

海马神经元的瞬间外向钾电流*

龚波^{1,2)} 黄美燕²⁾ 马义才¹⁾ 戚智^{2)**}

¹⁾电子科技大学生命科学与技术学院, 成都 610054;

²⁾中国科学院生物物理研究所, 脑与认知科学国家重点实验室, 北京 100101)

摘要 瞬间外向钾电流(I_A)具有快速激活和失活等特征,是动作电位复极化早期外向钾离子电流的主要成分,广泛分布在海马神经元,树突处尤为突出.该电流通过减慢去极化速度和延缓动作电位的产生等作用,调节突触的输入和动作电位的反向传播,从而在信号整合及突触可塑性等过程中扮演重要角色.很多人类疾病,如癫痫性疾病等,和海马神经元的 I_A 电流有关.

关键词 海马神经细胞,钾离子通道,瞬间外向钾电流,Kv4家族

学科分类号 R964, R966

电压依赖型钾离子通道家族(Kv)是动植物细胞膜上种类最多的一类钾离子通道,该类钾通道的跨膜结构域和孔道结构域具有高度同源性,是由 α 亚基构成对称性中央孔道的四聚体.第一个Kv型钾离子通道基因是从果蝇中克隆出来,命名为Shaker,后又克隆出一系列Kv型通道基因,分别为Shab、Shaw和Shal等,这4个基因的产物分别为Kv1、Kv2、Kv3、Kv4型钾通道,每一类型通道又分为若干亚型,各亚型之间在电生理性质和药理学功能上具有明显的差异.其中一类激活和失活都很迅速的钾通道,称为瞬时外向钾通道(transient outward potassium channel)或A型钾通道,其产生的电流称为 I_A 电流.这种A型钾通道广泛分布在许多类型的神经元上,并在海马锥体CA1区神经元树突末梢呈高密度分布.它们参与调节突触的输入、动作电位的起始和反向传播、改变神经元兴奋性突触后电位幅度、影响神经元的兴奋性及信号传导^[1].近年来,对海马神经元中 I_A 电流的研究很多,发现,有很多因素参与调节 I_A 电流:钾离子通道相互作用蛋白(KChIPs)、辅助型蛋白(KChAP)、细胞骨架、神经元特异性调控因子及一些蛋白激酶都能对其进行调节.已发现很多人类疾病和海马神经元上的 I_A 电流有关,如癫痫性疾病和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等.

1 海马神经元的 I_A 电流

海马神经元上存在多种类型的钾离子通道,它们共同形成海马神经元钾离子电流.根据这些电流的特点,可将它们粗略地分为延迟整流型(I_K)和瞬间外向型(I_A)钾电流.瞬间外向钾电流最初由Conner和Stevens^[2]在海兔神经元记录得到而命名.到目前为止,在哺乳类细胞至少发现5种表达 I_A 电流的钾离子通道亚基:Kv1.4, Kv3.4, Kv4.1, Kv4.2和Kv4.3,但很多证据证明,Kv4家族成员才是海马神经元中产生 I_A 电流的最主要成分:a.异源表达Kv4亚基产生的电流与神经元 I_A 电流在生物物理特性上具有相似性^[3];b.所有Kv4家族成员都可在哺乳动物神经系统表达,其mRNA水平与 I_A 电流大小成正相关^[4],特别是Kv4.2亚单位能较准确地反映天然 I_A 电流的特征^[5];c.免疫组织化学实验证明,在海马细胞CA1区和CA3区中都有A型钾通道分布,Kv4.2亚基主要分布在胞体和树突中,特别是在海马神经元锥体CA1树突末梢高密度表达^[6];d.神经元 I_A 电流可以被针对Kv4亚基的显性负调控的突变体(dominant negative mutant)所抑

*国家自然科学基金面上项目(30470447)和教育部留学回国人员科研启动基金资助项目.

**通讯联系人. Tel: 010-64888540, E-mail: qizhi@sun5.ibp.ac.cn

收稿日期: 2006-10-25, 接受日期: 2006-11-28

制^[7]; e. Kv4.2 通道与树突 A 型钾通道都受特定蛋白激酶相似的调控^[8,9]; f. Kv4 通道和神经元中 A 型通道具有相似的药理学特性, 它们都对 I_A 电流的特异性阻断剂四氨基吡啶(4-aminopyridine, 4-AP)敏感, 对延迟型电流阻断剂四乙胺(tetraethylammonium, TEA)不敏感^[10].

与其他电压依赖性钾通道一样, 海马神经元上 Kv4 家族蛋白质结构具有典型的 6 次跨膜区(S1~S6)、电压敏感区(S4)、孔区(P-loop)等结构域(图 1). Kv 型钾通道都具有激活和失活的自我调节机制, 但对于产生 I_A 电流的 Kv4 通道来说, 快激活和快失活是其典型特征: 在神经元细胞去极化至大约 -65 mV 时, 电流即被迅速激活, 活化后约 1 ms 失活闸门启动, 到大约 -45 mV 时电流完全失活. 目前有两种机制来说明 Kv4 通道的快失活现象, 即 N 型和 C 型失活. N 型失活一般较快, 形成 N 型失活的结构基础是 α 亚基 N 端的大约 20~30 个氨基酸, 形成一个球状结构的失活结构域^[11](图 1), 这个球阻塞在胞内的孔道区导致通道的失活, 因此也形象地称之为球链模式(ball and chain model)^[12]. N 型失活机制只有当通道已经处于开放状态时才发生, 通过切除 N 端的氨基酸可以消除 N 型失活现象^[13], 这种机制同样适用于 Kv1.4, Kv3.3 和 Kv3.4 等从开放状态失活的多种类型的钾离子通道^[14]. 与之相对, C 型失活一般较 N 型失活慢, 离子选择过滤器附近的构型变化所导致的通道孔细微变形可说明 C 型失活的发生机制^[15], 但目前对 C 型失活的分子机制了解不是太多. 对 Kv4 家族成员来说, 特别是 Kv4.2 很难用这种失活机制来完全解释, 如去除 Kv4.2 氨基端的前 40 个氨基酸会导致较慢的快成分失活, 并不象 Shaker 家族那样完全失去快成分的失活^[16], 但有报道认为 Kv4.3 具有典型的 C 型失活机制^[17]. 另外, 如果去除 N 型失活后 C 型失活仍可发生^[13], 但 C 型失活会变得更慢, 说明这两种失活机制是相互关联的^[15]. 由此可见, 有关神经元上这种 A 型钾通道的失活机制复杂多变, 还有待进一步深入研究.

2 海马神经元 A 型钾离子通道的分布及其功能

A 型钾离子通道在哺乳动物神经系统的多种类型的神经细胞中表达, 具有亚细胞定位和神经元特异性. 产生 I_A 电流的 Kv4.2 亚基定位于神经元的胞体和树突上, 特别是在海马 CA1 锥体神经元树突

末梢高密度表达, 在 CA2-CA3 锥体神经元上 Kv4.2 和 Kv4.3 都大量表达, Kv1.4 亚基主要分布在轴突上^[6,18]. Hoffman 等^[1]发现, A 型钾离子通道密集分布在海马神经元的树突处, 少量分布在胞体周围, 树突距离胞体越远, A 型钾通道分布密度越大, 所检测到的 I_A 电流幅度就越高.

总之, Kv4.2 亚单位构成了海马锥体神经元树突 I_A 电流的主要成分, 对形成 I_A 电流并调节海马神经细胞电信号的传导具有重要意义^[9]. 海马神经元中 A 型钾通道的这种分布状态也可以调控动作电位的反向传播, 使得在通常状态下随着离胞体越远, A 型钾通道分布密度越大, 动作电位在 CA1 锥体神经元树突中反向传播的幅度变得越小^[19], 从而防止神经元过度兴奋. 而当这些 A 型钾通道出现异常, I_A 电流就会减小, 可导致神经元兴奋性增加, 引起癫痫^[20]. 此外, A 型钾通道的这种不均匀分布还可以控制树突动作电位的起始, 影响 CA1 区锥体神经元的兴奋性突触传递^[21]. 最近的研究也认为, Kv4.2 通道对树突平坦期膜电位具有一定的作用并调控突触反应^[22]. 在进一步的实验过程中, 记录到距胞体大于 100 μm 处树突区域的电流激活曲线较胞体附近树突区域的激活曲线向超极化方向平移了 10 mV, 表明树突远端的离子通道较其近端可在更低膜电位下开放, 说明这两个区域上表达的通道亚型及其通道数量具有差异性, 也可能说明与通道相互作用蛋白质的不同引起了神经元的调控机制和功能变化^[1].

3 海马神经细胞中 I_A 电流所受的调控

海马神经元中产生 I_A 电流的 Kv4 家族离子通道蛋白具有多个蛋白质相互作用结构域和蛋白激酶作用位点(图 1), 使得该类通道蛋白在胞内受很多因素的调控, 这些调控使得钾离子通道的功能以及通道的表达水平和生物物理特性变得丰富多彩.

第一个被发现且详细研究的 Kv4 家族离子通道蛋白的辅助亚基是 Kv β 家族. Kv β 亚基没有跨膜结构域和潜在的糖基化位点, 因而应是一个胞浆蛋白. Kv β 亚基可增加 Kv 通道的失活率, 它甚至可使通常不失活的通道转化为快速失活型通道^[23], Kv β 亚基的另外一个功能是作为分子伴侣提升或稳定 α 亚基在细胞膜表面的表达^[24]. Kv β 1 和 Kv β 2 亚基与 Kv4 都定位在相同的脑部结构, 特别是在海马神经元中, 它们可能是整个 I_A 通道超分子复合体的一部分^[25].

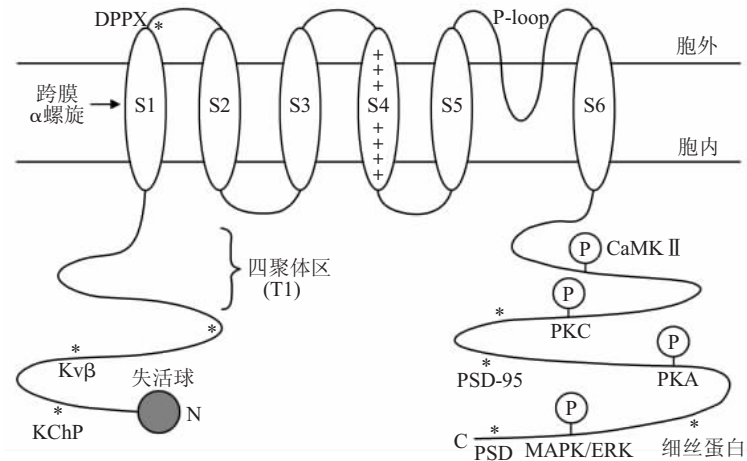


Fig. 1 Schematic drawing of several structural elements present in Kv4 channels [8]

图1 Kv4通道结构简图 [8]

+: 电压敏感区, *: 蛋白质作用结构域及一些蛋白质结合位点, P: 磷酸化位点.

早期的研究发现, 将大鼠脑的 mRNA 与 Kv4.2 亚基共表达于卵母细胞, 可基本恢复天然 I_A 电流的特性^[26], 这一结果显示存在一些辅助因子参与调节 Kv4.2 通道. 现已发现, 这些辅助因子可能是一类称为 KChIPs 家族的钾通道相互作用蛋白 (Kv channel interacting proteins) [27]. KChIPs 是 EF-hand 的 Ca^{2+} 结合蛋白家族成员, 分为 KChIP1~4 共 4 个亚组, 由大约 260 多个氨基酸组成, 与通道的 α 亚单位的结合方式类似于 β 亚单位, KChIPs 能稳定或者上调 Kv4 亚基在膜表面的表达, 将 KChIP1, KChIP2 和 KChIP3 分别与 Kv4.2 亚基共表达, 可使后者电流峰值大大增加, 使激活曲线向超极化方向平移, 加快电流从失活状态的恢复速率以及失活的时间常数, 还可以明显观察到 KChIPs 对 Kv4 通道转运的调节 [27,28]. 但 KChIP4 并不增强 Kv4 通道在膜表面的表达, 反而对其他 KChIPs 具有竞争性的拮抗作用, 且还消除 Kv4 电流的快失活现象^[29]. 总的来说, KChIPs 可恢复天然 Kv4 通道的特性, 以及通过结合于 Kv4 亚基的 N 端与通道共定位和共免疫沉淀, 因此 KChIPs 也被认为是整个 Kv4 通道复合体的一个重要成分^[27]. 最近分别解出的 Kv4.3 N 端和 KChIP 的三维晶体结构, 以及相应区域的突变和对应的电生理学实验数据, 进一步证实 KChIP 是通过与 Kv4 通道的 N 端结合而调节 Kv4 通道功能的^[30].

蛋白激酶 A 和 C (protein kinase A 和 C, PKA 和 PKC) 也对海马神经元上的 A 型钾通道进行调控.

激活神经元上的 PKA 和 PKC, 可以降低海马神经元锥体树突上 A 型钾通道的开放率, 减少 I_A 电流密度, 从而增加树突末梢反向动作电位的幅度^[31]. 进一步试验还证明, PKA 和 PKC 对 I_A 电流的调控是通过胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路而实现的^[8]. 最近的研究还发现, ERK/MAPK 信号通路可以通过直接对 607 位苏氨酸的磷酸化来调节 Kv4.2 离子通道的功能^[9]. 这些蛋白激酶对 Kv4 的调控作用, 具有重要的生物学意义: Kv4 的磷酸化减少了通道的开放或树突膜上通道的数量, 从而增加反向动作电位到达特定树突的能力, 这将激活 NMDA 受体和增加钙离子内流, 从而控制 LTP 在相应突触的诱导^[32].

最近, 在大鼠小脑上提取的高分子量 mRNA 与 Kv4.2 亚基共沉淀的实验中, 发现了 Kv4 通道的另一辅助蛋白 DPPX (dipeptidyl aminopeptidase-like protein), 它和 KChIPs 一样与 Kv4.2 亚基共表达具有类似效应: 增加 Kv4.2 亚基在膜表面表达, 加快从失活状态的恢复以及失活电压依赖性的平移, 但 DPPX 和 Kv4.2 亚基共表达可使通道更像天然 I_A 电流^[33]. 在 CHO 细胞共表达 Kv4.2 和 DPPX 可极大地增加其在膜表面的表达^[33], 说明 DPPX 可能也是整个 I_A 通道复合体中的一个分子组分.

神经钙离子结合蛋白 NCS-1 (neuronal calcium

center protein-1), 又称 frequenin, 是一种像 KChIPs 一样的钙离子结合蛋白, 它表达于小鼠脑部并与 Kv4.2 和 Kv4.3 亚基共沉淀. NCS-1 和 Kv4.2, Kv4.3 亚基共表达, 可以通过结合钙来调控 Kv4 电流, 增加 Kv4 电流密度并放慢电流的失活率, 而且明显增加了其在膜表面的表达^[34].

此外还发现: Kv4.2 通道和细丝蛋白(filamin) 共定位于培养海马神经元上^[35], 暗示 Kv4 通道与细胞骨架蛋白可能有相互作用; 胞外基质蛋白玻璃粘连蛋白(vitronectin)影响 Kv4.2 在海马上的表达, 暗示 Kv4.2 可能与整合素有相互作用^[36]; 神经元特异性支架蛋白(PSD-95, 又称突触后密度蛋白)也与 Kv4.2 相互作用, Kv4.2 与 PSD-95 共表达于 CHO 细胞, 可增加后者在膜表面的表达^[37]. 除此之外, 蛋白质的翻译后修饰调控, 如糖基化、甲基化、乙酰化等对海马神经细胞 I_A 电流也有很大影响.

4 海马神经细胞中 I_A 电流的生理及病理意义

在许多神经元中起始于轴丘的动作电位沿轴突向下传递, 同时也反向传播(back propagating action potentials)至树突区, 作为报告神经元输出状态的信号^[38]. 动作电位的产生及其沿树突近端和远端的反向传播, 将受到在树突上非均匀分布的电压感受离子通道的影响, Hoffman 等^[1,39]发现了树突上的 A 型钾离子通道对减缓动作电位的反向传播有非常大的作用效果, 认为在海马神经锥体细胞中, 这种减缓是由于随着远离胞体而逐渐增加的 I_A 电流密度. 在静息状态, I_A 电流阻止动作电位传入树突区. 但是, 当兴奋性突触的输入和胞体动作电位在一个确定的时间窗口同时出现时, 在树突远端产生的阈下去极化将使 I_A 电流失活^[19,39]. I_A 电流失活极大地增强了动作电位的反向传播, 这一相互作用提供了一种并发信号检测(coincidence detection)的机制, 这种机制在树突钙信号、信号整合和突触可塑性等过程中起着重要作用^[40]. 近年来, 已有试验证明, A 型钾离子通道及与之密切关联的反向传播动作电位在海马神经元长时程增强效应(long-term potentiation, LTP)诱导和突触可塑性方面起着重要作用^[40,41]. 作为蛋白质磷酸化信号通路的靶点, A 型钾离子通道参与了海马神经元情境识别和空间记忆等学习记忆过程^[39]. 海马 LTP 作为突触可塑性变化的重要形式, 被认为是学习记忆的一种可能机制和度量指标, 和脑中学习记忆功能息息相关, 因而, 该方面的研究将有助于阐明 I_A 电流的生理功能.

I_A 电流是动作电位复极化早期外向电流的主要成分, 在调节神经元放电频率, 动作电位的产生以及放电模式等方面起着重要作用. A 型钾通道或其相互作用蛋白质的异常均可引起 I_A 电流的下调, 使得神经元过度兴奋, 从而导致癫痫症状^[42,43]. 在对颞叶癫痫有关患者的海马齿状回颗粒细胞中就观察到了 I_A 电流的下调^[44]. 最近发现, 能降低 A 型钾通道电流并增强神经元树突兴奋性的匹罗卡品(pilocarpine)可以诱导成年人中最常见的获得性颞叶癫痫(TLE), 这种获得性离子通道病可能放大了神经元兴奋性, 这说明 A 型钾通道与颞叶癫痫的产生和传播有一定的关系^[20]. 进一步揭示 A 型钾通道在癫痫中起作用的证据是来源于钾离子通道阻断剂, 用 A 型钾通道特异性阻断剂 4-AP 在活体或离体的大鼠上可以诱发癫痫活动^[45], 其他源于蝎子或蛇毒液的选择性更高的 A 型钾通道抑制剂也诱导痉挛活动^[46]; 在癫痫病动物中, 可以看到 Kv4.2 亚基的表达量明显减少, 如在卡地阿唑(pentylentetrazole)诱导的癫痫中, 编码 Kv4.2 亚基的 RNA 明显减少^[47]. 最近, 很多关于钾离子电流方面的药理学研究用来治疗癫痫病, 但还没有特异性针对 Kv4 通道的药物. 从目前的发展态势来看, Kv4 通道是癫痫病治疗药物的一个靶点.

此外, 海马神经细胞中 Kv4 通道的异常也可能诱发 AD 病. 由于和 AD 病有关的早老蛋白(presenilin)和 KChIP3 可以相互作用, 而 KChIP3 又是 Kv4 通道的主要调节蛋白, 所以有理由认为, 这种早老蛋白可以对 Kv4 通道的功能进行调节, 但还需要进一步的研究来证实海马神经元中的 Kv4 通道和 AD 病的关系^[48,49].

5 结束语

A 型钾离子通道以一个超分子复合体的形式发挥其功能, 对这个复合体的调控所引起的生理功能研究开始逐步深入到细节. 这些蛋白质相互作用是怎样调控的, 通道的表达与分布是如何被调节的, 通道的组织特异性与细胞特异性是怎样获得的, 对这些问题的思考和研究将对 I_A 电流的阐明作出贡献.

深入了解海马神经元 I_A 电流的调控机制及其分子基础, 对于我们进一步认识神经突触的传递、中枢神经系统信号的处理与整合、学习与记忆以及一系列生理和病理过程将具有重要意义. 目前, 对于癫痫、认知衰竭和 AD 病等病状的研究也大大帮

助我们认识海马神经细胞中 Kv4 通道及 I_A 电流的功能和调控, 可望发展成为一种以 A 型通道为靶点的新型治疗方法.

参 考 文 献

- Hoffman D A, Magee J C, Colbert C M, *et al.* K^+ channel regulation of signal propagation in dendrites of hippocampal pyramidal neurons. *Nature*, 1997, **387** (6636): 869~875
- Connor J A, Stevens C F. Prediction of repetitive firing behaviour from voltage clamp data on an isolated neurone soma. *J Physiol*, 1971, **213** (1): 31~53
- Song W J, Tkatch T, Baranauskas G, *et al.* Somatodendritic depolarization-activated potassium currents in rat neostriatal cholinergic interneurons are predominantly of the A-type and attributable to coexpression of Kv4.2 and Kv4.1 subunits. *J Neurosci*, 1998, **18** (9): 3124~3137
- Isbrandt D, Leicher T, Waldschutz R, *et al.* Gene structures and expression profiles of three human KCND (Kv4) potassium channels mediating A-type currents $I(TO)$ and $I(SA)$. *Genomics*, 2000, **64** (2): 144~154
- Rhodes K J, Carroll K I, Sung M A, *et al.* KChIPs and Kv4 alpha subunits as integral components of A-type potassium channels in mammalian brain. *J Neurosci*, 2004, **24** (36): 7903~7915
- Maletic-Savatic M, Lenn N J, Trimmer J S. Differential spatiotemporal expression of K^+ channel polypeptides in rat hippocampal neurons developing *in situ* and *in vitro*. *J Neurosci*, 1995, **15** (5): 3840~3851
- Malin S A, Nerbonne J M. Elimination of the fast transient in superior cervical ganglion neurons with expression of Kv4.2W362F: molecular dissection of I_A . *J Neurosci*, 2000, **20** (14): 5191~5199
- Yuan L L, Adams J P, Swank M, *et al.* Protein kinase modulation of dendritic K^+ channels in hippocampus involves a mitogen-activated protein kinase pathway. *J Neurosci*, 2002, **22** (12): 4860~4868
- Schrader L A, Birnbaum S G, Nadin B M, *et al.* ERK/MAPK regulates the Kv4.2 potassium channel by direct phosphorylation of the pore-forming subunit. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, **290** (3): C852~861
- Tkatch T, Baranauskas G, Surmeier D J. Kv4.2 mRNA abundance and A-type K^+ current amplitude are linearly related in basal ganglia and basal forebrain neurons. *J Neurosci*, 2000, **20** (2): 579~588
- Zagotta W N, Aldrich R W. Voltage-dependent gating of Shaker A-type potassium channels in *Drosophila* muscle. *J Gen Physiol*, 1990, **95** (1): 29~60
- Armstrong C M, Bezanilla F. Currents related to movement of the gating particles of the sodium channels. *Nature*, 1973, **242**(5398): 459~461
- Hoshi T, Zagotta W N, Aldrich R W. Two types of inactivation in Shaker K^+ channels: effects of alterations in the carboxy-terminal region. *Neuron*, 1991, **7** (4): 547~556
- Jerng H H, Pfaffinger P J, Covarrubias M. Molecular physiology and modulation of somatodendritic A-type potassium channels. *Mol Cell Neurosci*, 2004, **27** (4): 343~369
- Panyi G, Sheng Z, Deutsch C. C-type inactivation of a voltage-gated K^+ channel occurs by a cooperative mechanism. *Biophys J*, 1995, **69** (3): 896~903
- Bähring R, Boland L M, Varghese A, *et al.* Kinetic analysis of open- and closed-state inactivation transitions in human Kv4.2 A-type potassium channels. *J Physiol*, 2001, **535** (1): 65~81
- Eghbali M, Olcese R, Zarei M M, *et al.* External pore collapse as an inactivation mechanism for Kv4.3 K^+ channels. *J Membr Biol*, 2002, **188** (1): 73~86
- Sheng M, Tsaur M L, Jan Y N, *et al.* Subcellular segregation of two A-type K^+ channel proteins in rat central neurons. *Neuron*, 1992, **9** (2): 271~284
- Magee J C, Carruth M. Dendritic voltage-gated ion channels regulate the action potential firing mode of hippocampal CA1 pyramidal neurons. *J Neurophysiol*, 1999, **82** (4): 1895~1901
- Bernard C, Anderson A, Becker A, *et al.* Acquired dendritic channelopathy in temporal lobe epilepsy. *Science*, 2004, **305** (5683): 532~535
- Johnston D, Hoffman D A, Magee J C, *et al.* Dendritic potassium channels in hippocampal pyramidal neurons. *J Physiol*, 2000, **525** (1): 75~81
- Cai X, Liang C W, Muralidharan S, *et al.* Unique roles of SK and Kv4.2 potassium channels in dendritic integration. *Neuron*, 2004, **44** (2): 351~364
- Rettig J, Heinemann S H, Wunder F, *et al.* Inactivation properties of voltage-gated K^+ channels altered by presence of beta -subunit. *Nature*, 1994, **369** (6478): 289~294
- Levin G, Chikvashvili D, Singer-Lahat D, *et al.* Phosphorylation of a K^+ channel alpha subunit modulates the inactivation conferred by a beta subunit. Involvement of cytoskeleton. *J Biol Chem*, 1996, **271** (46): 29321~29328
- Rhodes K J, Monaghan M M, Barrezaeta N X, *et al.* Voltage-gated K^+ channel beta subunits: expression and distribution of Kv beta1 and Kv beta2 in adult rat brain. *J Neurosci*, 1996, **16** (16): 4846~4860
- Serodio P, Kentros C, Rudy B. Identification of molecular components of A-type channels activating at subthreshold potentials. *J Neurophysiol*, 1994, **72** (4): 1516~1529
- An W F, Bowlby M R, Betty M, *et al.* Modulation of A-type potassium channels by a family of calcium sensors. *Nature*, 2000, **403** (6769): 553~556
- Shibata R, Misonou H, Campomanes C R, *et al.* A fundamental role for KChIPs in determining the molecular properties and trafficking of Kv4.2 potassium channels. *J Biol Chem*, 2003, **278** (38): 36445~36454
- Holmqvist M H, Cao J, Hernandez-Pineda R, *et al.* Elimination of fast inactivation in Kv4 A-type potassium channels by an auxiliary subunit domain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99** (2): 1035~1040
- Scannevin R H, Wang K, Jow F, *et al.* Two N-terminal domains of Kv4 K^+ channels regulate binding to and modulation by KChIP1. *Neuron*, 2004, **41** (4): 587~598
- Hoffman D A, Johnston D. Downregulation of transient K^+ channels in dendrites of hippocampal CA1 pyramidal neurons by activation of PKA and PKC. *J Neurosci*, 1998, **18** (10): 3521~3528
- Morozov A, Muzzio I A, Bourtschouladze R, *et al.* Rap1 couples cAMP signaling to a distinct pool of p42/44MAPK regulating

- excitability, synaptic plasticity, learning, and memory. *Neuron*, 2003, **39** (2): 309~325
- 33 Nadal M S, Ozaita A, Amarillo Y. The CD26-related dipeptidyl aminopeptidase-like protein DPPX is a critical component of neuronal A-type K⁺ channels. *Neuron*, 2003, **37** (3): 449~461
- 34 Nakamura T Y, Pountney D J, Ozaita A, *et al.* A role for frequenin, a Ca²⁺ binding protein, as a regulator of Kv4 K⁺ currents. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98** (22): 12808~12813
- 35 Petrecca K, Miller D M, Shrier A. Localization and enhanced current density of the Kv4.2 potassium channel by interaction with the actin-binding protein filamin. *J Neurosci*, 2000, **20** (23): 8736~8744
- 36 Vasilyev D V, Barish M E. Regulation of an inactivating potassium current (I_A) by the extracellular matrix protein vitronectin in embryonic mouse hippocampal neurones. *J Physiol*, 2003, **547** (3): 859~871
- 37 Wong W, Newell E W, Jugloff D G, *et al.* Cell surface targeting and clustering interactions between heterologously expressed PSD-95 and the Shal voltage-gated potassium channel, Kv4.2. *J Biol Chem*, 2002, **277** (23): 20423~20430
- 38 Stuart G, Spruston N, Sakmann B, *et al.* Action potential initiation and backpropagation in neurons of the mammalian CNS. *Trends Neurosci*, 1997, **20** (3): 125~131
- 39 Migliore M, Hoffman D A, Magee J C, *et al.* Role of an A-type K⁺ conductance in the back-propagation of action potentials in the dendrites of hippocampal pyramidal neurons. *J Comput Neurosci*, 1999, **7** (1): 5~15
- 40 Watanabe S, Hoffman D A, Migliore M, *et al.* Dendritic K⁺ channels contribute to spike-timing dependent long-term potentiation in hippocampal pyramidal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99** (12): 8366~8371
- 41 Ramakers G M, Storm J F. A postsynaptic transient K⁺ current modulated by arachidonic acid regulates synaptic integration and threshold for LTP induction in hippocampal pyramidal cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99** (15): 10144~10149
- 42 Singh N A, Charlier C, Stauffer D, *et al.* A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet*, 1998, **8**(1): 25~29
- 43 Leppert M, Singh N. Benign familial neonatal epilepsy with mutations in two potassium channel genes. *Curr Opin Neurol*, 1999, **12** (2): 143~147
- 44 Beck H, Clusmann H, Kral T, *et al.* Potassium currents in acutely isolated human hippocampal dentate granule cells. *J Physiol*, 1997, **498** (1): 73~85
- 45 Bagetta G, Nistico G, Dolly J O. Production of seizures and brain damage in rats by alpha-dendrotoxin, a selective K⁺ channel blocker. *Neurosci Lett*, 1992, **139** (1): 34~40
- 46 Juhng K N, Kokate T G, Yamaguchi S, *et al.* Induction of seizures by the potent K⁺ channel-blocking scorpion venom peptide toxins tityustoxin-K (alpha) and pandinustoxin-K (alpha). *Epilepsy Res*, 1999, **34** (2~3): 177~186
- 47 Thaur M L, Sheng M, Lowenstein D H, *et al.* Differential expression of K⁺ channel mRNAs in the rat brain and down-regulation in the hippocampus following seizures. *Neuron*, 1992, **8** (6): 1055~1067
- 48 Malin S A, Guo W X, Jafari G, *et al.* Presenilins upregulate functional K⁺ channel currents in mammalian cells. *Neurobiol Dis*, 1998, **4** (6): 398~409
- 49 Choi E K, Zaidi N F, Miller J S, *et al.* Calsenilin is a substrate for caspase-3 that preferentially interacts with the familial Alzheimer's disease-associated C-terminal fragment of presenilin 2. *J Biol Chem*, 2001, **276** (22): 19197~19204

Transient Outward Potassium Current in Hippocampal Neurons*

GONG Bo^{1,2)}, HUANG Mei-Yan²⁾, MA Yi-Cai¹⁾, QI Zhi^{2)**}

¹⁾School of Life Science and Technology, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China;

²⁾State Key Laboratory of Brain and Cognitive Science, Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract Transient outward potassium current (I_A), highly expressing in hippocampal dendrites, has characteristics of rapid activation and inactivation following appropriate voltage depolarization. I_A is the predominant outward potassium current at the subthreshold range of the action potential and during early phase of repolarization. I_A current plays an important role in modulating synaptic input and affecting action potential back-propagation by reducing the speed of depolarization and delaying the action-potential initiation, suggesting its important roles in regulating the electric signal integration and synaptic plasticity. I_A currents have been associated with many diseases, such as seizure.

Key words: hippocampal neurons, potassium channels, transient outward potassium (I_A current), Kv4 family

*This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (30470447) and the Scientific Research Foundation for The Returned Overseas Chinese Scholars, State Education Ministry.

**Corresponding author. Tel: 86-10-64888540, E-mail: qizhi@sun5.ibp.ac.cn

Received: October 25, 2006 Accepted: November 28, 2006