

İçeri Doğrultucu Potasyum Kanalları ve Epilepsi

Inwardly Rectifying Potassium Channels and Epilepsy

Enes AKYÜZ¹, Pınar MEGA TİBER²

1 Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Biyofizik Anabilim Dalı. İstanbul

2 Marmara Üniversitesi, Biyofizik Anabilim Dalı. İstanbul

Yazışma Adresi: Enes AKYÜZ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Biyofizik Anabilim Dalı

Adnan Menderes Bulvarı, Vatan Caddesi, 34093, Fatih, İstanbul

e-mail: eakyuz@bezmialem.edu.tr Tel: +90535 762 9979

Fax: +90212 453 18 70

Geliş tarihi / Received: 22/07/2017

Kabul tarihi / Accepted: 04/08/2017

Öz.

İçeri doğrultucu potasyum kanalları “inwardly rectifying potassium channels” (K_{ir} kanalları), aksiyon potansiyelinde hücre içine K^+ iyonu taşıyarak, aksiyon potansiyelini membran dinlenim potansiyeline stabilize etmekle görevlidir. Yakın dönemde yapılan fonksiyonel çalışmalarda, başta epilepsi olmak üzere çeşitli nörolojik hastalıklarda ilişkisi olduğu belirlenen K_{ir} kanallarının alt ailelerinden olan $K_{ir}4.1$ kanalının fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak hücre içine K^+ iyonu taşıyamadığı görülmüştür. Bu veriyi destekleyen araştırmalarda ise, ekstraselüler ortamda glutamat ile K^+ iyonu dengesinin bozulması sonucu hücrenin hiperaktiviteye gidebileceği düşünülmüştür. 7 alt aileye sahip K_{ir} kanallarının epilepsi mekanizmasındaki rolü üzerine yapılan araştırmalarda şimdiye kadar $K_{ir}2.x$, $K_{ir}3.x$, $K_{ir}4.1$ ve $K_{ir}6.2$ kanallarının fonksiyonel olarak değişebileceği gösterilmiştir. Klinik ve deneysel araştırmalardan elde edilen kanıtların epilepsinin kardiyak fonksiyonu etkileyebileceğini göstermektedir, fakat bunun moleküler mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle, ayrıca kardiyak K_{ir} kanalları da ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: K_{ir} kanalları, K^+ iyonu, hiperaktivite, disfonksiyon, epilepsi

ABSTRACT

Inwardly rectifying potassium channels (K_{ir} channels) are responsible for restraining the action potential of the membrane by stabilizing the membrane potential for relaxation by transporting K^+ ions into the cell. Recent functional studies have shown that the $K_{ir}4.1$ channel, a subset of the K_{ir} channels, which is associated with various neurological disorders, primarily epilepsy, cannot carry K^+ ions into the cell due to dysfunction. In studies supporting this data, it was thought that the glutamate and K^+ ion unbalance in the extracellular medium could result in hyperactivity of the cell. Investigations into the role of K_{ir} channels with 7 subfamilies in the mechanism of epilepsy have shown that the $K_{ir}2.x$, $K_{ir}3.x$, $K_{ir}4.1$ and $K_{ir}6.2$ channels functionally may change. Evidence obtained from clinical and experimental studies show that epilepsy could affect cardiac function; however, the molecular mechanism underlying has not been fully understood yet. For this reason, cardiac K_{ir} channels are also considered.

Key words: K_{ir} channels, K^+ ion, hyperactivity, dysfunction, epilepsy

1.GİRİŞ

Nöron ve kardiyak miyosit gibi uyarılabilir hücrelerde aktif rol oynayan “inwardly rectifying” içeri doğrultucu potasyum kanalları (Kir), aksiyon potansiyelinin sonlarına doğru devreye girerek hücre içine K⁺ iyonu taşırlar (1). Kir kanallarının temel görevi, aksiyon potansiyelini membran dinlenme potansiyeline evirerek hücre uyarılabilirliğini kontrol altında tutmaktır. Aksiyon potansiyelinin sonlarında hiperpolarize olan hücreyi, normal dinlenme potansiyeline getirmek için hücre içine K⁺ iyonu taşıyan Kir kanalları repolarizasyonu hızlandırarak aksiyon potansiyelini tekrarlanabilir bir süreç haline getirir (2).

Kir1'den Kir7'ye yedi farklı alt-birimden oluşan Kir kanalları (3, 4) tetramer yapıdadırlar ve iki transmembran domainden oluşurlar. Bu kanallar, potasyum denge potansiyeli (Ek) değerinden daha negatif potansiyellerde, hücre içine K⁺ iyonu taşıyan bir diyot gibi çalışarak fizyolojik görevlerini gerçekleştirirler. Ayrıca Kir kanalları, doğrultma özelliklerini kanal porlarının Mg²⁺ iyonu ve sitoplazmik poliaminler ile voltaj-bağlı bloklanmasından dolayı kazanır. Buna göre, hücre dışına K⁺ iyonu akışı, hücre içi Mg²⁺ konsantrasyonu değerine bağlı olarak engellenir ve membran potansiyelini değiştirmek için içe akış serbestlenir (5, 6).

Kir kanalları nöronlar arasında biriken K⁺ iyonunu tamponlayarak, epileptik atağın başlamasından sorumlu olan uzaysal K⁺ iyonu

konsantrasyonunun yükselmesini engelleme görevine sahiptir (7). Fakat disfonksiyonel duruma bağlı olarak, uzaysal K⁺ konsantrasyonu artışı, glutamat Emilimini azaltarak epilepsiyi başlatır. Ayrıca, Kir kanallarının bloklanmasında veya yapısında görülen fonksiyonel değişiklikler de intra- ve ekstraselüler ortamda bulunan K⁺ iyonu miktarını değiştirerek hücrenin uyarılabilirliğini arttırarak epilepsiyeye yol açmaktadır (8, 9).

Epilepsi, en yaygın merkezi sinir sistemi hastalıklarından birisidir, çeşitli fonksiyonel ve yapısal değişikliklerden dolayı beynin eksitator ve inhibitör dengesinin bozulması sonucu meydana gelen nöronal deşarjlarla karakterizedir. Dünya nüfusunun yaklaşık %1'nin epilepsi hastası olduğu bilinmektedir (10, 11). Günümüzde, epilepsi tedavisinde önemli gelişmeler olmasına rağmen, ilaçlara ciddi oranda direnç görülmesinin sebebi henüz aydınlatılamamıştır (12). İlaça dirençli juvenile epilepsi olgularında epilepside beklenmeyen ani ölüm, önde gelen mortalite sebeplerinden birisidir (13).

Epilepsi nöbetlerinin uyardığı kardiyojenik ani ölümlerde çeşitli interiktal, iktal ve postmortem kardiyak bozukluklar görülmektedir ki bunun en önemli kanıtları iktal aritmiler ve iktal asistoldür (14). 2011 yılında yapılan klinik bir çalışmada, temporal lob epilepside iktal asistol ve yeme refleksine bağlı nöbetlerin görülmesi sebebiyle

elektrokardiyografik kayıtlar alınmış fakat fizyopatolojik olarak herhangi bir mekanizma belirlenememiştir (15). Buna karşın epilepsiye bağlı beklenmedik ani ölümlerden aritmi, bradikardi, hipotansiyon, hipoksemi, taşikardi, atriyo ventriküler blok gibi patolojiler de sorumlu tutulmaktadır (16-18). Kalp kasındaki Kir kanallarının fonksiyon bozuklukları, bu patolojilerin temelindeki sebep olabilir ve kanalın fonksiyon bozukluğunda hücre dışındaki K⁺ miktarının artmasının kalp kası hücrelerinin uyarılabilirliğini azaltabileceği düşünülmektedir. Tüm bu bilgiler ışığında, epilepsi temelindeki mekanizmanın tam olarak bilinmemesi ve son dönemde yapılan çalışmalarda çeşitli Kir kanallarının ön plana çıkması; Kir kanalları ve epilepsi başlığı altında bir derlemenin yararlılığını düşündürmüştür.

2.Kir kanalları

Günümüze kadar yapılmış olan araştırmalarda, 7 farklı alt-birime ayrılmış olan Kir kanallarından Kir2.x, Kir3.x, Kir4.1 ve Kir6.x kanallarının epilepsiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu kanallardan özellikle Kir4.1'in epilepside merkezi öneme sahip olduğu yapılan araştırmalarla açıkça ortaya konmuştur.

2.1 Kir2.x

Kir2.1 kanallarının beyinde yüksek miktarda eksprese olduğu bilinmektedir, görevi ise; nöronal uyarılabilirliği kontrol altına alarak aksiyon potansiyelinde optimizasyonu

sağlamaktır. Özellikle, hipokampus ve amigdala gibi epilepsiye doğrudan ilintili kısımlardaki miktarları yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (19). Ayrıca, genç dentat granül nöronlarda (DGN), erişkin DGN'lere göre Kir2.1 kanallarından geçen akımın 3 kat daha az olduğu bilinmektedir. DGN'lerde bulunan Kir2.1 kanalının gelişim sürecinde anahtar rol aldığı gösterilmiş (20), buna göre Kir4.1 kanalıyla yaptıkları kombinasyonun oluşturduğu yapının astrositlerde K⁺ iyonu tamponlanmasını kontrol ettiği gözlemlenmiştir (21-23). Ekstraselüler ortamda bulunan K⁺ iyonunu tamponlayan Kir2.1 kanalı, temporal lob epilepsi modelinde DGN'lerde upregüle olmasının hiper-uyarılmaya aynı güçle karşılık vererek dengeleyebileceği ve bunun fonksiyonel olarak bir "anti-konvülsan" etki yapabileceği önerilmiştir (7).

2000'li yılların başında Lopatin ve arkadaşlarının yaptığı kalpte Kir kanallarının sınıflandırılması ile alakalı çalışmada, Kir2.x ailesinin miyositte en yoğun bulunan kanallar olduğu tespit edilmiştir (24). Amino asit değişikliğine bağlı olarak, kalpte ventriküler dokuda en çok bulunan Kir2.1 kanalının yönlendirdiği akımdaki (IK1) kayıp sebebiyle, ventriküler taşiaritmilerin geliştiği ve bunun kardiyak patolojide bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür (25, 26).

IK1 akımı, kalpte hücre içine K⁺ iyonu taşıyan en güçlü akımdır. Kir2.1 kanalının yanı sıra Kir2.2 kanalının da bu akımdan sorumlu olduğu

transgenik fareler üzerinde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (27).

Kir2.3 kanalları, Schwann hücrelerinin “mikrovili” kısmında yer alırlar ve Kir2.1 kanalı ile oluşturdukları yapıda, nöronların uyarılma boyunca hücre dışına attıkları K⁺ iyonlarını hücre içine alma görevine sahiptirler ve ekstraselüler potasyum konsantrasyonunu dengede tutmaya çalışırlar (28). Kir2.3 kanalının epilepsideki rolü henüz belirlenmemiştir.

2.2 Kir3.x

Asetilkolin, dopamin ve GABA gibi çeşitli nörotransmitterlerle aktive olan Kir3.x ailesi dört alt birime (Kir3.1- Kir3.4) ayrılır ve G proteinleriyle birleşik bir yapıya sahiptir. Buna göre, intraselüler G-protein kenetli reseptörlerinin aktivasyonu, heteromerik Kir3.x kanallarının uyarılmasını sağlayarak kanalları aktive eder. Aktif Kir3.x kanalları, membran hiperpolarizasyonuna sebep olarak hücre uyarılması aktivasyonunda kilit rol oynamaktadır (29, 30). Son dönemde Kir3.x kanallarının yapısının çözülmesiyle hücredeki görevleri aydınlatılabilmektedir (31); kanalların fonksiyonundaki artış nöronal aktiviteyi azaltırken, fonksiyonlarındaki kayıp aşırı nöronal uyarılmaya ve epilepsiyeye yol açmaktadır. Kir3.2(-/-) transgenik farelerle yapılan bir çalışmada, spontan konvülsiyonlar görülmüş ve hayvanların nöbetlere karşı dirençlerinin düştüğü tespit edilmiştir (32). Bir başka çalışmada ise, temel fenotipinde yürüme bozukluğu, serebellum

hipoplazisi, öğrenme bozukluğu ve epileptik nöbetler olan weaver farelerde Kir3.2 kanalının porunda zararlı bir mutasyon olduğu belirlenmiştir (G156S) (33). Bu mutasyonun kanala ait K⁺ iyonu seçiciliğini bozduğunu ve ayrıca hücrelerde aşırı miktarda Ca²⁺ birikimine sebep olduğu gösterilmiştir (34, 35). Bu bulgulara göre, Kir3.2 kanalının iyon seçici fonksiyonundaki bozulmanın nörodejenarasyonla veya nöbetle doğrudan alakalı olabileceği düşünülebilir.

Kir3.1 ve Kir3.4 kanalları, Kir2.x kanallarından sonra kalpte en yaygın bulunan kanallardır. Bu kanallar, beyin ve kalp arasındaki bağlantıyı sağlayan vagus sinirinden gelen asetilkolinle aktive olurlar (27). Efferent lifleri parasempatik etki gösteren vagus sinirinin epileptik nöbet esnasında Kir3.1 ve Kir3.4 kanalları aracılığıyla kalp ritminde yavaşlatıcı etkisinin olabileceği düşünüldüğü bu iki içeri doğrultucu potasyum kanalını kodlayan sırasıyla KCNJ3 ve KCNJ5 genleri epileptik sıçanlarda atriyal dokuda çalışılmıştır ve anlamlı derecede değişiklik olduğu görülmüştür. Bu sonuca göre, epileptik nöbet esnasında kalpte de Kir kanallarının fonksiyonel olarak değiştiği öngörülebilmektedir.

2.4 Kir4.1

Kir4.1 kanalları merkezi olarak miyelin kılıfının üretildiği oligodentrositlerde ve nöronların etrafını saran astrositlerde bulunmaktadır; ayrıca kortekste, talamusta, hipokampüste ve beyin-kökünde de bulunduğu rapor edilmiştir (36).

Kir4.1 kanalı, gelişimsel regülasyon dediğimiz hücre farklılaşması ve ekstraselüler K⁺ iyon konsantrasyonu dinamiklerinde aktive olur (37). Kir4.1 kanalı temel olarak astrositlerin membran dinlenim potansiyelinin kontrolünden sorumludur. Buna ek olarak, sinaptik uyarılmanın gerçekleştiği yüksek K⁺ iyonu konsantrasyonuna sahip bölgelerden daha düşük konsantrasyonlu ortama K⁺ iyonu taşıyarak ekstraselüler ortamdaki iyonik ve ozmotik dengeyi sağlar. Astrositlerdeki bu polarize K⁺ iyonu transportu; nöronal aktivite, uyarılma ve sinaptik fonksiyonlar için hayati öneme sahiptir ve literatürde “uzaysal K⁺ tamponlanması” olarak ifade edilmektedir.

Epilepsinin farklı formlarında mutasyon tanımlanmış çeşitli genlere ek olarak, Kir4.1 kanalını kodlayan KCNJ10 genindeki missense değişiklikler saptanmış ve epileptik nöbetle ilişkisi belirlenmiştir (38).

Deneysel epilepsi çalışmalarında kullanılan DBA/2 fare ırkının C57BL/6 ırkına kıyasla epileptik nöbet oluşturmak için daha uygun olduğu düşünülmektedir. Çünkü yapılan bir çalışmada, C57BL/6 farelerdeki epilepsi nöbetlerine kıyasla DBA/2 ırkı farelerinde görülen nöbetlere bağlı olarak astrositlerde Kir kanal akımının azaldığını ayrıca glutamat transportunda da bir düşüş olduğu görülmüştür (39). DBA/2 farelerle yapılan “mapping” çalışmasında, farenin 1. kromozomunda distal bölgede KCNJ10 geninde missense bir varyant

(T262S) görülmüş ve bu değişikliğin epileptik nöbet oluşumuna aday olabileceği düşünülmüştür (40). Bir başka aday gen bağlantısı ise, insan KCNJ10 geninde R271C varyasyonunun hem fokal hem de jeneralize epilepsi hastalarında görülmesi olmuştur (38). Fakat her iki aday varyasyonun fonksiyonel çalışması yapıldığında (T262S ve R271C), Kir4.1 kanal yapısı ve fonksiyonunda herhangi bir değişiklik görülmemiştir (41). Bu çalışmadan sonra gendeki varyantlar ve Kir4.1 kanal fonksiyonu özelliklerindeki değişikliklerin epileptik nöbet hassasiyetini etkilemeyeceği düşünülse de, çalışmanın tam anlamıyla bir ispat kabul edilmemesi gerektiği ve Kir4.1 kanal aktivitesindeki değişikliklerin her zaman etkin mekanistik hipotez olarak kalacağı literatürde kabul görmüştür. İlerleyen yıllarda genlerdeki varyasyonların düzenleyici proteinlerle veya diğer yollarla arasındaki ilişkinin aydınlatılması, epileptik nöbetlerin mekanizması araştırmalarında anahtar role sahip olmuştur.

Yapılan diğer araştırmalarda ise, duyarlı epilepsili hastaların cerrahi numunelerinden elde edilen kayıtlarda astrositlerdeki potasyum iletkenliğinde bir azalma olduğu gösterilmiştir (21). Ayrıca, EAST sendromu adı verilen epileptik krizin yanı sıra ataksi, sensorinöral sağırılık, mental retardasyon ve renal-tuz kaybına bağlı tübülopatinin görüldüğü bir ailede KCNJ10 geninin kodladığı Kir4.1 kanalında fonksiyon kaybı tespit edilmiştir (42). Elde edilen bu

bulgular, KCNJ10 genindeki varyantların beyinde fonksiyon bozukluğuna ve duyarlılığa sebep olabileceği hipotezini doğrulamaktadır. Kir4.1(-/-) transgenik farelerde koşullu yapılan başka bir araştırmada, hayvanlarda stres kaynaklı epileptik nöbetler, şiddetli ataksi, aksonal dejenerasyon, işitme kaybı ve en önemlisi de prematüre ölümler görülmüştür (43). Kir4.1(-/-) gliyal hücrelerde sinir uyarılmasıyla ekstraselüler ortamdaki K⁺ iyonu konsantrasyonu arttırılmasına rağmen membran potansiyelinde bir değişiklik gözlenmemiştir (23). Bu sebeple, gliyal K⁺ iyonu iletimindeki fonksiyonel kaybın ekstraselüler K⁺ iyonu birikimine yardımcı olacağı ve buna bağlı olarak da nöronal hiperuyarılma ve epilepsiyeye neden olabileceği düşünülmektedir (23). Buna ek olarak, beyinde veya spinal kortta Kir4.1 kanalının fonksiyon kaybı, astrositlerde depolarizasyon artışının yanı sıra reaktif gliyosis vakasında olduğu gibi epileptik nöbet şiddetinin azalmasına sebep olmaktadır (2, 44).

2.4 Kir6.2

KCNJ11 geninin kodladığı Kir6.2 kanalı, ATP-duyarlı potasyum kanalı “KATP” olarak da bilinmektedir (1, 45). Beyin, kalp, iskelet kası ve pankreas gibi dokularda merkezi öneme sahip Kir6.2, elektriksel sinyalizasyonu sağlayarak hücre metabolik aktivitelerde K⁺ iyonu hareketinden sorumlu kanallardan biridir (1, 46). Bu kanallar, ortamdaki adenosin difosfat (ADP)

ile aktive olurken kardiyak miyosit gibi yüksek hücre içi adenosin trifosfat (ATP) miktarına sahip dokularda inaktif pozisyonda bulunurlar. İskemi gibi “acil alarm” durumlar için aktif duruma geçer ve diğer Kir kanallarının olası fonksiyon bozukluklarını tolere etmek amacıyla açılıp ekstraselüler ortamdaki hücre içine K⁺ iyonu taşırlar (47). Beyinde ise, Kir6.2 kanalı serum glikoz konsantrasyonuna karşılık dengeleme görevi üstlenir ve nöbetlere karşı koruyucu mekanizmalara katkıda bulunur.

Kir6.2 kanalı yalnızca beyinde değil, aynı zamanda pankreatik beta hücrelerinde de yoğun miktarda gösterilmiştir. Intraselüler ATP seviyesi yükseldiğinde Kir6.2 kanalı nöronlarda ve beta hücrelerinde kapanır ve sırasıyla depolarizasyona, aksiyon potansiyeli oluşumuna ve insülin ile çeşitli nörotransmitterlerin salınımına izin verir (48). Fakat enerji korunumu göz önüne alınırsa, intraselüler ATP miktarı azaldığında iyon kanalı açılır ve hem nöronlarda hem de beta hücrelerinde hiperpolarizasyona sebep olur, böylece sırasıyla aksiyon potansiyeli oluşumu engellenir, hücre içine kalsiyum akışı ve nörotransmitterlerin salınımı gerçekleşir.

KCNJ11 genindeki mutasyonlar, ATP afinitesini azaltarak Kir6.2 kanalının açık pozisyonda kalmasına sebep olarak gelişim geriliği, epilepsi ve neonatal diyabet ile karakterize olan DEND sendromuna yol açmaktadır (49). Buna göre yapılan araştırmada, kanaldaki fonksiyonel değişikliğin kalıcı hiperpolarizasyona ve insülin

sekresyonunda azalmaya sebep olabileceği gözlemlenmiştir (40).

Epilepside, Kir6.2 kanalının merkezi sinir sisteminde neden aşırı seviyede aktiviteye sahip olduğu henüz bilinmemektedir. Yalnızca kanalın işlev kaybının nöbet duyarlılığının artmasıyla ilgili mekanizma çalışmaları mevcuttur. Özellikle, jeneralize epilepsi nöbetlerinin hipoksi ve hipoglisemi gibi metabolik streslerle uyarılabileceği düşünülmektedir. Transgenik farelerde Kir6.2(-/-) yapılan bir araştırma, hayvanlardan elektroensefalografi (EEG) kayıtları alınmış ve yüksek-voltajlı keskin dalga pikleri görülmüştür. Hayvanların hipoksiye maruz kalması sebebiyle önce şiddetli tonik-klonik konvülsiyonlar görülmüş, miyoklonik sarsıntılarla beraber hayvanlar sonlanmışlardır. Fakat wild tip epileptik hayvanlar bu süreçten sonra sakinleşip normale dönmüşlerdir (50).

3. SONUÇ

Epilepsinin mekanizmasını Kir kanalları vasıtasıyla aydınlatmaya çalışmak araştırmacılar için literatürdeki gizemini hala korumaktadır. Kir kanallarında yeni genetik defektlerin bulunması ve bu kanala ait fonksiyonel çalışmalarla ilgili proteinin yönlendirdiği akımdaki değişikliklerin saptanması literatüre kazandırılarak epilepsi adına bir sonraki adımlar için önem arz etmektedir. Deneysel epilepsi modellerinin kullanışlı olması Kir kanallarının çalışılması adına anahtar role sahiptir. Kliniğe geçilmeden önce deney hayvanlarında yapılacak

çalışmalar, çok daha hızlı bulgulara zemin hazırlayacaktır. Kir kanallarının alt aile sayısındaki fazlalık ve her bir ailenin alt-birimlere sahip olması, bu kanalların rolünün beyin başta olmak üzere kalp, böbrek ve pankreas gibi dokularda araştırılmasını gerekli kılmaktadır. Epilepsi mekanizmasında disfonksiyonel olarak çalışan ve hücre içine aşırı miktarda K⁺ iyonu taşıyan Kir kanalları; daha evvel yapılan çalışmalarda fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat ve Kir kanalı arasındaki etkileşime müdahale ettiği belirlenen mefloquinin veya katyonik amfifilik ilaçlar (CAD) kullanılarak baskılanabilir. Hücre içine K⁺ iyonu akışını tetikleyen magnezyumun dışarıdan takviyesi epilepside iyileştirici rol oynayabilir. Ayrıca, Kir kanallarının disfonksiyonel çalışması sonucu ekstraselüler ortamda K⁺ iyonu konsantrasyonunun birikmesi hiperkalemiyle sonuçlanacağından bu bulguyu azaltıcı çözümler klinisyenlere önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. 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;90(1):291-366.
2. Butt AM, Kalsi A. Inwardly rectifying potassium channels (Kir) in central nervous system glia: a special role for Kir4.1 in glial functions. *J Cell Mol Med.* 2006;10(1):33-44.
3. Bond CT, Pessia M, Xia XM, Lagrutta A, Kavanaugh MP, Adelman JP. Cloning and expression of a family of inward rectifier potassium channels. *Receptors Channels.* 1994;2(3):183-91.
4. Gonzalez C, Baez-Nieto D, Valencia I, Oyarzun I, Rojas P, Naranjo D, et al. K(+) channels: function-structural overview. *Compr Physiol.* 2012;2(3):2087-149.
5. Lopatin AN, Makhina EN, Nichols CG. Potassium channel block by cytoplasmic polyamines as the

- mechanism of intrinsic rectification. *Nature*. 1994;372(6504):366-9.
6. Lu Z, MacKinnon R. Electrostatic tuning of Mg²⁺ affinity in an inward-rectifier K⁺ channel. *Nature*. 1994;371(6494):243-6.
 7. Young CC, Stegen M, Bernard R, Muller M, Bischofberger J, Veh RW, et al. Upregulation of inward rectifier K⁺ (Kir2) channels in dentate gyrus granule cells in temporal lobe epilepsy. *J Physiol*. 2009;587(Pt 17):4213-33.
 8. Rodriguez-Menchaca AA, Arechiga-Figueroa IA, Sanchez-Chapula JA. The molecular basis of chloroethylclonidine block of inward rectifier (Kir2.1 and Kir4.1) K⁺ channels. *Pharmacol Rep*. 2016;68(2):383-9.
 9. Pattnaik BR, Asuma MP, Spott R, Pillers DA. Genetic defects in the hotspot of inwardly rectifying K⁺ (Kir) channels and their metabolic consequences: a review. *Mol Genet Metab*. 2012;105(1):64-72.
 10. Loscher W. Current status and future directions in the pharmacotherapy of epilepsy. *Trends Pharmacol Sci*. 2002;23(3):113-8.
 11. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;77(10):1005-12.
 12. Dichter MA. Basic mechanisms of epilepsy: targets for therapeutic intervention. *Epilepsia*. 1997;38 Suppl 9:S2-6.
 13. Leestma JE, Annegers JF, Brodie MJ, Brown S, Schraeder P, Siscovick D, et al. Sudden unexplained death in epilepsy: observations from a large clinical development program. *Epilepsia*. 1997;38(1):47-55.
 14. Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirrell M, Holdright DR, Duncan JS. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet*. 2004;364(9452):2212-9.
 15. Bae EK, Park K, Kim H, Jung KH, Lee ST, Chu K, et al. Ictal asystole and eating reflex seizures with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011;20(2):404-6.
 16. Irsel Tezer F, Saygi S. The association of cardiac asystole with partial seizures: does it result from ictal or interictal activity? *Epilepsy Res*. 2011;96(1-2):180-4.
 17. Moseley BD, Wirrell EC, Nickels K, Johnson JN, Ackerman MJ, Britton J. Electrocardiographic and oximetric changes during partial complex and generalized seizures. *Epilepsy Res*. 2011;95(3):237-45.
 18. Nei M, Zangaladze AT, Sharan A, Ho RT. Interictal epileptiform discharges and asystole. *Epilepsy Res*. 2011;93(2-3):204-7.
 19. Karschin C, Dissmann E, Stuhmer W, Karschin A. IRK(1-3) and GIRK(1-4) inwardly rectifying K⁺ channel mRNAs are differentially expressed in the adult rat brain. *J Neurosci*. 1996;16(11):3559-70.
 20. Mongiat LA, Esposito MS, Lombardi G, Schinder AF. Reliable activation of immature neurons in the adult hippocampus. *PLoS One*. 2009;4(4):e5320.
 21. Bordey A, Sontheimer H. Properties of human glial cells associated with epileptic seizure foci. *Epilepsy Res*. 1998;32(1-2):286-303.
 22. Jabs R, Seifert G, Steinhauser C. Astrocytic function and its alteration in the epileptic brain. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 2:3-12.
 23. Chever O, Djukic B, McCarthy KD, Amzica F. Implication of Kir4.1 channel in excess potassium clearance: an in vivo study on anesthetized glial-conditional Kir4.1 knock-out mice. *J Neurosci*. 2010;30(47):15769-77.
 24. Lopatin AN, Nichols CG. Inward rectifiers in the heart: an update on I(K1). *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33(4):625-38.
 25. McLerie M, Lopatin AN. Dominant-negative suppression of I(K1) in the mouse heart leads to altered cardiac excitability. *J Mol Cell Cardiol*. 2003;35(4):367-78.
 26. Noujaim SF, Pandit SV, Berenfeld O, Vikstrom K, Cerrone M, Mironov S, et al. Up-regulation of the inward rectifier K⁺ current (I K1) in the mouse heart accelerates and stabilizes rotors. *J Physiol*. 2007;578(Pt 1):315-26.
 27. Anumonwo JM, Lopatin AN. Cardiac strong inward rectifier potassium channels. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;48(1):45-54.
 28. Mi H, Deerinck TJ, Jones M, Ellisman MH, Schwarz TL. Inwardly rectifying K⁺ channels that may participate in K⁺ buffering are localized in microvilli of Schwann cells. *J Neurosci*. 1996;16(8):2421-9.
 29. Krapivinsky G, Gordon EA, Wickman K, Velimirovic B, Krapivinsky L, Clapham DE. The G-protein-gated atrial K⁺ channel IKACH is a heteromultimer of two inwardly rectifying K⁺-channel proteins. *Nature*. 1995;374(6518):135-41.
 30. Slesinger PA, Reuveny E, Jan YN, Jan LY. Identification of structural elements involved in G protein gating of the GIRK1 potassium channel. *Neuron*. 1995;15(5):1145-56.
 31. Whorton MR, MacKinnon R. X-ray structure of the mammalian GIRK2-beta-gamma G-protein complex. *Nature*. 2013;498(7453):190-7.
 32. Signorini S, Liao YJ, Duncan SA, Jan LY, Stoffel M. Normal cerebellar development but susceptibility to seizures in mice lacking G protein-coupled, inwardly rectifying K⁺ channel GIRK2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(3):923-7.
 33. Patil N, Cox DR, Bhat D, Faham M, Myers RM, Peterson AS. A potassium channel mutation in weaver mice implicates membrane excitability in granule cell differentiation. *Nat Genet*. 1995;11(2):126-9.
 34. Slesinger PA, Patil N, Liao YJ, Jan YN, Jan LY, Cox DR. Functional effects of the mouse weaver mutation on G protein-gated inwardly rectifying K⁺ channels. *Neuron*. 1996;16(2):321-31.
 35. Tucker SJ, Pessia M, Moorhouse AJ, Gribble F, Ashcroft FM, Maylie J, et al. Heteromeric channel formation and Ca²⁺-free media reduce the toxic effect of the weaver Kir 3.2 allele. *FEBS Lett*. 1996;390(3):253-7.

36. Takahashi T, Takahashi I, Komatsu M, Sawaishi Y, Higashi K, Nishimura G, et al. Mutations of the NOG gene in individuals with proximal symphalangism and multiple synostosis syndrome. *Clin Genet.* 2001;60(6):447-51.
37. Neusch C, Rozengurt N, Jacobs RE, Lester HA, Kofuji P. Kir4.1 potassium channel subunit is crucial for oligodendrocyte development and in vivo myelination. *J Neurosci.* 2001;21(15):5429-38.
38. Buono RJ, Lohoff FW, Sander T, Sperling MR, O'Connor MJ, Dlugos DJ, et al. Association between variation in the human KCNJ10 potassium ion channel gene and seizure susceptibility. *Epilepsy Res.* 2004;58(2-3):175-83.
39. Inyushin M, Kucheryavykh LY, Kucheryavykh YV, Nichols CG, Buono RJ, Ferraro TN, et al. Potassium channel activity and glutamate uptake are impaired in astrocytes of seizure-susceptible DBA/2 mice. *Epilepsia.* 2010;51(9):1707-13.
40. Ferraro TN, Golden GT, Smith GG, Martin JF, Lohoff FW, Gieringer TA, et al. Fine mapping of a seizure susceptibility locus on mouse Chromosome 1: nomination of *Kcnj10* as a causative gene. *Mamm Genome.* 2004;15(4):239-51.
41. Shang L, Lucchese CJ, Haider S, Tucker SJ. Functional characterisation of missense variations in the Kir4.1 potassium channel (*KCNJ10*) associated with seizure susceptibility. *Brain Res Mol Brain Res.* 2005;139(1):178-83.
42. Bockenbauer D, Feather S, Stanescu HC, Bandulik S, Zdebek AA, Reichold M, et al. Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy, and *KCNJ10* mutations. *N Engl J Med.* 2009;360(19):1960-70.
43. Djukic B, Casper KB, Philpot BD, Chin LS, McCarthy KD. Conditional knock-out of Kir4.1 leads to glial membrane depolarization, inhibition of potassium and glutamate uptake, and enhanced short-term synaptic potentiation. *J Neurosci.* 2007;27(42):11354-65.
44. Higashimori H, Sontheimer H. Role of Kir4.1 channels in growth control of glia. *Glia.* 2007;55(16):1668-79.
45. Sharman JL, Mpamhanga CP, Spedding M, Germain P, Staels B, Dacquet C, et al. IUPHAR-DB: new receptors and tools for easy searching and visualization of pharmacological data. *Nucleic Acids Res.* 2011;39(Database issue):D534-8.
46. Haider S, Antcliff JF, Proks P, Sansom MS, Ashcroft FM. Focus on Kir6.2: a key component of the ATP-sensitive potassium channel. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;38(6):927-36.
47. Kane GC, Liu XK, Yamada S, Olson TM, Terzic A. Cardiac KATP channels in health and disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;38(6):937-43.
48. Yellen G. Ketone bodies, glycolysis, and KATP channels in the mechanism of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2008;49 Suppl 8:80-2.
49. Cooper EC, Pan Z. Putting an end to DEND: a severe neonatal-onset epilepsy is treatable if recognized early. *Neurology.* 2007;69(13):1310-1.
50. Yamada K, Ji JJ, Yuan H, Miki T, Sato S, Horimoto N, et al. Protective role of ATP-sensitive potassium channels in hypoxia-induced generalized seizure. *Science.* 2001;292(5521):1543-6.