

doi : 10.52485/19986173_2022_2_91

УДК: 577.352.4:575.113

¹Иванов Д.П., ²Фёдорова А.П., ²Серебрякова О.В.**ПОТЕНЦИАЛ-ЗАВИСИМЫЕ КАЛИЕВЫЕ КАНАЛЫ KV7.1 (KCNQ1):
ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И СВЯЗАННАЯ ПАТОЛОГИЯ**¹ ГУЗ «Краевая клиническая больница», Забайкальский край, 672038, г. Чита,
ул. Коханского, 7;² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. В обзоре приведены краткие сведения об истории открытия, строении и принципах функционирования потенциал-зависимого калиевого канала Kv7.1 (KCNQ1). Представлены современные данные о физиологической роли Kv7.1 в разных органах и тканях. Описаны основные патологические состояния, связанные с мутациями в гене, кодирующем Kv7.1.

Ключевые слова: потенциал-зависимый калиевый канал, Kv7.1, мутации KCNQ1.

¹Ivanov D.P., ²Fyodorova A.P., ²Serebryakova O.V.**VOLTAGE-GATED POTASSIUM CHANNELS KV7.1 (KCNQ1):
PHYSIOLOGICAL SIGNIFICANCE AND ASSOCIATED PATHOLOGY**¹ Chita Regional Hospital, 7 Kokhanskogo str., Chita, Russia, 672038² Chita State Medical Academy, 39a Gorky str., Chita, Russia 672000

Abstract. This review provides information on the history of discovery, structure, and principles of functioning of the voltage-gated potassium ion channel Kv7.1 (KCNQ1). Current data on the physiological role of Kv7.1 in various organs and tissues are presented. The main pathological conditions associated with mutations in the gene encoding Kv7.1 are described.

Keywords: voltage-gated potassium ion channel, Kv7.1, mutations of the KCNJ11 gene

Одним из фундаментальных свойств живой клетки является способность её мембран к поддержанию ионных градиентов, ответственных за формирование биопотенциалов. Впервые мембранную теорию формирования биопотенциалов предложил в 1902 г. Юлиус Бернштейн. Согласно его теории, нестимулированные нервные клетки имеют потенциал покоя, обусловленный неравномерным распределением ионов между цитоплазмой и межклеточным пространством, при этом положительно заряженные ионы калия (K⁺) по концентрационному градиенту свободно диффундируют в межклеточное пространство, а анионы, для которых мембрана остается непроницаемой, остаются внутри, тем самым внешняя поверхность клетки заряжается положительно, а внутренняя отрицательно. В норме потенциал покоя у разных клеток имеет величину (-50) – (-100) мВ. Возникающий при возбуждении клетки потенциал действия Бернштейн объяснял тем, что мембрана клетки утрачивает свою избирательность и становится проницаемой для всех ионов, при этом разность потенциалов резко уменьшается и заряд мембраны становится равным нулю. После возвращения ионной проницаемости к состоянию покоя происходит восстановление потенциала покоя. Согласно этой теории, потенциал действия не мог быть больше потенциала покоя.

В своем цикле работ в 1939–1952 гг. Алану Ходжкину и Эндрю Хаксли удалось частично опровергнуть теорию Бернштейна. Введя тонкий металлический электрод внутрь гигантского аксона кальмара, они смогли зарегистрировать потенциалы, формирующиеся внутри и снаружи клетки. Удивительным стало то, что потенциал действия, который Бернштейн считал равным нулю, оказался значительно выше, и вместо ожидаемой разности в 60 мВ была зарегистрирована разность между потенциалами покоя и действия в 90 мВ и более, что указывало на временное появление положительного заряда на внутренней

поверхности мембраны. Объяснить это явление могло только участие в процессе формирования потенциала действия другого иона.

Этим ионом оказался натрий (Na^+). Таким образом, за формирование потенциала действия отвечают два пространственно и функционально независимых механизма транспорта ионов – потенциал-зависимые Na^+ и K^+ каналы. Деполяризация открывает Na^+ каналы, поток ионов Na^+ по градиенту концентрации устремляется внутрь клетки, что приводит к кратковременной перезарядке мембраны. Изменение мембранного потенциала, в свою очередь, активирует потенциал-зависимые K^+ каналы, которые остаются открытыми пока не восстановится изначальный потенциал покоя. Оба потока приблизительно равны по силе, однако сдвинуты во времени, благодаря чему и происходит формирование потенциал действия. В периоды покоя концентрационные градиенты Na^+ и K^+ восстанавливаются за счет работы Na^+/K^+ -АТФазы, обеспечивающей активный перенос этих ионов против градиента концентрации [1].

Таким образом, ток ионов K^+ играет основную роль в течение фазы реполяризации, в формировании мембранных потенциалов, а также в регуляции возбудимости, длительности и частоты возникновения потенциала действия. K^+ каналы имеют большее разнообразие по сравнению с Na^+ и кальциевыми (Ca^{2+}) каналами и являются объектом более пристального изучения [2, 3]. В зависимости от способа активации и количества трансмембранных доменов K^+ -каналы подразделяются на потенциал-зависимые калиевые каналы (Kv), калиевые каналы аномального входящего выпрямления (Kir), механочувствительные двупоровые калиевые каналы (K2P) и активируемые кальцием калиевые каналы (KCa) [4].

Группа потенциал-зависимых K^+ каналов (Kv) является самой многочисленной и представлена 12 семействами [5, 6]. Кроме формирования потенциала действия, они участвуют в регуляции апоптоза, процессах клеточной дифференцировки и роста, в выделении нейротрансмиттеров и гормонов и для обеспечения сердечной деятельности [6]. Все Kv каналы имеют в своем составе 4 α -субъединицы, каждая из которых состоит из шести трансмембранных сегментов (S1-S6), в их числе поровый домен, включающий сегменты S5 и S6 и селективный фильтр. N- и C- концевые домены располагаются в цитоплазме. Тетрамеры могут быть образованы четырьмя одинаковыми α -субъединицами или состоять из четырех разных α -субъединиц. На работу α -субъединиц могут оказывать влияние вспомогательные β -, γ -субъединицы [5, 7]. В зависимости от своих временных параметров и вольтажных характеристик Kv могут подразделяться на каналы, генерирующие кратковременный выходящий ток, регистрируемый в самом начале реполяризации и каналы, генерирующие токи замедленного выпрямления [5]. С точки зрения современной кардиологии, пристального внимания заслуживает подсемейство калиевых каналов KCNQ , состоящее из пяти известных изоформ KCNQ1-5 (Kv7.1-7.5) [8].

В 1996 году открыт ген и была представлена структура KCNQ1 (Kv7.1) [8,10]. Экспрессия Kv7.1 была обнаружена во всем организме, преимущественно в сердце, внутреннем ухе, поджелудочной железе, почках, кишечнике, желудке и щитовидной железе [8, 13]. Известно, что Kv7.1 регулируют ключевые физиологические функции, двумя наиболее важными из которых являются реполяризация сердечной ткани в соответствии с потенциалом действия и транспорт воды и солей в эпителиальных тканях [11]. Функции канала сильно различаются в зависимости от органа, в котором Kv7.1 экспрессируются.

В кардиомиоцитах α -субъединица KCNQ1 собирается с β -субъединицей белка KCNE1 (minK) и образует потенциал-зависимый K^+ -канал задержанного выпрямления (IKs) [11, 11]. IKs -канал играет важную роль в регулировании продолжительности сердечного потенциала действия и регуляции ритма сердца [11]. Ключевой биофизической особенностью, позволяющей этому каналу выполнять свою функцию в сердце, является его чрезвычайно медленная кинетика активации. IKs – единственный канал, который активируется при высокой частоте сердечных сокращений [5, 11]. Дисфункции IKs -каналов сердца вызывают изменения продолжительности сердечного потенциала действия, что приводит к тяжелым

нарушениям ритма и внезапной сердечной смерти [11]. Задержка реполяризации как следствие мутаций *KCNQ1* отражается на ЭКГ в виде более длинного интервала QT.

Так, комплексы *KCNQ1/KCNE1* (IsK, minK) в большом количестве были обнаружены в ацинарных клетках поджелудочной железы [14]. Исследования, проведенные на мышах в 2002 году, показали, что комплекс *KCNQ1/KCNE1* преимущественно экспрессируется с базолатеральной мембраны, участвует в формировании потенциал-зависимого тока K^+ , который может усиливаться холинергической стимуляцией и подавляется блокатором *KCNQ1*. Ингибирование каналов *KCNQ1* снижает секрецию хлора в кишечнике, что позволило предположить его участие в процессе секреции электролитов поджелудочной железы [15]. Экспрессируясь в β -клетках поджелудочной железы, *Kv7.1* принимает участие в регуляции секреции инсулина [16].

Еще одна из функций *KCNQ1* реализуется в эпителиальных клетках внутреннего уха млекопитающих. Комплексы *KCNQ1/KCNE1* экспрессируются в апикальной мембране маргинальных клеток сосудистой стенки [17]. Функция комплекса каналов *KCNQ1/KCNE1* заключается в секреции K^+ в эндолимфу *scala media*, что необходимо для нормального слуха у человека [18]. Люди, страдающие гомозиготной формой синдрома Джервелла и Ланге-Нильсена, имеют мутации *KCNQ1* или *KCNE1*, приводящие к глухоте [17, 19]. В то же время мыши с нарушением в *KCNQ1* и *KCNE1* глухи и имеют проблемы с равновесием [20, 21].

В почках комплекс каналов *KCNQ1/KCNE1* можно обнаружить в проксимальном и дистальном канальцах нефрона. Функция каналов *KCNQ1* в почках окончательно не установлена [22].

На сегодняшний день в гене *KCNQ1* выявлено более 820 уникальных мутаций. В большинстве случаев (до 82 %) это точечные мутации. Значительно реже встречаются синонимичные замены (~18 %) и делеции (~5 %). Выявлено около 40 мутаций, связанных с синдромом удлиненного интервала QT типа 1 (LQT1). Клинически LQT1 проявляется аритмиями различной степени тяжести и имеет две клинические формы: доминантную (синдром Романа-Уорда) и рецессивную (синдром Джервелла и Ланге-Нильсена). Помимо сердечно-сосудистых нарушений пациенты с синдромом Джервелла-Ланге-Нильсена имеют врожденную билатеральную глухоту. Ряд авторов указывает на развитие синдрома Джервелла и Ланге-Нильсена из-за дисфункции K^+ канала вызванной усечением белка вследствие делеции-инсерции в участке, кодирующем С-концевой домен *KCNQ1* [17, 24]. Мутации в генах *KCNQ1* и субъединице *KCNE1* были описаны при приобретенном LQT-синдроме и синдроме короткого интервала QT [3, 23, 25]. Мутация с усилением функции *KCNQ1* была обнаружена в семье с фибрилляцией предсердий, унаследованной по аутосомно-доминантному типу на протяжении нескольких поколений [11, 23].

В последние годы проведено большое количество исследований, посвященных не только нарушениям ритма сердца, но и другим заболеваниям, механизм возникновения которых так или иначе связан с функцией *Kv7.1*. Так, по данным мета-анализа, проведенного в 2020 году, однонуклеотидные полиморфизмы гена *KCNQ1* *rs2237892*, *rs2283228*, *rs2237895*, *rs151290* и *rs2074196* могут являться факторами риска сахарного диабета типа (СД) 2 типа, особенно среди азиатского населения [28]. Проведенный ряд исследований позволил выявить ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма *KCNQ1* *rs2237892* с более высокой частотой артериальной гипертензии и макрососудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа [29], гестационным СД [30], а так же с уровнем триглицеридов плазмы крови и окружностью талии [30, 32]. R. Rattanatham и соавт. (2021) продемонстрировали комбинированный эффект генетических вариантов *KCNQ1* *rs2237892* и *rs2237897* и *TCF7L2* *rs7903146* на риск развития микро- и макрососудистых осложнений, таких как нефропатия и ишемическая болезнь сердца у пациентов с СД 2 типа [33].

Несмотря на прорывные исследования последних лет, функция *Kv7.1* на сегодняшний день остается недостаточно изученной. Являясь важным звеном в формировании мембранных потенциалов *Kv7.1* принимает участие во многих физиологических процессах. Различные типы мутаций в генах, кодирующих *Kv7.1* приводят к возникновению не только

специфических заболеваний – каналопатий, но и повышают риск развития СД 2 типа и его осложнений. Дальнейшие исследования функции канала, и ассоциированных с ним каналопатий открывают возможности медикаментозной коррекции клинических проявлений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад каждого автора в работу:

Иванов Д.П. – 40 % (анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование),

Фёдорова А.П. – 40 % (анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, техническое редактирование),

Серебрякова О.В. – 20 % (научное редактирование).

Список литературы:

1. Крутецкая З.И., Ноздрачев А.Д. Ионная теория нервного импульса. Вестник Санкт-Петербургского Университета. Серия 3. Биология. 2005. 146-153.
2. Мельников К.Н., Вислобоков А.И., Колпакова М.Э., Борисова В.А., Игнатов Ю.Д. Калиевые ионные каналы клеточных мембран. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2009. I. 3-27.
3. Миронов Н.Ю., Голицын С.П. Калиевые каналы клеток проводящей системы сердца и рабочего миокарда: структурно-функциональные особенности, патофизиологическое и клиническое значение. Кардиология. 2013. 11. 66-73.
4. Кузьмин В.С., Розенштраух Л.В. Ионные механизмы действия антиаритмических препаратов III класса. Кардиология, 2010. 7. 49-61.
5. Зефирова А.Л., Ситдикова Г.Ф. Ионные каналы возбудимой клетки (структура, функция, патология): монография. Казань. 2010. 270.
6. Гризель А.В. Механизмы активации потенциалуправляемых калиевых каналов. Acta Naturae. 2014. 6(4). 23. 10-26.
7. Long S.B., Campbell E.B., MacKinnon R., Crystal Structure of a Mammalian Voltage-Dependent Shaker Family K⁺ Channel. Science. 2005. 5736. 897–903.
8. Wang Y., Eldstrom J., Fedida D. Gating and Regulation of KCNQ1 and KCNQ1 + KCNE1 Channel Complexes. Front Physiol. 2020. 11. 504. doi:10.3389/fphys.2020.00504.
9. 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. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. Nature Genet. 1996. 12. 17-23.
10. Neyroud, N., Richard, P., Vignier, N., Donger, C., Denjoy, I., Demay, L., Shkolnikova, M., Pesce, R., Chevalier, P., Hainque, B., Coumel, P., Schwartz, K., Guicheney, P. Genomic organization of the KCNQ1 K⁺ channel gene and identification of C-terminal mutations in the long-QT syndrome. Circ. Res. 1999. 84. 290-297.
11. Jespersen T., Grunnet M., Olesen S.P. The KCNQ1 potassium channel: from gene to physiological function. Physiology (Bethesda). 2005. 20. doi: 10.1152/physiol.00031.2005.
12. Sara I. L., Rene B.-S., Larsson H.P. The KCNQ1 channel - remarkable flexibility in gating allows for functional versatility. J Physiol. 2015. 593(12). 2605-2615. doi: 10.1113/jphysiol.2014.287607.
13. Cui J. Voltage-Dependent Gating: Novel Insights from KCNQ1 Channels. Biophys J. 2016. 110(1). 14-25.
14. Hayashi M., Wang J., Hede S. E., Novak I. An intermediate-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel is important for secretion in pancreatic duct cells. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2012. 303(2). 151-159. 10.1152/ajpcell.00089.2012.
15. Warth R., Garcia Alzamora M., Kim J.K., Zdebek A., Nitschke R., Bleich M., Gerlach U., Barhanin J., Kim S.J. The role of KCNQ1/KCNE1 K(+) channels in intestine and pancreas:

- lessons from the KCNE1 knockout mouse. *Pflugers Arch.* 2002. 443(5-6). 822-828. Doi:10.1007/s00424-001-0751-3.
16. Ullrich S., Su J., Ranta F., Wittekindt O.H., Ris F., Rösler M., Gerlach U., Heitzmann D., Warth R., Lang F.. Effects of IKs channel inhibitors in insulin-secreting INS-1 cells. *Pflügers Arch.* 2005. 451. 428-436.
 17. Neyroud N., Tesson F., Denjoy I., Leibovici M., Donger C., Barhanin J., Faure S., Gary F., Coumel P., Petit C., Schwartz K., Guicheney P. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. 1997. *Nat Genet* 15. 186-189.
 18. Wangemann P., Liu J., Marcus D.C. Ion transport mechanisms responsible for K⁺ secretion and the transepithelial voltage across marginal cells of stria vascularis in vitro. *Hear Res.* 1995. 84. 19-29.
 19. Schulze-Bahr E., Wang Q., Wedekind H., Haverkamp W., Chen Q., Sun Y., Rubie C., Hordt M., Towbin J.A., Borggreffe M., Assmann G., Qu X., Somberg J.C., Breithardt G., Oberti C., Funke H. KCNE1 mutations cause Jervell and Lange- Nielsen syndrome. *Nat Genet.* 1997. 17. 267-268.
 20. Vallon V., Grahammer F., Richter K., Bleich M., Lang F., Barhanin J., Volkl H., Warth R. Role of KCNE1-dependent K⁺ fluxes in mouse proximal tubule. *J Am Soc Nephrol.* 2003. 12. 2003-2011.
 21. Casimiro M.C., Knollmann B.C., Ebert S.N., Vary J.C. Jr, Greene A.E., Franz M.R., Grinberg A., Huang S.P., Pfeifer K. Targeted disruption of the KCNQ1 gene produces a mouse model of Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001. 98. 2526-2531.
 22. Hasegawa K., Ohno S., Ashihara T., Itoh H., Ding W.-G., Toyoda F., Makiyama T., Aoki H., Nakamura Y., Delisle B. P., Matsuura H., Horie M. A novel KCNQ1 missense mutation identified in a patient with juvenile-onset atrial fibrillation causes constitutively open I(Ks) channels. *Heart Rhythm.* 2014. 11. 67-75.
 23. Поляк М.Е., Иванова Е.А., Поляков А.В., Заключьминская Е.В. Спектр мутаций в гене KCNQ1 у российских пациентов с синдромом удлиненного интервала QT. *Российский кардиологический журнал.* 2016. 10. 15-20. doi: [10.15829/1560-4071-2016-10-15-20](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-15-20).
 24. Tyson J., Tranebjaerg L., McEntagart M., Larsen L. A., Christiansen M., Whiteford M. L., Bathen J., Aslaksen B., Sorland S. J., Lund O., Pembrey M. E., Malcolm S., Bitner-Glindzicz M. Mutational spectrum in the cardioauditory syndrome of Jervell and Lange-Nielsen. *Hum. Genet.* 2000. 107. 499-503.
 25. Бокерия Л.А., Проничева И.В. Современный статус генетической обоснованности аритмий. *Анналы аритмологии.* 2018. 15. 142-156. DOI: [10.15275/annaritmol.2018.3.2](https://doi.org/10.15275/annaritmol.2018.3.2).
 26. Chen Y.-H., Xu S.-J., Bendahhou S., Wang X.-L., Wang Y., Xu W.-Y., Jin H.-W., Sun H., Su X.-Y., Zhuang Q.-N., Yang Y.-Q., Li Y.-B., Liu Y., Xu H.-J., Li X.-F., Ma N., Mou C.-P., Chen Z., Barhanin J., Huang W. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science.* 2003. 299. 251-254.
 27. Abraham R. L., Yang T., Blair M., Roden D. M., Darbar D. Augmented potassium current is a shared phenotype for two genetic defects associated with familial atrial fibrillation. *J. Molec. Cell. Cardiol.* 2010. 28. 181-190.
 28. Yu X.X., Liao M.Q., Zeng Y.F., Gao X.P., Liu Y.H., Sun W., Zhu S., Zeng F.F., Ye Y.B. Associations of KCNQ1 Polymorphisms with the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: An Updated Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *J Diabetes Res.* 2020. 2020:7145139. Published 2020 Jul 3. doi:10.1155/2020/7145139.
 29. Zhang W., Wang H., Guan X., Niu Q., Li W. Variant rs2237892 of KCNQ1 Is Potentially Associated with Hypertension and Macrovascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus in A Chinese Han Population. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2015. 13(6). 364-70. doi: [10.1016/j.gpb.2015.05.004](https://doi.org/10.1016/j.gpb.2015.05.004).

30. Erfani T., Sarhangi N., Afshari M., Abbasi D., Meybodi H.R.A., Hasanzad M. KCNQ1 common genetic variant and type 2 diabetes mellitus risk. *J Diabetes Metab Disord.* 2019. 19(1). 47-51. doi: 10.1007/s40200-019-00473-4.
31. Yu W., Ma R.C., Hu C., So W.Y., Zhang R., Wang C., Tam C.H., Ho J.S., Lu J., Jiang F., Tang S., Ng M.C., Bao Y., Xiang K., Jia W., Chan J.C.N.. Association between KCNQ1 genetic variants and obesity in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2012. 55(10). 2655-2659. doi: 10.1007/s00125-012-2636-8.
32. Chen X.D., Yang Y.J., Li S.Y., Peng Q.Q., Zheng L.J., Jin L., Wang X.F. Several polymorphisms of KCNQ1 gene are associated with plasma lipid levels in general Chinese populations. *PLoS One.* 2012. 7(3). e34229. doi: 10.1371/journal.pone.0034229.
33. Rattanatham R., Settasatian N., Komanasin N., Kukongviriyapan U., Sawanyawisuth K., Intharaphet P., Senthong V., Settasatian C. Association of Combined TCF7L2 and KCNQ1 Gene Polymorphisms with Diabetic Micro- and Macrovascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J.* 2021. doi: 10.4093/dmj.2020.0101

References:

1. Krutetskaya Z. I., Nozdrachev A. D. The ion theory of the nerve impulse. Herald of St. Petersburg University. series 3: Biology. 1. 146-153. in Russian.
2. Mel'nikov K.N., Vislobokov A.I., Kolpakova M.E., Borisova V.A., Ignatov Yu.D. Potassium of ionic channels of cellular membranes. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii.* 2009. 1. 3-27. in Russian.
3. Mironov N.Yu., Golitsyn S.P. Cardiac potassium channels: molecular structure, physiology, pathophysiology and therapeutic implications. *Kardiologiya.* 2013. 11. 66-73. in Russian.
4. Kuzmin V.S., Rosenshtraukh L.V. Ionic mechanisms of action of class III antiarrhythmic drugs. *Kardiologiya,* 2010. T. 7. 49-61. in Russian.
5. Zefirov A.L., Sitdikova G.F. Ion channels of excitable cell (structure, function, pathology). *Kazan'.* 2010. 270. in Russian.
6. Grizel' A.V. Mechanisms of activation of voltage-gated potassium channels. *Acta Naturae.* 2014. 4 (23). 12-28. in Russian.
7. Long S.B., Campbell E.B., MacKinnon R., Crystal Structure of a Mammalian Voltage-Dependent Shaker Family K⁺ Channel. *Science.* 2005. 5736. 897-903.
8. Wang Y., Eldstrom J., Fedida D. Gating and Regulation of KCNQ1 and KCNQ1 + KCNE1 Channel Complexes. *Front Physiol.* 2020. 11. 504. doi:10.3389/fphys.2020.00504.
9. 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. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nature Genet.* 1996. 12. 17-23.
10. Neyroud, N., Richard, P., Vignier, N., Donger, C., Denjoy, I., Demay, L., Shkolnikova, M., Pesce, R., Chevalier, P., Hainque, B., Coumel, P., Schwartz, K., Guicheney, P. Genomic organization of the KCNQ1 K⁺ channel gene and identification of C-terminal mutations in the long-QT syndrome. *Circ. Res.* 1999. 84. 290-297.
11. Jespersen T., Grunnet M., Olesen S.P. The KCNQ1 potassium channel: from gene to physiological function. *Physiology (Bethesda).* 2005. 20. doi: 10.1152/physiol.00031.2005.
12. Sara I. L., Rene B.-S., Larsson H.P. The KCNQ1 channel - remarkable flexibility in gating allows for functional versatility. *J Physiol.* 2015. 593(12). 2605-2615. doi: 10.1113/jphysiol.2014.287607.
13. Cui J. Voltage-Dependent Gating: Novel Insights from KCNQ1 Channels. *Biophys J.* 2016. 110(1). 14-25.
14. Hayashi M., Wang J., Hede S. E., Novak I. An intermediate-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel is important for secretion in pancreatic duct cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2012. 303(2). 151-159. 10.1152/ajpcell.00089.2012.

15. Warth R., Garcia Alzamora M., Kim J.K., Zdebik A., Nitschke R., Bleich M., Gerlach U., Barhanin J., Kim S.J. The role of KCNQ1/KCNE1 K(+) channels in intestine and pancreas: lessons from the KCNE1 knockout mouse. *Pflugers Arch.* 2002. 443(5-6). 822-828. Doi:10.1007/s00424-001-0751-3.
16. Ullrich S., Su J., Ranta F., Wittekindt O.H., Ris F., Rösler M., Gerlach U., Heitzmann D., Warth R., Lang F. Effects of IKs channel inhibitors in insulin-secreting INS-1 cells. *Pflugers Arch.* 2005. 451. 428-436.
17. Neyroud N., Tesson F., Denjoy I., Leibovici M., Donger C., Barhanin J., Faure S., Gary F., Coumel P., Petit C., Schwartz K., Guicheney P. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. 1997. *Nat Genet* 15. 186-189.
18. Wangemann P., Liu J., Marcus D.C. Ion transport mechanisms responsible for K⁺ secretion and the transepithelial voltage across marginal cells of stria vascularis in vitro. *Hear Res.* 1995. 84. 19-29.
19. Schulze-Bahr E., Wang Q., Wedekind H., Haverkamp W., Chen Q., Sun Y., Rubie C., Hordt M., Towbin J.A., Borggreffe M., Assmann G., Qu X., Somberg J.C., Breithardt G., Oberti C., Funke H. KCNE1 mutations cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Nat Genet.* 1997. 17. 267-268.
20. Vallon V., Grahmmer F., Richter K., Bleich M., Lang F., Barhanin J., Volkl H., Warth R. Role of KCNE1-dependent K⁺ fluxes in mouse proximal tubule. *J Am Soc Nephrol.* 2003. 12. 2003-2011.
21. Casimiro M.C., Knollmann B.C., Ebert S.N., Vary J.C. Jr, Greene A.E., Franz M.R., Grinberg A., Huang S.P., Pfeifer K. Targeted disruption of the KCNQ1 gene produces a mouse model of Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001. 98. 2526-2531.
22. Hasegawa K., Ohno S., Ashihara T., Itoh H., Ding W.-G., Toyoda F., Makiyama T., Aoki H., Nakamura Y., Delisle B. P., Matsuura H., Horie M. A novel KCNQ1 missense mutation identified in a patient with juvenile-onset atrial fibrillation causes constitutively open I(Ks) channels. *Heart Rhythm.* 2014. 11. 67-75.
23. Polyak M.E., Ivanova E.A., Polyakov A.V., Zaklyazminskaya E.V. Mutation spectrum of the gene KCNQ1 in Russian patients with long QT syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2016. 10. 15-20. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-15-20>. In Russian.
24. Tyson J., Tranebjaerg L., McEntagart M., Larsen L. A., Christiansen M., Whiteford M. L., Bathen J., Aslaksen B., Sorland S. J., Lund O., Pembrey M. E., Malcolm S., Bitner-Glindzicz M. Mutational spectrum in the cardioauditory syndrome of Jervell and Lange-Nielsen. *Hum. Genet.* 2000. 107. 499-503.
25. Bockeria L.A., Pronicheva I.V. Contemporary status of genetic rationale for arrhythmias. *Annaly aritmologii.* 2018. 15. 142-156. DOI: 10.15275/annaritm.2018.3.2. in Russian.
26. Chen Y.-H., Xu S.-J., Bendahhou S., Wang X.-L., Wang Y., Xu W.-Y., Jin H.-W., Sun H., Su X.-Y., Zhuang Q.-N., Yang Y.-Q., Li Y.-B., Liu Y., Xu H.-J., Li X.-F., Ma N., Mou C.-P., Chen Z., Barhanin J., Huang W. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science.* 2003. 299. 251-254.
27. Abraham R. L., Yang T., Blair M., Roden D. M., Darbar D. Augmented potassium current is a shared phenotype for two genetic defects associated with familial atrial fibrillation. *J. Molec. Cell. Cardiol.* 2010. 28. 181-190.
28. Yu X.X., Liao M.Q., Zeng Y.F., Gao X.P., Liu Y.H., Sun W., Zhu S., Zeng F.F., Ye Y.B. Associations of KCNQ1 Polymorphisms with the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: An Updated Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *J Diabetes Res.* 2020. 2020:7145139. Published 2020 Jul 3. doi:10.1155/2020/7145139.
29. Zhang W., Wang H., Guan X., Niu Q., Li W. Variant rs2237892 of KCNQ1 Is Potentially Associated with Hypertension and Macrovascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus in A Chinese Han Population. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2015. 13(6). 364-70. doi: 10.1016/j.gpb.2015.05.004.

30. Erfani T., Sarhangi N., Afshari M., Abbasi D., Meybodi H.R.A., Hasanzad M. KCNQ1 common genetic variant and type 2 diabetes mellitus risk. *J Diabetes Metab Disord.* 2019. 19(1). 47-51. doi: 10.1007/s40200-019-00473-4.
31. Yu W., Ma R.C., Hu C., So W.Y., Zhang R., Wang C., Tam C.H., Ho J.S., Lu J., Jiang F., Tang S., Ng M.C., Bao Y., Xiang K., Jia W., Chan J.C.N.. Association between KCNQ1 genetic variants and obesity in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2012. 55(10). 2655-2659. doi: 10.1007/s00125-012-2636-8.
32. Chen X.D., Yang Y.J., Li S.Y., Peng Q.Q., Zheng L.J., Jin L., Wang X.F. Several polymorphisms of KCNQ1 gene are associated with plasma lipid levels in general Chinese populations. *PLoS One.* 2012. 7(3). e34229. doi: 10.1371/journal.pone.0034229.
33. Rattanatham R., Settasatian N., Komanasin N., Kukongviriyapan U., Sawanyawisuth K., Intharaphet P., Senthong V., Settasatian C. Association of Combined TCF7L2 and KCNQ1 Gene Polymorphisms with Diabetic Micro- and Macrovascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J.* 2021. doi: 10.4093/dmj.2020.0101