

СУПЕРСЕМЕЙСТВО ПОТЕНЦИАЛЗАВИСИМЫХ K⁺-КАНАЛОВ: СТРУКТУРА, ФУНКЦИИ И ПАТОЛОГИЯ

© С. А. Кодиров,^{1, 2} В. Л. Журавлев,² Т. А. Сафонова,² Л. С. Курилова,¹ З. И. Крутецкая¹

¹ Кафедра биофизики и ²кафедра общей физиологии С.-Петербургского государственного университета;
¹электронный адрес: zk@bio.pu.ru

В последние 15 лет молекулярное клонирование выявило наличие большого числа порообразующих α -субъединиц потенциалзависимых K⁺-каналов. Это позволило провести детальное изучение свойств различных типов K⁺-каналов, в частности характеристик таких структурных элементов, как вспомогательные субъединицы. Эти субъединицы модулируют свойства и функции α -субъединиц. В обзоре обобщены современные данные о структурно-функциональной организации и патологии потенциалзависимых K⁺-каналов.

Ключевые слова: потенциалзависимые K⁺-каналы, порообразующие и вспомогательные субъединицы.

Потенциалзависимые K⁺-каналы играют важную роль в самых разных проявлениях электрической активности клеток. Активация этих каналов определяет фазу реполяризации потенциала действия и развитие гиперполяризации; они обеспечивают ритмоводящую функцию ряда возбудимых клеток. Разнообразные потенциалзависимые K⁺-каналы различаются зависимостью от потенциала, способностью инактивироваться, кинетикой активации и инактивации, фармакологическими особенностями.

Исследование биофизических и фармакологических характеристик потенциалзависимых K⁺-каналов (Kv, voltage-dependent potassium channels) продолжается уже более 50 лет (Hodgkin, Huxley, 1952; Крутецкая, Лонский, 1994; Hille, 2001).

В клетках различных типов к настоящему времени идентифицировано около 30 основных порообразующих субъединиц (их обозначают как α -субъединицы) и 15 вспомогательных субъединиц K⁺-каналов (Li et al., 2006; Harrell et al., 2007). Аминокислотные последовательности всех субъединиц определены. При описании характеристик α -субъединиц потенциалзависимых K⁺-каналов мы использовали в основном их новую номенклатуру (Gutman et al., 2003, 2005), но также использовали и классические обозначения (табл. 1).

Оказалось, что даже у эволюционно далеких животных аминокислотные последовательности K⁺-каналов во многих фрагментах имеют гомологичные участки, перекрывающиеся почти на 100%. Например, у *Drosophila* относительно давно был идентифицирован ген *Shaker* (Butler et al., 1989). Гомологи этого гена, которые кодируют потенциалзависимые K⁺-каналы подсемейства Kv1, экспрессируются и у теплокровных животных. Другие гены *Drosophila*, такие как *Shab*, *Shaw* и *Shal* (Butler et al., 1989), также имеют гомологи у млекопитающих, которые кодируют подсемейства потенциалзависимых K⁺-каналов Kv2, Kv3 и Kv4 соответственно (Dixon, McKinnon, 1994; Brahmajothi et al., 1996).

Сборка порообразующих α - и вспомогательных субъединиц потенциалзависимых K⁺-каналов у млекопитающих происходит в эндоплазматическом ретикулуме, и они остаются вместе как постоянный комплекс (Shi et al., 1996). α -Субъединицы формируют ионную пору, а β -субъединицы и (или) другие вспомогательные субъединицы модулируют свойства и функции α -субъединиц. К настоящему времени обнаружено 12 подсемейств каналов Kv, которые обозначены как Kv1, Kv2, ... Kv12 (Li et al., 2006). Сборка каналов подсемейств Kv1 и Kv2 осуществляется или отдельно, и в этом случае они образуют гомотетрамерные каналы (рис. 1, а), состоящие из членов того же подсемейства (например, 4 α -субъединицы Kv1.1), или же они формируют гетеротетрамерные ионные каналы, состоящие из членов разных подсемейств (например, 2 α -субъединицы Kv1.2 с 2 α Kv1.5) (рис. 1, б). Другие α -субъединицы подсемейств Kv-каналов, такие как гомотетрамерные комплексы Kv5, Kv6, Kv8 и Kv9, не образуют функциональных ионпроводящих каналов, но при гетеротетрамеризации с Kv2 или Kv3 модифицируют характеристики этих каналов (Salinas et al., 1997a, 1997b; Ottschytsch et al., 2002).

α -Субъединицы Kv1.5, Kv2 и Kv7, Kv10—Kv12 образуют K⁺-каналы задержанного (выходящего) выпрямления (delayed rectifiers), которые Ходжкин и Хаксли (Hodgkin, Huxley, 1952) назвали каналами задержанного выпрямления, так как проводимость каналов увеличивается с некоторой задержкой при ступенчатой деполяризации мембраны. Инактивируются K⁺-каналы задержанного выпрямления очень медленно (постоянные времени инактивации составляют сотни миллисекунд или секунды) (Hille, 2001).

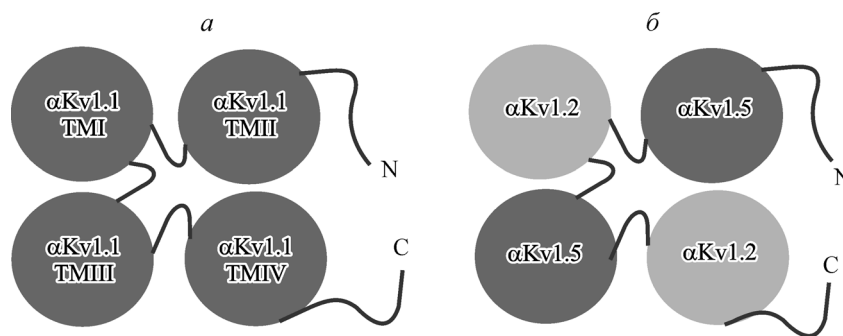
Вспомогательные β -субъединицы Kv-каналов имеют 4 изоформы — Kv β 1-4 (Heinemann et al., 1996; Trimmer, 1998), а субъединицы Kv β 1 и Kv β 2 имеют сплайс-варианты Kv β 1.1—1.4, Kv β 2.1 и Kv β 2.2 (Thorneloe et al., 2001). Кроме β -субъединиц известны другие вспомогательные

Т а б л и ц а 1

Классификация потенциалзависимых K^+ -каналов

| Субъединицы каналов | | Подсемейства | Изоформы |
|-----------------------|--------------------|---|---|
| α -Субъединицы | Функциональные | Kv1 Shaker Kv2 Shab Kv3 Shaw Kv4 Shal Kv7 KvLQT Kv10 EAG Kv11 ERG Kv12 ELK | Kv1.1—Kv1.8 Kv2.1, Kv2.2 Kv3.1—Kv 3.4 Kv4.1—4.3 Kv7.1—Kv7.5 Kv10.1, Kv10.2 Kv11.1—Kv11.3 Kv12.1—Kv12.3 |
| | Нефункциональные | Kv5 Kv6 Kv8 Kv9 | Kv5.1 Kv6.1—Kv6.4 Kv8.1, Kv8.2 Kv9.1—Kv9.3 |
| Вспомогательные | Мембранные | minK KCNE MiRP KCNE | KCNE1 KCNE2—KCNE5 |
| | Цитоплазматические | Kv β KChIP KChAP NCS | Kv β 1—Kv β 4 KChIP1—KChIP4 KChAP NCS1 |

Примечание. Использованы данные из следующих работ: Trimmer, 1998; Kuryshv et al., 2000; Hille, 2001; Nakamura et al., 2001a, 2001b; Gutman et al., 2003, 2005; Tamargo et al., 2004; Li et al., 2006; Harrell et al., 2007; Bett, Rasmusson, 2008.

Рис. 1. Гомотетраммерная (а) и гетеротетраммерная (б) организация K^+ -каналов.

TMI—TMIV — трансмембранные домены K^+ -каналов; α Kv1.1, α Kv1.2 и α Kv1.5 — α -субъединицы K^+ -каналов.

субъединицы Kv -каналов: minK (minimal K^+ -channel peptide), MiRP (minK-related peptide), KChAP (K^+ channel-associated protein), KChIP (K^+ channel-interacting protein) и NCS (neuronal calcium sensor), которые модулируют биофизические и фармакологические характеристики определенных α -субъединиц (Li et al., 2006; Harrell et al., 2007).

В настоящее время установлено, что потенциалзависимые K^+ -каналы представляют собой макромолекулярные комплексы, способные интегрировать разнообразные клеточные сигналы, модулирующие активность каналов. В обзоре обобщаются современные данные о структурно-функциональной организации и патологии потенциалзависимых K^+ -каналов.

Порообразующие α -субъединицы потенциалзависимых K^+ -каналов

При всем многообразии α -субъединиц K^+ -каналов и различии их свойств структурно все эти каналы можно объединить в одно суперсемейство — потенциалзависимые K^+ -каналы (Kv -каналы). По современным представлениям, α -субъединицы Kv -каналов имеют 6 трансмембранных сегментов (S1—S6) (Hille, 2001; Li et al., 2006). N- и C-терминальные фрагменты α -субъединицы локализованы в цитоплазме (рис. 2). В образовании поры (проводящего пути) канала участвует консервативный фрагмент (P-участок), соединяющий сегменты S5 и S6. P-участок содержит высококонсервативную последовательность

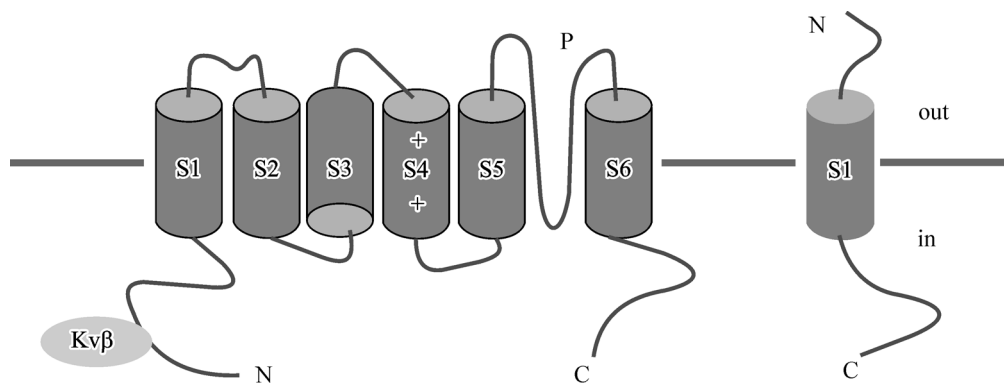


Рис. 2. Топология в мембране субъединиц K^+ -каналов. Локализация мембранных (например, KCNE1) и цитоплазматических (Kvβ) вспомогательных субъединиц.

S1—S6 — трансмембранные сегменты α -субъединицы; сегмент S4 — сенсор напряжения; P — порообразующий участок.

аминокислот (-Gly-Тур-Gly-), образующую селективный фильтр K^+ -каналов (Heginbotham et al., 1994; Hille, 2001; Li et al., 2006). Высококонсервативный трансмембранный сегмент S4 содержит в каждом третьем положении положительно заряженные аминокислоты (аргинин или лизин) и служит сенсором напряжения. Мутации в сегменте S4 приводят к существенным изменениям параметров активации каналов (Hille, 2001).

Подсемейство Kv1. После идентификации гена *Shaker* у *Drosophila* (Butler et al., 1989) соответствующие подсемейства потенциалзависимых K^+ -каналов, Kv1.1—Kv1.8 (табл. 1) были обнаружены во многих возбудимых клетках млекопитающих (Harrell et al., 2007). Оказалось, что K^+ -каналы типов Kv1.1, Kv1.2 и Kv1.6 влияют на возбудимость висцеральных сенсорных нейронов крысы (Glazebrook et al., 2002). Они присутствуют и в клетках иммунной системы. Так, показано, что α Kv1.3, идентифицированные в Т-лимфоцитах, модулируют потенциал покоя клеток (Robbins et al., 2005). Селективный блокатор Kv1.3-каналов маргатоксин вызывает деполяризацию мембраны Т-лимфоцитов (Chandy et al., 2001).

С использованием метода локальной фиксации потенциала в конфигурации «whole-cell» нами показано, что активность Kv1.3-каналов в перитонеальных макрофагах крысы модулируется свободными жирными кислотами,

тирозинкиназами и тирозинфосфатазами (Крутецкая, Лебедев, 1998, 2000; Крутецкая и др., 2003).

Каналы Kv1.1—Kv1.3 ингибируются α -токсинами скорпионов (харидботоксин и маргатоксин) (Tenenholz et al., 2000; Chandy et al., 2001).

α -Субъединицы Kv1, Kv3 и Kv4 в клетках различных типов формируют K^+ -каналы типа А. Они были названы так потому, что кинетика токов (рис. 3) при длительной деполяризации напоминает букву А (Connor, Stevens, 1971; Kodirov et al., 2004a). Из-за быстрой кинетики инактивации K^+ -токи типа А (I_A) получили и другое название — I_o (transient outward current). Эти токи и соответствующие каналы активируются как в присутствии, так и в отсутствие ионов кальция во внеклеточном растворе, и тем самым их можно отличать от кальцийзависимых K^+ -каналов (например, Maxi- K^+ -каналов). В нейронах токи I_A участвуют в формировании ранней фазы реполяризации потенциала действия (ПД), а также уменьшают скорость деполяризации, которая следует после фазы следовой гиперполяризации. Таким образом, I_A важны для модуляции пороговых значений ПД, частоты ПД и их длительности.

K^+ -токи типа А (I_A) в нейронах и кардиомиоцитах обусловлены каналами подсемейства *Shaker* (Kv1.4), которые образуются из 4 α -субъединиц — трансмембран-

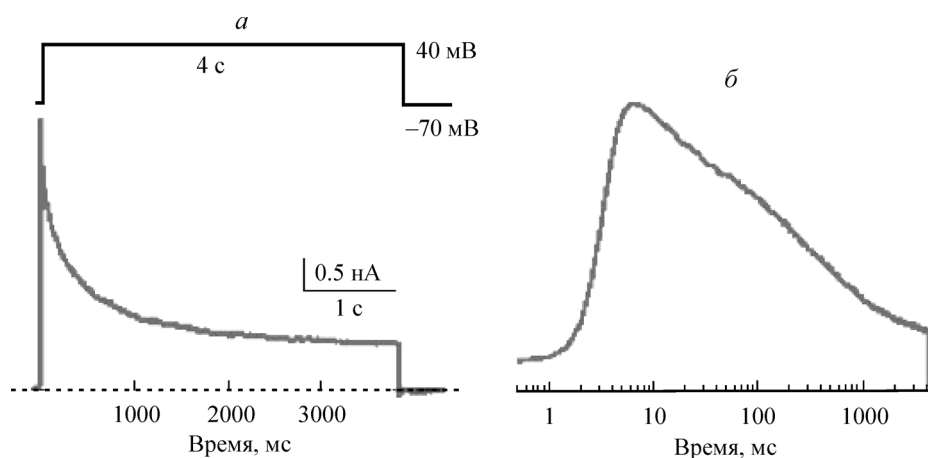


Рис. 3. Выходящие K^+ -токи в изолированных кардиомиоцитах мыши.

По горизонтали — время, мс; по вертикали — ток, нА. а: вверху показана программа импульсов, внизу — K^+ -токи при скачкообразном изменении мембранного потенциала до 40 мВ от поддерживаемого потенциала -70 мВ; б — фрагмент этой же записи в логарифмическом масштабе (время нарастания тока около 6 мс) (по: Kodirov et al., 2004a, с модификациями).

ных доменов (ТМ1—IV; рис. 1), каждый из которых состоит из 6 трансмембранных сегментов (S1—S6; рис. 2). Трансмембранные сегменты S5 и S6 формируют ионную пору. Аминокислотные остатки, регулирующие экспрессию K^+ -каналов типа Kv1 в мембране, находятся в области поры (Manganas et al., 2001). С помощью точечных мутаций было показано, что существуют два участка, важных для транслокации канала к мембране. Один участок находится во внеклеточном домене (turret), а второй — дистально от селективного фильтра. С этими же участками связываются некоторые нейротоксины.

Анализ структуры и функции сегментов S1—S6 показал, что сегмент S4 является сенсором напряжения (Temperel et al., 1988). При активации канала в ответ на деполяризацию мембраны сегмент S4 смещается примерно на 1 нм от внутренней к наружной поверхности мембраны (Mannuzzu et al., 1996). С использованием Cd^{2+} было показано, что элементы, которые модулируют воротные характеристики потенциалзависимых K^+ -каналов, находятся в сегменте S6 (Liu et al., 1997). Установлено, что Cd^{2+} при связывании с цистеином в определенном локусе (их по крайней мере три) сегмента S6 способствует переходу канала в открытое состояние.

Выходящие токи через гетеромультимерные Kv-каналы семейства Shaker имеют разные механизмы (типы) инактивации. Их два — С- и N-концевая (Jan, Jan, 1997). Медленная С-концевая инактивация (collapse of the pore) осуществляется при взаимодействии С-конца канала с сегментами S5 и S6 α -субъединицы K^+ -канала (Choi et al., 1991). У Kv-каналов семейства Shaker медленная инактивация типа С происходит из-за сужения внешней стороны поры (Ogielska et al., 1995). Кинетику С-концевой инактивации можно замедлить внеклеточной аппликацией тетраэтиламмония (ТЭА) (Grissmer, Cahalan, 1989) и (или) повышением содержания ионов K^+ во внеклеточном растворе (Baukowitz, Yellen, 1995). В первом случае инактивация отражает занятость связывающих участков вблизи внеклеточного устья поры (Choi et al., 1991; Lopez-Barneo et al., 1993).

Быстрая инактивация по типу N в свою очередь осуществляется при изменениях в домене, называемом инактивационным шариком (ball domain) N-конца α - и β -субъединиц K^+ -каналов (Hoshi et al., 1990; Ruppersberg et al., 1991; Rettig et al., 1994). Этот механизм инактивации получил название модели «шарик на цепочке» (ball-and-chain model of inactivation) (Hoshi et al., 1990; Zagotta et al., 1990).

Согласно этой модели инактивации, NH_2 -конец α -субъединицы содержит цитоплазматический домен (шарик), который взаимодействует с открытым каналом, вызывая его инактивацию; инактивационный шарик затыкает пору, взаимодействуя со связывающим (или связывающими) участком (или участками) в открытом канале.

Исследовано влияние мутаций в N-конце α -субъединицы на кинетику калиевой инактивации (Hoshi et al., 1990). Показано, что в мутантном K^+ -канале (без первых 22 аминокислот с N-конца молекулы) инактивации не наблюдали. При последующем добавлении во внутриклеточный раствор синтетического пептида, содержащего эти 22 аминокислоты, инактивация восстанавливалась. Делеции N-концевого участка молекулы (с 23-й по 83-ю аминокислоту) изменяли скорость инактивации (она полностью не исчезала). Удлинение этого участка замедляло, а укорочение ускоряло инактивацию. Эти данные подтверждают модель инактивации «шарик на цепочке».

Первые 22 аминокислоты с N-конца молекулы образуют шарик, а последующие 60 аминокислот — цепочку. При удалении шарика инактивации не происходит; при укорочении цепочки шарик находит рецептор во внутреннем устье быстрее, а при удлинении — медленнее. При такой интерпретации в гомотетрамерных Kv-каналах семейства Shaker существуют четыре N-терминальных инактивационных шарика. Установлено, однако, что эти домены независимы друг от друга и только один из них необходим для инактивации канала (Mac Kinnon et al., 1993).

Сходный механизм быстрой инактивации шарик на цепочке обнаружен и у других Kv-каналов. В подсемействах K^+ -каналов Kv1.4, Kv3.4 и Kv4 инактивационный шарик находится на N-терминальном конце α -субъединицы, в то время как в других каналах домен-шарик расположен на вспомогательной β 1-субъединице (Rettig et al., 1994). Так, экспрессия в ооцитах *Xenopus* одной α -субъединицы Kv1.5-каналов или со вспомогательными субъединицами Kv β 2 или Kv β 3 не приводила к инактивации каналов, так как у этих субъединиц отсутствует N-терминальный домен-шарик. В то же время при коэкспрессии порообразующей Kv1.5 α -субъединицы со вспомогательными Kv β 1-субъединицами наблюдалась инактивация K^+ -каналов. В этом случае инактивационный шарик находится на Kv β 1-субъединице, которая имеет более длинный N-терминальный фрагмент, чем Kv β 2-субъединица (Heinemann et al., 1996).

Показано, что включение в состав внутриклеточного раствора пептидов Kv β 1.1- и α -субъединицы Kv-каналов семейства Shaker, образующих шарик, вызывает быструю инактивацию токов через некоторые каналы (Rettig et al., 1994). В то же время приложение этих пептидов не модифицировало воротные свойства Kv1.6-канала, так как гетеромультимерные Kv1.6-каналы в своих С-терминальных фрагментах содержат домен NIP (N-type inactivation-prevention), который предотвращает инактивацию N-типа (Roepker et al., 1998).

Помимо вышеуказанных типов инактивации известна кумулятивная инактивация, которая свойственна K^+ -каналам типа Kv1.1 (Furukawa, 1995; Ma, Koester, 1996; Shimizu et al., 2002). Хотя кумулятивная инактивация была впервые показана около 30 лет назад для нейронов моллюсков (Neher, Lux, 1971), тем не менее о ее механизмах до сих пор мало известно. Восстановление K^+ -каналов подсемейства Kv1 из инактивированного состояния происходит обычно медленнее, чем развитие самой инактивации (Kurata et al., 2004).

Наиболее изученными K^+ -каналами типа Shaker являются Kv1.5-каналы (Nitabach et al., 2001; Koutsouki et al., 2007). α -Субъединицы Kv1.5-каналов обнаружены в ряде возбудимых клеток, и соответствующие токи носят разные названия (Кодиров и др., 2004; Lacombe et al., 2007; Sridhar et al., 2007). Например, в кардиомиоцитах млекопитающих они кодируют ультрабыструю (ultra rapid) компоненту (I_{Kur}) выходящих калиевых токов задержанного выпрямления (Vaquero et al., 2007). Эти же субъединицы ответственны за чувствительные к 4-аминопиридину (4-АП) токи в кардиомиоцитах млекопитающих (Fiset et al., 1997; Kodirov et al., 2002; Zhou et al., 2003). 4-АП в микромолярных концентрациях блокирует, а линолевая кислота активирует Kv1.5-каналы (табл. 2) (McKay, Worley, 2001; Kodirov et al., 2003). При условиях, когда концентрации ионов натрия во вне- и внутриклеточных растворах идентичны, Kv1.5-каналы проницаемы и для Na^+ (Wang et al., 2000). Инактивация С-типа у этих каналов

Т а б л и ц а 2

Порообразующие (α) и вспомогательные субъединицы потенциалзависимых K^+ -каналов

| Подсемейства | Субъединицы | | Фармакологический профиль | | Литературный источник | |
|--------------|----------------|------------------------|----------------------------|--|--|--|
| | α | вспомогательная | агонисты | антагонисты | | |
| Shaker | Kv1.1 | KChAP | Неизвестны (НИ) | 4-Аминопиридин (4-АП), тетраэтиламмоний (ТЭА), капсаицин, дендротоксин, флекаинид, маргатоксин | Grissmer et al., 1994; Robertson et al., 1996; Tenenholz et al., 2000; Gutman et al., 2005 | |
| | Kv1.2 | | НИ | 4-АП, капсаицин, дендротоксин, флекаинид, харибдотоксин, маргатоксин | Grissmer et al., 1994; Tenenholz et al., 2000 | |
| | Kv1.3 | | » | CP339818, 4-АП, хинин, ТЭА, харибдотоксин, капсаицин, маргатоксин | Grissmer et al., 1994; Tenenholz et al., 2000; Chandy et al., 2001 | |
| | Kv1.4 | | » | 4-АП, хинидин | Stuhmer et al., 1989; Yamagishi et al., 1995 | |
| | Kv1.5 | | » | Линолевая кислота | 4-АП, хинин, капсаицин, флекаинид, хинидин, бупивакаин | Snyders et al., 1992; Grissmer et al., 1994; Franqueza et al., 1997; McKay, Worley, 2001; Kodirov et al., 2002, 2003 |
| | Kv1.6 | | » | НИ | 4-АП, ТЭА, дендротоксин, харибдотоксин | Grupe et al., 1990; Gutman et al., 2005 |
| | Kv1.7 | | » | » | 4-АП, ТЭА, флекаинид, хинидин | Bardien-Kruger et al., 2002 |
| | Kv1.8 | | » | цГМФ | 4-АП, ТЭА, Ba^{2+} , кетоконазол, харибдотоксин | Lang et al., 2000 |
| Shab | Kv2.1 | KChAP, Kv6.1 | НИ | 4-АП, ТЭА | Frech et al., 1989; Brunner et al., 2003; Кодиров и др., 2004; Kodirov et al., 2004b | |
| | | Kv8.1 | » | Линолевая кислота, кетамин, галотан | Kulkarni et al., 1996; McKay, Worley, 2001 | |
| | | Kv9.3 | » | Ханатоксин | Swartz, MacKinnon, 1995, 1997; Milescu et al., 2007 | |
| | Kv2.2 | Kv8.1 | » | Ханатоксин, хинин, ТЭА, 4-АП, фенциклидин | Schmalz et al., 1998; Frey et al., 2000; Swartz, 2007 | |
| | Kv2.3 | » | » | НИ | | |
| Shaw | Kv3.1 | » | » | 4-АП, ТЭА, капсаицин, флекаинид | Grissmer et al., 1994 | |
| | | | » | 4-АП, ТЭА | Lien et al., 2002 | |
| | | | » | То же | Vega-Saenzde Miera et al., 1992 | |
| | | | » | 4-АП, ТЭА, BDS-I | Rettig et al., 1992; Diocot et al., 1998 | |
| Shal | Kv4.1 | » | » | 4-АП, ханатоксин, ТЭА | Pak et al., 1991; Murakoshi, Trimmer, 1999 | |
| | | | KChIP, MiRP1 | » | 4-АП, ханатоксин | Swartz, MacKinnon, 1997 |
| | | | Kv β 1, Kv β 2 | » | Никотин, хинин, гетеропода-токсин, арахидоновая кислота | Villarroel, Schwarz, 1996; Sanguinetti et al., 1997 |
| Kv4.3 | KChAP | » | Никотин, 4-АП | Franqueza et al., 1999; Liss et al., 2001 | | |
| KCNQ | Kv7.1 (KvLQT1) | KCNE1 (min K) KCNE3 | DIDS, нифлумовая кислота | Хроманол 293В | Abitbol et al., 1999; Yang et al., 2000 | |
| | | | Ретигабин | L735821 | Tinel et al., 1998 | |
| | | | Ретигабин, ХЕ991 | ТЭА, L735821 | Tinel et al., 1998; Wang et al., 1998; Tatulian, Brown, 2003 | |
| | | | Ретигабин | ТЭА | Hadley et al., 2000; Wang et al., 2000; Tatulian, Brown, 2003 | |
| | | | » | ТЭА, ХЕ991, бепридил | Hadley et al., 2000; Schroder et al., 2001; Sogaard et al., 2001 | |
| Kv7.5 | » | » | ТЭА, ХЕ991 | Lerche et al., 2000; Wickenden et al., 2001 | | |

Таблица 2 (продолжение)

| Подсемейства | Субъединицы | | Фармакологический профиль | | Литературный источник | |
|--------------|-------------|-----------------|---------------------------|---|---|--|
| | α | вспомогательная | агонисты | антагонисты | | |
| EAG | EAG | Kv10.1 | | НИ | E-4031, хинидин | Schonherr et al., 2002; Tamargo et al., 2004 |
| | | Kv10.2 | | » | Терфенадин, хинидин | Ju, Wray, 2002; Schonherr et al., 2002; Gessner et al., 2004 |
| | ERG | Kv11.1 (HERG) | MiRP1 (KCNE2) | Фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат (PIP ₂) | E-4031, ибутирид, сисаприд, кокаин, циталограм, терфенадин, кетоконазол | Bian et al., 2001; Witchel et al., 2002; Tamargo et al., 2004; Gutman et al., 2005 |
| | | Kv11.2 | | НИ | Сипатригин | Gutman et al., 2005 |
| | | Kv11.3 | | » | Сертиндол, пимозид | Kang et al., 2001 |
| | ELK | Kv12.1 | | » | Ba ²⁺ | Shi et al., 1998 |
| | | Kv12.2 | | » | Cs ⁺ | Becchetti et al., 2002 |
| | | Kv12.3 | | » | Ba ²⁺ | Engelard et al., 1998 |

более выражена при низких значениях внеклеточного pH (Steidl, Yool, 1999).

Обнаружено, что атаксия (расстройство координации движений) связана с мутациями гена *KCNA1*, кодирующего потенциалзависимый K⁺-канал Kv1.1, экспрессированный в синаптических терминалах и дендритах нейронов мозга (Ashcroft, 2000). Семейная периодическая мозжечковая атаксия является неврологическим заболеванием, влияющим на функции центральной и периферической нервной системы. Оно проявляется в виде приступов нарушения равновесия и некоординированных движений (атаксия), часто сопровождающихся тошнотой, головокружением и головной болью. Эти приступы обычно инициируются физическим или эмоциональным стрессом, приемом алкоголя и могут длиться несколько минут или несколько часов. В перерывах между приступами неврологические функции близки к норме. Болезнь проявляется в раннем детстве и юношестве. Это заболевание получило название эпизодическая атаксия 1-го типа (episodic ataxia type-1, EA-1). Мутации, связанные с этим заболеванием, могут рассматриваться как эквивалент мутации *Shaker* у *Drosophila* (Ashcroft, 2000).

Идентифицировано 10 миссенс-мутаций, вызывающих EA-1 (Bretschneider et al., 1999). 3 мутации (V174F, I177N и F184C) расположены в сегменте S1, 3 мутации (T226A, T226M и R239S) — в сегменте S2, мутация F249I — в линкере, соединяющем сегменты S2 и S3, мутация E325D — в линкере между сегментами S4 и S5 и 2 мутации (V404I и V408A) — в сегменте S6. Мутация V408A расположена на цитоплазматическом конце сегмента S6, который участвует в образовании внутреннего устья поры. При введении этих мутаций в Kv1.1-канал и экспрессии его в ооцитах *Xenopus* 4 из этих мутаций не вызывали появления функциональных каналов, в то время как мутации F184C и V408A приводили к образованию каналов с новыми характеристиками (Adelman et al., 1995). Показано, что каналы Kv1.1, имеющие мутацию V408A, закрываются быстрее, чем в норме. Не было обнаружено различий в потенциал-зависимости активации между мутантными (V408A) и каналами дикого типа. Это свидетельствует о том, что V408A важен для стабилизации открытого состояния канала. У этих мутантов наблюдается также ускорение инактивации, что указывает на то, что V408A участвует в инактивации С-типа. Другая мутация, F184C, приводящая к появлению функциональ-

но активных K⁺-каналов, локализована в сегменте S1. Подобно V408A остаток F184C также является высококонсервативным. У каналов, несущих эту мутацию, потенциал-зависимость активации сдвинута на 25 мВ в сторону более положительных потенциалов и кинетика активации каналов замедлена. Обе мутации (V408A и F184C) приводят к уменьшению амплитуды выходящих K⁺-токов и увеличению длительности ПД (Adelman et al., 1995; Ashcroft, 2000). Это может вызывать чрезмерное и нерегулируемое освобождение медиатора (Herson et al., 2003) и приводить к клиническим симптомам атаксии. Остается неясным, почему приступы инициируются стрессом и почему ингибиторы карбоангидразы, такие как ацетазоламид, используются для купирования приступов атаксии.

Подсемейство Kv2. K⁺-каналам подсемейства Kv2 свойственны потенциалзависимая активация и задержанное выпрямление (Frech et al., 1989). Они являются гомологами K⁺-каналов типа Shab у *Drosophila*. К настоящему времени клонированы две функциональные α -субъединицы этого подсемейства — Kv2.1 и Kv2.2. Обнаружена и нефункциональная α -субъединица Kv2.3 (Castellano et al., 1997). Аминокислотная последовательность Kv2.3-канала имеет сходство с каналами семейства Shab.

Kv2.1-каналы экспрессированы во многих возбудимых клетках млекопитающих, включая и сердечные (Dixon, McKinnon, 1994; Brahmajothi et al., 1996; Kodirov et al., 2004a; Harrell et al., 2007; Lacombe et al., 2007). При экспрессии Kv2.1-каналов в гетерологичной системе показано, что их биофизические характеристики сходны с таковыми каналов задержанного выпрямления. Кратковременная деполяризация активизирует Kv2.1-канал, а продолжительная деполяризация приводит к его медленной инактивации (VanDongen et al., 1990). Такая медленная инактивация канала, как отмечалось выше, получила название инактивации С-типа. Инактивацию С-типа у Kv2.1-каналов невозможно замедлить повышением концентрации K⁺ во внеклеточном растворе (Klemic et al., 1998).

В отличие от подсемейства Kv1 восстановление каналов Kv2.1 из инактивированного состояния происходит примерно в 10 раз быстрее, чем развитие самой инактивации, которая завершается с постоянной времени около 4—7 с (Klemic et al., 1998). Нативные токи через K⁺-кана-

лы Kv2.1 в β -клетках поджелудочной железы крысы при комнатной температуре практически не инактивируются (MacDonald et al., 2003). При физиологической температуре активация и инактивация токов ускоряются; при этом кинетика инактивации имеет две константы — быструю (~100 мс) и медленную (~1 с). Для каналов Kv2.1 характерна также кумулятивная инактивация, которая наблюдается при повторной деполяризации мембраны. Так как инактивация ускоряется при повторных деполяризациях, возможно, что кумулятивная инактивация имеет место и во время пачки ПД в нейронах (Aldrich et al., 1979a, 1979b; Ma, Koester, 1996). Некоторые нейроны часто генерируют пачки ПД, поэтому мембранный потенциал между пачками несколько снижен, что, по-видимому, также является оптимальным условием для развития максимальной кумулятивной инактивации. Предполагают, что этот механизм приводит к увеличению длительности ПД во время пачки (Aldrich et al., 1979a, 1979b; Ma, Koester, 1996).

α -Субъединица Kv2.1-каналов имеет самый длинный цитоплазматический С-конец среди всех Kv-каналов; он состоит из 440 аминокислот. Большая часть этого домена является уникальной для Kv2.1-каналов. Антитела против аминокислотных последовательностей этого домена позволяют идентифицировать Kv2.1-каналы. Были получены моно- и поликлональные антитела к этому каналу из кролика и мыши (Trimmer, 1991; Bekele-Arcuri et al., 1996). Одно из кроличьих поликлональных антител, так называемое КС, было получено против синтетического пептида, состоящего из последних 17 аминокислот (837—853) Kv2.1-канала (Trimmer, 1991). Антитела типа КС могут распознать полипептид с мол. массой около 110—130 кДа в мозге взрослой крысы, а также рекомбинантные Kv2.1-каналы, экспрессированные с помощью трансфекции в клетки COS-1 (Shi et al., 1994), но не рекомбинантные каналы Kv2.2 или Kv1.5 (Murakoshi, Trimmer, 1999). Введение в клетку антител типа КС в концентрации 3 нМ ингибирует выходящие токи, относящиеся к Kv2.1-каналам. Это является оптимальным методом идентификации Kv2.1-каналов.

Фармакологическое исследование рекомбинантных Kv2.1-каналов показало, что они очень чувствительны к классическим блокаторам K^+ -каналов. Так, ТЭА (1—10 мМ) (Кодиров и др., 2004) и 4-АП (0.5—3 мМ) блокируют эти каналы. К апамину, харибдотоксину и дендротоксину они нечувствительны (Frech et al., 1989). Таким образом, ТЭА и 4-АП нельзя использовать при идентификации Kv2.1-каналов или их исследовании отдельно от других потенциалзависимых K^+ -каналов, особенно в тех случаях, когда выходящие токи являются мультикомпонентными (Brunner et al., 2003; Kodirov et al., 2004b).

Пуринергическая стимуляция (внеклеточное приложение АДФ или АТФ) увеличивает амплитуды потенциалзависимых K^+ -токов задержанного выпрямления в кардиомиоцитах морской свинки (Matsuura et al., 1996). Ингибитор тирозинкиназ генистейн подавляет этот эффект (Matsubayashi et al., 1999). Окись азота, по-видимому, прямо активирует Kv2.1-каналы и тем самым способствует выходу K^+ (Bossy-Wetzel et al., 2004). Kv2.1-каналы участвуют также в вызванном стауроспорином апоптозе нейронов (Pal et al., 2003).

Ханатоксин (100 нМ), выделенный из яда чилийского тарантула, блокирует Kv2.1-каналы (Swartz, MacKinnon, 1995). Обнаружено, что ханатоксин не является селектив-

ным блокатором Kv2.1-каналов, так как он ингибирует и выходящие токи через Kv4.2-каналы. Более того, последующие исследования показали, что у Kv4.2-каналов, как и у Kv2.1, связывающие участки для ханатоксина идентичны и находятся между сегментами S3 и S4 (Swartz, MacKinnon, 1997; Milescu et al., 2007; Swartz, 2007). С учетом этих данных и чувствительности Kv4.2-каналов к этому токсину было высказано предположение о том, что сходная ситуация может иметь место и для каналов Kv4.1 и Kv4.3 (Murakoshi, Trimmer, 1999). Было показано, что линолевая кислота также блокирует Kv2.1-каналы (McKay, Worley, 2001).

Помимо кумулятивной инактивации известна и кумулятивная активация, которая свойственна K^+ -каналам типа KVS-1 у *Caenorhabditis elegans*. Аминокислотные последовательности KVS-1 обладают всеми свойствами потенциалзависимых K^+ -каналов и гомологичны K^+ -каналам типа Shab у *Drosophila* (Rojas et al., 2008).

Подсемейство Kv3. Калиевые каналы этого подсемейства являются гомологами гена *Shaw* у *Drosophila*. В мозге крысы гомологичные каналы называют Raw (Rettig et al., 1992). α -Субъединицы каналов Kv3.1 и Kv3.2 выявлены и в шванновских клетках мыши (Sobko et al., 1998). В некоторых клетках Kv3.3- и (или) Kv3.4-каналы участвуют в формировании калиевых токов типа А. Эти каналы не обнаружены в сердце (Ohya et al., 1997). Каналы подсемейства Kv3 также чувствительны к 4-АП (2 мМ) и внеклеточному ТЭА (<5 мМ) (Grissmer et al., 1994). Токсин BDS-I (blood-depressing substance-I) в нанолярных концентрациях селективно и обратимо блокирует K^+ -токи через Kv3.4-каналы (Diochot et al., 1998). При экспрессии α -субъединиц Kv3.1—Kv3.4 в ооцитах *Xenopus* было продемонстрировано различие в их биофизических свойствах. Каналам Kv3.4 тоже присуща инактивация N-типа, которая исчезает при внутриклеточном приложении фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата (PIP₂). Кинетика активации при этом не меняется, но общие выходящие токи увеличиваются (Oliver et al., 2004). Калиевым токам через каналы Kv3.1 свойственно задержанное выпрямление, на которое PIP₂ не влияет. Эти каналы также блокируются арахидоновой кислотой (100 нМ). Показано, что Kv3-каналы теплокровных являются селективной мишенью нейромодуляторов, и их экспрессия позволяет различным нейромодуляторам модулировать спайки в интернейронах (Lien et al., 2002). Kv3-каналы обнаружены также в нейронах мозга рыб (Fernandez et al., 2005). Три α -субъединицы (Kv3.1—Kv3.3) выявлены в хеморецепторных клетках каротидных телец мыши и показано родство этих каналов к ТЭА в микролярном диапазоне (Perez-Garcia et al., 2004). Клетки Пуркинью мозжечка крысы тоже экспрессируют α -субъединицы каналов Kv3.3 и Kv3.4 (McKay, Turner, 2004).

Подсемейство Kv4. α -Субъединицы этих каналов, как и каналов Kv1.4, обуславливают K^+ -токи типа А (I_A), но в отличие от α Kv1.4 активируются при более отрицательных потенциалах. Подсемейство Kv4 включает в себя α -субъединицы Kv4.1—Kv4.3, которые обнаружены в нейронах (Baldwin et al., 1991; Brahmajothi et al., 1999), кардиомиоцитах (Roberds, Tamkun, 1991; Dixon et al., 1996; Serodio et al., 1996; Wang et al., 2005b; Harrell et al., 2007; Vaquero et al., 2007) и гладкомышечных клетках (Amberg et al., 2002). На основании молекулярных исследований было высказано предположение о том, что каналы подсемейства Kv4 (гомологи гена *Shal* у *Drosophila*) обуславливают выходящие токи в нейронах и кардиомио-

цитах (Serodio et al., 1994; Barry et al., 1995; Brahmajothi et al., 1996; Fiset et al., 1997). Каналы Kv4.2 в клетках желудочка сердца крысы в основном расположены в Т-трубочках и определяют значительную часть выходящих токов в кардиомиоцитах млекопитающих (Кодиров и др., 2004), которые известны как I_{to} (Wang et al., 2005a). Фармакологическое исследование клонированных Kv4.2-каналов кардиомиоцитов крысы показало, что эти каналы чувствительны к гетероподаксину (HrTx), изолированному из яда паука *Heteropoda venatoria* L. HrTx имеет некоторое сходство с выделенным из яда чилийского тарантула ханатоксином. Блокирующий эффект HrTx зависит от мембранного потенциала, и IC_{50} при -10 мВ составляет 16 нМ (Sanguinetti et al., 1997). Блокирование I_A -токов HrTx приводит к увеличению длительности ПД в кардиомиоцитах крысы. В кардиомиоцитах теплокровных I_A -токи нечувствительны к ТЭА (<10 мМ) (Кодиров и др., 2004).

Каналы подсемейства Kv4 способствуют также генерации регулярных спайков низкой частоты в пирамидальных нейронах гиппокампа крысы (Martina et al., 1998). α -Субъединицы Kv4.3-каналов в дофаминергических нейронах мозга мыши модулируют пейсмекерную активность, и I_A в этих клетках блокируются 0.5 мМ 4-АП (Liss et al., 2001). K^+ -токи типа А в мозге крысы чувствительны также к тиролиберину (Инюшкин, 2003). Активность Kv4.2-каналов модулируется фосфорилированием протеинкиназами А и С. Порог активации I_A в идентифицированных нейронах моллюсков регулируется внеклеточным Ca^{2+} (Bal et al., 2000). Анализ токов показал, что 50%-ная активация происходит при -70 мВ в растворах, содержащих 2 мМ Ca^{2+} , и при -60 мВ в растворах, содержащих 10 мМ Ca^{2+} . Кроме того, двухвалентные и трехвалентные катионы, которые блокируют Ca^{2+} -каналы, уменьшают амплитуды K^+ -токов. Эти ионы, по-видимому, прямо взаимодействуют с воротными субъединицами Kv4.2-каналов. Kv4.2-каналы ингибируются также арахидоновой кислотой (Villaruel, Schwarz, 1996).

Недавно обнаружено, что α -субъединицы Kv4.3 не участвуют в формировании выходящих токов (I_{to}) в кардиомиоцитах, по крайней мере у мыши (Niwa et al., 2008).

Подсемейство Kv5. Эти каналы относятся к подсемейству нефункциональных K^+ -каналов, которые выступают только в роли вспомогательных субъединиц (Salinas et al., 1997b). Первый представитель этого подсемейства, α -субъединица Kv5.1, обнаружена в кардиомиоцитах млекопитающих (Brahmajothi et al., 1996). При коэкспрессии α -субъединиц каналов Kv5.1 и Kv2.1 в ооцитах *Xenopus* ускоряется процесс кумулятивной инактивации, возникающей во время высокочастотных разрядов (Kramer et al., 1998). Кроме того, выходящим токам через гетеротетрамерные каналы Kv2.1/5.1 присуща замедленная деактивация.

Подсемейство Kv6. Каналы подсемейства Kv6 также являются нефункциональными, но модулируют свойства Kv2.1-каналов (Salinas et al., 1997b). Уровень экспрессии α -субъединицы Kv6.1-каналов в синоатриальных клетках выше, чем в миокарде желудочков сердца млекопитающих (Brahmajothi et al., 1996). Коэкспрессия Kv6.1 и Kv2.1 в ооцитах *Xenopus* приводит к замедлению деактивации выходящих K^+ -токов, но восстановление каналов из инактивированного состояния происходит быстрее (Kramer et al., 1998). Клонирован представитель этого подсемейства и у человека, причем уровень экспрессии hKv6.3 превалирует в мозге (Sano et al., 2002b).

Подсемейство Kv7 (другие названия KvLQT, KCNQ) в настоящее время включает в себя пять членов — Kv7.1—7.5 (KCNQ1-5). Аминокислотная последовательность трансмембранного сегмента S4 канала α Kv7.1 содержит четыре положительно заряженные аминокислоты, а у каналов Kv7.2—7.5 их шесть. Каналы Kv7.2—7.5 встречаются в ЦНС млекопитающих. Кроме того, α Kv7.1-каналы являются гомотетрамерными, тогда как другие члены этого подсемейства построены по гетеротетрамерному типу. Комбинация α -субъединицы канала Kv7.1 и KCNE1 (см. раздел minK) определяет медленную компоненту выходящих K^+ -токов (I_{Ks} , медленные) в кардиомиоцитах млекопитающих (Tamarco et al., 2004; Hargrell et al., 2007). Активация этих токов происходит с ярко выраженной задержкой. Хроманол 293В (Yang et al., 2000) и соединение L735821 (Tinel et al., 1998) блокируют, а стильбены и противовоспалительный агент нифлумовая кислота (Abitbol et al., 1999) активируют Kv7.1-каналы.

Блокирование I_{Ks} приводит к продлению ПД и увеличению интервала QT на электрокардиограмме (LQT-синдром удлиненного QT) (Ashcroft, 2000). Наиболее частой формой LQT-синдрома является LQT1, обуславливающая 50 % наследственных случаев заболевания. LQT1 связана с мутациями гена, кодирующего канал KCNQ1 (Kv7.1). Описаны две формы LQT1: доминантная форма, известная как RW-синдром (Romano-Ward), и рецессивная — JLN-синдром (Jerwall-Lange-Nielsen). Основное различие между ними состоит в том, что пациенты с JLN-синдромом кроме сердечно-сосудистых нарушений имеют еще врожденную билатеральную глухоту.

Идентифицировано десять мутаций KCNQ1-канала, вызывающих LQT1. Так, мутации A341V и G314S вызывают уменьшение активности K^+ -каналов (Brink et al., 2005). Мутации в каналах KvLQT1 (D222N) и KCNE1 (D76N) вызывают уменьшение I_{Ks} в кардиомиоцитах (Splawski et al., 1997; Wollnik et al., 1997). Обнаружено, что при сердечной недостаточности экспрессия Kv7.1-каналов увеличивается (Borlak, Thum, 2003).

Экспрессия Kv7.1-каналов и их взаимодействие со вспомогательной субъединицей MiRP2 (KCNE3) показаны и в эпителиальных клетках толстой кишки крысы (Schroeder et al., 2000). Важно отметить, что α Kv7.1 взаимодействуют не только со вспомогательными субъединицами, но и с α Kv11.1. При этом локализация каналов α Kv11.1 и биофизические характеристики токов меняются. Экспрессия Kv7.4-каналов (KCNQ4) обнаружена только во внутреннем ухе в волосковых клетках улитки мыши, и мутации в этих каналах могут являться причиной глухоты (Kharkovets et al., 2006).

Существует предположение о том, что гетеромерные каналы, образующиеся из KCNQ1 и KCNQ4, чувствительны к изменениям объема клетки. Они приобретают это свойство при взаимодействии с белком AQP1 (Aquaporin 1) (Grunnet et al., 2003a). В то же время взаимодействие гетеромерных каналов KCNQ2/KCNQ3 с AQP1 не приводит к чувствительности каналов к изменению объема клетки. При набухании клеток гетеромерные каналы KCNQ1/KCNQ4 активируются, и эта активация происходит, возможно, из-за взаимодействия между N-концом канала и цитоскелетом. KCNQ1-каналы переходят из закрытого в инактивированное состояние через два открытых состояния. При переходе от первого ко второму открытому состоянию происходит задержка в инактивации канала. Эта задержка увеличивается при повышении кислот-

ности внеклеточного раствора (Peretz et al., 2002). Обнаружено, что при экспрессии KCNQ1 в клетках яичников китайского хомячка (клетки CHO) или в ооцитах *Xenopus* снижение значения pH до 5.5 приводит к полному устранению инактивации каналов (Peretz et al., 2002).

Характеристики токов через гетеромерные каналы KCNQ2/KCNQ3 сходны с таковыми М-токов (Wang et al., 1998). Название токов происходит от их взаимосвязи с мускариновыми ацетилхолиновыми рецепторами, активация которых приводит к блокированию токов. KCNQ2-каналы предохраняют нейроны от чрезмерной активации, поэтому мутации в этих каналах, приводящие к повышению частоты разрядов нейронов, могут способствовать развитию эпилепсии в неонатальном возрасте (Biervert et al., 1998). Функции клонированных нейрональных М-каналов могут модулировать G-белки; это происходит при взаимодействии последних с PIP_2 . Активированные α -субъединицы G-белков ($G\alpha_q$ и $G\alpha_{11}$, но не $G\alpha_{13}$) приводят к уменьшению плотности PIP_2 в мембране, что является причиной блокирования М-токов через гетеромерные каналы Kv7.2/Kv7.3 (Suh et al., 2004). Проводимость одиночных гетеромерных каналов KCNQ2/KCNQ3 составляет 8 пСм. Противосудорожное лекарственное средство ретигабин, не влияя на проводимость, увеличивает (в 3 раза) вероятность открытого состояния (P_o) канала (Tatullian, Brown, 2003). Высокая P_o одиночного канала коррелирует с увеличением общих выходящих K^+ -токов в целой клетке.

Так же как и Kv-каналы, субъединицы KCNQ каналов включают в себя 6 трансмембранных сегментов (S1—S6). KCNQ2 и KCNQ3 имеют более длинные С-концы по сравнению с KCNQ1. Как известно, для ассоциации субъединиц Kv-каналов в тетрамеры необходима последовательность из 114 аминокислот, расположенная на цитоплазматическом N-конце α -субъединицы вблизи сегмента S1. Этот участок был назван доменом тетрамеризации (T1). Он определяет способность канала образовывать тетрамеры, а также тип тетрамеров (гомомерные или гетеромерные) (рис. 1). Каналы KCNQ отличаются от других в основном отсутствием домена тетрамеризации (Kobertz, Miller, 1999). Они образуют функционально активные каналы путем взаимодействия со вспомогательными субъединицами (в случае KCNQ1) или посредством гетеромерной ассоциации друг с другом (KCNQ2 и KCNQ3). Каналы KCNQ1 экспрессируются в клетках сердца и в меньшей степени — в поджелудочной железе, почках, легких, плаценте и ухе. Каналы KCNQ2 и KCNQ3 широко представлены в мозге, особенно в большом количестве в гиппокампе.

Подсемейство Kv8. Каналы Kv8.1 (KCNV1) обнаружены только в нейронах ЦНС (Hugnot et al., 1996), а Kv8.2 (KCNV2) — только в кардиомиоцитах (Harrell et al., 2007). В мозге млекопитающих α -субъединицы Kv8.1-каналов экспрессируются в коре (в слоях II, IV и VI), гиппокампе (в пирамидальных клетках поля CA1 и CA4, в гранулярных клетках области зубчатой извилины) и в мозжечке (в гранулярных клетках и клетках Пуркинье). Первоначальные исследования показали, что в гетерологичной системе α -субъединицы Kv8.1-каналов препятствуют экспрессии каналов α Kv2 и α Kv3 в мембране ооцитов *Xenopus*. Это обусловлено ассоциацией N-концов каналов α Kv8.1 с каналами α Kv2 и α Kv3. Было высказано предположение о том, что роль α Kv8.1-каналов заключается в подавлении функции других K^+ -каналов. Последующие исследования подтвердили, что α -субъединицы

Kv8.1-каналов не образуют функциональных каналов, однако при коэкспрессии с каналами α Kv2 и α Kv3 модифицируют свойства последних (Patel et al., 1997; Salinas et al., 1997a). Двойное влияние α Kv8.1-каналов на α Kv2 и α Kv3 зависит от их молекулярных соотношений при трансфекции в культуральные клетки. Если каналов Kv8.1 меньше, чем Kv2.1, то инактивация токов замедляется, что наблюдается и в случае Kv2.2, но не Kv3.4-каналов. Если же каналов α Kv8.1 больше, чем α Kv2.1, α Kv2.2 и α Kv3.4, то выходящие K^+ -токи полностью ингибируются. Недавно был клонирован канал α Kv8.1 из мозга человека, аминокислотная последовательность которого на 95 % гомологична таковой у крысы и хомячка (Sano et al., 2002a). Мутации гена, кодирующего Kv8.1-канал, вызывают эпилепсию у человека (Ebihara et al., 2004).

Подсемейство Kv9. Подсемейство Kv9 включает в себя α -субъединицы Kv9.1—Kv9.3 (Harrell et al., 2007). Эти субъединицы не являются полноценными каналами, их функция заключается в модуляции свойств каналов α Kv2 и α Kv3, что возможно только при их совместной экспрессии (Patel et al., 1997; Salinas et al., 1997a). Следует отметить, что α -субъединицы каналов Kv2.1 и Kv9.3 могут образовывать функциональные гетеромультимерные каналы. При коэкспрессии α -субъединиц каналов Kv2.1 и Kv9.3 образуются каналы, различающиеся по кинетике тока. Показано, что α Kv9.3-каналы ускоряют активацию и замедляют деактивацию токов через Kv2.1-каналы. Гетеромультимерные Kv2.1/9.3-каналы в отличие от гомомерных Kv2.1 активируются в области потенциала покоя клеток. Обнаружено, что активность каналов Kv2.1/9.3 модулируется внутриклеточным АТФ; гипоксия обратимо блокирует эти гетеромультимерные каналы. Функциональные гетеротетрамерные каналы Kv2.1/9.3 (Kerschens-teiner et al., 2005) содержат три субъединицы α Kv2.1 и одну α Kv9.3, что отличает их от часто встречающихся симметричных структур (соотношение 2 : 2; см. рис. 1). Аминокислотные последовательности α -субъединицы Kv9.3-каналов обладают всеми свойствами потенциалзависимых K^+ -каналов, состоящих из шести трансмембранных сегментов (S1—S6); сегмент S4 содержит пять положительно заряженных аминокислот, а участок поры (H5 или P-участок) находится между сегментами S5 и S6. Гомология аминокислотных последовательностей α -субъединиц Kv2.1- и Kv9.3-каналов составляет 52.4 %.

Подсемейство Kv10 (подсемейство EAG — Ether-à-go-go Gene) в основном встречается в ЦНС. Тем не менее каналы подсемейства EAG обнаруживаются и в опухолевых клеточных линиях, где они способствуют пролиферации клеток (Meyer, Heinemann, 1998). EAG- K^+ -каналы были идентифицированы на основании наблюдения поведения мутантов *Drosophila*, у которых наркотизирование эфиром вызывало ритмические движения ног. Эфир влияет на каналы Kv10, участвующие в регуляции возбудимости нейронов. Были клонированы два члена подсемейства EAG мозга человека, которые обозначены как hEAG1 и hEAG2 (Occhiodoro et al., 1998; Ju, Wray, 2002). Аминокислотные последовательности α -субъединиц каналов hEAG1 и hEAG2 идентичны на 73 %, и разница между ними состоит только в 104 аминокислотах на С-конце канала. K^+ -токи через EAG-каналы не инактивируются. Активация токов зависит от значения поддерживаемого потенциала в диапазоне от -120 до -60 мВ. Каналы Kv10 слабо чувствительны к ТЭА (1—10 мМ), но блокируются терфенадином (10 нМ—10 мкМ) (Ju, Wray, 2002; Gessner et al., 2004).

Подсемейство Kv1.1. α -Субъединицы этих каналов отвечают за быстро активирующиеся выходящие токи (I_{Kr}). Канал Kv1.1 в кардиомиоцитах сердца человека был идентифицирован на основе свойств гомологичных каналов ERG (Ether-à-go-go-Related Gene) у *Drosophila* (Warmke, Ganetzky, 1994; Sanguinetti et al., 1995; Trudeau et al., 1995). Поэтому первоначально этот канал получил название HERG (Human ERG). HERG-каналы медленно активируются при деполяризации выше -50 мВ и очень быстро инактивируются. Инактивация HERG напоминает инактивацию С-типа у K^+ -каналов Shaker, однако скорость ее значительно выше. Таким образом, в отличие от Kv-каналов каналы HERG имеют биофизические характеристики входящего выпрямления. Входящее выпрямление — результат быстрой потенциалзависимой инактивации, уменьшающей проводимость при положительных потенциалах.

α -Субъединица HERG имеет самый длинный линкер между Р-участком и трансмембранным сегментом S5, который состоит из 43 аминокислот (Clarke et al., 2006); у других K^+ -каналов их 14—23. У Kv-каналов в Р-участке расположен кластер из 3 аминокислот GYG (Charman et al., 2001), определяющий селективность каналов, в то время как у HERG-каналов — кластер GFG (Lees-Miller et al., 2000). Кроме того, на С-конце HERG-каналов имеется высококонсервативный фрагмент (Cui et al., 2000), гомологичный домену, связывающему цГМФ и цАМФ у цАМФ-активируемых каналов (Wainger et al., 2001).

Нарушение транслокации каналов к мембране или мутации α -субъединиц HERG приводят к уменьшению тока через эти каналы (Welch, Brown, 1996; Zhou et al., 1998b). Селективные блокаторы каналов HERG (E-4031, ибутилид и сисаприд; табл. 2) предотвращают нарушение транслокации каналов к мембране. HERG-каналы блокируются также антиаритмиками III класса (клофелин, амиодарон, N-ацетилпрокаиамид и соталол), антигистаминными агентами (терфенадин) и противогрибковыми агентами (кетоконазол) (Tamargo et al., 2004; Gutman et al., 2005). Обнаружено 200 мутаций гена *KCNH2*, кодирующего каналы HERG, вызывающих синдром LQT2 (Anderson et al., 2006). Наиболее важные мутации — N470D (в сегменте S2), A561T/V (в сегменте S5) и G628S (в Р-участке). Экспрессия каналов, имеющих мутации A561V и G628S, не приводит к образованию функционально активных каналов в ооцитах *Xenopus*. В то же время мутация N470D вызывает появление активных каналов, однако токи через эти каналы имеют меньшую амплитуду и активируются при более отрицательных потенциалах.

Мутация N470D приводит к уменьшению токов через каналы HERG при 37°C (Zhou et al., 1999). Интересно, что при инкубации клеток при 27°C регистрировались K^+ -токи через HERG (Rajamani et al., 2002), что не совсем понятно, так как это каналы млекопитающих, и они должны полноценно функционировать только при адекватной физиологической температуре. Козэкспрессия HERG-каналов дикого типа и HERG с мутацией A561V сопровождалась уменьшением K^+ -токов (Kagan et al., 2000; Sasano et al., 2006; Donahue et al., 2007).

Таким образом, все мутации при LQT2-синдроме приводят к уменьшению токов через HERG-каналы. Степень уменьшения токов коррелирует со степенью продления ПД и тяжестью LQT-синдрома у пациентов. Увеличение длительности ПД может вызывать специфический тип аритмий, известных как torsades de pointes, которые могут приводить к фибрилляции желудочков и внезапной смер-

ти. В большинстве семей torsade de pointes инициируется физическим или эмоциональным стрессом и приводит к смертельным случаям, при которых дети умирают от страха или гнева. Пациенты с LQT-синдромом принимают ингибиторы β 1-адренорецепторов (пропранолол, эсмолол и атенолол). Внезапная смерть может быть также связана с антагонистами гистаминовых рецепторов H1 (терфенадин и астемизол), которые блокируют HERG-каналы (Crumb et al., 2006), вызывают LQT-синдром и torsade de pointes.

Обнаружены гомологи ERG-каналов у разных видов животных и в различных клетках, в том числе в микроглии, культуральных клетках линии GH3/B6 и др. (Zhou et al., 1998a; Schwarz, Bauer, 1999; Kodirov, Akbarali, 2000; Harrell et al., 2007). Биофизические характеристики этих каналов были проанализированы с помощью экспрессии каналов HERG (Snyders, Chaudhary, 1996; Zhou et al., 1998b; Tutor et al., 2006) и ERG-каналов крысы (Bauer et al., 1998) в ооцитах *Xenopus* и в клетках СНО. Показано, что характеристики K^+ -токов в гетерологичной системе отличаются от нативных I_{Kr} -токов, которые обусловлены каналами гетеромерной структуры, состоящей из α - и вспомогательной субъединицы (табл. 2). HERG-подобные токи обычно исследуют при высокой внеклеточной концентрации K^+ , ($[K^+]_o$), что приводит к увеличению амплитуды входящих K^+ -токов при гиперполяризации мембраны (Bauer et al., 1998; Kodirov et al., 2000; Etheridge et al., 2003). Выходящие HERG- K^+ -токи имеют характеристики входящего выпрямления при деполяризации мембраны, т. е. им свойственна быстрая инактивация С-типа (Sanguinetti et al., 1995; Smith et al., 1996; Spector et al., 1996). Исследование ERG-каналов крысы и мускариновых рецепторов M1 при их коэкспрессии в гетерологичной системе показало уменьшение токов при активации рецепторов M1 (Hirdes et al., 2004). При активации мускариновых рецепторов происходит активация фосфоинозитидной системы передачи сигнала и активация фосфолипазы C, что приводит к модуляции активности ERG-каналов.

Активность HERG-каналов модулируется также внутриклеточным PIP_2 (10 мкМ). Наблюдаются сдвиг порога активации K^+ -токов на -10 мВ, ускорение кинетики активации и замедление кинетики инактивации токов (Bian et al., 2001). Кинетика деактивации HERG- K^+ -токов ускоряется при низких значениях pH (Anumonwo et al., 1999). Идентифицированы специфические и неспецифические блокаторы HERG-каналов. Выходящие токи через HERG чувствительны к ряду фармакологических агентов, таких как флуокситин и циталолам (Witchel et al., 2002). Эти антидепрессанты дозозависимо блокируют K^+ -токи (50%-ный ингибирующий эффект наблюдается при 1.5 и 3 мкМ), но их влияние не зависит от значения мембранного потенциала. Общепризнанным селективным блокатором каналов HERG является соединение E4031, действие которого зависит от состояния канала. E4031 блокирует преимущественно открытый канал (Witchel et al., 2002).

Подсемейство Kv1.2. Идентифицированы три представителя этих каналов (подсемейство ELK — EAG-like) — Kv12.1—Kv12.3 (Warmke, Ganetzky, 1994) (см. табл. 2). Каналы Kv12.2 (ELK2) широко экспрессированы в мозге. Биофизические свойства Kv12.2 были проанализированы в астроцитах мозга человека (Vecchietti et al., 2002). Обнаружено, что эти K^+ -токи нечувствительны к известным блокаторам HERG-каналов, но их подавляет Cs^+ (50%-ное ингибирование при 0.7 мМ Cs^+ при мембранном потенциале -120 мВ). Каналы, гомологичные

Kv12.2, клонированы у человека, крысы и мыши и получили названия HELK2, RELK2 и MELK2 соответственно (Engeland et al., 1998; Trudeau et al., 1999; Vecchetti et al., 2002). K^+ -токи через Kv12-каналы обычно исследуют при высокой $[K^+]_o$.

Вспомогательные субъединицы потенциалзависимых K^+ -каналов

Подсемейство $Kv\beta$. Существуют четыре изоформы цитоплазматических β -субъединиц Kv -каналов ($Kv\beta$) — $Kv\beta 1$ — $Kv\beta 4$ (Heinemann et al., 1996; Trimmer, 1998; Harrell et al., 2007). $Kv\beta 1$ и $Kv\beta 2$ имеют сплайс-варианты — $Kv\beta 1.1$ — $Kv\beta 1.4$ и $Kv\beta 2.1$ и $Kv\beta 2.2$ (Thorneloe et al., 2001). Сборка β -субъединиц у млекопитающих происходит в эндоплазматическом ретикулуме, затем они связываются с α -субъединицами, и остаются вместе как постоянный комплекс (Shi et al., 1996). β -Субъединицы, как и мембранные α -субъединицы, являются симметричными гетеромерами оксидоредуктазных белков (Gulbis et al., 2000). Взаимосвязь $Kv\beta 1$ и $Kv\beta 2$ с α -субъединицей $Kv4$ -каналов осуществляется посредством С-конца α -субъединицы. Это приводит к увеличению уровня экспрессии α -субъединицы в мембране и увеличению плотности токов (Yang et al., 2001). Взаимодействие $Kv\beta 1.2$ с α -субъединицей канала $Kv4.2$ определяет чувствительность последних к O_2 при гипоксии (Perez-Garcia et al., 1999).

Показано, что цитоплазматический N-концевой домен тетрамеризации T1 (130 аминокислот) α -субъединицы способствует сборке α -субъединиц и их взаимосвязи с β -субъединицами (Sewing et al., 1996; Kreusch et al., 1998). Тетрамеры домена T1 образуют длинную (около 2 мкм), узкую воротную структуру, являющуюся внутренней частью ионпроводящего пути. Удаление домена T1 предотвращает ассоциацию α - и β -субъединиц. Обнаружено, что $\beta 1$ -субъединицы модулируют характеристики инактивации некоторых каналов подсемейства $Kv1$ (Zagotta et al., 1990; Rettig et al., 1994; Hille, 2001). Так, коэкспрессия α -субъединицы $Kv1.1$ -каналов и $\beta 1$ -субъединицы в ооцитах *Xenopus* приводит к значительному ускорению кинетики инактивации K^+ -токов (Rettig et al., 1994). Таким образом, если α -субъединица не имеет своего инактивационного пептида, инактивация, вызванная β -субъединицей, показывает ассоциацию α -субъединицы с β -субъединицей (Rettig et al., 1994).

Домен T1 α -субъединицы каналов не участвует прямо в процессе инактивации, но обеспечивает определенную локализацию β -субъединицы. Аминокислотная последовательность фрагмента домена T1, взаимодействующего с β -субъединицами, гомологична внутри отдельных подсемейств K^+ -каналов, но не между K^+ -каналами разных подсемейств. Поэтому субъединицы $Kv\beta 1$ и $Kv\beta 2$ взаимодействуют только с α -субъединицами каналов $Kv1$, но не $Kv2$ (Nakahira et al., 1996). Показано, что 4 домена T1 и 4 β -субъединицы образуют октамерный комплекс $T1_4\beta_4$, центр которого положительно заряжен и имеет отверстие около 0.4 мкм, что недостаточно для пропускания ионов ТЭА (Gulbis et al., 2000).

Мутации положительно заряженных аминокислот, обуславливающих основные свойства инактивационного пептида N-конца α -субъединицы каналов, влияют на кинетику инактивации токов (Murrell-Lagnado, Aldrich, 1993). Фрагмент между доменом T1 и первым трансмемб-

ранным сегментом (T1—S1) α -субъединицы содержит несколько отрицательно заряженных аминокислот (Gulbis et al., 2000). Мутации этих аминокислот также влияют на скорость инактивации и восстановления каналов из инактивированного состояния (Heinemann et al., 1996). Установлено также, что удаление домена T1 α -субъединицы не влияет на проводимость одиночного канала (Kobertz, Miller, 1999). Полагают, что тетрамеры доменов T1 образуют «платформу» для четырех β -субъединиц (Gulbis et al., 2000; Hille, 2001).

Обнаружено, что порообразующие α -субъединицы K^+ -каналов задержанного выпрямления при ассоциации с β -субъединицами могут быть преобразованы в быстрые каналы А-типа. Это свидетельствует о том, что α - и β -субъединицы K^+ -каналов задержанного выпрямления в нативных клетках образуют единый комплекс (Heinemann et al., 1995; Majumder et al., 1995; Fink et al., 1996).

Подсемейство белков *minK* (minimal K^+ channel peptide), состоящих из одного трансмембранного сегмента, кодирует ген *KCNE1* (Harrell et al., 2007). *KCNE1* (130 аминокислот) соединяется с α -субъединицей канала $Kv7.1$ и формирует медленно активирующийся K^+ -ток задержанного выпрямления (I_{Ks}) в кардиомиоцитах млекопитающих. При ассоциации *KCNE1* с каналами $Kv7.1$ чувствительность последних к изменениям объема клетки уменьшается (Grunnet et al., 2003a). *KCNE1* может рассматриваться как β -субъединица каналов $Kv7.1$ и $Kv2.1$ (Gordon et al., 2006). Все известные мутации каналов *minK* приводят к существенному уменьшению K^+ -токов, продлению ПД в клетках сердца и увеличению интервала QT на электрокардиограмме (LQT1-синдром). Мутация L51H в канале *minK* также приводит к LQT5-синдрому (Krumer et al., 2004).

Каналы *KCNQ1* и *minK* экспрессированы не только в сердце, но и в сосудистой полоске (*stria vascularis*) внутреннего уха. Это объясняет то, что пациенты с рецессивными мутациями в *KCNQ1* страдают от врожденной глухоты (синдром JLN1 — Jervall-Lange-Nielsen). У этих больных были обнаружены дефекты в области С-конца канала *KCNQ1*. Почему рецессивные мутации в каналах *KCNQ1* и *minK* приводят к глухоте? Каналы *KCNQ1* локализованы в маргинальных клетках сосудистой полоски, которые секретируют эндолимфу внутреннего уха. Эндолимфа представляет собой жидкость, богатую K^+ , омывающую стереоцилии волосковых клеток. Высокая концентрация K^+ в эндолимфе необходима для функционирования волосковых клеток. Можно предположить, что отсутствие каналов *KCNQ1* и *minK* может приводить к нарушению секреции K^+ и дегенерации волосковых клеток.

Подсемейство *MiRP*. Гены *KCNE2*—*KCNE5* кодируют подсемейство вспомогательных *MiRP*-белков (*minK-related peptide*), которые также состоят из одного трансмембранного сегмента (Hille, 2001). Вспомогательная субъединица *KCNE2* (*MiRP1*), взаимодействуя с $Kv11.1$ (*HERG*), кодирует быстро активирующийся K^+ -ток (I_{Kr}) в миоцитах сердца человека (Abbott et al., 1999). Коэкспрессия каналов *KCNE2* и $Kv11.1$ приводит к смещению мембранного потенциала до 10 мВ, при этом каналы активируются на 50 %. Кроме того, ускоряется процесс деактивации токов и уменьшается проводимость одиночных каналов. Ассоциация *KCNE2* с $Kv11.1$ определяет чувствительность K^+ -токов *HERG* к фармакологическим агентам и изменению внеклеточной концентрации K^+ . Мутации гена *KCNE2* приводят к синдрому LQT6 (Ashcroft, 2000).

В эпителиальных клетках вспомогательная субъединица MiRP2 (KCNE3) взаимодействует с α -субъединицей канала Kv7.1 (Schroeder et al., 2000). При взаимодействии вспомогательной субъединицы KCNE4 (MiRP3) с каналами Kv1.1 и Kv1.3 происходит уменьшение K^+ -токов (Grunnet et al., 2003b). Белок MiRP3 экспрессирован во многих органах, в меньшей степени в мозге и сердце.

Подсемейство KChAP. Цитоплазматическая вспомогательная субъединица KChAP (K^+ channel-associated protein) также взаимодействует с α -субъединицами потенциалзависимых K^+ -каналов (Kuryshv et al., 2000). В частности, KChAP взаимодействует с представителями подсемейств Shaker (Kv1.3—Kv1.5), Shab (только Kv2.1) и Shal (Kv4.3). При коэкспрессии субъединицы KChAP с каналами Kv1.3, Kv2.1 или Kv4.3 увеличивается амплитуда K^+ -токов. В то же время при коэкспрессии KChAP с α -субъединицами Kv1.4 или Kv1.5 амплитуды токов не изменялись. Существуют данные об экспрессии вспомогательных субъединиц KChAP в кардиомиоцитах млекопитающих, однако исследования в этом направлении находятся на начальной стадии.

Подсемейство KChIP (вспомогательных субъединиц) включает в себя четыре изоформы — KChIP1—KChIP4 (K^+ channel-interacting protein). Субъединица KChIP2 (Harrell et al., 2007) имеет сплайс-варианты KChIP2.1 и KChIP2.2. Показано, что взаимодействие KChIP с α -субъединицами K^+ -каналов модулирует свойства калиевых каналов А-типа (Rosati et al., 2003). При взаимодействии KChIP с α -субъединицами каналов Kv4 увеличивается уровень экспрессии этих α -субъединиц в мембране, замедляется процесс инактивации канала и ускоряется восстановление каналов из инактивированного состояния (Liss et al., 2001). С помощью электронной микроскопии при разрешении 21 Å было получено прямое доказательство взаимосвязи KChIP2 с α -субъединицами каналов Kv4.2 (Kim et al., 2004). Ранее было показано, что N-концевой домен α -субъединицы Kv4.2 играет ключевую роль во взаимодействии с KChIP2.2 (Bähring et al., 2001). В присутствии KChIP3 протеинкиназа А фосфорилирует α -субъединицу каналов Kv4.2 и модулирует свойства K^+ -токов А-типа (Schrader et al., 2002). Вспомогательная субъединица KChIP3 взаимодействует и с α -субъединицей каналов Kv4.3 и играет ключевую роль в пейсмейкерной активности дофаминергических нейронов черной субстанции мозга, поражение которой приводит к болезни Паркинсона. Показана корреляция между количеством активных каналов Kv4.3 и частотой спайков в этих пейсмейкерных нейронах. Такая корреляция существует и для мРНК длинных сплайс-вариантов Kv4.3 и KChIP3-субъединиц, соответственно Kv4.3L (long splice variant) и KChIP3.1 (Liss et al., 2001).

Фрекуенин. Фрекуенин (NCS — neuronal calcium sensor), Ca^{2+} -чувствительный белок, также модулирует функции α -субъединиц каналов Kv4.2 (Nakamura et al., 2001a). При этом внутриклеточный Ca^{2+} необходим для взаимодействия фрекуенина с K^+ -каналами типа Shal. Белки NCS-1 идентифицированы в аппарате Гольджи и в плазматической мембране (O'Callaghan et al., 2003); взаимодействуют с N-концевым доменом α -субъединицы канала Kv4. Колокализация α -субъединицы Kv4.2 и фрекуенина показана в гиппокампе (Nakamura et al., 2001b). Выявлено увеличение K^+ -токов и замедление инактивации канала при коэкспрессии α -субъединицы каналов Kv4.2 и фрекуенина в гетерологической системе. Увеличение K^+ -токов частично коррелировало с повышением уровня

экспрессии α -субъединицы Kv4.2-каналов в плазматической мембране. Коэкспрессия α -субъединицы Kv4.3 и фрекуенина также приводит к увеличению K^+ -токов и замедлению кинетики инактивации. В случае α -субъединиц канала Kv4.1 эти параметры существенно не меняются (Nakamura et al., 2001b). Экспрессия NCS-1 показана и в миокарде млекопитающих; существуют также данные о взаимосвязи между белками NCS-1 и α -субъединицами каналов Kv4.3 (Guo et al., 2002; Ren et al., 2003).

Заключение

Потенциалзависимые K^+ -каналы идентифицированы в клетках практически всех типов. Анализ данных литературы свидетельствует о существенном прогрессе в понимании структурно-функциональной организации порообразующих и вспомогательных субъединиц Kv-каналов. Установлено, что разнообразные вспомогательные субъединицы модулируют экспрессию, биофизические и фармакологические характеристики порообразующих субъединиц каналов Kv. В последнее время показано, что мутации генов, кодирующих субъединицы Kv, нарушающие структурно-функциональную организацию каналов, приводят к ряду тяжелых наследственных заболеваний человека, таких как эпизодическая атаксия, синдром LQT и эпилепсия. Так, первый представитель подсемейства каналов KCNQ, KCNQ1, был идентифицирован в связи с обнаружением факта, что мутации этого гена вызывают наиболее часто встречающуюся форму LQT-синдрома у человека (LQT1). Это явилось примером того, как генетический анализ заболевания человека привел к молекулярной идентификации нового ионного канала. В настоящее время практически каждый месяц клонируются новые гены, связанные с различными наследственными нарушениями функционирования ионных каналов. И параллельно с существенным прогрессом в понимании структуры и функций ионных каналов стремительно растет число генетических заболеваний, обусловленных их дисфункцией. Использование комплекса новейших биофизических и молекулярно-биологических методов позволяет приблизиться к пониманию патогенеза этих заболеваний.

Список литературы

- Иношкин А. Н. 2003. Тиролиберин блокирует калиевый А-ток в нейронах дыхательного центра у взрослых крыс *in vitro*. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 89 (12) : 1560—1568.
- Кодиров С. А., Журавлев В. Л., Сафонова Т. А., Мельников К. Н., Вислобоков А. И. 2004. Ионные каналы в кардиомиоцитах млекопитающих. Обз. клин. фармакол. лек. тер. 3 (4) : 27—41.
- Крутецкая З. И., Лебедев О. Е. 1998. Роль тирозинового фосфорилирования в регуляции активности ионных каналов клеточных мембран. СПб.: Изд-во Айю. 244 с.
- Крутецкая З. И., Лебедев О. Е. 2000. Структурно-функциональная организация сигнальных систем в клетках. Цитология. 42 (9) : 844—874.
- Крутецкая З. И., Лебедев О. Е., Курилова Л. С. 2003. Механизмы внутриклеточной сигнализации. СПб.: Изд-во СПбГУ. 208 с.
- Крутецкая З. И., Лонский А. В. 1994. Биофизика мембран. СПб.: Изд-во СПбГУ. 288 с.
- Abbot G. W., Sesti F., Splawski I., Buck M. E., Lehmann M. H., Timothy K. W., Keating M. T., Goldstein S. A. 1999. MiRP1 forms

I_{Kr} potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell*. 97 : 175—187.

Abitbol I., Peretz A., Lerche C., Busch A. E., Attali B. 1999. Stilbenes and fenamates rescue the loss of I_{KS} channel function induced by an LQT5 mutation and other I_{KS} mutants. *EMBO J.* 18 : 4137—4148.

Adelman J. P., Bond C. T., Pessia M., Maylie J. 1995. Episodic ataxia results from voltage-dependent potassium channels with altered functions. *Neuron*. 15 : 1449—1454.

Aldrich R. W., Jr., Getting P. A., Thompson S. H. 1979a. Inactivation of delayed outward current in molluscan neurone somata. *J. Physiol.* 291 : 507—530.

Aldrich R. W., Jr., Getting P. A., Thompson S. H. 1979b. Mechanism of frequency-dependent broadening of molluscan neurone soma spikes. *J. Physiol.* 291 : 531—544.

Amberg G. C., Koh S. D., Hatton W. J., Murray K. J., Monaghan K., Horowitz B., Sanders K. M. 2002. Contribution of Kv4 channels toward the A-type potassium current in murine colonic myocytes. *J. Physiol.* 544 : 403—415.

Anderson C. L., Delisle B. P., Anson B. D., Kilby J. A., Will M. L., Tester D. J., Gong Q., Zhou Z., Ackerman M. J., January C. T. 2006. Most LQT2 mutations reduce Kv11.1 (hERG) current by a class 2 (trafficking-deficient) mechanism. *Circulation*. 113 : 365—373.

Anumonwo J. M., Horta J., Delmar M., Taffet S. M., Jalife J. 1999. Proton and zinc effects on HERG currents. *Biophys. J.* 77 : 282—298.

Ashcroft F. M. 2000. Ion channels and disease. San Diego, California: Acad. Press. 481 p.

Bahringer R., Dannenberg J., Peters H. C., Leicher T., Pongs O., Isbrandt D. 2001. Conserved Kv4 N-terminal domain critical for effects of Kv channel-interacting protein 2.2 on channel expression and gating. *J. Biol. Chem.* 276 : 23 888—23 894.

Bal R., Janahmadi M., Green G. G., Sanders D. J. 2000. Effect of calcium and calcium channel blockers on transient outward current of F76 and D1 neuronal soma membranes in the subesophageal ganglia of *Helix aspersa*. *J. Membr. Biol.* 173 : 179—185.

Baldwin T. J., Tsaour M. L., Lopez G. A., Jan Y. N., Jan L. Y. 1991. Characterization of a mammalian cDNA for an inactivating voltage-sensitive K^+ channel. *Neuron*. 7 : 471—483.

Bardien-Kruger S., Wulff H., Arieff Z., Brink P., Chandy K. G., Corfield V. 2002. Characterization of the human voltage-gated potassium channel gene for inherited cardiac disorders, its exclusion as a cause of progressive familial heart block I (PFHBI). *Eur. J. Hum. Genet.* 10 : 36—43.

Barry D. M., Trimmer J. S., Merlie J. P., Nerbonne J. M. 1995. Differential expression of voltage-gated K^+ channel subunits in adult rat heart. Relation to functional K^+ channels? *Circ. Res.* 77 : 361—369.

Bauer C. K., Engeland B., Wulfsen I., Ludwig J., Pongs O., Schwarz J. R. 1998. RERG is a molecular correlate of the inward-rectifying K^+ current in clonal rat pituitary cells. *Receptors Channels*. 6 : 19—29.

Baukrowitz T., Yellen G. 1995. Modulation of K^+ current by frequency and external $[K^+]$: a tale of two inactivation mechanisms. *Neuron*. 15 : 951—960.

Becchetti A., De Fusco M., Crociani O., Cherubini A., Restano-Cassulini R., Lecchi M., Masi A., Arcangeli A., Casari G., Wanke E. 2002. The functional properties of the human ether-a-go-go-like (HELG2) K^+ channel. *Eur. J. Neurosci.* 16 : 415—428.

Bekele-Arcuri Z., Matos M. F., Manganas L., Strassle B. W., Monaghan M. M., Rhodes K. J., Trimmer J. S. 1996. Generation and characterization of subtype-specific monoclonal antibodies to K^+ channel alpha- and beta-subunit polypeptides. *Neuropharmacology*. 35 : 851—865.

Bett G. C. L., Rasmusson R. L. 2008. Modification of K^+ channel-drug interactions by ancillary subunits. *J. Physiol.* 586.4 : 929—950.

Bian J., Cui J., McDonald T. V. 2001. HERG K^+ channel activity is regulated by changes in phosphatidyl inositol 4,5-bisphosphate. *Circ. Res.* 89 : 1168—1176.

Biervert C., Schroeder B. C., Kubisch C., Berkovic S. F., Propping P., Jentsch T. J., Steinlein O. K. 1998. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science*. 279 : 403—406.

Borlak J., Thum T. 2003. Hallmarks of ion channel gene expression in end-stage heart failure. *FASEB J.* 17 : 1592—1608.

Bossy-Wetzel E., Talantova M. V., Lee W. D., Scholzke M. N., Harrop A., Mathews E., Gotz T., Han J., Ellisman M. H., Perkins G. A., Lipton S. A. 2004. Crosstalk between nitric oxide and zinc pathways to neuronal cell death involving mitochondrial dysfunction and p38-activated K^+ channels. *Neuron*. 41 : 351—365.

Brahmajothi M. V., Campbell D. L., Rasmusson R. L., Morales M. J., Trimmer J. S., Nerbonne J. M., Strauss H. C. 1999. Distinct transient outward potassium current (I_{to}) phenotypes and distribution of fast-inactivating potassium channel alpha subunits in ferret left ventricular myocytes. *J. Gen. Physiol.* 113 : 581—600.

Brahmajothi M. V., Morales M. J., Liu S., Rasmusson R. L., Campbell D. L., Strauss H. C. 1996. *In situ* hybridization reveals extensive diversity of K^+ channel mRNA in isolated ferret cardiac myocytes. *Circ. Res.* 78 : 1083—1089.

Bretschneider F., Wrisch A., Lehmann-Horn F., Grissmer S. 1999. Expression in mammalian cells and electrophysiological characterization of two mutant Kv1.1 channels causing episodic ataxia type 1 (EA-1). *Eur. J. Neurosci.* 11 : 2403—2412.

Brink P. A., Crotti L., Corfield V., Goosen A., Durrheim G., Hedley P., Heradien M., Geldenhuys G., Vanoli E., Bacchini S., Spazzolini C., Lundquist A. L., Roden D. M., George A. L., Jr., Schwartz P. J. 2005. Phenotypic variability and unusual clinical severity of congenital long-QT syndrome in a founder population. *Circulation*. 112 : 2602—2610.

Brunner M., Kodirov S. A., Mitchell G. F., Buckett P. D., Shibata K., Folco E. J., Baker L., Salama G., Chan D. P., Zhou J., Koren G. 2003. *In vivo* gene transfer of Kv1.5 normalizes action potential duration and shortens QT interval in mice with long QT phenotype. *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 285 : H194—H203.

Butler A., Wei A. G., Baker K., Salkoff L. 1989. A family of putative potassium channel genes in *Drosophila*. *Science*. 243 : 943—947.

Castellano A., Chiara M. D., Mellstrom B., Molina A., Monje F., Naranjo J. R., Lopez-Barneo J. 1997. Identification and functional characterization of a K^+ channel alpha-subunit with regulatory properties specific to brain. *J. Neurosci.* 17 : 4652—4661.

Chandy K. G., Cahalan M. D., Pennington M., Norton R. S., Wulff H., Gutman G. A. 2001. Potassium channels in T lymphocytes: toxins to therapeutic immunosuppressants. *Toxicol.* 39 : 1269—1276.

Chapman M. L., Krovetz H. S., VanDongen A. M. 2001. GYGD pore motifs in neighbouring potassium channel subunits interact to determine ion selectivity. *J. Physiol.* 530 : 21—33.

Choi K. L., Aldrich R. W., Yellen G. 1991. Tetraethylammonium blockade distinguishes two inactivation mechanisms in voltage-activated K^+ channels. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 88 : 5092—5095.

Clarke C. E., Hill A. P., Zhao J., Kondo M., Subbiah R. N., Campbell T. J., Vandenberg J. I. 2006. Effect of SSP {alpha}-helix charge mutants on inactivation of hERG K^+ channels. *J. Physiol.* 573 : 291—304.

Connor J. A., Stevens C. F. 1971. Voltage clamp studies of a transient outward membrane current in gastropod neural somata. *J. Physiol.* 213 : 21—30.

Crumb W., Llorca P. M., Lancon C., Thomas G. P., Garay R. P., Hameg A. 2006. Effects of cyamemazine on hERG, INa, ICa, Ito, Isus and IK1 channel currents, and on the QTc interval in guinea pigs. *Eur. J. Pharmacol.* 532 : 270—278.

Cui J., Melman Y., Palma E., Fishman G. I., McDonald T. V. 2000. Cyclic AMP regulates the HERG K^+ channel by dual pathways. *Curr. Biol.* 10 : 671—674.

Diochot S., Schweitz H., Beress L., Lazdunski M. 1998. Sea anemone peptides with a specific blocking activity against the fast inactivating potassium channel Kv3.4. *J. Biol. Chem.* 273 : 6744—6749.

- Dixon J. E., McKinnon D. 1994. Quantitative analysis of potassium channel mRNA expression in atrial and ventricular muscle of rats. *Circ. Res.* 75 : 252—260.
- Dixon J. E., Shi W., Wang H. S., McDonald C., Yu H., Wymore R. S., Cohen I. S., McKinnon D. 1996. Role of the Kv4.3 K⁺ channel in ventricular muscle. A molecular correlate for the transient outward current. *Circ. Res.* 79 : 659—668.
- Donahue J. K., Sasano T., Kelemen K. 2007. Gene therapy approaches to ventricular tachyarrhythmias. *J. Electrocardiol.* 40 : S187—S191.
- Ebihara M., Ohba H., Kikuchi M., Yoshikawa T. 2004. Structural characterization and promoter analysis of human potassium channel Kv8.1 (KCNV1) gene. *Gene.* 325 : 89—96.
- Engelard B., Neu A., Ludwig J., Roeper J., Pongs O. 1998. Cloning and functional expression of rat ether-a-go-go-like K⁺ channel genes. *J. Physiol.* 513 : 647—654.
- Etheridge S. P., Compton S. J., Tristani-Firouzi M., Mason J. W. 2003. A new oral therapy for long QT syndrome: long-term oral potassium improves repolarization in patients with HERG mutations. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 42 : 1777—1782.
- Fernandez F. R., Mehaffey W. H., Molineux M. L., Turner R. W. 2005. High-threshold K⁺ current increases gain by offsetting a frequency-dependent increase in low-threshold K⁺ current. *J. Neurosci.* 25 : 363—371.
- Fink M., Duprat F., Lesage F., Heurteaux C., Romey G., Barhanin J., Lazdunski M. 1996. A new K⁺ channel beta subunit to specifically enhance Kv2.2 (CDRK) expression. *J. Biol. Chem.* 271 : 26 341—26 348.
- Fiset C., Clark R. B., Larsen T. S., Giles W. R. 1997. A rapidly activating sustained K⁺ current modulates repolarization and excitation-contraction coupling in adult mouse ventricle. *J. Physiol.* 504 : 557—563.
- Franqueza L., Longobardo M., Vicente J., Delpon E., Tamkun M. M., Tamargo J., Snyders D. J., Valenzuela C. 1997. Molecular determinants of stereo selective bupivacaine block of hKv1.5 channels. *Circ. Res.* 81 : 1053—1064.
- Franqueza L., Valenzuela C., Eck J., Tamkun M. M., Tamargo J., Snyders D. J. 1999. Functional expression of an inactivating potassium channel (Kv4.3) in a mammalian cell line. *Cardiovasc. Res.* 41 : 212—219.
- Frech G. C., VanDongen A. M., Schuster G., Brown A. M., Joho R. H. 1989. A novel potassium channel with delayed rectifier properties isolated from rat brain by expression cloning. *Nature.* 340 : 642—645.
- Frey B. W., Lynch F. T., Kinsella J. M., Horowitz B., Sanders K. M., Carl A. 2000. Blocking of cloned and native delayed rectifier K⁺ channels from visceral smooth muscles by phencyclidine. *Neurogastroenterol. Motil.* 12 : 509—516.
- Furukawa Y. 1995. Accumulation of inactivation in a cloned transient K⁺ channel (AKv1.1a) of *Aplysia*. *J. Neurophysiol.* 74 : 1248—1257.
- Gessner G., Zacharias M., Bechstedt S., Schonherr R., Heinemann S. H. 2004. Molecular determinants for high-affinity block of human EAG potassium channels by antiarrhythmic agents. *Mol. Pharmacol.* 65 : 1120—1129.
- Glazebrook P. A., Ramirez A. N., Schild J. H., Shieh C.-C., Doan T., Wible B. A., Kunze D. L. 2002. Potassium channels Kv1.1, Kv1.2 and Kv1.6 influence excitability of rat visceral sensory neurons. *J. Physiol.* 541 : 467—482.
- Gordon E., Roepke T. K., Abbott G. W. 2006. Endogenous KCNE subunits govern Kv2.1 K⁺ channel activation kinetics in *Xenopus* oocyte studies. *Biophys. J.* 90 : 1223—1231.
- Grissmer S., Cahalan M. 1989. TEA prevents inactivation while blocking open K⁺ channels in human T lymphocytes. *Biophys. J.* 55 : 203—206.
- Grissmer S., Nguyen A. N., Aiyar J., Hanson D. C., Mather R. J., Gutman G. A., Karmilowicz M. J., Auperin D. D., Chandy K. G. 1994. Pharmacological characterization of five cloned voltage-gated K⁺ channels, types Kv1.1, 1.2, 1.3, 1.5 and 3.1, stably expressed in mammalian cell lines. *Mol. Pharmacol.* 45 : 1227—1234.
- Grunnet M., Jespersen T., MacAulay N., Jorgensen N. K., Schmitt N., Pongs O., Olesen S.-P., Klaerke D. A. 2003a. KCNQ1 channels sense small changes in cell volume. *J. Physiol.* 549 : 419—427.
- Grunnet M., Rasmussen H. B., Hay-Schmidt A., Rosenstjerne M., Klaerke D. A., Olesen S. P., Jespersen T. 2003b. KCNE4 is an inhibitory subunit to Kv1.1 and Kv1.3 potassium channels. *Biophys. J.* 85 : 1525—1537.
- Grupe A., Schroter K. H., Ruppertsberg J. P., Stocker M., Drees T., Beckh S., Pongs O. 1990. Cloning and expression of a human voltage-gated potassium channel: a novel member of the RCK potassium channel family. *EMBO J.* 9 : 1749—1756.
- Gulbis J. M., Zhou M., Mann S., MacKinnon R. 2000. Structure of the cytoplasmic beta subunit-T1 assembly of voltage-dependent K⁺ channels. *Science.* 289 : 123—127.
- Guo W., Malin S. A., Johns D. C., Jeromin A., Nerbonne J. M. 2002. Modulation of Kv4-encoded K⁺ currents in the mammalian myocardium by neuronal calcium sensor-1. *J. Biol. Chem.* 277 : 26 436—26 443.
- Gutman G. A., Chandy K. G., Adelman J. P., Aiyar J., Bayliss D. A., Clapham D. E., Covarrubias M., Desir G. V., Furuich K., Ganetzky B., Garcia M. L., Grissmer S., Jan L. Y., Karschin A., Kim D., Kuperschmidt S., Kurachi Y., Lazdunski M., Lesage F., Lester H. A., McKinnon D., Nichols C. G., O'Kelly I., Robbins J., Robertson G. A., Rudy B., Sanguinetti M., Seino S., Stuehmer W., Tamkun, M. M., Vandenberg C. A., Wei A., Wulff H., Wymore R. S. 2003. International Union of Pharmacology. XLI. Compendium of voltage-gated ion channels: potassium channels. *Pharmacol. Rev.* 55 : 583—586.
- Gutman G. A., Chandy K. G., Grissmer S., Lazdunski M., McKinnon D., Pardo L. A., Robertson G. A., Rudy B., Sanguinetti M. C., Stuehmer W., Wang X. 2005. International union of pharmacology. LIII. Nomenclature and Molecular Relationships of voltage-gated potassium channels. *Pharmacol. Rev.* 57 : 473—508.
- Hadley J. K., Noda M., Selyanko A. A., Wood I. C., Abogadie F. C., Brown D. A. 2000. Differential tetraethylammonium sensitivity of KCNQ1-4 potassium channels. *Br. J. Pharmacol.* 129 : 413—415.
- Harrell M. D., Harbi S., Hoffman J. F., Zavadil J., Coetzee W. A. 2007. Large-scale analysis of ion channel gene expression in the mouse heart during perinatal development. *Physiol. Genomics.* 28 : 273—283.
- Heginbotham L., Lu Z., Abramson T., MacKinnon R. 1994. Mutations in the K⁺ channel signature sequence. *Biophys. J.* 66 : 1061—1067.
- Heinemann S. H., Rettig J., Graack H. R., Pongs O. 1996. Functional characterization of Kv channel beta-subunits from rat brain. *J. Physiol.* 493 : 625—633.
- Heinemann S. H., Rettig J., Wunder F., Pongs O. 1995. Molecular and functional characterization of a rat brain Kv beta 3 potassium channel subunit. *FEBS Lett.* 377 : 383—389.
- Herson P. S., Virk M., Rustay N. R., Bond C. T., Crabbe J. C., Adelman J. P., Maylie J. 2003. A mouse model of episodic ataxia type-1. *Nat. Neurosci.* 6 : 378—383.
- Hille B. 2001. Ion channels of excitable membranes. 3rd Ed. Sunderland, USA: Sinauer Associates Inc. 725 p.
- Hirides W., Horowitz L. F., Hille B. 2004. Muscarinic modulation of erg potassium current. *J. Physiol.* 559 : 67—84.
- Hodgkin A. L., Huxley A. F. 1952. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol.* 116 : 449—472.
- Hoshi T., Zagotta W. N., Aldrich R. W. 1990. Biophysical and molecular mechanisms of *Shaker* potassium channel inactivation. *Science.* 250 : 533—538.
- Hugnot J. P., Salinas M., Lesage F., Guillemare E., de Weille J., Heurteaux C., Mattei M. G., Lazdunski M. 1996. Kv8.1, a new neuronal potassium channel subunit with specific inhibitory properties towards *Shab* and *Shaw* channels. *EMBO J.* 15 : 3322—3331.
- Jan L. Y., Jan Y. N. 1997. Cloned potassium channels from eukaryotes and prokaryotes. *Annu. Rev. Neurosci.* 20 : 91—123.
- Ju M., Wray D. 2002. Molecular identification and characterization of the human eag2 potassium channel. *FEBS Lett.* 524 : 204—210.

- Kagan A., Yu Z., Fishman G. I., McDonald T. V. 2000. The dominant negative LQT2 mutation A561V reduces wild-type HERG expression. *J. Biol. Chem.* 275 : 11 241—11 248.
- Kang J., Chen X. L., Rampe D. 2001. The antipsychotic drugs sertindole and pimozide block $erg3$, a human brain K^+ channel. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 286 : 499—504.
- Kerschensteiner D., Soto F., Stocker M. 2005. Fluorescence measurements reveal stoichiometry of K^+ channels formed by modulatory and delayed rectifier $\{\alpha\}$ -subunits. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 102 : 6160—6165.
- Kharkovets T., Dedek K., Maier H., Schweizer M., Khimich D., Nouvian R., Vardanyan V., Leuwer R., Moser T., Jentsch T. J. 2006. Mice with altered KCNQ4 K^+ channels implicate sensory outer hair cells in human progressive deafness. *EMBO J.* 25 : 642—652.
- Kim L. A., Furst J., Gutierrez D., Butler M. H., Xu S., Goldstein S. A., Grigorieff N. 2004. Three-dimensional structure of I_{to} ; Kv4.2-KChIP2 ion channels by electron microscopy at 21 Å resolution. *Neuron.* 41 : 513—519.
- Klemic K. G., Shieh C. C., Kirsch G. E., Jones S. W. 1998. Inactivation of Kv2.1 potassium channels. *Biophys. J.* 74 : 1779—1789.
- Kobertz W. R., Miller C. 1999. K^+ channels lacking the 'tetramerization' domain: implications for pore structure. *Nat. Struct. Biol.* 6 : 1122—1125.
- Kodirov S. A., Akbarali H. I. 2000. The human ether-a-go-go related gene (HERG)-like potassium channel in rabbit colonic smooth muscle cells: a potential target for the actions of cisapride. *Gastroenterology.* 118 : 5434.
- Kodirov S. A., Brunner M., Busconi L., Koren G. 2003. Long-term restitution of 4-aminopyridine-sensitive currents in Kv1DN ventricular myocytes using adeno-associated virus-mediated delivery of Kv1.5. *FEBS Lett.* 550 : 74—78.
- Kodirov S. A., Brunner M., Koren G. 2002. 4-aminopyridine-sensitive current downregulation and its rescue by an *in vivo* Kv1.5 adenoviral infection. *Biophys. J.* 82 : 1187.
- Kodirov S. A., Brunner M., Nerbonne J., Buckett P., Mitchell G., Koren G. 2004a. Attenuation of $I_{K_{slow1}}$ and $I_{K_{slow2}}$ in Kv1/Kv2DN mice prolongs the APD and QT intervals but does not suppress spontaneous or inducible arrhythmias. *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 286 : H368—H374.
- Kodirov S. A., Goyal R. K., Hay R., Giles W. R., Akbarali H. I. 2000. HERG-like K^+ channels contribute to the resting potential of smooth muscle. *Biophys. J.* 78 : 2134.
- Kodirov S. A., Zhuravlev V. L., Pavlenko V. K., Safonova T. A., Brachmann J. 2004b. K^+ channels in cardiomyocytes of the pulmonate snail *Helix*. *J. Membr. Biol.* 197 : 145—154.
- Koutsouki E., Lam R. S., Seeböhm G., Ureche O. N., Ureche L., Baltsev R., Lang F. 2007. Modulation of human Kv1.5 channel kinetics by N-cadherin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 363 : 18—23.
- Kramer J. W., Post M. A., Brown A. M., Kirsch G. E. 1998. Modulation of potassium channel gating by coexpression of Kv2.1 with regulatory Kv5.1 or Kv6.1 α -subunits. *Amer. J. Physiol.* 274 : C1501—C1510.
- Kreusch A., Pfaffinger P. J., Stevens C. F., Choe S. 1998. Crystal structure of the tetramerization domain of the *Shaker* potassium channel. *Nature.* 392 : 945—948.
- Krumerman A., Gao X., Bian J. S., Melman Y. F., Kagan A., McDonald T. V. 2004. An LQT mutant minK alters KvLQT1 trafficking. *Amer. J. Physiol. Cell Physiol.* 286 : C1453—C1463.
- Kulkarni R. S., Zorn L. J., Anantharam V., Bayley H., Treisman S. N. 1996. Inhibitory effects of ketamine and halothane on recombinant potassium channels from mammalian brain. *Anesthesiology.* 84 : 900—909.
- Kurata H. T., Wang Z., Fedida D. 2004. NH₂-terminal inactivation peptide binding to C-type-inactivated Kv channels. *J. Gen. Physiol.* 123 : 505—520.
- Kuryshv Y. A., Gudz T. I., Brown A. M., Wible B. A. 2000. KChAP as a chaperone for specific K^+ channels. *Amer. J. Physiol. Cell Physiol.* 278 : C931—C941.
- Lacombe V. A., Viatchenko-Karpinski S., Terentyev D., Sridhar A., Emami S., Bonagura J. D., Feldman D. S., Gyorke S., Carnes C. A. 2007. Mechanisms of impaired calcium handling underlying subclinical diastolic dysfunction in diabetes. *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 293 : R1787—R1797.
- Lang R., Lee G., Liu W., Tian S., Rafi H., Orias M., Segal A. S., Desir G. V. 2000. KCNA10: a novel ion channel functionally related to both voltage-gated potassium and CNG cation channels. *Amer. J. Physiol.* 298 : F1013—F1021.
- Lees-Miller J. P., Duan Y., Teng G. Q., Thorstad K., Duff H. J. 2000. Novel gain-of-function mechanism in K^+ channel-related long-QT syndrome: altered gating and selectivity in the HERG1 N629D mutant. *Circ. Res.* 86 : 507—513.
- Lerche C., Scherer C. R., Seeböhm G., Derst C., Wei A. D., Busch A. E., Steinmeyer K. 2000. Molecular cloning and functional expression of KCNQ5, a potassium channel subunit that may contribute to neuronal M-current diversity. *J. Biol. Chem.* 275 : 22 395—22 400.
- Li Y., Um S. Y., McDonald T. V. 2006. Voltage-gated potassium channels: regulation by accessory subunits. *Neuroscientist.* 12 : 199—210.
- Lien C. C., Martina M., Schultz J. H., Ehmke H., Jonas P. 2002. Gating, modulation and subunit composition of voltage-gated K^+ channels in dendritic inhibitory interneurons of rat hippocampus. *J. Physiol.* 538 : 405—419.
- Liss B., Franz O., Sewing S., Bruns R., Neuheff H., Roeper J. 2001. Tuning pacemaker frequency of individual dopaminergic neurons by Kv4.3L and KChIP3.1 transcription. *EMBO J.* 20 : 5715—5724.
- Liu Y., Holmgren M., Jurman M. E., Yellen G. 1997. Gated access to the pore of a voltage-dependent K^+ channel. *Neuron.* 19 : 175—184.
- Lopez-Barneo J., Hoshi T., Heinemann S. H., Aldrich R. W. 1993. Effects of external cations and mutations in the pore region on C-type inactivation of *Shaker* potassium channels. *Receptors Channels.* 1 : 61—71.
- Ma M., Koester J. 1996. The role of K^+ currents in frequency-dependent spike broadening in *Aplysia* R20 neurons: a dynamic-clamp analysis. *J. Neurosci.* 16 : 4089—4101.
- MacKinnon R., Aldrich R. W., Lee A. W. 1993. Functional stoichiometry of *Shaker* potassium channel inactivation. *Science.* 262 : 757—759.
- MacDonald P. E., Salapatek A. M., Wheeler M. B. 2003. Temperature and redox state dependence of native Kv2.1 currents in rat pancreatic beta-cells. *J. Physiol.* 546 : 647—653.
- Majumder K., De Biasi M., Wang Z., Wible B. A. 1995. Molecular cloning and functional expression of a novel potassium channel beta-subunit from human atrium. *FEBS Lett.* 361 : 13—16.
- Manganas L. N., Wang Q., Scannevin R. H., Antonucci D. E., Rhodes K. J., Trimmer J. S. 2001. Identification of a trafficking determinant localized to the Kv1 potassium channel pore. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 98 : 14 055—14 059.
- Mannuzzo L. M., Moronne M. M., Isacoff E. Y. 1996. Direct physical measure of conformational rearrangement underlying potassium channel gating. *Science.* 271 : 213—216.
- Martina M., Schultz J. H., Ehmke H., Monyer H., Jonas P. 1998. Functional and molecular differences between voltage-gated K^+ channels of fast-spiking interneurons and pyramidal neurons of rat hippocampus. *J. Neurosci.* 18 : 8111—8125.
- Matsubayashi T., Matsuura H., Ehara T. 1999. On the mechanism of the enhancement of delayed rectifier K^+ current by extracellular ATP in guinea-pig ventricular myocytes. *Pflugers Arch.* 437 : 635—642.
- Matsuura H., Tsuruhara Y., Sakaguchi M., Ehara T. 1996. Enhancement of delayed rectifier K^+ current by P2-purinoceptor stimulation in guinea-pig atrial cells. *J. Physiol.* 490 : 647—658.
- McKay B. E., Turner R. W. 2004. Kv3 K^+ channels enable burst output in rat cerebellar Purkinje cells. *Eur. J. Neurosci.* 20 : 729—739.
- McKay M. C., Worley J. F., 3rd. 2001. Linoleic acid both enhances activation and blocks Kv1.5 and Kv2.1 channels by two separate mechanisms. *Amer. J. Physiol. Cell Physiol.* 281 : C1277—C1284.

- Meyer R., Heinemann S. H. 1998. Characterization of an eag-like potassium channel in human neuroblastoma cells. *J. Physiol.* 508 : 49—56.
- Milescu M., Vobecky J., Roh S. H., Kim S. H., Jung H. J., Kim Jae Il, Swartz K. J. 2007. Tarantula toxins interact with voltage sensors within lipid membranes. *J. Gen. Physiol.* 130 : 497—511.
- Murakoshi H., Trimmer J. S. 1999. Identification of the Kv2.1 K⁺ channel as a major component of the delayed rectifier K⁺ current in rat hippocampal neurons. *J. Neurosci.* 19 : 1728—1735.
- Murrell-Lagnado R. D., Aldrich R. W. 1993. Interactions of amino terminal domains of *Shaker* K⁺ channels with a pore blocking site studied with synthetic peptides. *J. Gen. Physiol.* 102 : 949—975.
- Nakahira K., Shi G., Rhodes K. J., Trimmer J. S. 1996. Selective interaction of voltage-gated K⁺ channel beta-subunits with alpha-subunits. *J. Biol. Chem.* 271 : 7084—7089.
- Nakamura T. Y., Nandi S., Pountney D. J., Artman M., Rudy B., Coetzee W. A. 2001a. Different effects of the Ca²⁺-binding protein, KChIP1, on two Kv4 subfamily members, Kv4.1 and Kv4.2. *FEBS Lett.* 499 : 205—209.
- Nakamura T. Y., Pountney D. J., Ozaita A., Nandi S., Ueda S., Rudy B., Coetzee W. A. 2001b. A role for frequenin, a Ca²⁺-binding protein, as a regulator of Kv4 K⁺-currents. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 98 : 12 808—12 813.
- Neher E., Lux H. D. 1971. Properties of somatic membrane patches of snail neurons under voltage clamp. *Pflugers Arch.* 322 : 35—38.
- Nitabach M. N., Llamas D. A., Araneda R. C., Intile J. L., Thompson I. J., Zhou Y. I., Holmes T. C. 2001. A mechanism for combinatorial regulation of electrical activity: Potassium channel subunits capable of functioning as Src homology 3-dependent adaptors. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 98 : 705—710.
- Niwa N., Wang W., Sha Q., Marionneau C., Nerbonne J. M. 2008. Kv4.3 is not required for the generation of functional I(to,f) channels in adult mouse ventricles. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 44 : 95—104.
- O'Callaghan D. W., Hasdemir B., Leighton M., Burgoyne R. D. 2003. Residues within the myristoylation motif determine intracellular targeting of the neuronal Ca²⁺ sensor protein KChIP1 to post-ER transport vesicles and traffic of Kv4 K⁺ channels. *J. Cell Sci.* 116 : 4833—4845.
- Occhiodoro T., Bernheim L., Liu J. H., Bijlenga P., Sinnreich M., Bader C. R., Fischer-Lougheed J. 1998. Cloning of a human ether-a-go-go potassium channel expressed in myoblasts at the onset of fusion. *FEBS Lett.* 434 : 177—182.
- Ogielska E. M., Zagotta W. N., Hoshi T., Heinemann S. H., Haab J., Aldrich R. W. 1995. Cooperative subunit interactions in C-type inactivation of K⁺ channels. *Biophys. J.* 69 : 2449—2457.
- Ohya S., Tanaka M., Oku T., Asai Y., Watanabe M., Giles W. R., Imaizumi Y. 1997. Molecular cloning and tissue distribution of an alternatively spliced variant of an A-type K⁺ channel alpha-subunit, Kv4.3 in the rat. *FEBS Lett.* 420 : 47—53.
- Oliver D., Lien C. C., Soom M., Baukrowitz T., Jonas P., Fakler B. 2004. Functional conversion between A-type and delayed rectifier K⁺ channels by membrane lipids. *Science.* 304 : 265—270.
- Otschytch N., Raes A., Van Hoorick D., Snyders D. J. 2002. Obligatory heterotetramerization of three previously uncharacterized Kv channel alpha-subunits identified in the human genome. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 99 : 7986—7991.
- Pak M. D., Baker K., Cavarrubias M., Butler A., Ratcliffe A., Salkoff L. 1991. mShal, a subfamily of A-type K⁺ channel cloned from mammalian brain. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 88 : 4386—4390.
- Pal S., Hartnett K. A., Nerbonne J. M., Levitan E. S., Aizenman E. 2003. Mediation of neuronal apoptosis by Kv2.1-encoded potassium channels. *J. Neurosci.* 23 : 4798—4802.
- Patel A. J., Lazdunski M., Honore E. 1997. Kv2.1/Kv9.3, a novel ATP-dependent delayed-rectifier K⁺ channel in oxygen-sensitive pulmonary artery myocytes. *EMBO J.* 16 : 6615—6625.
- Peretz A., Schotteleindreier H., Aharon-Shamgar L. B., Attali B. 2002. Modulation of homomeric and heteromeric KCNQ1 channels by external acidification. *J. Physiol.* 545 : 751—766.
- Perez-Garcia M. T., Colinas O., Miguel-Velado E., Moreno-Dominguez A., Lopez-Lopez J. R. 2004. Characterization of the Kv channels of mouse carotid body chemoreceptor cells and their role in oxygen sensing. *J. Physiol.* 557 : 457—471.
- Perez-Garcia M. T., Lopez-Lopez J. R., Gonzalez C. 1999. Kvbeta1.2 subunit coexpression in HEK293 cells confers O₂ sensitivity to Kv4.2 but not to *Shaker* channels. *J. Gen. Physiol.* 113 : 897—907.
- Rajamani S., Anderson C. L., Anson B. D., January C. T. 2002. Pharmacological rescue of human K⁺ channel long-QT2 mutations: human ether-a-go-go-related gene rescue without block. *Circulation.* 105 : 2830—2835.
- Ren X., Shand S. H., Takimoto K. 2003. Effective association of Kv channel-interacting proteins with Kv4 channel is mediated with their unique core peptide. *J. Biol. Chem.* 278 : 43 564—43 570.
- Rettig J., Heinemann S. H., Wunder F., Lorra C., Parcej D. N., Dolly J. O., Pongs O. 1994. Inactivation properties of voltage-gated K⁺ channels altered by presence of beta-subunit. *Nature.* 369 : 289—294.
- Rettig J., Wunder F., Stocker M., Lichtinghagen R., Mastiaux F., Beckh S., Kues W., Pedarzani P., Schroter K. H., Ruppersberg J. P., Veh R., Pongs O. 1992. Characterization of a *Shaw*-related potassium channel family in rat brain. *EMBO J.* 11 : 2473—2486.
- Robbins J. R., Molleran Lee S., Filipovich A. H., Sziliget P., Neumeier L., Petrovic M. 2005. Hypoxia modulates early events in T cell receptor-mediated activation in human T lymphocytes via Kv1.3 channels. *J. Physiol.* 564 : 131—143.
- Roberds S. L., Tamkun M. M. 1991. Cloning and tissue-specific expression of five voltage-gated potassium channel cDNAs expressed in rat heart. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 88 : 1798—1802.
- Robertson B., Owen D., Stow J., Butler C., Newland C. 1996. Novel effects of dendrotoxin homologues on subtypes of mammalian Kv1 potassium channels expressed in *Xenopus* oocytes. *FEBS Lett.* 383 : 26—30.
- Roeper J., Sewing S., Zhang Y., Sommer T., Wanner S. G., Pongs O. 1998. NIP domain prevents N-type inactivation in voltage-gated potassium channels. *Nature.* 391 : 390—393.
- Rojas P., Garst-Orozco J., Baban B., de Santiago-Castillo J. A., Covarrubias M., Salkoff L. 2008. Cumulative activation of voltage-dependent KVS-1 potassium channels. *J. Neurosci.* 28 : 757—765.
- Rosati B., Grau F., Rodriguez S., Li H., Nerbonne J. M., McKinnon D. 2003. Concordant expression of KChIP2 mRNA, protein and transient outward current throughout the canine ventricle. *J. Physiol.* 548 : 815—822.
- Ruppersberg J. P., Frank R., Pongs O., Stocker M. 1991. Cloned neuronal I_{K_A} channels reopen during recovery from inactivation. *Nature.* 353 : 657—660.
- Salinas M., de Weille J., Guillemare E., Lazdunski M., Hugnot J. P. 1997a. Modes of regulation of *Shab* K⁺ channel activity by the Kv8.1 subunit. *J. Biol. Chem.* 272 : 8774—8780.
- Salinas M., Duprat F., Heurteaux C., Hugnot J. P., Lazdunski M. 1997b. New modulatory alpha subunits for mammalian *Shab* K⁺ channels. *J. Biol. Chem.* 272 : 24 371—24 379.
- Sanguinetti M. C., Jiang C., Curran M. E., Keating M. T. 1995. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the I_{Kr} potassium channel. *Cell.* 81 : 299—307.
- Sanguinetti M. C., Johnson J. H., Hammerland L. G., Kelbaugh P. R., Volkmann R. A., Saccomano N. A., Mueller A. L. 1997. Heteropodatoxins: peptides isolated from spider venom that block Kv4.2 potassium channels. *Mol. Pharmacol.* 51 : 491—498.
- Sano A., Mikami M., Nakamura M., Ueno S., Tanabe H., Kaneko S. 2002a. Positional candidate approach for the gene responsible for benign adult familial myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 43 : 26—31.
- Sano Y., Mochizuki S., Miyake A., Kitada C., Inamura K., Yokoi H., Nozawa K., Matsushime H., Furuichi K. 2002b. Molecular cloning and characterization of Kv6.3, a novel modulatory subunit for voltage-gated K⁺ channel Kv2.1. *FEBS Lett.* 512 : 230—234.

- Sasano T., McDonald A. D., Kikuchi K., Donahue J. K. 2006. Molecular ablation of ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Nat. Med.* 12 : 1256—1258.
- Schmalz F., Kinsella J., Koh S. D., Vogalis F., Schneider A., Flynn E. R., Kenyon J. L., Horowitz B. 1998. Molecular identification of a component of delayed rectifier current in gastrointestinal smooth muscles. *Amer. J. Physiol.* 274 : G901—G911.
- Schonherr R., Gessner G., Lober K., Heinemann S.H. 2002. Functional distinction of human EAG1 and EAG2 potassium channels. *FEBS Lett.* 514 : 204—208.
- Schrader L. A., Anderson A. E., Mayne A., Pfaffinger P. J., Sweatt J. D. 2002. PKA modulation of Kv4.2-encoded A-type potassium channels requires formation of a supramolecular complex. *J. Neurosci.* 22 : 10 123—10 133.
- Schroder R. L., Jespersen T., Christophersen P., Strobaek D., Jensen B. S., Olesen S. P. 2001. KCNQ4 channel activation by BMS-204352 and retigabine. *Neuropharmacology.* 40 : 888—898.
- Schroeder B. C., Waldegger S., Fehr S., Bleich M., Warth R., Greger R., Jentsch T. J. 2000. A constitutively open potassium channel formed by KCNQ1 and KCNE3. *Nature.* 403 : 196—199.
- Schwarz J. R., Bauer C. K. 1999. Ionic mechanisms underlying TRH-induced prolactin secretion in rat lactotrophs. *Russ. Fiziol. Zh. Im. I. M. Sechenova.* 85 : 195—204.
- Serodio P., Kentros C., Rudy B. 1994. Identification of molecular components of A-type channels activating at subthreshold potentials. *J. Neurophysiol.* 72 : 1516—1529.
- Serodio P., Vega-Saenz de Miera E., Rudy B. 1996. Cloning of a novel component of A-type K^+ channels operating at subthreshold potentials with unique expression in heart and brain. *J. Neurophysiol.* 75 : 2174—2179.
- Sewing S., Roeper J., Pongs O. 1996. Kv beta 1 subunit binding specific for *shaker*-related potassium channel alpha subunits. *Neuron.* 16 : 455—463.
- Shi G., Kleinklaus A. K., Marrion N. V., Trimmer J. S. 1994. Properties of Kv2.1 K^+ channels expressed in transfected mammalian cells. *J. Biol. Chem.* 269 : 23 204—23 211.
- Shi G., Nakahira K., Hammond S., Rhodes K. J., Schechter L. E., Trimmer J. S. 1996. Beta subunits promote K^+ channel surface expression through effects early in biosynthesis. *Neuron.* 16 : 843—852.
- Shi W., Wang H. S., Pan Z., Wymore R. S., Cohen I. S., McKinnon D., Dixon J. E. 1998. Cloning of a mammalian elk potassium channel gene and EAG mRNA distribution in rat sympathetic ganglia. *J. Physiol.* 511 : 675—782.
- Shimizu Y., Kubo T., Furukawa Y. 2002. Cumulative inactivation and the pore domain in the Kv1 channels. *Pflugers Arch.* 443 : 720—730.
- Smith P. L., Baukowitz T., Yellen G. 1996. The inward rectification mechanism of the HERG cardiac potassium channel. *Nature.* 379 : 833—836.
- Snyders D. J., Chaudhary A. 1996. High affinity open channel block by dofetilide of HERG expressed in a human cell line. *Mol. Pharmacol.* 49 : 949—955.
- Snyders J., Knott K. M., Roberds S. L., Tamkun M. M. 1992. Time-, voltage-, and state-dependent block by quinidine of a cloned human cardiac potassium channel. *Mol. Pharmacol.* 41 : 322—330.
- Sobko A., Peretz A., Shirihai O., Etkin S., Cherepanova V., Dagan D., Attali B. 1998. Heteromultimeric delayed-rectifier K^+ channels in schwann cells: developmental expression and role in cell proliferation. *J. Neurosci.* 18 : 10 398—10 408.
- Sogaard R., Ljungstrom T., Pedersen K. A., Olesen S. P., Jensen B. S. 2001. KCNQ4 channels expressed in mammalian cells: functional characteristics and pharmacology. *Amer. J. Physiol.* 280 : C859—C866.
- Spector P. S., Curran M. E., Zou A., Keating M. T., Sanguinetti M. C. 1996. Fast inactivation causes rectification of the I_{Kr} channel. *J. Gen. Physiol.* 107 : 611—619.
- Splawski I., Tristani-Firouzi M., Lehmann M. H., Sanguinetti M. C., Keating M. T. 1997. Mutations in the hminK gene cause long QT syndrome and suppress I_{Ks} function. *Nat. Genet.* 17 : 338—340.
- Sridhar A., da Cunha D. N., Lacombe V. A., Zhou Q., Fox J. J., Hamlin R. L., Carnes C. A. 2007. The plateau outward current in canine ventricle, sensitive to 4-aminopyridine, is a constitutive contributor to ventricular repolarization. *Br. J. Pharmacol.* 152 : 870—879.
- Steidl J. V., Yool A. J. 1999. Differential sensitivity of voltage-gated potassium channels Kv1.5 and Kv1.2 to acidic pH and molecular identification of pH sensor. *Mol. Pharmacol.* 55 : 812—820.
- Stuhmer W., Ruppersberg J. P., Schroter K. H., Sakmann B., Stocker M., Giese K. P., Perschke A., Baumann A., Pongs O. 1989. Molecular basis of functional diversity of voltage-gated potassium channels in mammalian brain. *EMBO J.* 8 : 3235—3244.
- Suh B. C., Horowitz L. F., Hirdes W., Mackie K., Hille B. 2004. Regulation of KCNQ2/KCNQ3 current by G protein cycling: the kinetics of receptor-mediated signaling by Gq. *J. Gen. Physiol.* 123 : 663—683.
- Swartz K. J. 2007. Tarantula toxins interacting with voltage sensors in potassium channels. *Toxicon.* 49 : 213—230.
- Swartz K. J., MacKinnon R. 1995. An inhibitor of the Kv2.1 potassium channel isolated from the venom of a Chilean tarantula. *Neuron.* 15 : 941—949.
- Swartz K. J., MacKinnon R. 1997. Mapping the receptor site for hanatoxin, a gating modifier of voltage-dependent K^+ channels. *Neuron.* 18 : 675—682.
- Tamargo J., Caballero R., Gomez R., Valenzuela C., Delpon E. 2004. Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovasc. Res.* 62 : 9—33.
- Tatullian L., Brown D. A. 2003. Effect of the KCNQ potassium channel opener retigabine on single KCNQ2/3 channels expressed in CHO cells. *J. Physiol.* 549 : 57—63.
- Tempel B. L., Jan Y. N., Jan L. Y. 1988. Cloning of a probable potassium channel gene from mouse brain. *Nature.* 332 : 837—839.
- Tenenholz T. C., Klenk K. C., Matteson D. R., Blaustein M. P., Weber D. J. 2000. Structural determinants of scorpion toxin affinity: the charybdotoxin (α -CTX) family of K^+ channel blocking peptides. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 140 : 135—185.
- Thorneloe K. S., Chen T. T., Kerr P. M., Grier E. F., Horowitz B., Cole W. C., Walsh M. P. 2001. Molecular composition of 4-aminopyridine-sensitive voltage-gated K^+ channels of vascular smooth muscle. *Circ. Res.* 89 : 1030—1037.
- Tinel N., Lauritzen I., Chouabe C., Lazdunski M., Borsotto M. 1998. The KCNQ2 potassium channel: splice variants, functional and developmental expression: brain localization and comparison with KCNQ3. *FEBS Lett.* 438 : 171—176.
- Trimmer J. S. 1991. Immunological identification and characterization of a delayed rectifier K^+ channel polypeptide in rat brain. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 88 : 10 764—10 768.
- Trimmer J. S. 1998. Regulation of ion channel expression by cytoplasmic subunits. *Curr. Opin. Neurobiol.* 8 : 370—374.
- Trudeau M. C., Titus S. A., Branchaw J. L., Ganetzky B., Robertson G. A. 1999. Functional analysis of a mouse brain Elk-type K^+ channel. *J. Neurosci.* 19 : 2906—2918.
- Trudeau M. C., Warmke J. W., Ganetzky B., Robertson G. A. 1995. HERG, a human inward rectifier in the voltage-gated potassium channel family. *Science.* 269 : 92—95.
- Tutor A. S., Delpon E., Caballero R., Gomez R., Nunez L., Vaquero M., Tamargo J., Mayor F., Jr., Penela P. 2006. Association of 14-3-3 proteins to beta1-adrenergic receptors modulates Kv11.1 K^+ channel activity in recombinant systems. *Mol. Biol. Cell.* 17 : 4666—4674.
- VanDongen A. M., Frech G. C., Drewe J. A., Joho R. H., Brown A. M. 1990. Alteration and restoration of K^+ channel function by deletions at the N- and C-termini. *Neuron.* 5 : 433—443.
- Vaquero M., Caballero R., Gomez R., Nunez L., Tamargo J., Delpon E. 2007. Effects of atorvastatin and simvastatin on atrial plateau currents. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 42 : 931—945.
- Vega-Saenz de Miera E., Moreno H., Fruhling D., Kentros C., Rudy B. 1992. Cloning of ShIII (Shaw-like) cDNAs encoding a novel high-voltage-activating, TEA-sensitive, type-A K^+ channel. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 248 : 2—18.

- Villaruel A., Schwartz T. L. 1996. Inhibition of the Kv4 (Shal) family of transient K⁺ channels by arachidonic acid. *J. Neurosci.* 16 : 2522—2532.
- Wainger B. J., DeGennaro M., Santoro B., Siegelbaum S. A., Tibbs G. R. 2001. Molecular mechanism of cAMP modulation of HCN pacemaker channels. *Nature.* 411 : 805—810.
- Wang G. L., Wang G. X., Yamamoto S., Ye L., Baxter H., Hume J. R., Duan D. 2005a. Molecular mechanisms of regulation of fast-inactivating voltage-dependent transient outward K⁺ current in mouse heart by cell volume changes. *J. Physiol.* 568 : 423—443.
- Wang H.S., Brown B.S., McKinnon D., Cohen I.S. 2000. Molecular basis for differential sensitivity of KCNQ, and I_{Ks} channels to the cognitive enhancer XE991. *Mol. Pharmacol.* 57 : 1218—1223.
- Wang H. S., Pan Z., Shi W., Brown B. S., Wymore R. S., Cohe I. S., Dixon J. E., McKinnon D. 1998. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel subunits: molecular correlates of the M-channel. *Science.* 282 : 1890—1893.
- Wang S., Bondarenko V. E., Qu Y. J., Bett G. C., Morales M. J., Rasmusson R. L., Strauss H. C. 2005b. Time- and voltage-dependent components of Kv4.3 inactivation. *Biophys. J.* 89 : 3026—3041.
- Wang Z., Zhang X., Fedida D. 2000. Regulation of transient Na⁺ conductance by intra- and extracellular K⁺ in the human delayed rectifier K⁺ channel Kv1.5. *J. Physiol.* 523 : 575—591.
- Warmke J. W., Ganetzky B. 1994. A family of potassium channel genes related to *eag* in *Drosophila* and mammals. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 91 : 3438—3442.
- Welch W. J., Brown C. R. 1996. Influence of molecular and chemical chaperones on protein folding. *Cell Stress Chaperones.* 1 : 109—115.
- Wickenden A.D., Zou A., Wagoner P.K., Jegla T. 2001. Characterization of KCNQ5/Q3 potassium channels expressed in mammalian cells. *Br. J. Pharmacol.* 132 : 381—384.
- Witchel H. J., Pabbathi V. K., Hofmann G., Paul A. A., Hancox J. C. 2002. Inhibitory actions of the selective serotonin re-uptake inhibitor citalopram on HERG and ventricular L-type calcium currents. *FEBS Lett.* 512 : 59—66.
- Wollnik B., Schroeder B. C., Kubisch C., Esperer H. D., Wieacker P., Jentsch T. J. 1997. Pathophysiological mechanisms of dominant and recessive KVLQT1 K⁺ channel mutations found in inherited cardiac arrhythmias. *Hum. Mol. Genet.* 6 : 1943—1949.
- Yamagishi T., Ishii K., Taira N. 1995. Antiarrhythmic and bradycardic drugs inhibit currents of cloned K⁺ channels, Kv1.2 and Kv1.4. *Eur. J. Pharmacol.* 281 : 151—159.
- Yang E. K., Alvira M. R., Levitan E. S., Takimoto K. 2001. Kvbeta subunits increase expression of Kv4.3 channels by interacting with their C termini. *J. Biol. Chem.* 276 : 4839—4844.
- Yang I. C., Scherz M. W., Bahinski A., Bennett P. B., Murray K. T. 2000. Stereoselective interactions of the enantiomers of chromanol 293B with human voltage-gated potassium channels. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 294 : 955—962.
- Zagotta W. N., Hoshi T., Aldrich R. W. 1990. Restoration of inactivation in mutants of *Shaker* potassium channels by a peptide derived from ShB. *Science.* 250 : 568—571.
- Zhou J., Kodirov S., Murata M., Buckett P. D., Nerbonne J. M., Koren G. 2003. Regional upregulation of Kv2.1-encoded current, I_{K,slow2}, in Kv1DN mice is abolished by crossbreeding with Kv2DN mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 284 : H491—H500.
- Zhou W., Cayabyab F. S., Pennefather P. S., Schlichter L. C., DeCoursey T. E. 1998a. HERG-like K⁺ channels in microglia. *J. Gen. Physiol.* 111 : 781—794.
- Zhou Z., Gong Q., Epstein M. L., January C. T. 1998b. HERG channel dysfunction in human long QT syndrome. Intracellular transport and functional defects. *J. Biol. Chem.* 273 : 21 061—21 066.
- Zhou Z., Gong Q., January C. T. 1999. Correction of defective protein trafficking of a mutant HERG potassium channel in human long QT syndrome. Pharmacological and temperature effects. *J. Biol. Chem.* 274 : 31 123—31 126.

Поступила 26 I 2010

SUPERFAMILY OF VOLTAGE DEPENDENT K⁺ CHANNELS:
STRUCTURE, FUNCTIONS AND PATHOLOGY

S. A. Kodirov,^{1,2} V. L. Zhuravlev,² T. A. Safonova,² L. S. Kurilova,¹ Z. I. Krutetskaya¹

¹ Department of Biophysics and ² Department of General Physiology, St. Petersburg State University;
e-mail: zk@bio.pu.ru

In this review the recent studies related to the voltage dependent K⁺ channels are discussed. During the last 15 years the molecular cloning revealed a large number of α -subunits of voltage dependent K⁺ channels. This approach enabled to elucidate the properties of different types of channels and, in particular, characteristics of such structural elements as auxiliary subunits. These subunits are mainly responsible for the ionic permeability features of α -subunits. There are several cytoplasmic and membrane-associated auxiliary subunits such as β -subunits, minK (minimal K⁺ channel peptide), MiRP (minK-related peptide), KChAP (K⁺ channel-associated protein), KChIP (K⁺ channel-interacting protein) and NCS (neuronal calcium sensor).

Key words: voltage-gated K⁺ channels, pore-forming and auxiliary subunits.