

Нейрональні калієві канали: структурно-функціональні особливості та участь у відповіді мозку на гіпоксію

М.П. Бурлак, О.О. Лук'янець

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: Elena@biph.kiev.ua

Калієві канали є однією з найбільш функціонально різноманітних родин іонних каналів нейронів і визначають електричні властивості клітини, формування потенціалу дії, тривалість його окремих фаз, вивільнення нейромедіаторів та відновлення мембранного потенціалу спокою. У огляді систематизовано сучасні уявлення про молекулярну організацію головних класів K^+ -каналів нервової системи – потенціалкерованих (K_v), каналів тандемної пори (K_2P), каналів внутрішнього випрямлення (K_{ir}) та Ca^{2+} -активованих каналів (KCa). Особливу увагу приділено структурно-функціональним особливостям потенціалзалежних каналів родини K_v1 , зокрема $K_v1.2$, їх субклітинному розподілу (сома, дендрити, аксон, пресинаптичні терміналі), ролі у регуляції порога генерації потенціалу дії, пресинаптичного Ca^{2+} -входу та контролю вивільнення медіаторів. Поглиблено аналізуються механізми гіпоксичної чутливості K^+ -каналів. Нестача кисню модулює активність різних типів каналів, що може проявлятися гіперполяризацією через відкриття K_{ATP} -каналів або, навпаки, деполаризацією внаслідок пригнічення K_v -каналів та зростання Na^+ -навантаження. Порушення роботи $K_v1.2$ і споріднених субодиниць при гіпоксії та ішемії призводить до дисбалансу Ca^{2+} -гомеостазу, підвищеної збудливості, глутаматзалежної ексайтотоксичності та ушкодження нейронів. Окремо розглянуто роль K_v -каналів у легеневої гіпоксичній вазоконстрикції та вплив тривалої гіпоксії на експресію генів K_v у гладеньких клітинах легеневої артерії. Узагальнено патофізіологічне значення K^+ -каналів у неврологічних порушеннях – епілепсії, ішемічному інсульті, травматичному ушкодженні спинного мозку, демієлінізуючих і нейродегенеративних захворюваннях. Показано можливості фармакологічної модуляції K_v -, K_{ir} -, KCa - та K_2P -каналів як перспективних терапевтичних мішеней при порушеннях мозкового кровообігу, нейрозапаленні та гіпоксично-ішемічному ушкодженні мозку. Ключові слова: калієві канали; $K_v1.2$; нейрональна збудливість; гіпоксія; ішемія; $KATP$ -канали; K_2P -канали; K_{ir} -канали; кальційактивовані калієві канали; нейропротекція; киснева чутливість; вивільнення медіатора.

ВСТУП

Калієві канали – це високоселективні мембранні білки, що забезпечують пасивний транспорт іонів K^+ за їх електрохімічним градієнтом. Завдяки цьому вони відіграють ключову роль у регуляції електрофізіологічних властивостей клітини та беруть участь у широкому спектрі клітинних процесів, що зумовлює значний інтерес до їхнього вивчення [1]. Напругозалежні калієві канали є фундаментальними детермінантами генера-

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, 2025

© Видавець ВД “Академперіодика” НАН України, 2025

ції й поширення потенціалу дії, визначають його тривалість і форму, контролюють мембранний потенціал спокою та беруть участь у модуляції секреції гормонів, нейромедіаторів, а також у регуляції епітеліальних та м'язових функцій. Ca^{2+} -активовані калієві канали додатково забезпечують зворотний зв'язок у процесах збудження, перешкоджаючи надмірній деполаризації клітин [2].

Значення калієвих каналів виходить далеко за межі підтримання електричної активності. Вони інтегрують численні клітинні сигнали

і беруть участь у молекулярних шляхах, що регулюють виживання, диференціацію та загибель нейронів. Порушення їх функції лежить в основі різних патологічних станів, включаючи хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера, ішемічні ушкодження мозку і спинного мозку, нейрозапалення та сепсис. Крім того, окремі підтипи K^+ -каналів залучені до механізмів анестезії, кардіопротекції та нейропротекції. Цікаво, що деякі калієві канали, крім плазматичної мембрани, були виявлені у внутрішній мембрані мітохондрій, де вони впливають на регуляцію мембранного потенціалу мітохондрій і клітинний метаболізм [3].

Структурне різноманіття калієвих каналів є вражаючим: описано понад 80 субодиниць, а загальна кількість генів, що кодують різні типи іонних каналів, перевищує 400. Методи молекулярної біології та patch-clamp електрофізіології дали змогу ідентифікувати численні потенціалзалежні, лігандкеровані, механочутливі та термочутливі іонні канали [4]. У нервовій системі їх спеціалізовані комбінації забезпечують формування унікальних електричних фенотипів нейронів, які відрізняються механізмами активації, кінетикою інактивації та фармакологічною чутливістю.

Калієві канали представлені практично у всіх тканинах організму – у мозку, серці, гладеньких м'язах, підшлунковій залозі, нирках і легенях. Вони беруть участь у регуляції збудливості, секреторної активності, транспорту іонів та осмотичного балансу. Функціональна різноманітність цих каналів зумовлена вибірковою експресією різних їх субтипів у конкретних клітинних популяціях [5, 6]. Попри відносно просту олігомерну будову, регуляція K^+ -каналів є багаторівневою: вони модулюються фосфорилуванням, взаємодією з іонами, нуклеотидами, киснем, ліпідами, білками G, поліамінами, а також фізичними факторами, такими як механічний розтяг та зсувний потік.

Динамічне регулювання експресії та активності K^+ -каналів є важливим компонентом нейрональної пластичності. Порушення механізмів їх роботи було виявлено при низці нейродегенеративних та генетичних захворювань, включно з хворобою Альцгеймера, епізодичною атаксією, а також у мутантних моделей мишей (дрижник, Trembler, Weaver), у яких дефекти калієвих каналів асоціюються з порушенням структури та функції нервової системи [7].

Таким чином, калієві канали становлять фундаментальну платформу для дослідження механізмів нейрональної збудливості та клітинної відповіді на стресові впливи, включно з гіпоксією. Їх структурно-функціональна різноманітність і високий ступінь регуляції роблять цю групу каналів однією з найважливіших у контексті сучасної нейрофізіології та патології.

Калієві канали мембрани нейронів.

Основні типи

Калієві канали – це велике й структурно різноманітне сімейство іонних каналів, що регулюють електрофізіологічні властивості нейронів та інших клітин. Вони наявні майже у всіх живих організмах, за винятком кількох паразитичних видів, і забезпечують селективний вихід іонів калію з клітини, підтримуючи мембранний потенціал спокою та визначаючи особливості збудливості. На основі молекулярного клонування виявлено понад 100 генів, що кодують пороутворюючі α -субодиниці K^+ -каналів у ссавців. Більшість із них містить 2–6 трансмембранних сегментів (ТМ), що занурюються в ліпідний бішар та формують пору каналу.

Залежно від молекулярної будови, механізмів активації та функціональних характеристик, калієві канали нейронів поділяють на чотири основні класи: потенціалзалежні канали (K_v ; 6 ТМ), що відкриваються у відповідь на зміни мембранного потенціалу; двопорові K_2P -канали ($KCNK$; 4 ТМ), які формують витікаючий K^+ -струм

і підтримують стабільність потенціалу спокою; канали внутрішнього випрямлення (Kir; 2 TM), що переважно пропускають струм у напрямку всередину клітини та стабілізують мембранний потенціал; а також Ca^{2+} -активовані калієві канали (BK, IK, SK), які відкриваються у відповідь на підвищення цитозольної концентрації Ca^{2+} або інші сигнальні впливи [6, 8, 9].

Потенціалкеровані калієві канали (Kv-канали)

Kv-канали є складними гомо- або гетеротетрамерними білковими комплексами, критично важливими для реполяризації мембрани після потенціалу дії. Кожна α -субодиниця містить шість трансмембранних доменів (S1–S6). Між S5 і S6 розташована *P-петля* (*P-loop*), яка формує селективний фільтр каналу. Домени S1–S4 утворюють сенсор напруги, з якого найбільш функціонально значущим є S4 із позитивно зарядженими амінокислотами, що реагує на зміни електричного поля.

Kv-канали не існують як прості автономні структури – вони формують великі макромолекулярні комплекси з допоміжними білками, що модулюють їхню кінетику, чутливість до лігандів, провідність та локалізацію в мембрані [6, 10, 11]. На основі даних молекулярної біології виділяють 12 родин Kv-каналів, кожна з яких забезпечує специфічні властивості мембранного потенціалу нейронів. Комбінація різних субодиниць у межах тетрамеру формує унікальні електрофізіологічні фенотипи, що визначають різноманітність нейрональної збудливості [12].

Функціональна різноманітність Kv-каналів визначається кількома молекулярними механізмами, серед яких гетеромультимеризація субодиниць – формування гетеротетрамерів (особливо у родинах Kv1, Kv7 та Kv10), що суттєво відрізняються за властивостями від гомотетрамерів; участь модифікаторних субодиниць Kv5, Kv6, Kv8 і Kv9, які самостійно не формують провідних каналів,

але змінюють біофізичні характеристики Kv2-каналів; асоціація пороутворюючих субодиниць із допоміжними регуляторними білками, зокрема β -субодиницями (Kv β 1–3), кальмодуліном та іншими модулюючими факторами, що впливають на кінетику активації, інактивацію та транспортування каналів; а також альтернативний сплайсинг мРНК і численні посттрансляційні модифікації, включаючи фосфорилування, оксидацию та S-нітрозилювання, які додатково розширюють спектр функціональних фенотипів Kv-каналів [13].

Канали витоку (K2P, або KCNK-канали)

K2P-канали (двопорові калієві канали), кожна субодиниця яких містить чотири трансмембранні сегменти та два порові домени, формують функціональний димер, що утворює характерну двопорову структуру; ці канали широко експресуються в нейронах ЦНС, кардіоміоцитах, клітинах вісцеральних гангліїв та інших тканинах. Ідентифіковано понад 50 генів родини KCNK, які об'єднують у чотири основні підродини – TWIK, TREK, TRAAK і TASK. Активність K2P-каналів модулюється різноманітними фізичними та хімічними стимулами, включаючи зміни температури, механічну деформацію мембрани, внутрішньоклітинний ацидоз і дію поліненасичених жирних кислот (особливо у TREK-каналах). Канали підродини TREK та TRAAK відіграють важливу роль у механізмах нейропротекції, відповіді на інгаляційні анестетики та регуляції больової чутливості [14, 15].

Канали внутрішнього випрямлення (Kir-канали)

Канали надродини Kir, які характеризуються наявністю двох трансмембранних сегментів та однієї P-петлі в кожній субодиниці, утворюють функціональний тетрамер і, на відміну від Kv-каналів, не містять сенсора напруги, тоді як властивість внутрішнього випрямлення зумовлена блокуванням пори іонами Mg^{2+} та поліамінами [16]. Kir-канали

відіграють ключову роль у стабілізації мембранного потенціалу спокою, регуляції збудливості та секреторних процесів, пропускаючи струм у двох напрямках, але значно ефективніше – у напрямку всередину клітини, що й визначило їхню назву. Порушення функції Kіг-каналів пов'язані з низкою патологічних станів, включаючи синдроми Бартара та Андерсена–Тавіла, нейрокогнітивні розлади та порушення, пов'язані з алкогольною залежністю [17]. Існує сім підродин Kіг-каналів (Kіr1.x–Kіr7.x), що відрізняються біофізичними властивостями та чутливістю до рН, G-білків, нуклеотидів, Mg^{2+} , поліамінів і різних внутрішньоклітинних месенджерів [16].

АТФ-чутливі канали (K_{АТФ}-канали)

K_{АТФ}-канали належать до Kіг-родини та являють собою гетеромультимери, які складаються з пороутворюючих субодиниць Kіr6.x і регуляторних субодиниць SUR (sulfonylurea receptor). Повноцінний канал є октамером: $4 \cdot Kіr6.x + 4 \cdot SUR$. K_{АТФ}-канали є метаболічними сенсорами, що з'єднують енергетичний статус клітини з електричною активністю. Вони критично важливі для регуляції нейрональної активності при гіпоксії та ішемії, а також у серцевому м'язі, підшлунковій залозі й скелетних м'язах [18].

Ca²⁺-активовані калієві канали (BK, SK, IK)

Підвищення концентрації внутрішньоклітинного Ca²⁺ активує кальційзалежні калієві канали (KCa), що збільшує калієву провідність і сприяє реполяризації мембрани. Вони беруть участь у регуляції секреції, ритмічної активності нейронів, пресинаптичного вивільнення медіаторів та контролю тривалості потенціалу дії [19]. За величиною одиничної провідності KCa-канали поділяють на три підродини: BK (Big conductance), IK (Intermediate conductance) та SK (Small conductance) [20]; BK-канали активуються як деполяризацією, так і підвищенням цитозольного Ca²⁺, широко експресуються у

гладеньких м'язах і нейронах, де регулюють форму потенціалу дії й пресинаптичне вивільнення медіаторів, а їх фармакологічними блокаторами є іберіотоксин, харифдотоксин та ТЕА [19]; SK-канали наявні в еритроцитах, нейронах і секреторних клітинах, та мають високоспецифічний блокатор апамін – пептид отрути бджоли [21]; IK-канали менш поширені, але відіграють важливу роль у регуляції тону судин та секреторних функцій епітеліальних клітин.

Основи будови калієвих каналів

Калієві канали локалізовані в плазматичних мембранах клітин і забезпечують селективний транспорт іонів калію відповідно до електрохімічного градієнта, відіграючи ключову роль як у збудливих, так і в незбудливих клітинах, де вони регулюють мембранний потенціал, збудливість, секреторну активність та клітинний метаболізм. Вони наявні майже у всіх еукаріотичних та прокаріотичних організмах, за винятком окремих паразитичних видів, а їхні α -субодиниці можуть містити різну кількість трансмембранних доменів (ТМ), занурених у ліпідний бішар і таких, що формують пору каналу [6]. На основі структурних та функціональних характеристик калієві канали поділяють на кілька основних класів: потенціалзалежні K⁺-канали (Kv; 6 ТМ), які відкриваються у відповідь на зміни мембранного потенціалу; канали внутрішнього випрямлення (Kіr; 2 ТМ), що забезпечують переважно вхідний K⁺ струм; двопорові канали K2P (4 ТМ), відповідальні за витікаючий калієвий струм і стабілізацію потенціалу спокою; Ca²⁺-активовані K⁺-канали (BK, IK, SK), чутливі до цитозольного Ca²⁺; а також лігандкеровані калієві канали (K_{ligand}; 2–6 ТМ), що активуються внутрішньоклітинними та зовнішніми сигнальними молекулами. Попри значне структурне та функціональне різноманіття, всі K⁺-канали мають спільну організацію, що включає пороутворюючий домен, відпо-

відальний за селективність іонного потоку та загальні архітектурні риси, і регуляторний домен, який визначає механізми активації, модулювання та взаємодії зі специфічними сигнальними молекулами; до того ж багато K^+ -каналів формують комплекси з допоміжними β -субодинами, які модулюють їхню провідність, експресію та кінетичні властивості [6].

Потенціалзалежні K^+ -канали (Kv): загальні принципи будови

У дрозофіли ідентифіковано чотири класичні типи потенціалзалежних калієвих каналів – Shaker/Kv1 (KCNA), Shab/Kv2 (KCNB), Shaw/Kv3 (KCNC) та Shal/Kv4 (KCND), кожен із яких має характерні біофізичні властивості, що відтворюються при експресії в ооцитах *Xenopus*; Kv-канали становлять найбільшу групу K^+ -каналів і є ключовими регуляторами нейрональної збудливості, а в людини вони кодуються приблизно 40 генами, розподіленими на 12 підродин (Kv1–Kv12) на основі гомології трансмембранного домену α -субодинами. Функціональний Kv-канал являє собою тетрамер із чотирьох α -субодинами, що формують центральну водну пору, яка має асиметричну будову: у зовнішній частині розташований селективний фільтр шириною близько 3 Å, тоді як глибше пора розширюється до 10–15 Å; селективний фільтр містить highly conserved п'ятиамінокислотну послідовність, спільну для всіх K^+ -каналів, а механізм транспорту іонів через нього описується моделлю «knock-on» Hodgkin і Keynes [22]. Поровий домен формують сегменти S5–S6, тоді як сегменти S1–S4 утворюють сенсор напруги; критичним є S4, де кожен третій амінокислотний залишок має позитивний заряд і переміщується у відповідь на деполяризацію, спричиняючи конформаційні зміни та відкривання каналу [8], при цьому просторове розташування доменів S2–S4 є висококонсервативним серед різних родин іонних каналів [24].

Організація цитоплазматичних доменів Kv-каналів

Серед Kv-каналів існують два основні структурні патерни організації цитоплазматичних доменів: канали родин Kv1–Kv4 мають характерний T1-домен на N-кінці, який формує центральну частину тетрамеру, тоді як C-кінцеві ділянки розташовані периферійно та забезпечують взаємодію з допоміжними білками й сигнальними молекулами [25], а здатність субодинами Kv утворювати гомо- чи гетеротетрамери визначається амінокислотною послідовністю їхніх N-кінцевих внутрішньоклітинних фрагментів; інактивація Kv-каналів відбувається з різною швидкістю та реалізується трьома основними механізмами, серед яких N-тип, що ґрунтується на “ball-and-chain” моделі й забезпечує швидке блокування пори за участю амінокислотних залишків 6–46 N-кінця шейкерподібних каналів, причому «кулька» тимчасово блокує внутрішній отвір, сформований сегментами S5–S6 [26], а також Р-тип і С-тип інактивації, які перебігають повільніше та пов'язані з конформаційними змінами у зовнішньому отворі пори та селективному фільтрі [27–29]; ці механізми визначають відмінності між різними родинами Kv, зокрема канали Shaker і Shal належать до А-типу (швидка активація та швидка інактивація), Shab активуються та інактивуються повільно, тоді як Shaw практично не демонструють інактивації, що забезпечує різні форми реполяризації та специфічний характер нейрональної збудливості.

Функції калієвих каналів

Калієві канали – це інтегральні мембранні білки, що забезпечують високоселективний пасивний транспорт іонів K^+ через плазматичну мембрану. Вони широко представлені в усіх живих організмах – від бактерій до людини – та є одними з найдавніших і найконсервативніших білкових структур. Основними функціями K^+ -каналів є підтримання мембранного потенціалу спокою,

регуляція збудливості та участь у формуванні потенціалу дії в нейронах та інших електророзбудливих клітинах. Завдяки цим властивостям вони беруть участь у широкому спектрі фізіологічних процесів: нервовій та синаптичній передачі, модуляції клітинної комунікації, регуляції секреції гормонів, контролі скоротливості м'язів, гомеостазу іонів, метаболізму та імунної відповіді.

K⁺-канали не функціонують як ізольовані структури; навпаки, вони формують великі макромолекулярні комплекси, здатні інтегрувати численні клітинні сигнали. Їхня активність регулюється мембранним потенціалом, внутрішньоклітинною концентрацією Ca²⁺, вмістом АТФ, рН, механічними деформаціями мембрани, взаємодією з G-білками, кіназами та допоміжними субодинами [13].

У нейронах відкриття калієвих каналів стабілізує мембранний потенціал, викликаючи гіперполяризацію і зменшення ймовірності генерації потенціалу дії; їх закриття, навпаки, сприяє деполяризації та збудженню нейрона. Таким чином, K⁺-канали є критичними регуляторами частоти та патернів нейрональної активності, а також визначають такі явища, як адаптація, післяспайкові гіперполяризації, тривалість потенціалу дії та точність нейронального кодування [5].

Калієві канали беруть участь у регуляції широкого спектра фізіологічних процесів, включаючи електрофізіологію серця, де вони визначають тривалість потенціалу дії кардіоміоцитів і за умов дисфункції можуть спричинювати розвиток аритмій; вазоактивність, оскільки контролюють тонус гладеньких м'язів судин; гормональну секрецію, зокрема K_{АТФ}-канали регулюють вивільнення інсуліну з β-клітин підшлункової залози, а їх порушення асоціюється з розвитком цукрового діабету; імунною відповіддю, де канали Kv1.3 і K_{Ca}3.1 визначають активацію Т-лімфоцитів; контроль дихання через киснечутливі K⁺-канали

каротидного тіла, що формують реакцію організму на гіпоксію; а також епітеліальний транспорт, забезпечуючи електричний драйвер для реабсорбції та секреції іонів. Висока структурна й функціональна різноманітність K⁺-каналів робить їх важливими об'єктами нейрофармакології, а дослідження природних лігандів, насамперед пептидних токсинів, відіграє ключову роль у розкритті механізмів їхньої роботи: головним джерелом високоселективних блокаторів K⁺-каналів є отрута скорпіонів, з якої вже ідентифіковано близько 250 пептидних інгібіторів, що становить лише 0,5% потенційного природного різноманіття; тому подальший пошук нових лігандів є критично важливим як для поглиблення розуміння структури–функції K⁺-каналів, так і для створення високоселективних терапевтичних молекул [9, 30, 31].

Функціональна роль багатьох K⁺-каналів залежить від їх точної субклітинної локалізації. Наприклад, окремі канали містять PDZ-рекогніційні мотиви, що дають змогу їм асоціювати з цитоскелетними білками та формувати синаптичні чи аксонадні кластери. Кластеризація каналів разом із Ca²⁺-каналами на пресинаптичних терміналях забезпечує точну регуляцію нейромедіаторного вивільнення [8].

Завдяки широкій участі K⁺-каналів у життєво важливих фізіологічних процесах, їхня дисфункція асоціюється з численними патологічними станами – від аритмій та епілепсії до ішемічних ушкоджень мозку, інсультів, хвороби Альцгеймера, шизофренії, онкологічних процесів і метаболічних порушень. Це робить K⁺-канали одними з найперспективніших мішеней фармакології та молекулярної медицини.

Сучасний погляд на роль K⁺-каналів у нейронній та системній фізіології

За останні роки відбулося суттєве поглиблення розуміння регуляторних механізмів та фізіологічних функцій K⁺-каналів завдяки

розвитку кріоелектронної мікроскопії, од-ноосередкового секвенування та технологій точкового редагування геному, що дало змогу отримати нові структурні й функціональні дані, включно з атомною структурою відкритого K_{ATP} -каналу людини, яка значно розширила уявлення про механізми його модуляції АТФ та фармакологічними агентами [18]. Сучасні дослідження демонструють, що K^+ -канали є ключовими модуляторами нейрональної мережевої активності, відіграючи роль «стабілізаторів збудливості»: зокрема, надмірна активність $Kv3.1/Kv3.2$ асоціюється з порушенням високочастотної нейрональної обробки інформації при шизофренії, тоді як зниження функції $Kv7.2/Kv7.3$ пов'язане з епілептогенезом; водночас нові високоселективні модулятори $Kv7$ (ретигабінподібні сполуки) демонструють виражені протисудомні та нейропротекторні властивості у доклінічних моделях.

Окремі відкриття стосуються ролі K^+ -каналів у мікроглії та імунній системі. Показано, що канали $K_{Ca3.1}$ і $Kv1.3$ є критичними для активації мікроглії, переходу до прозапального фенотипу та регуляції нейрозапалення. Їх фармакологічна блокада зменшує нейрозапальні процеси, що робить їх потенційними мішенями при хворобі Альцгеймера та розсіяному склерозі. У 2023 р. продемонстровано, що модуляція $Kv1.3$ -каналів може відновлювати енергетичний баланс та нормалізувати функцію мітохондрій у нейронах, що істотно підвищує їхню стійкість до гіпоксичних та оксидативних ушкоджень.

Дослідження 2022–2024 рр. вказують на критичний внесок K^+ -каналів у регуляцію поведінкових реакцій та когнітивних процесів. Наприклад канали $K2P$ TREK-1 продемонстрували участь у механізмах антидепресивної дії кетаміну та його метаболітів, а також у регуляції стресових відповідей і формуванні тривожності. Моделі з нокаутом TREK-1 відображають фенотип природної резистентності до стресу та покращену когнітивну функцію.

Нові дані також поглиблюють розуміння мітохондріальних K^+ -каналів. Показано, що відкривання мітохондріальних K_{ATP} та великої провідності каналів K -Ca зменшує продукцію ROS та стабілізує мембранний потенціал мітохондрій під час ішемії-реперфузії, що формує підґрунтя для сучасних нейропротекторних стратегій.

Загалом сучасні дослідження підтверджують, що функції калієвих каналів виходять далеко за межі класичного уявлення про регуляцію збудливості – вони беруть участь у контролі метаболізму, запалення, нейропластичності, поведінки та відповіді на стрес і гіпоксію (рис. 1). Це суттєво підвищує їхню привабливість як терапевтичних мішеней у неврології, психіатрії та кардіології.

Особливості будови та функції калієвих каналів типу $Kv1.2$

Калієві канали відіграють ключову роль у формуванні електричної активності нейронів, визначають форму потенціалу дії, частоту генерації імпульсів і вивільнення нейромедіаторів [14, 19]. Серед них особливу



Рис. 1. Основні фізіологічні функції калієвих каналів у нервовій системі та інших тканинах

увагу привертають потенціалзалежні калієві канали родини Kv, які кодуються групою генів і утворюють структурно та функціонально різноманітні комплекси [32, 33].

Субклітинна локалізація і гетерогенність Kv1.2. У ЦНС Kv-канали формуються внаслідок олігомеризації різних α -субодиниць. На відміну від багатьох інших субодиниць, білок Kv1.2 демонструє виражений диференційний субклітинний розподіл (рис. 2).

У гіпокампульних та кортикальних пірамідальних нейронах, а також у клітинах Пуркінє Kv1.2 переважно локалізований у дендритах, тоді як у нейронах мозочка та низки інтернейронів переважає в пресинаптичних терміналях. Імуногістохімічні дослідження також виявили їх у певних аксональних трактах, включаючи juxtaparanodal-зони мієлінізованих волокон [34]. Таке диференційоване сортування, ймовірно, пов'язане з формуванням різних гетеромультимерних комплексів, оскільки Kv1.2 може асоціюватися з іншими субодиницями Kv-родини. Таким чином, функціональна роль Kv1.2 залежить від конкретного субклітинного домену – канали можуть регулювати збудливість як пресинаптичної, так і постсинаптичної мембрани [34].

Структура і родина каналів. Kv1.2 входить до підродини Shaker-подібних

каналів. Родина Kv1 включає щонайменше вісім пороутворюючих субодиниць (Kv1.1–Kv1.8), які широко експресуються в ЦНС та периферичних тканинах, зокрема в серці, судинах та імунній системі. Більшість нейрональних каналів Kv1 містить хоча б одну субодиницю Kv1.1 або Kv1.2, тому саме вони є ключовими мішенями при неврологічних розладах [35].

Kv1.1 і Kv1.2 беруть участь у контролі збудливості нейронів, і їх пригнічення (наприклад, дендротоксином) викликає судомну активність у тваринних моделей. Нокаут Kv1.2 супроводжується підвищеною судомною готовністю, що підкреслює критичну роль цього каналу в регуляції електричної стабільності мозку [36, 37].

Молекулярні взаємодії та регуляція. Білок LGI1 (leucine-rich glioma-inactivated 1), що коекспресується із Kv1.1 та Kv1.2, модулює їхню функцію; мутації LGI1, асоційовані з темпоральною епілепсією, порушують його здатність пригнічувати опосередковану β -субодиницею інактивацію каналів, що знижує калієвий струм і підвищує нейрональну збудливість [38]. Дані останніх років демонструють участь Kv1.2 у формуванні аксонального ініціального сегмента (AIS), де він визначає поріг генерації потенціалу дії; регуляцію Kv1.2 за участі

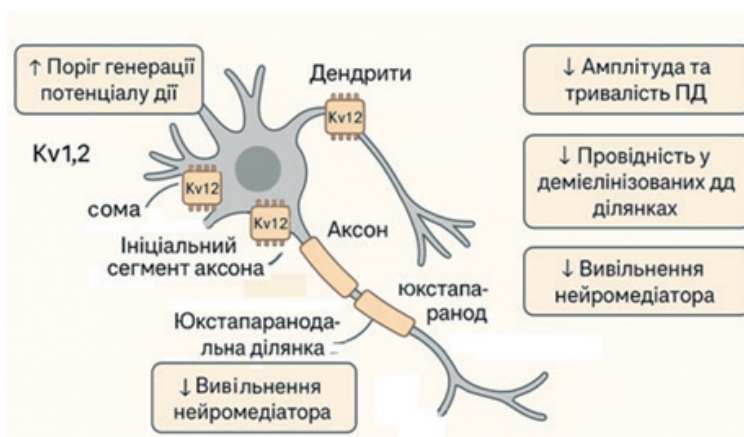


Рис. 2. Субклітинна локалізація та основні функції калієвих каналів Kv1.2 у нейроні. Схематично показано розподіл Kv1.2 у дендритах, сомі, ініціальному сегменті аксона та юкстапаранодальних ділянках, а також їхній внесок у регуляцію збудливості нейрона та параметрів потенціалу дії

PIP₂, кальмодуліну та цитоскелетних білків, зокрема PSD-95; а також роль Kv1.2 у міжклітинній взаємодії нейрон–астроцит у зонах CA1 гіпокампа та мозочка [48–54].

Kv1.2 у патології та фармакологічна модуляція. При демієлінізуючих процесах (розсіяний склероз, травми спинного мозку) порушується юстапаранодальна (розташована між паранодальною та інтернодальною зонами) локалізація, і Kv1.1/Kv1.2 стають доступними на поверхні демієлінізованого аксона, що спричинює патологічне шунтування струму та зниження провідності; неселективний блокатор 4-амінопіридин (4-AP) інгібує ці канали, відновлюючи провідність, і використовується клінічно, зокрема при розсіяному склерозі (рис. 3) [39–41]. Сучасні дані описують зниження експресії Kv1.2 у гіпокампі при епілептогенезі; участь Kv1.2 у регуляції судинного тонуусу та гіпоксичних відповідей; роль Kv1.2 у патогенезі астроцитарних і гліальних пухлин, де канал впливає на міграцію клітин; а також таргетування Kv1.2 новими селективними пептидами-модуляторами, перспективними для проти-епілептичної терапії [49–51].

Активність калієвих каналів у гіпоксичних умовах

Здатність клітин розпізнавати зниження парціального тиску кисню та адекватно реагувати на нього є критичною умовою

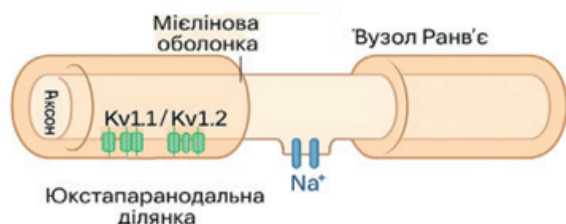


Рис. 3. Схематичне розташування іонних каналів у мієлінізованому аксоні. Kv1.1/Kv1.2 формують кластери переважно в юстапаранодальних ділянках під краями мієлінової оболонки, тоді як у вузлі Ранв'є зосереджені потенціалкеровані Na⁺-канали, що забезпечують генерацію та сільтаторне проведення потенціалу дії

для підтримання гомеостазу та виживання організму. Одним із ключових механізмів такої адаптації є зміна активності іонних каналів плазматичної мембрани, зокрема калієвих каналів, що визначають мембранний потенціал і збудливість клітин. K⁺-канали беруть участь у регуляції нейрональної передачі, скоротливості серцевого м'яза, вазомоторного тонуусу та багатьох інших процесів, які істотно порушуються за гіпоксії.

Після описання перших киснечутливих іонних каналів було встановлено, що значна кількість калієвих каналів різних родин модифікують свою активність у гіпоксичних умовах. Хемочутливі клітини, наявні в каротидному тільці, легеневій артерії та інших тканинах, здатні швидко реагувати на зниження вмісту O₂, змінюючи проникність мембрани для K⁺ та ініціюючи компенсаторні судинні й дихальні відповіді, спрямовані на запобігання тканинній гіпоксії [5].

Мозок є однією з найбільш чутливих до гіпоксії систем. У більшості нейронів індукція аноксії або глибокої гіпоксії викликає загибель клітин, що частково пов'язано з гіперзбудливістю та порушенням іонного гомеостазу [42]. У ранній фазі гіпоксичного стресу в нейронах гіпокампа та дорсального ядра блукаючого нерва спостерігається гіперполяризація мембрани, зумовлена відкриттям K_{ATP}-каналів. Їх активація знижує проникність мембрани для натрію та кальцію та слугує короточасним нейропротекторним механізмом [43].

За умов тривалої гіпоксії або аноксії ситуація змінюється на протилежну: нейрони гіпокампа демонструють стійку депольаризацію, яка формується внаслідок комбінації факторів – пригнічення Kv-каналів, активації неселективних катіонних каналів (NSCC) та входження натрію через потенціал-керовані Na⁺-канали [44]. Додатковим механізмом є зниження активності Na⁺/K⁺-АТФази внаслідок дефіциту АТФ, що призводить до накопичення Na⁺ у цитоплазмі та подальшої депольаризації (рис. 4).

У системному кровообігу гіпоксія викликає вазодилатацію дрібних артерій для підвищення доставки кисню до тканин. Натомість у легеневих судинах спостерігається протилежна реакція – гіпоксична легенева вазоконстрикція (HPV), яка спрямована на перерозподіл кровотоку від недостатньо вентильованих ділянок легень. Гостра HPV опосередковується інгібуванням O_2 -чутливих Kv-каналів, що призводить до мембранної деполяризації, активації L-типу Ca^{2+} -каналів та скорочення гладеньких м'язів легеневої артерії. Молекулярні дослідження вказують, що до формування O_2 -чутливого струму залучені гомо- і гетеротетрамерні канали, що складаються з субодиниць Kv1.2, Kv1.5, Kv2.1 та Kv3.1b [45, 46, 59].

Потенціалкеровані канали у гладеньких клітинах легеневої артерії (PASMC) відіграють ключову роль у контролі мембранного потенціалу та рівня цитозольного Ca^{2+} . Гостра гіпоксія селективно інгібує Kv-канали, деполяризує PASMC, підвищує внутрішньоклітинний вміст Ca^{2+} і викликає вазоконстрикцію. Тривала гіпоксія (48–72

год) супроводжується значним зниженням рівнів мРНК субодиниць Kv1.2 та Kv1.5, що є одним із механізмів розвитку легеневої гіпертензії та ремоделювання судин [47].

Чутливі до гіпоксії калієві канали відіграють центральну роль у визначенні того, чи буде клітина адаптуватися до кисневого дефіциту, чи перейде до пошкодження та загибелі. У нейронах раннє відкриття K_{ATP} -каналів та часткове пригнічення Kv-каналів може обмежувати надмірне входження Ca^{2+} , зменшувати енергетичне навантаження та сповільнювати ексайтотоксичні процеси. Водночас тривале пригнічення Kv-каналів або їхня втрата експресії сприяє деполяризації, активації NMDA-рецепторів і запуску каскадів загибелі клітин. Таким чином, Kv-канали виступають критичними молекулярними детекторами гіпоксії, а модулювання їхньої активності розглядається як перспективна стратегія нейропротекції, зокрема при інсульті, хронічній гіпоперфузії, травмі мозку та нейродегенеративних процесах.

ВИСНОВКИ

Калієві канали є ключовими сенсорами та ефекторами клітинної відповіді на гіпоксію, визначаючи рівень мембранного потенціалу, збудливість і йонний гомеостаз; ранні фази гіпоксії супроводжуються активацією K_{ATP} -каналів і частковим зменшенням Kv-струмів, що може мати короточасний захисний ефект, тоді як тривала або тяжка гіпоксія призводить до деполяризації мембрани, інгібування Kv-каналів, накопичення Na^+ та Ca^{2+} і порушення енергетичного метаболізму; у легеневих артеріях пригнічення O_2 -чутливих Kv-каналів запускає гіпоксичну вазоконстрикцію, а хронічна гіпоксія знижує експресію субодиниць Kv1.2 та Kv1.5, сприяючи легеневій гіпертензії; модуляція Kv-каналів, особливо Kv1.2, Kv1.5, Kv2.1 і K_{ATP} , розглядається як перспективна терапевтична стратегія для лікування гіпоксичних та ішемічних ура-

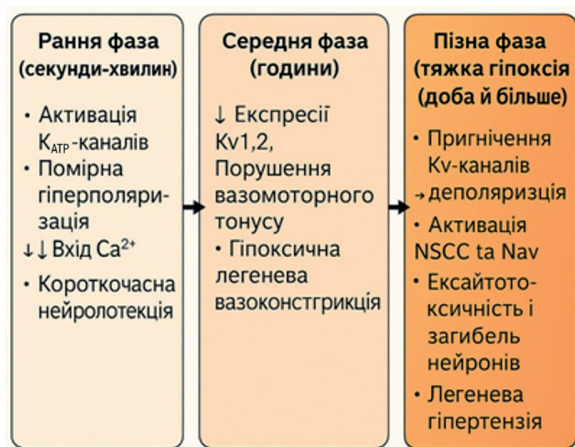


Рис. 4. Фази відповіді калієвих каналів на гіпоксію. Рання (с–хв) фаза характеризується активацією K_{ATP} -каналів та помірною гіперполяризацією. У середній фазі (год) спостерігається зниження експресії Kv1.2 та Kv1.5 і розвиток гіпоксичної легеневої вазоконстрикції. Пізня/тяжка гіпоксія (доба і більше) супроводжується пригніченням Kv-каналів, деполяризацією, активацією NSCC/ Na^+ -каналів, ексайтотоксичністю та легеневою гіпертензією

жень мозку, легеневої гіпертензії та інших патологічних станів, пов'язаних із кисневим дефіцитом.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

M.P. Burlak, O.O. Lukyanetz

NEURONAL POTASSIUM CHANNELS: STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES AND THEIR ROLE IN THE BRAIN RESPONSE TO HYPOXIA

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv; e-mail: Elena@biph.kiev.ua

Potassium channels represent one of the most functionally diverse families of neuronal ion channels, critically shaping membrane excitability, action potential kinetics, neurotransmitter release, and the restoration of resting membrane potential. This review summarizes current knowledge on the molecular architecture and functional specialization of major K⁺ channel classes in the nervous system, including voltage-gated (Kv), tandem-pore (K₂P), inwardly rectifying (Kir), and calcium-activated (KCa) channels. Particular emphasis is placed on the structural and functional properties of Kv1 family subunits, especially Kv1.2, their precise subcellular distribution (soma, dendrites, axon initial segment, presynaptic terminals), and their role in regulating action potential threshold, presynaptic Ca²⁺ entry, and neurotransmitter release. We discuss the mechanisms of hypoxic sensitivity of K⁺ channels and the consequences of oxygen deficiency for neuronal function. Hypoxia modulates the activity of multiple K⁺ channel types, leading either to hyperpolarization via KATP channel opening or to depolarization due to inhibition of Kv channels and subsequent Na⁺ accumulation. Dysregulation of Kv1.2 and related subunits during hypoxia and ischemia contributes to impaired Ca²⁺ homeostasis, enhanced neuronal excitability, glutamate-dependent excitotoxicity, and structural damage. The involvement of Kv channels in hypoxic pulmonary vasoconstriction and the downregulation of Kv1.2/Kv1.5 expression under chronic hypoxia in pulmonary artery smooth muscle cells are also highlighted. Finally, we describe the pathophysiological relevance of K⁺ channels in neurological disorders—including epilepsy, ischemic stroke, spinal cord injury, demyelinating diseases, and neurodegeneration—and outline therapeutic perspectives of pharmacological modulation of Kv, Kir, KCa, and K₂P channels in brain hypoxia and hypoxic-ischemic injury.

Keywords: potassium channels; Kv1.2; neuronal excitability; hypoxia; ischemia; KATP channels; K₂P channels; Kir channels; calcium-activated potassium channels; neuroprotection; oxygen sensing; neurotransmitter release.

REFERENCES

- Desir GV. The structure, regulation and pathophysiology of potassium channels. *Curr Opin Nephrol Hyperten*. 1995 Sep;4(5):402-5.
- González C, Baez-Nieto D, Valencia I, Oyarzún I, Rojas P, Naranjo D, et al. K(+) channels: function-structural overview. *Compr Physiol*. 2012 Jul;2(3):2087-149.
- Bednarczyk P. Potassium channels in brain mitochondria. *Acta Biochim Pol*. 2009;56(3):385-92.
- Villa C, Suphesiz H, Combi R, Akyuz E. Potassium channels in the neuronal homeostasis and neurodegenerative pathways underlying Alzheimer's disease: An update. *Mech Ageing Dev*. 2020 Jan;185:111197.
- Shimoda LA, Polak J. Hypoxia. 4. Hypoxia and ion channel function. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011 May;300(5):C951-67.
- Kuang Q, Purhonen P, Hebert H. Structure of potassium channels. *Cell Mol Life Sci*. 2015 Oct;72(19):3677-93.
- Breitwieser GE. Mechanisms of K⁺ channel regulation. *J Membr Biol*. 1996 Jul;152(1):1-11.
- Miller C. An overview of the potassium channel family. *Genom Biol*. 2000;1(4):REVIEWS0004.
- Luján R. Organisation of potassium channels on the neuronal surface. *J Chem Neuroanat*. 2010 Sep;40(1):1-20.
- Armstrong CM, Hille B. Voltage-gated ion channels and electrical excitability. *Neuron*. 1998 Mar;20(3):371-80.
- Long SB, Tao X, Campbell EB, MacKinnon R. Atomic structure of a voltage-dependent K⁺ channel in a lipid membrane-like environment. *Nature*. 2007 Nov 15;450(7168):376-82.
- Shah NH, Aizenman E. Voltage-gated potassium channels at the crossroads of neuronal function, ischemic tolerance, and neurodegeneration. *Transl Stroke Res*. 2014 Feb;5(1):38-58.
- Gutman GA, Chandy KG, Grissmer S, Lazdunski M, Mckinnon D, Pardo LA, et al. International Union of Pharmacology. LIII. Nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels. *Pharmacol Rev*. 2005 Dec 1;57(4):473-508.
- Fink M, Lesage F, Duprat F, Heurteaux C, Reyes R, Fosset M, et al. A neuronal two P domain K⁺ channel stimulated by arachidonic acid and polyunsaturated fatty acids. *EMBO J*. 1998 Jun 15;17(12):3297-308.
- Lesage F, Lazdunski M. Molecular and functional properties of two-pore-domain potassium channels. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000 Nov;279(5):F793-801.
- Hibino H, Inanobe A, Furutani K, Murakami S, Findlay I, Kurachi Y. Inwardly rectifying potassium channels: their structure, function, and physiological roles. *Physiol Rev*. 2010 Jan;90(1):291-366.

17. Yekefallah M, Rasberry CA, van Aalst EJ, Browning HP, Amani R, Versteeg DB, et al. Mutational insight into allosteric regulation of Kir channel activity. *ACS Omega*. 2022 Dec 6;7(48):43621-34.
18. Zhao C, MacKinnon R. Molecular structure of an open human KATP channel. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021 Nov 30;118(48):e2112267118.
19. Orfali R, Albanyan N. Ca²⁺-Sensitive potassium channels. *Molecules*. 2023 Jan 16;28(2):885.
20. Félétou M. Calcium-activated potassium channels and endothelial dysfunction: therapeutic options? *Br J Pharmacol*. 2009 Feb;156(4):545-62.
21. Brown BM, Shim H, Christophersen P, Wulff H. Pharmacology of small- and intermediate-conductance calcium-activated potassium channels. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2020 Jan 6;60:219-40.
22. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*. 1952 Aug;117(4):500-44.
23. Meir A, Ginsburg S, Butkevich A, Kachalsky SG, Kaiserman I, Ahdut R, et al. Ion channels in presynaptic nerve terminals and control of transmitter release. *Physiol Rev*. 1999 Jul;79(3):1019-88.
24. Stühmer W, Ruppersberg JP, Schröter KH, Sakmann B, Stocker M, Giese KP, et al. Molecular basis of functional diversity of voltage-gated potassium channels in mammalian brain. *EMBO J*. 1989 Nov;8(11):3235-44.
25. Barros F, Domínguez P, de la Peña P. Cytoplasmic domains and voltage-dependent potassium channel gating. *Front Pharmacol*. 2012;3:49.
26. Hoshi T, Zagotta WN, Aldrich RW. Biophysical and molecular mechanisms of Shaker potassium channel inactivation. *Science*. 1990 Oct 26;250(4980):533-8.
27. Isacoff EY, Jan YN, Jan LY. Putative receptor for the cytoplasmic inactivation gate in the Shaker K⁺ channel. *Nature*. 1991 Sep 5;353(6339):86-90.
28. Liu Y, Jurman ME, Yellen G. Dynamic rearrangement of the outer mouth of a K⁺ channel during gating. *Neuron*. 1996 Apr;16(4):859-67.
29. Yellen G, Sodickson D, Chen TY, Jurman ME. An engineered cysteine in the external mouth of a K⁺ channel allows inactivation to be modulated by metal binding. *Biophys J*. 1994 Apr;66(4):1068-75.
30. Pongs O. Structure-function studies on the pore of potassium channels. *J Membr Biol*. 1993 Oct;136(1):1-8.
31. Shuba YM. Osnovy molekuliarnoyi fiziologiyi ionnykh kanaliv: Navch. posib. Kyiv: Naukova dumka; 2010. 447 p.
32. Keynes RD. The ionic channels in excitable membranes. *Ciba Found Symp*. 1975;(31):191-203.
33. Caminos E, Vale C, Lujan R, Martinez-Galan JR, Juiz JM. Developmental regulation and adult maintenance of potassium channel proteins (Kv 1.1 and Kv 1.2) in the cochlear nucleus of the rat. *Brain Res*. 2005 Sep;1056(2):118-31.
34. Sheng M, Tsaur ML, Jan YN, Jan LY. Contrasting subcellular localization of the Kv1.2 K⁺ channel subunit in different neurons of rat brain. *J Neurosci*. 1994 Apr;14(4):2408-17.
35. Coleman SK, Newcombe J, Pryke J, Dolly JO. Subunit composition of Kv1 channels in human CNS. *J Neurochem*. 1999 Aug;73(2):849-58.
36. Bagetta G, Nisticó G, Dolly JO. Production of seizures and brain damage in rats by alpha-dendrotoxin, a selective K⁺ channel blocker. *Neurosci Lett*. 1992 May;139(1):34-40.
37. Brew HM, Gittelmann JX, Silverstein RS, Hanks TD, Demas VP, Robinson LC, et al. Seizures and reduced life span in mice lacking the potassium channel subunit Kv1.2, but hypoexcitability and enlarged Kv1 currents in auditory neurons. *J Neurophysiol*. 2007 Sep;98(3):1501-25.
38. Schulte U, Thumfart JO, Klöcker N, Sailer CA, Bildl W, Biniossek M, et al. The epilepsy-linked Lgi1 protein assembles into presynaptic Kv1 channels and inhibits inactivation by Kvbeta1. *Neuron*. 2006 Mar;49(5):697-706.
39. Nashmi R, Fehlings MG. Mechanisms of axonal dysfunction after spinal cord injury. *Brain Res Brain Res Rev*. 2001 Dec;38(1-2):165-91.
40. Hayes KC. The use of 4-aminopyridine (famidine) in demyelinating disorders. *CNS Drug Rev*. 2004;10(4):295-316.
41. Karimi-Abdolrezaee S, Eftekharpour E, Fehlings MG. Temporal and spatial patterns of Kv1.1 and Kv1.2 expression after spinal cord injury. *Eur J Neurosci*. 2004 Feb;19(3):577-89.
42. Chao D, Xia Y. Ionic storm in hypoxic/ischemic stress: can opioid receptors subside it? *Prog Neurobiol*. 2010 Apr;90(4):439-70.
43. Trapp S, Ballanyi K. KATP channel mediation of anoxia-induced outward current. *J Physiol*. 1995 Aug;487(1):37-50.
44. Raley-Susman KM, Kass IS, Cottrell JE, Newman RB, Chambers G, Wang J. Sodium influx blockade and hypoxic damage. *J Neurophysiol*. 2001 Dec;86(6):2715-26.
45. Ke QM, Wu J, Tian L, Li W, Du YM. Voltage-gated potassium channels in chronic pulmonary heart disease. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2013 Oct;33(5):644-9.
46. Conforti L, Bodi I, Nisbet JW, Millhorn DE. O₂-sensitive K⁺ channels and Kv1.2-mediated hypoxic response. *J Physiol*. 2000 May;524(3):783-93.
47. Wang J, Weigand L, Wang W, Sylvester JT, Shimoda LA. Chronic hypoxia inhibits Kv channel gene expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005 Jun;288(6):L1049-58.
48. Pongs O, et al. Kv channel families and neuronal function. *Nat Rev Neurosci*. 2020;21:75-92.
49. Trimmer JS. Subcellular localization of voltage-gated ion channels. *Nat Rev Neurosci*. 2021;22:389-404.
50. Rhodes KJ, Trimmer JS. Differential targeting of Kv1.2 in neurons. *J Neurosci*. 2020;40:231-45.
51. Duflocq A, et al. Contribution of Kv1 channels to axonal excitability. *Front Cell Neurosci*. 2021;15:640001.
52. Brew HM, et al. Seizure susceptibility in Kv1.2 knockout mice. *Epilepsia*. 2020;61:123-32.
53. Arancibia-Carcamo IL, et al. Kv1 channels and epilepsy. *Brain*. 2022;145:1120-34.

54. Yamagata A, et al. Structural basis of LGI1–Kv signaling complex. *Nature*. 2021;595:449-54.
55. Judge SI, Bever CT. 4-Aminopyridine in demyelinating disease. *Clin Neuropharmacol*. 2020;43:1-10.
56. Smith KJ. Demyelination and axonal conduction failure. *Nat Rev Neurol*. 2022;18:221-34.
57. Ruck T, et al. Potassium channels as therapeutic targets in MS. *Trends Neurosci*. 2023;46:45–60.
58. Martin AR, Brown DA, Diamond ME, Cattaneo A, De-Miguel FF. *From Neuron to Brain*. 6th ed. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2021.
59. Yavorskii VA, Pogorelaya NKh, Bogdanova NA, Lukyanetz EA. Effect of “chemical” hypoxia on the potassium conductance of the membrane of pheochromocytoma PC12 cells. *Neurophysiology*. 2011;43(3):201-4.

*Матеріал надійшов
до редакції 08.09.2025*