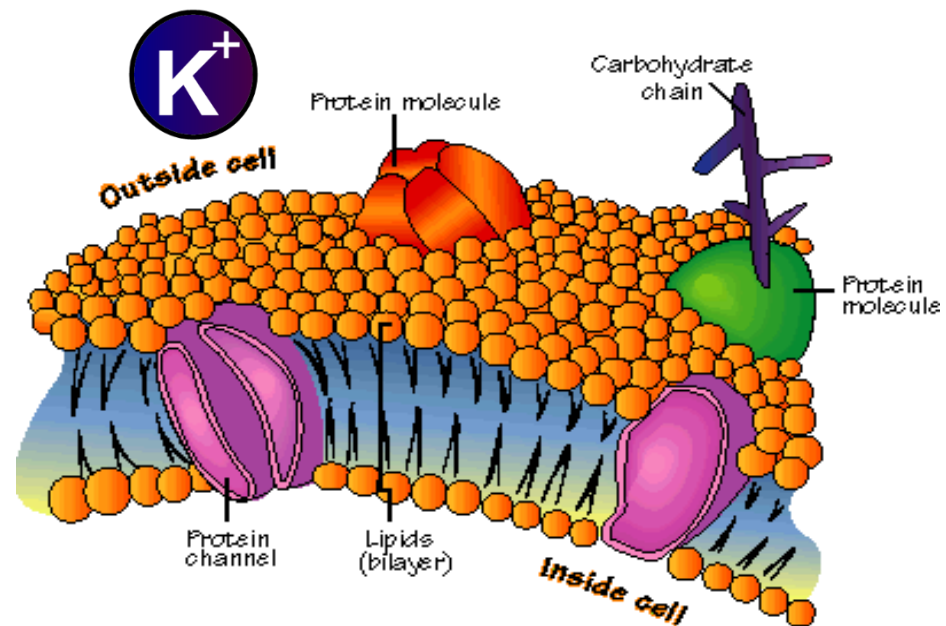
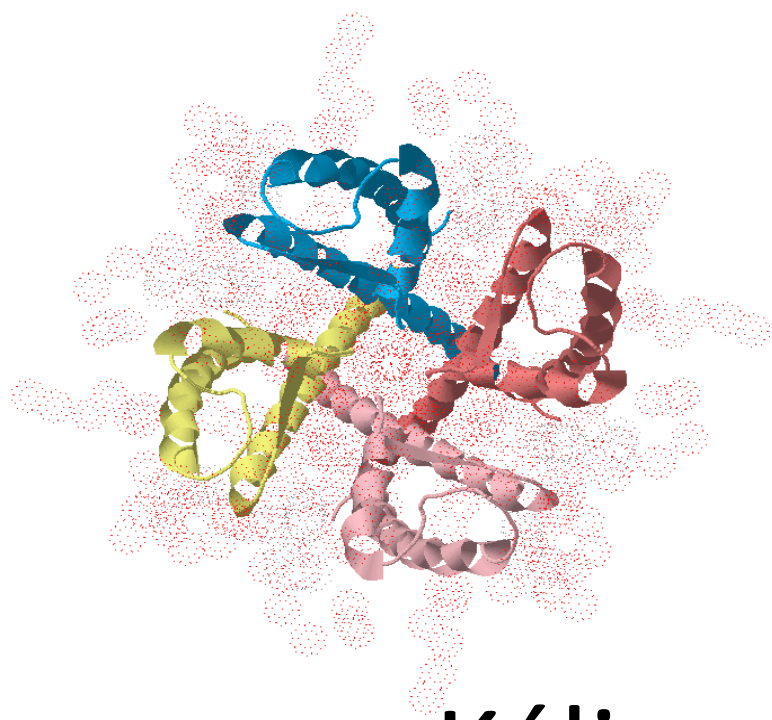




Kálium ioncsatornák változatos funkciói

Elektrofiziológia kurzus 2017/18 őszi szemeszter
2017. 10. 18

Prorok János , PhD
Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Tartalmi áttekintés

- A K⁺ csatornák történeti háttere
- K⁺ csatornák strukturális felosztása
 - 6 transzmembrán (tm) domén, 1-pórusú csatornák
 - 2 tm 1 porus,
 - 4 tm 2 porus
- A K⁺ csatornák funkciói és szerepe különböző sejtípusokban
- K⁺ csatornákkal összefüggő betegségek
 - Ataxia, LQTS, Gyógyszer indukált arritmia

Historical background 1/2

Early days of ion channels

- **1700as évek** az ozmózis felfedezése Jean-Antoine Nollet révén
- **1852** Carl Ludwig a membrán csatornák létezését suggests the existence of membrane channels.
- **1855** Adolf Fick's diffúziós törvénye
- **1888** Walter **Nernst** megfogalmazta elektrodifúziós egyenletét az ionok membránon történő átjutásáról

$$V_K = \frac{k_B T}{q} \cdot \ln \left(\frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} \right) = 26.7_{mV} \cdot \ln \left(\frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} \right)$$

- **1890** Wilhelm Ostwald: az elektromos áramot az élőszövetekben a sejtmembránon átjutó ionok okozzák

“Diffusion is like a flea hopping, electrodiffusion is like a flea hopping in a breeze”

-- A.L. Hodgkin

Historical background 2/2

- **1952** - Hodgkin & Huxley felfedezi a K⁺ csatornák kapuzási kinetikáját. Leírják az akciós potenciál matematikai modeljét óriás tintahal axonon.
- **1963** - Hodgkin & Huxley Nobel díj
- **1969** - Kaplan és Trout felfedezi az első K csatornát Drozofilában, amit shaker-nek neveznek.
- **1987** - Megszekvenálják az első K⁺ csatornát (Papazian et al.)
- **1991** - Erwin Neher and Bert Sakmann Nobel díjat nyertek az ioncsatorna mechanizmus leírásáért
- **1998** - K⁺ csatornák térbeli struktúrájának meghatározása Roderick MacKinnon nevéhez fűződik.



Bacteria	2TM : TATTVGYG
Archea	6TM : TATTVGYG
Plant	6TM : TLTTVGYG
Fruitfly	6TM : TMTTVGYG
Worm	6TM : TMTTVGYG
Mouse	6TM : SMTTVGYG
Human	2TM : TQTTIGYG
Human	6TM : TMTTVGYG

508

A. L. HODGKIN AND A. F. HUXLEY

$$g_K = \{(g_{K\infty})^2 - [(g_{K\infty})^2 - (g_{K0})^2] \exp(-t/\tau_n)\}^{\frac{1}{2}}$$

where $g_{K\infty}$ is the value which the conductance finally attains and g_{K0} is the conductance at $t=0$.

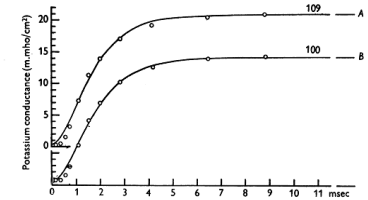
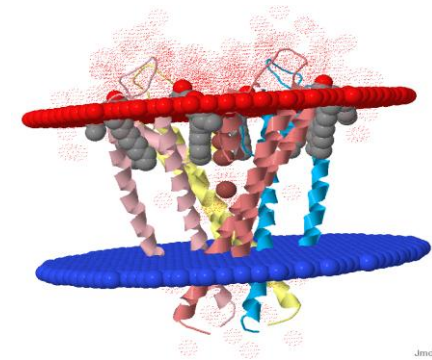


Fig. 3. Rise of potassium conductance associated with different depolarisations. The circles are experimental points obtained on axon 17, temperature 6-7° C, using observations in sea water and choline sea water (see Hodgkin & Huxley, 1952a). The smooth curves were drawn from eqn. (11) with $g_{K0} = 0.54$ m.mho/cm² and other parameters as shown in Table 1. The time



SCIENCE

www.science.com

THE WORLD'S FAVOURITE PAPER

- Since 1879

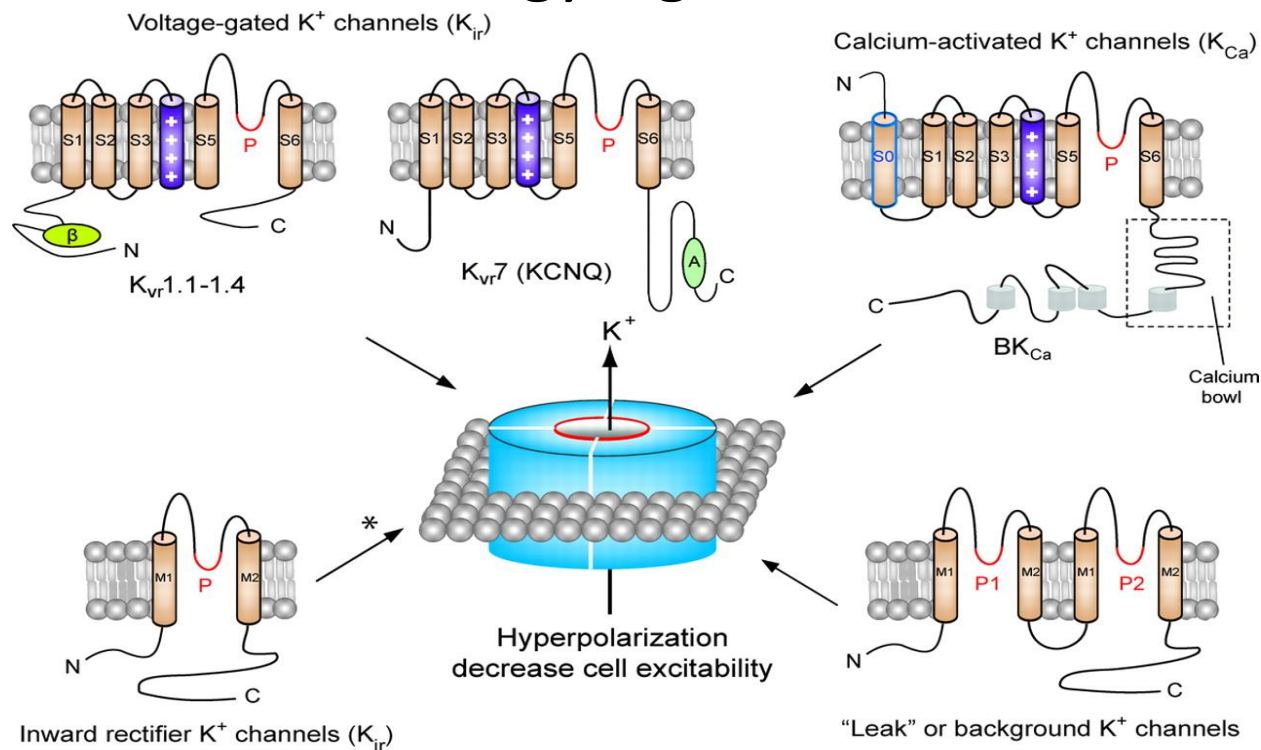
The First Image of a Potassium Ion Channel



Electrical signals underlie many of the body's essential physiological processes: they control the pace of the heart, blood pressure, and the secretion of hormones into the bloodstream, for example, and they transfer information in the nervous system. These signals are generated when ions such as sodium or potassium travel in or out of cells through one or more channels in the cell membrane. Since the 1950s scientists had techniques to measure and study this electrical activity.

But **Roderick MacKinnon** (1956 -) wanted to visualize how such channels work-and how a channel selects one type of ion and filters out others-by solving its atomic structure in three dimensions. Beginning in 1998, MacKinnon published a series of images that showed for the first time how electrical signaling occurs in a potassium ion channel. **For this work he was awarded a Nobel Prize in 2003.**

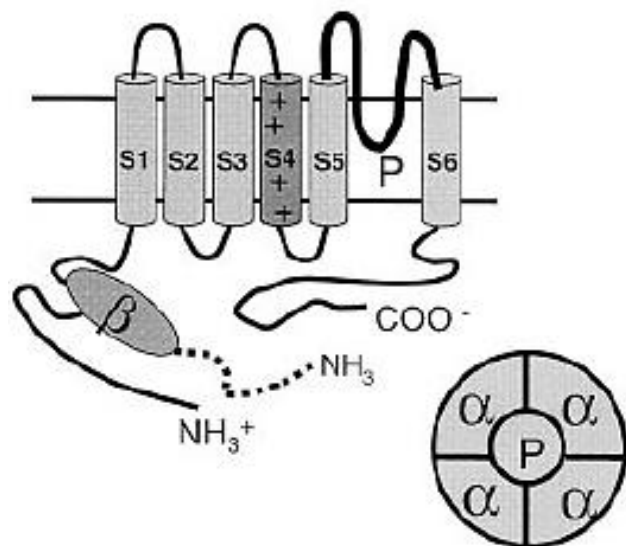
A K^+ csatornák szerkezeti osztályozása – K^+ csatorna α -alegységek általános struktúrája



- A feszültség szenzitív és kalcium szenzitív K^+ csatornák hasonló struktúrájúak, 6 TM régió és egy pórus formáló S5-S6 loop régióból állnak.
- A Ca szenzitív csatornák abban különböznek, hogy a hosszú C terminális vég és Ca kalcium kötő helyeket tartalmaz mint pl. a calmodulin, valamint szabályozza az ioncsatorna Ca érzékenységét.
- A K_{ir} csatornák két TM domaint tartalmaznak melyek egy pórus alkotó loop régióval kapcsolódnak egymáshoz. A K_{ir} csatorna S1 és S2 régiói homológok az előbbi két csoport S5 és S6 szegmensével.

A K⁺ csatornák szerkezeti osztályozása – *Hat TM domén 1-Pórusú csatornák*

A. Six transmembrane one-pore



Clones

Kv1 - Kv9
HERG
KvLQT
hSlo
IK_{Ca}1

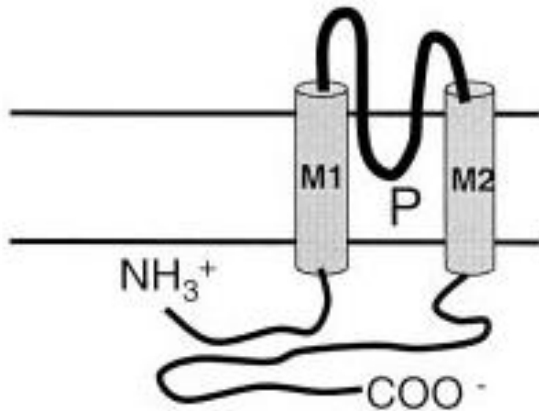
Native current

IK_{DR}, IK_{TO}, IK_{UR}
IK_r
IK_s
BK_{Ca}
IK_{Ca}

- A feszültség függő K⁺ csatornák (Kv) közzé tartoznak többek között a Shaker típusú csatornák a human *ether-a-go-go* génről elnevezett HERG csatorna, a Ca²⁺ aktivált K⁺ csatornák, és a KCNQ típusú csatornák, melyek depolarizáció által aktiválódnak.
- A feszültség függő K⁺ csatornák mindegyike 4 alfa alegységből áll, melyek mindegyike 6TM szegmenst (S1-S6) és egy pórus régiót (P) tartalmaz S5-S6 között, s végül egy S4 feszültség-érzékelő szegmenst (pozitív töltésű aminosav.)
- A feszültség-függő K⁺ csatornákhöz egy kiegészítő béta-alegység (K_vβ) kapcsolódik, amely egy citoplazmatikus fehérje kötőhely, ami az α-alegység N-terminális részén található.

A K⁺ csatornák szerkezeti osztályozása – *Két TM domén 1-Pórusú csatornák*

B. Two transmembrane one-pore

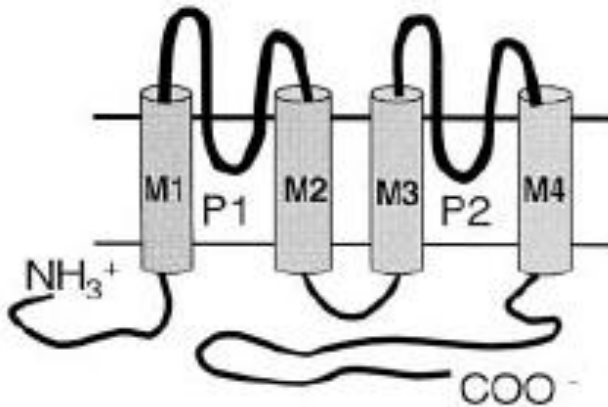


- A befelé egyenirányító K⁺ csatornák (Kir) egy távoli supercsaládja a K⁺ csatornáknak, négy alfa alegységből mindegyik tartalmaz két-transzmembrán szegmenst (M1 és M2), és közöttük egy pórusalkotó hurok régiót.
- Ezek a csatornák befelé irányítóak, és fontos szerepük van a nyugalmi membránpotenciál fenntartásában.

Kir1.1	RomK
Kir2.1	IK ₁
Kir3.1/Kir3.4	I _{ACh}
Kir6.2 / SUR	K _{ATP}

A K⁺ csatornák szerkezeti osztályozása – *4 TM domén 2-Pórusú csatornák*

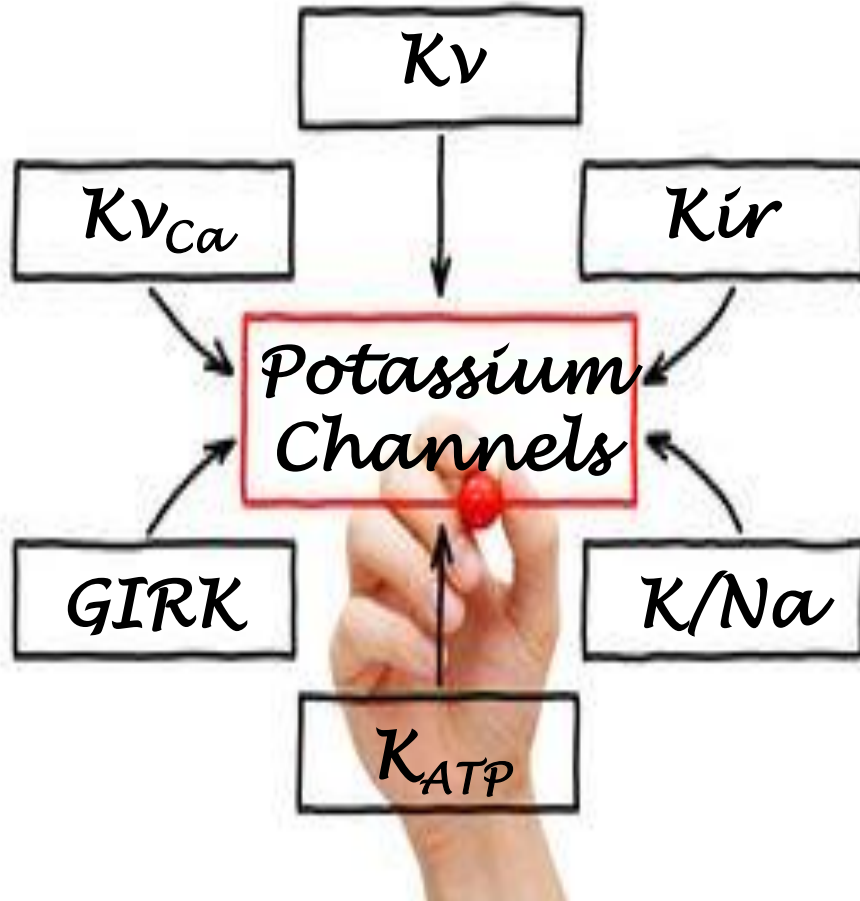
C. Four transmembrane two-pore



TWIK
TREK
TASK
TRAAK

- A tandem-pórusú csatorna család egy gyenge befelé egyenirányító K⁺ áramért felelős, négy feltételezett transzmembrán domént és két pórus alkotó régiót tartalmaznak.
- A 4TM 2P csatornák az egyik leggyakoribb K⁺ csatornák, melyek rendelkeznek K szelektív régióval.
- TWIK, two-pore-domain inward K channel
- TREK, TWIK-related K⁺ channel
- TASK, TWIK-related acid-sensitive K1 channel;
- TRAAK, TWIK-related arachidonic acid-stimulated K1 channel.

A K⁺ csatornák különböző típusai



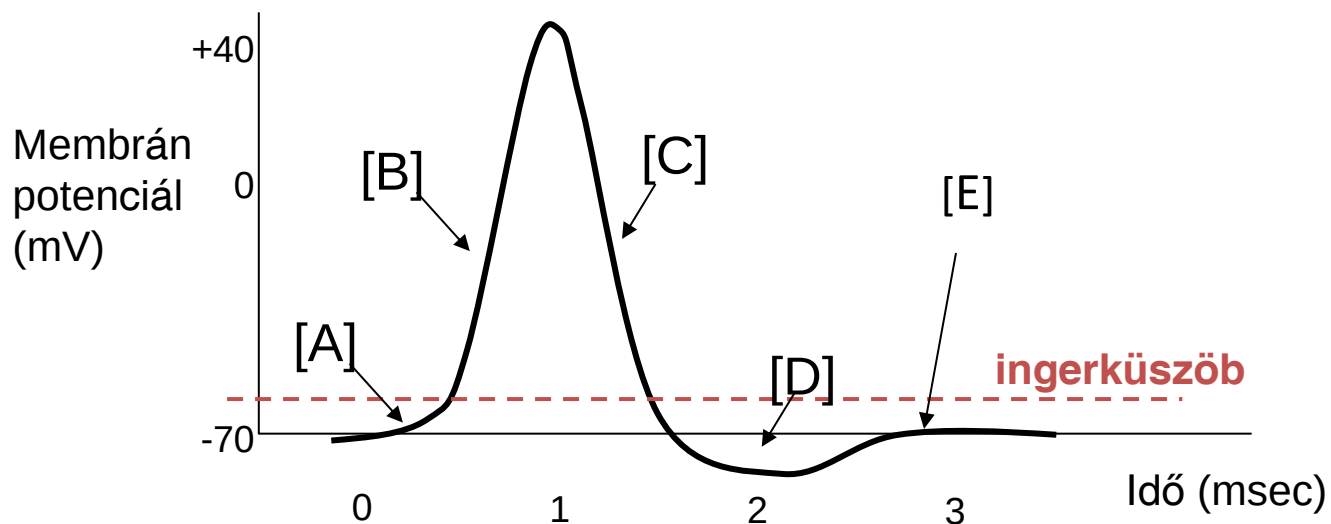
- Általában a K⁺ csatornák aktivitása precízen szabályozott, pl. a transzkripció szintjén a szövet-specifikus szabályozása által, valamint biokémiai szignálok által.
- Találunk olyan K⁺ csatornákat melyek alapvetően aktívak, de a legtöbb esetben csak időszakosan működnek fiziológiai szingál által ki be kapcsolva. (feszültség, Ca konc., ATP, Na konc., fehérje kölcsönhatás, foszforiláció,)

Válogatott példák a K⁺ csatornák funkcióira

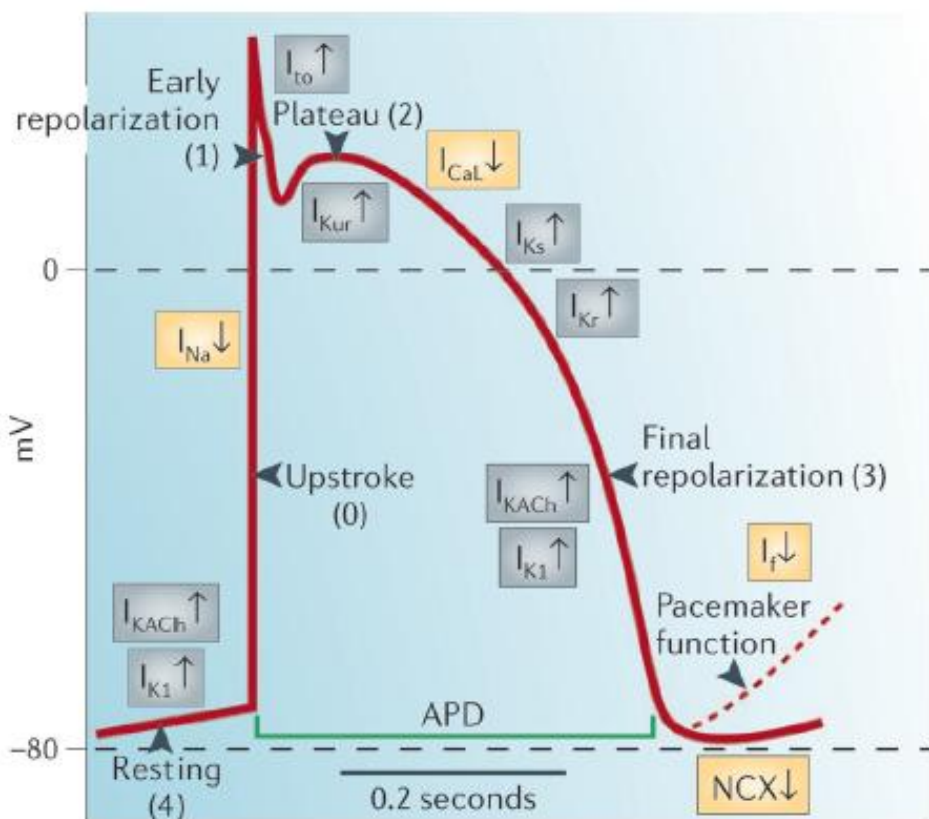
- **A K⁺ csatornák fontos szerepet játszanak a celluláris jelátvitelben mind ingerlékeny és nem ingerelhető sejtekben:**
 - Közvetíti és továbbítja az elektromos jeleket az idegrendszerben
 - Kontrolálja a neurotranszmitterek és hormonok felszabadulását
 - Részt vesznek a membránpotenciál fenntartásában
 - Közrejátszik az akciós potenciál kialakításában excitábilis sejtekben
 - Sima izom kontrakció létrejöttében is szerepe van
 - Segíti a kismolekulák átjutását a sejtek közötti rés kapcsolatokon keresztül
 - Közvetítő szerepet tölt be a szekréciós sejtek folyadék transzportjában
 - Különböző intracelluláris sejtorganellekben permeábilis tulajdonságaik miatt fontosak
 - K csatornáknak kulcsszerepe van a különböző kórképek kialakulásában

Mi történik az idegi akciós potenciál alatt?

- [A] **részleges depolarizáció**
- [B] amikor eléri az ingerküszöböt, létrejön egy nagy és gyors **depolarizáció**
- Ami után a Na csatornák gyorsan bezáródnak és a membrán potenciál elkezd a visszatérést.
- Ez a visszatérés a gyors **repolarizáció** [C] amikor is a feszültség függő K⁺ csatornák elkezdenek megnyílni, majd egy rövid **hyperpolarizációval** [D] ér véget. A kifelé irányuló (outward) K⁺ áram segíti, hogy a membránpotenciál visszatérjen a nyugalmi állapotba. (-70mV).
- Végül az akciós potenciál után azonnal van egy refrakter periódus, ahol depolarizáció nem fordulhat elő [E] Egy tipikus akciós potenciál idegsejtekben csak néhány miliszekundumig tart.

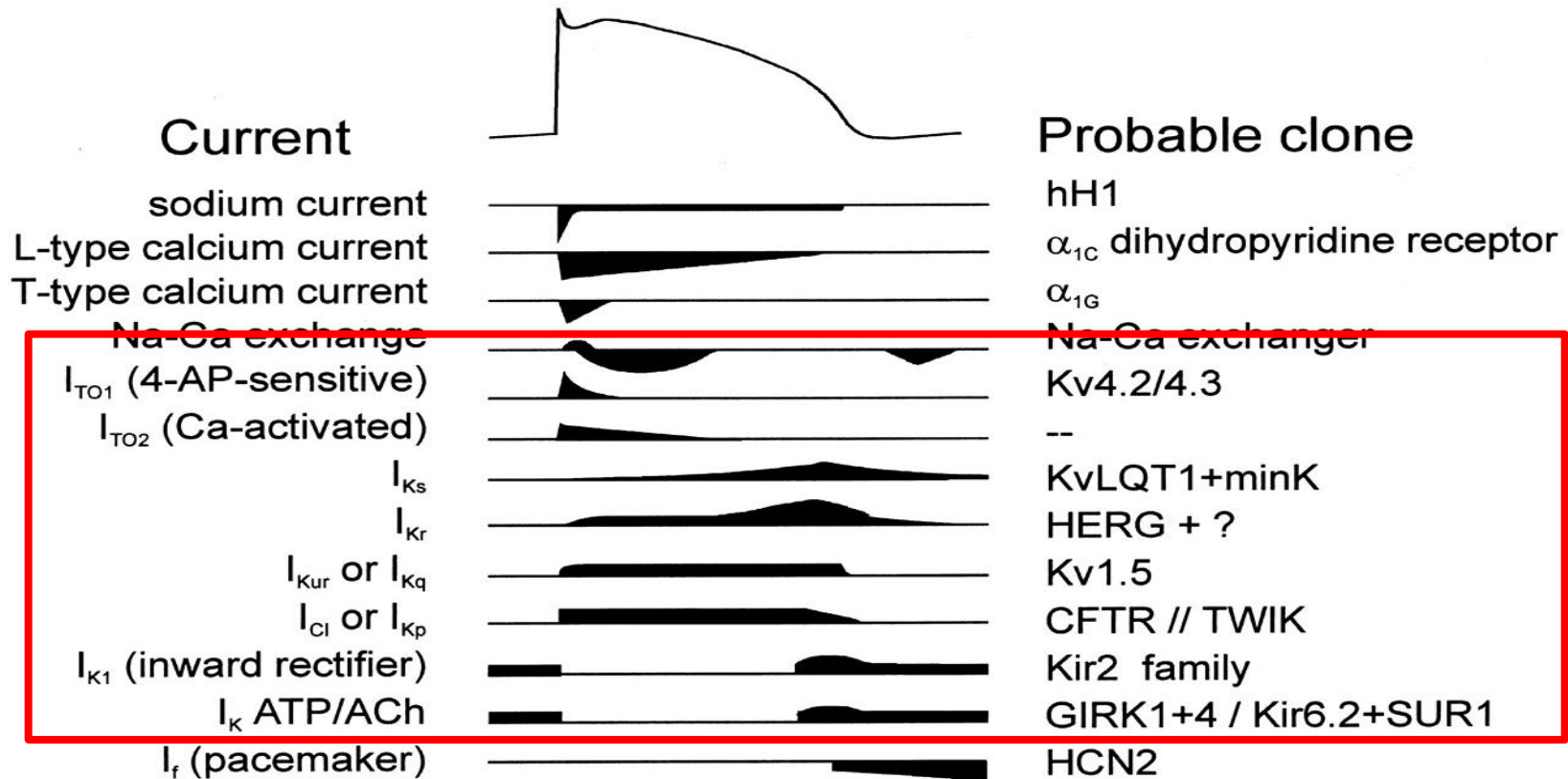


A szívben az ionáramok – köztük a K^+ áramok - alakítják ki az akciós potenciált



- 1. Phase 4, vagy nyugalmi membrán potenciál, ami stabil -90mV a szívsejtekben.
- 2. Phase 0 gyors depolarizációs fázis amikor a membrán potenciál megemelkedik a pozitív tartományba. 1ms alatt
- 3. Phase 1 a korai repolarizáció szakasza
- 4. Phase 2, a plató fázis a leghosszabb szakasz amikor kalcium belépés is történik a sejtbe.
- 5. Phase 3 a gyors repolarizáció szakasza amikor a különböző K^+ áramok visszaállítják a membrán potenciált a nyugalmi értékre.

A szív ionáramai és ioncsatornáí



A szív K⁺ csatornái, áramai, alegységei, génjei,

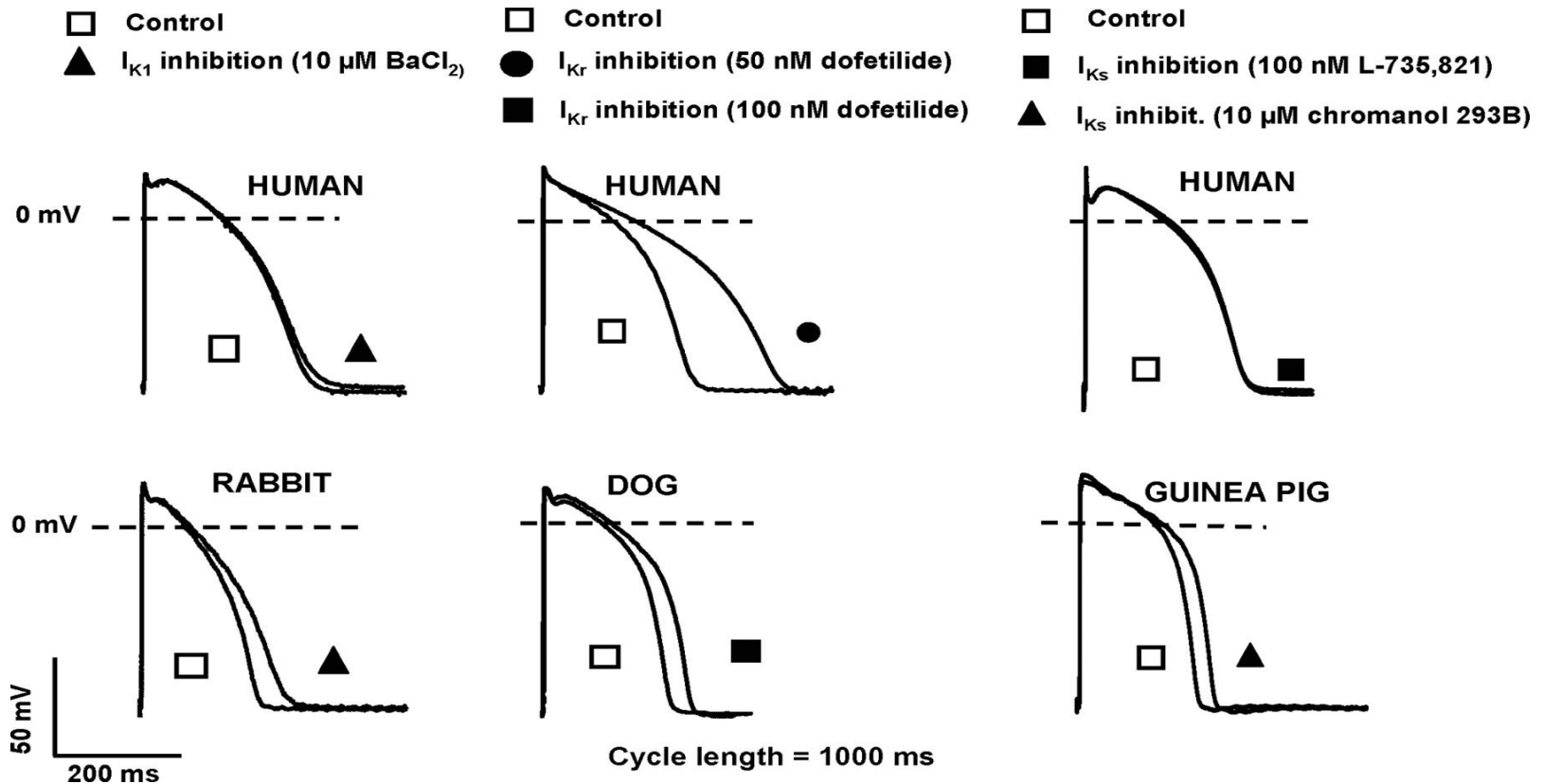
Table 1. *Cardiac potassium currents*

Current	Pore Forming α -Subunit	Gene	Other Channel Names	Topology	Phase	Comment	Reference Nos.
$I_{to, fast}$	K _v 4.3	KCND3		6 TM tetramer	1	Additional obligatory subunit KChIP2	Reviewed in 311
$I_{to, slow}$	K _v 1.4	KCNA4		6 TM tetramer	1		133, 415
I_{Kur}	K _v 1.5	KCNA5		6 TM tetramer	1 (1–3)	Atria-specific	Reviewed in 359
I_{Kr}	K _v 11.1	KCNH2	ERG1, hERG, LQT2	6 TM tetramer	3 (3–4)		Reviewed in 433
I_{Ks}	K _v 7.1	KCNQ1	KvLQT1, KCNQ1, LQT1, SQT2	6 TM tetramer	3 (2–4)	Additional obligatory subunit KCNE1	Reviewed in 266, 464
I_{K1}	K _p 2.1	KCNJ2	GIRK2	2 TM tetramer	3 (3–4)		98, 285
I_{KAch}	K _p 3.1/K _p 3.4	KCNJ3/KCNJ5	GIRK1/GIRK4	2 TM tetramer	3	Atria-specific	Reviewed in 113
I_{KATP}	Kir6.1	KCNJ11		6 TM tetramer	0–3	Additional obligatory subunit SUR2A	Reviewed in 24
I_{hank}	K _{2p} 3.1	KCNK3	TASK-1	4 TM dimer	0–4		Reviewed in 166
I_{KCa}	K _{Ca} 2.x	KCNN1-KCNN3	SK1, SK2, SK3	6 TM tetramer	0–4		Reviewed in 153

TM, transmembrane segment.

- Ezt a nomenklatúrát a International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) alkotta meg és az elektrofiziológiában széleskörben elfogadott mi is ehhez alkalmazkodunk.

A különböző K⁺ csatornák és áramok fajonként eltérő hozzájárulása a kamrai akciós potenciálhoz

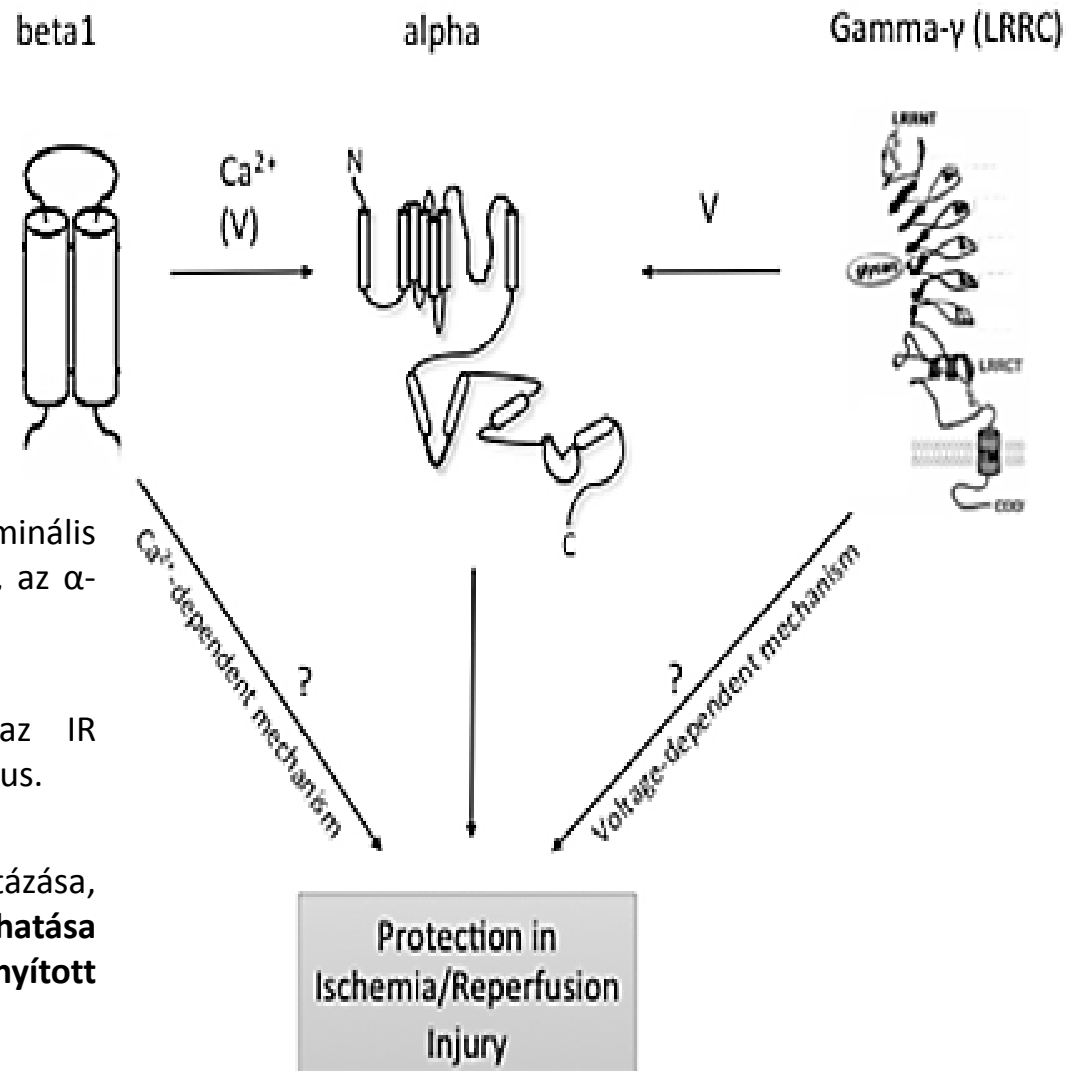


- The potassium currents I_{K1} , I_{Kr} and I_{Ks} inhibition on the ventricular repolarization between human, dog, rabbit, and guinea pig measured by the conventional microelectrode technique in right ventricular papillary muscle preparations at 37°C. The figure illustrates the effects on the ventricular action potential of subtle variations in the balance and kinetics of currents underlying repolarization in different species.

Calcium-aktivált (K_{Ca}) kálium csatornák szerepe az iszkémia reperfúzióban

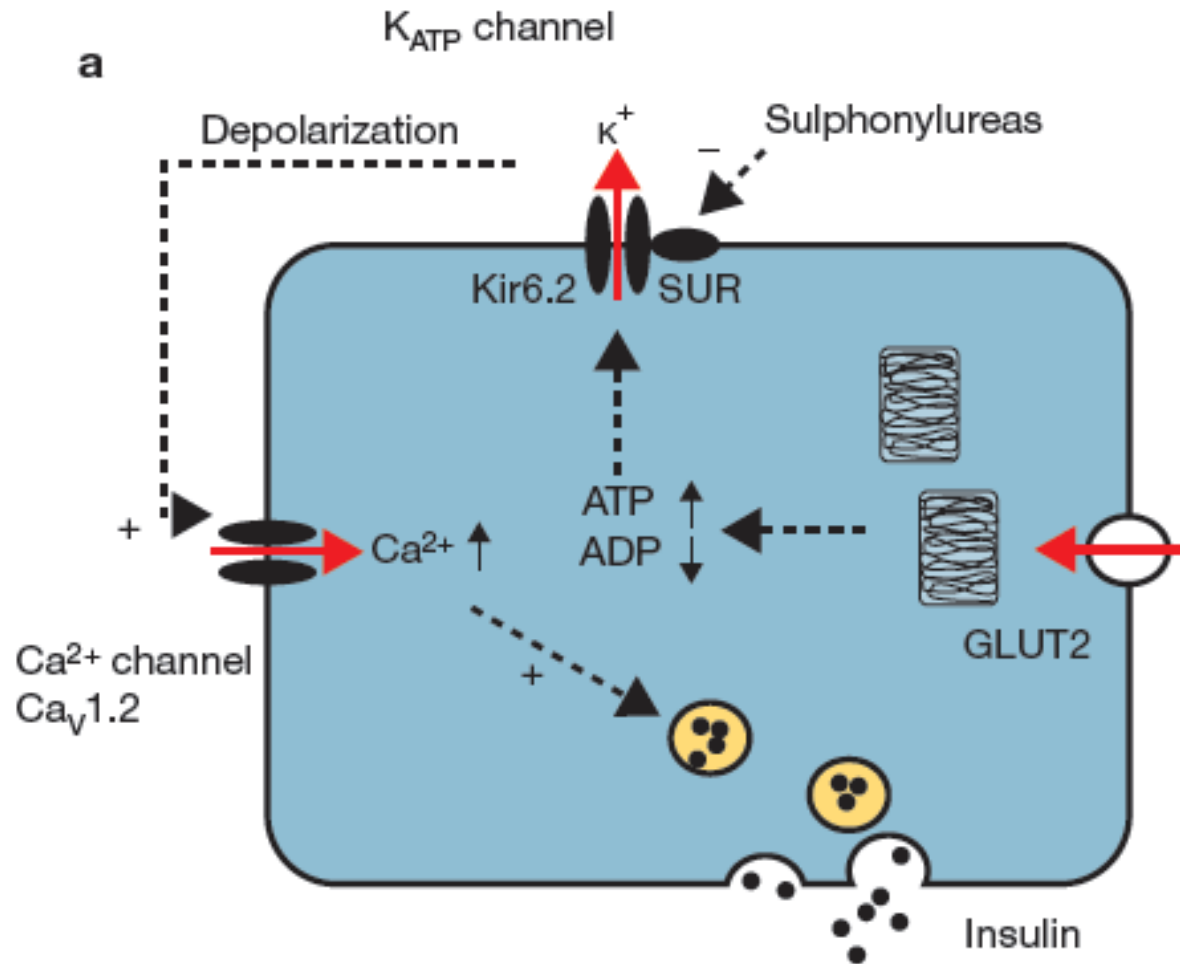
Table 1 | Nomenclature of the calcium-activated potassium channels and their described participation in IR injury.

IUPHAR Name	Common name	HGNC	Role in IR injury
$K_{Ca}1.1$	Slo, Slo1, BK	<i>KCNMA1</i>	Heart: Protection Brain: Protection
$K_{Ca}2.1$ $K_{Ca}2.2$ $K_{Ca}2.3$	SK_{Ca} , $SK_{Ca}2$	<i>KCNN1</i> <i>KCNN2</i> <i>KCNN3</i>	Heart: Protection Brain: Protection
$K_{Ca}3.1$	IK_{Ca} , $IK_{Ca}1$	<i>KCNN4</i>	Heart: Protection Brain: Protection

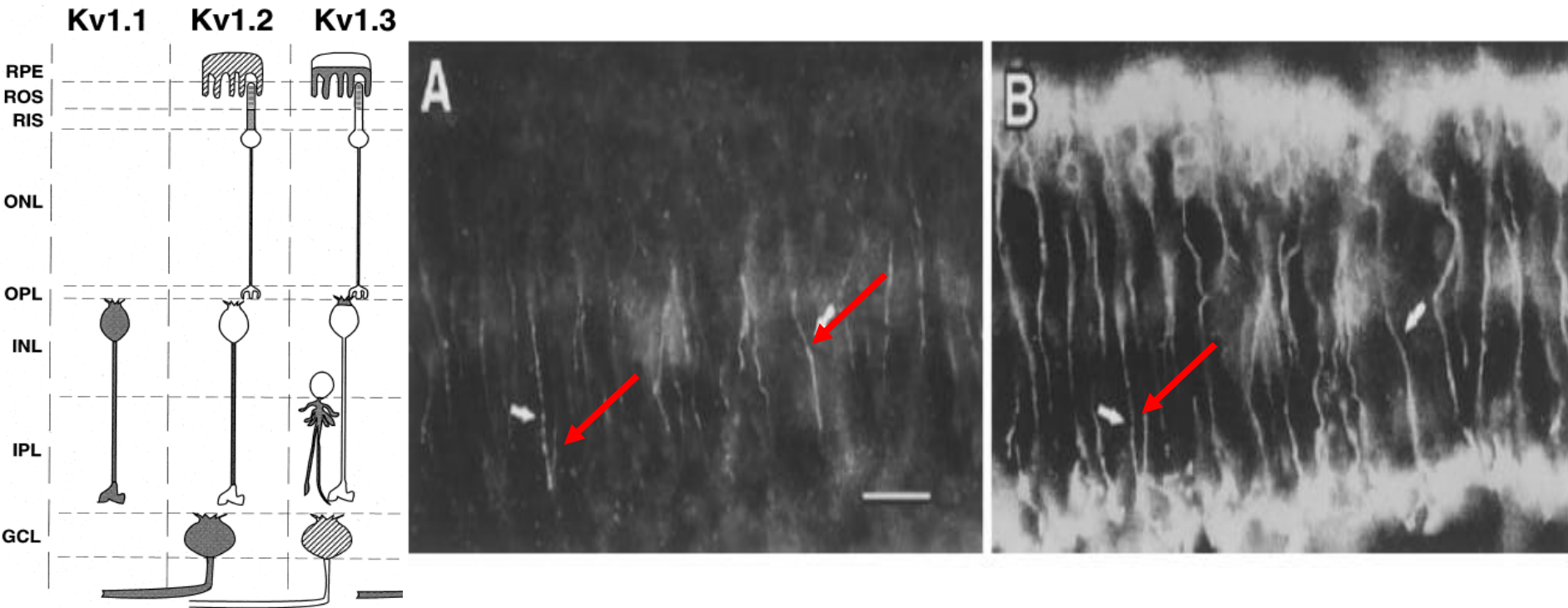


- Table: A Ca aktivál K csatornák nomenklatúrája.
- Figure: a plasma membran, , extracelluláris N-terminális vég, α -alegység és intracelluláris C terminális vég, az α -alegység rendelkezik Ca és feszültség érzékeny
- A mitochondriális K_{Ca} csatornák védő szerepe az IR sérülések ellen eddig még tisztázatlan mechanizmus.
- Szerv-specifikus β alegységek szerepének tisztázása, illetve a $[Ca^{2+}]_i$ vagy a membránpotenciál védőhatása még nem egyértelmű, de a csatornának bizonyított szerepe van a IR károsodás kivédésében.

K_{ATP} csatorna szerepe az endocitózisban és exocitózisban



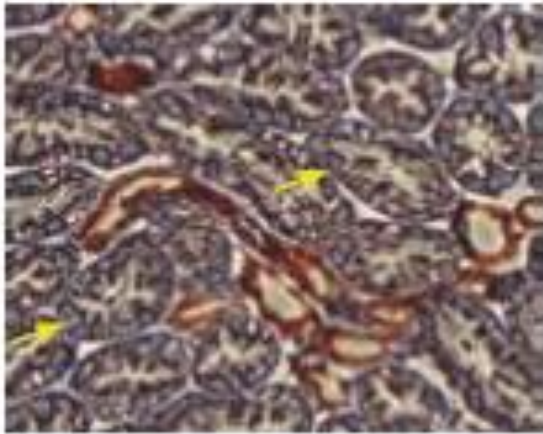
A feszültségfüggő kálium csatornák (Kv) szerepe a retinában



- A káliumcsatornák egy másik funkciójára példa a Kv1.2 alegységek szerepe a pálcska bipoláris sejtek axonjaiban. A) AntiKv1.2 szérum jelölés, amelyek kiterjednek az INL és az IPL régióra B) A PKC immunreakciója megmutatja a pálcska bipoláris sejteket az egér retinájában. A nyilak két bipoláris sejt-axon jeleznek, amelyek Kv1.2 alegységeket fejeznek ki.
- a retinában ismert K csatornákkal mint Kv. 1.1, 1.2, 1.3 társíthatóak a specifikus neuronális K-áramok.

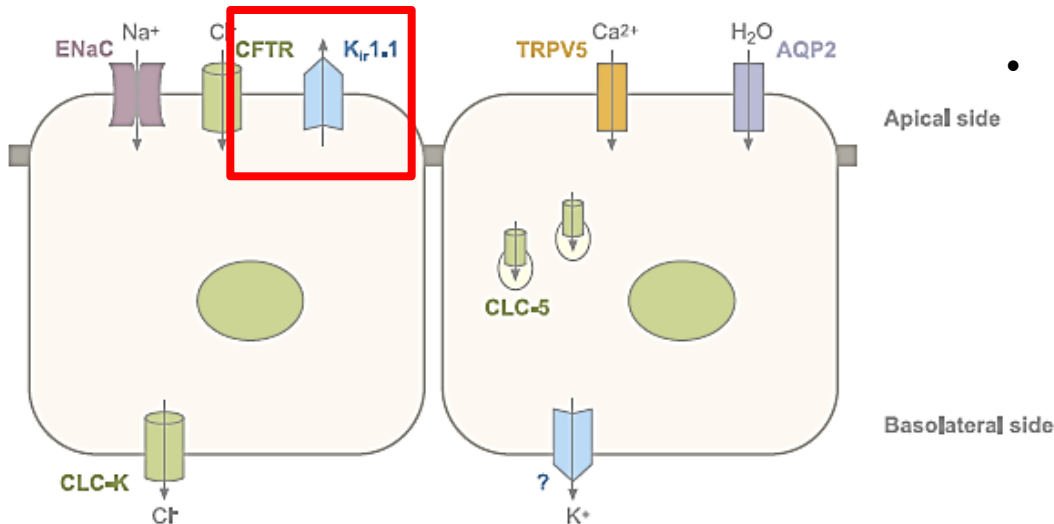
Kv channel function in epithelial cells

Expression of K_v1.1 in rat kidney



- Epithelial cells from different tissues perform specialized functions such as salt and water absorption in the kidney, mucus secretion in the colon and fluid reabsorption in the lung.
- The K⁺ channels situated at the basolateral membrane play an important role in epithelial cells by stabilizing the membrane potential and maintaining the driving force for the electrogenic transport of Na⁺ and Cl⁻. The luminal K⁺ channels are important for the excretion of K⁺ in secreted fluids, and are therefore involved in regulating K⁺ body homeostasis.
- Electrophysiological and in some cases immunocytochemistry experiments have revealed the presence of several voltage-dependent K⁺ channels in alveolar epithelial cells such as KV1.1, KV1.3, KV1.4, KV 4.2 and KV 4.3 whereas conflicting results have been found regarding the expression of Ca²⁺-dependent K⁺ channels and ATP-sensitive K⁺ channels in these cells.

Ion channels in renal epithelial cells



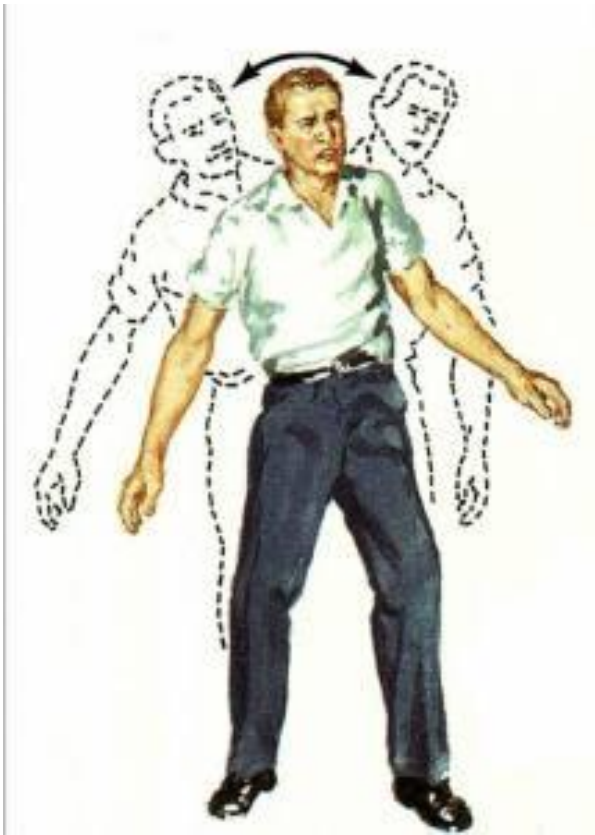
Potassium channel related ion **channel** diseases

- Neuronal ataxia
- Drug induced Cardiac arrhythmia
- LQT syndrome
- Cancer

Potassium channels associated with human disease

Potassium channels				
K _v 1.1	<i>KCNA1</i>	α	episodic ataxia with myokymia	hyperexcitability
KCNQ1	<i>KCNQ1</i>	α	autosomal-dominant long-QT syndrome with deafness	heart action potential/ inner ear K ⁺ secretion
			autosomal-recessive long-QT syndrome	heart action potential
KCNQ2	<i>KCNQ2</i>	α	Benign familial neonatal convulsions (BFNC), also with myokymia	hyperexcitability
KCNQ3	<i>KCNQ3</i>	α	Benign familial neonatal convulsions	hyperexcitability
KCNQ4	<i>KCNQ4</i>	α	autosomal-dominant deafness	inner ear K ⁺ recycling
KCNH2	<i>KCNH2</i>	α	long-QT syndrome	heart action potential
Kir1.1/ ROMK	<i>KCNJ1</i>	α	Barter syndrome	renal salt loss
Kir2.1	<i>KCNJ2</i>	α	long-QT syndrome with dysmorphic features	heart action potential
Kir6.2	<i>KCNJ11</i>	α	persistant hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy	insulin hypersecretion
			diabetes mellitus	insulin hyposecretion
SUR1	<i>SUR1</i>	α	persistant hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy	insulin hypersecretion
SUR2	<i>SUR2</i>	α	dilated cardiomyopathy	metabolic signalling
KCNE1	<i>KCNE1</i>	β	autosomal-dominant long-QT syndrome with deafness	heart action potential
			autosomal-recessive long-QT syndrome	heart action potential
KCNE2	<i>KCNE2</i>	β	long-QT syndrome	heart action potential
KCNE3	<i>KCNE3</i>	β	hypokalaemic periodic paralysis (?)	

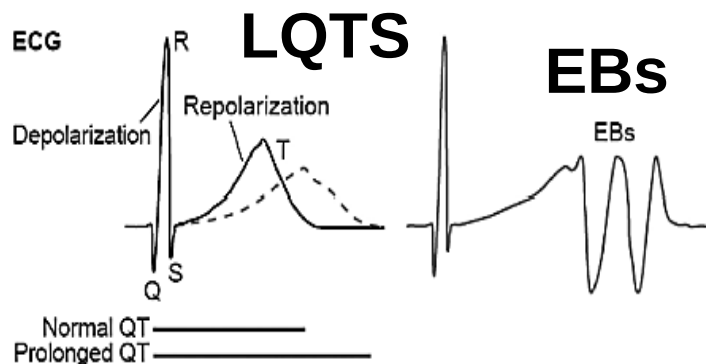
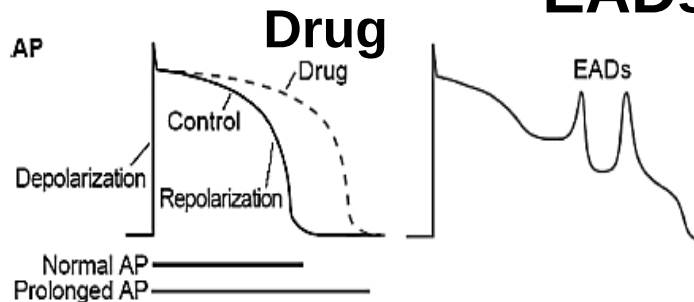
Episodic Ataxia *and Kv1.1*



- Epizódikus ataxia (EA) egy autoszómális domináns rendellenesség, amelyben az érintett egyéneknek rövid a fizikai vagy érzelmi stressz által kiváltott ataxiás epizódoktól szenvednek.
- Az epizódok időtartamának és súlyosságának függvényében két epizódikus ataxia ismert
- EA type 1 korai gyermekkorban, a ataxia a nap folyamán többször fordul elő, és a motor neuron aktivitásával jár
- EA type 2 az epizódok órákig vagy több napig tartanak, és az érzelmi stressz és a testmozgás után zajlanak le.
- A KCNA1 mutációs analízise során több EA-s családban legalább tíz mutációt találtak.
- Ezek a mutációk megváltoztatják a Kv1.1 funkcióját a csatorna fehérje expresszió (domináns-negatív hatás) csökkentésével.

Drug induced arrhythmia, I_{Kr} associated risk of Torsade de Point (TdP) and sudden cardiac death in LQTS

EADs



LQTS

EBs

- Az AP-k és EKG-k görbén is látszik a kontroll és egy gyógyszer (pl. Az I_{Kr} blokkoló) hatása, amely meghosszabbítja az AP időtartamát és következésképpen a QT-intervallumot. A 2 elhúzó EAD, amelyek egy elhúzó AP repolarizációs fázist eredményeznek ami 2 Extra beat képében jelentkezik az EKG görbén.
- A klinikailag eginkább releváns gyógyszerrel kapcsolatos QTc-megnyúlás az I_{Kr} gátlása révén következik be, mely az emberi éter-a-go-go gén (HERG) által kódolt $KCNH2$ ioncsatornán folyó káliumáramot gátolja. amely gátlás hatása analóg a hosszú QT genetikai betegség kettes típusával (LQT2)

Original ECG from 47 years old female



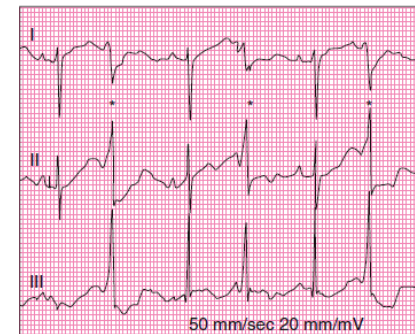
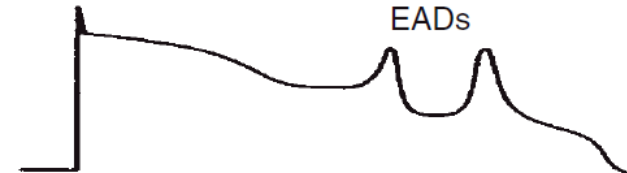
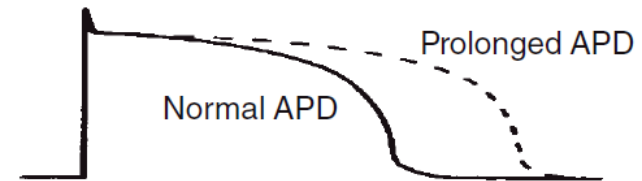
LQT Szindrómában érintett K⁺ csatornák

Table 10.1 Genetic background of inherited forms of long QT syndrome (LQTS)

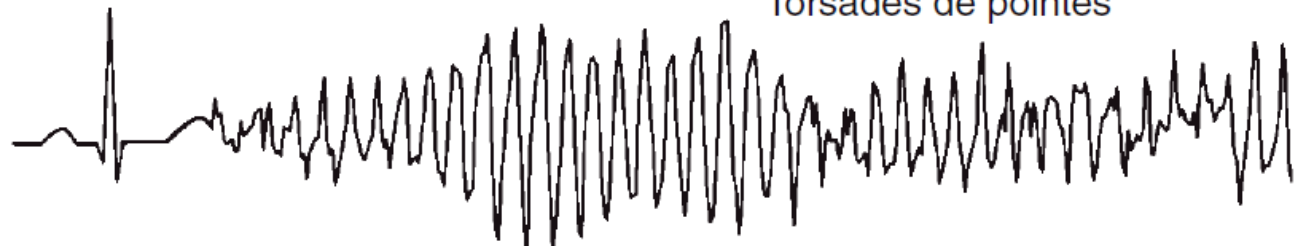
Type of LQTS	Chromosomal locus	Mutated gene	Protein	Ion current affected
LQT1	11p15.5	<i>KVLQT1</i> or <i>KCNQ1</i> (heterozygotes)	KvLQT1	Potassium (I_{Ks})↓
LQT2	7q35–36	<i>KCNH2</i>	HERG,	Potassium (I_{Kr})↓
LQT3	3p21–24	<i>SCN5A</i>	Nav1.5	Sodium (I_{Na})↑
LQT4	4q25–27	<i>ANK2</i>	Ankyrin-B	$I_{Na,K}$ ↓ I_{NCX} ↓
LQT5	21q22.1–22.2	<i>KCNE1</i> (heterozygotes)	minK	Potassium (I_{Ks})↓
LQT6, SIDS	21q22.1–22.2	<i>KNCE2</i>	MiRP1	Potassium (I_{Kr})↓
LQT7 (Andersen-Tawil syndrome)	17q23	<i>KCNJ2</i>	Kir2.1	Potassium (I_{K1})↓
LQT8 (Timothy syndrome)	12q13.3	<i>CACNA1C</i>	Cav1.2	Calcium (I_{Ca-L})↑
LQT9, SIDS	3p25	<i>CAV3</i>	caveolin-3	Sodium (I_{Na})↑
LQT10	11q23	<i>SCN4B</i>	Na _v β4	Sodium (I_{Na})↑
Jervelle and Lange Nielsen1	11p15.5	<i>KCNQ1</i>	KvLQT1	Potassium (I_{Ks})↓
Jervelle and Lange Nielsen2	21q22.1	<i>KCNE1</i>	minK	Potassium (I_{Ks})↓
LQT11	7q21-q22	AKAP9	Yotiao	Potassium↓(I_{Ks})
LQT12	20q11.2	SNTA1	Syntrophin-α1	Sodium↑(I_{Na})

LQTS Pathophysiology

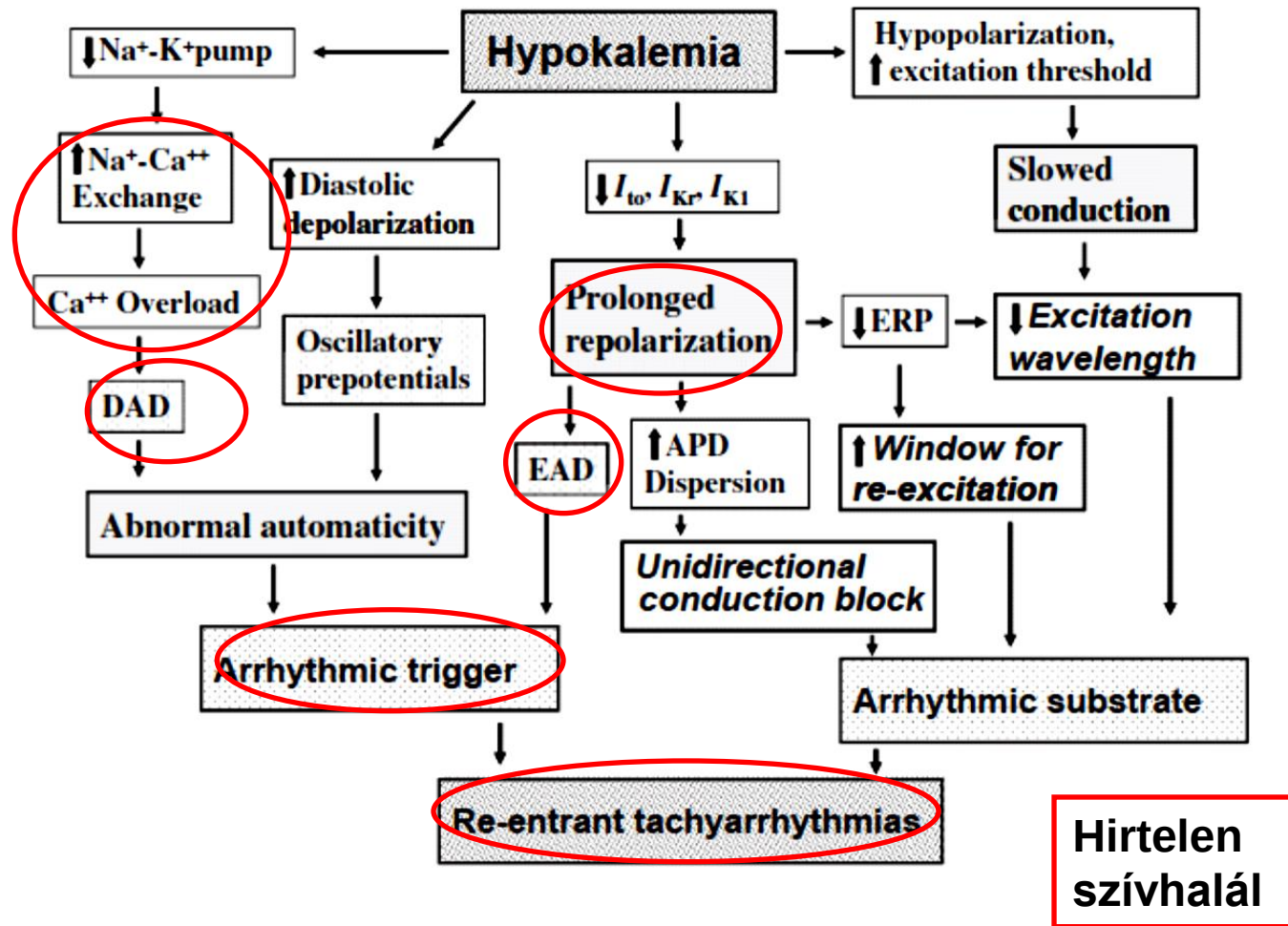
- EAD- R on T $\rightarrow$ VT
- DAD
- Reentry- vortex like (spiral waves) $\rightarrow$ TdP
 - [HypoK, HypoMg, K blocking drugs (I, III), bradycardia]



Torsades de pointes

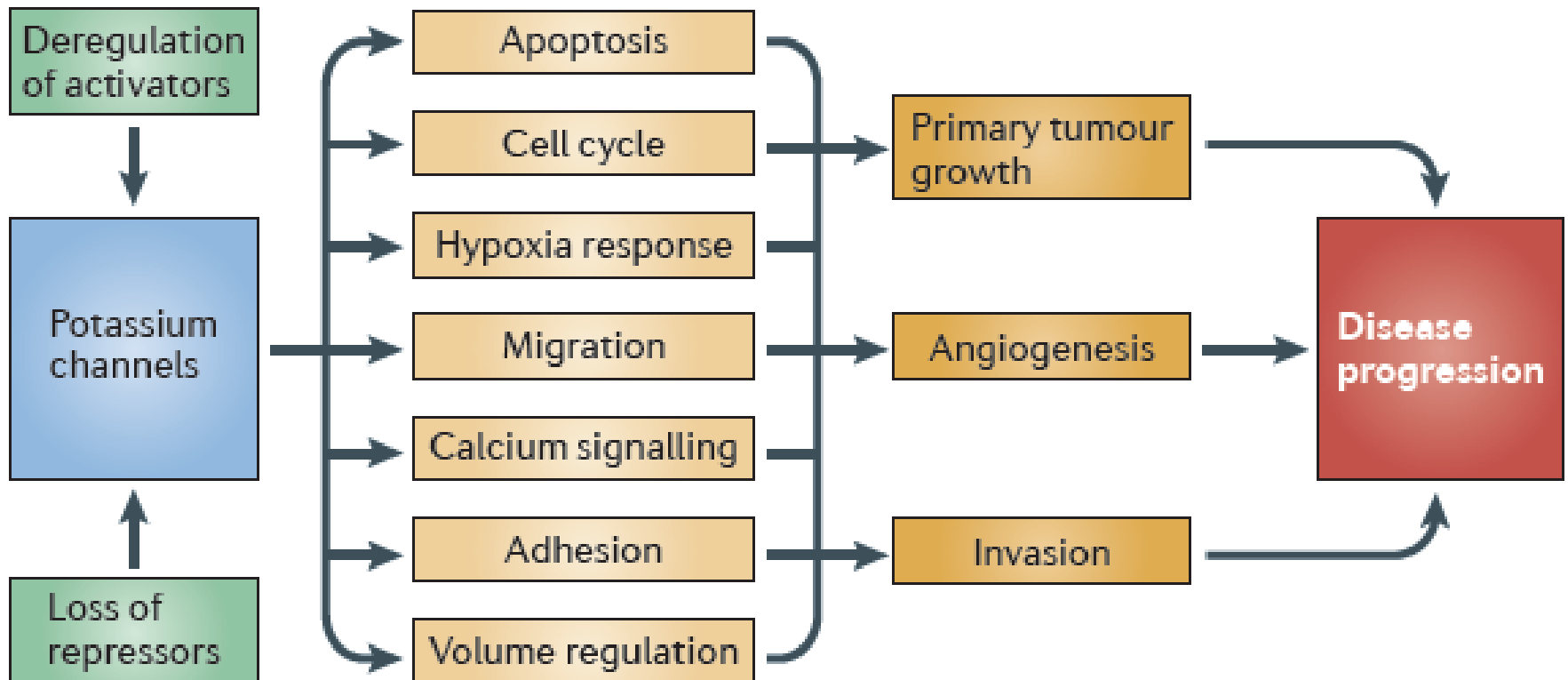


A hipokalémiás elektrofiziológiai hatása és a kamrai aritmiák kialakulásának mechanizmusa



- Oleg E. Osadchii; Mechanisms of hypokalemia-induced ventricular arrhythmogenicity Fundamental & Clinical Pharmacology 24 (2010) 547–559

A K⁺ csatornák szerepe a rák kialakulásában



- Ezek a változások összességében tumor képződéshez vezethetnek.

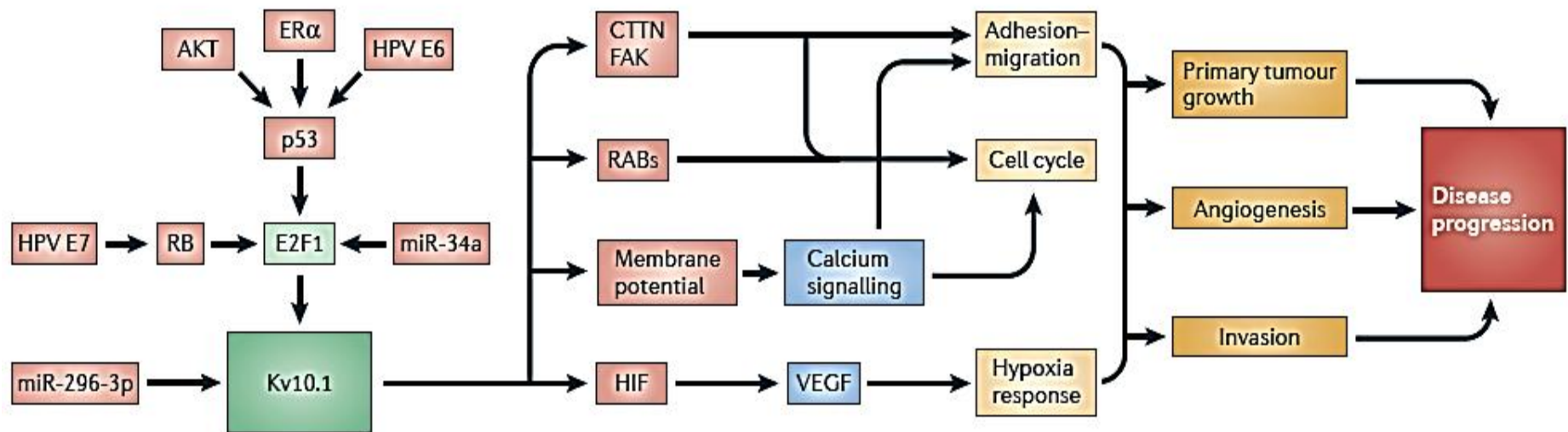
K+ csatornák érintettsége rákos kórképekben

Table 1 | Various potassium channels that are involved in cancer

Protein	Gene	Migration	Proliferation	Apoptosis	Angiogenesis	Prognosis	Therapeutics
Kv1.1	KCNA1			Macrophages ¹⁴²			
Kv1.3	KCNA3			Blood cells ¹³⁰⁻¹⁴¹			Melanoma ¹⁴¹
Kv1.5	KCNA5			Macrophages ¹⁴²			
Kv10.1	KCNH1	AML ³⁷ and breast ⁹³	Cervix ¹⁵⁶ , neuroblastoma ³² and breast ¹¹⁰		Cellular models ²	Sarcoma ³⁶ , colon ³¹ , ovary ³⁶ , AML ³⁷ , and head and neck ¹⁹	Breast* (REF. 2) and pancreas ⁴²
Kv10.2	KCNH5		Medulloblastoma ¹⁰⁰				
Kv11.1	KCNH2	AML ^{55,57} thyroid ⁵⁹ and breast ⁵⁸			Glioblastoma ⁷¹	Colon ⁶⁴ , gastric ⁶⁶ , head and neck ⁶⁹ , and ovary ¹⁸	Breast* (REFS 58,72,76), neuroblastoma ⁷⁴ , colon ⁶⁴ and ALL ¹⁴⁴
Kir1.1	KCNJ1			Blood cells ¹²⁶⁻¹²⁹			
Kir3.4	KCNJ5		Adrenal ⁷				
K2P5.1	KCNK5		Breast ¹¹				
K2P9.1	KCNK9	Breast ¹³²	Breast ¹³²	Breast ¹³⁴ , neurons ¹²² and glioma ¹³⁵		Ovary ¹³⁷	
KCa1.1	KCNMA1	Neurons ⁸² and glioma ^{83,84}		Glioma ¹²³			
KCa2.3	KCNN3	Breast ⁹⁴					Breast ⁹⁴
KCa3.1	KCNN4	Glioma ⁸⁵⁻⁸⁷	Vascular smooth muscle ²¹	Glioma ¹²³ and colon ¹⁴³			Glioma ⁸⁸ and breast ⁹⁴

- Abnormális K csatorna expressziót számos tumor típus esetén leírtak már, a mellrák az egyik legtöbbet vizsgált terület!

A Kv10.1 szerepe a tumor sejtek kialakulásában



- A Kv10.1-et az onkológia több mechanizmusban is azonosított mint kóros expresszióval rendelkező csatorna a tumor sejtekben.
- A p53 tumorszuppresszor és a transzkripciós faktor E2F1 befolyással van a Kv10.1 kifejeződésére. Overexpresszált Kv10.1 közvetve befolyásolja a migrációt és a tumorsejtek proliferációját.

Ajánlott irodalom

- Shieh et al. 2000 Potassium Channels: Molecular Defects, Diseases, and Therapeutic Opportunities
- Schmitt et al 2014 CARDIAC POTASSIUM CHANNEL SUBTYPES: NEW ROLES IN REPOLARIZATION AND ARRHYTHMIA
- Jentsch et al 2004 Ion channels: Function unravelled by dysfunction

Lehetséges vizsgakérdések ☺

- Feleletválasztós tesztek lehetnek:
- Válaszd ki mely kálium csatornák rendelkeznek 6 tm-el? (pl. Kv, Kir, hERG, Kca)
- Válaszd ki a helyes K⁺ csatorna ion áram párokat (pl. α Kv1.5 – I_{Kur} , Kv4.3 – I_{to} , GIRK – $I_{K_{ATP}}$, hERG – I_{Kr})
- Válaszd ki mely betegségek kialakulásában játszanak szerepet a K⁺ ion csatornák (pl. Ataxia, LQT Szindróma, Arritmia, Mellrák, stb.)

Köszönöm a figyelmet!

- Az előadással kapcsolatos kérdésekre az alábbi email címen válaszolok:

prorok.janos@med.u-szeged.hu