

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.10.051

超极化激活的环核苷酸门控性阳离子通道(HCN)与疾病的相关性

李加德 郭 爽 李 静 金晓明[△]

(哈尔滨医科大学基础医学院病理学教研室 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要:超极化激活的环核苷酸门控的阳离子通道(hyperpolarization- activated cyclic nucleotide-gate cation channel, HCN)是一种特殊的阳离子通道,存在于神经细胞、小肠间质细胞、窦房结细胞或心脏细胞等具有自律性的细胞膜上,是产生过度激活正离子电流的结构基础,被认为是起搏细胞的重要特征。HCN 离子蛋白通道不但与细胞凋亡以及电流传导有着密切关系,而且还与多种生命活动过程密切相关,近年来,已涉及到疼痛、癫痫、心律失常、消化道系统等许多疾病,特别是有关神经系统方面的疾病,下面将超极化激活的环核苷酸门控性阳离子通道(HCN)与疾病的关系综述如下。

关键词:离子通道(HCN);细胞膜;兴奋与传导;疾病

中图分类号:Q73;Q593 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)10-1994-03

The Correlation of Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-gate Cation Channel (HCN) and Disease

LI Jia-de, GUO Shuang, LI Jing, JIN Xiao-ming[△]

(Department of Pathology, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150086, China)

ABSTRACT: Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gate cation channel is a special kind of cation channels, existing in cell membrane of autonomous cells such as nerve cells, the small intestine interstitial cells, sinoatrial node cells or heart cells. It is structure foundation that produce excessive activated positive-ion current, considering to be an important characteristic of pacemaker cells. HCN channel is not only close relationship with cell apoptosis and current conduction but also related to a variety of life activities. In recent years, it has been involved in many diseases, such as pain, epilepsy, cardiac arrhythmias, digestive system, etc, especially nervous system diseases. Here to do a simple overview.

Key words: HCN; Cell membrane; Excitation and conduction; Disease

Chinese Library Classification(CLC): Q73; Q593 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)10-1994-03

前言

细胞膜,也称生物膜,对离子通透性与多种生命活动过程紧密相关。例如:神经兴奋与传导,感受器电位的发生,平滑肌蠕动,激素分泌,心脏搏动,光合作用等。超极化激活的环核苷酸门控的阳离子通道(hyperpolarization- activated cyclic nucleotide-gate cation channel, HCN)存在于细胞膜并与多种生命活动过程密切相关,在人类机体末梢神经系统中,HCN 通道可以被间接的过度表达,通过对 HCN 通道这种生理功能的研究可以进一步研究不同的电压依赖性通道在轴突上的活动,甚至是对中枢神经系统疾病方面的研究也有着重要意义。近年来,已涉及到许多有关神经系统方面的疾病,例如,中枢神经系统的调控功能,心脏搏动,骨骼肌收缩,激素分泌,氧化磷酸化过程中跨膜质子梯度的形成等^[1,2]。尽管对 HCN 通道的研究已经取得了很大的进步但很多机制目前仍然不清楚。

1 HCN 通道的结构和特点

HCN 通道属于环总超家族阳离子通道,由四种围绕着中央孔隙排列的子单元组成,每个 HCN 通道单元包括三个基本的结构模块:跨膜核心、胞质氨基终端(N)和羧基终端(C)^[3]。跨膜核心由六个跨膜片段组成(S1-S6),包括带正电荷的电位感受器 S4,S5 与 S6 之间的离子传导孔隙区域,近端胞质 C- 末端结构域,部分含有环核苷酸结合的结构域(CNBD)。它通过环核苷酸介导调控,一种高度保守的天冬酰胺残基在细胞外循环方面介于 S5 和孔隙循环之间是糖基化的,这种翻译后的通道修饰对于正常细胞的表面表达是关键的。在哺乳动物中 HCN 通道有四种亚型(HCN1- HCN4),这四种亚型形成了不同的同源或异源性四聚体,然而却具有不同的生物物理特性^[4]。HCN 通道四种亚型主要分布在大脑皮层,海马区,脑干,脊髓和背根神经节(DRG)中。HCN1 通道在皮质和海马 CA1 区锥体束以及丘脑网状神经元内呈现梯度表达,在五层新皮质的锥体神经元内,HCN1 主要表达在树突而 HCN2 主要表达在神经元胞体内。HCN2 通道几乎分布在全身各处组织细胞中,在丘脑、脑干细胞核以及小的背根神经节中分布最多。HCN3 在 HCN 通道家族中表达量极低仅在嗅觉感受器和下丘脑中表达,而 HCN4 在嗅觉感受器和丘脑核团中大量表达^[5]。在神经元中 HCN 通道

作者简介:李加德(1985-),男,硕士研究生,电话:18945069622,
E-mail: natur_miracle@163.com

[△] 通讯作者:金晓明(1955-),女,博士生导师,教授,主要研究方向:肿瘤侵袭转移病理学和 IgA 肾病发病机制及治疗的研究,电话:18646274168,E-mail: 1060774188@qq.com

(收稿日期:2016-04-10 接受日期:2016-04-30)

在树突和轴突末端表达,在某些情况下 HCN 通道的表达呈异构性分布。例如在树突远端比神经元胞体内表达水平高^[6,7]。

2 HCN 通道的主要生理功能

在多细胞生物组织中,凋亡是其发展和保持体内稳态的一项基本生理过程。PKC 抑制剂触发超极化诱导的 Ca^{2+} 进入非小细胞肺癌细胞中^[8],然而大多数电压依赖性 Ca^{2+} 通道是通过去极化活化,仅有很少的超极化活化 Ca^{2+} 通道存在,而 HCN 通道就是其中一种。已经被证实 HCN 通道中的 HCN2 与 HCN4 通道除了对 Na^+ 和 K^+ 具有通透性外对 Ca^{2+} 也具有通透性^[9,10],在非小细胞肺癌细胞中 STS/PKC412 通过 HCN 通道诱导 Ca^{2+} 内流从而触发细胞凋亡。通过 HCN 通道苏氨酸 549 去磷酸化可以增加 Ca^{2+} 的内流,在 HCN2 通道 C-末端结构域支配的内部,蛋白激酶 C 磷酸化位点的诱变(苏氨酸-549 去磷酸化)对于增加 Ca^{2+} 流入介导 AIF 诱导的细胞凋亡起到关键性作用。HCN 通道的下调可以阻止由于 Ca^{2+} 内流增加而导致的细胞凋亡^[11]。

HCN 通道在膜发生超极化时被活化,对 Na^+ 和 K^+ 具有通透性,电压在接近静息膜电位时开放。在多数情况下,HCN 通道活化通过核苷酸循环间的相互作用被促进,特别是 cAMP 的作用,cAMP 的调节有利于电压依赖性 HCN 通道通过改变通道对电压的敏感性而增强通道的活性^[12]。在 HCN 通道家族中,HCN1 受 cAMP 调控反应最迅速,但却是受 cAMP 调控最弱的亚型,HCN2 和 HCN4 受 cAMP 调控强烈。HCN 通道受蛋白间的相互作用和胞质与胞外离子调控,HCN 通道的活性和调控发生在多个层面,取决于 HCN 通道表达在细胞膜上亚基的数目和类型。胞内 HCN 通道调节剂包括变构激活剂 PIP2 和可减慢通道开放速度的细胞内质子 HCN 通道也是不同蛋白激酶作用的靶点,许多神经递质通过影响 cAMP 和 PIP2 的水平从而影响 HCN 通道的功能,如在心脏窦房结细胞(S4)中,去甲肾上腺素通过 β 受体的作用增加 cAMP 和 I_h 电流导致去极化速率加快,因而心跳加快^[13]。

3 HCN 通道与某些疾病

3.1 HCN 通道与疼痛

炎症或神经性疼痛实验模型组的 HCN 通道,特别是 HCN2 对炎性和神经性疼痛有着显著作用^[3,4,14]。实验结果表明:药物性 HCN 通道广泛阻滞剂 ZD7288,在许多疼痛模型的动物实验中对于疼痛的行为和受伤的神经的自发放电行为具有很好的抑制作用^[4,15]。有证据表明 HCN2 可显著减弱对冷热刺激的敏感性,以及对炎性和神经性刺激产生的热疼痛,选择性 HCN2 的缺失可使 Nav1.8 表达,从而阻止表达痛觉神经元 DRG 的产生,诸如 PGE2 炎性介质产生的痛觉。HCN1 对神经损伤和奥沙利铂冷痛觉过敏以及异常性疼痛也有一定的促进作用^[16]。

3.2 HCN 通道与癫痫

HCN 通道异常调节在癫痫方面的作用是非常复杂的^[17]。不同的 HCN 通道亚型可能参与不同区域或全身性的癫痫综合征,HCN 通道作用强烈取决于细胞定位和生理环境^[15,16]。HCN 通道不仅在实验模型中与癫痫疾病有关,与人类的癫痫疾病也

可能相关。在严重额叶癫痫病人的海马回已经证实了 HCN1 或 HCN2 表达的改变与动物模型组额叶癫痫与失神癫痫一样^[18,19]。这些改变可能不一定导致癫痫发生,但却表现出癫痫发作期间代偿反应的异常兴奋性。在海马脑切片组织培养中,癫痫样症状选择性降低了 HCN1 并增加了 HCN2 的 mRNA 表达水平^[20]。HCN1 表达的缺失在小鼠模型中与癫痫发作的严重程度以及癫痫发作的死亡率密切相关,也有证据证实在海马区切除的额叶癫痫病人和额叶癫痫模型中的齿状回中存在树枝状排列残留的颗粒细胞和增强表达的 HCN1^[21,22]。

3.3 HCN 通道与心律失常

HCN 通道在脊椎动物建立起搏心率方面起着重要的作用。正常脊椎动物心率搏动是通过位于窦房结节点特殊的起搏细胞^[23]。调节心脏收缩的这些起搏细胞是通过 Ca^{2+} 介导而产生的动作电位而不是 Na^+ 介导的。起搏细胞有一种缓慢的去极化消偏振的膜电位,即起搏电位而不是心肌动作间稳定的膜电位^[24]。在哺乳动物中,起搏电流是一种内流的阳离子电流,一部分由 Na^+ 和 K^+ 组成流经细胞膜上的 HCN 通道蛋白通道,一部分通过肌浆网节律性振动产生的 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换电流的激活^[25,26]。HCN 通道曾被假设出现在祖先的脊椎动物心脏中,也有理论指出太平洋盲鳗氧气的可用量通过 HCN 通道表达的改变使心率发生改变^[27]。部分基因的克隆显示了在太平洋盲鳗的心脏中有 6 种 HCN 通道的亚型。太平洋盲鳗中 HCN2,HCN3 和 HCN4 已经被发现,HCN2 和 HCN3 以亚型形式 HCN2a,HCN2b,HCN3a 存在,两个同系旁源基因 HCN3b 和 HCN3c。而且 HCN3a 在心房和心室都是显著表达的,在太平洋盲鳗灭绝之后 HCN4 在成年哺乳动物的心脏中显著表达。HCN 通道的表达在心房中高于在心室中,正如所料心房的跳动频率比心室快^[28]。最近研究表明在八目鳗鱼类中,肌浆网在心率方面的作用影响很小,而 HCN 通道蛋白对于心率的影响很大,用 HCN 通道蛋白阻滞剂扎提雷丁阻止 HCN 通道后心跳几乎停止。HCN 通道可以预防由于心率下降诱发的心律失常而导致的猝死^[27]。

3.4 HCN 通道与胃肠道功能紊乱

小肠 Cajal 间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)是一种特殊的间质细胞,19 世纪初由西班牙神经解剖学家 Cajal 首次在胃肠道中发现的,与胃肠道蠕动功能有着密切的联系,并将其定义为一种特殊的神经细胞,随后逐渐被证实为胃肠道的起搏细胞,即胃肠运动的起搏、肠运动神经与肌肉间的信息传递是由 ICC 来完成的^[29,30]。ICC 细胞与因胃肠道蠕动改变而引起的胃肠道功能紊乱有着密切的关系。而超极化激活的环核苷酸门控的离子通道(HCN)是心脏的起搏基因,负责心脏起搏节律的产生和调控。近年来,HCN 与多种生命活动过程密切相关,已涉及到许多有关神经系统方面的疾病。ICC 是胃肠运动的起搏、肠运动神经与肌肉间的信息传递的重要细胞,那么,ICC 细胞膜 HCN 离子通道表达水平可否反映 ICC 信息传递功能,是否与胃肠道疾病有关,胃肠道的运动起搏与心脏的起搏是否存在共同的调控,是我们面临和关注研究解决的问题。

综上所述,HCN 是一种特殊的阳离子通道蛋白,HCN 的正常生理功能、神经生理功能以及不同疾病状态下病理变化的不

同阶段所扮演的角色, 到目前为止虽然对 HCN 通道的研究已经取得了很大的进步但很多机制目前仍然尚未十分清楚, 也是本团队正在继续深入研究的课题。

参考文献(References)

- [1] Jung S, Warner L N, Pitsch J, et al. Rapid loss of dendritic HCN channel expression in hippocampal pyramidal neurons following status epilepticus [J]. The Journal of Neuroscience, 2011, 40 (31): 14291-14295
- [2] Kanyshkova T, Meuth P, Bista P, et al. Differential regulation of HCN channel isoform expression in thalamic neurons of epileptic and non-epileptic rat strains[J]. Neurobiol Dis, 2012, 45(1): 450-461
- [3] Biel M, Wahl-Schott C, Michalakakis S, et al. Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function [J]. Physiol Rev, 2009, 89(3): 847-885
- [4] Postea O, Biel M. Exploring HCN channels as novel drug targets[J]. Nat Rev Drug Discov, 2011, 10(12): 903-914
- [5] Notomi T, Shigemoto R. Immunohistochemical localization of Ih channel subunits, HCN1-4, in the rat brain [J]. J Comp Neurol, 2004, 471(3): 241-276
- [6] Berger T, Senn W, Luscher HR. Hyperpolarization-activated current Ih disconnects somatic and dendritic spike initiation zones in layer V pyramidal neurons[J]. J Neurophysiol, 2003, 90(4): 2428-2437
- [7] Abbas SY, Ying SW, Goldstein PA. Compartmental distribution of hyperpolarization- activated cyclic-nucleotide-gated channel 2 and hyperpolarization-activated cyclic-nucleotide-gated channel 4 in thalamic reticular and thalamocortical relay neurons[J]. Neuroscience, 2006, 141(4): 1811-1825
- [8] Norberg E, Gogvadze V, Ott M, et al. An increase in intracellular Ca²⁺ is required for the activation of mitochondrial calpain to release AIF during cell death[J]. Cell Death Differ, 2008, 15(12): 1857-1864
- [9] Yu X, Duan KL, Shang CF, et al. Calcium influx through hyperpolarization-activated cation channels (I_h) channels contributes to activity-evoked neuronal secretion [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(4): 1051-1056
- [10] Michels G, Brandt MC, Zagidullin N, et al. Direct evidence for calcium conductance of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels and human native If at physiological calcium concentrations[J]. Cardiovasc Res, 2008, 78(3): 466-475
- [11] Norberg E, Karlsson M, Korenovska O, et al. Critical role for hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 2 in the AIF-mediated apoptosis[J]. Embo j, 2010, 29(22): 3869-3878
- [12] Biel M, Wahl-Schott C, Michalakakis S, et al. Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function [J]. Physiological reviews, 2009, 89(3): 847-885
- [13] Pian P, Bucchi A, Decostanzo A, et al. Modulation of cyclic nucleotide-regulated HCN channels by PIP₂ (2) and receptors coupled to phospholipase C[J]. Pflugers Arch, 2007, 455(1): 125-145
- [14] Emery EC, Young GT, McNaughton PA. HCN2 ion channels: an emerging role as the pacemakers of pain [J]. Trends Pharmacol Sci, 2012, 33(8): 456-463
- [15] Noam Y, Ehrenguber MU, Koh A, et al. Filamin A promotes dynamin-dependent internalization of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated type 1 (HCN1) channels and restricts Ih in hippocampal neurons[J]. J Biol Chem, 2014, 289(9): 5889-5903
- [16] Momin A, Cadiou H, Mason A, et al. Role of the hyperpolarization-activated current Ih in somatosensory neurons[J]. J Physiol, 2008, 586(Pt 24): 5911-5929
- [17] Noam Y, Bernard C, Baram TZ. Towards an integrated view of HCN channel role in epilepsy [J]. Curr Opin Neurobiol, 2011, 21 (6): 873-879
- [18] Santoro B, Lee JY, Englot DJ, et al. Increased seizure severity and seizure-related death in mice lacking HCN1 channels [J]. Epilepsia, 2010, 51(8): 1624-1627
- [19] Huang Z, Walker MC, Shah MM. Loss of dendritic HCN1 subunits enhances cortical excitability and epileptogenesis [J]. J Neurosci, 2009, 29(35): 10979-10988
- [20] Wierschke S, Lehmann TN, Dehnicke C, et al. Hyperpolarization-activated cation currents in human epileptogenic neocortex [J]. Epilepsia, 2010, 51(3): 404-414
- [21] Richichi C, Brewster AL, Bender RA, et al. Mechanisms of seizure-induced 'transcriptional channelopathy' of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated (HCN) channels[J]. Neurobiol Dis, 2008, 29(2): 297-305
- [22] Kase D, Imoto K. The Role of HCN Channels on Membrane Excitability in the Nervous System[J]. J Signal Transduct, 2012, 2012 (1): 619747
- [23] DiFrancesco D. Pacemaker mechanisms in cardiac tissue [J]. Annu Rev Physiol, 1993, 55(6): 455-472
- [24] DiFrancesco D. The role of the funny current in pacemaker activity [J]. Circ Res, 2010, 106(3): 434-446
- [25] Maltsev VA, Lakatta EG. Dynamic interactions of an intracellular Ca²⁺ clock and membrane ion channel clock underlie robust initiation and regulation of cardiac pacemaker function[J]. Cardiovasc Res, 2008, 77(2): 274-284
- [26] Monfredi O, Maltsev VA, Lakatta EG. Modern concepts concerning the origin of the heartbeat [J]. Physiology (Bethesda), 2013, 28(2): 74-92
- [27] Wilson CM, Farrell AP. Pharmacological characterization of the heartbeat in an extant vertebrate ancestor, the Pacific hagfish, *Eptatretus stoutii* [J]. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol, 2013, 164(1): 258-263
- [28] Wilson CM, Stecyk JA, Couturier CS, et al. Phylogeny and effects of anoxia on hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel gene expression in the heart of a primitive chordate, the Pacific hagfish (*Eptatretus stoutii*) [J]. J Exp Biol, 2013, 216 (Pt 23): 4462-4472
- [29] Faussonne Pellegrini MS. Histogenesis, structure and relationships of interstitial cells of Cajal (ICC): from morphology to function interpretation[J]. Eur J Morphol, 1992, 30(2): 137
- [30] Lee JC, Thuneberg L, Berezin I, et al. Generation of slow waves in membrane potential is an intrinsic property of interstitial cells of Cajal [J]. Am J Physiol, 1999, 277(2 Pt 1): 409