

K_v7.2 kanala: estruktura, erregulazioa eta kitzikagarritasun neuronalean duen ekintza

(K_v7.2 channel: structure, regulation and function in neuronal excitability)

Eider Nuñez¹, Arantza Muguruza-Montero¹, Ainhoa Rodriguez de Yurre²,
Ariane Araujo³, Alvaro Villarroel¹, Janire Urrutia^{*1,4}

¹ Biofisika Institutua, CSIC-UPV/EHU, 48940 Leioa, Bizkaia

² Fundació Privada per la recerca i la docència Sant Joan de Déu
(08950 Esplugues de Llobregat, Bartzelona)

³ Bizkaiko kanpua, UPV/EHU (48940, Leioa, Bizkaia)

⁴ Fisiologia saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, UPV/EHU (48940 Leioa, Bizkaia)

LABURPENA: Potasio-kanalak ia zelula guztien mintzean agertzen dira eta funtzio biologiko garrantzitsuk betetzen dituzte; besteak beste, korrante elektrikoak kontrolatzen dituzte zelula kitzikagarrietan. K_v7 kanalen familia 5 kidez osatuta dago (K_v7.1-K_v7.5), eta horiek kodetzen dituzten geneak patologia esanguratsuekin erlazionatzen dira. K_v7 kanalen estruktura zelula-mintzean txertaturiko 6 segmentuz osaturiko ohiko estruktura partekatzen du; N- eta C-muturrak zelula barnekoak dira. Neuronetan, K_v7.2 eta K_v7.3 kanalak agertzen dira batik bat; M-korrontea sortuz, neuronen kitzikagarritasuna kontrolatzen duena. M-korrontearen erregulazioa konplexua da seinaleztapen-bidezidor desberdinen bidez erregula baitaiteke. G_{q/11} proteinari akoplatutako hartzaileen bidez erregulatzen da eta seinaleztapen-bidezidorra desberdina da aktibatutako hartzailearen arabera. Horrela, azetilkolinarean M₁ hartzaile muskarinikoak K_v7.2-aren korrontea inhibituko du PIP₂-aren agorpenaren ondorioz. Bradikininaren hartzaileak, ordea, IP₃-ak eragindako kaltzio-kontzentrazioaren igoeraren bidez inhibituko du. Mekanismo horietan, hainbat proteinak hartzen dute parte, hala nola kalmodulinak, proteina kinasek eta ainguratzte-proteinek. Berrikuspun honetan, K_v7.2 kanalarri erreparatuko diogu, hainbat gaixotasunen partaide izateagatik eta haren erregulazio konplexuagatik, ikuspuntu farmakologiko batetik iturri interesgarria izan baitaiteke.

HITZ GAKOAK: K_v7, erregulazioa, kalmodulina, PIP₂, M-korrontea.

ABSTRACT: Potassium channels are present in almost all cell membranes and perform important biological functions, including electrical currents control in excitable cells. The K_v7 channels family consists of 5 members (K_v7.1-K_v7.5) and the genes that encode them are related to significant pathologies. The structure of K_v7 channels shares the usual six transmembrane segment structure, with intracellular N- and C-termini. In neurons, K_v7.2 and K_v7.3 are the main channels, which generate the M-current that controls neuronal excitability. The M-current regulation is complex as it can be regulated by different signalling pathways. It is regulated by G_{q/11}-coupled receptors, and the signaling pathway depends on the activated receptor. Thus, the M₁ muscarinic acetylcholine receptor inhibits K_v7.2 current by PIP₂ depletion. While the bradykinin receptor inhibits it through the calcium concentration increase driven by IP₃. Among these mechanisms several proteins are involved, such as calmodulin, protein kinases and anchor proteins. In this review we will focus on K_v7.2 channel, as it is involved in several diseases and for its complex regulation it can be an interesting target from a pharmacological point of view.

KEYWORDS: K_v7, regulation, calmodulin, PIP₂, M-current.

* **Harremanetan jartzeko / Corresponding author:** Janire Urrutia. Fisiologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, UPV/EHU, Sarriena auzoa, z.g. (48940-Leioa, Bizkaia). – janire.urrutia@ehu.eus – https://orcid.org/0000-0002-8546-292X.

Nola aipatu / How to cite: Nuñez, Eider; Muguruza-Montero, Arantza; Rodriguez de Yurre, Ainhoa; Araujo, Ariane; Villarroel, Alvaro; Urrutia, Janire (2021). «K_v7.2 kanala: estruktura, erregulazioa eta kitzikagarritasun neuronalean duen ekintza»; *Ekaia*, 39, 2021, 37-60. (https://doi.org/10.1387/ekaia.21870).

Jasoa: 2020, ekainak 30; Onartua: 2020, urriak 27.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2021 UPV/EHU



Obra hau Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentziapean dago

1. SARRERA

Kanal ionikoak mintz zeharreko proteina mota bat dira: ioi espezifikoek igarotzea ahalbidetzen dute. Zelularen funtsezko prozesu fisiologiko askotan hartzen dute parte, mintzaren iragazkortasuna azkar eta selektiboki aldatzea ahalbidetzen baitute. Ezinbestekoak dira seinaleztapen neuronalean: hormonon jariatetan eta muskuluen uzkurduan, besteak beste. Kanal ionikoen poroaren bitartez, ioi espezifikoak pasatzen dira mintzean zehar, gradiente elektrokimikoaren alde [1]. Estrukturalki oso desberdinak diren arren, ezaugarri komunak dituzte. Horrela, uhate bezala jokatzen dute estimulu ezberdinen aurrean irekiz edo itxiz. Gainera, estimulazio luze baten ostean, kanal ioniko gehienak konformazio “inaktibo” batera igarotzen dira estimulua desagertu arte eta ez dira berriro irekitzen. Estimulu-motaren arabera kanal mota desberdinak bereiz daitezke, hala nola estekatzaile-menpekoak, mekanikoki erregulatutako kanal ionikoak eta tentsio-menpeko kanalak, potentzial-diferentziaren menpeko kanalak ere izendatuta [2].

Tentsio-mendeko kanalek zelula-mintzaren bi aldean artean dagoen potentzial-diferentziari erantzuten diote. Horrela, mota horretako kanal gehienak itxita daude atsedeen-potentzian, eta zelulara iristen den estimuluak kanalaren konformazio-aldaketa bat eragiten du kanala irekiz; honek mintz-potentzian eragina du [3].

Tentsio-mendeko kanal ioniko nagusiak kaltzioa, sodioa edo potasioa garraiatzen duten kanalak dira, funtzio fisiologiko anitzetan parte hartzen dutenak. Kanal horiek zelulen ekintza-potentzialaren fase desberdinetan hartzen dute parte [4]. Potasio-kanalek kanal ioniko ezagunen familia handienetako bat osatzen dute, ia zelula guztien mintzean agertzen baitira, eta hainbat funtzio fisiologikotan dute garrantzia. Berrikuspen honetan, K_V7 kanalak azalduko dira, bereziki, $K_V7.2$ -a, azken urteetako aurkikuntzen ikuspegi globala eraikitzeko asmoz.

2. TENTSIO-MENDEKO POTASIO-KANALAK: K_V7 FAMILIA

K_V7 familiak bost kide ditu ($K_V7.1$ - $K_V7.5$). Kide bakoitzak kokapen tisular eta funtzio fisiologiko desberdinak ditu; batez ere, burmuinaren eta bihotzaren kitzikagarritasunean [5].

K_V7 familiako kideek tentsio-mendeko kanal klasikoaren arkitektura agertzen dute, hau da, multimerotan egituratzen dira, zeinak 4 α -azpiunitateen mihiztaduraz konposatuta baitaude. Azpiunitate horiek elkarren artean berdinak edo ezberdinak izan daitezke, homomero edo heteromeroak osatuz, eta potasioarekiko poro selektibo bat sortuko dute.

3. K_V7 FAMILIAKO KIDEAK

3.1. K_V7.1-a

K_V7.1 proteina kodetzen duen genea, *KCNQ1*, klonatu zen familiako lehen kidea izan zen, eta 11p15.5 kromosoman identifikatu zen, 1 motako QT luzeko sindromea (ingelesezko LQTS) zuten familietan posizio-klonazioko ikuspegi bat erabiliz (**1. taula**) [6]. Bereziki, K_V7.1 da K_V7-ko beste kide batzuekin heterotetrameroak osatu ezin dituen familiako kide bakarra. Hala ere, KCNE1 azpiunitate osagarriarekin lotzen da, *minK* edo IsK izezez egagutzen denarekin, I_{K_S korrante kardiakoa sortzeko; bihotzeko zelulak birpolarizatzeko funtsezko osagaia da [7, 8]. K_V7.1/KCNE1 barneko belarran ere adierazten da.}

LQTS zelulen birpolarizazioaren alterazioak bihotzeko aktibitate elektrikoaren nahasmendua eragiten du. Sarritan, I_{K_S korrantea murrizten du, eta pazienteak arritmietara eta bat-bateko bihotz-heriotzara eraman ditzake [9]. Gainera, bi sindrome *KCNQ1* mutazioekin erlazionatu dira: Romano-Ward sindrome autosomiko dominantea eta Jervell eta Lange-Nielsen sindrome errezesiboa. Azkenekoan, gizabanakoak, bihotz-gutxiegitasunaz gain, sortzetiko gorrieria ere pairatzen du [6].}

3.2. K_V7.2-a eta K_V7.3-a

KCNQ2 eta *KCNQ3* geneek, hurrenez hurren, K_V7.2 eta K_V7.3 kanalak kodetzen dituzte. Bi ikuspegi desberdin erabiliz identifikatu ziren (**1. taula**). Lehen aldiz, giza garunaren cDNA-liburutegia *KCNQ1*-etik eratorritako sekuentzia batean oinarrituta bahetu zen [10]. Geroago, jaioberriaren konbultsio onbera familiarra (ingelesezko BFNC) duten familietan, posizio-klonazioa aztertu zen [11, 12]. M-korrontearen atalean aipatuko dugun bezala, K_V7.2 eta K_V7.3-ak garuneko hainbat eskualdetan daude, eta homo- zein heterotetrameroak era ditzakete. M-korrante neuronala sortzen dute, eta proteina horien mutazioak hainbat gaixotasunekin lotu dira, hala nola konbultsio neonatalekin, epilepsia errolandikoarekin [13], entzefalopatia epileptikoarekin [14] eta autismoarekin [15].

3.3. K_V7.4-a

Giza erretinako cDNA-liburutegian, *KCNQ3* cDNA partzialean oinarritutako behaketa bat eginez *KCNQ4* genea identifikatu zen (**1. taula**). DFNA2-a, entzumen-galera ez-sindromiko bat dena, gene honekin erlazionatu zen [16]. K_V7.4-aren adierazpen-maila txiki bat aurkitu zen burmuinean, batez ere entzumen-bide zentraleko nukleoetan eta ibilbideetan [17], baina koklean asko adierazten da, barne-belarriaren zatia baita [18]. DFNA2-arekin erlazionaturiko mutazioek funtzio-galera erakusten dute,

dela haplourritasun-mekanismo batengatik, dela eragin negatibo nagusi batengatik [9]. Azkenik, $K_V7.4$ -ek heterotetrameroak sor ditzakete $K_V7.3$ -ekin, eta M motako korronteak sortu [18].

3.4. $K_V7.5$ -a

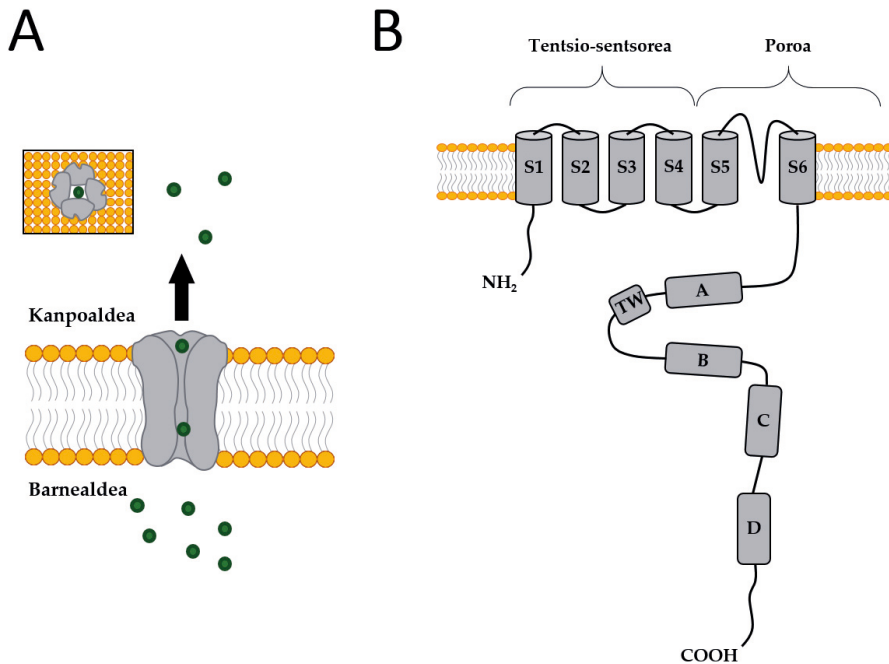
$KCNQ5$ -a klonatua izan zen azken kidea da, eta ez dago besteak bezain ikertua, $KCNQ3$ -arekin homologia nabarmena duen arren (**1. taula**) [19]. Nagusiki, garunean eta muskulu eskeletikoan adierazten da, eta mioblastoen ugaritzean zehar erregulatzen da [20]. $K_V7.5$ -aren adierazpen-maila baxuagoak aurkitu dira kolonean, biriketan eta umetokian. Hartzaille muskarinikoek inhibititu dezaketenez, eta nagusiki nerbio-sistema zentrolean adierazten denez, M kanalen familian sar daiteke. Berez, nerbio-sistema zentrolean eta gongoil periferikoetan adierazitako $K_V7.2$ eta $K_V7.3$ kanalekin heteromultimeroak ere osa ditzakete. $K_V7.3$ bidezko mihiztadurarekin korrontea anplifikatzen du, eta aldaketa txikiak eragiten ditu aktibazio zinetikan. $K_V7.5$ -ak KCNE (KCNE1, KCNE3) peptidoekin elkarreragin dezakeela ere frogatu da, K^+ korronteen aniztasuna areagotuz [21]. Funtzio-galera edo -irabazia eragiten duten $KCNQ5$ mutazioek fisiopatologiara eramaten dute [22]. Mutazio horiek kitzikagarritasuna handitzearekin eta birpolarizazio-erreserbaren gutxitzearekin erlazionatuta daude.

1. taula. K_V7 familiako kideen ezaugarriak. Kide bakoitzari dagokion genea eta normalean kidearekiko interakzioa duen azpiunitate osagarria aipatzen dira. Sortzen duten korrontea eta gaixotasuna aipatzen dira. LQTS: QT luzeko sindromea; BFNE: jaioberriaren konbultsio neonatala; DFNA2: entzumen-galera ez-sindromikoa.

K_V7 familiako kideak	Genea	Azpiunitate osagarria	Korronteak	Gaixotasunak
$K_V7.1$	$KCNQ1$	minK edo IsK (KCNE1)	IK_s	LQTS, Romano-Ward sindrome autotomiko dominantea, Jervell eta Lange-Nielsen sindrome errezesiboa
$K_V7.2$	$KCNQ2$	$K_V7.3$ $K_V7.5$	M-korrontea M-korrontea	BFNE, epilepsia errolandikoa, entzefalopatia epileptikoa, autismoa
$K_V7.3$	$KCNQ3$	$K_V7.2$ $K_V7.5$	M-korrontea M-korrontea	BFNE
$K_V7.4$	$KCNQ4$	$K_V7.3$	M-korrontea	DFNA2
$K_V7.5$	$KCNQ5$	$K_V7.2$ $K_V7.3$ minK edo IsK (KCNE1) KCNE3	M-korrontea M-korrontea	Kitzikagarritasuna handitu eta birpolarizazio-erreserbaren gutxitzearekin erlazionatutako alterazioak

4. K_v7-aren ESTRUKTURA

K_v7 familiako kideek osatzen duten tetrameroaren azpiunitate bakoitza zelula-mintzean txertaturiko sei segmentu (6 TM) hidrofobikoz osatuta dago, N- eta C-muturrak zelula barnean dituelarik (**1. irudia**). S5 eta S6 segmentuek poroa osatzen dute, eta S1-S4 segmentuek tentsio-sentsore gisa jokatzen dute; bereziki, S4 segmentuak, karga positibodun zenbait aminoazidoz osatuta dagoenak [23]. Kanalaren erregulaziorako funtzio garantzitsuko motiboak dituzte zelula barneko amino eta karboxilo muturretan, estekatzaileen interakzio-tokiak baitira. Izan ere, mota horietako kanalak beste azpiunitate laguntzaile batekin adierazten dira, zeinak kanalaren propietate funtzionalak modulatu edo areagotzen baititu [24].

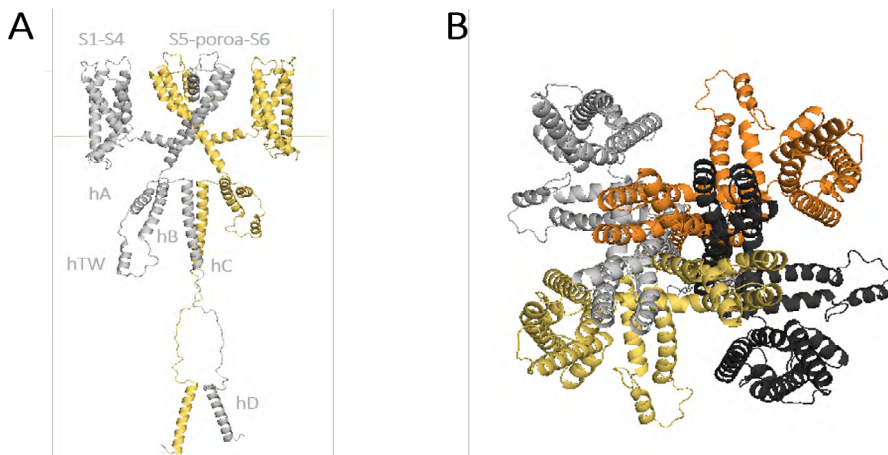


1. irudia. *K_v7 kanal ioniko baten arkitektura orokorra.* (A) 4 K_v7 azpiunitatez osaturiko tetrameroak sortutako poroa, goiko ikuspegitik (goiko panela) eta ikuspegi sagitaletik (beheko panela). (B) K_v7 kanalaren azpiunitate baten egitura eskematikoa. Azpiunitate bakoitza sei mintz-zeharreko segmentuz (S1-S6) osatuta dago, zelula barneko N- eta C-muturrekin. S1-S4 kanaleko tentsio-sentsore gisa jokatzen dute, S5-S6 poro selektiboa osatzen duten bitartean. Urrutia *et al.*, 2019, artikulutik moldatua [25].

Kanalaren C-muturra bereziki luzea da, eta kanalaren mihiztadura, trafikoa eta irekidura erregulatzen ditu [26, 27]. Mutur hori bost α -helize des-

berdinez eratuta dago: TW helizea, A, B, C eta D helizeak (**1. irudia**). Mintzarekiko paralelo kokaturik dauden A eta B helizeek urkila antiparalelo bat osatzen dute. Bi helize horiek kaltzio-erantzule domeinua (KED) osatzen dute kalmodulearen (CaM) loturaren bidez [28]. Lotura hori beharrezkoa da kanalen funtzionaltasuna mantentzeko, eta, beraz, nahiz eta proteina-osa-garri bat den, haren estrukturan berezitasunak aztertuko ditugu laburki.

CaM-a kaltzioaren seinaleztapenaz arduratzen den proteina txiki bat da, eta antzekoak diren bi lobuluz osatuta dago: N- eta C- lobuluak, hain zuzen ere. Lobulu bakoitzak bi EF esku ditu, helize-begizta-helize egitura osatzen dutenak, eta bakoitzean kaltzio atomo bat koordinatzen da; guztira, lau kaltzio atomo lotu ahal ditu. CaM-ak kaltzioaren seinaleztapen andana itu-proteinetara transmititzen du, eta itu horretako bat K_V7 kanalak dira. CaM-aren C lobuluak K_V7 kanalen A helizea lotzen du, eta N lobuluak, ordea, B helizea [29]. A eta B helizeek bi aingura hidrofobiko dituzte, hurrenez hurren, non CaM-a batu daitekeen [30]. A helizeko aingura, lehenengo bi aminoazidoengatik IQ eremua deritzona, oso kontserbatuta dago CaM-aren beste itu-proteina askotan [31]. B helizeak, bestalde, 1-5-10 eremua du; kasu honetan, bi aingura hidrofobiko nagusiez gain, laguntzaile bat ere agertzen da eremuaren posizio horietan.

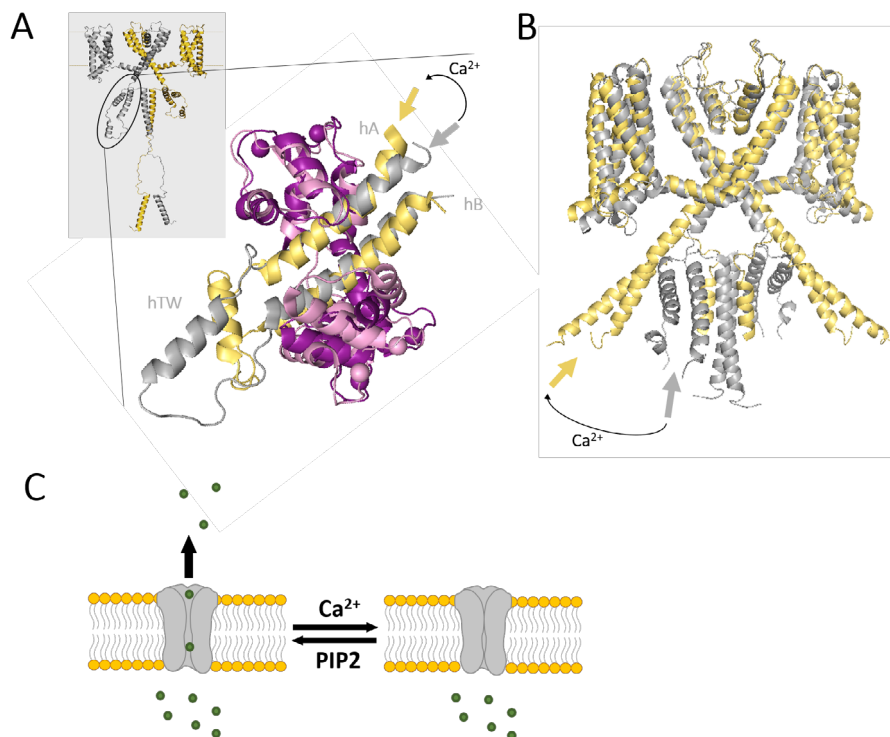


2. irudia. K_V7 kanalaren estruktura. (A) K_V7 modeloaren aurrealdeko bista. Sinplifikatzeko, bi azpiunitate bakarrik aurkezten dira, kolore grisean eta horian. Lerro zuzenek mintza irudikatzen dute. S1-S4 eta S5-poroa-S6 segmentuak zelulamintzean kokaturik daude, eta C-muturreko helizeak (h) mintzaren barrualdera orientatuta daude (irudian, azpiunitate griserako izendatuta daude soilik). (B) Modeloaren goialdeko bista. Lau azpiunitateak aurkezten dira, bakoitza kolore batean; erdian dagoen poroa agerian geratzen da. Azpiunitate bateko S1-S4 domeinuak ondoko azpiunitatearen S5-begizta-S6 domeinua du alboan; tentsioa detektatzeko eremua trukaturik aurkezten dute. (PDB 5VMS, 6FEG; SwissModeler eta PyMol programak erabili dira).

A eta B helizeen artean, TW deituriko helize txiki bat dago, SK potasio-kanalen CaM-a ainguratze-helize baten oso antzekoa dena [32]. Haren funtzioa ez da guztiz ezagutzen. Hala ere, CaM-K_V7.2 konplexuaren egonkortasunean parte hartzen du; A edo B helizeak mutatuta daudenean, esentziala bilakatzen da [33]. C-muturraren amaieran, mintzarekiko perpendikular, C eta D helizeak aurkitzen dira, zelula barrualderantz orientaturik. Helize horiek tetramerizazioan parte hartzen dute; izan ere, beste kanal ioniko askotan bezala, lau azpiunitate mihiztatu behar dira poro funtzionala osatzeko. K_V kanal gehienek ez bezala, K_V7 kanalek C-muturreko bi helize horiek erabiltzen dituzte tetramerizazio-domeinu gisa. C helizeak tetrameroen lotura ahula ahalbidetzen du; izan ere, *in vitro* entseguetan dimero ahulak sortzen dituela ikusi da [34]. D helizeak, ordea, helize superkiribilduak sortzen ditu tetrameroaren lau azpiunitateen artean [24].

Tetrameroaren estruktura osoa ikusita, trukaturiko tentsioa detektatzeko eremua duela nabaritzen da. Hau da, tentsioa detektatzeko eremuaren ondoan, alboko azpiunitatearen poro-domeinua dauka (**2. irudia** [35-37]).

Esan beharra dago estruktura ez dela ezaugarri estatiko bat, dinamikoa baizik. Izan ere, kanalaren erregulazioaren arabera, estrukturaren konformazio-aldaketak izan daitezke, hala nola kaltzioak eta fosfatidilinositol-4,5-bifosfatoak (PIP₂) eragiten dituztenak. Alde batetik, erresonantzia magnetiko nuklearraren bitartez (EMN), ikusi izan da kaltzioak 18°-ko biraketa eragiten duela A eta B helizeen artean; K_V7.2 itxi egiten du. Beraz, aldaketa txiki hori kanalaren porora transmititu behar da, konformazio global baten aldaketa eraginez (3. A, C irudia; [38]). Bestetik, duela gutxi ikusi da PIP₂-aren eraginez K_V7.1 kanalean konformazio-aldaketa global bat gertatzen dela, eta horren ondorioz kanala zabaltzen dela (3. B, C irudia). Konformazio-aldaketa hori berezia da; izan ere, S6-aren eta A helizearen artean dagoen begiztak aldaketa txiki bat izaten du bere estrukturan: S6 eta A helizeak helize bakar bilakatzen dira, eta poroa zabaltzen da [39]. Ondorioz, erregulazioa aztertzerakoan, kanalaren estruktura eta dinamika kontuan hartu beharrekoak dira.

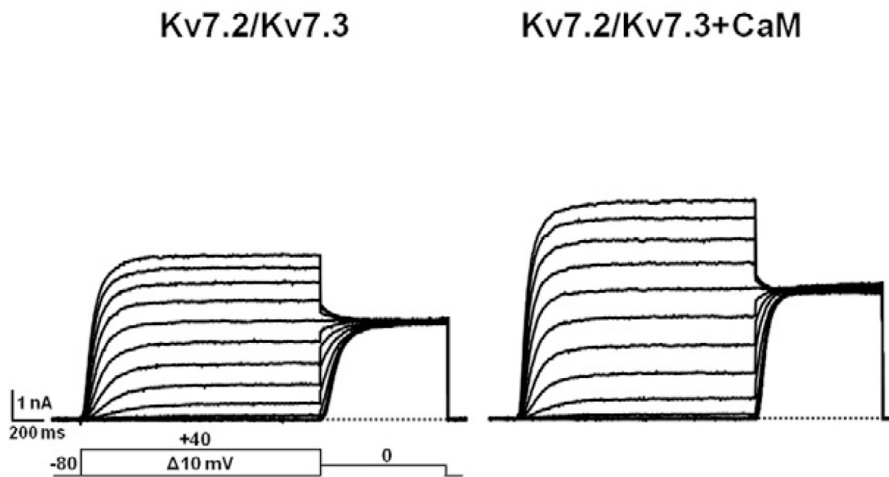


3. irudia. *K_v7 kanalaren dinamika estrukturala.* (A) Kaltzioak hAB helizeen arteko 18°-ko konformazio-mugimendua eragiten du. K_v7 familiaren kasuan, kaltzioaren seinaleztapena C-lobulutik transmititzen da soilik; izan ere, N-lobulua beti dago kaltzifikatuta. Apo-CaM (arrosa) eta K_v7.2-hA-TW-B (grisa) konplexuak mugimendu txiki bat izaten du (horia) kaltzioa C-lobuluan sartzen denean (holo-CaM, magenta). (PDB 6FEG eta 6FEH). Kaltzio ioiak esfera moduan aurkezten dira, apo- edo holo-CaM-aren kolore berarekin. (B) PIP₂-ak eragiten duen estruktura-aldaketa. Irudian, tetrameroaren bi azpiunitate aurkezten dira, PIP₂-aren ausentzian eta presentzian (kolore grisa eta kolore horia, hurrenez hurren). (PDB 6V00 eta 6V01; PyMol programa erabili da). (C) Kaltzioak eta PIP₂-ak kanalean duten ondorio fisiologikoa. Ca²⁺-ak kanalaren itxiera eragiten du; PIP₂-aren presentziak kanala irekitzen du.

5. M-KORRONTEA

M kanalen bidez sortutako korrontea, M-korrontea (IM), Brown eta Adamsek deskribatu zuten lehen aldiz, 1980an, igel zezenaren neurona ganglionar sinpatikoetan [40]. M-korrontea izena hartu zuen; izan ere, ez zen besterik jakiten ikerketako lehen etapetan G_{q/11}-ri akoplaturiko azetil-

kolinareen 1 motako hartzaile muskarinikoen (M₁-mAChR) estimulazioak kanalen inhibizioa eragiten zuela baizik. Tentsioaren eta denboraren mendeko K⁺-korrante ez-inaktibatzaile hori mintz-potentziala ekintza-potentziala sortzeko atalasetik gertu dagoenean aktibatzen da (**4. irudia**). M-korrontearen aktibazioa motela da; ez du zelularen birpolarizazioan parte hartzen, baina moteltze-efektu sakona eragin dezake aktibazio errepikakorrean edo leherketan eta neuronen kitzikagarritasun orokorrean. Ondorioz, M-korrontea ezabatzen denean, kitzikagarritasun neuronala handitu egiten da. K_V7.2/K_V7.3 kanalak M motako kanalak deitu ziren lehenik [40].



4. irudia. *M*-korrontearen erregistroa. CHO zeluletan K_V7.2-ak eta K_V7.3-ak sortzen duten *M*-korrontearen erregistroa (eskualdean) eta CaM-aren gainadierazpenaren ondorioz sortzen den korrontearen handipena (ezkerraldean). Zelulak -80 mV-ean mantentzen dira, eta 40 mV-erainoko pultsuak ematen zaizkie 10 mV-eko gehikuntzan, segundo bateko iraupenarekin; ondoren, 0 mV-era igarotzen dira 600 ms-an zehar, eta, azkenik, -80 mV-era bueltatzen. Ambrosino *et al.*, 2015 artikulutik moldatua [41].

Izan ere, *M*-korrontea, zelula askorentzat, korronte nagusia da; mintz-potentziala atalasearen azpitik mantentzen du, eta, horrela, kitzikagarritasuna eta ekintza errepikakorak saihesten. Gainera, korronte hori ez da inoiz inaktibatzen eta, beraz, ekintza-potentzialen arteko denbora tarteetan eragina du. 1998ra arte ez zegoen froga nahikorik baieztatzeko K_V7.2 eta K_V7.3 heterotetrameroak korronteaz arduratzen diren osagai molekularrak direla [42], ezta azpiunitate horietako mutazioak BFNC gaixotasunen erantzuleak direla ere [11, 43].

Horrez gain, bi kanal horiek hipokanpoan, neokortexean eta azal zerebelosoan adierazten dira batez ere. Neuronen barnean, K_V7.2 eta K_V7.3 kana-

lak soma, dendritak, axoiaren hasierako segmentuan (AHS), botoi presinaptikoetan eta Ranvier nodoetan biltzen dira, non ekintza-potenzialak sortzen diren eta nerbio mielinizatuetan birsortzen diren. Kanalen kokapenaren edo haien kantitatearen aldaketak seinaleztapen neuronalean eta kitzikagarritasunean eragina du [44, 45]. Eskualde horietan, *KCNQ2*-a eta *KCNQ3*-a elkarrekin adierazten eta mihizatzen dira [46], eta heterotetrameroak sortzen; $K_{V7.2/3}$ kanal heteromerikoek kanal homomerikoek baino 15 aldiz korrante handiagoa sortzen dute [42]. M-korronteak kitzikagarritasun neuronalaren erregulazioan duen funtsezko eginkizuna, bi kanal horiek neuronetan duten presentzia handiak nabarmentzen du. Hala ere, M-korrontea nagusiki $K_{V7.2}$ eta $K_{V7.3}$ arteko heteromeroek ekoizten duten arren, frogatu izan da $K_{V7.2}$ eta $K_{V7.5}$ homomeroek ere sor dezaketela *in vivo* [47], eta HEK293T, CHO eta gisako zeluletan berriz edozein K_{V7} -k sor dezakeela [48].

6. M-KORRONTEAREN ERREGULAZIOA

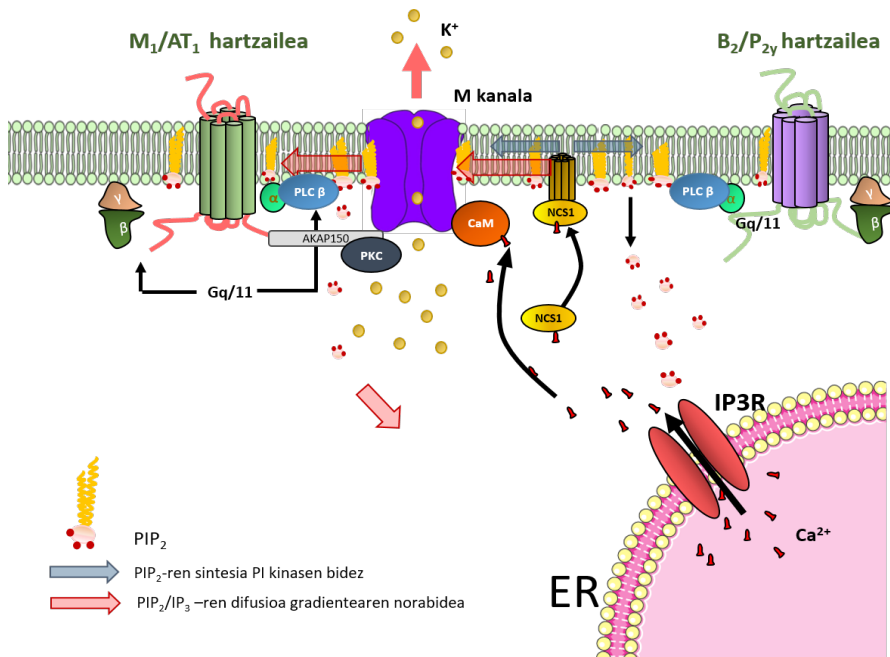
M-korrontea mekanismo desberdinen bidez dago erregulatuta, zeintzuk jarraian zehaztuak izango diren (**5. irudia**):

6.1. $G_{q/11}$ proteinari akoplaturiko hartzaileen bidezko erregulazioa

Nahiz eta M kanalen erregulazioa mintzeko PIP_2 -an oinarritu, $G_{q/11}$ proteinari akoplaturiko hartzaileen estimulazioak eragiten duen M kanalen inhibizioa bi modutara gerta daiteke. Modu horiek, partzialki desberdinak badira ere, zelula barneko mekanismoak elkarbanatzen dituzte. Bi mekanismo horiek, fosfolipasa C-aren (PLC) aktibazioa eta PIP_2 -aren hidrolisia eragiten duten arren, inositol-1,4,5-trifosfatoak (IP_3 -ren) eragindako zelula barneko Ca^{2+} -aren askapenaren erabileran desberdintzen dira [43]. Desberdintasun hori konpartimentazioagatik eta zenbait seinaleztapen-guneren kokalizazio espazialagatik dela proposatu izan da [50].

6.1.1. Azetilkolinarene M_1 hartzaile muskarinikoak eta angiotensina 2-aren AT_1 hartzailea

M_1 -mAChR-ek neuronan kitzikagarritasuna kontrolatzen dute, zelula barneko bigarren mezularien turrustak erregulatuz [51]. Seinaleztatze-bidezidor horren ekintza-mekanismo nagusia $G_{q/11}$ proteinak aktibatutako PLC-ak eragiten duen PIP_2 -aren hidrolisia, agorpena eta haren eta kanalaren arteko deslotura da [51]. Angiotensina II-ak ere M-korrontea inhibitzen du neuronan kitzikagarritasuna aldatuz; atsedeen-potenzialaren eta ekintza-potenzialaren atariaren aldaketak eragiten dira. Ekintza-potenzialaren maiztasunaren moldaera ere murriztuta dago [52]. M_1 -mAChR-ak eta angiotensina II-aren AT_1 hartzaileak IM modulatu dute seinaleztapen-mekanismo berdina erabiliz [53].



5. irudia. *M*-korrontearen inhibizio-mekanismoak neurona sinpatikoetan. Aze-tilkolinarene edo angiotensinarene hartzailearen (M_1/AT_1 hartzailea) estimulazioak PIP_2 -aren agorpena eragiten du, *M* kanala inhibituz. Bradikininarene hartzailea edo hartzaile purinergikoa (B_2/P_{2Y} hartzailea) aktibatzean, ordea, PIP_2 -aren hidrolisiaren ondorioz IP_3 -ak eragiten duen $[Ca^{2+}]$ -igoerak *M* kanala inhibitzen du *CaM*-a eta *NCS-1*-aren bidez. Hernández *et al.*, 2008tik moldatua [49].

Hala ere, *M*-korrontean hartzaile muskarinikoeek duten eragina neuro-na-motaren araberakoa izan daiteke. Horrela, gongoil periferikoetako neu-ronek, CA1 neurona piramidalek bezala, *M*-korrontearen inhibizioa pairatuko dute; hartz-zirkunboluzioetako zelula pikortsuen korrontea, ordea, handitu egiten da, PIP_2 -aren sintesia areagotzen baita [54].

6.1.2. Bradikininarene B_2 hartzaile eta P_{2Y} hartzaile purinergikoa

$G_{q/11}$ proteinari akoplaturiko hartzaileen estimulazioak eragiten duen bigarren mekanismoa bradikininarene hartzaileak (B_2) eta P_{2Y} hartzaile purinergikoa eragiten dutena da. Hartzaile horien estimulazioak *M*-korrontea inhibitzen du, PIP_2 -aren hidrolisiaren ondorioz sortutako IP_3 -ak eragindako zelula barneko $[Ca^{2+}]$ -aren igoeraren ondorioz [55, 56], eta ez PIP_2 -aren agorpenaren eraginez, M_1 -mAChR-arekin gertatzen den bezala. Zelula barneko $[Ca^{2+}]$ -aren igoera horrek *M*-korrontea inhibitzen du kanalarri loturik dagoen *CaM*-aren bidez [57, 58]. Izan ere, estimulazio horren ondo-

rioz, PIP₂-aren sintesia ere eragiten da [59, 60]. Baliteke Ca²⁺-ak aktibatzen duen neuronetako kaltzio-sentsore-1-ak (NCS1) fosfoinositol-4-kinasaren (PI4K) aktibazioa eragitea, eta ondorioz, PIP₂-aren sintesia sortzen da.

6.2. PIP₂-a

Zelulako seinaleztapenean garrantzi handia du PIP₂-ak, hark eta mintzeko proteinek, K_V7 kanalak barne [61, 62], zuzenean elkarri eragiten baitiote. K_V7 kanalen funtzioa PIP₂-aren mende dago guztiz [62], eta PLC-aren aktibazioaren ondoriozko PIP₂-aren hidrolisiak txikitu egiten du kanalen jarduera. Ondorioz, kanalaren aktibitatearen ataria jaisten da eta horrela neuronon kitzikagarritasuna kudeatzen da [63].

K_V-ek lipidoekiko afinitate baxua dute, zelula normaletan K_V-ak ez baitaude lipidoz guztiz aseta, eta PIP₂-aren jaitsierari azkar erantzuten diote [64]. K_V7.2 eta K_V7.3 kanalek PIP₂-arekiko afinitate desberdina edukitzeak kanal horien homomero eta heteromeroek neurotransmisore desberdinen aurrean daukaten erantzuna desberdina izatea ahalbidetzen du [50]. Izan ere, PIP₂-a guztiz ezinbestekoa da K_V7 kanalen funtzionamendurako eta irekitzerako, lipidoek kanalen irekitzeko probabilitatea handitzen baitute [65, 66]; lipidoen maila baxuak kanala guztiz itxiko du [66]. PIP₂-aren hidrolisiak eragiten duen korrontearen inhibizioa PIP₂-aren analogo disolbagarrien bidez berrezartzen da [49, 51], edo mintzeko fosfatidilinositol 4-fosfato 5-kinasaren (PIP5K) areagotzearen bidez [65, 67], PIP₂-aren maila igo egiten baita. PIP₂-aren sintesiak korrontearen berreskurapena modu proportzionalean eragiten duela ikusi da [64, 68].

Horrez gain, PIP₂-aren desfosforilazioak, fosfatilinositol fosfatasen bidez, K_V7 kanalen inhibizioa eragiten du [65, 69]. PIP₂-aren hidrolisiaren ondorioz, diazilglizerola (DAG) eta inositol-1,4,5-trifosfatoa (IP₃-a) sortzen dira, eta, ondoren, DAG-ak proteina kinasa C (PKC) aktibatzen du.

Gaur-gaurkoz, K_V7.2 kanalaren sekuentzia linealeko eremu ondo be-reiziaren hondar basikoek, lotura-gune selektibo bat sortu beharrean, karga positibodun hodeiak sortzen dituzte edozein lipido erakarriz [62]. PIP₂-a itu nagusia izango da, zelula-mintzeko fosfolipidorik ugariena baita [51, 61].

Nahiz eta D helizeek tetrameroari egonkortasuna ematea eta heteromeroen elkartzean parte hartzea duten eginkizun gisa duten [70, 71], badirudi egitura horrek zeregin garrantzitsu bat duela PIP₂-aren zeharkako mende-kotasunean [32].

6.3. CaM-a

Lehen azaldu den bezala, CaM-ak K_V7.2-aren AB helizeak besarkatzen ditu, eta zehazki mintzaren azpian egitura egonkor bat osatzen da, non C-lobuluak eta tentsio-sentsoreak elkarri eragin diezaioketen edo

ez [39, 72]. Tentsio-sentsorea erregulatuta dagoela iradoki da CaM-aren EF3 edo EF4 eskuen interakzio zuzenaren bidez [73]. Bi kasuetan, kanalen poroa itxita egoten da, PIP₂-arekin interakzionatzen duten hondarrak mintzetik urrun baitaude [37]. Horrez gain, dinamika molekularreko simulazioek iradokitzen dute AB helizeek osatzen duten KEDak berrorientatuta egon beharko lukeela mintzetik hurbilago egoteko [74].

EMNaren bidezko espektroskopiak agerian jarri du C-lobulua A helizeari lotuta mantentzen dela Ca²⁺-aren seinaleztapenean zehar [38]. Hala ere, badago beste eredu bat, non C-lobulua K_v7.1-aren A helizetik deslotzen den [75].

CaM-aren lotura funtsezkoa da K_v7 kanalen erretikulu endoplasmatikoko kanporatze-prozesuan. Horrez gain, K_v7.2/3 kanalen heteromeroen osaketan eragina du eta AHSrako garraioan ere parte hartzen du [75-77]. Bestalde, CaM-aren erregulazio-mekanismoa, kanalen irekitze-ixtearen jokatubidea aldatzen duena, PIP₂-aren sentikortasuna aldatzean datza [79, 80].

Neurona sinpatikoetan, CaM-ak bitartekotza egiten du, Ca²⁺-aren mendeko M-korrontearen bradikina bidezko erregulazioan [45, 57] esentziala den PIP₂ kofaktorearen ekintza eraginez [32, 79]. Horrez gain, CaM-aren murrizketak, hipokanpoko neuronetan, M-korrontearen dentsitatearen jaitiera eragiten du neuronon kitzikagarritasuna handiagotuz [81, 82]. Neurona sinpatikoetan CaM-aren goratzeak, ostera, bradikina bidezko M-korrontearen indargabetzea ekiditen du [56].

HEK293 zeluletan CaM-aren gainadierazpenak K_v7.2-aren korrontea handitzen eta tentsioaren mendekotasuna aldatzen ditu [65]. CaM-aren eta Ca²⁺-aren arteko lotura ekiditen duen CaM₁₂₃₄-ak (4 EF-eskuak aldatuta dituen [83]) CaM-aren korrontearen indartze-maila berdina aurkezten du; horrek Ca²⁺-aren eta CaM-aren arteko lotura beharrezkoa ez dela iradokitzen du [41, 65]. Hala ere, CaM₁₂₃₄-aren gainadierazpenak korrontearen ezaugarri elektrofisiologikoak aldatzen ditu: tentsio-mendeko aktibazioa ezkerraldera desplazatzen du, eta kanala tentsio negatiboagoetan irekitzen da [65].

Kaltzioaren presentziak [49] CaM-aren eta kanalaren arteko lotura areagotu edo gutxitu dezakeela iradoki da [28]. Kanal horien jardueraren erregulazioari dagokionez, Ca²⁺-ak inhibitu egiten du K_v7.2 korrontea [50], Ca²⁺/CaM-ak kanalaren PIP₂-arekiko afinitatea jaisten baitu [79, 84]. Hala ere, ez dago argi nola erregulatzen duen Ca²⁺/CaM-ak KEDa.

6.4. AKAP150 eta PKCren bidezko fosforilazioa

Eskala handiko proteoma ikerketen bidez eta tandem masa-espektrometriari akoplaturiko kromatografia likidoaren bidez, K_v7.2 kanalaren fosforilazio-gune desberdinetako hondarrak eta bakoitzari dagokion proteina kinasak identifikatu dira [85, 86].

Fosforilazioak G proteinari loturiko hartzaileen bidezko K_v7 kanalen erregulazioan parte hartzen duela iradoki da. PKCak M-korrontearen inhibizioan

parte hartzen du M_1 -mAChR-aren bidezko eta ez bradikininaren hartzaileen bidezko erregulazioan. Hartzaile muskarinikoen aktibazioak PKCaren eta K_V7 kanalaren arteko lotura eragiten du A kinasa ainguratzen duten proteina 150-aren (AKAP150) bidez, $K_V7.2$ -aren C-muturrean [84, 87]. Badi-rudi PIP_2 -aren, Ca^{2+}/CaM -aren eta AKAPari loturiko PKCaren itu-guneak gainezarrita daudela K_V7 kanalaren C-muturreko domeinuan [26, 88]. Beraz, gune horren fosforilazioak CaM-aren bereiztea eragiten du; honela, kanalaren PIP_2 -arekiko afinitatea jaitsi, eta hidrolisiaren bidezko PIP_2 -aren jaitsiera eragiten da [43, 79]. $G_{q/11}$ -aren seinaleztatze-bidezidorraren aktibazioaren ondorioz, erantzuna handitzen da sinergikoki M-korrontea inhibituz [79]. Badi-rudi M_1 hartzailea AKAP150-ari fisikoki lotuta dagoela; horrek M-korrontearen modulazio muskarinikoan AKAP150-ak parte hartzen duela iradokitzen du [87]. Beraz, M-korrontearen erregulaziorako bi mikrodomeinu egon daitezke: batetik, M_1 -mAChR-ak, kanalak, AKAPak, PKCak eta CaM-ak sortzen dutena eta, bestetik, B_2 bakarrik agertuko dena eta zelula barneko Ca^{2+} -aren kontzentrazioaren igoera sortzen duena ([89]; **5. irudia**).

6.5. Ankirina

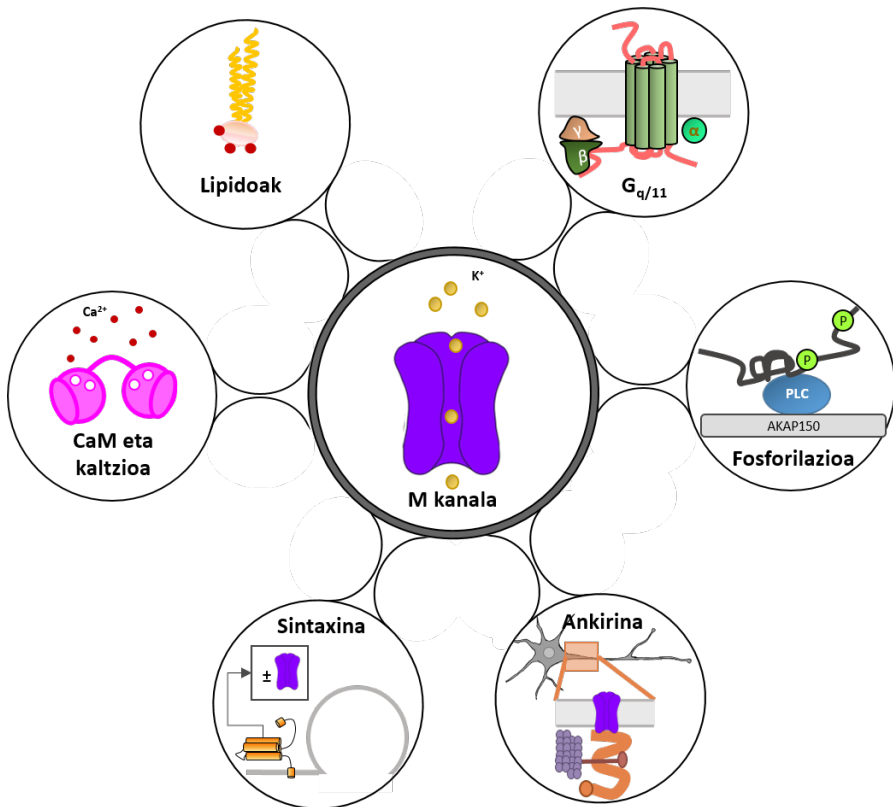
Ankirina-G (Ank-G) mintzarekin lotutako egokitzaile erraldoi bat da, AHSen osaketa eta funtzioa kontrolatzen dituen [90]. Ank-G-aren mendeko lotura behar duten proteinak AHSan kokatzen dira, $K_V7.2/3$ barne [91, 92]. Ank-G-ak, K_V kanalek duten C-muturreko lotura-egitura baten bidez, AHSan eusten die zitoeskeletoaren aktinan ainguratuak [91, 92]. Beraz, uste da ankirina-G-a beharrezkoa dela kokapen neuronal horietan M kanalaren kontzentrazioa erregulatzeko.

6.6. Sintaxina

Sintaxina-1A (Sin-1A) SNARE (N-etilmaleimidarekiko sentikorra den faktore disolbagarria lotzen duen hartzailea) familiako zelula-mintzeko proteina bat da; beste SNARE proteinekin elkarreragiten du (SNAP25, sinaptobrebina), eta sintaxinari lotzen zaion 1 proteinarekin (STXBP1) konplexu bat sortzen du. Sin-1A-k hainbat kanal ionikorekin interakzionatzen du, euren artean K_V7 kanalekin [16, 93], eta haien espresio-maila eta irekitze-ixtearen ezaugarriak alda ditzake [93, 94]. K_V7 kanalaren sintesia handitu edo degradazio/berritzapena murriztu dezake Sin-1A-k, azpiunitateen garraioan eraginik eduki gabe [95]. Sin-1A $K_V7.2$ eta $K_V7.3$ -aren A helizera lotzen da, eta N- eta C-muturren arteko interakzioa errazten du; horrek kanalaren irekitzeko probabilitatea jaisten du [93]. *Xenopus* oozitoetan, Sin-1A-k $K_V7.2$ -a (eta ez $K_V7.3$ -a) inhibitzeko gaitasuna du N-muturreko sekuentzien arteko desberdintasuna dela eta [93, 96]. Hala ere, CHO zeluletan Sin-1A-k $K_V7.2$ homomeroei eta $K_V7.2/3$ heteromeroei berdina eragiten diela ikusi da [78, 97]. Beraz, Sin-1A-k kanal ionikoen aktibitatea erregula dezake irekitze-ixtearen ezaugarriak zuzenean aldatuz edo kanalaren mintzerako garraioa modu ez-zuzen batean erregulatuz [94].

7. ONDORIOAK

Laburbilduz, K_V7 familiak zelulen kitzikapena kontrolatzen du ehun desberdinetan eta, beraz, haren fisiologia eta fisiopatologia ikertzea garrantzi handikoa da. Izan ere, hainbat gaixotasunekin erlazionatzen da: epilepsia, entzefalopatiak, arritmiak, gortasuna,... K_V7 familiako kide guztiak funtzioarekin estuki loturiko estruktura oso antzekoa erakusten dutenez, kide baten ikerkuntzan izaten diren aurrerapenak erabilgarriak izan daitezke gainontzeko kideetan aplikatzeko.



6. irudia. *M kanalen erregulazioan parte hartzen duten molekulak.* Adar bakoitzak molekula erregulatu batek adierazten du, eta horien guztien integrazioa dela eta, K_V7.2 kanalak neuronetako kitzikapena kontrolatzen du.

K_V7.2-aren erregulazioa oso konplexua da, molekula askok parte hartzen baitute (**6. irudia**). M-korrontea G_{q/11} proteinari akoplaturiko hartzaileek eragindako seinaleztapen-bidezidor desberdinen bidez erregulatzen

da, horiek guztiek zelulan duten konpartimentazioa eta seinaleztapen-gu-
neen kolokalizazio espaziala direla eta. Horrez gain, kanalaren kokapena
eta haren sintesia eta berriztapena kudeatzen dituzten proteinek ere parte
hartzten dute erregulazio horretan. Konplexutasun hori dela-eta, kanala
farmakologikoki oso itu ona da, haren erregulazioa maila desberdinetatik
hel baitaiteke. Beraz, haren funtzioa eta erregulazioa guztiz ezagu-
tzeak gaixotasun desberdinen kontrako farmakoak diseinatzea ahalbide-
tuko luke.

8. FINANTZIAZIOA

EN eta AM-M UPV/EHU-k kudeatutako Eusko Jaurlaritzaren doktore
aurreko beka baten bidez finantzatuta daude.

9. ESKER ONAK

Artikulu hau UPV/EHUK eta Eusko Jaurlaritzako Hezkuntza Sailak
emandako dirulaguntzaren bidez egin da.

BIBLIOGRAFIA

- [1] HILLE, B. 1978. «Current Problems and Biophysical Approaches». *Biophysical Journal*, **22**, 283-294.
- [2] CATTERALL, W. A. 1995. «Of Voltage-Gated Ion Channels». 493-531.
- [3] HILLE, B. 1992. *Ionic Channels Are Pores, in: Ionic Channels of Excitable Membranes*. Sunderland, MA.
- [4] YU, F. H., YAROV-YAROVY, V., GUTMAN, G. A., CATTERALL, W. A. 2005. «Overview of Molecular Relationships in the Voltage-Gated Ion Channel Superfamily». *Pharmacological Reviews*, **57**, 387-395.
- [5] MICELI, F., SOLDVIERI, M., MARTIRE, M., TAGLIALATELA, M. 2008. «Molecular pharmacology and therapeutic potential of neuronal Kv7-modulating drugs». *Current Opinion in Pharmacology*, **8**, 65-74.
- [6] WANG, Q., CURRAN, M. E., SPLAWSKI, I., BURN, T. C., MILLHOLLAND, J. M., VANRAAY, T. J., SHEN, J., TIMOTHY, K. W., VINCENT, G. M., DE JAGER, T., SCHWARTZ, P. J., TOWBIN, J. A., MOSS, A. J., ATKINSON, D. L., LANDES, G. M., CONNORS, T. D., KEATING, M. T. 1996. «Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias». *Nature Genetics*, **12**, 17-23.
- [7] BARHANIN, J., LESAGE, F., GUILLEMARE, E., FINK, M., LAZDUNSKI, M., ROMÉY, G. 1996. «KvLQT1 and IsK (minK) proteins associate to form the IKs cardiac potassium current». *Nature*, **384**, 78-80.

- [8] SANGUINETTI, M. C., CURRAN, M. E., ZOU, A., SHEN, J., SPECTER, P. S., ATKINSON, D. L., KEATING, M. T. 1996. «Coassembly of KVLQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac IKS potassium channel». *Nature*, **384**, 80-83.
- [9] MALJEVIC, S., WUTTKE, T. V., SEEBOHM, G., LERCHE, H. 2010. «KV7 channelopathies». *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, **460**, 277-288.
- [10] YANG, W.-P., LEVESQUE, P. C., LITTLE, W. A., CONDER, M. L., RAMAKRISHNAN, P., NEUBAUER, M. G., BLANAR, M. A. 1998. «Functional Expression of Two KvLQT1-related Potassium Channels Responsible for an Inherited Idiopathic Epilepsy». *Journal of Biological Chemistry*, **273**, 19419-19423.
- [11] BIERVERT, C. 1998. «A Potassium Channel Mutation in Neonatal Human Epilepsy». *Science*, **279**, 403-406.
- [12] SCHROEDER, B. C., KUBISCH, C., STEIN, V., JENTSCH, T. J. 1998. «Moderate loss of function of cyclic-AMP-modulated KCNQ2/KCNQ3 K⁺ channels causes epilepsy». *Nature*, **396**, 687-690.
- [13] NEUBAUER, B. A., WALDEGGER, S., HEINZINGER, J., HAHN, A., KURLEMANN, G., FIEDLER, B., EBERHARD, F., MUHLE, H., STEPHANI, U., GARKISCH, S., EEG-OLOFSSON, O., MULLER, U., SANDER, T. 2008. «KCNQ2 and KCNQ3 mutations contribute to different idiopathic epilepsy syndromes». *Neurology*, **71**, 177-183.
- [14] WECKHUYSEN, S., MANDELSTAM, S., SULS, A., AUDENAERT, D., DECONINCK, T., CLAES, L. R. F., DEPRez, L., SMETS, K., HRISTOVA, D., YORDANOVA, I., JORDANOVA, A., CEULEMANS, B., JANSEN, A., HASAERTS, D., ROELENS, F., LAGAE, L., YENDLE, S., STANLEY, T., HERON, S. E., MULLEY, J. C., BERKOVIC, S. F., SCHEFFER, I. E., PETER DE JONGHE. 2012. «KCNQ2 encephalopathy: Emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy». *Annals of Neurology*, **71**, 15-25.
- [15] GILLING, M., RASMUSSEN, H. B., CALLOE, K., SEQUEIRA, A. F., BARETTO, M., OLIVEIRA, G., ALMEIDA, J., LAURITSEN, M. B., ULLMANN, R., BOONEN, S. E., BRONDUM-NIELSEN, K., KALSCHUEUR, V. M., TÜMER, Z., VICENTE, A. M., SCHMITT, N., TOMMERUP, N. 2013. «Dysfunction of the Heteromeric KV7.3/KV7.5 Potassium Channel is Associated with Autism Spectrum Disorders». *Frontiers in Genetics*, **4**, DOI: 10.3389/fgene.2013.00054.
- [16] JENTSCH, T. J. 2000. «Neuronal KCNQ potassium channels: physiology and role in disease». *Nature Reviews Neuroscience*, **1**, 21-30.
- [17] KHARKOVETS, T., HARDELIN, J.-P., SAFIEDDINE, S., SCHWEIZER, M., EL-AMRAOUI, A., PETIT, C., JENTSCH, T. J. 2000. «KCNQ4, a K⁺ channel mutated in a form of dominant deafness, is expressed in the inner ear and the central auditory pathway». *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **97**, 4333-4338.
- [18] KUBISCH, C., SCHROEDER, B. C., FRIEDRICH, T., LÜTJOHANN, B., EL-AMRAOUI, A., MARLIN, S., PETIT, C., JENTSCH, T. J. 1999. «KCNQ4, a Novel Potassium Channel Expressed in Sensory Outer Hair Cells, Is Mutated in Dominant Deafness». *Cell*, **96**, 437-446.

- [19] SCHROEDER, B. C., HECHENBERGER, M., WEINREICH, F., KUBISCH, C., JENTSCH, T. J. 2000. «KCNQ5, a Novel Potassium Channel Broadly Expressed in Brain, Mediates M-type Currents». *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 24089-24095.
- [20] LERCHE, C., SCHERER, C. R., SEEBOHM, G., DERST, C., WEI, A. D., BUSCH, A. E., STEINMEYER, K. 2000. «Molecular Cloning and Functional Expression of KCNQ5, a Potassium Channel Subunit That May Contribute to Neuronal M-current Diversity». *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 22395-22400.
- [21] ROURA-FERRER, M., ETXEBARRIA, A., SOLÉ, L., OLIVERAS, A., COMES, N., VILLARROEL, Á., FELIPE, A. 2009. «Functional Implications of KCNE Subunit Expression for the Kv7.5 (KCNQ5) Channel». *Cellular Physiology and Biochemistry*, **24**, 325-334.
- [22] LEHMAN, A., THOUTA, S., MANCINI, G. M. S., NAIDU, S., VAN SLEGTHENHORST, M., MCWALTER, K., PERSON, R., MWENIFUMBO, J., SALVARINOVA, R., GUELLA, I., MCKENZIE, M. B., DATTA, A., CONNOLLY, M. B., KALKHORAN, S. M., POBURKO, D., FRIEDMAN, J. M., FARRER, M. J., DEMOS, M., DESAI, S., CLAYDON, T., ADAM, S., DU SOUICH, C., ELLIOTT, A. M., LEHMAN, A., MWENIFUMBO, J., NELSON, T. N., VAN KARNEBEEK, C., FRIEDMAN, J. M., ADAM, S., BOELMAN, C., BOLBOCEAN, C., BUERKI, S. E., CANDIDO, T., EYDOUX, P., EVANS, D. M., GIBSON, W., HORVATH, G., HUH, L., NELSON, T. N., SINCLAIR, G., TARLING, T., TOYOTA, E. B., TOWNSEND, K. N., VAN ALLEN, M. I., VAN KARNEBEEK, C., VERCAUTEREN, S. 2017. «Loss-of-Function and Gain-of-Function Mutations in KCNQ5 Cause Intellectual Disability or Epileptic Encephalopathy». *The American Journal of Human Genetics*, **101**, 65-74.
- [23] LONG, S. B. 2005. «Crystal Structure of a Mammalian Voltage-Dependent Shaker Family K⁺ Channel». *Science*, **309**, 897-903.
- [24] MALJEVIC, S., LERCHE, C., SEEBOHM, G., ALEKOV, A. K., BUSCH, A. E., LERCHE, H. 2003. «C-terminal interaction of KCNQ2 and KCNQ3 K⁺ channels». *The Journal of Physiology*, **548**, 353-360.
- [25] URRUTIA, J., AGUADO, A., MUGURUZA-MONTERO, A., NÚÑEZ, E., MALO, C., CASIS, O., VILLARROEL, A. 2019. «The crossroad of ion channels and Calmodulin in disease». *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, DOI: 10.3390/ijms20020400.
- [26] HAITIN, Y., ATTALI, B. 2008. «The C-terminus of Kv7 channels: a multifunctional module». *The Journal of Physiology*, **586**, 1803-1810.
- [27] BARROS, F., DOMÍNGUEZ, P., DE LA PEÑA, P. 2012. «Cytoplasmic Domains and Voltage-Dependent Potassium Channel Gating». *Frontiers in Pharmacology*, **3**, DOI: 10.3389/fphar.2012.00049.
- [28] YUS-NÁJERA, E., SANTANA-CASTRO, I., VILLARROEL, A. 2002. «The Identification and Characterization of a Noncontinuous Calmodulin-binding Site in Noninactivating Voltage-dependent KCNQ Potassium Channels». *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 28545-28553.
- [29] SACHYANI, D., DVIR, M., STRULOVICH, R., TRIA, G., TOBELAIM, W., PERETZ, A., PONGS, O., SVERGUN, D., ATTALI, B., HIRSCH, J. A. 2014. «Structural Ba-

- sis of a Kv7.1 Potassium Channel Gating Module: Studies of the Intracellular C-Terminal Domain in Complex with Calmodulin». *Structure*, **22**, 1582-1594.
- [30] VILLARROEL, A., TAGLIALATELA, M., BERNARDO-SEISDEDOS, G., ALAIMO, A., AGIRRE, J., ALBERDI, A., GOMIS-PEREZ, C., SOLDVIERI, M. V., AMBROSINO, P., MALO, C., ARESO, P. 2014. «The Ever Changing Moods of Calmodulin: How Structural Plasticity Entails Transductional Adaptability». *Journal of Molecular Biology*, **426**, 2717-2735.
- [31] RHOADS, A. R., FRIEDBERG, F. 1997. «Sequence motifs for calmodulin recognition». *The FASEB Journal*, **11**, 331-340.
- [32] ALBERDI, A., GOMIS-PEREZ, C., BERNARDO-SEISDEDOS, G., ALAIMO, A., MALO, C., ALDAREGIA, J., LOPEZ-ROBLES, C., ARESO, P., BUTZ, E., WAHL-SCHOTT, C., VILLARROEL, A. 2015. «Uncoupling PIP2-calmodulin regulation of Kv7.2 channels by an assembly destabilizing epileptogenic mutation». *Journal of Cell Science*, **128**, 4014-4023.
- [33] GOMIS-PEREZ, C., ALAIMO, A., FERNANDEZ-ORTH, J., ALBERDI, A., AIVAR-MATEO, P., BERNARDO-SEISDEDOS, G., MALO, C., ARESO, P., FELIPE, A., VILLARROEL, A. 2015. «An unconventional calmodulin-anchoring site within the AB module of Kv7.2 channels». *Journal of Cell Science*, **128**, 3155-3163.
- [34] JENKE, M. 2003. «C-terminal domains implicated in the functional surface expression of potassium channels». *The EMBO Journal*, **22**, 395-403.
- [35] PARDO, L. A. 1999. «Oncogenic potential of EAG K⁺ channels». *The EMBO Journal*, **18**, 5540-5547.
- [36] BAUER, C. K., SCHWARZ, J. R. 2018. «Ether-à-go-go K⁺ channels: effective modulators of neuronal excitability». *The Journal of Physiology*, **596**, 769-783.
- [37] NÚÑEZ, E., MUGURUZA-MONTERO, A., VILLARROEL, A. 2020. «Atomistic insights of calmodulin gating of complete ion channels». *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, DOI: 10.3390/ijms21041285.
- [38] BERNARDO-SEISDEDOS, G., NÚÑEZ, E., GOMIS-PEREZ, C., MALO, C., VILLARROEL, Á., MILLET, O. 2018. «Structural basis and energy landscape for the Ca²⁺ gating and calmodulation of the Kv7.2 K⁺ channel». *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **115**, 2395-2400.
- [39] SUN, J., MACKINNON, R. 2020. «Structural Basis of Human KCNQ1 Modulation and Gating». *Cell*, **180**, 340-347.e9.
- [40] BROWN, D. A., ADAMS, P. R. 1980. «Muscarinic suppression of a novel voltage-sensitive K⁺ current in a vertebrate neurone». *Nature*, **283**, 673-676.
- [41] AMBROSINO, P., ALAIMO, A., BARTOLLINO, S., MANOCCHIO, L., DE MARIA, M., MOSCA, I., GOMIS-PEREZ, C., ALBERDI, A., SCAMBIA, G., LESCA, G., VILLARROEL, A., TAGLIALATELA, M., SOLDVIERI, M. V. 2015. «Epilepsy-causing mutations in Kv7.2 C-terminus affect binding and functional modulation by calmodulin». *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, **1852**, 1856-1866.

- [42] WANG, H. 1998. «KCNQ2 and KCNQ3 Potassium Channel Subunits: Molecular Correlates of the M-Channel». *Science*, **282**, 1890-1893.
- [43] DELMAS, P., BROWN, D. A. 2005. «Pathways modulating neural KCNQ/M (Kv7) potassium channels». *Nature Reviews Neuroscience*, **6**, 850-862.
- [44] BROWN, D. A., PASSMORE, G. M. 2009. «Neural KCNQ (Kv7) channels». *British Journal of Pharmacology*, **156**, 1185-1195.
- [45] GREENE, D. L., HOSHI, N. 2017. «Modulation of Kv7 channels and excitability in the brain». *Cellular and Molecular Life Sciences*, **74**, 495-508.
- [46] COOPER, E. C., ALDAPE, K. D., ABOSCH, A., BARBARO, N. M., BERGER, M. S., PEACOCK, W. S., JAN, Y. N., JAN, L. Y. 2000. «Colocalization and coassembly of two human brain M-type potassium channel subunits that are mutated in epilepsy». *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **97**, 4914-4919.
- [47] SCHWARZ, J. R., GLASSMEIER, G., COOPER, E. C., KAO, T.-C., NODERA, H., TABUENA, D., KAJI, R., BOSTOCK, H. 2006. «KCNQ channels mediate I_{Ks}, a slow K⁺ current regulating excitability in the rat node of Ranvier». *The Journal of Physiology*, **573**, 17-34.
- [48] SHAPIRO, M. S., ROCHE, J. P., KAFTAN, E. J., CRUZBLANCA, H., MACKIE, K., HILLE, B. 2000. «Reconstitution of Muscarinic Modulation of the KCNQ2/KCNQ3 K⁺ Channels That Underlie the Neuronal M Current». *The Journal of Neuroscience*, **20**, 1710-1721.
- [49] HERNANDEZ, C. C., ZAIKA, O., TOLSTYKH, G. P., SHAPIRO, M. S. 2008. «Regulation of neural KCNQ channels: Signalling pathways, structural motifs and functional implications». *Journal of Physiology*, **586**, 1811-1821.
- [50] DELMAS, P., COSTE, B., GAMPER, N., SHAPIRO, M. S. 2005. «Phosphoinositide Lipid Second Messengers: New Paradigms for Calcium Channel Modulation». *Neuron*, **47**, 179-182.
- [51] ZHANG, H., CRACIUN, L. C., MIRSHAHI, T., ROHÁCS, T., LOPES, C. M. ., JIN, T., LOGOTHETIS, D. E. 2003. «PIP₂ Activates KCNQ Channels, and Its Hydrolysis Underlies Receptor-Mediated Inhibition of M Currents». *Neuron*, **37**, 963-975.
- [52] ZAIKA, O., LARA, L. S., GAMPER, N., HILGEMANN, D. W., JAFFE, D. B., SHAPIRO, M. S. 2006. «Angiotensin II regulates neuronal excitability via phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate-dependent modulation of Kv7 (M-type) K⁺ channels». *The Journal of Physiology*, **575**, 49-67.
- [53] SHAPIRO, M. 1994. «Angiotensin II inhibits calcium and M current channels in rat sympathetic neurons via G proteins». *Neuron*, **12**, 1319-1329.
- [54] CARVER, C. M., SHAPIRO, M. S. 2018. «Gq-coupled muscarinic receptor enhancement of KCNQ2/3 channels and activation of TRPC channels in multimodal control of excitability in dentate gyrus granule cells». *The Journal of Neuroscience* 1781-18.
- [55] CRUZBLANCA, H., KOH, D.-S., HILLE, B. 1998. «Bradykinin inhibits M current via phospholipase C and Ca²⁺ release from IP₃-sensitive Ca²⁺ stores in rat sympathetic neurons». *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **95**, 7151-7156.

- [56] ZAIKA, O., TOLSTYKH, G. P., JAFFE, D. B., SHAPIRO, M. S. 2007. «Inositol Triphosphate-Mediated Ca²⁺ Signals Direct Purinergic P2Y Receptor Regulation of Neuronal Ion Channels». *Journal of Neuroscience*, **27**, 8914-8926.
- [57] GAMPER, N., SHAPIRO, M. S. 2003. «Calmodulin Mediates Ca²⁺-dependent Modulation of M-type K⁺ Channels». *Journal of General Physiology*, **122**, 17-31.
- [58] GAMPER, N., LI, Y., SHAPIRO, M. S. 2005. «Structural Requirements for Differential Sensitivity of KCNQ K⁺ Channels to Modulation by Ca²⁺ +/- Calmodulin». *Molecular Biology of the Cell*, **16**, 3538-3551.
- [59] GAMPER, N. 2004. «Phosphatidylinositol 4,5-Bisphosphate Signals Underlie Receptor-Specific Gq/11-Mediated Modulation of N-Type Ca²⁺ Channels». *Journal of Neuroscience*, **24**, 10980-10992.
- [60] WINKS, J. S. 2005. «Relationship between Membrane Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate and Receptor-Mediated Inhibition of Native Neuronal M Channels». *Journal of Neuroscience*, **25**, 3400-3413.
- [61] SUH, B.-C., HILLE, B. 2008. «PIP 2 Is a Necessary Cofactor for Ion Channel Function: How and Why?». *Annual Review of Biophysics*, **37**, 175-195.
- [62] ZAYDMAN, M. A., CUI, J. 2014. «PIP2 regulation of KCNQ channels: biophysical and molecular mechanisms for lipid modulation of voltage-dependent gating». *Frontiers in Physiology*, **5**, DOI: 10.3389/fphys.2014.00195.
- [63] BROWN, D. A., HUGHES, S. A., MARSH, S. J., TINKER, A. 2007. «Regulation of M(Kv7.2/7.3) channels in neurons by PIP 2 and products of PIP 2 hydrolysis: significance for receptor-mediated inhibition». *The Journal of Physiology*, **582**, 917-925.
- [64] FALKENBURGER, B. H., JENSEN, J. B., HILLE, B. 2010. «Kinetics of PIP2 metabolism and KCNQ2/3 channel regulation studied with a voltage-sensitive phosphatase in living cells». *The Journal of General Physiology*, **135**, 99-114.
- [65] GOMIS-PEREZ, C., SOLDOVIERI, M. V., MALO, C., AMBROSINO, P., TAGLIALATELA, M., ARESO, P., VILLARROEL, A. 2017. «Differential Regulation of PI(4,5)P2 Sensitivity of Kv7.2 and Kv7.3 Channels by Calmodulin». *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **10**, DOI: 10.3389/fnmol.2017.00117.
- [66] DICKSON, E. J., HILLE, B. 2019. «Understanding phosphoinositides: rare, dynamic, and essential membrane phospholipids». *Biochemical Journal*, **476**, 1-23.
- [67] SOLDOVIERI, M. V., AMBROSINO, P., MOSCA, I., DE MARIA, M., MORETTO, E., MICELI, F., ALAIMO, A., IRACI, N., MANOCCHIO, L., MEDORO, A., PASSAFARO, M., TAGLIALATELA, M. 2016. «Early-onset epileptic encephalopathy caused by a reduced sensitivity of Kv7.2 potassium channels to phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate». *Scientific Reports*, **6**, 38167.
- [68] FALKENBURGER, B. H., DICKSON, E. J., HILLE, B. 2013. «Quantitative properties and receptor reserve of the DAG and PKC branch of Gq-coupled receptor signaling». *The Journal of General Physiology*, **141**, 537-555.

- [69] KRUSE, M., HAMMOND, G. R. V., HILLE, B. 2012. «Regulation of voltage-gated potassium channels by PI(4,5)P2». *Journal of General Physiology*, **140**, 189-205.
- [70] SCHMITT, N., SCHWARZ, M., PERETZ, A., ABITBOL, I., ATTALI, B., PONGS, O. 2000. «A recessive C-terminal Jervell and Lange-Nielsen mutation of the KCNQ1 channel impairs subunit assembly». *EMBO Journal*, **19**, 332-340.
- [71] HOWARD, R. J., CLARK, K. A., HOLTON, J. M., MINOR, D. L. 2007. «Structural Insight into KCNQ (Kv7) Channel Assembly and Channelopathy». *Neuron*, **53**, 663-675.
- [72] SUN, J., MACKINNON, R. 2017. «Cryo-EM Structure of a KCNQ1/CaM Complex Reveals Insights into Congenital Long QT Syndrome». *Cell*, **169**, 1042-1050.e9.
- [73] CHANG, A., ABDEREMANE-ALI, F., HURA, G. L., ROSSEN, N. D., GATE, R. E., MINOR, D. L. 2018. «A Calmodulin C-Lobe Ca²⁺-Dependent Switch Governs Kv7 Channel Function». *Neuron*, **97**, 836-852.e6.
- [74] ZHANG, J., KIM, E. C., CHEN, C., PROCKO, E., PANT, S., LAM, K., PATEL, J., CHOI, R., HONG, M., JOSHI, D., BOLTON, E., TAJKHORSHID, E., CHUNG, H. J. 2020. «Identifying mutation hotspots reveals pathogenetic mechanisms of KCNQ2 epileptic encephalopathy». *Scientific Reports*, **10**, 4756.
- [75] TOBELAIM, W. S., DVIR, M., LEBEL, G., CUI, M., BUKI, T., PERETZ, A., MAROM, M., HAITIN, Y., LOGOTHETIS, D. E., HIRSCH, J. A., ATTALI, B. 2017. «Competition of calcified calmodulin N lobe and PIP2 to an LQT mutation site in Kv7.1 channel». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**, E869-E878.
- [76] ETXEBERRIA, A., AIVAR, P., RODRIGUEZ-ALFARO, J. A., ALAIMO, A., VILLACE, P., GOMEZ-POSADA, J. C., ARESO, P., VILLARROEL, A. 2008. «Calmodulin regulates the trafficking of KCNQ2 potassium channels». *The FASEB Journal*, **22**, 1135-1143.
- [77] CAVARETTA, J. P., SHERER, K. R., LEE, K. Y., KIM, E. H., ISSEMA, R. S., CHUNG, H. J. 2014. «Polarized axonal surface expression of neuronal KCNQ potassium channels is regulated by calmodulin interaction with KCNQ2 subunit». *PLoS ONE*, **9**, DOI: 10.1371/journal.pone.0103655.
- [78] LIU, W., DEVAUX, J. J. 2014. «Calmodulin orchestrates the heteromeric assembly and the trafficking of KCNQ2/3 (Kv7.2/3) channels in neurons». *Molecular and Cellular Neuroscience*, **58**, 40-52.
- [79] KOSENKO, A., KANG, S., SMITH, I. M., GREENE, D. L., LANGE BERG, L. K., SCOTT, J. D., HOSHI, N. 2012. «Coordinated signal integration at the M-type potassium channel upon muscarinic stimulation». *The EMBO Journal*, **31**, 3147-3156.
- [80] KANG, S., XU, M., COOPER, E. C., HOSHI, N. 2014. «Channel-anchored protein kinase CK2 and protein phosphatase 1 reciprocally regulate KCNQ2-containing M-channels via phosphorylation of calmodulin». *Journal of Biological Chemistry*, **289**, 11536-11544.
- [81] SHAHIDULLAH, M., SANTARELLI, L. C., WEN, H., LEVITAN, I. B. 2005. «Expression of a calmodulin-binding KCNQ2 potassium channel fragment mo-

- dulates neuronal M-current and membrane excitability». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **102**, 16454-16459.
- [82] ZHOU, X., ZHUANG, F., LI, H., ZHENG, K., HONG, Z., FENG, W., ZHOU, W., CHEN, J. 2016. «Calmodulin regulates KCNQ2 function in epilepsy». *American Journal of Translational Research*, **8**, 5610-5618.
- [83] PUTKEY, J. A., SWEENEY, H. L., CAMPBELL, S. T. 1989. «Site-directed mutation of the trigger calcium-binding sites in cardiac troponin C». *The Journal of biological chemistry*, **264**, 12370-8.
- [84] BAL, M., ZHANG, J., HERNANDEZ, C. C., ZAIKA, O., SHAPIRO, M. S. 2010. «Ca²⁺/Calmodulin Disrupts AKAP79/150 Interactions with KCNQ (M-Type) K⁺ Channels». *Journal of Neuroscience*, **30**, 2311-2323.
- [85] TRINIDAD, J. C., THALHAMMER, A., SPECHT, C. G., LYNN, A. J., BAKER, P. R., SCHOEPPER, R., BURLINGAME, A. L. 2008. «Quantitative Analysis of Synaptic Phosphorylation and Protein Expression». *Molecular & Cellular Proteomics*, **7**, 684-696.
- [86] SALZER, I., ERDEM, F. A., CHEN, W.-Q., HEO, S., KOENIG, X., SCHICKER, K. W., KUBISTA, H., LUBEC, G., BOEHM, S., YANG, J.-W. 2017. «Phosphorylation regulates the sensitivity of voltage-gated Kv7.2 channels towards phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate». *The Journal of Physiology*, **595**, 759-776.
- [87] HOSHI, N., LANGEBERG, L. K., SCOTT, J. D. 2005. «Distinct enzyme combinations in AKAP signalling complexes permit functional diversity». *Nature Cell Biology*, **7**, 1066-1073.
- [88] DELMAS, P., CREST, M., BROWN, D. A. 2004. «Functional organization of PLC signaling microdomains in neurons». *Trends in Neurosciences*, **27**, 41-47.
- [89] ZHANG, J., BAL, M., BIERBOWER, S., ZAIKA, O., SHAPIRO, M. S. 2011. «AKAP79/150 Signal Complexes in G-Protein Modulation of Neuronal Ion Channels». *Journal of Neuroscience*, **31**, 7199-7211.
- [90] BENNETT, V., LORENZO, D. N. 2016, pp. 143-184.
- [91] PAN, Z. 2006. «A Common Ankyrin-G-Based Mechanism Retains KCNQ and NaV Channels at Electrically Active Domains of the Axon». *Journal of Neuroscience*, **26**, 2599-2613.
- [92] RASMUSSEN, H. B., FROKJAER-JENSEN, C., JENSEN, C. S., JENSEN, H. S., JORGENSEN, N. K., MISONOU, H., TRIMMER, J. S., OLESEN, S.-P., SCHMITT, N. 2007. «Requirement of subunit co-assembly and ankyrin-G for M-channel localization at the axon initial segment». *Journal of Cell Science*, **120**, 953-963.
- [93] ETZIONI, A., SILONI, S., CHIKVASHVILLI, D., STRULOVICH, R., SACHYANI, D., REGEV, N., GREITZER-ANTES, D., HIRSCH, J. A., LOTAN, I. 2011. «Regulation of Neuronal M-Channel Gating in an Isoform-Specific Manner: Functional Interplay between Calmodulin and Syntaxin 1A». *Journal of Neuroscience*, **31**, 14158-14171.

- [94] LEUNG, Y. M., KWAN, E. P., NG, B., KANG, Y., GAISANO, H. Y. 2007. «SNA-REing Voltage-Gated K⁺ and ATP-Sensitive K⁺ Channels: Tuning β -Cell Excitability with Syntaxin-1A and Other Exocytotic Proteins». *Endocrine Reviews*, **28**, 653-663.
- [95] DEVAUX, J., DHIFALLAH, S., DE MARIA, M., STUART-LOPEZ, G., BECQ, H., MILH, M., MOLINARI, F., ANIKSZTEJN, L. 2017. «A possible link between KCNQ2 - and STXBP1 -related encephalopathies: STXBP1 reduces the inhibitory impact of syntaxin-1A on M current». *Epilepsia*, **58**, 2073-2084.
- [96] REGEV, N., DEGANI-KATZAV, N., KORNGREEN, A., ETZIONI, A., SILONI, S., ALAIMO, A., CHIKVASHVILI, D., VILLARROEL, A., ATTALI, B., LOTAN, I. 2009. «Selective Interaction of Syntaxin 1A with KCNQ2: Possible Implications for Specific Modulation of Presynaptic Activity». *PLoS ONE*, **4**, e6586.
- [97] SOLDOVIERI, M. V., BOUTRY-KRYZA, N., MILH, M., DOUMMAR, D., HERON, B., BOUREL, E., AMBROSINO, P., MICELI, F., DE MARIA, M., DORISON, N., AUVIN, S., ECHENNE, B., OERTEL, J., RIQUET, A., LAMBERT, L., GERARD, M., ROUBERGUE, A., CALENDER, A., MIGNOT, C., TAGLIALATELA, M., LESCA, G. 2014. «Novel KCNQ2 and KCNQ3 mutations in a large cohort of families with benign neonatal epilepsy: First evidence for an altered channel regulation by syntaxin-1A». *Human Mutation*, **35**, 356-367.