

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2025-4-125-amj007>

Kv7 тұқымдас калий каналдары – нейродегенеративті бұзылыстарды емдеудің жаңа нысаны

Received: 02.05.2025

Accepted: 15.06.2025

Published: 30.08.2025

* Corresponding author:

Perizat Manasbayeva,

E-mail: pikopulpy02@mail.ru

Citation: Astana Medical Journal,

2025, 125 (4), amj 007.

This work is licensed under a Creative

Commons Attribution 4.0 International

License



[Түлеуханов С.Т.](#)¹, [Зинченко В.П.](#)², [Тусупбекова Г.А.](#)³, [Қайрат Б.К.](#)⁴,

[Малибаева А.Е.](#)⁵, [Оразова С.Б.](#)⁶, [Рахимжанова Ж.А.](#)⁷

¹ ҚР ҰҒА академигі, Биофизика, биомедицина және нейроғылым кафедрасының профессоры, Өл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

² Профессор, Клеткаішілік сигнализация зертханасының меңгерушісі, Ресей Ғылым Академиясы Клетка биофизикасы институты, Пушкино, Мәскеу облысы, Ресей

³ Биофизика, биомедицина және нейроғылым кафедрасының доценті, Өл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

⁴ Биофизика, биомедицина және нейроғылым кафедрасының аға оқытушысы, Өл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

⁵ Докторант, Өл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

⁶ Биотехнология кафедрасының аға оқытушысы, Өл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

⁷ Қалыпты физиология кафедрасының профессоры, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан

Түйіндеме

Калий каналдары басқа каналдармен қатар эпилепсиядағы нейронның қозғыштығын қалыптастыруға қатысады, бірақ олардың рөлі іс жүзінде зерттелмеген. Жүйке жүйесінде тежегіш калий каналдарының рөлі жиі бағаланбайды, себебі оларға қарапайым, интуитивті функцияны орындау қиынға соғады. Олардың деполяризациялайтын каналдардан айырмашылығы әрекет потенциалының пайда болуымен, одан әрі бұлшық етке электр сигналының берілуімен және оның жиырылуымен сипатталады. Дегенмен, қазірдің өзінде калий каналдары ми және әрбір нейрондардың қызметінің қатысатыны анық және олардың үлестері эпилепсия сияқты төтенше жағдайларды зерттеу кезінде ерекше байқалады. Потенциалға сезімтал Kv7.2/3 каналдары нейронның тыныштық потенциалын реттейтін белсендірілмейтін калий М-тоғын қамтамасыз етеді. Бұл дегеніміз, Kv7.2/3 каналдарының өзі

аксонда белсенденіп орналасқан. Олар аксоннан электр разрядтарын өткізуіне әсер етеді, сонымен қатар, бұл каналдардың белсенділігі әрекет потенциалдарының санын басқарады.

K⁺ каналдарының арасында Kv7 каналдары ерекше, себебі бес каналдар тип тармағының ішіндегі төртеуі адам ауруының дамуында жақсы құжатталған рөл атқарады. Олар жүрек пен жүйке жүйесінде әртүрлі физиологиялық функцияларды орындауы, оларды потенциалды басқару қасиеттерімен түсіндіруге болады. Kv7 каналдары фармакологиялық модуляцияға да жауап береді, ал нейрондық қозғыштықты реттейтін синтетикалық канал активаторлар мен блокаторлары, клондау көмегімен Kv7 каналдары ашылмай тұрып пайда болған. Осы шолуда біз соңғы жылдардағы Kv7 каналдардың жалпы сипаттамасын, ашылу тарихын, Kv7 суббірліктерінің құрылымын, қалыпты және патология жағдайындағы физиологиясын талқылаймыз.

Түйін сөздер: эпилепсия, калий каналдары, аксон, деполяризация, фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат, кальмодулин, синапс, ретигабин.

1. Кіріспе

Потенциалды басқарылатын калий каналдары Kv7 эпилептогенді төмен шекті потенциалға тәуелді, негізінен гиппокамптың қоздырғыш пирамидалық нейрондарының аксонының бастапқы сегментінде орналасқан калий каналдары болып табылады. Олардың активтенуі кезінде, нейронның тыныштық потенциалын 8 мВ жоғарылайды. Каналдар шамамен 100 мс уақыт аралығында баяу іске қосылады және өшіріледі. Осылайша, Kv7 нейрондардың қозғыштығын тежейді және нейрондардың қозған күйге ауысуын бақылайды. Каналдар 1-5 (KCNQ 1-5) нейрондардағы, бұлшықеттердегі және сенсорлық клеткадағы қозғыштықтың маңызды реттеушілері болып табылатын Kv7.1–Kv7.5 каналдарын кодтайды. Барлық Kv7 суббірліктерінде алты трансмембраналық сегмент бар. S1-S4 кернеуге сезімтал доменді құрайды, ал S4 негізгі кернеу сенсоры болып табылады. K⁺ иондарының селективтілігі үшін маңызды циклі S5-S6-дан тұрады.

Қақпа төрт S6 сегментінің қиылысуынан пайда болады. Деполяризация кезінде S4 негізгі қалдықтарындағы электр өрісі оның трансляциялық айналуына және сыртқа жылжуына ықпал етеді, бұл қақпаның ашылуына алып келеді. Барлық Kv7 каналдарына плазмалық мембранадағы каналды ашу үшін фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфатты (PIP 2) қажет етеді және PIP 2 кернеуге сезімтал доменді Kv7.1 доменімен байланыстырады деп болжанады [1-3]. Әрбір Kv7 суббірлігінде қысқа клеткаішілік N-терминал домені және төрт спиральдан тұратын ұзын клеткаішілік C-терминал құйрығынан тұрады. А және В спиральдары кальмодулинмен (CaM) байланысады, ал C–D спиральдары суббірліктердің жиналуына әсер етеді[4].

Мақсаты: Kv7 каналдардың жалпы сипаттамасын, ашылу тарихын, Kv7 суббірліктерінің құрылымын, қалыпты және патология жағдайындағы физиологиясын талқылау.

2. Материалдар мен әдістер

Әдебиеттерді жүйелі түрде іздеу жұмыстары Kv7 калий каналдарының (KCNQ) молекулалық, функционалдық және клиникалық аспектілерін,

олардың нейрондық қозғыштығы және эпилепсиядағы рөлін қамтитын ең өзекті және беделді дереккөздерді анықтау мақсатында

жүргізілді. Іздеу жұмыстары PubMed / MEDLINE, Scopus, Web of Science (Core Collection) және Google Scholar сияқты әлемдік жетекші ғылыми деректер базаларында жүзеге асырылды.

Kv7-каналдарының механизмдеріне, олардың модуляциясына және когнитивті функциялармен байланысына қатысты деректердің өзектілігін қамтамасыз ету үшін негізгі назар соңғы 10 жылда

(2015-2025 жж.) жарияланған жариялымдарға назар аударылды.

Іріктелген дереккөздер Kv7 каналдарының локализациясы (аксонның бастапқы сегменті, Ранвье түйіндері), модуляция механизмдері (PIP₂, мускаринді рецепторлар), каналопатиялар (BFNE, EE) және каналдардың нейрондық белсенділіктің гомеостазындағы және синапстық пластикадағы рөлі туралы деректерді алу үшін сыни талдаудан өткізілді.

Kv7 калий каналдары: нейрондық қозғыштықты реттеудің молекулалық механизмдері және олардың эпилепсиядағы рөлі

Нейрондарда Kv7 каналдары шамамен -60 мВ шекті потенциалдарда ашылады және әрекет потенциалдарының (ӘП) қайталама импульстарын тежейтін, K⁺ сыртқы токтарын шығарады. Олардың нейрондық қозғыштықты тежеудегі функционалдық маңыздылығы олардың суббірліктеріндегі мутациялар эпилепсияны тудырады, ал Kv7 агонисті ретигабин активаторы кеміргіштер мен адамдардағы эпилепсиялық ұстамаларды тежейтіндігімен ерекшеленеді. Kv7 каналдарының активаторлары, атап айтқанда ретигабин, ұстамаларға қарсы препарат ретінде медицинада қолданыла бастады. Эпилепсияның кейбір типтерін Kv7 каналының дисфункциясына жатқызуға болады, бірақ ретигабин екі себеп бойынша шығу тегі әртүрлі эпилептиформды разрядтарды азайта алады [5-8]. Біріншіден, Kv7 каналының кернеуін белсендіру, клетканың тыныштық потенциалында көптеген каналдарының ашылғанын білдіреді және бұл бір уақытта тыныштық мембранасының өткізгіштігін арттырады және нейрондарды гиперполяризациялайды, осылайша қозғыштықты төмендейді. Екіншіден, деполяризация кезінде немесе әрекет потенциалынан кейін каналдардың ашылуы, қайта белсендіруді басуда, Kv7 токтарының табиғи тиімділігін арттырады [9].

Пирамидалық нейрондарда дигидрохлорид 10,10-бис(4-пиридинилметил)-9 (10H)-антраценон (XE991) ингибиторы Kv7 каналдарының каналдарын блоктау кезінде ӘП жиынын тудырады. Kv7 каналдары фосфатидилинозитол-4,5-

бисфосфат (PIP₂) белсендіру қабілетімен ерекшеленеді. Сондықтан PIP₂ деңгейінің активаторлары мен ингибиторлары мидағы гиперқозу процестерін реттейтін потенциалды фармакологиялық қосылыстар болуы мүмкін. Жалпы, PIP₂ деңгейі фосфолипаза C (PLC) және фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) активтілігіне және гамма-фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-1 типті киназа (PI5K1C) ферментіне байланысты. Маңыздысы, пайда болған жаңа дәлелдер Kv7 каналдары белсенділікке тәуелді нейрондық ішкі қозғыштық пен синапстық күштің тұрақты өзгеруіне ықпал етуі мүмкін екенін көрсетеді, бұл оқыту мен есте сақтаудың негізі болып саналады [10-12].

Kv7 нейрондық каналдары инактивацияланбайтын калий тогының негізінде М-ток деп аталатын кернеуге тәуелді. Ерекше сипаттамаларына байланысты Kv7 каналдары нейрондардың қозғыштығын басқарады. Kv7 каналдары әрекет потенциалының таралуын бақылайды [13]. Kv7 каналдары оларды басқа кернеуі бар калий каналдарынан ажырататын сипаттамалары бар сыртқы калий тогын шығарады. Kv7 нейрондық суббірліктері орталық және перифериялық жүйке жүйесінде кеңінен экспрессияланады, мұнда олардың тұрақты сыртқы түзеткіш тогы нейрондар үшін "тежегіш" қызметін атқарады. М-токтың біршама ерекше сипаттамасы ол анықталған жағдайлардан туындайды. Атап айтқанда, екеуі де Gq-мен байланысқан рецепторлар - мускариндік ацетилхолин рецепторлары, (M1 және

М3) белсендірілген кезде, М-токтың күшті тежелуі орын алады, бұл қозғыштықтың уақытша жоғарылауына әкеледі. М-токтың тежелуі ӘП шегін төмендететіні, постдеполяризацияны жоғарылататыны және аксондық тыныштық потенциалын деполяризациялайтыны көрсетілген. Соңғы бірнеше жылда Gq/11-мен байланысты көптеген рецепторлардың белсендірілуі каналды тежейтіні анықталды [14-17].

М-токты экспрессиялайтын нейрондар типін және каналдар медиаторын идентификациясында, бақаның симпатикалық ганглияларында М-токтың алғашқы ашылуы себеп болды. Алайда молекулалық сәйкестікті анықтау үшін жиырма жылға жуық уақыт

қажет болды. Kv7 каналын М-ток суббірліктері ретінде анықтауға арналған уақыт аралығы, клондалған каналдарды жергілікті М-токпен байланыстыруға қабілетті, қолжетімді құралдардың болмауымен байланысты болды. Осы жаңалықтан кейін Kv7 каналдар кешенін модуляциялауға қатысатын көптеген аспектілер табылды. Алайда, өзінің бүкіл мидағы айқын экспрессиялық қасиеті есебінен М-ток нейропластикалық шешуші рөлі және оның нейротрансмиттерлер арқылы айқын басылуы туралы ақпараттар белгілі болатын, алайда жақында ғана Kv7 каналының динамикалық функциясы мидың жоғары функцияларына әсері зерттеле бастады [18].

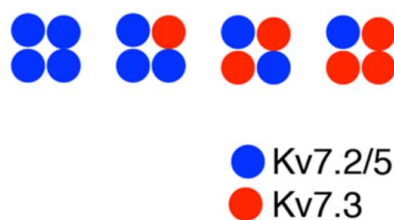
Kv7 тұқымдас калий каналдары мен белоктарының сипаттамалары

Берілген 1-3 суреттерде Kv7 каналдар тобының және оларды байланыстыратын белоктардың қысқаша мазмұны бейнеленген. Ал, 1 кестеде Kv7 каналдар тобының подтиптері және олардың өрнек үлгісі берілген. 1 суреттегі Kv7.2 суббөліктері құрамының қысқаша мазмұны бойынша нейрондарда кеңінен байқалатын 7.3 және 7.5 суббірліктерден тұрады. Ал 2 суретте Kv7.2 суббірлігіне байланған сигналдық белоктардың

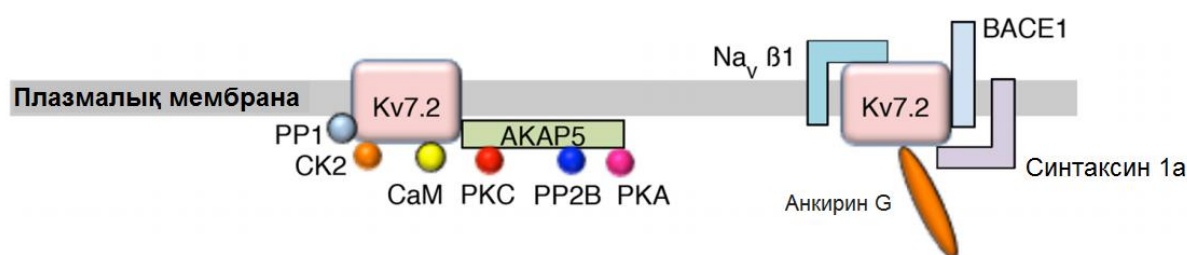
схемасы бойынша анкирин G белогымен Ранвье буынындарында орналасқан. Kv7.2 суббірлігінің Navβ1 β натрий каналының бірінші суббірлігі, BACE1 амилоидты белоктың прекурсорының ыдырау ферменті көрсетілген. 3 суретте Kv7.2 каналының трафигі үшін анықталған реттеуші белоктардың схемалық қысқаша мазмұны сипатталған. CRMP2 белок-медиатор және CaM тұрады [19,51].

Кесте 1 - Kv7 тұқымдас калий каналдары мен белоктарының сипаттамалары

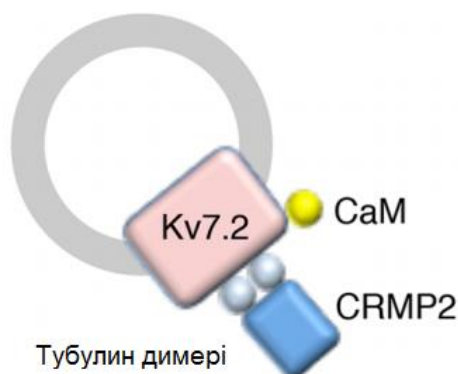
Kv7 тұқымдас калий каналдары	Локализациясы			
	Жүрек	Нейрон	Есту жолы	Бірыңғай салалы бұлшықеттер
Kv7.1	+		ішкі құлақ	+/-
Kv7.2		+		
Kv7.3		+		
Kv7.4			ішкі құлақ нерв жүйесі	+
Kv7.5		+	Нерв жүйесі	+



Сурет 1 - Kv7.2/3/5 суббірліктері әдетте гетеромерлі каналдарды құрайды



Сурет 2 - Kv7.2-байланысқан сигналдық молекулалар және Kv7.2 қосалқы белоктар



Сурет 3 - Kv7.2 айналымды реттейтін белоктар

Орталық жүйке жүйесіндегі (ОЖЖ)-дегі көптеген нейрондар, сондай-ақ перифериялық нейрондар, нейрондық М тогын тудырады деп есептелетін Kv7.2, 7.3 және 7.5 суббірліктерін экспрессиялайды. Гетеромерлі Kv7.2/3 немесе Kv7.3/5 каналдары суббірліктердің доминантты құрамы болып табылады деген пікір кең таралған, оны 1 суреттен көруге болады. Себебі Kv7.3 басқа Kv7 суббірліктерінің, әсіресе *Xenopus* бақасының ооциттерінде беттік экспрессиясын жеңілдететіні

көрсетілген және иммуногистохимиялық зерттеулер көптеген аймақтарда осы суббірліктердің колокализациясын көрсетеді. Алайда, KCNQ2 немесе 3 гендері өшірілуі тышқандарды қолданып жүргізілген зерттеу Kv7.2 тапшылығы бар нейрондарда М-токтың жоқтығын көрсетті, алайда Kv7.3 тапшылығы бар нейрондарда М-ток қалыпты болды, бұл гомомерлі Kv7.2 каналдары ОЖЖ нейрондарда Kv7.3 суббірлігінің толық функционалды болуы мүмкін екенін көрсетеді [20-21].

М-токтың молекулалық сәйкестігінің ашылуымен Kv7 канал кешенінің көптеген аспектілері анықталды. Мысалы 3 суретте көрсетілген белок-белок және белок-липидтік өзара әрекеттесу, сондай-ақ каналдың фосфорлануы. Kv7 канал кешенінің құрамдас бөліктері туралы түсінік каналдың базальды функциясына, оның модуляциясына, сондай-ақ нейротрансмиттерден туындаған М-токты басуға қатысатын жолдарға қойылатын талаптарды түсіну үшін қажет. Kv7 каналының кофакторы фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PIP2) болып табылады [22, 51].

Қазіргі уақытта пароксизмальды деполяризациялық ығысу (ПДЫ) кластерлерінің төмен жиілікті ырғағын анықтайтын және оны реттейтін иондық канал белгісіз. Бұл құбылыстың табиғатын анықтау өте маңызды, себебі бұл эпилепсия, ишемия және де басқа нейродегенеративті аурулар жағдайында ПДЫ кластерлерінің жиілігі мен ұзақтығының артуы нейрондардың өліміне алып келеді. Kv7 каналдары ПДЫ кластерінің ұзақтығын реттеуде жетекші рөл атқара алады, себебі Kv7 каналдары төмен шекті

болғандықтан, кеш пайда болған әрекет потенциалдарын басып, спайктар жиынтығының ұзақтығын қысқартуы мүмкін. Бұл тақырыптағы гипотезалардың бірі - ПДЫ кластерлерінің ырғағын кальций тербеліс жүйесі арқылы басқарылады. Классикалық кальций тербеліс жүйесі субстраты фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PIP2) болып табылатын PLC және PI3K конъюгацияланған метаболитты рецепторлардың белсенділігімен байланысты екені белгілі. Сонымен қатар, PIP2 нейрондардың қозғыштығын бақылайтын калий каналының Kv7 агонисті болып табылады. Фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PIP2) плазмалық мембрананың клеткаішілік қабатында кездесетін анионды фосфолипид. PIP2 көптеген иондық каналдар мен тасымалдаушыларға арналған кофактор, соның ішінде Kv7, ол канал функциясын өзгертеді және көбінесе активтендіру үшін қажет. PIP2-нің Kv7-мен өзара әрекеттесуі канал функциясы үшін міндетті екені белгілі болғанымен, жақында PIP2-де әртүрлі әсерлері бар учаскелері бар екендігі көрсетілді [23-28].

Kv7 каналдарының нейрондық қозғыштықты тежеудегі рөлі

Браун мен Адамс алғаш рет 1980 жылы бұқа бақасының симпатикалық ганглияларында мускариндік ацетилхолин рецепторын ынталандыру кезіндегі ІМ ингибирлеуі, әрекет потенциалын (ӨП) қайта белсендірілуіне әкелетінін хабарлады. Гиппокампың пирамидалық нейрондарында Kv7.2, Kv7.3 және Kv7.5 экспрессиясы жоғары болатыны анықталды. Kv7 ХЕ991 және линопирдин антагонистері мембраналық тыныштық потенциалын (ТП) деполяризациялайды және гиппокампың аймағындағы CA1 пирамидалық нейрондарының ӨП шегін төмендетеді, нәтижесінде ӨП өздігінен белсендіріледі. Сонымен қатар Kv7 антагонистері ішкі қозғыштықты арттырады, гиперполяризациядан кейінгі орташа және баяу токқа ықпал етеді, спайктар жиілігінің бейімделуін төмендетеді және, ӨП жиілігінің жоғарылауына алып

келеді. Фармакологиялық ингибирлеуге сәйкес, G279S доминантты-негативті саңылауы мутацияға ұшыраған Kv7.2 шамадан тыс экспрессиясы арқылы, Kv7 тогының тежелуі ішкі қозғыштықты арттырады және Ca1 нейрондарындағы спайктар жиілігі мен mANP бейімделуін төмендетеді [29-31]. Осылайша, Kv7 каналдары нейрондық қозғыштықтың маңызды "тежегіштері" ретінде қызмет атқарады. Kv7 токтарының нейрондық қозғыштыққа тежегіш әсері негізінен Kv7 аксондық каналдарына жатады. Kv7.2/Kv7.3 каналдары гиппокампың нейрондардағы соматодендритті плазмалық мембранамен салыстырғанда, бастапқы аксондық сегменттерде көп болады. Kv7 аксондық каналдарының функциясымен салыстырғанда, Kv7 дендритті каналдарының рөлі әлі де талқылануда. Ca1 нейрондарының дистальды апикальды

дендриттерінде мускариндік агонистке сезімтал инактивацияланбайтын Kv7 тоғы анықталды [32-34]. Kv7 дендритті ток кальций (Ca^{2+}) спайктерінің басталу шегін жоғарылатуы мүмкін және осы дендриттердегі Ca^{2+} электрогенезіне ықпал ететін жоғары қозғыштық жағдайында ғана спайктар тудыруы мүмкін. Алайда, ХЕ991 және линопирдин СА1 дендриттерінің кедергісіне әсер етпейді, ал дендритті ІМ фокальды тежелуі қоздырғыш постсинапстық потенциалдың қосындысына және СА1 нейронының қозғыштығына әсер етпейді, бұл Kv7 дендритті токтың өте төмен деңгейін көрсетеді. Белсенділікке тәуелді Kv7 каналының модуляциясы және олардың тұрақты ішкі қозғыштық өзгерістеріне қосқан үлесі туралы дәлелдер жинақталуда. Уақытша эпилепсияның пилокарпиндік моделінде Kv7 функциясы мен экспрессиясының төмендеуі мускаринге тәуелді иктогенезге ықпал етуі мүмкін. Алайда, ұстамалардың жедел индукциясы нейрондық гиперқозғыштықты басу үшін гиппокамптағы KCNQ2 және KCNQ3

транскриптітерін гомеостатикалық жауап ретінде арттырады, бұл реттеу кернеуі бар Ca^{2+} L - типті каналдарды белсендіруді қажет етеді [35].

ХЕ991 көмегімен Kv7 тежеу арқылы нейрондық белсенділіктің жоғарылауы, 48 сағат ішінде импульс жиілігінің гомеостатикалық тежелуіне әкеледі. Нейрондық белсенділіктің немесе N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторларының ұзақ блокадасы KCNQ3 транскрипті және гиппокампылық нейрондардағы Kv7 тоғын төмендетеді. Бұл зерттеулер Kv7 каналдарының глутаматергиялық және ГАМКергиялық синапстарына пресинапстық әсері бар екені көрсетеді. Жиіліктің жоғарылауы нейротрансмиттердің бөліну ықтималдығын арттыруы мүмкін екенін ескере отырып, Kv7 тежелуі аксондық қозғыштықтың жоғарылауына байланысты нейротрансмиттердің бөлінуін арттыруы мүмкін. Сонымен қатар, пресинапттағы Kv7 каналдары нейротрансмиттерді босату үшін қажетті пресинапстық мембрананың деполяризациясына тікелей қарсы тұра алады [36].

Kv7 суббірліктері: орналасқан жері, каналдары, қызметі және каналопатиясы

Kv7 каналдарының постсинапстық рөлі анық емес. Жақында электронды микроскоп арқылы жүргізілген зерттеу жұмыстары көрсеткендей, Kv7.2, Kv7.3 және Kv7.5 приматтардың префронтальды кортекстің ІІІ қабатының пирамидалық нейрондарындағы дендритті тікенектердегі мускаринді ацетилхолиндік рецепторлармен байланысқан. СА1-СА3 синапстарында mEPSC амплитудасы, Kv7 каналдарының агонистерімен де, антагонистерімен де өзгермейді, бұл олардың осы синапстағы постсинапстық глутамат рецепторының қызметін реттеудегі шамалы рөлін көрсетеді [37].

Дегенмен, жинақталған деректер Kv7 каналдары гиппокампының синапстық пластикасын реттейтінін көрсетеді. Синапстарда СА1–СА3 ХЕ991 тета-импульс шекті ынталандыру арқылы ұзақ мерзімді күшейтуді (ҰМК) индукциялайды. ХЕ991 жүйесін енгізу сонымен қатар *in vivo* СА1 гиппокамп аймағындағы қоздырушы постсинапстық потенциал (ҚПСП) өрісінің амплитудасына әсер етпей отырып,

ҰМК индукция шегін төмендетеді. СА1 нейрондарындағы қоздырғыш синапстық берілістің гомеостатикалық жоғарылауы KCNQ2 және KCNQ3-ті ГАМКергиялық интернейрондардан шартты түрде алып тастағанда байқалды, бұл Kv7 каналдарының синапстық масштабтауға үлесін болжайды. Нейробиологияда синапстық масштабтау (немесе гомеостатикалық масштабтау) гомеостатикалық пластиканың бір түрі болып табылады, онда ми нейрондық тізбектегі белсенділіктің созылмалы жоғарылауына теріс кері байланыс арқылы жауап береді, бұл жеке нейрондарға әрекет потенциалының жалпы белсендіру жылдамдығын төмендетуге мүмкіндік береді. Хеббтің икемділік механизмдері нейрондық синапстық байланыстарды таңдамалы түрде өзгерткен кезде, синапстық масштабтау барлық нейрондық синапстық байланыстарды қалыпқа келтіреді, осылайша әр синапстың салыстырмалы синапстық салмағы сақталады [38].

Kv7.2, Kv7.3 және Kv7.5-Kv7 негізгі нейрондық суббірліктері 2-кестеде көрсетілген. Kv7.2 және Kv7.3 ми қыртысында, гиппокампта, бадамша без, базальды ганглияда және гипоталамуста күшті экспрессияны көрсетеді. Kv7.5 ми бағанасында және аз дәрежеде ми қыртысында, гиппокампта, шүйде,

маңдай және самай бөліктерінде экспрессияланады. Kv7.1 және Kv7.4 негізінен жүрек пен ұлулардың талшықты клеткаларында кездесетініне қарамастан, олар мидың көптеген аймақтарында да төмен деңгейде кездеседі (3-кесте) [39].

Кесте 2 - Kv7 суббірліктері: орналасқан жері, каналдары, қызметі және каналопатиясы

Суббірліктер	Орналасқан орны	Канал	Қызметі	Ауру түрі
Kv7.1	жүрек	Баяу қозғалатын түзеткіш I_{Ks}	ӨП реполяризациялайды	ұзақ мерзімді интервалды qt синдромы туа біткен саңырау
Kv7.2	ми ганглиясы	M-ток $I_{K(M)}$	қозғыштықты бақылайды	эпилепсия
Kv7.3	ми ганглиясы	M-ток $I_{K(M)}$	қозғыштықты бақылайды	эпилепсия
Kv7.4	кохлеарлы, вестибулярлы талшықты клеткалар	ОНС K^+ ток $I_{K,c}$	калий тасымалдау	саңырау
Kv7.5	ми ганглиясы	M-ток (?)	қозғыштықты бақылайды (?)	-

Кесте 3 - Kv7.2, Kv7.3 және Kv7.5-Kv7 негізгі нейрондық суббірліктері

Ген	Суббірліктер	Негізгі орналасу жүйесі	Ми аймақтары бойынша таралуы	Ілеспе аурулар
KCNQ1	Kv7.1	Жүрек	CTX, HPF, MB, CB, BS	Long QT syndrome 1, JLNS, жүрекшелер фибрилляциясы бар отбасылық эпилепсия, SUDEP, ASD, дамудың бұзылуы
KCNQ2	Kv7.2	Нерв жүйесі	CTX, HPF, A, HY, TH, AO MD, SN, P. MY. CB	BFNE, EE, ASD, ақыл-ойдың артта қалуы, дамудың бұзылуы, баланың спазмалық синдромы
KCNQ3	Kv7.3	Нерв жүйесі	CTX, HPF, A, HY, TH, AO MD, SN, P. MY. CB	BFNE, EE, ASD, ақыл-ой кемістігі, дамудың бұзылуы,
KCNQ4	Kv7.4	Ішкі есту мүшесі	BS, OA, MD, RN, NA, MY, VTA, P	DFNA 2, ASD
KCNQ5	Kv7.5	Нерв жүйесі	CTX, HPF, BS, SB	EE, ASD, ақыл-ой кемістігі, шизофрения

Ми аймақтары: CTX - ми қыртысы; OA - иіс сезу аймақтары; HPF – гиппокамп өсіндісі; A – бадамша без; NA – ми ядросы; BS – ми бағаны; TH - таламус; HY - гипоталамус; MB- ортанғы ми; RN – тірісті ядро; SN -

қара субстанция; VTA - вентральды тегментальды аймақ; PAL – мидың сұр заты; HB – артқы ми; SB-мишық; MY – сопақша ми, BFNE - қатерсіз отбасылық неонатальды эпилепсия; EE - эпилепсиялық

энцефалопатия; ASD - аутизмдік спектрлік бұзылулар; DFNA 2 - 2 типті синдромдық емес сенсорлық саңырау [40].

Нейронның ішкі қозғыштығы мен синапстық күшінің белсенділікке тәуелді тұрақты өзгерістері оқу мен есте сақтаудың негізі болып табылады деген пікір кең таралған. KCNQ/Kv7 кернеуі бар калий каналдары олардың антагонистерінің танымға пайдалы әсеріне байланысты есте сақтау қабілетінің бұзылуының ықтимал нысандары ретінде үлкен қызығушылық тудырады. Маңыздысы, *de novo* олардың KCNQ2 /Kv7.2 және KCNQ3 /Kv7.3 нейрондық суббірліктеріндегі басым мутациялар эпилепсиямен және дамудың кешеуілдеуімен және ақыл-ой кемістігімен сипатталатын нейродамудың бұзылуымен байланысты. Нейрондық қозғыштық пен эпилепсиядағы Kv7 каналдарының ролі кеңінен зерттелді. Дегенмен, олардың нейрондық пластикадағы, оқудағы және есте сақтаудағы функционалдық маңызы негізінен белгісіз болып қалады. Мұнда біз Kv7 каналдарының ішкі және синапстық пластикадағы ролін, сондай-ақ олардың таным мен мінез-құлыққа қосқан үлесін растайтын соңғы зерттеулерді қарастырамыз [41].

Kv7 нейрондық каналдардың ролін анықтайтын негізгі сипаттама олардың клеткаішілік локализациясы болып табылады. Kv7 каналдары аксонның бастапқы сегменттері (АБС) және анкирин G белогымен Ранвье буынында орналасқан. АБС қоздырғыш пресинапстық потенциалдар әрекет потенциалдарын аксон бойымен тасымалдайтын, ӘП инициациясын бақылаушы қызметін атқарады [42].

Сонымен қатар анкирин G Kv7.2 каналдарын және аз дәрежеде Kv7.3 каналдарын Ранвье буындары деп аталатын миелінсіз аксондық аймақтарда оқшаулауландыру қызметін атқарады. Бұл түйіндерде Kv7 (7.2/7.3) каналдары RMP тұрақтандыру арқылы калийдің баяу сыртқы тоғының негізінде бола отырып, кернеуге тәуелді натрий каналдарымен бірге кластерленеді. Оның аксондық локализациясына сәйкес, Kv7 аксондық каналының таңдаулы басылуы, әрекет потенциалының басталуына ықпал ете отырып, спайкалық постдеполяризацияны арттырады. Зертеу

жұмыстарында аксон миелінделуі жойылған уақытта, Kv7 каналдары аксон бойымен тарады, бұл жүйке қозғыштығын арттуына әсер етті. Бұл бүкіл аксон бойынша RMP тұрақтандыру арқылы жүзеге асады деп болжанды [43].

Сондай-ақ, Kv7 каналдары АБС-тен тыс персоматикалық аймақта экспрессияланады. М-токтың соматикалық функциясы қоздырғыш синапстық потенциалды біріктірумен сипатталады. Кезінде көрсетілген соматикалық Kv7 каналы, соматикалық ҰМК амплитудасы мен формасын өзгертеді. Сондай-ақ, Kv7 каналдары апикальды дендриттерде экспрессияланады. Kv7 каналы дендриттерде салыстырмалы түрде сирек кездесетіндіктен, дендриттердің ішіндегі Kv7 каналдарының қызметі әлі де белгісіз, дегенмен олар тұрақты дендриттік гиперқозу деп аталатын жағдайларға ықпал етеді деген болжам бар. Соңында, Kv7.2 пресинапстың ұшында орналасқаны көрсетілді. Бұл жерде Kv7 каналдарының ұлғаюы нейротрансмиттердің бөлінуін әлсіретеді, ал Gq активтенуімен Kv7 тоғының тежелуі кернеуге тәуелді кальций каналдарының белсендірілуін арттырады, бұл алмасудың жоғарылауына әкеледі [44].

М-токтың кернеуге тәуелді сипаттамалары оған мидағы қозғыштықты бақылауға мүмкіндік береді. Kv7 каналдары шекті потенциалдар шамамен -60 мВ. шегінде іске қосылады. Сонымен қатар, потенциалға тәуелді калий каналдарымен салыстырғанда, Kv7 инактивацияланбайды, сондықтан да мембрана деполяризацияланған күйінде Kv7 тоғы сақталады. Нәтижесінде нейрондар шекті қоздырғыш кірістерді алған кезде мембраналық потенциалдың тиімді тұрақтануы байқалады.

Салыстырмалы түрде активацияның баяу кинетикасы Kv7 каналдары әрекет потенциалының амплитудасын немесе ұзақтығын айтарлықтай өзгертпейді, керісінше, М-токтың функционалдық салдары әрекет потенциалының қайта белсендірілуіне жол бермейтін, теріс потенциалдардағы мембрананың қысылу ретінде көрініс береді [45].

Kv7.2 және Kv7.3 кодтайтын гендерде эпилепсия мен энцефалопатияны тудыратын көптеген мутациялар бар екендігі көрсетілген. Бұл патологиялардың ең көп таралған түрі ретінде қатерсіз неонатальды ұстамалар (BANS) белгілі. Ол аутосомды-доминантты идиопатиялық эпилепсиялық синдромның бір түрі. Осы мутациялардан туындаған ұстамалар туылғаннан кейінгі алғашқы күндерде пайда болады және алғашқы 2 айда өздігінен жойылу ықтималдығы жоғары. Эпилепсиялық белсенділікке әкелетін мутациялар негізінен аутосомды-доминантты болып табылады, бұл канал функциясының жоғалуына алып келеді. Мысалы, миссенс – ол дегеніміз плазмалық мембранадағы Kv7 функционалды каналын төмендетеді. Бұл мутациялардың көпшілігі базальды М-токтың төмендеуіне және одан кейінгі гиперқозуға алып келеді. Бұл ерте басталатын эпилепсиялық энцефалопатия жағдайларына да қатысты. Әзірге энцефалопатиялар тек KCNQ гендеріндегі миссенс мутацияларына байланысты анықталды. Аминқышқылдардың мутациясы тек Kv7 каналдарының функционалдық экспрессиясының төмендеуіне ғана емес, сонымен қатар АБС-тегі Kv7 каналдарының локализациясының жоғалуына байланысты екені анықталды. М-токтың белсенділігінің жоғарлауы ұстамалардың басталуына маңызды кедергі болып табылады. Алайда, эпилепсиялық энцефалопатиямен ауыратын науқастарда Kv7 каналдарының функциясының өзгерістері күшейеді. Осындай мутациялардың бірі кернеуге сезімтал доменде, Kv7.2 және Kv7.3

суббірліктерінде табылды. Бір қызығы, бұл мутациялар экспрессияланған нейрондардағы ішкі қозғыштықты төмендетсе де, гиппокамптың CA1-де желілік қозғыштықтың айтарлықтай жоғарылауы байқалады. Бұл Kv7 каналының әрекет потенциалының таралуын бақылауда маңыздылығын көрсетеді [46-48].

Kv7 каналдарының спецификалық сипаттамалары олардың үздіксіз нейрондық белсенділікке қарсы күшті тежегіштер ретінде жұмыс істеуіне мүмкіндік береді. Мысал ретінде ретигабинмен индукцияланған М-токтың жоғарылауы эпилепсияға қарсы терапия ретінде үлкен жетістікке жетті. Керісінше, Kv7.2 каналын алып тастаған жағдайда, ұстамаға деген сезімталдықты артады және гиппокампаға тәуелді кеңістіктік есті, сондай-ақ тышқандардағы қорқыныш сезімі төмендейді. Дегенмен, Kv7 каналдарын экспрессиялайтын нейрондардағы гиперактивтілікті үздіксіз басу, ес сияқты когнитивті функциялардың бұзылуына алып келуі мүмкін. Нейротрансмиттер ацетилхолин тудырған М-токтың тежелуімен және мидың жоғары функцияларымен тығыз байланысты. Ол нейрондық қозғыштықты модуляциялаудың алғашқы мысалдарының бірі болды. Холинергиялық ынталандыру кезінде байқалатын Kv7 каналдарының белсенділігін тежеу, нейрондық қозғыштықтың кеңістіктік және уақыттық пластикасын қамтамасыз етеді. Дегенмен, мидың жоғары функцияларындағы М-токты басу жұмыстарының астары әлі де жалғасуда [49,50].

5. Қорытынды

Kv7 каналдары, сондай-ақ М типті каналдар немесе KCNQ каналдары ретінде белгілі, олар төмен шекті кернеуге тәуелді K^+ каналдары болып табылады. Kv7 каналдарының шамадан тыс тежелуі немесе дисфункциясы көбінесе ұстамаларға немесе басқа эпилепсиялық синдромдарға әкеледі, бұл М каналының "тежегіш" қызметі ретінде әрекет етеді,

жинақталған М ток активтенуі арқылы артық гиперқозудың алдын алады деген идеяға әкеледі. М-токтың фармакологиялық әсері эпилепсия кезіндегі емдік нұсқасы ретінде кеңінен зерттелді. Берілген шолуда айтылған неврологиялық ауруларға, Kv7 каналдарының қалай қатысатыны туралы әлі көп

нәрсе белгісіз. Олардың көпшілігі үшін әлі де базалық клиникалық сынақтар өткізілуі қажет.

Берілген шолуда талқыланған зерттеулер Kv7 каналдары нейронның пластикалық қасиетіне, есте сақтауға және мінез-құлыққа ықпал етеді деген жаңа тұжырымдаманы қолдайды. Дегенмен, негізгі молекулалық және клеткалық механизмдерді түсінуімізде айтарлықтай білім алшақтығы бар. Болашақ зерттеулер Kv7 каналдарының құрылымдық қызметтерін, олардың қызметі мен трафигінің нақты модуляторларын жасау үшін механикалық идеяларды қамтамасыз етеді. Бұл тақырып ұлпалардағы Kv7 каналдарының маңызды физиологиялық рөлдері, медициналық және фармакологиялық маңыздылығы көрсетеді.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығы туралы мәлімдемейді.

Қаржыландыру: Зерттеу Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігі Ғылым Комитетінің қаржылық қолдауымен орындалды (грант AP19680470 Эпилепсиялық белсенділік моделіндегі гиперқозудың реттелуіне фосфоинозитолдифосфаттың (PIP2) және калий каналдарының Kv7 қатысуы).

Авторлардың қосқан үлесі: Концептуализация - Т.С.Т., З.В.П., Т.Г.А; мәтін жазу - Т.С.Т., З.В.П; мәтін жазу және түзету - М.А.Е., Қ.Б.Қ; материалды жинау және оңдеу - М.А.Е., Қ.Б.Қ., О.С.Б.

Әдебиет

- Gaidin, S. G., Zinchenko, V. P., Teplov, I. Y., Tuleukhanov, S. T., & Kosenkov, A. M. (2019). Epileptiform activity promotes decreasing of Ca²⁺ conductivity of NMDARs, AMPARs, KARs, and voltage-gated calcium channels in Mg²⁺-free model. *Epilepsy research*, 158, 106224. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2019.106224>
- Dolgacheva, L. P., Tuleukhanov, S. T., & Zinchenko, V. P. (2020). Participation of Ca²⁺-permeable AMPA receptors in synaptic plasticity. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*, 14(3), 194-204. <https://doi.org/10.1134/S1990747820030046>
- Maierov, S. A., Kairat, B. K., Berezhnov, A. V., Zinchenko, V. P., Gaidin, S. G., & Kosenkov, A. M. (2024). Peculiarities of ion homeostasis in neurons containing calcium-permeable AMPA receptors. *Archives of biochemistry and biophysics*, 754, 109951. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2024.109951>
- Archer, C. R., Enslow, B. T., Taylor, A. B., De la Rosa, V., Bhattacharya, A., & Shapiro, M. S. (2019). A mutually induced conformational fit underlies Ca²⁺-directed interactions between calmodulin and the proximal C terminus of KCNQ4 K⁺ channels. *Journal of Biological Chemistry*, 294(15), 6094-6112. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.006857>
- Armand, V., Rundfeldt, C., & Heinemann, U. (1999). Effects of retigabine (D-23129) on different patterns of epileptiform activity induced by 4-aminopyridine in rat entorhinal cortex hippocampal slices. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 359(1), 33-39. <https://doi.org/10.1007/PL00005320>
- Barrese, V., Taglialatela, M., Greenwood, I. A., & Davidson, C. (2015). Protective role of Kv7 channels in oxygen and glucose deprivation-induced damage in rat caudate brain slices. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 35(10), 1593-1600. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.83>
- Beacher, N. G., Brodie, M. J., & Goodall, C. (2015). A case report: retigabine induced oral mucosal dyspigmentation of the hard palate. *BMC Oral Health*, 15(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s12903-015-0102-y>
- Beez, T., Steiger, H. J., & Etminan, N. (2017). Pharmacological targeting of secondary brain damage following ischemic or hemorrhagic stroke, traumatic brain injury, and bacterial meningitis-a systematic review and meta-analysis. *BMC neurology*, 17(1), 209. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0994-z>

9. Bierbower, S. M., Choveau, F. S., Lechleiter, J. D., & Shapiro, M. S. (2015). Augmentation of M-type (KCNQ) potassium channels as a novel strategy to reduce stroke-induced brain injury. *Journal of Neuroscience*, 35(5), 2101-2111. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3805-14.2015>
10. 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(5349), 403-406. <https://doi.org/10.1126/science.279.5349.403>
11. Blackburn-Munro, G., & Jensen, B. S. (2003). The anticonvulsant retigabine attenuates nociceptive behaviours in rat models of persistent and neuropathic pain. *European journal of pharmacology*, 460(2-3), 109-116. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)02924-2](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)02924-2)
12. Borsotto, M., Cavarec, L., Bouillot, M., Romey, G., Macciardi, F., Delaye, A., ... & Chumakov, I. (2007). PP2A- γ subunit and KCNQ2 K⁺ channels in bipolar disorder. *The pharmacogenomics journal*, 7(2), 123-132. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500400>
13. Boscia, F., Annunziato, L., & Taglialatela, M. (2006). Retigabine and flupirtine exert neuroprotective actions in organotypic hippocampal cultures. *Neuropharmacology*, 51(2), 283-294. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.03.024>
14. Brodie, M. J., Lerche, H., Gil-Nagel, A., Elger, C., Hall, S., Shin, P., ... & RESTORE 2 Study Group. (2010). Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology*, 75(20), 1817-1824. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181fd6170>
15. Brown, D. A., & Adams, P. R. (1980). Muscarinic suppression of a novel voltage-sensitive K⁺ current in a vertebrate neurone. *Nature*, 283(5748), 673-676. <https://doi.org/10.1038/283673a0>
16. Brown, D. A., Buckley, N. J., Caulfield, M. P., Duffy, S. M., Jones, S., Lamas, J. A., ... & Selyanko, A. A. (1995). Coupling of muscarinic acetylcholine receptors to neural ion channels: closure of K⁺ channels. *Molecular mechanisms of muscarinic acetylcholine receptor function*, 165-182.
17. Busserolles, J., Tsantoulas, C., Eschali r, A., & García, J. A. L. (2016). Potassium channels in neuropathic pain: advances, challenges, and emerging ideas. *Pain*, 157, S7-S14. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000368>
18. Carver, C. M., Hastings, S. D., Cook, M. E., & Shapiro, M. S. (2020). Functional responses of the hippocampus to hyperexcitability depend on directed, neuron-specific KCNQ2 K⁺ channel plasticity. *Hippocampus*, 30(5), 435-455. <https://doi.org/10.1002/hipo.23163>
19. Chang, A., Abderemane-Ali, F., Hura, G. L., Rossen, N. D., Gate, R. E., & Minor, D. L. (2018). A calmodulin C-lobe Ca²⁺-dependent switch governs Kv7 channel function. *Neuron*, 97(4), 836-852. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.035>
20. Choveau, F. S., La Rosa, V. D., Bierbower, S. M., Hernandez, C. C., & Shapiro, M. S. (2018). Phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate (PIP₂) regulates KCNQ3 K⁺ channels through multiple sites of action. *bioRxiv*, 380287. <https://doi.org/10.1101/380287>
21. Christensen, J., Pedersen, M. G., Pedersen, C. B., Sidenius, P., Olsen, J., & Vestergaard, M. (2009). Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study. *The Lancet*, 373(9669), 1105-1110. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60214-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60214-2)
22. Jentsch, T. J. (2000). Neuronal KCNQ potassium channels: physiology and role in disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 1(1), 21-30. <https://doi.org/10.1038/35036198>
23. Delmas, P., & Brown, D. A. (2005). Pathways modulating neural KCNQ/M (Kv7) potassium channels. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(11), 850-862. <https://doi.org/10.1038/nrn1785>

24. Miceli, F., Cilio, M. R., Taglialatela, M., Bezanilla, F. (2009). Gating currents from neuronal KV7. 4 channels: general features and correlation with the ionic conductance. *Channels*, 3(4), 277-286. <https://doi.org/10.4161/chan.3.4.9477>
25. Cooper, E. C., Aldape, K. D., Abosch, A., Barbaro, N. M., Berger, M. S., Peacock, W. S., Jan, L. Y. (2000). Colocalization and coassembly of two human brain M-type potassium channel subunits that are mutated in epilepsy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(9), 4914-4919. <https://doi.org/10.1073/pnas.090092797>
26. Adams, P. R., Brown, D. A. (1980). Luteinizing hormone-releasing factor and muscarinic agonists act on the same voltage-sensitive K⁺-current in bullfrog sympathetic neurones. *British journal of pharmacology*, 68(3), 353-355. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1980.tb14547.x>
27. Tatulian, L., Delmas, P., Abogadie, F. C., Brown, D. A. (2001). Activation of expressed KCNQ potassium currents and native neuronal M-type potassium currents by the anti-convulsant drug retigabine. *Journal of Neuroscience*, 21(15), 5535-5545. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-15-05535.2001>
28. Adelman, J. P., Maylie, J., & Sah, P. (2012). Small-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels: form and function. *Annual review of physiology*, 74(1), 245-269. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020911-153336>
29. Shapiro, M. S., Roche, J. P., Kaftan, E. J., Cruzblanca, H., Mackie, K., & Hille, B. (2000). Reconstitution of muscarinic modulation of the KCNQ2/KCNQ3 K⁺ channels that underlie the neuronal M current. *Journal of Neuroscience*, 20(5), 1710-1721. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-05-01710.2000>
30. Adams, P. R., Brown, D. A., & Constanti, A. (1982). Pharmacological inhibition of the M-current. *The Journal of Physiology*, 332(1), 223-262. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1982.sp014411>
31. Cook, L., Nickolson, V. J., Steinfels, G. F., Rohrbach, K. W., Denoble, V. J. (1990). Cognition enhancement by the acetylcholine releaser DuP 996. *Drug development research*, 19(3), 301-314. <https://doi.org/10.1002/ddr.430190308>
32. Sanguinetti, M. C., Curran, M. E., Zou, A., Shen, J., Specter, P. S., Atkinson, D. L., Keating, M. T. (1996). Coassembly of KvLQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac I Ks potassium channel. *Nature*, 384(6604), 80-83. <https://doi.org/10.1038/384080a0>
33. Nakajo, K., Ulbrich, M. H., Kubo, Y., & Isacoff, E. Y. (2010). Stoichiometry of the KCNQ1-KCNE1 ion channel complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(44), 18862-18867. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010354107>
34. Neyroud, N., Tesson, F., Denjoy, I., Leibovici, M., Donger, C., Barhanin, J., Guicheney, P. (1997). A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nature genetics*, 15(2), 186-189. <https://doi.org/10.1038/ng0297-186>
35. Ng, F. L., Davis, A. J., Jepps, T. A., Harhun, M. I., Yeung, S. Y., Wan, A., ... & Greenwood, I. A. (2011). Expression and function of the K⁺ channel KCNQ genes in human arteries. *British journal of pharmacology*, 162(1), 42-53. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01027.x>
36. Schroeder, B. C., Kubisch, C., Stein, V., Jentsch, T. J. (1998). Moderate loss of function of cyclic-AMP-modulated KCNQ2/KCNQ3 K⁺ channels causes epilepsy. *Nature*, 396(6712), 687-690. <https://doi.org/10.1038/25367>
37. Kole, M. H., Cooper, E. C. (2014). Axonal Kv7. 2/7.3 channels: caught in the act. *Channels*, 8(4), 288-289. <https://doi.org/10.4161/chan.29965>
38. Kharkovets, T., Hardelin, J. P., Safieddine, S., Schweizer, M., El-Amraoui, A., Petit, C., & Jentsch, T. J. (2000). KCNQ4, a K⁺ channel mutated in a form of dominant deafness, is expressed in the inner ear and the central auditory pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(8), 4333-4338. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.8.4333>
39. Brueggemann, L. I., Mackie, A. R., Cribbs, L. L., Freda, J., Tripathi, A., Majetschak, M., Byron, K. L. (2014). Differential protein kinase C-dependent modulation of Kv7. 4 and Kv7. 5 subunits of vascular Kv7 channels. *Journal of Biological Chemistry*, 289(4), 2099-2111. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.527820>

40. Ohya, S., Asakura, K., Muraki, K., Watanabe, M., Imaizumi, Y. (2002). Molecular and functional characterization of ERG, KCNQ, and KCNE subtypes in rat stomach smooth muscle. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 282(2), G277-G287. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00200.2001>
41. Greenwood, I. A., & Ohya, S. (2009). New tricks for old dogs: KCNQ expression and role in smooth muscle. *British journal of pharmacology*, 156(8), 1196-1203. doi: [10.1111/j.1476-5381.2009.00131.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00131.x)
42. Suh, B. C., Inoue, T., Meyer, T., & Hille, B. (2006). Rapid chemically induced changes of PtdIns (4, 5) P2 gate KCNQ ion channels. *Science*, 314(5804), 1454-1457. <https://doi.org/10.1126/science.1131163>
43. Barhanin, J., Lesage, F., Guillemare, E., Fink, M., Lazdunski, M., Romey, G. (1996). KvLQT1 and IsK (minK) proteins associate to form the I_{Ks} cardiac potassium current. *Nature*, 384(6604), 78-80. <https://doi.org/10.1038/384078a0>
44. Barrese, V., Stott, J. B., Greenwood, I. A. (2018). KCNQ-encoded potassium channels as therapeutic targets. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 58, 625-648. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010617-052912>
45. 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(5349), 403-406. <https://doi.org/10.1126/science.279.5349.403>
46. Brown, D. A., Adams, P. R. (1980). Muscarinic suppression of a novel voltage-sensitive K⁺ current in a vertebrate neurone. *Nature*, 283(5748), 673-676. <https://doi.org/10.1038/283673a0>
47. Charlier, C., Singh, N. A., Ryan, S. G., Lewis, T. B., Reus, B. E., Leach, R. J., Leppert, M. (1998). A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nature genetics*, 18(1), 53-55. <https://doi.org/10.1038/ng0198-53>
48. Delmas, P., Brown, D. A. (2005). Pathways modulating neural KCNQ/M (Kv7) potassium channels. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(11), 850-862. <https://doi.org/10.1038/nrn1785>
49. Ford, C. P., Stemkowski, P. L., Light, P. E., Smith, P. A. (2003). Experiments to test the role of phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate in neurotransmitter-induced M-channel closure in bullfrog sympathetic neurons. *Journal of Neuroscience*, 23(12), 4931-4941. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-12-04931.2003>
50. Zimmer, J., Takahashi, T., Hofmann, A. D., Puri, P. (2017). Downregulation of KCNQ5 expression in the rat pulmonary vasculature of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery*, 52(5), 702-705. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.01.016>

Калиевые каналы семейства Kv7 – новая мишень лечения нейродегенеративных нарушений

[Тудеуханов С.Т.](#)¹, [Зинченко В.П.](#)², [Тусупбекова Г.А.](#)³, [Қайрат Б.Қ.](#)⁴,
[Малибаева А.Е.](#)⁵, [Оразова С.Б.](#)⁶, [Рахимжанова Ж.А.](#)⁷

¹ Академик НАН РК, профессор кафедры биофизики, биомедицины и нейронауки, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

² Профессор, заведующий лабораторией внутриклеточной сигнализации, Институт биофизики клетки Российской Академии Наук, Пущино, Московская область, Россия

³ Доцент кафедры биофизики, биомедицины и нейронауки, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

⁴ Старший преподаватель кафедры биофизики, биомедицины и нейронауки, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

⁵Докторант, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

⁶Старший преподаватель кафедры биотехнологии, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

⁷Профессор кафедры нормальной физиологии, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

Резюме

Калиевые каналы принимают участие в формировании возбудимости нейрона при эпилепсии наравне с другими каналами, но их роль была практически не исследованной. В нервной системе роль тормозных калиевых каналов часто недооценивается, поскольку им трудно приписать какую-нибудь простую, интуитивно понятную функцию, в отличие от, например, деполяризующих каналов, открытие которых приводит к возникновению потенциалов действия и далее к передаче электрического сигнала на мышцу и ее сокращению. Тем не менее уже сейчас ясно, что калиевые каналы незримо принимают участие практически в каждом проявлении работы мозга, в каждом его нейроне, и их вклад становится особенно заметен при изучении таких экстремальных состояний, как эпилепсия. Потенциал-чувствительные каналы Kv7.2/3 обеспечивают неинактивируемый калиевый М-ток, который регулирует потенциал покоя нейрона в компартмент-специфической манере. Это означает, что сами каналы Kv7.2/3 локализуются в аксоне нейрона и там активируются.

Каналы Kv7 уникальны среди каналов K⁺, поскольку четыре из пяти подтипов каналов играют хорошо документированную роль в развитии заболеваний человека. Они выполняют различные физиологические функции в сердце и нервной системе, что можно объяснить их свойствами управления потенциалом. Каналы Kv7 также поддаются фармакологической модуляции, а синтетические открыватели и блокаторы каналов, регулирующие нейронную возбудимость, существовали еще до того, как каналы Kv7 были идентифицированы путем клонирования. В этом обзоре мы обсудим общую характеристику каналов Kv7 за последние годы, историю открытия, структуру субъединиц Kv7, физиологию в нормальных и патологических условиях.

Ключевые слова: эпилепсия, калиевые каналы, аксон, деполяризация, фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат, кальмодулин, синапс, ретигабин.

Potassium channels Kv7 family – a new target for the treatment of neurodegenerative disorders

[Sultan Tuleukhanov](#)¹, [Valery Zinchenko](#)², [Gulmira Tussupbekova](#)³, [Bakytzhan Kairat](#)⁴,
[Arailym Malibayeva](#)⁵, [Saltanat Orazova](#)⁶, [Zhanar Rakhimzhanova](#)⁷

¹Academician NAS RK, Professor of the Department of Biophysics, Biomedicine and Neuroscience,
Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

²Professor, Head of the Intracellular Signaling Laboratory, Institute of Cell Biophysics of the
Russian Academy of Sciences Pushchino, Moscow Region Russia.

³Associate Professor of the Department of Biophysics, Biomedicine and Neuroscience, Al-Farabi
Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

⁴Senior Lecturer at the Department of Biophysics, Biomedicine and Neuroscience, Al-Farabi
Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

⁵Doctoral student, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

⁶Senior Lecturer at the Department of Biotechnology, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

⁷Professor of the Department of Normal Physiology, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

Abstract

Potassium channels are involved in the formation of neuron excitability in epilepsy along with other channels, but their role has been practically unexplored. In the nervous system, the role of inhibitory potassium channels is often underestimated, since it is difficult to attribute to them any simple, intuitive function, unlike, for example, depolarizing channels, the opening of which leads to the emergence of action potentials and further to the transmission of an electrical signal to the muscle and its contraction. Nevertheless, it is already clear that potassium channels are invisibly involved in almost every manifestation of the brain, in every neuron, and their contribution becomes especially noticeable when studying such extreme conditions as epilepsy. The Kv7.2/3 potential-sensitive channels provide an inactivated potassium M-current that regulates the resting potential of the neuron in a compartment-specific manner. This means that the Kv7.2/3 channels themselves are localized in the axon of the neuron and are activated there.

Kv7 channels are unique among K⁺ channels because four of the five channel subtypes play a well-documented role in the development of human diseases. They perform various physiological functions in the heart and nervous system, which can be explained by their potential management properties. Kv7 channels are also amenable to pharmacological modulation, and synthetic channel openers and blockers regulating neural excitability existed even before Kv7 channels were identified by cloning. In this review, we will discuss the general characteristics of Kv7 channels in recent years, the history of discovery, the structure of Kv7 subunits, and physiology under normal and pathological conditions.

Keywords: epilepsy, potassium channels, axon, depolarization, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, calmodulin, synapse, retigabine.