膜去极化的作用^[16], econazole 有耗竭钙池、激活胞外 Ca^{2+} 内流的多重作用^[17], 某些细胞色素 P-450 抑制剂还可以抑制 VDCCs^[18], 因此他们在研究细胞色素 P-450 在 SOC 调控中的作用时应谨慎使用.

3.2.3 花生四烯酸代谢酶抑制剂 环氧合酶和脂肪氧化合成酶参与了花生四烯酸的代谢, 抑制这两种酶类可以抑制 SOC. 尼氟灭酸 (Niflumic acid)、氟灭酸 (flufenamic acid)、tenidap 可以抑制环氧合酶. Niflumic acid 也是一种 Cl^- 通道抑制剂, 在鼠肥大细胞中发现 niflumic acid 抑制 TG 耗竭钙池后引发的 Ca^{2+} 电流和 Cl^- 电流从而抑制胞吐作用, 揭示了 SOC 可能参与胞吐过程^[19]. Flufenamic acid 可以抑制非选择性阳离子通道^[20], 在肾动脉平滑肌细胞中他可以抑制苯肾上腺素激活的 SOCE^[21]. Tenidap 抑制 SOC, 也可以使钙池内 Ca^{2+} 释放^[22], 在肥大细胞中他有抑制 SOC、第二信使激活的非选择性通道和 Cl^- 通道多种作用^[23], 不能用来区别不同通道 (机制) 所造成的 Ca^{2+} 内流. 在 RBL 细胞中, 预先加入去甲二氢愈创木酸 (nordihydroguaiaretic acid, NDGA) 与 5, 8, 11, 14-eicosatertaynoic acid (ETYA)、cinnamyl-3, 4-dihydroxy- α -cyanocinnamate (CDC)、棉子酚 (gossypol) 等脂肪氧化合成酶抑制剂都可以减小 I_{soc} , 但在 SOC 被激活后, 这种抑制作用则减弱, 脂肪氧化合成酶可能参与了 SOC 的激活^[24]. 抑制花生四烯酸的代谢酶可以抑制 SOC 的机制目前不清楚, 可能与他们抑制线粒体 ATP 的合成从而抑制 CCE^[25-26] 及干扰胞质内 pH 值有关.

3.2.4 通道阻滞剂 这类药物被认为是直接作用于 SOC 通道上, 但因为 SOC 的机制尚不清楚, 这种分类仍是假定性的, 目前被认为是通道阻滞剂的包括以下多种药物:

3.2.4.1 2-APB (2-Aminoethoxydiphenyl borate) 这是一种具有多种作用的具有细胞膜通透性的有机复合物, 2-APB 抑制 SOC 的作用已经在多种细胞得到证实, 但是在是否

抑制IP₃受体从而抑制内钙释放的问题上不同细胞实验结果并不一致. 在某些细胞如血小板、心室心肌细胞、数种平滑肌细胞、胰腺B细胞、海马神经元、中性粒细胞和内皮细胞中, 2-APB抑制IP₃诱导的Ca²⁺释放, 其抑制作用可能通过与IP₃受体蛋白的某个位点结合而起效, 也可能是对不同类型的IP₃受体有不同的敏感性^[27];而在某些细胞中, 2-APB抑制SOC的同时并不抑制IP₃诱导的钙池内钙释放, 如Roland *et al*^[8]的实验显示, 在H4-IIIE肝细胞中, 75 μmol/L的2-APB并不抑制IP₃诱发的Ca²⁺释放, 100 μmol/L的2-APB对垂体后叶素诱导的钙池内钙释放亦无影响, 但对SOC却有抑制作用. 2-APB抑制SOC的机制是直接与社会相互作用而不包括IP₃受体的可能性较大, 证据包括: (1) 2-APB更倾向于直接与细胞膜外面相互作用: 在灌注注入细胞胞质内或作用于离体的细胞膜浆面的时候, 2-APB并不抑制SOC^[28-29]; (2) 一些不表达IP₃受体的细胞在钙池耗竭的情况下仍然可以发生SOCE, 2-APB可以阻断此SOCE^[30]. 这些实验表明2-APB是与细胞表面直接作用而抑制SOC的, 他抑制SOC的机制可能是他与SOC的孔道(pore)或SOC蛋白的一个区域直接作用, 亦或与SOC的相关调控蛋白相互作用^[8]. 2-APB抑制肝细胞SOC的半数有效剂量(IC₅₀)是10 μmol/L, 起效时间短, 这种作用在2-APB移除后可快速恢复. 2-APB对VDCCs没有影响, 也不与RyR相互作用, 比较其他抑制剂而言, 是较为理想的、具有相对特异性的阻滞剂, 之所以是相对特异性, 是因为他还是电压门控K⁺通道的抑制剂^[31], 最近的研究还证实他以不依赖细胞内钙信号调控的方式抑制容量调控型的阴离子通道^[32], 也有实验证实他也可以抑制MagNum通道^[27].

3.2.4.2 SK&F96365 这是一种咪唑分离物, 最先被描述为RACCs的抑制剂, 同样可以抑制VDCCs^[33], 后来有实验陆续报道他可以抑制HL-60、淋巴细胞等多种细胞的SOC, 所以, 应用SK&F96365作为SOC的阻滞剂被限于用在没有VDCCs的非兴奋性细胞中. 在HL-60细胞中低浓度(1-3 μmol/L)的SK&F96365部分的抑制SOC, 但高浓度(30-100 μmol/L)的时候却可以激活某种Ca²⁺内流通道, 这种通道允许Ni²⁺和La³⁺通过, 不允许Mn²⁺通过^[34], 与SOC刚好相反, 但机制尚不明了. 在同一实验中还发现16-100 μmol/L的SK&F96365可以引起胞内钙池释放. 因此不同细胞应用SK&F96365的时候应根据相应的敏感性选择相应的浓度. 在H4-IIIE细胞中, 50 μmol/L的SK&F96365可以抑制SOC, 同时对TG诱发的钙池内钙释放几乎没有影响^[35].

3.2.4.3 Tetrandrine(TET) TET的中文名称是防己碱, 又名汉防己甲素, 是从中药石蟾蜍中分离的生物碱, 最初发现可抑制VDCCs, 同样也可抑制非VDCCs; Leung *et al*^[36]发现100 μmol/L的TET几乎可完全抑制HL-60细胞中TG诱发的SOC的激活, 因此TET作为SOC的阻滞剂, 与SK&F96365一样限于使用在没有VDCCs的非兴奋性细胞中. 但TET具有双重作用: 在10-100 μmol/L, TET又可

以激动HL-60细胞中的TG敏感性的钙池使内钙释放^[36]. 作为SOC的弱的阻滞剂, TET的这种双重作用还有待进一步研究.

3.2.4.4 其他的通道阻滞剂 最近有实验报道一种吡啶类衍生物YM-58483可以在不影响TCR信号转导的情况下抑制T淋巴细胞的SOC的激活, IC₅₀为100 μmol/L且不影响膜电位^[37]. 与TET、SK&F96365一样既可以抑制SOC又可以抑制VDCCs的还包括L651582、SC38249、LU52396、LOE908. Auld *et al*^[35]发现在H4-IIIE细胞中, 常用的VDCCs阻滞剂维拉帕米(verapamil)、硝苯地平(nifedipine)、尼卡地平(nicardipine)高浓度时也有抑制SOC的作用, 表明H4-IIIE细胞的SOC具有某些VDCCs的特征.

3.2.5 其他种类的抑制剂 U73122作为PLC-β的抑制剂, 在阐明PLC在某些信号系统中的作用时常被使用. Broad *et al*^[38]利用U73122证实SOC并不是处于激活的状态, 同时发现在直接供给细胞IP₃的情况下, U73122仍然可以抑制SOC, 说明PLC在SOC的调节机制中并不依赖于产生IP₃; Berven *et al*^[39]报道25 μmol/L的U73122可以完全抑制肝细胞PLC-β的活性, 完全抑制垂体后叶加压素诱导的Ca²⁺内流, 但是这种抑制机制并不是单纯的通过抑制PLC的活性, 因为U73122的无活性模拟物U73433并不抑制PLC的活性, 同样可以抑制垂体后叶加压素激活的SOC.

4 展望

迄今为止, SOC的研究还只是刚刚起步, 他的分子结构和基因序列都未阐明, 对其调节机制的具体环节还处于推测阶段, 虽然近年来对SOC工具药的研究方面已经取得了一定进展, 但人们期望着发现更敏感、更特异的作用于该类通道的工具药物问世, 并尽早明确SOC的基因结构, 从而将SOC的调控机制研究向前大大推进一步, 并为非兴奋性细胞的特异性钙拮抗剂的开发和利用奠定理论和物质基础.

5 参考文献

- 1 Parekh AB, Penner R. Store depletion and calcium influx. *Physiol Rev* 1997;77:901-930
- 2 Rottingen J, Iversen JG. Ruled by waves? Intracellular and intercellular calcium signalling. *Acta Physiol Scand* 2000;169:203-219
- 3 Putney JW Jr. A model for receptor-regulated calcium entry. *Cell Calcium* 1986;7:1-12
- 4 Rychkov G, Brereton HM, Harland ML, Barritt GJ. Plasma membrane Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ channels with a high selectivity for Ca²⁺ identified by patch-clamp recording in rat liver cells. *Hepatology* 2001;33:938-947
- 5 Barritt GJ. Receptor-activated Ca²⁺ inflow in animal cells: a variety of pathways tailored to meet different intracellular Ca²⁺ signalling requirements. *Biochem J* 1999;337:153-169
- 6 Zhang Z, Tang J, Tikunova S, Johnson JD, Chen Z, Qin N, Dietrich A, Stefani E, Birnbaumer L, Zhu MX. Activation of Trp3 by inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptors through displacement of inhibitory calmodulin from a common binding domain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:3168-3173
- 7 Guihard G, Noel J, Capiod T. Ca²⁺ depletion and inositol 1, 4,

- 5-trisphosphate-evoked activation of Ca^{2+} entry in single guinea pig hepatocytes. *J Biol Chem* 2000;275:13411-13414
- 8 Gregory RB, Rychkov G, Barritt GJ. Evidence that 2-aminoethyl diphenylborate is a novel inhibitor of store-operated Ca^{2+} channels in liver cells, and acts through a mechanism which does not involve inositol trisphosphate receptors. *Biochem J* 2001; 354(Pt 2):285-290
- 9 Mene P, Festuccia F, Polci R, Pugliese F, Cinotti GA. Transmembrane signalling in human monocyte/mesangial cell co-cultures:role of cytosolic Ca^{2+} . *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:42-49
- 10 Fellner SK, Arendshorst WJ. Store-operated Ca^{2+} entry is exaggerated in fresh preglomerular vascular smooth muscle cells of SHR. *Kidney Int* 2002;61:2132-2141
- 11 Mason MJ, Garcia-Rodriguez C, Grinstein S. Coupling between intracellular Ca^{2+} stores and the Ca^{2+} permeability of the plasma membrane. *J Biol Chem* 1991;266:20856-20862
- 12 Kwan CY, Takemura H, Obie JF, Thastrup O, Putney JW Jr. Effects of MeCh, thapsigargin, and La^{3+} on plasmalemmal and intracellular Ca^{2+} transport in lacrimal acinar cells. *Am J Physiol* 1990;258(6 Pt 1):C1006-1015
- 13 Fernando KC, Barritt GJ. Characterisation of the divalent cation channels of the hepatocyte plasma membrane receptor-activated Ca^{2+} inflow system using lanthanide ions. *Biochim Biophys Acta* 1995;1268:97-106
- 14 Koch BD, Faurot GF, Kopanitsa MV, Swinney DC. Pharmacology of a Ca^{2+} -influx pathway activated by emptying the intracellular Ca^{2+} stores in HL-60 cells:evidence that a cytochrome P-450 is not involved. *Biochem J* 1994;302(Pt 1):187-190
- 15 Vostal JG, Fratantoni JC. Econazole inhibits thapsigargin-induced platelet calcium influx by mechanisms other than cytochrome P-450 inhibition. *Biochem J* 1993;295(Pt 2):525-529
- 16 Sargeant P, Farndale RW, Sage SO. The imidazole antimycotics econazole and miconazole reduce agonist-evoked protein-tyrosine phosphorylation and evoke membrane depolarisation in human platelets:cautions for their use in studying Ca^{2+} signalling pathways. *Cell Calcium* 1994;16:413-418
- 17 Jan CR, Ho CM, Wu SN, Tseng CJ. Multiple effects of econazole on calcium signaling:depletion of thapsigargin-sensitive calcium store, activation of extracellular calcium influx, and inhibition of capacitative calcium entry. *Biochim Biophys Acta* 1999;1448:533-542
- 18 Villalobos C, Fonteriz R, Lopez MG, Garcia AG, Garcia-Sancho J. Inhibition of voltage-gated Ca^{2+} entry into GH3 and chromaffin cells by imidazole antimycotics and other cytochrome P450 blockers. *FASEB J* 1992;6:2742-2747
- 19 Reinsprecht M, Rohn MH, Spadinger RJ, Pecht I, Schindler H, Romanin C. Blockade of capacitive Ca^{2+} influx by Cl^- channel blockers inhibits secretion from rat mucosal-type mast cells. *Mol Pharmacol* 1995;47:1014-1020
- 20 Krause E, Pfeiffer F, Schmid A, Schulz I. Depletion of intracellular calcium stores activates a calcium conducting nonselective cation current in mouse pancreatic acinar cells. *J Biol Chem* 1996;271:32523-32538
- 21 Utz J, Eckert R, Trautwein W. Changes of intracellular calcium concentrations by phenylephrine in renal arterial smooth muscle cells. *Pflugers Arch* 1999;438:725-731
- 22 Fujii A, Matsumoto H, Hashimoto T, Akimoto Y. Tenidap, an anti-inflammatory agent, discharges intracellular Ca^{++} store and inhibits Ca^{++} influx in cultured human gingival fibroblasts. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:1447-1452
- 23 Franzius D, Hoth M, Penner R. Non-specific effects of calcium entry antagonists in mast cells. *Pflugers Arch* 1994; 428:433-438
- 24 Glitsch MD, Bakowski D, Parekh AB. Effects of inhibitors of the lipo-oxygenase family of enzymes on the store-operated calcium current I(CRAC)in rat basophilic leukaemia cells. *J Physiol* 2002;539(Pt 1):93-106
- 25 Gamberucci A, Innocenti B, Fulceri R, Banhegyi G, Giunti R, Pozzan T, Benedetti A. Modulation of Ca^{2+} influx dependent on store depletion by intracellular adenine-guanine nucleotide levels. *J Biol Chem* 1994;269:23597-23602
- 26 Marriott I, Mason MJ. ATP depletion inhibits capacitative Ca^{2+} entry in rat thymic lymphocytes. *Am J Physiol* 1995;269 (3 Pt 1):C766-774
- 27 Bootman MD, Collins TJ, Mackenzie L, Roderick HL, Berridge MJ, Peppiatt CM. 2-aminoethoxydiphenyl borate(2-APB)is a reliable blocker of store-operated Ca^{2+} entry but an inconsistent inhibitor of InsP_3 -induced Ca^{2+} release. *FASEB J* 2002; 16:1145-1150
- 28 Prakriya M, Lewis RS. Potentiation and inhibition of Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} channels by 2-aminoethyldiphenyl borate(2-APB)occurs independently of IP_3 receptors. *J Physiol* 2001;536(Pt 1):3-19
- 29 Bakowski D, Glitsch MD, Parekh AB. An examination of the secretion-like coupling model for the activation of the Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} current ICRAC in RBL-1 cells. *J Physiol* 2001;532(Pt 1):55-71
- 30 Braun FJ, Broad LM, Armstrong DL, Putney JW Jr. Stable activation of single Ca^{2+} -release activated Ca^{2+} channels in divalent cation-free solutions. *J Biol Chem* 2001;276:1063-1070
- 31 Wang Y, Deshpande M, Payne R. 2-Aminoethoxydiphenyl borate inhibits phototransduction and blocks voltage-gated potassium channels in Limulus ventral photoreceptors. *Cell Calcium* 2002;32:209-216
- 32 Lemonnier L, Prevarskaya N, Mazurier J, Shuba Y, Skryma R. 2-APB inhibits volume-regulated anion channels independently from intracellular calcium signaling modulation. *FEBS Lett* 2004;556:121-126
- 33 Merritt JE, Armstrong WP, Benham CD, Hallam TJ, Jacob R, Jaxa-Chamiec A, Leigh BK, McCarthy SA, Moores KE, Rink TJ. SK&F 96365, a novel inhibitor of receptor-mediated calcium entry. *Biochem J* 1990;271:515-522
- 34 Leung YM, Kwan CY, Loh TT. Dual effects of SK&F96365 in human leukemic HL-60 cells. Inhibition of calcium entry and activation of a novel cation influx pathway. *Biochem Pharmacol* 1996;51:605-612
- 35 Auld A, Chen J, Brereton HM, Wang YJ, Gregory RB, Barritt GJ. Store-operated Ca^{2+} inflow in Reuber hepatoma cells is inhibited by voltage-operated Ca^{2+} channel antagonists and, in contrast to freshly isolated hepatocytes, does not require a pertussis toxin-sensitive trimeric GTP-binding protein. *Biochim Biophys Acta* 2000;1497:11-26
- 36 Leung YM, Kwan CY, Loh TT. Dual effects of tetrandrine on cytosolic calcium in human leukaemic HL-60 cells:intracellular calcium release and calcium entry blockade. *Br J Pharmacol* 1994;113:767-774
- 37 Ishikawa J, Ohga K, Yoshino T, Takezawa R, Ichikawa A, Kubota H, Yamada T. A pyrazole derivative, YM-58483, potentially inhibits store-operated sustained Ca^{2+} influx and IL-2 production in T lymphocytes. *J Immunol* 2003;170:4441-4449
- 38 Broad LM, Braun FJ, Lievreumont JP, Bird GS, Kurosaki T, Putney JW Jr. Role of the phospholipase C-inositol 1, 4, 5-trisphosphate pathway in calcium release-activated calcium current(Icrac)and capacitative calcium entry. *J Biol Chem* 2001; 276:15945-15952
- 39 Berven LA, Barritt GJ. Evidence obtained using single hepatocytes for inhibition by the phospholipase C inhibitor U73122 of store-operated Ca^{2+} inflow. *Biochem Pharmacol* 1995;49: 1373-1379