대사증후군에 동반되는 혈관기능장애에 대한 Kv7 통로의 역할

이세원*

인천대학교 체육학부 및 스포츠과학연구소

Role of Kv7 Channels in Vascular Dysfunction associated with Metabolic Syndrome

Sewon Lee*

Division of Sport Science and Sport Science Institute, Incheon National University, Incheon, Korea

Vasoconstriction is regulated by various ion channels expressed in the plasma membrane of vascular smooth muscle cells. In particular, potassium (K^+) channel activity determines resting membrane potential and regulates intracellular calcium (Ca^{2+}) signaling. A number of studies have suggested that dysregulation of K^+ channel activity is associated with increased myogenic tone or diminished vasorelaxation. Among the various families of K^+ channels, voltage-dependent K^+ channels (Kv channels) encoded by the *KCNQ* gene family (Kv7 channels or M channels) are widely expressed in various blood vessels isolated from mouse, rat, and human. Recent studies have demonstrated that a subunit of the Kv7 channel, Kv7.4, is down-regulated in the aorta and mesenteric and renal arteries of the Spontaneously Hypertensive Rat (SHR) model. Previous studies have also suggested that Kv7 channels play an important role in the regulation of vasorelaxation/vasoconstriction in response to activators/blockers. In addition, previous studies have indicated that hypertension, diabetes mellitus, and cerebrovascular disease result in development of vascular dysfunction associated with Kv7 abnormalities in various animal models. This review focuses on the potential role of the Kv7 channel in vascular dysfunction.

Key words: K^+ channels, Retigabine, Linopirdine, Flupirtine, Vasorelaxation

서론

중심비만(Central obesity), 고혈압, 지질대사이상(Dyslipidemia), 인슐린 저항성 및 고혈당이 집합적으로 나타나는 대사 증후군(Metabolic syndrome)은 제2형 당뇨병과 당뇨유발성 심혈관계 질환으로 발전하게 되는 매우 위험한 질병이다.^{1,2} 특히, 당뇨유발성 혈관기능 장애(Diabetes-induced vascular dysfunction)와 고혈압은 관상동맥질환, 뇌졸중, 심장 마비와 같은 심혈관계 질환으로 나타난다.^{1,3,4} 혈관내 압력 증가나 혈관수축제 사용은 혈관 평활근세포의 탈분극(Depolarization)과 전압의존형 칼슘통로(Voltage-dependent Ca^{2+} channels)활성을 유도하고 그 결과, 세포내 칼슘이온 유입이 증가되어 혈관 수축

이 일어난다.^{5,6} 막전위(Membrane potential, E_m)는 평활근 세포내의 포타슘통로(K^+ channel)에 의해 세밀하게 조절되며, 이러한 조절 기능의 장애는 혈관의 과도한 수축과 확장 기능의 장애로 나타난다.⁶⁻⁸ 다양한 포타슘통로 중에서, *KCNQ* 유전자에 의해 합성되며 전압의존형 포타슘통로(Voltage-dependent K^+ channel, Kv channel)중의 하나인 Kv7은 최근 연구에 따르면 마우스(Mouse), 랫(Rat), 그리고 인간(Human)에 이르기까지 다양한 포유류의 동맥에서 폭넓게 발현된다고 밝혀지고 있다.⁹⁻¹⁴ 또한 최근 그린우드 박사팀에서 발표한 연구에 따르면, Kv7 통로의 소단위체중 하나인 Kv7.4 발현이 고혈압 랫 모델의 대동맥(Aorta), 장간막(Mesenteric), 그리고 신장(Renal) 동맥에서 하향조절(Down-regulation)되었다고 보고하고 있다.^{9,15} 본 종설에

Corresponding author Sewon Lee <http://orcid.org/0000-0002-6179-5156>
 Division of Sport Science and Sport Science Institute, Incheon National University,
 119 Academy-ro, Yeonsu-gu, Incheon 22012, Korea
 Tel +82-32-835-8572 Fax +82-32-835-0788 E-mail leesew@inu.ac.kr
 Received Aug. 20, 2015 Reviewed Sep. 21, 2015 Accepted Sep. 30, 2015

Copyright © 2016 Korean Society for the Study of Obesity

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서는 최근까지 연구된 혈관기능장애에 포타슘통로중의 하나인 Kv7이 어떠한 잠재적 역할을 하는지에 대해 여러 선행연구들을 통해 분석하고자 한다.

포타슘통로의 기능과 종류

소동맥(Small arteries)은 부분적으로 수축된 상태를 유지하고 있는데 이는 혈액의 필요량에 따라 더 수축하거나 확장함으로써, 대사적 요구에 따른 혈류량(Blood flow)을 조절하기 위함이다.^{5,6} 압력의 증가에 따른 동맥의 수축을 근원성 수축(myogenic tone)이라 하며, 소동맥 및 세동맥 평활근 세포의 수축은 말초 혈관 저항과 혈압을 조절하는 중요한 인자이다.⁵ 동맥 평활근 세포의 막전위는 포타슘통로에 의해 조절되며, 이는 동맥 수축, 다시 말해 동맥의 반경을 조절하는 중요한 역할을 담당한다.^{5,6} 평활근 세포의 세포막에 존재하는 포타슘통로의 개방은 포타슘 이온의 세포 밖 유출(K^+ efflux)을 증가시키고 이는 막전위의 과분극을 유도한다.⁶ 이는 전압의존형 칼슘통로(Voltage-dependent Ca^{2+} channel, VDCCs)를 억제하여 칼슘 이온(Ca^{2+} ions)의 유입을 감소시킴으로 혈관 확장을 유도하게 된다.^{7,16} 반대로 포타슘통로의 억제는 막전위의 탈분극을 일으켜 혈관 수축을 유도하게 된다.^{16,17} 포타슘통로의 기능 장애는 혈관수축(Vasoconstriction)과 혈관경련(Vasospasm)을 일으킬 뿐만 아니라, 동맥의 혈관확장(Vasorelaxation)기능이 손상되는 결과를 초래하기도 한다.^{16,17} 따라서 평활근 세포의 포타슘통로 기능장애는 혈관경련, 비만, 고혈압, 당뇨병, 노화 등과 같은 병적 상태(Pathological condition)와 연관이 있는 것으로 생각된다.^{8,16,18} 포타슘통로들은 포유류 유전자에서 가장 다양하고 큰 그룹을 이루고 있는 이온 통로이다. 혈관 평활근 세포에는 큰 전도도 칼슘 활성화 포타슘통로(Large-conductance Ca^{2+} activated K^+ channel, BK_{Ca}), ATP-민감성 포타슘통로(ATP-sensitive K^+ channel, K_{ATP}), inward rectifier 포타슘통로(inward rectifier K^+ channels, K_{ir}), two pore 도메인 포타슘통로(two-pore domain K^+ channel, K_{2P}) 그리고 전압의존성 포타슘통로(Voltage-dependent K^+ channels) 등을 포함한 다양한 종류의 포타슘통로가 존재한다고 현재까지 알려져 있다.^{6,16,17} Kv7 통로는 전압의존성 포타슘통로 중의 하나이다.^{19,20}

Kv7 통로

Kv7 통로는 KCNQ 유전자에 의해 합성되며, 현재까지 총 5개의 소단위체(Subunit)가 발견되었다(KCNQ 1-5 or Kv7.1-Kv7.5).²¹ 1980년대 초반 교감 신경절 세포에서 처음으로 기록된 무스카린 민감성 포타슘 전류(Muscarine-sensitive K^+ current)²², 즉 M전류(M current)

가 바로 Kv7의 소단위체들로 이루어진 이온통로를 통하여 흐르는 전류이며 이는 막흥분성(Membrane excitability)을 조절하는 데 중요한 역할을 담당하고 있다.¹⁹ KCNQ1(Kv7.1)의 유전적 변이는 QT 연장증후군(Long QT syndrome)을 유발하는 유전적 부정맥(Hereditary arrhythmias)의 기전이라 제시되고 있다.²³ 또한, KCNQ2-5(Kv7.2-5) 발현은 중추신경계(Central nervous system)에서 풍부하게 나타나며, 특히 KCNQ4(Kv7.4)는 청각계(Auditory system)에 주로 발현된다고 제시되고 있다.^{24,25}

Kv7 통로의 작용제 및 억제제

레티가빈(Retigabine)과 플루피르틴(Flupirtine)은 Kv7의 작용제(Activator)로서 현재까지 알려져 있다.^{26,27} 플루피르틴은 KCNQ 유전자 발견 전에 진통제로서 먼저 제시되었고, 이어진 연구들에 의해 플루피르틴과 레티가빈은 항경련제(Anticonvulsant) 작용을 한다고 밝혀졌지만 정확한 기전은 알려지지 않았다.¹⁹ 추후에, 레티가빈은 다양한 셀 라인에서 포타슘 전류(K^+ Current)를 증가시킨다고 보고되었다.^{19,28} 또한 BMS-204352, S-1도 Kv7 통로를 개방 촉진하는 물질들로 보고되고 있다.²⁹⁻³¹ 반면, Kv7 통로의 모든 소단위체의 선택적 억제제(Blocker)로서 XE991(10, 10-bis(4-pyridinylmethyl)-9(10H)-anthracenone)과 리노피르딘(Linopirdine)이 제시되었다. 리노피르딘과 XE991은 직접적으로 Kv7통로를 막아 포타슘 전류를 억제한다고 알려져 있다.^{19,32,33}

혈관 평활근 세포에서의 Kv7의 역할

Kv7은 혈관 평활근 수축 조절에 중요한 역할을 하는 새로운 통로로서 주목받고 있다. 현재까지의 연구에 따르면, 대부분의 혈관에서 Kv7.1, 7.4, 7.5가 폭넓게 발현되지만, Kv7.2와 7.3는 그 역할이 미미한 것으로 보고되고 있다.^{19,34} Kv7 통로 족(family)은 전압의존 활성을 위해 -60 mV 정도 되는 음 역치(Negative threshold)를 보여주는데, 이는 혈관 평활근 세포의 안정성 막전위(-60 ~ -40 mV) 정도에서 이러한 통로들이 열려있다는 것을 의미한다.^{19,35} 이는 전압의존형 칼슘통로의 활성을 억제하여 혈관이 이완하도록 유도한다. 여러 가지 약학적 실험을 통해 혈관 평활근 세포에서 Kv7 통로의 역할을 규명하고 있는데, XE991 또는 리노피르딘으로 Kv7 통로를 억제한 경우 혈관의 확장 반응이 억제된 반면 레티가빈과 플루피르틴과 같은 작용제는 막전위의 과분극을 유도하여 혈관확장 작용을 하는 것으로 밝혀졌다.^{10,11,13,36,37} Kv7 작용제와 억제제가 다양한 혈관 확장/수축 기능에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 연구가 지속적으로 진행되고 있으며, 비교적 일치된 연구결과를 보여주고 있다. 랫(Wistar)모델에서 대동

Table 1. Vasorelaxation or contraction to Kv7 channel activator or blocker in various vasculature

Animal or subject	Sex	Age or body mass	Vessel studied	Kv7 activator (concentration)	Response to activator	Kv7 blocker (concentration)	Response to blocker	Refs
Wistar Rat	Male	200-225 g	Aorta Mesenteric artery Intrapulmonary artery	N.A	N.A	Linopirdine (10 μ M)	Contraction	38
Wistar Rat	Male	11-16 wk	Coronary artery	S-1 (1-30 μ M) BMS-254352 (1-30 μ M) Retigabine (1-30 μ M)	Relaxation	XE991 (1-10 μ M) Linopirdine (1-10 μ M)	Contraction	37
Wistar Rat	Male	12-15 wk	Mesenteric artery (3rd order)	Retigabine (0.1-30 μ M) S-1 (0.1-30 μ M) BMS-204352 (0.1-30 μ M)	Relaxation	-	-	15
Wistar Rat	Male	12-15 wk	Renal artery	S-1 (1-10 μ M)	Relaxation	Linopirdine (10 μ M)	Inhibition of dilator-induced vasorelaxation	9
Wistar Rat	Male	250-350 g	Aorta	Retigabine (1-100 μ M) Flupirtine (50 μ M)	Relaxation	XE991 (10 μ M) Linopirdine (10 μ M)	Inhibition of dilator-induced vasorelaxation	39
SD Rat	Male	275-325 g	Basilar artery	Retigabine (1-100 μ M)	Relaxation	XE991 (10 μ M)	Contraction	11
SD Rat	Male	250-275 g	Middle cerebral artery	S-1 (3-20 μ M)	Relaxation	XE991 (10 μ M) Linopirdine (1 μ M)	Contraction	14
SD Rat	Male	275-325 g	Basilar artery	Flupirtine (20-100 μ M)	Relaxation	XE991 (10 μ M)	Contraction	10
SD Rat	Male	200-300 g	Mesenteric artery Tibial artery	Retigabine (1-100 μ M)	Relaxation	XE991 (30 μ M)	Inhibition of dilator-induced vasorelaxation	40
Mouse	N.A	6-8 wk	Aorta Carotid artery Femoral artery Mesenteric artery	Retigabine (2-20 μ M) Flupirtine (20 μ M)	Relaxation	XE991 (10 μ M)	Contraction	13
Mouse	Male	18-22 wk	Basilar artery	Retigabine (1-50 μ M)	Relaxation	Linopirdine (10 μ M) XE991 (10 μ M)	Contraction Inhibition of dilator-induced vasorelaxation	41
Human	Both	51.2-61.3 yr (Average)	Visceral adipose artery	Retigabine (10 μ M) S-1 (10 μ M)	Relaxation	XE991 (10 μ M) Linopirdine (10 μ M)	Contraction	12

SD, sprague dawley.

맥, 장간막동맥, 관상동맥(Coronary), 신장동맥 등에서 리노피르딘 또는 XE991 등의 처치가 해당 혈관들의 수축을 유도한 반면, S-1, BMS-254352 그리고 레티가빈 등의 Kv7 통로 작용제의 처치는 혈관 수축제로 전수축(Pre-constriction)한 혈관에서 혈관이완을 유도하였다.^{9,15,37,38} 리노피르딘 또는 XE991 등의 억제제로 전처리(pre-incubation)후 혈관수축제로 전수축한 혈관에서는 이완제를 이용한 혈관 확장 기능이 현저하게 저하됨을 보여주었는데, 이는 Kv7 통로가 다양한 혈관의 수축 또는 이완에 중심적인 역할을 할 수 있다는 것을 암시한다.^{9,39} 그뿐만 아니라, 또다른 랫모델(Sprague dawley)의 뇌저동맥(Basilar artery), 중간 뇌동맥(Middle cerebral artery), 장간막, 경골동맥(Tibial artery)에서도 Kv7 통로가 혈관의 수축 및 이완에 공헌할 수 있음을 보여주고 있다.^{10,11,14,40} 또한 마우스 모델의 대동맥, 경동맥(Carotid artery), 대퇴골동맥(Femoral artery), 뇌저동맥 등에서도 비슷한 결과를 제시하고 있으며, 인간의 복부지방동맥(Visceral adipose artery) 역시 Kv7 활성제에 의해 이완되고 억제제에 의해 수축된다고 보고하고 있다.^{12,13,41} 이처럼 다양한 혈관들의 Kv7활성제와 억제제에

대한 반응들은 Table 1에 요약하였다.

질병에 의한 Kv7 통로 기능 및 발현변화

최근 연구들에 의하면 Kv7 통로는 대동맥, 신장동맥, 뇌동맥의 평활근 수축 조절에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.^{9-11,13,14} 이에 더해, Kv7 통로의 소단위체 중의 하나인 Kv7.4의 하향조절은 유전자 조작된 고혈압 랫 모델(Spontaneously Hypertensive Rat, SHR)의 대동맥, 장간막 동맥, 신장 동맥, 대동맥, 관상동맥의 기능 장애에 기여할 수 있다고 제시되고 있다.^{9,15} 하지만, 현재까지 당뇨병모델에서 Kv7 통로가 혈관 기능 장애에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 연구는 미비한 실정이다. 한 연구에 따르면, Streptozotocin (STZ)으로 유발된 제1형 당뇨병 랫 모델의 좌(Left) 관상동맥에서 Kv7 활성제로 유발되는 이완과 억제제로 유발되는 수축이 모두 저하된다고 보고하고 있는데, 이는 당뇨병으로 인해 유발되는 고혈당(Hyperglycemia)이 Kv7 통로 기능저하에 영향을 미친다는 것을 암시하고 있다.⁴² 또한 외과적 수술을 통

Table 2. Alterations in function and protein expression of Kv7 channels by disease

Animal	Sex	Age or body mass	Type of disease	Vessel studied	Protein expression of Kv7 subunits	Major findings	Refs
SHR Rat	Male	11-16 wk	Hypertension	Coronary artery	Kv7.4	Linopirdine-induced contraction ↓ Kv7.4 protein expression ↓	37
SHR Rat	Male	12-15 wk	Hypertension	Aorta	Kv7.4	Kv7.4 protein expression ↓	44
SHR Rat	Male	12-15 wk	Hypertension	Renal artery	Kv7.1, Kv7.4, Kv7.5	Kv7.4 protein expression ↓ Linopirdine-induced contraction ↓ S-1-induced vasorelaxation ↓	9
SHR Rat	Male	12-15 wk	Hypertension	Mesenteric artery	Kv7.4	S-1, BMS-204352 and Retigabine-induced vasorelaxation ↓ Kv7.4 protein expression ↓	15
Wistar Rat	Male	250-300 g	Type 1 Diabetes (STZ-induced)	Left coronary artery	Kv7.1, Kv7.4, Kv7.5	Flupirtine-induced vasorelaxation ↓ XE991-induced contraction ↓	42
SD Rat	Male	300-350 g	Induction of SAH by surgery	Basilar artery	-	Treatment of retigabine ↓ spasm	11

SHR, spontaneously hypertensive rat; SD, sprague dawley; STZ, streptozotocin; SAH, subarachnoid hemorrhage; ↓ = decrease.

한 지주막하 출혈(Subarachnoid hemorrhage)을 유도한 랫 모델에서 Kv7 활성제인 레티가빈을 처치한 경우, 처치하지 하지 않은 통제 그룹에 비해 혈관의 지속적 경련이 감소됨을 제시하고 있는데 이는 Kv7 통로 활성제가 뇌혈관질환에 따른 혈관 경련현상에 긍정적인 역할을 할 수 있다는 것을 암시한다.¹¹ 질병에 따른 Kv7 통로의 기능 및 단백질 발현 변화에 대한 연구들은 Table 2에 요약되어 있다.

결론

다양한 포타슘통로 중에서 Kv 통로는 안정 시 막전위와 혈관 수축을 조절하는 중요한 인자이다.^{16,43} Kv 통로의 다양한 종류 중에서 KCNQ 유전자에서 만들어지는 Kv7 통로는 마우스 및 랫 모델과 같은 설치류(Rodent)와 인간의 동맥 등 다양한 혈관에서 발견된다고 보고되고 있다.⁹⁻¹⁴ 또한 이러한 혈관들에 있어 Kv7 통로는 확장제 또는 수축제에 의한 이완/수축에 매우 중요한 역할을 담당하고 있으며, 고혈압, 당뇨병, 그리고 뇌혈관 질환이 혈관기능장애(Vascular dysfunction) 발병에 기여할 수 있음을 선행연구들이 제시하고 있다.^{8,9,11,15} 현재까지 연구에 의하면 선천성 고혈압 랫 모델의 다양한 혈관의 기능장애에서 Kv7 통로가 일정한 역할을 담당한다고 알려져 있지만^{9,15,37,44}, 비만 및 제2형 당뇨병, 그리고 뇌혈관 질환에 따른 혈관기능장애에 있어 Kv7 통로의 역할에 대한 연구는 아직 미비한 실정이다. 레티가빈과 같은 Kv7 통로의 활성제의 경우, 처음에는 항경련제로서 개발되었지만, 현재에는 다양한 혈관 기능장애 치료제로서의 가능성이 대두되고 있다. 따라서, Kv7 통로에 대한 추후 연구가 혈관질환 치료를 위한 약학적 중재(Pharmacological intervention)의 기초적인 원리를 제공할 것으로 기대된다.

요약

혈관수축은 혈관 평활근 세포내의 다양한 이온 통로에 의해 조절된다. 특히, 포타슘 통로(K⁺ channel) 활동은 안정 시 막전위(Resting membrane potential)를 결정하고 세포내 칼슘 이온 신호전달을 조절한다. 이러한 포타슘통로 조절 기능의 장애는 혈관의 과도한 수축과 확장 기능의 장애로 나타난다. 다양한 포타슘통로 중에서, KCNQ 유전자에 의해 합성되며 전압의존형 포타슘통로(Voltage-dependent K⁺ channel) 중의 하나인 Kv7은 최근 연구에 따르면 마우스(Mouse), 랫(Rat), 그리고 인간(Human)에 이르기까지 다양한 포유류의 동맥에서 폭넓게 발견된다고 밝혀지고 있다. 선행연구에 따르면, Kv7 통로의 소단위체(Subunit) 중 하나인 Kv7.4 발현이 선천성 고혈압 랫 모델(Spontaneously Hypertensive Rat)의 대동맥(Aorta), 장간막(Mesenteric), 그리고 신장(Renal) 동맥에서 하향조절(Down-regulation)되었다고 보고하고 있다. Kv7 통로는 확장제 또는 수축제에 의한 이완/수축에 매우 중요한 역할을 담당하고 있으며, 고혈압, 당뇨병, 그리고 뇌혈관 질환이 혈관기능장애(Vascular dysfunction) 발병에 기여할 수 있음이 선행연구에 의해 제시되고 있다. 본 종설에서는 최근까지 연구된 혈관기능장애에 포타슘통로 중의 하나인 Kv7이 어떠한 잠재적 역할을 하는지에 대해 여러 선행연구들을 통해 분석하고자 한다.

중심단어: 포타슘통로, 레티가빈, 리노피르딘, 플루피르틴, 혈관확장

Conflicts of Interest

No conflict of interest to be declared.

References

1. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
2. Yates KF, Sweat V, Yau PL, Turchiano MM, Convit A. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:2060-7.
3. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of risk factors for cardiovascular disease in diabetes and impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis* 1998;137 Suppl:S65-73.
4. Lehto S, Rönnekaa T, Pyörälä K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke* 1996;27:63-8.
5. Davis MJ, Hill MA. Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response. *Physiol Rev* 1999;79:387-423.
6. Nelson MT, Quayle JM. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *Am J Physiol* 1995;268: C799-822.
7. Jackson WF. Ion channels and vascular tone. *Hypertension* 2000; 35:173-8.
8. Mayhan WG, Mayhan JF, Sun H, Patel KP. In vivo properties of potassium channels in cerebral blood vessels during diabetes mellitus. *Microcirculation* 2004;11:605-13.
9. Chadha PS, Zunke F, Zhu HL, Davis AJ, Jepps TA, Olesen SP, et al. Reduced KCNQ4-encoded voltage-dependent potassium channel activity underlies impaired β -adrenoceptor-mediated relaxation of renal arteries in hypertension. *Hypertension* 2012;59:877-84.
10. Mani BK, Brueggemann LI, Cribbs LL, Byron KL. Activation of vascular KCNQ (Kv7) potassium channels reverses spasmogen-induced constrictor responses in rat basilar artery. *Br J Pharmacol* 2011;164:237-49.
11. Mani BK, O'Dowd J, Kumar L, Brueggemann LI, Ross M, Byron KL. Vascular KCNQ (Kv7) potassium channels as common signaling intermediates and therapeutic targets in cerebral vasospasm. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;61:51-62.
12. Ng FL, Davis AJ, Jepps TA, Harhun MI, Yeung SY, Wan A, et al. Expression and function of the K⁺ channel KCNQ genes in human arteries. *Br J Pharmacol* 2011;162:42-53.
13. Yeung SY, Pucovsky V, Moffatt JD, Saldanha L, Schwake M, Ohya S, et al. Molecular expression and pharmacological identification of a role for K(v)7 channels in murine vascular reactivity. *Br J Pharmacol* 2007;151:758-70.
14. Zhong XZ, Harhun MI, Olesen SP, Ohya S, Moffatt JD, Cole WC, et al. Participation of KCNQ (Kv7) potassium channels in myogenic control of cerebral arterial diameter. *J Physiol* 2010;588:3277-93.
15. Jepps TA, Chadha PS, Davis AJ, Harhun MI, Cockerill GW, Olesen SP, et al. Downregulation of Kv7.4 channel activity in primary and secondary hypertension. *Circulation* 2011;124:602-11.
16. Ko EA, Park WS, Firth AL, Kim N, Yuan JX, Han J. Pathophysiology of voltage-gated K⁺ channels in vascular smooth muscle cells: modulation by protein kinases. *Prog Biophys Mol Biol* 2010;103: 95-101.
17. Korovkina VP, England SK. Detection and implications of potassium channel alterations. *Vascul Pharmacol* 2002;38:3-12.
18. Dick GM, Tune JD. Role of potassium channels in coronary vasodilation. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010;235:10-22.
19. Stott JB, Jepps TA, Greenwood IA. K(V)7 potassium channels: a new therapeutic target in smooth muscle disorders. *Drug Discov Today* 2014;19:413-24.
20. Gutman GA, Chandy KG, Grissmer S, Lazdunski M, McKinnon D, Pardo LA, et al. International Union of Pharmacology. LIII. Nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels. *Pharmacol Rev* 2005;57:473-508.
21. Soldovieri MV, Miceli F, Taglialatela M. Driving with no brakes: molecular pathophysiology of Kv7 potassium channels. *Physiology (Bethesda)* 2011;26:365-76.
22. Brown DA, Adams PR. Muscarinic suppression of a novel voltage-sensitive K⁺ current in a vertebrate neurone. *Nature* 1980;283: 673-6.
23. Herbert E, Trusz-Gluza M, Moric E, Smitowska-Dzielicka E, Mazurek U, Wilczok T. KCNQ1 gene mutations and the respective genotype-phenotype correlations in the long QT syndrome. *Med Sci Monit* 2002;8:RA240-8.
24. Jentsch TJ. Neuronal KCNQ potassium channels: physiology and role in disease. *Nat Rev Neurosci* 2000;1:21-30.
25. Kharkovets T, Hardelin JP, Safieddine S, Schweizer M, El-Amraoui A, Petit C, et al. KCNQ4, a K⁺ channel mutated in a form of dominant deafness, is expressed in the inner ear and the central auditory pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:4333-8.
26. Li C, Huang P, Lu Q, Zhou M, Guo L, Xu X. KCNQ/Kv7 channel activator flupirtine protects against acute stress-induced impair-

- ments of spatial memory retrieval and hippocampal LTP in rats. *Neuroscience* 2014;280:19-30.
27. Knapp CM, O'Malley M, Datta S, Ciraulo DA. The Kv7 potassium channel activator retigabine decreases alcohol consumption in rats. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2014;40:244-50.
 28. Rundfeldt C. The new anticonvulsant retigabine (D-23129) acts as an opener of K⁺ channels in neuronal cells. *Eur J Pharmacol* 1997; 336:243-9.
 29. Kristensen LV, Sandager-Nielsen K, Hansen HH. Kv7 (KCNQ) channel openers induce hypothermia in the mouse. *Neurosci Lett* 2011;488:178-82.
 30. Bentzen BH, Schmitt N, Calloe K, Dalby Brown W, Grunnet M, Olesen SP. The acrylamide (S)-1 differentially affects Kv7 (KCNQ) potassium channels. *Neuropharmacology* 2006;51:1068-77.
 31. Korsgaard MP, Hartz BP, Brown WD, Ahring PK, Strøbaek D, Mirza NR. Anxiolytic effects of Maxipost (BMS-204352) and retigabine via activation of neuronal Kv7 channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;314:282-92.
 32. Neacsu C, Babes A. The M-channel blocker linopirdine is an agonist of the capsaicin receptor TRPV1. *J Pharmacol Sci* 2010;114: 332-40.
 33. Fontán-Lozano A, Suárez-Pereira I, Delgado-García JM, Carrión AM. The M-current inhibitor XE991 decreases the stimulation threshold for long-term synaptic plasticity in healthy mice and in models of cognitive disease. *Hippocampus* 2011;21:22-32.
 34. Greenwood IA, Ohya S. New tricks for old dogs: KCNQ expression and role in smooth muscle. *Br J Pharmacol* 2009;156:1196-203.
 35. Mani BK, Byron KL. Vascular KCNQ channels in humans: the sub-threshold brake that regulates vascular tone? *Br J Pharmacol* 2011;162:38-41.
 36. Schenzer A, Friedrich T, Pusch M, Saftig P, Jentsch TJ, Grötzinger J, et al. Molecular determinants of KCNQ (Kv7) K⁺ channel sensitivity to the anticonvulsant retigabine. *J Neurosci* 2005;25:5051-60.
 37. Khanamiri S, Soltysinska E, Jepps TA, Bentzen BH, Chadha PS, Schmitt N, et al. Contribution of Kv7 channels to basal coronary flow and active response to ischemia. *Hypertension* 2013;62:1090-7.
 38. Chadha PS, Zunke F, Davis AJ, Jepps TA, Linders JT, Schwake M, et al. Pharmacological dissection of K(v)7.1 channels in systemic and pulmonary arteries. *Br J Pharmacol* 2012;166:1377-87.
 39. Martelli A, Testai L, Breschi MC, Lawson K, McKay NG, Miceli F, et al. Vasorelaxation by hydrogen sulphide involves activation of Kv7 potassium channels. *Pharmacol Res* 2013;70:27-34.
 40. Schleifenbaum J, Köhn C, Voblova N, Dubrovskaya G, Zavaritskaya O, Gloe T, et al. Systemic peripheral artery relaxation by KCNQ channel openers and hydrogen sulfide. *J Hypertens* 2010;28:1875-82.
 41. Lee S, Yang Y, Tanner MA, Li M, Hill MA. Heterogeneity in Kv7 channel function in the cerebral and coronary circulation. *Microcirculation* 2015;22:109-21.
 42. Morales-Cano D, Moreno L, Barreira B, Pandolfi R, Chamorro V, Jimenez R, et al. Kv7 channels critically determine coronary artery reactivity: left-right differences and down-regulation by hyperglycaemia. *Cardiovasc Res* 2015;106:98-108.
 43. Jahromi BS, Aihara Y, Ai J, Zhang ZD, Nikitina E, Macdonald RL. Voltage-gated K⁺ channel dysfunction in myocytes from a dog model of subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008;28:797-811.
 44. Stott JB, Barrese V, Jepps TA, Leighton EV, Greenwood IA. Contribution of Kv7 channels to natriuretic peptide mediated vasodilation in normal and hypertensive rats. *Hypertension* 2015;65:676-82.