

文章编号:1004-7220(2018)02-0181-05

BK_{Ca}通道的力敏感性

杨庆茂, 贾潇凌

(北京航空航天大学 生物与医学工程学院, 生物力学与力生物学教育部重点实验室, 北京 100191)

摘要:大电导钙激活的钾通道(large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel, BK_{Ca})可被应力激活,表现出力敏感性,进而参与应力对细胞功能的调控。然而,不同类型的细胞其BK_{Ca}通道响应于不同的力学加载方式,其表达或活性的变化不同。相应地,其被应力激活的机制也不同,有的通过Ca²⁺浓度的升高被激活,有的则通过膜脂或细胞骨架的变化被激活。从BK_{Ca}通道力敏感性的分子结构基础、BK_{Ca}通道力敏感性的表现、应力激活BK_{Ca}通道的机制3个方面概述BK_{Ca}通道力敏感性的相关研究进展。

关键词: BK_{Ca}通道; 力敏感性; 应力

中图分类号: R 318. 01 **文献标志码:** A

DOI:10. 16156/j. 1004-7220. 2018. 02. 015

The Mechanosensitivity of BK_{Ca} Channel

YANG Qingmao, JIA Xiaoling

(Key Laboratory for Biomechanics and Mechanobiology of Ministry of Education, School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100191, China)

Abstract: Large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ (BK_{Ca}) channels, activated by stress, exhibit mechanosensitivity and are involved in stress-regulated cellular function. For different types of cells, they will have different expression and activity changes due to their BK_{Ca} channels responding to different stress patterns. Correspondingly, the mechanism underlying channel activation behaves differently, which is activated by the elevation in Ca²⁺ concentration or changes in membrane bilayer and cytoskeleton. In this review, the research progress in mechanosensitivity of BK_{Ca} channels was summarized from 3 aspects, including its molecular structure basis, manifestation and stress activation mechanism.

Key words: BK_{Ca} channel; mechanosensitivity; stress

力敏感(mechanosensitivity, MS)离子通道在细胞感受力学刺激并作出相应生理反应过程中起着重要作用,其中大电导钙激活钾通道(large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels, BK_{Ca})是一类重要的MS通道。研究表明,流动剪切力^[1]、负压吸吮^[2]、低渗处理^[3]、单轴拉伸^[4]等力学加载均可激活BK_{Ca}通道,导致其表达水平或活性发生变化。

BK_{Ca}通道在肌肉^[2]、骨骼^[5]、神经^[6]、肾脏^[7]、内分泌腺等多种组织和细胞乃至干细胞^[8]中广泛表达,其通过调控细胞膜电位和胞内Ca²⁺信号通路进而参与调控细胞诸多重要生理功能^[9]。在体内,大部分细胞(如心肌细胞、平滑肌细胞、成骨细胞、软骨细胞)天然处于力学作用环境中。在体外,出于某种特定的目的,亦会对细胞施加一定的力学刺激,

收稿日期:2017-03-03; 修回日期:2017-04-19

基金项目:国家自然科学基金项目(11372030)

通信作者:贾潇凌,副教授,硕士研究生导师,E-mail: jiaxiaoling@buaa.edu.cn

如神经损伤修复^[10]或干细胞增殖分化^[11-12]等。因此,了解BK_{Ca}通道力敏感性的相关知识对于研究其在应力调控细胞功能中的作用具有重要意义。

然而,不同类型细胞的BK_{Ca}通道,响应于不同的力学加载方式,其力敏感性的表现不同。相应地,其被应力激活的机制也不同,有些是通过应力促使胞内Ca²⁺浓度的增加进而间接激活BK_{Ca}通道,有些则通过膜脂双层或细胞骨架的变化传导应力并改变通道构象而被激活。本文主要从BK_{Ca}通道力敏感性的分子结构基础、BK_{Ca}通道力敏感性的表现、应力激活BK_{Ca}通道的机制3个方面概述BK_{Ca}通道力敏感性的相关研究进展。

1 BK_{Ca}通道力敏感性的分子结构基础

BK_{Ca}通道也被称为Slo、K_{Ca} 1.1,是由1:1的 α 亚基和 β 亚基组成的四聚体结构。

α 亚基是BK_{Ca}通道的孔形成单位,由120个氨基酸组成,包含NH₂-末端的7个跨膜结构域(S0~S6)和位于细胞质内COOH-末端的4个疏水性片段(S7~S10)。通道的一系列重要位点,包括力敏感位点均位于 α 亚基上。其中,电压敏感性由S4负责^[13],Ca²⁺敏感性主要由S9和S10之间的Ca²⁺敏感性结合位点——“钙池”(calcium bowl)负责^[14]。S8与S9之间一段含59个氨基酸的应激调控外显子(stress-axis regulated exon, STREX)则与BK_{Ca}通道的力敏感性密切相关^[15]。研究证明,基因突变去除STREX序列,则BK_{Ca}通道的力敏感性消失^[16]。在STREX序列中,一段短的特殊序列—ERA(672-674)对于BK_{Ca}通道的力敏感性非常重要,将ERA序列突变为ERT(674位的丙氨酸替换为苏氨酸),则通道的力敏感性消失^[17]。STREX序列微小的结构变异即可使BK_{Ca}通道丧失力敏感性,加之BK_{Ca}通道的STREX选择性剪接水平受组织类型、发育阶段、激素、机械应力等多种因素影响,例如在雄性大鼠的不同组织中,STREX的mRNA表达水平有较大差异^[15];小鼠脊髓中STREX的mRNA表达水平随发育呈下降趋势^[18];大鼠脑垂体中STREX的mRNA表达水平与血液睾酮浓度正相关^[19];大鼠血管平滑肌细胞中STREX的mRNA表达水平随周期性牵张幅度的增大而升高^[4],这可能是导致不同物种、组织和细胞中BK_{Ca}通道力敏感性具有较大差异的原

因之一。但也有研究显示,小鼠结肠平滑肌细胞中BK_{Ca}通道无STREX片段,但是仍具有牵张敏感性;插入STREX片段后,BK_{Ca}通道的力敏感性似乎更强^[20],表明STREX不是决定BK_{Ca}通道力敏感性的唯一片段,可能还有其他结构负责其力敏感性。

α 亚基经由S0结构与 β 亚基相连。BK_{Ca}通道共有4种 β 亚基($\beta 1 \sim \beta 4$),其表达具有组织特异性,如 $\beta 1$ 亚基特异性分布于平滑肌细胞中, $\beta 2$ 亚基主要分布于嗜铬细胞和脑组织中,而 $\beta 4$ 亚基主要分布在脑组织中。 β 亚基主要起调节作用,不同 β 亚基与孔道 α 亚基的组装改变了通道的Ca²⁺敏感性、电压依赖性和药理学特性等通道的动力学特征^[21]。虽然有研究证明 $\beta 4$ 亚基对STREX的作用产生抑制^[22],然而 β 亚基对BK_{Ca}通道力敏感性的调控作用少有报道。

2 BK_{Ca}通道力敏感性的表现

BK_{Ca}通道的力敏感性表现为其表达或活性受力学作用的影响,但不同组织或细胞响应于不同的力学加载方式,其力敏感性的表现不尽相同。

(1) BK_{Ca}通道力敏感性在基因和蛋白表达水平的表现。在马软骨细胞中,周期性牵张^[23](8%, 0.5 Hz)和低渗^[24](280 mOsm)均可使BK_{Ca}通道 α 亚基蛋白表达水平升高。在大鼠血管平滑肌细胞中,Jia等^[1]研究发现,0.6~1.2 Pa剪切应力上调BK_{Ca}通道 α 和 $\beta 1$ 亚基蛋白和基因表达水平;而Wan等^[4]研究表明,与生理条件的周期性牵张(5%, 1.25 Hz)相比,病理条件的周期性牵张(15%, 1.25 Hz)降低该细胞BK_{Ca}通道 α 亚基蛋白表达水平。

(2) BK_{Ca}通道力敏感性在通道活性方面的表现。在小鼠结肠平滑肌细胞^[20]、小鼠骨骼肌细胞^[2]、鸡胚心肌细胞^[25]、大鼠胚胎神经上皮细胞^[6]中,负压吸吮增强BK_{Ca}通道的开放活性;在非洲绿猴肾细胞^[26]、豚鼠胃窦环行肌细胞^[3]中,低渗处理增强BK_{Ca}通道的开放活性;在人肾小球上皮细胞^[7]、人成牙本质细胞^[27]中,负压吸吮和低渗处理均可增强BK_{Ca}通道的开放活性;在鸡成熟心肌细胞^[28]、转染了BK_{Ca}通道的大鼠血管平滑肌细胞^[4]中,单轴拉伸可增强BK_{Ca}通道的开放活性。经转

染,表达于非洲爪蟾卵母细胞的 BK_{Ca}通道可被负压吸吮激活,但对低渗所致的膜牵张不敏感^[29]。体外培养的鸡胚骨骼肌细胞其 BK_{Ca}通道对负压吸吮不敏感^[30],但鸡胚心肌细胞的 BK_{Ca}通道则可被负压吸吮激活^[25]。

尽管 BK_{Ca}通道 α 和 β 亚基的构成比例为 1:1,但在力学作用下,两者的表达变化不尽相同。如在上述流动剪切力作用下^[1],血管平滑肌细胞 α 亚基的表达升高有一定稳态值,但 $\beta 1$ 亚基的表达升高则与力作用时间呈正相关。此外,由于检测所采用的膜片钳模式不同,BK_{Ca}通道力敏感性在活性方面的特点也不同。如负压吸吮激活大鼠胚胎神经上皮细胞 BK_{Ca}通道,负压撤销后,细胞内面向外 (inside-out) 模式检测到的通道激活即刻全部消失,而细胞贴附 (cell-attached) 模式检测到的通道失活则滞后或不彻底^[6]。

3 应力激活 BK_{Ca}通道的机制

BK_{Ca}通道可被胞内 Ca²⁺浓度升高所激活。因此,通过多种途径上调胞内 Ca²⁺浓度进而激活 BK_{Ca}通道,是应力激活该通道的机制之一。该激活过程具有较强的 Ca²⁺依赖性。去除细胞内/外的游离 Ca²⁺后,BK_{Ca}通道的力敏感性则消失。该类型的激活过程具有时间延迟性,从施加应力到 BK_{Ca}通道作出响应有较长的时间间隔,一般为几秒钟甚至几分钟^[28]。因为从应力导致 Ca²⁺浓度升高到与 BK_{Ca}通道的“钙池”结合,需要较长的反应时间。在上述负压吸吮人成牙本质细胞^[27]以及低渗处理非洲绿猴肾细胞^[26]、豚鼠胃窦环形肌细胞^[3]和单轴拉伸鸡成熟心肌细胞^[28]过程中,应力激活 BK_{Ca}通道的机制均属此类。

应力导致胞内 Ca²⁺浓度升高,主要有两种途径:细胞外 Ca²⁺流入或细胞内钙库释放。研究证明,BK_{Ca}通道可以和细胞膜上的力敏感 Ca²⁺通道如瞬时感受器电位离子通道香草素受体亚家族 4 (transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4) 形成耦合结构^[31],应力通过激活 TRPV4 导致胞内 Ca²⁺浓度升高,进而间接激活 BK_{Ca}通道^[32]。此外,也有研究证明,BK_{Ca}通道可以和肌质网膜上的兰尼碱受体 (ryanodine receptor, RyR) 形成功能复合体^[33],当

RyR 激活,肌质网内 Ca²⁺释放导致局部 Ca²⁺浓度升高 (Ca²⁺火花),进而激活 BK_{Ca}通道。用兰尼碱处理豚鼠胃窦环形肌细胞后,低渗激活 BK_{Ca}通道的现象则受到抑制^[34]。

除上述激活机制之外,也有大量研究发现,应力可以直接激活 BK_{Ca}通道,不依赖于 Ca²⁺浓度变化。Kawakubo 等^[25]在鸡胚心肌细胞中发现一种牵张激活的 BK_{Ca}通道 (stretch-activated BK_{Ca} channel, SAK_{Ca}通道),排除细胞内/外 Ca²⁺的影响,负压吸吮仍能激活此通道。在负压吸吮小鼠结肠平滑肌细胞^[20]、小鼠骨骼肌细胞^[2]、大鼠胚胎神经上皮细胞^[6]过程中,应力激活 BK_{Ca}通道的机制均属于此类。将 SAK_{Ca}通道克隆并转移到多种细胞中,如 CHO 细胞^[35]、HEK293 细胞^[16]、大鼠血管平滑肌细胞^[4],通道仍保持其原有的力敏感特性,表明力敏感性是该通道的固有属性,与细胞类型无关。

目前解释应力激活 MS 通道的机制有两种:一种机制认为应力由脂质双分子层直接传递至通道蛋白并将其激活,另一种机制认为应力由细胞骨架或黏着斑结构传递至通道蛋白并将其激活。在膜脂双分子层方面,Qi 等^[36]利用疏水性阳离子 CPZ 插入到膜内侧,或疏水性阴离子 TNP 插入膜外侧,引起膜张力变化;结果发现,无论带正电还是负电,两种离子单独作用时,均可显著激活 BK_{Ca}通道;与之相对,加入一种疏水性离子激活 BK_{Ca}通道后,再加入另一种疏水性离子,则后者将抑制前者的作用,表明了膜脂双分子层特性对应力激活 BK_{Ca}通道的重要性。然而,细胞骨架是否参与应力直接激活 BK_{Ca}通道的过程,不同研究存在不同观点。如用松胞素处理大鼠海马 CA1 锥体神经元,力敏感 BK_{Ca}通道的开放活性显著减弱^[37]。但用同样的方法破坏细胞骨架后,负压吸吮对大鼠胚胎神经上皮细胞 BK_{Ca}通道的激活则不受影响^[6]。目前,应力直接激活 BK_{Ca}通道的确切机制仍在探索中。

4 结论

总结目前的研究现状,BK_{Ca}通道力敏感性的研究还有很多局限性:①通道的活性依靠膜片钳技术检测,检测过程中细胞多是静态的。因此,体内

的力学条件如流动剪切或周期性牵张对 BK_{Ca}通道活性的影响很难实时检测。目前开展的工作,大多采用负压吸吮或低渗处理,距离体内真正的力学环境相差甚远。② 应力调控 BK_{Ca}通道的机制研究,主要聚焦在通道的开放活性上,对于应力如何调控通道的表达,目前相关解释甚少。此外,通道的开放由 α 亚基执行, β 亚基在受力后的表现及在通道力敏感性中的贡献报道甚少。③ 因为 BK_{Ca}通道表达广泛,加之由 α 和 β 亚基选择性剪接造成的多样性,其不同组织、细胞中甚至不同发育状况时的力敏感性表现不同,故很难确定力敏感 BK_{Ca}通道是 BK_{Ca}通道的一个特殊种类,或 BK_{Ca}通道普遍具有力敏感性(只是某些情况未被监测到)。上述这些局限性,还有待于研究手段的提高和研究工作的进一步深入去解决。

参考文献:

- [1] JIA X, YANG J, SONG W, *et al.* Involvement of large conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel in laminar shear stress-induced inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation [J]. *Pflugers Arch*, 2013, 465(2): 221-232.
- [2] MALLOUK N, ALLARD B. Stretch-induced activation of Ca²⁺ - activated K⁺ channels in mouse skeletal muscle fibers [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000, 278(3): C473-479.
- [3] YANG M, LI XL, XU HY, *et al.* Role of arachidonic acid in hyposmotic membrane stretch-induced increase in calcium-activated potassium currents in gastric myocytes [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26(10): 1233-1242.
- [4] WAN XJ, ZHAO HC, ZHANG P, *et al.* Involvement of BK channel in differentiation of vascular smooth muscle cells induced by mechanical stretch [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 59: 21-29.
- [5] REZZONICO R, CAYATTE C, BOURGET-PONZIO I, *et al.* Focal adhesion kinase p125FAK interacts with the large conductance calcium-activated hSlo potassium channel in human osteoblasts; Potential role in mechanotransduction [J]. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(10): 1863-1871.
- [6] MIENVILLE J, BARKER JL, LANGE GD. Mechanosensitive properties of BK channels from embryonic rat neuroepithelium [J]. *J Membr Biol*, 1996, 153(3): 211-216.
- [7] MORTON MJ, HUTCHINSON K, MATHIESON PW, *et al.* Human podocytes possess a stretch-sensitive, Ca²⁺-activated K⁺ channel; Potential implications for the control of glomerular filtration [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(12): 2981-2987.
- [8] ZHANG YY, YUE J, CHE H, *et al.* BK_{Ca} and hEag1 channels regulate cell proliferation and differentiation in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(2): 202-212.
- [9] MIZUTANI H, YAMAMURA H, MURAMATSU M, *et al.* Modulation of Ca²⁺ oscillation and melatonin secretion by BKCa channel activity in rat pinealocytes [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 310(9): C740-747.
- [10] VAN NEERVEN SGA, PANNAYE P, BOZKURT A, *et al.* Schwann cell migration and neurite outgrowth are influenced by media conditioned by epineurial fibroblasts [J]. *Neuroscience*, 2013, 252(16): 144-153.
- [11] 张晨, 吕东媛, 孙树津, 等. 地基微重力效应模拟影响骨髓间充质干细胞生物学行为及其调控机理研究进展[J]. *医用生物力学*, 2014, 29(3): 285-291.
- ZHANG C, LV DY, SUN SJ, *et al.* Impacts of ground-based microgravity simulation on biological responses of bone marrow mesenchymal stem cells and its underlying mechanisms; A mini-review [J]. *J Med Biomech*, 2014, 29(3): 285-291.
- [12] 张鹏, 房兵, 俞创奇, 等. 持续张应力大鼠骨髓基质干细胞骨向分化影响的基因芯片分析 [J]. *医用生物力学*, 2014, 29(1): 14-19.
- ZHANG P, FANG B, YU CQ, *et al.* Gene expression profile of continuous mechanical stress-induced osteoblastic differentiation of rat bone marrow stromal cells [J]. *J Med Biomech*, 2014, 29(1): 14-19.
- [13] CUI J, ALDRICH RW. Allosteric linkage between voltage and Ca²⁺-dependent activation of BK-type mslo1 K⁺ channels [J]. *Biochemistry*, 2000, 39(50): 15612-15619.
- [14] YUSIFOV T, SAVALLI N, GANDHI CS, *et al.* The RCK2 domain of the human BK_{Ca} channel is a calcium sensor [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(1): 376-381.
- [15] POULSEN AN, WULF H, HAY-SCHMIDT A, *et al.* Differential expression of BK channel isoforms and beta-subunits in rat neuro-vascular tissues [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1788(2): 380-389.
- [16] ZHAO HC, AGULA H, ZHANG W, *et al.* Membrane stretch and cytoplasmic Ca²⁺ independently modulate stretch-activated BK channel activity [J]. *J Biomech*, 2010, 43(15): 3015-3019.
- [17] NARUSE K, TANG QY, SOKABE M. Stress-axis regulated exon (STREX) in the C terminus of BK(Ca) channels is responsible for the stretch sensitivity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 385(4): 634-639.

- [18] MACDONALD SH, RUTH P, KNAUS HG, *et al.* Increased large conductance calcium-activated potassium (BK) channel expression accompanied by STREX variant downregulation in the developing mouse CNS [J]. *BMC Dev Biol*, 2006, 6(1): 37.
- [19] MAHMOUD SF, MCCOBB DP. Regulation of Slo potassium channel alternative splicing in the pituitary by gonadal testosterone [J]. *J Neuroendocrinol*, 2004, 16(3): 237-243.
- [20] WANG W, HUANG H, HOU D, *et al.* Mechanosensitivity of STREX-lacking BKCa channels in the colonic smooth muscle of the mouse [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 299(6): G1231-1240.
- [21] 高晓晖, 赵虎成. BK通道的生物物理特性及其门控 [J]. *医用生物力学*, 2008, 23(2): 171-176.
GAO XH, ZHAO HC. Biophysical properties and gating of the BK ion channels [J]. *J Med Biomech*, 2008, 23(2): 171-176.
- [22] PETRIK D, BRENNER R. Regulation of STREX exon large conductance, calcium-activated potassium channels by the beta4 accessory subunit [J]. *Neuroscience*, 2007, 149(4): 789-803.
- [23] HDUD IM, MOBASHERI A, LOUGHNA PT. Effects of cyclic equibiaxial mechanical stretch on alpha-BK and TRPV4 expression in equine chondrocytes [J]. *SpringerPlus*, 2014, 3(1): 1-3.
- [24] HDUD IM, MOBASHERI A, LOUGHNA PT. Effect of osmotic stress on the expression of TRPV4 and BKCa channels and possible interaction with ERK1/2 and p38 in cultured equine chondrocytes [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, 306(11): C1050-1057.
- [25] KAWAKUBO T, NARUSE K, MATSUBARA T, *et al.* Characterization of a newly found stretch-activated KCa, ATP channel in cultured chick ventricular myocytes [J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(6 Pt 2): H1827-1838.
- [26] HAFTING T, HAUG T M, ELLEFSEN S, *et al.* Hypotonic stress activates BK channels in clonal kidney cells via purinergic receptors, presumably of the P2Y subtype [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2006, 188(1): 21-31.
- [27] ALLARD B, COUBLE ML, MAGLOIRE H, *et al.* Characterization and gene expression of high conductance calcium-activated potassium channels displaying mechanosensitivity in human odontoblasts [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(33): 25556-25561.
- [28] IRIBE G, JIN H, KAIHARA K, *et al.* Effects of axial stretch on sarcolemmal BKCa channels in post-hatch chick ventricular myocytes [J]. *Exp Physiol*, 2010, 95(6): 699-711.
- [29] HAMMAMI S, WILLUMSEN NJ, OLSEN HL, *et al.* Cell volume and membrane stretch independently control K⁺ channel activity [J]. *J Physiol*, 2009, 587 (Pt 10): 2225-2231.
- [30] GUHARAY F, SACHS F. Stretch-activated single ion channel currents in tissue-cultured embryonic chick skeletal muscle [J]. *J Physiol*, 1984, 352(1): 685-701.
- [31] LI Y, HU H, BUTTERWORTH MB, *et al.* Expression of a diverse array of Ca²⁺-activated K⁺ channels (SK1/3, IK1, BK) that functionally couple to the mechanosensitive TRPV4 channel in the collecting duct system of kidney [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155006.
- [32] FERNANDEZ-FERNANDEZ JM, ANDRADE YN, ARNIGES M, *et al.* Functional coupling of TRPV4 cationic channel and large conductance, calcium-dependent potassium channel in human bronchial epithelial cell lines [J]. *Pflugers Arch*, 2008, 457(1): 149-159.
- [33] WESTCOTT EB, GOODWIN EL, SEGAL SS, *et al.* Function and expression of ryanodine receptors and inositol 1,4,5-trisphosphate receptors in smooth muscle cells of murine feed arteries and arterioles [J]. *J Physiol*, 2012, 590(8): 1849-1869.
- [34] PIAO L, LI Y, LI L, *et al.* The involvement of calcium mobilization in the calcium-activated potassium currents activated by hyposmotic swelling in gastric antral circular myocytes of the guinea-pig [J]. *Jpn J Physiol*, 2001, 51(2): 223-230.
- [35] TANG QY, QI Z, NARUSE K, *et al.* Characterization of a functionally expressed stretch-activated BKCa channel cloned from chick ventricular myocytes [J]. *J Membr Biol*, 2003, 196(3): 185-200.
- [36] QI Z, CHI S, SU X, *et al.* Activation of a mechanosensitive BK channel by membrane stress created with amphipaths [J]. *Mol Membr Biol*, 2005, 22(6): 519-527.
- [37] HUANG H, RAO Y, SUN P, *et al.* Involvement of actin cytoskeleton in modulation of Ca(2+)-activated K(+) channels from rat hippocampal CA1 pyramidal neurons [J]. *Neurosci Lett*, 2002, 332(2): 141-145.