



University of Ljubljana
Faculty *of Chemistry and Chemical Technology*

Mehansko-občutljivi ionski kanali

Seminar pri predmetu Biološke membrane

maj, 2025

Avtorji:

Nuša Brdnik, Maja Deutsch, Mark Loborec, Klara Razboršek, Teja Spruk

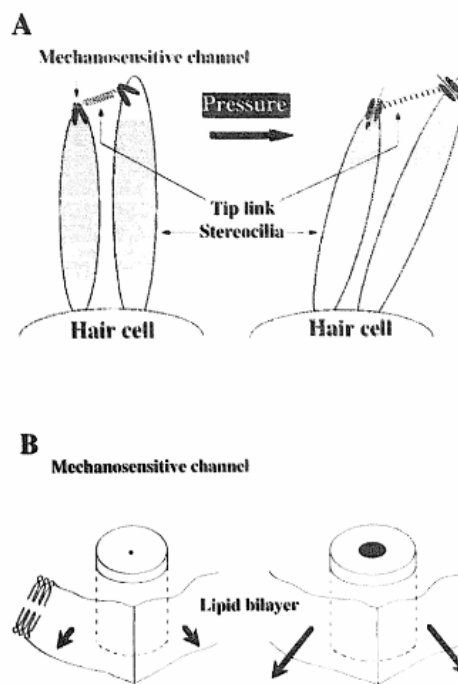
UVOD

Odziv na mehanske dražljaje je ključnega pomena za mnoge organizme. Najsi bo to odziv na spremembe v osmotskem tlaku, zaznavanje gravitacije, zvoka, krvnega pritiska ali dotika – zaznavo vseh teh omogočajo mehansko občutljivi ionski kanalčki [1]. Zaradi velike raznolikosti mehanskih dražljajev in odgovorov organizmov nanje poznamo več različnih družin mehansko-občutljivih ionskih kanalčkov, ki so si med seboj zelo malo podobne; kljub temu pa si delijo eno skupno lastnost: mehanski dražljaj na celično membrano sproži odprtje ionskih kanalčkov in dovoli prehod ionov glede na elektrokemijski potencial [2]. Prednost take vrste odziva na mehanski dražljaj je zelo nizka latentnost, odziv na signal je mnogo hitrejši kot pri signalizaciji preko kemijskih sporočevalcev, saj se mehanski dražljaj že v manj kot milisekundi pretvori v električni impulz [3].

OSNOVNI PRINCIPI DELOVANJA

Poznamo dva modela delovanja mehansko odvisnih ionskih kanalčkov: a (angl. *force from lipids model*) [4]. Pri prvem gre za prenos mehanske sile na kanalček preko ekstracelularnega matriksa in citoskeleta, pri drugem pa dodatne komponente niso potrebne, saj že deformacija lipidnega dvosloja poskrbi za prenos mehanske sile na kanalček (slika 1) [4, 5]. Prvi model je bolj favoriziran v evkariontskih organizmih, drugi pa v bakterijah, čeprav lahko mnogo evkariontskih kanalčkov deluje tudi po drugem modelu [3–5]. V vsakem primeru pa mehanski dražljaj povzroči prehod ionskega kanalčka v odprto konformacijo ter posledično prehod ionov čez celično membrano. Poznamo več vrst mehansko-odvisnih ionskih kanalčkov z različnimi lastnostmi. Nekateri ione prepuščajo neselektivno, nekateri prepuščajo samo pozitivno ali negativno nabite ione, spet drugi pa so selektivni za točno določeno vrsto ionov [6].

Strukturno so si mehansko-občutljivi ionski kanalčki zelo različni, spadajo v več družin proteinov in imajo zelo raznolike strukture. Poleg podobne funkcije je edina strukturna skupna lastnost prisotnost vsaj dveh transmembranskih domen [4, 6]. Ta raznolikost je skupaj z nizkim nivojem nativnega izražanja eden izmed glavnih dejavnikov težavnosti preučevanja teh kanalčkov. Težavnost prepoznavanja je celo



Slika 1: Dva modela aktivacije mehansko-občutljivih ionskih kanalčkov. A) Aktivacija s pomočjo prenosa sile preko citoskeleta in ekstracelularnega matriksa, na primeru lasnih celic. B) Aktivacija preko deformacije lipidnega dvosloja [9].

tako velika, da je bilo veliko kandidatov za mehansko-občutljive kanalčke odkritih preko genomskih analiz, ne pa biokemijskih preiskav ali iskanja homologov že znanih kanalčkov [4].

Vloge mehansko-odvisnih ionskih kanalčkov se razlikujejo glede na organizem, vrsto kanalčka in vrsto celice. V bakterijah je njihova vloga relativno preprosta, zaščita pred osmotskim šokom. Če je koncentracija ionov v celici v primerjavi z okolico prevelika, pride do vdora vode v celico, celica nabrekne in lahko poči. Mehansko-občutljivi kanalčki to preprečijo, saj jih povečana napetost membrane ob nabrekanju celice aktivira ter omogoči izstop ionov iz celice. V ta namen imajo bakterijske celice več vrst mehansko-občutljivih kanalčkov, pri čimer so najbolj znani MscS in MscL kanalčki. Oboji imajo podobno vlogo, razlikujejo se predvsem v pragu občutljivosti in velikosti [6]. Enako primarno vlogo mehansko-občutljivi ionski kanalčki igrajo tudi v arhejah, kjer pa je zaradi njihove prilagoditve ta vloga še dodatno poudarjena. Podobni vlogi botruje tudi homologna struktura, saj v arhejah najdemo kanalčke, homologne bakterijskim MscL in MscS [7]. V evkariontih, predvsem v višjih organizmih, je vloga mehansko-občutljivih ionskih kanalčkov bistveno kompleksnejša. Večinoma gre za vlogo aktivacije senzoričnih sistemov, tako internih (krvni tlak, razteg mišic) kot eksternih (dotik, zvok) [3, 4]. Ker gre v teh sistemih za hitro sprožitev električnega signala (manj kot 1 ms zamika), so ti procesi prehitri za signalizacijo s kemičnimi intermediati, kljub temu pa natančni mehanizmi aktivacije v večini primerov niso znani [3].

EVOLUCIJA

Mehansko-občutljivi ionski kanalčki so se razvili že zelo zgodaj, najverjetneje so se v preprosti obliki pojavili že v najzgodnejših oblikah življenja. Prvi mehansko-odvisni ionski kanalčki so imeli le eno vlogo, zaščito celic pred osmotskim šokom. Ta vloga je v bakterijah in arhejah, kot tudi v nekaterih rastlinah in kvasovkah, še vedno ohranjena in omogoča preživetje v zahtevnih pogojih, na primer pri visokih temperaturah in slanosti [2, 7]. V evkariontih je vloga mehansko-odvisnih ionskih kanalčkov bistveno kompleksnejša, primarno senzorična [4].

Podobni vlogi mehansko-odvisnih kanalčkov v bakterijah in arhejah botruje tudi podobna struktura, ki je prisotna tudi v nekaterih tipih posameznih pripadnikov evkariontske veje evolucijskega drevesa, predvsem rastlinah, a je odsotna pri živalih [2, 7, 8]. Glede na podobno strukturo lahko z relativno visoko gotovostjo trdimo o obstoju neke vrste skupnega prednika, vendar pa je to določevanje zaradi velike raznolikosti med seboj navidezno strukturno nepovezanih evkariontskih kanalčkov zapleteno [2, 4]. Kljub temu so vsaj bakterijski in arhejski kanalčki nedvoumno povezani, delijo si namreč mnogo strukturnih in mehanskih lastnosti: Vsi se aktivirajo na podlagi deformacije lipidnega dvosloja, vsi kažejo podobno odvisnost od pritiska in napetosti, vse inhibirajo gandolinjevi ioni ter aktivirajo

amfipatične molekule. Prav tako imajo relativno visoko stopnjo podobnosti v zaporedju (30-45 %) [2].

Nasprotno velja za evkariontske mehansko-občutljive kanalčke, ki so si med seboj zelo različni, tako po strukturi kot po funkciji [4]. Čeprav zadnje raziskave kažejo, da se tudi ti lahko aktivirajo po modelu deformacije lipidnega dvosloja, je za njihovo delovanje bistveno bolj pomemben prenos sile po citoskeletu in ekstracelularnem matriksu [2–4, 9].

Različne funkcije, strukture in načini delovanja različnih družin ionskih kanalčkov kažejo na visoko verjetnost, da so se te družine med sabo razvile neodvisno druga od druge [8]. Prisotnost vsaj ene družine mehansko-občutljivih ionskih kanalčkov v vseh domenah življenja kaže na njihov zgodnji razvoj in pomembnost, najverjetneje kot zaščito pred osmotskim tlakom, njihova raznolikost v vlogi in strukturi, še posebno v višjih organizmih, pa na raznovrstnost mehanskih dražljajev v našem okolju [2, 6, 8]. Glede na njihov zgodnji razvoj, in ohranjenost MscL-podobnim proteinov lahko sklepamo na to, da so se razvili že v skupnem predniku življenja, njihova odsotnost v višjih organizmih pa je najverjetneje posledica vse večje sposobnosti regulacije notranjega okolja teh organizmov [8]. Kasneje so se po potrebi razvile še druge družine mehansko-občutljivih ionskih kanalčkov, občutljive na dražljaje katerih prepoznavanje je bilo za višje organizme pomembno za preživetje, a v skupnem predniku ni predstavljalo evolucijske prednosti (zvok, dotik...). Za razvoj teh vrst kanalčkov je določevanje skupnega prednika bolj težavno, saj velikokrat homologija med njimi ni izrazita, preverjanje identificiranih tarč pa zahtevno zaradi težavnosti izražanja teh proteinov v zadostnih količinah in v okoljih, podobnih naravnemu, saj je za delovanje evkariontskih kanalčkov pogosto potrebna prisotnost drugih celičnih komponent [2, 3].

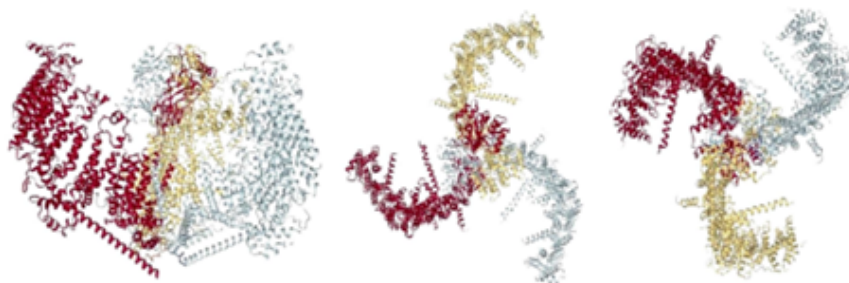
DELITEV

Mehansko-občutljivi ionski kanali se delijo v 4 naddružine: Piezo kanali, DEG/EnaC kanali, mehansko občutljivi kalijeve kanali in TRP kanali.

Piezo kanalčki

Piezo ionski kanalčki so veliki transmembranski proteini, ki omogočajo pretok pozitivno nabitih ionov (predvsem Ca^{2+} , Na^{+} in K^{+}) skozi celično membrano kot odgovor na mehanske dražljaje, kot so raztezanje, pritisk ali tok tekočine. Odkriti so bili relativno pozno, šele leta 2010, in predstavljajo temeljno komponento celične mehanotransdukcije. Prisotni so izključno pri evkariontih, pri čemer pri vretenčarjih ločimo dve izoformi, Piezo1 in Piezo2, medtem ko imajo nevretenčarji npr. vinska mušica (*Drosophila melanogaster*) le en Piezo homolog. Oba človeška Piezo proteina sta izredno velika, sestavljena iz približno 2500 aminokislin in več kot 30 helikalnih transmembranskih regij, zaradi česar tvorita enega najkompleksnejših ionskih kanalov v celični membrani [10, 11].

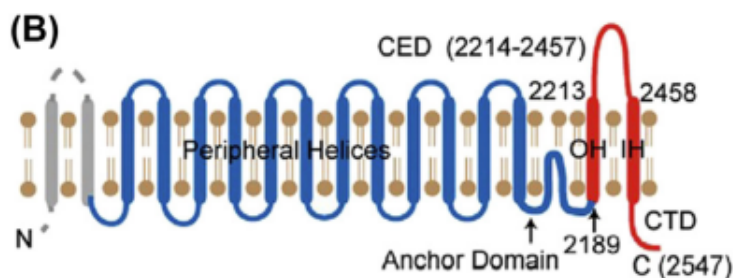
Struktura



Slika 2: Določena struktura homotrimeričnega proteina Piezo1, ki tvori Piezo1 kanalček [12].

Strukturno Piezo kanal deluje kot homotrimer, pri čemer se trije identični Piezo protomeri zložijo v tridimenzionalno obliko, ki spominja na propeler (slika 2).

Prevodna pora ionskega kanala naj bi nastanala na stiku zadnjih dveh transmembranskih regij vsake podenote, označenih kot OH (outer helix) in IH (inner helix). Notranja helikalna regija (IH) vsake podenote prispeva aminokislinske ostanke,



Slika 3: Topologija in domene proteina Piezo1 [13].

ki obdajajo sam kanal in s tem določajo selektivnost ter prevodnost ionov (slika 3). Pomembna lastnost proteinov Piezo je njihova modularna mehanosenzorična domena, ki vključuje več funkcionalnih poddomen, kot so sidro (angl. *anchor*), nosilec (angl. *beam*), rezilo (angl. *blade*) in periferni heliksistruktur sta ključni za prevodnost, regulacijo in odzivnost Piezo kanalov na različne vrste mehanskih dražljajev [12, 13].

Mehanizem delovanja

Mehanizem aktivacije ni popolnoma znan, a verjetno se vsaj Piezo1 ne zanaša na mehanski signal s strani citoskeleta, kar pomeni, da je glavni signal za spremembo konformacije sprememba lastnosti membrane. Sprememba ukrivljenosti membrane ali njeno stanjšanje lahko povzroči neujemanje debelin hidrofobnih regij membrane ob proteinu in hidrofobnih regij proteina, kar lahko povzroči konformacijsko spremembo Piezo proteinov in posledično



Slika 4: Piezo1 kanalček, ki ukrivi membrano; zgornja stran slike predstavlja zunanost celice [10].

odprtje kanalčka (Slika 4) [13, 14]. Kanalček lokalno ukrivi membrano v svoji okolici in s tem ustvari vboklino v celični membrani. Trenutna hipoteza odpiranja kanalčkov Piezo pravi, da se ob mehanskem pritisku ta vboklina izravna, kar spremeni konformacijo proteinov do te mere, da se odpre centralna pora. Pri tem

morda pomaga tudi mehanizem, ki temelji na principu vzvoda in vodi konformacijsko spremembo ob fizičnem raztežku membrane, a ta mehanizem še ni dovolj dobro raziskan [10].

Piezo1 se aktivira ob veliko različnih fizičnih dražljajih; aktivira se tako ob raztežku kot ob skrčku membrane in se zelo aktivno odzove na veliko različnih načinov mehanskega draženja membrane ter ima poleg tega zelo nizek vzdražni prag v primerjavi s prokariontskimi mehansko odvisnimi kanalčki. Prav tako lahko kanalček aktivirajo določene kemijske spojine, kot je Yoda1, a ni jasno ali je podobna aktivacija prisotna tudi v bioloških sistemih. Piezo2 je kljub podobni strukturi nekoliko bolj selektiven za tip dražljaja. Morda ima Piezo2 funkcijo zaznavanja bolj specifičnih mehanskih dražljajev, medtem ko je Piezo1 bolj splošen multimodalni senzor za mehanske signale [14].

Izražanje in vloga

Piezo1 se bolj pogosto nahaja v celicah, ki primarno niso namenjene senzoriki, so pa izpostavljene razlikam v tlaku tekočin v svojem okolju, kot so eritrociti ali jukstaklomerulne celice v ledvicah. Njegovo prisotnost so dokazali še v koži, pljučih, endoteliju in nekaterih nevronih. V eritrocitih in celicah v steni žil sodeluje pri zaznavanju volumna celic in osmotskega pritiska nanje, sodeluje pri zaznavanju mehanskih lastnosti substrata rastočih nevronov in s tem vpliva na njihove medcelične interakcije in ima vlogo pri mobilnosti celic, kjer je informacija o mehanskih lastnostih okolice celice pomembna. Piezo1 sodeluje tudi pri diferenciaciji živčnih celic, transportu kisika v alveolah, zaznavanju pretoka urina iz ledvic [14–16].

Piezo2 je za razliko od Piezo1 pogosto prisoten v celicah senzoričnih tkiv kot so Merklve celice, celice senzornih nevronov trivejnega živca in dorzalnih ganglijskih korenin, kjer je ključen za propiocepcijo, saj sodeluje pri prepoznavanju lahkega dotika in škodljivih dražljajev na ravni primarnih aferentnih in somatosenzoričnih komponent mehanoreceptorjev. V manjši meri pa se nahaja tudi v debelem črevesju in tudi pljučih [13, 17].

Patologija

Mutacije v genih, ki kodirajo mehansko občutljive kationske kanale Piezo1 in Piezo2, so odgovorne za številne dedne bolezni.

Mutacije, ki povzročijo izgubo funkcije (angl. *loss-of-function mutation*) v človeškem genu Piezo1, povzročajo avtosomno recesivno prirojeno limfno displazijo, pri čemer pride do motenj v limfangiogenezi (nastanku limfnih žil) in posledično do nezadostne drenaže tkivne tekočine, kar se kaže kot limfedem. V hujših primerih se motnja izrazi že intrauterino kot neimunski hidrops fetalis, stanje, pri katerem pride do generaliziranega nabiranja tekočine v plodu [17, 18].

Mutacije, ki povzročijo pridobitev funkcije (angl. *gain-of-function mutation*) v genu Piezo1, povzročajo trajno povečano aktivnost kanalčka, kar vodi do nenadzorovanega pretoka ionov skozi membrano eritrocitov. To povzroči dehidracijo eritrocitov in razvoj dedne kserocitoze, redke oblike avtosomne dominantne hemolitične anemije [19, 20].

Mutacije, ki povzročijo izgubo funkcije v genu Piezo2, povzročijo moteno mehanosenzacijo v propioceptivnih nevronih, mišicah in sklepih, kar vodi v prizadet razvoj in delovanje motoričnega sistema. Posledično pride do hude propioceptivne disfunkcije, ki se klinično kaže kot perinatalna dihalna stiska zaradi slabše kontrole dihalnih mišic, progresivna mišična atrofija, artrogripoza zaradi abnormalnega razvoja sklepov ter skolioza kot posledica neravnovesja mišičnih sil v aksialnem skeletu [21].

Mutacije, ki povzročijo pridobitev funkcije v genu Piezo2, so povezane z nevromišičnimi sindromi, kot so distalna artrogripoza tipa 5 (DA5), Gordonov sindrom in Marden-Walkerjev sindrom. Te mutacije povečajo občutljivost kanala na mehanske dražljaje, kar vodi do motene senzorne povratne informacije iz mišic in sklepov. Posledično se že med razvojem pojavijo kontrakturi velikih sklepov, obrazne dismorfije ter motnje gibanja in ravnotežja. Pri bolnikih so pogosto prisotne tudi senzorne motnje, kot sta zmanjšano zaznavanje vibracij in slabša prostorska orientacija telesa (propriocepcija) [22].

DEG/ENaC kanalčki

Skupna točka zaznavanju tipa, koordinacije, gametogeneze in zaznavanja bolečine je regulacija teh mehanizmov s strani članov naddružine DEGenerin/Epitelijskih natrijevih kanalčkov (DEG/ENaC). Gre za kanalčke, ki so prisotni v različnih tkivih, kot so mišično, nevronske in epitelijske, hkrati pa so prisotni pri različnih organizmih, kot so nematode, polži, muhe in tudi vretenčarji [23].

Za razliko od drugih kanalov, ki so se pojavili v zgodnji evoluciji, so DEG/ENaC geni prisotni le pri živalih z razvitimi specializiranimi organi za reprodukcijo, prebavo in koordinacijo. Med posameznimi geni znotraj te družine je prisotna visoka funkcionalna heterogenost, kar ni značilno za ostale družine genov ionskih kanalčkov. Kanalčki so lahko stalno aktivni, mehansko aktivirani ali pa se aktivirajo z vezavo peptidov (FaNaC) ali protonov (ASIC) [24].

Razdelitev

ENaC

ENaC kanalčki se nahajajo na apikalni membrani polariziranih epitelijskih celic in sodelujejo pri prenosu Na^+ preko epitelijskega tkiva. Za razliko od drugih Na-selektivnih kanalčkov, ki sodelujejo pri nastanku električnih signalov, je osnovna funkcija ENaC v epitelijskih celicah transcelularni prenos natrijevih ionov. Ta vloga omogoča nastanek gonilne sile za sekrecijo K^+ v lumen tubulov v distalnem nefronu ledvic. V epiteliju pljuč je aktivna absorpcija Na^+ pomembna za ohranitev sestave tekočine na dihalni površini. ENaC zaznamo tudi v žlezah slinavkah [24].

ASIC

Proteinski kanalčki, ki zaznavajo kislino (angl. Acid-Sensing Ion Channels, ASIC) so kationski kanalčki, ki se nahajajo v živčnem sistemu in večjih tipih epitelijskih in imunskih celic. Gre za ionske kanalčke odvisne od protona, ki so večinoma prepustni za Na^+ , v manjši meri pa tudi za Ca^{2+} in K^+ . Posredujejo pri prehodnem ali v dvofaznem (prehodnem in

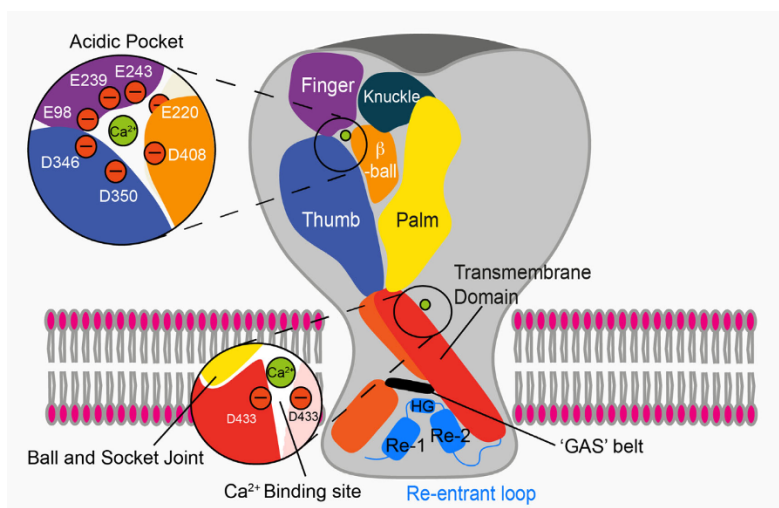
trajnem) prehodu ionov kot odziv na zunanje zakisanje. V koži se izražajo v prostih živčnih končičih nociceptorjev in drugih kožnih živcev, ki se nadaljujejo do specializiranih mehaničnih receptorjev (npr. Meissnerjeva telesa, Ruffinijeva telesa...). V kardiovaskularnem sistemu se izražajo v srčnih senzoričnih živcih in baroreceptorjih [25].

Degenerini

Obsežne genetske študije *C. elegans* in njenega mehanosenzoričnega vedenja so privedle do identifikacije degenerinov, ki imajo ključno vlogo pri občutenju dotika in proprioceptiji. Več o le-teh sledi v podpoglavju vloga in izražanje [24].

Struktura

Struktura članov družine DEG/ENaC temelji na x-ray strukturi homomernega ASIC kanalka iz kokoši, v zadnjih letih pa so uspeli strukturo prikazati s krio-elektronsko mikroskopijo na skrajšanem človeškem ENaC, izraženem kot $\alpha\beta\gamma$ heteromer in na piščančjem ASIC1 – določitev teh dveh struktur je dodala velik vpogled v mehanizem delovanja. Oba vsebujeta



Slika 5: Struktura piščančjega ASIC1 [26].

veliko globularno ekstracelularno domeno z veliko poddomen in transmembransko domeno z dvema transmembranskima heliksoma in tvorita trimer s podobno organizacijo. Struktura ASIC1 je podobna roki, ki drži žogo, kjer posamezne komponente ekstracelularne domene tvorijo to strukturo. Ta struktura ustvari primarni kisli žepek (slika 5), ki je predvideno mesto za vezavo protona. Žepek je obdan z negativno nabitimi aminokislinskimi ostanki in pripomore k zapornim lastnostim kanalka. Obstajajo pa tudi druga možna vezavna mesta za proton. Ob raziskovanju ASIC1 kanalka so opazili tudi N-končno zanko za ponovni vhod (angl. *re-entrant loop*, slika) z visoko ohranjenim »His-Gly« (HG) motivom, ki oblikuje mesto za druga, nižja kanalska vrata, ki so sestavljena iz treh histidinov. HG motiv pa je v neposredni bližini drugega ohranjenega motiva z imenom »GAS« pas (angl. »GAS« belt), ki ga sestavljajo aminokislinski ostanki v zaporedju Gly-Ala-Ser. Oba motiva sta zelo ohranjena znotraj družine DEG/EnaC in naj bi bila vpletena v zaporno in ionsko selektivnost [26].

Vloga in izražanje

Od odkritja degenerinskih genov *mec-4* in *mec-10* se za razumevanje mehanske občutljivosti uporablja "črve". *C. elegans* se odzove na stimulse s spremembo vedenja, ki ga lahko preučujemo. Prevladujoči odziv na škodljiv mehanski stimulus je pobeg oz. hitra sprememba v smeri lokomocije. *C. elegans* pa prikazuje tudi druga mehanosenzorna vedenja, kot sta upočasnitev v prisotnosti hrane in modulacija propriocepcije lokomocije. *Mec-4* se izraža samo na nevronih, ki so občutljivi na dotik in je esencialen pri pobegu ob dotiku in mehansko induciranih tokovih, vendar ni potreben za odziv na grob dotik. MEC-4 tvori homotrimere ali 2:1 heterotrimere z MEC-10, medtem ko MEC-10 sam ne tvori funkcionalnih kanalčkov. MEC-10 se prav tako izraža v nevronih občutljivih na dotik in se aktivira tako ob grobem kot nežnem dotiku. Sodeluje pa pri multiplih procesih v dveh parih multifunkcionalnih nociceptorjev, ki se imenujeta FLP in PVD. V FLPjih sodeluje pri odzivu na dotik nosa in grob dotik glave. Pri PVDjih pa sodeluje z drugimi DEG/ENaC podenotama, DEL-1 in UNC-8 v propriocepciji. Glede na razred nevronov lahko torej različni DEG/ENaC kanalčki igrajo različne vloge z detekcijo različnih mehanskih stimulusov in iniciacijo različnih učinkov na nadaljnji signalni poti [26].

Identificirali so tudi različne druge komponentne mehanosenzoričnega aparata, med njimi tudi mikrotubularne podenote in komponentne zunajceličnega matriksa, ki so potrebne za lokalizacijo MEC-4 in mehanoreceptorske tokove. Atraktiven model je, da je kanalček "privezan" med zunajcelični matriks in mikrotubule, kar potem deluje kot zaporna vzmet [26].

Sesalčki ENaC so izraženi v različnih tkivih. Igrajo esencialno vlogo pri kontroliranju Na^+ reabsorpcije v ledvicah in v arterijah, kjer se odzivajo na laminarno strižo silo. To lastnost si delijo predstavniki ENaC, ki nimajo tipične $\alpha\beta\gamma$ zgradbe. ENaC tvorijo interakcije tako z aktinom, kot tudi z aktin-vezavnimi proteini. Aktin igra pomembno vlogo pri transportu ENaC, regulira njegovo lokalizacijo in delovanje na apikalni membrani, torej regulira tudi Na^+ absorpcijo. N-glikozilacija ENaC igra tudi pomembno vlogo pri izražanju na površini, saj sta dva glikozilirana asparagina pomembna za zaznavanje sile. ENaC in MEC-4 sta podvržena podobnim procesom regulacije in sicer tako, da se ju odstrani iz celične površine, čemur sledi ubiquitinacija z E3 ubiquitin ligazo [26].

Patologija

Funkcionalni pomen ENaC v celicah dihalne poti se kaže pri dveh boleznih. Pri večsistemskem psevdohipoaldosteronizmu izguba funkcije ENaC vodi do povečane količine površinske tekočine na dihalni poti, pri cistični fibrozi pa se kaže povečana aktivnost ENaC, kar prispeva k drastičnemu pomanjšanju količine tekočine na površini dihalne poti. Zaradi tega je zmanjšana zmožnost odstranjevanja tujkov, kot so delci prahu, mikrobi in virusi, kar prispeva h kroničnim okužbam dihal, kar je tipično za cistično fibrozo [27].

Predstavniki ASIC so zelo pomembni v možganskem tkivu. Trenutno vemo, da aktivacija teh kanalčkov lahko povzroči poškodbe nevronov med možgansko ishemijo, saj povečajo

koncentracijo Ca^{2+} ionov v celicah, kar povzroči aktivacijo citotoksičnih kaskad. Na podoben način vplivajo ASIC kanalčki tudi pri multipli sklerozi, kjer povzročajo degeneracijo aksonov. Napake v ASIC proteinih lahko privedejo tudi do več epileptičnih napadov, saj so ASIC sicer odgovorni za zmanjšanje le-teh (ob napadu se pH zniža in acidoza prekine epileptično aktivnost) [25].

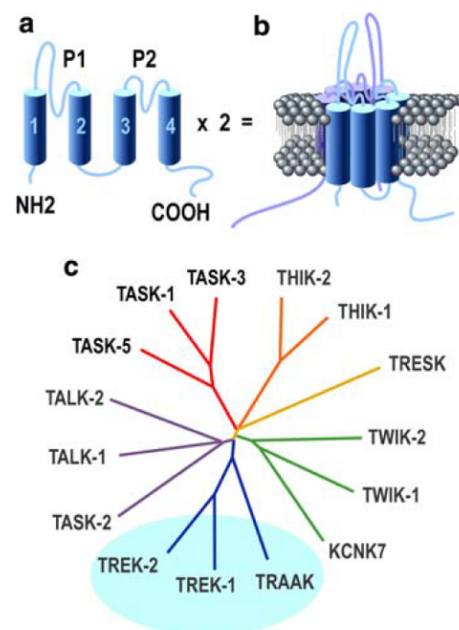
Mehansko občutljivi kalijevi kanalčki

Med kalijeve mehansko občutljive kanalčke uvrščamo tri kanalčke iz skupine kalijevih dvoporotvornih kanalčkov (K2P), in sicer TREK-1, TREK-2 in TRAAK, ki predstavljajo podskupino ti. TREK kanalčkov (slika 6C) in prevajajo kalijeve ione izven celice. Za razliko od drugih mehansko občutljivih kanalčkov, kot so npr. Piezo1, ki se odzivajo predvsem na mehanske dražljaje, proteini TREK zaznavajo širok nabor signalov. Aktivirajo jih toplota, znotrajcelična acidoza, depolarizacija, lipidi, hlapni splošni anestetiki in polinasičene maščobne kisline PUFA, zavirajo pa jih PKA in PKC fosforilacijske poti. Ti dražljaji tudi medsebojno vplivajo en na drugega, npr. če je kanalček že aktiviran preko drugega dražljaja, bo zmanjšana občutljivost na mehanski dražljaj (tj. manjši učinek), medtem ko če bodo ostali dražljaji šibkejši, bo mehanski dražljaj dosegel večji učinek; npr. lažje odpiranje kanalčka [3, 28].

Za mehansko aktivacijo kanalčkov TREK zadostuje že samo pozitiven ali negativen tlak na membrano, se pa odzivajo na vse oblike mehanske stimulacije. Aktivira jih mehanska sila preko direktne interakcije membrane s kanalčkom, zato delujejo po mehanizmu sile iz membrane. To glavno interakcijo pa spremljajo modulatorski učinki ekstra- in intracelularnih proteinov in druge signalne poti. Z metodami vpete membrane (angl. *patch membrane*) so pokazali, da imajo kanalčki TREK širok razpon aktivacije v odziv na raztezanje membrane in relativno nizek prag aktivacije (približno 0,5 – 4 mN/m) [29].

Struktura

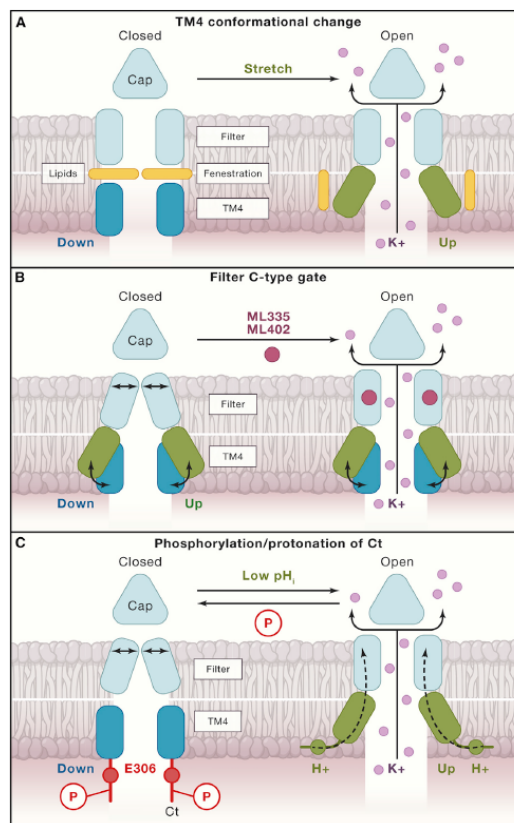
Kanalčki TREK so sestavljeni iz hetero-/homodimernih podenot, pri čemer vsako podenoto sestavljajo štirje transmembranski segmenti TM, znotrajcelična N-končna in C-končna domena ter dve porotvorni zanki P1 in P2 (slika 6 A,B). Na zunajcelični strani kanalčka, nad poro, podaljšana zanka (med TM1 in TM2) tvori zunajcelično kapico (angl. *extracellular cap*). Taka topologija (4 TM/2P) je edinstvena za dvoporotvorne kalijeve kanalčke, saj je za druge skupine kalijevih kanalčkov značilna struktura ene domene P na eno podenoto [30]. Podenote se sestavijo bilateralno simetrično tako, da zanki P1 in P2 zanki tvorita K⁺ selektivno poro, pri čemer sta enaki zanki diagonalno nasprotno usmerjeni preko centralne pore. Selektivnostna pora oz. filter je ključen strukturni element, značilen za kalijeve kanalčke, ki zagotovi, da se izključno K⁺ prenese čez membrano. To omogoča visoko ohranjena selektivna sekvenca TVGYG, katere karbonilne skupine aminokislin tvorijo štiri vezavna mesta, ki popolno vežejo dehidriran ion K⁺ [31, 32]. V strukturi kanalčka je ključna regulatorna C-končna regija, na katero delujejo fosfolipidi, regulatorni proteini in fosforilacija/protonacija. Ob deleciji te regije kanalček izgubi mehansko občutljivost, vendar mehanizmi regulacije C- končne regije še niso dobro poznani [33, 34].



Slika 6: Topologija kanalčkov TREK (a,b) in razdelitev skupine kalijevih dvoporotvornih kanalčkov (c) (Dedman, 2009)

Mehanizem delovanja

Obstaja več predlaganih modelov delovanja kanalčkov (slika 7), saj mehanizem delovanja še ni povsem razjasnjen. Trenutni konsenz je, da sta za odpiranje in zapiranje kanalčka ključni dve regiji; konformacijsko fleksibilen heliks TM4 in selektivnostni filter. TM4 se namreč lahko nahaja v dveh konformacijah v strukturi kanalčka, in sicer usmerjen “navzgor” (proti zunanosti celice) ali “navzdol”. V konformaciji TM4 heliksa “navzdol” se preko lateralnih odprtin kanalčkov pozicionirajo acil lipidne verige in sterično blokirajo pretok ionov. Membranska tenzija sproži konformacijsko spremembo TM4 v pozicijo navzgor, s čimer se lateralne odprtine zaprejo, onemogočijo dostop lipidom in steče pretok K^+ izven celice [33, 34]. Vendar so novejšje raziskave pokazale, da je TREK-2 kanalček lahko aktiven v obeh konformacijah, kar izpodbija ta model delovanja in kaže, da je mehanizem delovanja uravnavan na nivoju selektivnostnega filtra [29], kar imenujemo mehanizem odpiranja tipa C (angl. *c-type gating*), pri čemer je odpiranje/zapiranje kanalčka posledica konformacijskih sprememb samega selektivnostnega filtra. TREK-1 C-končna domena pa ima pri tem regulatorno vlogo in deluje kot prenašalec modulatornih signalov do aktivacijskih vrat tipa C [28, 35].



Slika 7: Modeli delovanja TREK kanalčkov. a) konformacijska sprememba TM4, b) mehanizem odpiranja tipa C, c) regulacija odpiranja kanalčka preko C-končne regije [34]

Izražanje in vloga

Sprva so odkrili, da se ti kanalčki izražajo v centralnem in perifernem živčevju, predvsem v senzoričnih dorzalnih koreninskih ganglijah, kjer naj bi imeli vlogo pri zaznavanju toplote in mehanskih stimulusov [36]. Pri miših, kjer so geni za te kanalčke deletirani, opazimo večjo občutljivost na mehanske dražljaje. Odpiranje teh kanalčkov povzroči hiperpolarizacijo celic in zmanjša proženje akcijskega potenciala, s čimer vzdržujejo mirovni membranski potencial. To deluje v nasprotju z drugimi mehansko občutljivimi kanalčki, kot so Piezo1, ki v celico spuščajo katione in povzročajo depolarizacijo in s tem proženje akcijskih potencialov, zato sklepajo, da TREK kanalčki delujejo kot protiutež učinku kationskih kanalčkov, kar pomaga ohranjati ravno pravo občutljivost na mehanski stres. Izven živčnega sistema so prisotni v mnogih tkivih, v gladkomišičnih celicah notranjih votlih organov preprečijo neželene kontrakcije tako, da hiperpolarizirajo in s tem stabilizirajo membrano, v jetrnih celicah ščitijo

pred poškodbami mehanskega stresa in naj bi imeli tudi potencialno mehansko vlogo v žilnem sistemu. Dosedanji izsledki nakazujejo na splošno zaščitno vlogo teh kanalčkov, zato so postali kandidati za terapevtske tarče [28].

Patologija

Vedno več študij kaže na pomembno vlogo TREK kanalčkov v številnih (pato)fizioloških procesih, a je majhen delež takih, ki bi kazale na neposredno vlogo mehanske aktivacije teh kanalčkov, zato je to področje še zmeraj predmet diskusije [28]. Največ izsledkov je iz študij na miših z izbitimi geni (angl. *gene knockout*). Miši, pri katerih so deletirali gene za zapis TREK-1 so bolj občutljive na ishemijo, epileptične napade in na bolečino, kar kaže na nevroprotektivno in protibolečinsko vlogo. Povečanje aktivnosti kanalov TREK v senzoričnih nevronih naj bi preprečilo depolarizacijo, ki jo ob bolečinskih dražljajih povzročajo neselektivni kationski kanali, in s tem utišalo bolečino. Zaradi tega v zadnjih letih veliko raziskujejo na področju odkrivanja agonistov teh kanalčkov [37]. Miši z deletiranimi geni za TREK-1 kažejo tudi večjo učinkovitost nevrottransmicije serotonina in večjo odpornost na depresijo, zato se že razvijajo antidepresivi, ki delujejo inhibitorno na ta kanalček. Pred nekaj leti so tudi odkrili, da drugačnosmiselne mutacije (angl. *missense*) v TM3/4 kanalčka TRAAK povzročijo zaprtje lateralnih odprtin kanalčka in oslabele občutljivost na mehanske dražljaje, kar se manifestira kot nevrorazvojni sindrom, za katerega je značilna hipertrihoza (prekomerna poraščenost), epilepsija in intelektualna zaostalost [29, 38, 39].

TRP kanalčki

Kanalčki prehodnega receptorskega potenciala (angl. *transient receptor potential*) oziroma TRP kanalčki so multimodalni ionski kanalčki, ki delujejo kot senzorji za celične in okoljske signale. Med drugim jih aktivirajo okoljski stresni dejavniki, kot so poškodbe tkiva, spremembe v temperaturi, pH in osmolarnosti, hlapljive spojine, citokini in rastlinske spojine [40, 41].

Odkritje teh kanalčkov sega v 60. leta 20. stoletja, ko so v *Drosophili melanogaster* našli mutanto, ki je kazala prehodni odziv na daljšo izpostavitve svetlobi. Gen *trp* so kasneje klonirali in ugotovili, da kodira kalcijev ionski kanalček, ki ga aktivira svetloba [42].

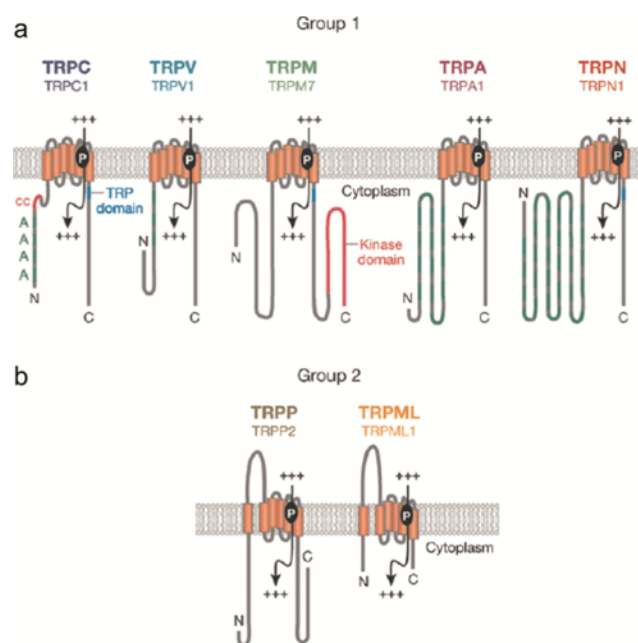
Poznamo 28 različnih genov za TRP kanalčke, ki jih lahko glede na homologijo aminokislinskega zaporedja proteinov in topološke značilnosti razdelimo v 7 poddružin: TRPA – ankirinski (angl. *ankyrin*), TRPC – kanonični (angl. *canonical*), TRPM – melastatinski (angl. *melastatin*), TRPML – mukolipinski (angl. *mucolipin*), TRPN (*no-mechano-potential*, NOMP), TRPP – policistinski (angl. *polycystin*) in TRPV – vaniloidni (angl. *vanilloid*). Teh 7 poddružin naprej uvrščamo še v dve skupini, in sicer skupino 1 (TRPC, TRPV, TRPM, TRPN in TRPA) ter skupino 2 (TRPP in TRPML). Dodatno poznamo

še poddružino TRPY, ki vključuje TRP kanalčke iz kvasovk (*TrpYI*), ki so daljno sorodni skupinama sesalskih kanalčkov [40].

Večina TRP kanalčkov se nahaja na plazemski membrani, vendar nekateri svojo vlogo opravljajo tudi na znotrajceličnih membranah. Taki kanalčki sodelujejo pri regulaciji endolizosomalnega sistema [43].

Struktura

Kanalčkom iz obeh skupin je skupno, da vsebujejo 6 transmembranskih vijačnic (Slika 8) in so prepuštni za katione [40].



Slika 8: Struktura domen kanalčkov iz naddružine TRP – skupina 1 (a) in skupina 2 (b). Pomen oznak: ankirinske ponovitve (A), domena ovite vijačnice (cc), protein kinazna domena (samo TRPM6/7), pora, ki prepušča katione (p), transmembranska (TM) domena, prevodno za katione (+++), TRP domena (samo TRPC in TRPM) [41].

vezavna mesta za kalmodulin, domene za interakcijo z lipidi, EF-dlan (angl. *EF hand*) in fosforilacijska mesta [40, 41, 44].

Kanalčki iz druge skupine (TRPP in TRPML) imajo visoko homologijo zaporedja v transmembranskih strukturnih domenah in so le daljno sorodni skupini 1. Najbolj očitna razlika med skupinama je ogromna zunajcelična domena med transmembranskima vijačnicama S1 in S2 pri skupini 2 [40].

Funkcionalno obliko pri večini TRP kanalčkov predstavlja homotetramer, opisali so tudi že heterotetramere (predvsem med TRPC kanalčki), a se ne ve, če se ti tvorijo tudi v celici.

TRPA, TRPV in TRPC kanalčki vsebujejo ankirinske ponovitve v svojih znotrajceličnih N-končnih strukturnih domenah. Število teh ponovitev je zelo variabilno, vendar imajo verjetno vlogo pri tetramerizaciji in pri interakcijah kanalčka z ligandi oziroma drugimi proteini. TRPC in TRPM vsebujejo v svoji C-končni domeni blizu transmembranskega segmenta s prolini bogato t.i. 'TRP strukturno domeno'. V nekaterih primerih ima lahko znotrajcelični C-konec encimsko aktivnost, kot je hidrolazna domena v TRPM2 oziroma kinazna domena pri TRPM6 in 7, ki je vpletena v regulacijo funkcije teh dveh kanalčkov. Domene in motivi, ki lahko vplivajo na funkcijo so zelo variabilni tudi med kanalčki iz iste poddružine. Med take domene štejemo ovito vijačnico (angl. *coiled coils*),

Vsaka od 4 podenot, ki sestavljajo kanalček, vsebuje 6 transmembranskih domen, pri čemer kratke hidrofobne regije med transmembranskima domenama S5 in S6 tvorijo kation-prepustno poro [40, 44, 45].

Citoplazemski konec vijačnice S6 oblikuje t.i. 'spodnja vrata' (angl. *lower gate*), ki se odprejo in zaprejo ter tako regulirajo vstop kationa v kanalček. Domene S1-S4 so tudi vključene v regulacijo zapiranja oziroma odpiranja vrat, saj lahko zaprejo poro kot odziv na vezavo liganda. Vsi elementi razen regije S5-S6 sodelujejo pri povezovanju podenot ter delujejo kot linker za elemente, ki nadzorujejo zapiranje kanalčka [40, 45].

TRP kanalčki so načeloma neselektivni, med izjeme spadajo TRPM4 in 5, ki sta selektivna za monovalentne katione, ter TRPV5 in 6, ki sta selektivna za Ca^{2+} [45].

Mehanizem delovanja

Družina kanalčkov TRP vsebuje kanalčke z raznolikimi mehanizmi delovanja, mednje sodijo vezava liganda, spremembe v temperaturi in napetosti ter tudi kovalentne modifikacije nukleofilnih aminokislinskih ostankov. Kanalčki se lahko aktivirajo tudi direktno z različnimi mehanskimi in osmotskimi dražljaji, nekateri pa so lahko aktivirani konstitutivno. Aktivirani kanalčki povzročijo depolarizacijo celične membrane, kar povzroči aktivacijo napetostno-odvisnih ionskih kanalčkov, to pa povzroči spremembo znotrajcelične koncentracije Ca^{2+} ionov. Sodelujejo pri regulaciji transceličnega transporta ionov, kot sta Ca^{2+} in Mg^{2+} , poleg tega pa so pomembni pri funkciji celičnih organelov [40, 46].

Aktivnost TRP kanalčkov je regulirana z več različnimi mehanizmi. Na splošno ta proces vključuje posttranskripcijske modifikacije, mehanizme, povezane z GPCR, (de)fosforilacijo in ubikvitinacijo [44].

Veliko TRP kanalčkov je intrinzično odvisnih od *napetosti membrane*. Od napetosti odvisna aktivacija TRP kanalčkov je povezana tudi z drugimi sprožilci, kot so prisotnost ligandov ali spremembe v temperaturi, ki lahko spremenijo prag aktivacije za več 100 milivoltov. Pri tem so verjetno vpleteni pozitivno nabiti argininski in lizinski ostanki v transmembranski S4 in v predelu med S4 in S5. Raziskave kažejo na vpliv *membranskih fosfolipidov* na aktivnost TRP kanalčkov. Veliko se jih odziva na fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat (PIP_2). Za TRPM8 in TRPM5 je bil predlagan mehanizem delovanja v povezavi s PIP_2 . Povečana znotrajcelična koncentracija Ca^{2+} ionov povzroči aktivacijo fosfolipaze C (PLC), kar zmanjša količino PIP_2 in delno inaktivira kanalček. To se zgodi tudi zaradi desenzitizacije kanalčkov na njune ligande – mentol za TRPM8 in Ca^{2+} pri TRPM5. Aktivacija PLC povzroči tudi aktivacijo protein kinaze C (PKC). Od te kinaze odvisna *fosforilacija* lahko povzroči direktno aktivacijo kanalčka, lahko pa pomeni samo senzitizacijo kanalčka za druge dražljaje. Na primer, fosforilacija TRPV1 senzitizira le-tega na toploto in kapsaicin. V nekaterih primerih pa PKC zmanjša aktivnost, pri TRPM8 na primer povzroči defosforilacijo in s tem kanalček inaktivira. Večina TRP kanalčkov je moduliranih tako s strani eksogenih kot tudi endogenih *ligandov*.

Kanalčki, ki so odvisni od temperature, so večinoma tarče za spojine, ki prihajajo iz rastlin. Primer je TRPV1, ki ga aktivira vezava strukturno nesorodnih rastlinskih molekul kapsaicina, resiniferotoksina, piperina in kafrovca. TRPM8, ki je občutljiv na mraz, aktivirata tudi mentol in evkaliptol [44].

Izražanje in vloga

TRP kanalčki se izražajo v skoraj vseh tipih celic – tako v vzdražnem in nevzdražnem tkivu. Nahajajo se na vseh celičnih membranah, razen na jedrni membrani in na mitohondrijih. Večina jih je lokalizirana na plazemski membrani, kjer imajo ključno vlogo pri vstopu oziroma transceličnem transportu Ca^{2+} , Mg^{2+} in nekaterih drugih kovinskih ionov. Vse to je pomembno za več fizioloških procesov, kot so senzorne (feromonsko signaliziranje, okus, nocicepcija in občutenje temperature) in homeostatske funkcije (osmoregulacija in reabsorpcija Ca^{2+} in Mg^{2+}). Pomembni so tudi pri drugih funkcijah, kot sta kontrakcija mišic in vasomotorična kontrola [44].

Funkcije TRP kanalčkov na specifičnih lokacijah so pogosto modulirane s pomožnimi proteini ali z oblikovanjem signalizacijskih kompleksov z različnimi signalizacijskimi proteini [44].

Patologija

TRP kanalčki so povezani z različnimi boleznimi in obolenji. Med drugim imajo okvare njihovega delovanja oziroma mutacije vlogo tudi pri razvoju in metastaziranju raka. V različnih tipih raka je spremenjeno izražanje TRPM7, katerega višje izražanje je v raku jajčnikov povezano z večjim epitelijsko-mezenhimskih prehodom, kar je začetni del metastaziranja. Ta isti kanalček je prav tako bolj prisoten pri raku mehurja, dojke in glioblastomu, kjer je povezan s celično proliferacijo, migracijo in invazijo. TRPV4 igra vlogo v več mehanizmih, povezanih z nastankom raka – proliferacija, apoptoza, angiogeneza, migracija in invazija. TRP kanalčki imajo vlogo tudi pri vnetjih in v povezavi z imunskim sistemom. Izražanje TRPA1 v nevtrofilcih so povezali z artritisom, vlogo ima verjetno tudi pri anafilaksi [43].

LITERATURA

- [1][1] J. Garcia-Anoveros, D. P. Corey: The molecules of mechanosensation. *Annu Rev Neurosci* **1997**, 20, 567–594.
- [2] B. Martinac, A. Kloda: Evolutionary origins of mechanosensitive ion channels. *Prog Biophys Mol Biol* **2003**, 82, 11–24.
- [3] J. Arnadóttir, M. Chalfie: Eukaryotic mechanosensitive channels. *Annu Rev Biophys* **2010**, 39, 111–137.
- [4] S. S. Ranade, R. Syeda, A. Patapoutian: Mechanically Activated Ion Channels. *Neuron* **2015**, 87, 1162–1179.
- [5] J. H. Naismith, I. R. Booth: Bacterial mechanosensitive channels--MscS: evolution's solution to creating sensitivity in function. *Annu Rev Biophys* **2012**, 41, 157–177.
- [6] I. R. Booth, S. Miller, A. Müller, L. Lehtovirta-Morley: The evolution of bacterial mechanosensitive channels. *Cell Calcium* **2015**, 57, 140–150.
- [7] A. Kloda, B. Martinac: Mechanosensitive channels in archaea. *Cell Biochem Biophys* **2001**, 34, 349–381.
- [8] J. M. Kefauver, A. B. Ward, A. Patapoutian: Discoveries in structure and physiology of mechanically activated ion channels | Nature. *Nature* **2020**, 587, 567–576.
- [9] A. Ghazi, C. Berrier, B. Ajouz, M. Besnard: Mechanosensitive ion channels and their mode of activation. *Biochimie* **1998**, 80, 357–362.
- [10] X.-Z. Fang, T. Zhou, J.-Q. Xu, Y.-X. Wang, M.-M. Sun, Y.-J. He, S.-W. Pan, W. Xiong, Z.-K. Peng, X.-H. Gao, idr.: Structure, kinetic properties and biological function of mechanosensitive Piezo channels. *Cell Biosci* **2021**, 11, 13.
- [11] X. Xu, S. Liu, H. Liu, K. Ru, Y. Jia, Z. Wu, S. Liang, Z. Khan, Z. Chen, A. Qian, idr.: Piezo Channels: Awesome Mechanosensitive Structures in Cellular Mechanotransduction and Their Role in Bone. *Int J Mol Sci* **2021**, 22, 6429.
- [12] *A New Hope in Spinal Degenerative Diseases: Piezo1 - Zhu - 2021 - BioMed Research International - Wiley Online Library*
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2021/6645193> (pridobljeno 16. maj 2025).
- [13] B. Coste, J. Mathur, M. Schmidt, T. J. Earley, S. Ranade, M. J. Petrus, A. E. Dubin, A. Patapoutian: Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science* **2010**, 330, 55–60.

- [14] J. Wu, A. H. Lewis, J. Grandl: Touch, Tension, and Transduction - The Function and Regulation of Piezo Ion Channels. *Trends Biochem Sci* **2017**, 42, 57–71.
- [15] P. A. Gottlieb, F. Sachs: Piezo1: properties of a cation selective mechanical channel. *Channels (Austin)* **2012**, 6, 214–219.
- [16] M. G. Dalghi, D. R. Clayton, W. G. Ruiz, M. M. Al-Bataineh, L. M. Satlin, T. R. Kleyman, W. A. Rieke, M. D. Carattino, G. Apodaca: Expression and distribution of PIEZO1 in the mouse urinary tract. *Am J Physiol Renal Physiol* **2019**, 317, F303–F321.
- [17] I. Andolfo, G. De Rosa, E. Errichiello, F. Manna, B. E. Rosato, A. Gambale, A. Vetro, V. Calcaterra, G. Pelizzo, L. De Franceschi, idr.: PIEZO1 Hypomorphic Variants in Congenital Lymphatic Dysplasia Cause Shape and Hydration Alterations of Red Blood Cells. *Front. Physiol.* **2019**, 10.
- [18] V. Lukacs, J. Mathur, R. Mao, P. Bayrak-Toydemir, M. Procter, S. M. Cahalan, H. J. Kim, M. Bandell, N. Longo, R. W. Day, idr.: Impaired PIEZO1 function in patients with a novel autosomal recessive congenital lymphatic dysplasia. *Nat Commun* **2015**, 6, 8329.
- [19] P. L. Moura, B. R. Hawley, J. G. G. Dobbe, G. J. Streekstra, M. A. E. Rab, P. Bianchi, R. van Wijk, A. M. Toye, T. J. Satchwell: PIEZO1 gain-of-function mutations delay reticulocyte maturation in hereditary xerocytosis. *Haematologica* **2020**, 105, e268–e271.
- [20] E. Glogowska, E. R. Schneider, Y. Maksimova, V. P. Schulz, K. Lezon-Geyda, J. Wu, K. Radhakrishnan, S. B. Keel, D. Mahoney, A. M. Freidmann, idr.: Novel mechanisms of PIEZO1 dysfunction in hereditary xerocytosis. *Blood* **2017**, 130, 1845–1856.
- [21] A. Delle Vedove, M. Storbeck, R. Heller, I. Hölker, M. Hebbbar, A. Shukla, O. Magnusson, S. Cirak, K. M. Girisha, M. O’Driscoll, idr.: Biallelic Loss of Proprioception-Related PIEZO2 Causes Muscular Atrophy with Perinatal Respiratory Distress, Arthrogryposis, and Scoliosis. *Am J Hum Genet* **2016**, 99, 1206–1216.
- [22] M. J. McMillin, A. E. Beck, J. X. Chong, K. M. Shively, K. J. Buckingham, H. I. S. Gildersleeve, M. I. Aracena, A. S. Aylsworth, P. Bitoun, J. C. Carey, idr.: Mutations in PIEZO2 cause Gordon syndrome, Marden-Walker syndrome, and distal arthrogryposis type 5. *Am J Hum Genet* **2014**, 94, 734–744.
- [23] I. Mano, M. Driscoll: DEG/ENaC channels: a touchy superfamily that watches its salt. *Bioessays* **1999**, 21, 568–578.
- [24] S. Kellenberger, L. Schild: Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure. *Physiol Rev* **2002**, 82, 735–767.
- [25] *Acid-sensing ion channels: dual function proteins for chemo-sensing and mechano-sensing | Journal of Biomedical Science | Full Text*

<https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-018-0448-y> (pridobljeno 16. maj 2025).

- [26] E. Kaulich, L. J. Grundy, W. R. Schafer, D. S. Walker: The diverse functions of the DEG/ENaC family: linking genetic and physiological insights. *J Physiol* **2023**, *601*, 1521–1542.
- [27] I. Hanukoglu, A. Hanukoglu: Epithelial sodium channel (ENaC) family: Phylogeny, structure-function, tissue distribution, and associated inherited diseases. *Gene* **2016**, *579*, 95–132.
- [28] M. Lengyel, P. Enyedi, G. Czirják: Negative Influence by the Force: Mechanically Induced Hyperpolarization via K2P Background Potassium Channels. *Int J Mol Sci* **2021**, *22*, 9062.
- [29] S. G. Brohawn: How ion channels sense mechanical force: insights from mechanosensitive K2P channels TRAAK, TREK1, and TREK2. *Ann N Y Acad Sci* **2015**, *1352*, 20–32.
- [30] P. Enyedi, G. Czirják: Molecular Background of Leak K⁺ Currents: Two-Pore Domain Potassium Channels. *Physiological Reviews* **2010**, *90*, 559–605.
- [31] J. Noël, G. Sandoz, F. Lesage: Molecular regulations governing TREK and TRAAK channel functions. *Channels (Austin)* **2011**, *5*, 402–409.
- [32] A. M. Natale, P. E. Deal, D. L. Minor: Structural Insights into the Mechanisms and Pharmacology of K2P Potassium Channels. *J Mol Biol* **2021**, *433*, 166995.
- [33] S. G. Brohawn, Z. Su, R. MacKinnon: Mechanosensitivity is mediated directly by the lipid membrane in TRAAK and TREK1 K⁺ channels. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2014**, *111*, 3614–3619.
- [34] D. Douguet, E. Honoré: Mammalian Mechanoelectrical Transduction: Structure and Function of Force-Gated Ion Channels. *Cell* **2019**, *179*, 340–354.
- [35] D. Vivier, K. Bennis, F. Lesage, S. Ducki: Perspectives on the Two-Pore Domain Potassium Channel TREK-1 (TWIK-Related K⁺ Channel 1). A Novel Therapeutic Target? *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 5149–5157.
- [36] A. Djillani, J. Mazella, C. Heurteaux, M. Borsotto: Role of TREK-1 in Health and Disease, Focus on the Central Nervous System. *Front Pharmacol* **2019**, *10*, 379.
- [37] P. Ávalos Prado, A.-A. Chassot, A. Landra-Willm, G. Sandoz: Regulation of two-pore-domain potassium TREK channels and their involvement in pain perception and migraine. *Neuroscience Letters* **2022**, *773*, 136494.

- [38] C. Heurteaux, G. Lucas, N. Guy, M. El Yacoubi, S. Thümmmler, X.-D. Peng, F. Noble, N. Blondeau, C. Widmann, M. Borsotto, idr.: Deletion of the background potassium channel TREK-1 results in a depression-resistant phenotype. *Nat Neurosci* **2006**, *9*, 1134–1141.
- [39] M. Borsotto, J. Veyssiere, H. Moha Ou Maati, C. Devader, J. Mazella, C. Heurteaux: Targeting two-pore domain K(+) channels TREK-1 and TASK-3 for the treatment of depression: a new therapeutic concept. *Br J Pharmacol* **2015**, *172*, 771–784.
- [40] M. Zhang, Y. Ma, X. Ye, N. Zhang, L. Pan, B. Wang: TRP (transient receptor potential) ion channel family: structures, biological functions and therapeutic interventions for diseases. *Sig Transduct Target Ther* **2023**, *8*, 261.
- [41] Z. Pan, H. Yang, P. S. Reinach: Transient receptor potential (TRP) gene superfamily encoding cation channels. *Hum Genomics* **2011**, *5*, 108.
- [42] J. Huang, X. Zhang, P. A. McNaughton: Modulation of temperature-sensitive TRP channels. *Seminars in Cell & Developmental Biology* **2006**, *17*, 638–645.
- [43] Á. Otero-Sobrino, P. Blanco-Carlón, M. Á. Navarro-Aguadero, M. Gallardo, J. Martínez-López, M. Velasco-Estévez: Mechanosensitive Ion Channels: Their Physiological Importance and Potential Key Role in Cancer. *IJMS* **2023**, *24*, 13710.
- [44] B. Nilius, G. Owsianik: The transient receptor potential family of ion channels. *Genome Biol* **2011**, *12*, 218.
- [45] D. E. Clapham: TRP channels as cellular sensors. *Nature* **2003**, *426*, 517–524.
- [46] I. S. Ambudkar, X. Liu, B. Paria: Transient Receptor Potential Channels. V *Encyclopedia of Biological Chemistry (Second Edition)*; Lennarz, W. J., Lane, M. D., Ur.; Academic Press: Waltham, 2013; str 412–417.