

DOI: 10.13376/j.cblls/2020016

文章编号: 1004-0374(2020)02-0117-08

脆性X综合征FMRP缺失对离子通道的异常调控

杨志豪[#], 孟翔庆[#], 王悦怡[#], 曾 燕^{*}

(武汉科技大学脑科学先进技术研究院, 大数据科学与工程研究院, 武汉 430070)

摘要: 脆性 X 综合征 (FXS) 由脆性 X 智力低下蛋白 FMRP 表达降低甚至完全缺失引起, 是最常见的遗传性智力缺陷综合征和孤独症谱系障碍的单基因致病因素。FMRP 不仅可与离子通道 mRNA 结合, 如电压门控钾通道 (Kv3.1 和 Kv4.2) 等, 还直接与多个离子通道作用, 如钠激活钾通道 (Slack) 等。FMRP 的缺失导致神经元离子通道表达异常和功能失调, 在不同的脑区和不同的神经细胞类型中引起特定的离子稳态失衡、膜电位改变和兴奋性失常, 导致神经环路过度兴奋。现就 FMRP 缺失对不同离子通道的异常调控及其研究进展进行综述。

关键词: 脆性 X 综合征; 脆性 X 智力低下蛋白; 离子通道

中图分类号: Q735; R596 **文献标志码:** A

The abnormal regulations of different ion channels caused by loss of FMRP in fragile X syndrome

YANG Zhi-Hao[#], MENG Xiang-Qing[#], WANG Yue-Yi[#], ZENG Yan^{*}

(Brain Research and Advanced Technology Institute, Big Data Science and Engineering Research Institute, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430070, China)

Abstract: Fragile X syndrome (FXS) is caused by decreased expression or complete loss of fragile X mental retardation protein (FMRP). It is the most common form of inherited intellectual disability and the leading known single-gene cause of autism. FMRP not only can bind the mRNA of ion channels such as voltage-gated potassium channels (Kv3.1 and Kv4.2), but also directly interacts with a number of ion channels, such as the sodium-activated potassium (Slack) channel. Loss of FMRP induces ion channel expression disorders and dysfunctions, resulting in brain region- and cell type-specific abnormalities in ion homeostasis, membrane potential and membrane excitability, and leading to hyper-excitability in neural circuit. This paper reviewed the research progress on the abnormal regulations of different ion channels caused by loss of FMRP.

Key words: fragile X syndrome; FMRP; ion channels

脆性 X 综合征 (fragile X syndrome, FXS) 是由脆性 X 智力低下蛋白 (fragile-X mental retardation protein, FMRP) 表达不足或缺失引起的最常见的遗传性智力缺陷疾病, 也是孤独症谱系障碍最常见的单基因致病因素^[1], 具有不完全显性遗传特征, 发病率在 1/7 000~1/4 000。其特征性临床表现为智力低下、癫痫、自闭、注意力缺陷、焦虑和感知信息处理异常等^[2]。在面容及形体方面, 患者常出现大耳、长脸、宽腭弓和前额突出等面部特征, 且青春期的 FXS 男性患者常出现大睾丸的特征^[3]。FXS

致病基因——脆性 X 智力低下基因 (fragile X mental retardation gene 1, *fmr1*) 在 1991 年被克隆和鉴定, 之后近 30 年, 虽然人类对 FXS 的认识在不断深入, 但仍未找到治疗药物。近年大量研究发现, FMRP 除了与电压门控钾通道 (Kv3.1 和 Kv4.2) 等离子通

收稿日期: 2019-11-13; 修回日期: 2020-01-13

基金项目: 国家自然科学基金项目(81870901); 武汉科技大学大学生创新创业训练项目(18ZRC197)

*通信作者: E-mail: yanzeng11@foxmail.com

[#]共同第一作者

道 mRNA 结合^[4-8], 调节离子通道表达, 还直接与多个离子通道复合物相互作用, 调控离子通道功能活性, 如钠激活钾通道 (Slack)^[4] 等。FMRP 缺失导致神经元多种离子通道表达异常和功能失调, 在不同的脑区和不同的神经细胞类型中引起特定的离子稳态失衡、膜电位改变和兴奋性失常, 导致神经环路异常^[9]。本文就不同离子通道在脆性 X 综合征中的改变及其病理机制研究进展进行综述。

1 FXS的核心发病机制

超过 99% 的 FXS 是由 *fmr1* 基因 5' 端外显子非翻译区的 (CGG) n 过度重复 ($n \geq 200$), 引起启动子 CpG 岛异常甲基化以及 *fmr1* 基因沉默, 其编码产物 FMRP 部分或完全缺失所致, 另外约 1% 是直接由 *fmr1* 基因编码区的突变或缺失引起^[10]。FMRP 在哺乳动物中广泛分布, 大量表达于脑、睾丸、卵巢、胸腺、眼、脾等组织, 其中在端脑尤为丰富^[11]。作为 RNA 结合蛋白, FMRP 可穿梭于细胞核与细胞质中, 协助转运特定 mRNA 到达转录位点, 调节 mRNA 降解代谢, 并调控神经元间信号传递和神经元内细胞骨架重构等过程的多种关键蛋白的表达, 多维度调控大脑发育及维持其正常生物学功能^[12-13]。虽然 FMRP 调控的 mRNA 仅占 5%^[14], 却控制约 25% 的新蛋白合成^[15], 包括黏附分子、离子通道、神经递质受体和囊泡转运相关复合体等, FMRP 调控的这些分子在不同脑区不同类型的细胞中表达^[16], 引导突触连接形成, 调控神经环路发育^[17-18]。FMRP 缺失时, 树突局部 mRNA 表达和转运异常、翻译失衡, 引起神经元突触数量和形态的异常^[19], 突触前 FMRP 缺失还导致囊泡数量增加、蛋白质修饰水平异常、突触发育障碍^[20-21], 改变神经元兴奋性及突触传递过程等。

2 FMRP调控离子通道表达和功能活性

离子通道作为跨膜蛋白, 穿过细胞膜磷脂双分子层疏水中心形成亲水性孔道, 参与特定无机离子跨膜被动运输^[22-23], 并具有高度选择性, 是神经、肌肉等可兴奋组织产生兴奋性的基础。2011 年, Darnell 等^[24] 首次通过 HITS-CLIP 方法鉴别出 FMRP 的 842 个 mRNA 靶点, 其中包括多种离子通道蛋白 mRNA, 如 Kv3.1 和 Kv4.2 电压门控钾离子通道, Nav1.2 和 Nav1.6 电压门控钠离子通道, 以及超极化激活的环核苷酸通道 (HCN) 等。FMRP 通过改变离子通道的表达, 改变神经元动作电位和静息电位,

影响膜兴奋性及突触可塑性, 对学习、记忆等认知功能及 FXS 疾病的发生发展起至关重要的作用。

2.1 FMRP调节电压门控钾离子通道(Kv3.1和Kv4.2)的表达

电压门控钾通道 (voltage-gated potassium channel, VGKC) 种类繁多且广泛分布于神经系统, 其开放和关闭受控于细胞膜电位的变化, 参与神经元细胞膜复极化, 调节动作电位的时程和频率、钙离子内流等, 影响神经细胞自律性、神经冲动产生频率和突触传递过程, 其活性与神经系统功能密切相关^[25]。电压门控钾通道具有六次跨膜单孔道结构, 其家族包含 12 个亚家族 (Kv1~Kv12), 每个亚家族有数个成员, 在脑组织中至少存在 26 种 Kv 亚型^[26]。研究表明, RNA 结合蛋白 FMRP 可以调节 Kv3.1 和 Kv4.2 的表达^[27-28], 但 FMRP 正向还是负向调节 Kv4.2 表达仍然存在争议^[29]。

Kv3.1 广泛表达于皮层、海马和苍白球等区域神经元的突触前膜及突触后膜上, 属于延迟整流通道, 但不同于其他延迟整流通道慢失活及具有相对不应期的特性^[30], Kv3.1 随膜电位变化迅速激活或失活, 且缺乏相对不应期, 使神经元动作电位时程缩短, 可兴奋频率增加^[31], 在啮齿动物的听觉脑干声音定位环路中发挥关键作用^[32]。FMRP 不改变 Kv3.1 蛋白在内侧斜方体核的表达, 但直接影响其梯度分布, 以及听觉刺激引起的 Kv3.1 应激表达, 参与听觉信息处理过程^[33]。在 *fmr1* 基因敲除小鼠模型中, FMRP 的缺失虽未影响内侧斜方体核总 Kv3.1 的表达, 但可改变内侧斜方体核神经元中 Kv3.1 的局部分布, 使其钾电流失常, 导致 *fmr1* 基因敲除小鼠对听觉刺激表现异常^[30,33-34]。SMD2 作为 Kv3.1 特异性调控剂可降低 Kv3.1 激活和失活膜电位阈值, 改变神经元兴奋能力。研究表明, 腹腔注射 SMD2 能够显著改善 *fmr1* 基因敲除小鼠听觉神经通路波形异常^[35], 因此, Kv3.1 可能是治疗 FXS 感知信号处理异常的潜在靶点。

在海马脑区神经元中, Kv4.2 是调节神经元兴奋性的主要钾通道, FMRP 可结合 Kv4.2 mRNA 的 3' 和 5' 端非翻译区, 虽不改变 Kv4.2 mRNA 总量, 但可通过改变与核糖体结合的 mRNA 量并调控其有效翻译量, 从而改变 Kv4.2 表达, 但 FMRP 是升高还是抑制 Kv4.2 通道蛋白表达仍然存在争议^[27,36]。Gross 等^[27] 发现 *fmr1* 基因敲除小鼠 FMRP 缺失导致海马脑区 Kv4.2 总表达量降低, 局部树突和胞体 Kv4.2 表达量均显著降低, 并提出 FMRP 正向调节

Kv4.2 表达; 然而, Lee 和 Jan^[36] 却发现 FMRP 缺失时海马脑区 Kv4.2 总表达量及局部树突表达量异常增加, 并提出 FMRP 负向调节 Kv4.2 表达。这一争议目前仍然没有定论, 潜在原因可能是两课题组所采用的小鼠模型背景不同。此外, FMRP 缺失时, Kv4.2 表达失衡可能由异常兴奋的 mGlu1/5 信号通路引起^[33], 并进一步引起 FXS 常见的癫痫表现, 且 NMDA 信号通路对 Kv4.2 表达的影响也需经由磷酸化的 FMRP 实现。常见的 Kv4.2 通道抑制剂巨蟹蜘蛛毒素 (HpTx2) 可有效矫正 *fmr1* 基因敲除小鼠异常的突触可塑性^[37], 可见海马脑区 Kv4.2 是影响 FXS 学习、记忆等认知功能的重要靶点。

2.2 FMRP调控超极化激活的环核苷酸通道(HCN)的表达

超极化激活的环核苷酸通道 (hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated channel, HCN) 由细胞膜超极化或 cAMP 直接激活, 即电压门控和配体门控双重机制调节, 激活后内向非选择性通透钠/钾离子混合电流, 最初发现于窦房结细胞中。HCN 通道家族包含 HCN1~HCN4 四种亚型, 在中枢神经系统中, HCN1 主要分布于新皮层、海马、小脑皮层和脑干核等, HCN2 则广泛分布, HCN3 同样分布广泛但量少, 而 HCN4 主要表达于内侧缰核、丘脑、嗅球和基底神经节等^[38]。HCN1 亚型对超极化反应最快, 对 cAMP 反应最小, 其在海马 CA1 区锥体神经元上沿着胞体至树突顶端密度逐渐增加, 对膜电导率以及静息电位维持起重要作用。

在 FXS 小鼠模型中, 海马 CA1 脑区 HCN1 总表达量及局部树突表达量显著增加, 而 HCN2 表达量不变, 在神经元胞体电生理特性不变的同时, 引起树突中 *I_h* 电流增加, 伴随 *I_h* 依赖性树突电生理特性和突触可塑性异常, 并导致突触信息整合和神经元兴奋性异常^[37], 但目前暂无深入性机制研究。

2.3 FMRP参与调节电压门控钠离子通道(Nav1.2和Nav1.6)的表达

哺乳动物电压门控钠离子通道 (voltage-gated sodium channel, VGSC) 由 1 个 260 kDa 的孔型四聚体 α 亚基和 1~2 个 30~40 kDa 的 β 亚基组成。电压门控钠离子通道 Nav1 家族有 Nav1.1~Nav1.9 九个亚型, 其中 Nav1.1~Nav1.3 三种亚型主要在中枢神经系统中表达^[39], Nav1.6 在中枢和外周神经系统中均有表达, Nav1.7~Nav1.9 三种亚型仅表达于外周神经系统^[40], 而 Nav1.4 和 Nav1.5 大量表达于骨骼肌和心肌。中枢神经系统电压门控钠离子通道

Nav 产生的钠电流是动作电位产生和传导的基础之一^[41]。

Nav1.2 和 Nav1.6 的 mRNA 是 FMRP 的潜在靶点^[24], 进一步研究发现 *fmr1* 基因敲除小鼠前额叶皮层 L2/3 锥体神经元钠通道电流密度增加; 研究人员由此推测, FMRP 缺失可引起钠通道局部 $\beta 1$ 和 $\beta 3$ 表达降低, 或使其与 α 亚基连接中断, 导致锥体神经元钠通道失活障碍, 以及动作电位异常^[41]。但目前仍没有进一步研究证实钠通道功能异常的原因。前额叶皮层作为高级认知功能处理的关键脑区, 其锥体神经元钠通道异常在 FXS 疾病发生发展中的作用仍然未知, 具有重要病理学研究意义。

2.4 FMRP参与调节L型和R型钙通道(Cav1和Cav2.3)的表达

电压门控钙通道 (voltage-gated calcium channel, VGCC) 广泛分布于中枢神经系统中^[42], 由一个 $\alpha 1$ 孔型亚基和附属的 $\alpha 2\delta$ 、 β 以及 γ 亚基构成, 分为两大类: 低电压门控钙通道和高电压门控钙通道^[43]。低电压门控钙通道主要是指 T 型钙通道, 在膜电位约 -60 mV 处被激活, 高电压门控钙通道由 L 型钙通道、P/Q 型钙通道、N 型钙通道和 R 型钙通道组成, 在膜电位约 -20 mV 处被激活^[44-46]。

L 型钙通道具有大电导、高电压激活、长时程开放等特性, 根据 $\alpha 1$ 孔型亚基对钙离子的选择性可分为四种亚型 (Cav1.1、Cav1.2、Cav1.3 和 Cav1.4), 其中 Cav1.2 和 Cav1.3 为神经系统中的主要表达亚型, 分布广泛, 通过调节突触可塑性、神经递质释放、基因表达等过程, 对学习及记忆等认知功能有重要影响^[47]。研究发现, 在 *fmr1* 基因敲除型神经祖细胞中, L 型与 T 型钙离子通道表达比显著增加, 谷氨酸兴奋性神经元分化程度显著增加, 并引起钙离子内流增加, 对去极化的反应以及对 1 型代谢型谷氨酸受体激活的反应显著提高, 导致 FXS 神经元兴奋性异常^[43,48-49]。

R 型钙通道 (Cav2.3) 也广泛表达于中枢神经系统中, 尤其在海马树突及大脑皮层神经元中高度表达, 产生大幅度钙尖峰电位, 响应反向动作电位传播和突触活动, 对突触可塑性及神经递质传递至关重要^[50-51]。正常情况下, FMRP 与 Cav2.3 mRNA 直接作用并抑制 Cav2.3 表达, 且 Cav2.3 的翻译和表达处于 GpI mGluR 通路下游, 当 GpI mGluR 通路被激活后, 可诱发 FMRP 的去磷酸化并解除 FMRP 对靶 mRNA 的抑制^[7]。FXS 小鼠模型中, FMRP 的缺失无法抑制 Cav2.3 mRNA 翻译, 使得 Cav2.3 表

达增加和其介导的 R 型钙电流增加,引起神经元钙瞬变异常,并导致神经元兴奋性异常以及 FXS 小鼠模型失神性癫痫的发作。

2.5 FMRP参与调节 γ -氨基丁酸A型受体(GABA_AR)的表达

GABA_A受体(GABA_A receptor, GABA_AR)是配体门控氯离子通道家族成员,在中枢神经系统中广泛分布,受主要抑制性神经递质—— γ -氨基丁酸调节,激活后选择性通透氯离子,使神经元去极化或超极化,稳定神经元静息电位并使其难于激发动作电位,从而起到抑制作用。最常见的 GABA_A受体为五聚体,包括两个 α 亚基、两个 β 亚基和一个 γ 亚基,部分 GABA_A受体还包含 δ 、 ϵ 、 π 、 θ 和 ρ 亚基。

2009年,Curia等^[52]发现 GABA_A受体 α 和 δ 亚基在 *fmr1* 基因敲除小鼠海马下托的表达显著降低。2010年,Adusei等^[53]发现 *fmr1* 基因敲除小鼠前脑 GABA_A受体 α 、 β 和 δ 亚基在发育初期的表达均显著降低。在随后的几年里,不同课题组在 mRNA 水平和蛋白质表达水平,在海马、大脑皮层和小脑中,多次证实以上研究结果^[54-55];而且,研究发现, δ 亚基在齿状回神经元的表面分布也发生了改变^[56],导致紧张型 GABA_A抑制电流降低^[52],诱发抑制性突触后电位峰值降低、自发抑制性突触后电位峰值和频率降低^[57],以及神经元急性去极化动力学改变^[58]等。此外,FMRP缺失还通过其他方式引起 GABA 能系统异常,如谷氨酸脱羧酶等与 γ -氨基丁酸代谢相关的基因、生物钟和昼夜节律相关基因表达异常等^[57],导致 GABA 神经环路受损。GABA 能信号通路对神经元兴奋性、可塑性等功能的维持至关重要,也对神经元生成、迁移、成熟等过程的分子机制极其重要,对 FXS 神经元发育和环路形成有深远影响。

FMRP对离子通道表达的调控作用总结见表1。

3 FMRP与离子通道直接作用

FMRP除了结合靶 mRNA并调节相应蛋白表达以外,其蛋白 N 端或 C 端还可与离子通道蛋白直接结合,如钠激活钾通道(Slack)、大电导钙激活钾通道(BK)、钙依赖小电导钾离子通道(SK)和电压门控钙离子通道(Cav2.2和Cav2.3)等,通过改变离子通道通透性、敏感度、功能性等,在 FXS 的发生和发展过程中起重要作用。

3.1 FMRP与钠激活钾通道(Slack)相互作用

钠激活钾通道(sodium-activated potassium channel, Slack)主要表达在神经组织中^[59],由钠离子激活并使钾离子内流,在神经元的放电^[60]和静息电位的维持中起着重要作用^[61]。Slack通道是第一个被鉴定出的与 FMRP 直接结合的离子通道^[62]。FMRP 的 N 末端结构域(1~298)通过与 Slack 通道蛋白细胞质中的 C 端结构域直接结合,增加该通道的平均开放时间;FMRP 缺失时 Slack 通道钾电流内流减弱,进一步影响神经元的放电和蛋白表达等^[63-64]。

正常的 Slack 通道在逆转学习过程和快速适应环境等灵活认知能力^[25]、智力缺陷、社交行为^[6]等过程中起重要作用,虽然 Slack 通道完全缺失小鼠与 *fmr1* 基因敲除小鼠社交表现不同^[6],但其功能异常可能是 FXS 行为表现异常的原因之一。

3.2 FMRP与大电导钙依赖钾通道(BK通道)相互作用

大电导钙依赖钾通道(big conductance calcium-activated potassium channel, BK)主要表达于大脑、胰腺和膀胱等组织中,由钙离子激活,在中枢神经系统中参与调节神经细胞动作电位复极化、神经元兴奋性维持、神经递质释放、激素分泌等^[65-66]。

表1 FMRP对离子通道表达的调节

离子通道	FMRP对离子通道表达及其活性的调节	参考文献
Kv	FXS小鼠内侧斜方体核中Kv3.1表达和分布异常,以及听觉刺激引起的应激表达异常	[33]
	FXS小鼠海马脑区总Kv4.2表达量、局部树突和胞体表达量降低,或海马脑区Kv4.2总表达量和局部树突表达量增加	[27-28]
HCN1	FXS小鼠海马CA1脑区HCN1总表达量和局部树突表达量显著增加	[38]
Nav	Nav1.2和Nav1.6的mRNA是FMRP的潜在靶点,FXS小鼠模型前额叶皮层L2/3锥体神经元钠通道电流密度增加	[41]
Cav1	<i>fmr1</i> 基因敲除型神经祖细胞中,L型与T型钙离子通道表达比显著增加	[43]
Cav2.3	FXS小鼠的FMRP缺失无法抑制Cav2.3 mRNA翻译,使得Cav2.3表达增加	[7]
GABA _A R	FXS小鼠海马、大脑皮层和小脑的多个GABA _A 受体亚基在mRNA水平和蛋白质水平表达显著降低	[53,55]
	FMRP通过改变 γ -氨基丁酸代谢相关的基因、生物钟和昼夜节律相关基因表达调节GABA神经环路	[57-58]

FMRP 并非直接作用于 BK 通道的孔道结构, 而是与 BK 通道的辅助负反馈调节端 $\beta 4$ 亚基直接结合^[67-68], 改变 $\beta 4$ 亚基与 BK 通道孔道亚基的构象, 调节 BK 通道对 Ca^{2+} 的敏感性, 从而改变 BK 通道门控动力学^[69]。

在 *fmr1* 基因敲除小鼠的海马和皮质锥体神经元中, FMRP 的缺失降低 BK 通道开放频率, 延长动作电位时长并增加突触前的钙内流, 引起谷氨酸释放异常、突触信息传递和可塑性异常等^[65]。BK 通道抑制剂蕈青霉素 (paxilline) 和伊比蝎毒素 (iberiotoxin) 能够使野生小鼠神经元模拟出与 *fmr1* 基因敲除小鼠相似的动作电位波形^[66]; 且基因敲除 $\beta 4$ 亚基以增强 BK 通道活性时, 可以矫正 *fmr1* 基因敲除小鼠海马区锥体神经元动作电位时长、谷氨酸释放以及突触前短期可塑性^[69]。但是, 其在体水平药理学作用仍然未知。

3.3 FMRP与小电导钙依赖钾离子通道(SK通道)相互作用

小电导钙依赖钾离子通道 (small conductance calcium-activated potassium channel, SK) 在哺乳动物细胞中分布广泛, 由胞内钙离子而非膜电位激活, 参与调节细胞动作电位峰形、兴奋性、平滑肌张力和分泌等生理过程。SK 通道家族包括 SK1、SK2 和 SK3 三种亚型, 其中 SK2 根据 N 端长度不同, 又可分为长 SK2 和短 SK2。在中枢神经系统中, SK1 和 SK2 主要表达在海马 CA1~CA3 层、新皮质和网状丘脑, SK2 还表达于下橄榄核, 而 SK3 在下橄榄核及视上核均有表达^[70]。SK 离子通道可介导中枢神经细胞的后超极化过程, 参与神经细胞兴奋性的调节和感觉传入神经的信息整合, 抑制 SK 离子通道能够阻碍中枢神经元的后超极化和神经元的过度兴奋。

FMRP 蛋白 N 端残基 (1~234) 与长 SK2 和短 SK2 均可直接结合, 但与 SK1 和 SK3 两种亚型的离子通道无直接结合, 且不改变 SK1~3 表达^[8]。在 *fmr1* 基因敲除小鼠中, FMRP 蛋白缺失能够引起

SK 离子通道功能障碍、动作电位阈值降低和后超极化, 导致海马 CA3 区锥体神经元超兴奋以及信号传递异常, 进而导致海马脑区功能障碍以及 FXS 的部分病理表现。1-EBIO 和 NS309 是 SK 离子通道的激活剂。在 *fmr1* 基因敲除小鼠中采用 1-EBIO 或 NS309 特异性激活 SK 离子通道均可矫正神经元超极化过程, 降低动作电位阈值, 从而抑制神经元的过度兴奋^[71], 但其在体作用仍然未知, 可见 SK2 通道也是调控 FXS 神经元兴奋性异常的潜在靶点。

3.4 FMRP与N型电压门控钙通道(Cav2.2)

FMRP 还可与 N 型电压门控钙通道 Cav2.2 直接结合^[72]。Cav2.2 属于高电压激活钙离子通道家族成员^[51], 对发育早期的中枢神经元突触囊泡回收、突触发生过程以及自主神经系统和感觉神经系统突触前神经递质释放至关重要, 是介导初级感觉传入神经元 (包括伤害等感受神经元和脊髓神经元等) 神经传递的主要离子通道^[73-74]。

FMRP 表达减少时, 神经元胞体和突触前终末 Cav2.2 通道电流密度降低, 导致神经递质释放异常、钙内流性蛋白质合成异常及突触功能障碍等^[4]。与对 Slack 和 BK 通道的作用不同, FMRP 对 Cav2.2 的调控由通道功能性缺失引起, 并非门控动力学或电压依赖阈值等生物物理学性质。另外, 周围神经系统神经元 FMRP 缺失还可以引起 Cav2.2 通道的蛋白酶降解途径异常, 及其神经元表面表达量降低^[74]。临床研究表明, 巴氯芬 (R-baclofen) 作为 γ -氨基丁酸 B 激活剂, 同时也是 N 型电压门控钙通道抑制剂, 能够改善 FXS 患者社交和行为障碍^[75]。

FMRP 与离子通道的相互作用总结见表 2。

4 展望

FMRP 可以通过调节特定离子通道 mRNA 的翻译调节离子通道表达, 或通过与离子通道亚基直接相结合的方式调节离子通道活性 (图 1), 导致神经元兴奋性的异常, 引起 FXS 患者癫痫、代谢紊乱、感知信息处理异常等临床表现。由于 FMRP 功能的

表2 FMRP与离子通道直接结合

离子通道	FMRP与离子通道直接结合	参考文献
Slack	FMRP的N端结构域(1~298)与Slack通道蛋白细胞质中C端结构域直接结合	[64]
BK	FMRP可与BK通道的 $\beta 4$ 负反馈亚基直接结合	[68]
SK2	FMRP蛋白N端结构域(1~234)与长SK2和短SK均可直接结合	[8]
Cav2.2	FMRP与Cav2.2 通道直接结合导致通道功能缺失 周围神经系统神经元中, FMRP缺失导致Cav2.2通道蛋白酶降解途径异常及神经元表面表达量降低	[4] [74]

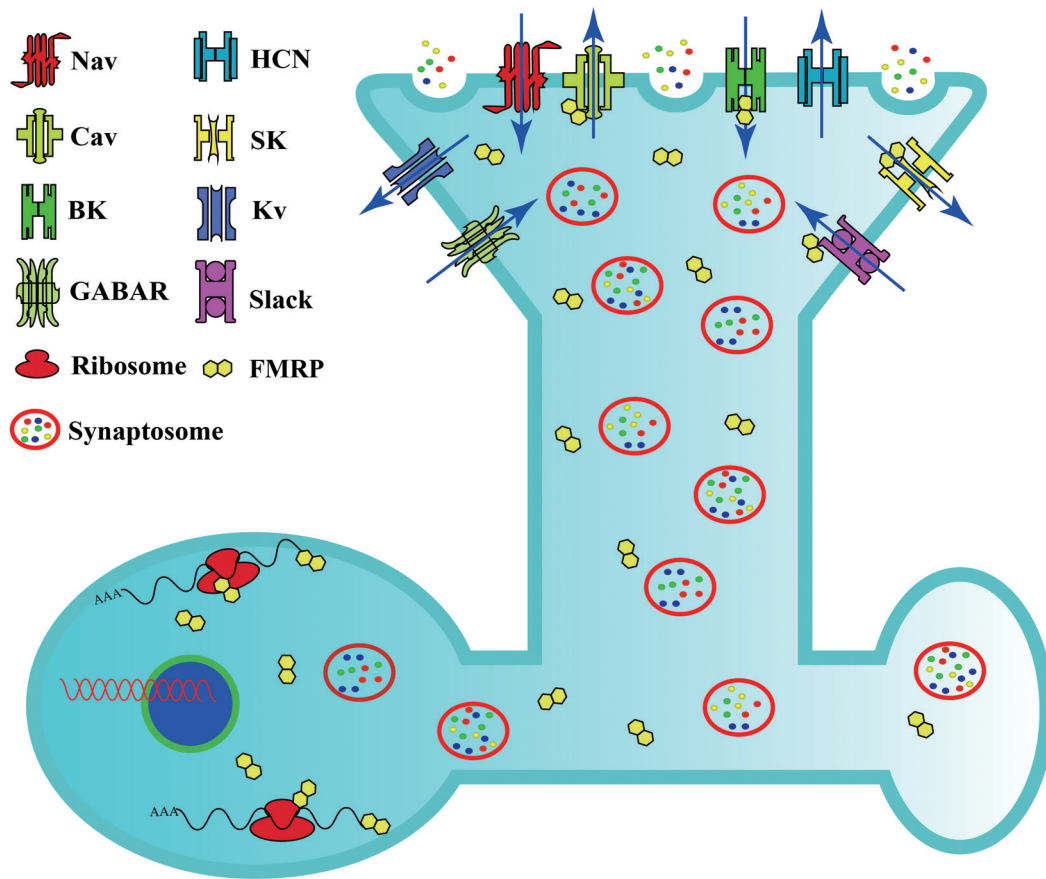


图1 FMRP在神经元突触中调节多种离子通道

多样性和复杂性，人们对FMRP及FXS的认识仍存在一定的局限性。从离子通道着手是研究FXS病理状态下神经元兴奋性和传导性异常的重要突破口，可为深入了解FXS及神经系统相关疾病奠定基础，为FXS的新型药物治疗和靶向治疗提供新思路。

[参 考 文 献]

- [1] Bhakar AL, Dolen G, Bear MF. The pathophysiology of fragile X (and what it teaches us about synapses). *Annu Rev Neurosci*, 2012, 35: 417-43
- [2] Cheng GR, Li XY, Xiang YD, et al. The implication of AMPA receptor in synaptic plasticity impairment and intellectual disability in fragile X syndrome. *Physiol Res*, 2017, 66: 715-27
- [3] Hadd AG, Filipovic-Sadic S, Zhou L, et al. A methylation PCR method determines FMR1 activation ratios and differentiates premutation allele mosaicism in carrier siblings. *Clin Epigenetics*, 2016, 8: 130
- [4] Ferron L. Fragile X mental retardation protein controls ion channel expression and activity. *J Physiol*, 2016, 594: 5861-7
- [5] Castagnola S, Delhaye S, Folci A, et al. New insights into the role of Cav2 protein family in calcium flux deregulation in *Fmr1*-KO neurons. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 342
- [6] Bausch AE, Ehinger R, Straubinger J, et al. Loss of sodium-activated potassium channel Slack and FMRP differentially affect social behavior in mice. *Neuroscience*, 2018, 384: 361-74
- [7] Gray EE, Murphy JG, Liu Y, et al. Disruption of GpI mGluR-dependent Cav2.3 translation in a mouse model of fragile X syndrome. *J Neurosci*, 2019, 39: 53-64
- [8] Deng PY, Carlin D, Oh YM, et al. Voltage-independent SK-channel dysfunction causes neuronal hyperexcitability in the hippocampus of *Fmr1* knock-out mice. *J Neurosci*, 2019, 39: 28-43
- [9] Contractor A, Klyachko VA, Portera-Cailliau C. Altered neuronal and circuit excitability in fragile X syndrome. *Neuron*, 2015, 87: 699-715
- [10] Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, et al. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell*, 1991, 67: 1047-58
- [11] Hinds HL, Ashley CT, Sutcliffe JS, et al. Tissue specific expression of FMR-1 provides evidence for a functional role in fragile X syndrome. *Nat Genet*, 1993, 3: 36-43
- [12] Ifrim MF, Williams KR, Bassell GJ. Single-molecule imaging of PSD-95 mRNA translation in dendrites and its

- dysregulation in a mouse model of fragile X syndrome. *J Neurosci*, 2015, 35: 7116-30
- [13] El Fatimy R, Davidovic L, Tremblay S, et al. Tracking the fragile X mental retardation protein in a highly ordered neuronal RiboNucleoParticles population: a link between stalled polyribosomes and RNA granules. *PLoS Genet*, 2016, 12: e1006192
- [14] Chonchaiya W, Schneider A, Hagerman RJ. Fragile X: a family of disorders. *Adv Pediatr*, 2009, 56: 165-86
- [15] Darnell JC, Klann E. The translation of translational control by FMRP: therapeutic targets for FXS. *Nat Neurosci*, 2013, 16: 1530-6
- [16] Meredith RM. Sensitive and critical periods during neurotypical and aberrant neurodevelopment: a framework for neurodevelopmental disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 50: 180-8
- [17] Doll CA, Vita DJ, Broadie K. Fragile X mental retardation protein requirements in activity-dependent critical period neural circuit refinement. *Curr Biol*, 2017, 27: 2318-30.e3
- [18] Polepalli JS, Wu H, Goswami D, et al. Modulation of excitation on parvalbumin interneurons by neuroligin-3 regulates the hippocampal network. *Nat Neurosci*, 2017, 20: 219-29
- [19] Niere F, Wilkerson JR, Huber KM. Evidence for a fragile X mental retardation protein-mediated translational switch in metabotropic glutamate receptor-triggered Arc translation and long-term depression. *J Neurosci*, 2012, 32: 5924-36
- [20] Scharkowski F, Frotscher M, Lutz D, et al. Altered connectivity and synapse maturation of the hippocampal mossy fiber pathway in a mouse model of the fragile X syndrome. *Cereb Cortex*, 2018, 28: 852-67
- [21] Jawaid S, Kidd GJ, Wang J, et al. Alterations in CA1 hippocampal synapses in a mouse model of fragile X syndrome. *Glia*, 2018, 66: 789-800
- [22] Noh W, Pak S, Choi G, et al. Transient potassium channels: therapeutic targets for brain disorders. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 265
- [23] Tian M, Zeng Y, Hu Y, et al. 7, 8-Dihydroxyflavone induces synapse expression of AMPA GluA1 and ameliorates cognitive and spine abnormalities in a mouse model of fragile X syndrome. *Neuropharmacology*, 2015, 89: 43-53
- [24] Darnell JC, Van Driesche SJ, Zhang C, et al. FMRP stalls ribosomal translocation on mRNAs linked to synaptic function and autism. *Cell*, 2011, 146: 247-61
- [25] Bausch AE, Dieter R, Nann Y, et al. The sodium-activated potassium channel Slack is required for optimal cognitive flexibility in mice. *Learn Mem*, 2015, 22: 323-35
- [26] Kaczmarek LK, Zhang Y. Kv3 channels: enablers of rapid firing, neurotransmitter release, and neuronal endurance. *Physiol Rev*, 2017, 97: 1431-68
- [27] Gross C, Yao X, Pong DL, et al. Fragile X mental retardation protein regulates protein expression and mRNA translation of the potassium channel Kv4.2. *J Neurosci*, 2011, 31: 5693-8
- [28] Lee HY, Ge WP, Huang W, et al. Bidirectional regulation of dendritic voltage-gated potassium channels by the fragile X mental retardation protein. *Neuron*, 2011, 72: 630-42
- [29] Brager DH, Johnston D. Channelopathies and dendritic dysfunction in fragile X syndrome. *Brain Res Bull*, 2014, 103: 11-7
- [30] El-Hassar L, Song L, Tan WJ, et al. Modulators of Kv3 potassium channels rescue the auditory function of fragile X mice. *J Neurosci*, 2019, 39: 4797-813
- [31] Kullmann DM, Hanna MG. Neurological disorders caused by inherited ion-channel mutations. *Lancet Neurol*, 2002, 1: 157-66
- [32] Brown MR, Kaczmarek LK. Potassium channel modulation and auditory processing. *Hear Res*, 2011, 279: 32-42
- [33] Strumbos JG, Brown MR, Kronengold J, et al. Fragile X mental retardation protein is required for rapid experience-dependent regulation of the potassium channel Kv3.1b. *J Neurosci*, 2010, 30: 10263-71
- [34] Arinami T, Sato M, Nakajima S, et al. Auditory brain-stem responses in the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet*, 1988, 43: 46-51
- [35] Bassetto Junior CAZ, Varanda WA, Gonzalez ERP. 4-Chloro-3-nitro-N-butylbenzenesulfonamide acts on Kv3.1 channels by an open-channel blocker mechanism. *Amino Acids*, 2017, 49: 1895-906
- [36] Lee HY, Jan LY. Fragile X syndrome: mechanistic insights and therapeutic avenues regarding the role of potassium channels. *Curr Opin Neurobiol*, 2012, 22: 887-94
- [37] Brager DH, Akhavan AR, Johnston D. Impaired dendritic expression and plasticity of h-channels in the *fmr1^{-y}* mouse model of fragile X syndrome. *Cell Rep*, 2012, 1: 225-33
- [38] Santoro B, Baram TZ. The multiple personalities of h-channels. *Trends Neurosci*, 2003, 26: 550-4
- [39] de Lera Ruiz M, Kraus RL. Voltage-gated sodium channels: structure, function, pharmacology, and clinical indications. *J Med Chem*, 2015, 58: 7093-118
- [40] Cestele S, Catterall WA. Molecular mechanisms of neurotoxin action on voltage-gated sodium channels. *Biochimie*, 2000, 82: 883-92
- [41] Routh BN, Rathour RK, Baumgardner ME, et al. Increased transient Na⁺ conductance and action potential output in layer 2/3 prefrontal cortex neurons of the *fmr1^{-y}* mouse. *J Physiol*, 2017, 595: 4431-48
- [42] Furukawa T. Types of voltage-gated calcium channels: molecular and electrophysiological views. *Curr Hypertens Rev*, 2013, 9: 170-81
- [43] Danesi C, Achuta VS, Corcoran P, et al. Increased calcium influx through L-type calcium channels in human and mouse neural progenitors lacking fragile X mental retardation protein. *Stem Cell Rep*, 2018, 11: 1449-61
- [44] Simms BA, Zamponi GW. Neuronal voltage-gated calcium channels: structure, function, and dysfunction. *Neuron*, 2014, 82: 24-45
- [45] Zamponi GW, Striessnig J, Koschak A, et al. The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential. *Pharmacol Rev*, 2015, 67: 821-70

- [46] Catterall WA. Voltage-gated calcium channels. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3: a003947
- [47] Dolphin AC. Voltage-gated calcium channels and their auxiliary subunits: physiology and pathophysiology and pharmacology. *J Physiol*, 2016, 594: 5369-90
- [48] Achuta VS, Rezov V, Uutela M, et al. Tissue plasminogen activator contributes to alterations of neuronal migration and activity-dependent responses in fragile X mice. *J Neurosci*, 2014, 34: 1916-23
- [49] Louhivuori V, Vicario A, Uutela M, et al. BDNF and TrkB in neuronal differentiation of *Fmr1*-knockout mouse. *Neurobiol Dis*, 2011, 41: 469-80
- [50] Parajuli LK, Nakajima C, Kulik A, et al. Quantitative regional and ultrastructural localization of the Cav2.3 subunit of R-type calcium channel in mouse brain. *J Neurosci*, 2012, 32: 13555-67
- [51] Ricoy UM, Frerking ME. Distinct roles for Cav2.1-2.3 in activity-dependent synaptic dynamics. *J Neurophysiol*, 2014, 111: 2404-13
- [52] Curia G, Papouin T, Seguela P, et al. Downregulation of tonic GABAergic inhibition in a mouse model of fragile X syndrome. *Cerebral Cortex*, 2009, 19: 1515-20
- [53] Adusei DC, Pacey LK, Chen D, et al. Early developmental alterations in GABAergic protein expression in fragile X knockout mice. *Neuropharmacology*, 2010, 59: 167-71
- [54] Braat S, D'Hulst C, Heulens I, et al. The GABA_A receptor is an FMRP target with therapeutic potential in fragile X syndrome. *Cell Cycle*, 2015, 14: 2985-95
- [55] Sabanov V, Braat S, D'Andrea L, et al. Impaired GABAergic inhibition in the hippocampus of *Fmr1* knockout mice. *Neuropharmacology*, 2017, 116: 71-81
- [56] Zhang N, Peng Z, Tong X, et al. Decreased surface expression of the δ subunit of the GABA_A receptor contributes to reduced tonic inhibition in dentate granule cells in a mouse model of fragile X syndrome. *Exp Neurol*, 2017, 297: 168-78
- [57] Gao F, Qi LJ, Yang ZZ, et al. Impaired GABA neural circuits are critical for fragile X syndrome. *Neural Plast*, 2018, 2018: 8423420
- [58] Gatto CL, Pereira D, Broadie K. GABAergic circuit dysfunction in the *Drosophila* fragile X syndrome model. *Neurobiol Dis*, 2014, 65: 142-59
- [59] Lu R, Bausch AE, Kallenborn-Gerhardt W, et al. Slack channels expressed in sensory neurons control neuropathic pain in mice. *J Neurosci*, 2015, 35: 1125-35
- [60] Kim GE, Kaczmarek LK. Emerging role of the KCNT1 Slack channel in intellectual disability. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 209
- [61] Rizzi S, Knaus HG, Schwarzer C. Differential distribution of the sodium-activated potassium channels *slack* and *shal* in mouse brain. *J Comp Neurol*, 2016, 524: 2093-116
- [62] Brown MR, Kronengold J, Gazula VR, et al. Fragile X mental retardation protein controls gating of the sodium-activated potassium channel *Slack*. *Nat Neurosci*, 2010, 13: 819-21
- [63] Brown MR, Kronengold J, Gazula VR, et al. Amino-terminal isoforms of the *Slack* K⁺ channel, regulated by alternative promoters, differentially modulate rhythmic firing and adaptation. *J Physiol*, 2008, 586: 5161-79
- [64] Zhang Y, Brown MR, Hyland C, et al. Regulation of neuronal excitability by interaction of fragile X mental retardation protein with *slack* potassium channels. *J Neurosci*, 2012, 32: 15318-27
- [65] Pantazis A, Olcese R. Biophysics of BK channel gating. *Int Rev Neurobiol*, 2016, 128: 1-49
- [66] Latorre R, Castillo K, Carrasquel-Ursulaez W, et al. Molecular determinants of BK channel functional diversity and functioning. *Physiol Rev*, 2017, 97: 39-87
- [67] Brenner R, Jegla TJ, Wickenden A, et al. Cloning and functional characterization of novel large conductance calcium-activated potassium channel β subunits, hKCNMB3 and hKCNMB4. *J Biol Chem*, 2000, 275: 6453-61
- [68] Torres YP, Morera FJ, Carvacho I, et al. A marriage of convenience: β -subunits and voltage-dependent K⁺ channels. *J Biol Chem*, 2007, 282: 24485-9
- [69] Deng PY, Klyachko VA. Genetic upregulation of BK channel activity normalizes multiple synaptic and circuit defects in a mouse model of fragile X syndrome. *J Physiol*, 2016, 594: 83-97
- [70] Stocker M, Pedarzani P. Differential distribution of three Ca²⁺-activated K⁺ channel subunits, SK1, SK2, and SK3, in the adult rat central nervous system. *Mol Cell Neurosci*, 2000, 15: 476-93
- [71] Huang CG, Chacron MJ. SK channel subtypes enable parallel optimized coding of behaviorally relevant stimulus attributes: a review. *Channels (Austin)*, 2017, 11: 281-304
- [72] Ferron L, Nieto-Rostro M, Cassidy JS, et al. Fragile X mental retardation protein controls synaptic vesicle exocytosis by modulating N-type calcium channel density. *Nat Commun*, 2014, 5: 3628
- [73] Altier C, Dale CS, Kisilevsky AE, et al. Differential role of N-type calcium channel splice isoforms in pain. *J Neurosci*, 2007, 27: 6363-73
- [74] Catterall WA, Few AP. Calcium channel regulation and presynaptic plasticity. *Neuron*, 2008, 59: 882-901
- [75] Zeidler S, Pop AS, Jaafar IA, et al. Paradoxical effect of baclofen on social behavior in the fragile X syndrome mouse model. *Brain Behav*, 2018, 8: e00991-e