

# Przewodnictwo kanałów potasowych u chorych na astmę oskrzelową w spoczynku oraz pod wpływem stymulacji $\beta$ -adrenergicznej i teofiliny

## The conductivity of potassium ion channels in asthma patients at rest and after $\beta$ -adrenergic and theophylline stimulation

ANTONINA GAWLIK <sup>1/</sup>, MARYLA KRASNOWSKA <sup>1/</sup>, ANDRZEJ TEISSEYRE <sup>2/</sup>, WACŁAW KOPEĆ <sup>3/</sup>, SŁAWOMIR ZMONARSKI <sup>3/</sup>

<sup>1/</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii, ul. Traugutta 57/59, 50-417 Wrocław

<sup>2/</sup> Katedra i Zakład Biofizyki AM, ul. Chałubińskiego 10, 50-417 Wrocław

<sup>3/</sup> Katedra i Klinika Nefrologii AM, ul. Traugutta 57/59, 50-417 Wrocław

**Przesłanki:** Kanały jonowe, jako jedna ze struktur białkowych umożliwiających ruch jonów w poprzek błony, stanowią ważne ogniwo systemów sygnalizacyjnych komórki. Obecne w błonie komórkowej limfocyta T kanały potasowe napięciowo-zależne Kv1.3 biorą udział w procesach fizjologicznych komórki. Miarą ich aktywności jest przewodnictwo potasowe (gK) ulegające modyfikacji pod wpływem różnych czynników, np. chorób.

**Cel i metody:** W pracy oceniano całkowite przewodnictwo potasowe limfocytów T przy zastosowaniu techniki „patch-clamp” w konfiguracji „whole-cell”. Badania przeprowadzone zostały w grupach zdrowych (42 osoby) i chorych na astmę oskrzelową (72 osoby).

**Wyniki:** Wartości przewodnictwa potasowego osób chorych na astmę oskrzelową nie różniły się w sposób istotny statystycznie od tych, otrzymanych w grupie osób zdrowych. W doświadczeniu badano modulację aktywności kanałów Kv1.3 limfocytów T w toku pobudzenia receptora  $\beta$ -adrenergicznego (izoprenalina), jak również pod wpływem wprowadzonej do wnętrza komórki teofiliny.

**Wnioski:** Stwierdziliśmy, że w obu przypadkach wartości gK nie różnią się istotnie statystycznie od tych, uzyskanych w kontroli.

*Alergia Astma Immunologia, 2002, 8(2), 115-119*

**Słowa kluczowe:** astma, kanały potasowe, przewodnictwo

U podłoża astmy oskrzelowej leży przewlekły proces zapalny toczący się w drogach oddechowych, w którym szczególną rolę odgrywają limfocyty T (LT). W astmie są one w stanie aktywacji. Kanały jonowe są białkowymi strukturami błon komórkowych, które poprzez utrzymywanie stężeń jonów oraz regulację napięcia na błonie są ważnym ogniwem systemu sygnalizacyjnego komórki. Zmiany przewodności błony komórkowej dla określonych jonów są więc najbardziej pierwotną formą odpowiedzi komórki na określony bodziec.

**Background:** Ion channels, as the protein structures controlling ion exchange across cell membranes, constitute an important part of cellular signaling processes. The voltage operated potassium channels Kv1.3 within the membranes of lymphocyte T take part in physiological reactions in these cells. The measure of their activity is potassium conductivity (gK) that can be modified by various factors, including disease states.

**Aims and methods:** This study was designed to evaluate integrated potassium conductivity in lymphocytes T with the „patch-clamp” in a „whole-cell” type assay. The study included 42 healthy subjects and 72 asthmatic patients.

**Results:** The values of potassium conductivity did not significantly differ between the two groups. Further, the modulation of Kv channel activity was investigated in type T lymphocytes in the course of  $\beta$ -adrenergic stimulation with isoprenaline and with intracellularly introduced theophylline.

**Conclusions:** In both cases, the results of gK were not found to differ significantly from those of the controls.

*Alergia Astma Immunologia, 2002, 8(2), 115-119*

**Key words:** asthma, potassium channels, conductivity

Dominującym i najszerzej badanym typem kanałów jonowych w LT są kanały potasowe napięciowo-zależne Kv1.3. Udowodniono, że biorą one udział m. in. w utrzymaniu potencjału spoczynkowego komórki, a także w procesie aktywacji limfocyta [1,2,3,4].

W farmakoterapii astmy oskrzelowej stosuje się między innymi leki pobudzające receptory  $\beta$ -adrenergiczne, jak również inhibitory fosfodiesterazy. Docelowo leki obu tych grup podnoszą poziom wewnątrzkomórkowego cAMP, który jest tzw. wtórnym przekaźnikiem w wielu

szlakach sygnalizacyjnych komórki. W przypadku komórek mięśni gładkich dróg oddechowych pobudzenie receptora  $\beta$ -adrenergicznego (efekt bronchodilacyjny) związany jest z otwarciem kanałów potasowych zależnych od wapnia –  $K_{Ca-maxi}$  [5,6,7].

Badane LT zawierają również receptory  $\beta$ -adrenergiczne, stąd zamiar oceny czy  $\beta$ -mimetyki i teofilina modulują aktywność kanałów  $Kv1.3$  u pacjentów z astmą oskrzelową i porównania uzyskanych wyników z grupą kontrolną. Z praktycznego punktu widzenia ten rodzaj badań, rozszerzając naszą wiedzę o komórkowych systemach sygnalizacyjnych, pozwoli być może na jej terapeutyczne wykorzystanie.

Celem pracy było określenie spoczynkowego przewodnictwa (gK) LT oraz wpływu sympatykomimetyków i teofiliny na to przewodnictwo.

## PACJENCI I METODY

### Pacjenci

Badaniem objęto 114 osób, w wieku od 16 do 76 lat. Grupę kontrolną stanowiły 42 osoby, 20 kobiet i 22 mężczyzn, nie podające w wywiadzie chorób alergicznych u siebie ani członków rodziny. Średni wiek badanych w grupie kontrolnej wynosił 35,3 lat.

Grupa pacjentów z astmą oskrzelową liczyła 72 osoby – 39 kobiet i 33 mężczyzn; średni wiek – 44,3 lata. Grupa ta składała się z pacjentów chorych na astmę oskrzelową o różnej etiologii, czasie trwania choroby, ciężkości jej przebiegu, a także prowadzonej terapii.

### Metody

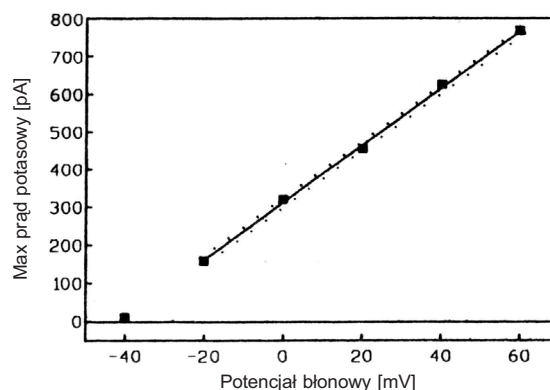
Do izolacji limfocytów T z krwi obwodowej posługiwano się zmodyfikowaną metodą standardową opisywaną w literaturze [8].

U wszystkich badanych przeprowadzono pomiar przewodnictwa potasowego (gK) w kilku komórkach limfocytarnych. W kolejnej części doświadczeń określano przewodnictwo potasowe w LT pochodzących od osób zdrowych i chorych na astmę, pobudzanych  $\beta$ -agonistą oraz teofiliną. Pomiary te przeprowadzane były w ciągu 15 minut, a jeśli warunki na to pozwalały przedłużano je do 30 minut.

Badanie przewodnictwa potasowego opierało się na wykorzystaniu techniki „patch-clamp” w odmianie „whole-cell” wg protokołu Solivena i Nelsona [9]. Do tego celu posługiwano się stanowiskiem do pomiarów metodą „patch-clamp” zamontowanym w Zakładzie Biofizyki Akademii Medycznej we Wrocławiu.

Pomiar aktywności kanałów potasowych napięciowo-zależnych  $Kv1.3$  polega na rejestrowaniu prądu płynącego przez błonę badanej komórki w odpowiedzi na depolaryzację. W trakcie doświadczeń stosuje się roztwory zewnątrzkomórkowe oraz wprowadza się też roztwory

dokomórkowo. W części doświadczenia badającej wpływ pobudzenia  $\beta$ -adrenergicznego na kanały  $Kv1.3$  wprowadzano do roztworu wewnątrzkomórkowego izoprenalinę w stężeniach  $10^{-5}$  M i  $10^{-4}$  M. W tych samych stężeniach w dalszej części badań wprowadzano do roztworu wewnątrzkomórkowego – teofilinę. Czas inkubacji komórek z lekami odpowiada czasowi, w którym dochodzi do reakcji klinicznej *in vivo*. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej. Użyto nieparametrycznych testów Kruskala-Wallisa i mediany.



Ryc. 1. Zależność maksymalnego natężenia prądu potasowego  $I_{kv,max}$  od potencjału błonowego. Współczynnik nachylenia prostej określa wartość przewodnictwa potasowego gK.

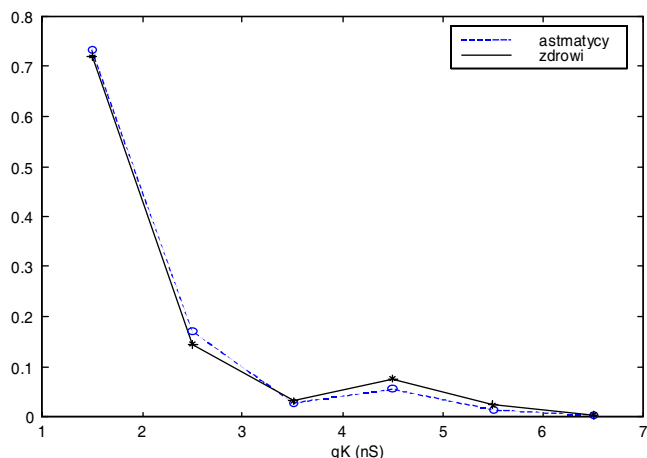
Rycina 1 ilustruje zależność maksymalnego natężenia prądu potasowego  $I_{kv,max}$  od potencjału błonowego (V). Współczynnik nachylenia prostej określa wartość przewodnictwa potasowego gK.

## WYNIKI

Wartości gK limfocytów T zawierały się w przedziale od 0,1 nS do 6,7 nS (nanoSimens). W obliczeniach statystycznych uwzględniono wartości większe lub równe 1,0 nS, traktując mniejsze – jako mało prawdopodobne dla limfocytów T. Odrzucono 5,05% całkowitej liczby pomiarów. W tabeli I przedstawiono charakterystykę rozkładów statystycznych wartości gK LT (limfocyty T) dla badanych grup. Na rycinie 2 przedstawione są histogramy wartości gK LT dla obu grup. Brak jest istotnej różnicy statystycznej ( $p > 0,05$ ) pomiędzy rozkładami wartości gK LT grupy osób zdrowych i chorych na astmę oskrzelową.

Tabela I. Charakterystyka rozkładów gK [nS] LT w badanych grupach. W nawiasach podano liczbę pomiarów.

Grupa	Średnia	Odchylenie standardowe	Mediana	Liczba osób w grupie
Chorzy na astmę (378)	1,83	1,04	1,5	72
Zdrowi (222)	1,86	1,17	1,4	42



Ryc. 2. Histogram porównawczy wartości gK LT u osób zdrowych i chorych na astmę oskrzelową

Na wykresach naniesiono odsetek (zapisany jako ułamek dziesiętny na osi pionowej) liczby pomiarów należących do danego przedziału.

W następnym etapie doświadczenia badano wpływ pobudzenia receptora  $\beta$ -adrenergicznego na przewodnictwo potasowe limfocytów T u osób zdrowych i u chorych na astmę oskrzelową. Zmiany gK limfocytów T pod wpływem działania izoprenaliny były statystycznie nieistotne ( $p > 0,05$ ), zarówno w przypadku komórek pochodzących od osób zdrowych, jak i w przypadku pacjentów z astmą oskrzelową. Wartości średnich i median przewodnictwa potasowego (gK) zawiera tabela II. Ryciny 3 i 4 przedstawiają wartości median przewodnictwa potasowego LT uzyskane podczas stymulacji izoprenalina w grupach zdrowych i chorych na astmę oskrzelową.

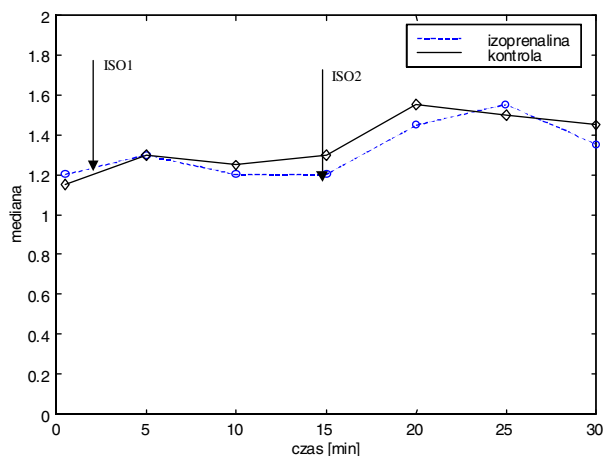
Tabela II. Wpływ izoprenaliny na wartości gK limfocytów T chorych na astmę oskrzelową i osób zdrowych

Grupa badana	Czas I		Czas II		Czas III	
	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana
Astma izoprenalina	1,42	1,2	1,47	1,2	1,42	1,2
Astma kontrola	1,51	1,2	1,53	1,3	1,50	1,2
Zdrowi izoprenalina	1,4	1,2	1,45	1,3	1,39	1,2
Zdrowi kontrola	1,39	1,15	1,42	1,3	1,48	1,3

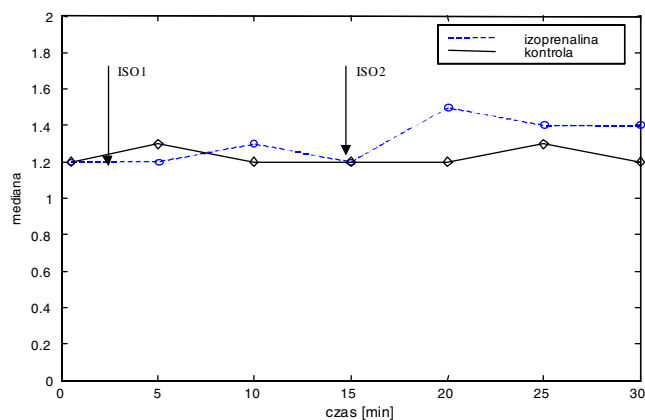
czas I – 30 s po utworzeniu konfiguracji „whole-cell”

czas II – 5 min. po wytworzeniu konfiguracji „whole-cell”, a 2 min. po wprowadzeniu do roztworu wewnątrzkomórkowego izoprenaliny

czas III – 15 min. po wytworzeniu konfiguracji „whole-cell”



Ryc. 3. Mediany przewodnictwa potasowego limfocytów T u osób zdrowych poddanych działaniu izoprenaliny i w grupie kontrolnej



Ryc. 4. Mediany przewodnictwa potasowego limfocytów T u osób chorych na astmę oskrzelową poddanych działaniu izoprenaliny i w grupie kontrolnej

ISO1 – wprowadzenie do roztworu wewnątrzkomórkowego izoprenaliny w stęż.  $10^{-5}$  M w 2 min. od utworzenia konfiguracji „whole-cell”;

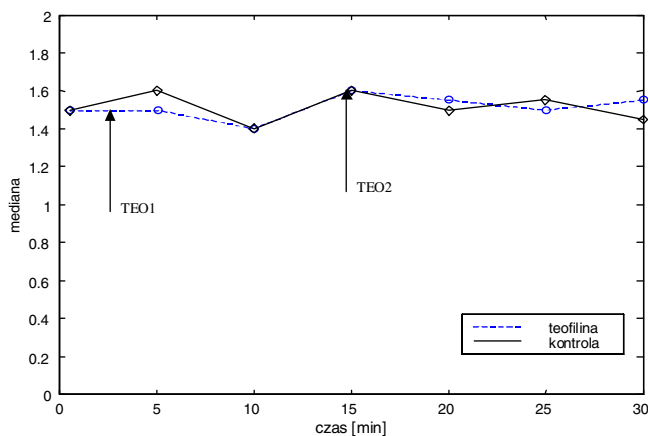
ISO2 – wprowadzenie do roztworu wewnątrzkomórkowego izoprenaliny w stęż.  $10^{-4}$  M w 15 min. od utworzenia konfiguracji „whole-cell”

Kolejnym etapem było zbadanie wpływu teofiliny na przewodnictwo potasowe limfocytów T pochodzących od chorych na astmę oskrzelową. Zmiany przewodnictwa potasowego limfocytów T pod wpływem działania teofiliny były statystycznie nieistotne ( $p > 0,05$ ). Wartości średnich i median uzyskane w przebiegu doświadczenia przedstawia tabela III, zaś rycina 5 wartości median przewodnictwa potasowego (gK) uzyskane w trakcie doświadczenia z teofiliną.

Tabela III. Wpływ teofiliny na wartości gK limfocytów T u chorych na astmę oskrzelową

Grupa badana	Czas I		Czas II		Czas III	
	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana
Astma teofilina	1,89	1,5	1,76	1,5	1,71	1,6
Astma kontrola	1,78	1,5	1,81	1,6	1,74	1,6

Czasy I, II, III oznaczono podobnie jak w tabeli nr II



Ryc. 5. Mediany przewodnictwa potasowego limfocytów T u chorych na astmę poddanych działaniu teofiliny

TEO1 – wprowadzenie do roztworu wewnątrzkomórkowego teofiliny w stęż.  $10^{-5}$  M w 2 min. od utworzenia konfiguracji „whole-cell”;

TEO2 – wprowadzenie do roztworu wewnątrzkomórkowego teofiliny w stęż.  $10^{-4}$  M w 15 min. od utworzenia konfiguracji „whole-cell”

## DYSKUSJA

Z doniesień literaturowych wiadomo, że obok genetycznie uwarunkowanych patologii kanałów jonowych różnych komórek, będących podłożem takich chorób, jak mukowiscydoza czy zespół wydłużonego QT, ich kinetyka może ulegać modulacji w przebiegu przewlekłych nabytych schorzeń [10-13].

Kierując się powyższymi danymi rozpoczęliśmy badania, które miały odpowiedzieć na pytanie: czy proces zapalny w przebiegu astmy wpływa na aktywność kanałów Kv1.3 w LT krwi obwodowej. Nasze obserwacje wykazały, że przewodnictwo potasowe (gK) LT pochodzących od osób chorych na astmę oskrzelową przyjmuje wartości porównywalne do tych, otrzymanych wśród osób zdrowych. Fizjologicznie gK niepobudzonych limfocytów oscyluje wokół wartości 3,0 nS. Aktywacja LT wiąże się ze wzrostem gK o 1,7 do 2 razy w odniesieniu do poziomu wyjściowego [1]. W badanych przez nas grupach wartości gK LT zawarte w przedziale  $\geq 1-3 \leq$  nS stanowiły więk-

szość uzyskanych wyników i wynosiły odpowiednio 86,5% pomiarów uzyskanych w grupie zdrowych i 90,2% pomiarów uzyskanych w grupie chorych na astmę oskrzelową.

Limfocyty posiadają receptory błonowe dla różnych hormonów i przekaźników nerwowych, które regulują funkcje komórki poprzez wtórne przekaźniki np. cykliczne nukleotydy. Receptor  $\beta$ -adrenergiczny, który jest stymulowany przez katecholaminy, jest interesujący przez to, że stanowi ogniwo łączące układ autonomiczny z systemem immunologicznym, w którym uczestniczą kanały jonowe, współdecydując o właściwościach elektrycznych błony komórkowej. Przykładem takiej współzależności jest mechanizm bronchodilatoryjnego efektu pobudzenia  $\beta$ -receptora w komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych, gdy dochodzi do otwarcia kanałów potasowych zależnych od wapnia –  $K_{Ca-maxi}$  w błonie komórek. Podstawą bronchodilatacji jest podwyższenie poziomu wewnątrzkomórkowego cAMP wraz z obniżeniem poziomu śródkomórkowego  $Ca^{++}$  [5,6,14,15]. Powyższe wyniki stały u podłoża intensywnych poszukiwań nowych bronchodilatatorów, które byłyby aktywatorami kanałów  $K_{Ca-maxi}$  [16].

Od kilkunastu lat datują się badania prowadzone w różnych konfiguracjach metody „patch-clamp”, a dotyczące wpływu cAMP na przewodnictwo potasowe (kinetykę kanałów Kv1.3) limfocytów. Opisano całe spektrum efektów, od hamowania gK poprzez brak wpływu, aż do podwyższenia przewodnictwa potasowego badanych komórek. Prace te były przeprowadzane na niewielkim materiale, a limfocyty pochodziły od osób zdrowych. Z tego powodu wydawało się celowe nasze badanie przeprowadzone na dużym jednorodnym materiale. Protokół doświadczenia, oprócz opisanej powyżej oceny całkowitego przewodnictwa potasowego, objął również badanie wpływu pobudzenia  $\beta$ -receptora na przewodnictwo potasowe LT. Badania rozszerzono poddając populację komórek działaniu teofiliny (inhibitora fosfodiesterazy) chcąc ocenić wpływ wywołanego przez nią wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP na przewodnictwo potasowe gK LT. Wzrost wewnątrzkomórkowego cAMP pod wpływem teofiliny i  $\beta$ -mimetyków jest faktem od dawna udowodnionym. Wyniki naszych badań wykazały, że aktywność kanałów potasowych Kv1.3 w LT pochodzących od osób zdrowych, jak również od pacjentów astmatycznych, nie ulega zmianie pod wpływem aktywacji receptorów  $\beta$ -adrenergicznych oraz teofiliny. Biorąc pod uwagę fakt, że stymulacja receptorów beta może modulować aktywność kanałów potasowych w oparciu o dwa niezależne od siebie mechanizmy [7], być może mają miejsce następujące sytuacje. Po pierwsze, brak jest oddziaływania między aktywowaną podjednostką alfa sprzężonego z beta-receptorem białka Gs a kanałem potasowym typu Kv1.3 w LT. Po drugie, indukowany w procesie stymulacji  $\beta$ -adrenoreceptorów wzrost wewnątrzkomórkowego cAMP nie wpływa na aktywność kanałów potasowych typu Kv1.3 w LT.



Różnice wyników badań dotąd opublikowanych mogą być spowodowane wieloma przyczynami. W rozważaniach nad nimi należy wziąć pod uwagę między innymi specyfikę badanej populacji komórek, zastosowaną metodę badawczą, warunki, w jakich doświadczenia były przeprowadzone (np. temperaturę, stężenia elektrolitów, pH stosowanych roztworów), a także rodzaje substancji jakimi komórki były potraktowane [9,17,18,19].

Nade wszystko należy uświadomić sobie niezwykłą różnorodność i kompleksowość mechanizmów regulujących procesy sygnalizacyjne w komórkach, które zapewniają tym układom funkcjonalną plastyczność [19-22]. Badania przewodnictwa kanałów potasowych limfocytów są szczególnie istotne dla poznania mechanizmu ich aktywacji.

Metoda „*patch-clamp*” okazała się skuteczna i powtarzalna w badaniu przewodnictwa potasowego LT. Samo badanie jest dość tanie, aczkolwiek wymaga wysoce specjalistycznej i kosztownej aparatury, która jednak raz zainstalowana może być wykorzystywana w szerokim zakresie badań naukowych, również klinicznych.

Biorąc pod uwagę, że kanały jonowe, w tym potasowe, mają znaczny udział w procesach sygnalizacyjnych komórki, jej aktywności, przystępując do badań zakładano różnice w przewodnictwie kanałów. Sądziłyśmy, że sam

proces chorobowy, a też sposób przewlekłego leczenia może wpłynąć na wartość gK LT, podobnie jak to obserwowano w chorobach nerek, zwłaszcza ich niewydolności [13]. Tymczasem okazało się, a badania były wykonane na dużych reprezentatywnych grupach (wykonano ponad 2500 pomiarów gK LT, z tego ponad 600 dotyczyło pomiarów dynamicznych, rozwijających się w czasie), że przewodnictwo potasowe zdeterminowane głównie aktywnością kanałów Kv1.3 jest wyjątkowo stabilne. Można z tego wyciągnąć kilka wniosków, przede wszystkim, że badane przez nas kanały operują prawdopodobnie niezależnie od cAMP, którego fluktuacje są tak istotne dla aktywności innych kanałów. Być może badane przez nas kanały są ontogenetycznie bardzo pierwotnymi strukturami i nie ulegają łatwo zmianom. Wyniki naszych badań są precedensowe i stanowią wstęp do dalszych obserwacji zachowania się przewodnictwa potasowego LT pod wpływem różnej stymulacji, np. alergenowej; badania te są obecnie prowadzone.

Reasumując, przewodnictwo potasowe limfocytów T chorych na astmę oskrzelową nie różni się w sposób istotny od przewodnictwa kontrolnej grupy osób zdrowych; stymulacja limfocytów T sympatykomimetykiem (izoprenalina) czy teofiliną nie modyfikuje ich przewodnictwa.

## Piśmiennictwo

- Cahalan MD, Chandy KG, DeCoursey TE, Gupta S. A voltage-gated potassium channel in human T lymphocytes. *J Physiol* 1985; 358: 197-237.
- DeCoursey TE, Chandy UG, Gupta S, Cahalan MD. Voltage-gated K<sup>+</sup> channels in human T-lymphocytes: a role in mitogenesis? *Nature* 1984; 307: 465-468.
- Gardner P. Patch-clamp studies of lymphocyte activation. *Ann Rev Immunol* 1990; 8: 231-251.
- Lewis RS, Cahalan MD. Potassium and calcium channels in lymphocytes. *Ann Rev Immunol* 1995; 13: 623-653.
- Kume H, Graziano MP, Kotlihoff MI. Stimulatory and inhibitory regulation of calcium-activated potassium channels by guanine nucleotide-proteins. *Cell Biology* 1992; 89: 11051-11055.
- Kume H, Hall IP, Washabau RJ, Tahagi K, Kotlihoff MI. b-adrenergic agonists regulate K<sub>Ca</sub> channels in airway smooth muscle by cAMP-dependent and independent mechanisms. *J Clin Invest* 1994; 93: 371-379.
- Small RC, Chiu P, Cook SJ, Foster RW, Isaac L. b-adrenoreceptor agonists in bronchial asthma: role of K<sup>+</sup>-channel opening in mediating their bronchodilator effects. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 802-811.
- Hirano T, Kuritani T, Kishimoto T, Yamamura Y. T-cell dependency of PWM-induced Ig production by B cell. *J Immunol* 1977; 119: 1235-1238.
- Soliven D, Nelson DJ. Beta-adrenergic modulation of the K<sup>+</sup> current in human T-lymphocytes. *J Membr Biol* 1990; 117: 263-274.
- Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channels-basic science and clinical disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 1575-1586.
- Chen JH, Schulman H, Gardner P. A cAMP-regulated chloride channel in lymphocytes that is affected in cystic fibrosis. *Science* 1989; 243: 657-660.
- Grissmer S, Hanson DC, Natoli EJ, Cahalan MD. CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T cells from mice with collagen arthritis display aberrant expression of type „I” K<sup>+</sup> channels. *J Immunol* 1990; 145L: 2105-2109.
- Teisseyre A, Zmonarski SC, Klinger M, Mozrzymas JW, Miękisz S. Patch-clamp study of on T-lymphocyte potassium conductance in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1996; 72: 587-594.
- Barnes PJ. b-adrenergic receptors and their regulation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 838-850.
- Choquet D, Sarthou P, Primi D, Cazenave P, Korn H. Cyclic AMP-modulated potassium channels in murine B cells and their precursors. *Science* 1987; 235: 211-214.
- Szewczyk A, Mikołajek B, Nałęcz MJ. Substancje zmieniające aktywność kanałów potasowych zależnych od ATP. *Postępy Biologii Komórki* 1993; 20: 53-63.
- Cai-Cai Y, Douglass J. In vivo and in vitro phosphorylation of the T lymphocyte type n (Kv 1.3) potassium channel. *J Biol Chem* 1993; 268: 23720-23727.
- Krause D, Lee SC, Deutsch C. Forskolin effects on the voltage-gated K<sup>+</sup> conductance of human T cells. *Pflügers Arch* 1988; 412: 133-140.
- Payet MD, Dupuis G. Dual regulation of the n-type K<sup>+</sup> channel in Jurkat T lymphocytes by protein kinases A nad C. *J Biol Chem* 1992; 267: 18270-18273.
- Oleson DR, DeFelice LJ, Quinn MF, Donahoe RM. Cyclic adenosine 3'5'-monophosphate increases the open probability of potassium channels in activated human T cells. *J Immunol* 1996; 157: 1080-1086.
- Oleson DR, DeFelice LJ, Donahoe RH. Ethanol increases K<sup>+</sup> conductance in human T-cells. *Alcoholism. Clin Exp Res* 1993; 17: 604-609.
- Lee SC, Deutsch C. Temperature dependence of K<sup>+</sup> channel properties in human T lymphocytes. *Biophys J* 1990; 57: 49-62.