

*Rafał Rola, Danuta Ryglewicz

Kanałopatie neuronalne

Neuronal channelopathies

I Klinika Neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Danuta Ryglewicz

Summary

Ion channels are specialized proteins of the cell membrane which transports ions across the membrane. Ion channels are widely expressed both in excitable cells (neurons, muscles) and in the other cells (renal tubules, epithelial cells). The term channelopathy concerns all (inherited and acquired) conditions in which the underlying pathophysiological mechanism is alteration of function of ionic channels. First channelopathies were discovered in muscle diseases. With time the spectrum of channelopathies is wider. This chapter reviews the neuronal channelopathies.

Key words: channelopathy, neurons, ion channels

Streszczenie

Kanały jonowe są wyspecjalizowanymi białkami błony komórkowej, które biorą udział w transporcie jonów w poprzek błony komórkowej. Kanały jonowe występują zarówno w komórkach pobudliwych (neurony, komórki mięśniowej), jak i w komórkach niepobudliwych (w kanalikach nerkowych i komórkach nabłonkowych). Kanałopatiami nazywamy genetycznie uwarunkowane lub nabyte choroby, u podstaw których leżą zaburzenia funkcjonowania białek kanałów jonowych. Pierwsze opisane kanałopatie dotyczyły komórek mięśni poprzecznie prążkowanych. Ilość opisywanych kanałopatii sukcesywnie się zwiększa. Poniższy artykuł dotyczy kanałopatii neuronalnych.

Słowa kluczowe: kanałopatia, neurony, kanał jonowy

WSTĘP

Kanały jonowe są wyspecjalizowanymi białkami błony komórkowej, które są odpowiedzialne za szybki transport jonów do wnętrza i z wnętrza komórki. Kanały jonowe są odpowiedzialne m.in. za tworzenie potencjału spoczynkowego, potencjału czynnościowego, transmisji synaptycznej oraz biorą udział w regulacji objętości komórki. Kanałopatiami nazywamy genetycznie uwarunkowane lub nabyte zaburzenia funkcjonowania białek kanałów jonowych (18, 30, 41, 44, 51, 66). W szerokim pojęciu patofizjologicznym kanałopatie mogą dotyczyć wszystkich narządów i układów, w komórkach których obecna jest ekspresja kanałów jonowych. Przykładami takich kanałopatii są np. mukowiscydoza, gdzie dochodzi do zaburzeń funkcjonowania kanału chlorkowego, zespół Barterra – wrodzona tubulopatia nerkowa związana z zaburzeniem kanału K^+ typu GIRK (51) oraz wrodzone zespoły zaburzeń wydzielania insuliny związane z zaburzeniem kanałów jonowych K^+ ATP-zależnych (2). Na potrzeby niniejszego artykułu zostaną omówione kanałopatie dotyczące przede wszystkim zaburzeń bioelektrycznych neuronów. Kanałopatie ogólnie

nie można podzielić na trzy główne kategorie: wrodzone, autoimmunologiczne i transkrypcyjne. Kanałopatie wrodzone wynikają z mutacji w obrębie genów dla danego kanału, czego efektem jest nieprawidłowe funkcjonowanie kanału. Przykładem takiej kanałopatii jest np. miotonia wrodzona Thomsena, gdzie dochodzi do mutacji w obrębie genu dla kanału chlorkowego typu CLCN1 (67). Neuronalne kanałopatie wrodzone są przyczyną dużej grupy chorób neurologicznych, do których należą między innymi rodzinna migrena połowiczoporażna, napaadowe ataksje i ataksja postępująca (SCA6), wrodzona głuchota oraz rzadkie zespoły padaczek rodzinnych (tab. 1). W przypadku kanałopatii autoimmunologicznych przyczyną zaburzeń funkcjonowania kanału jest obecność specyficznych przeciwciał przeciwko kanałom jonowym. Klasycznym przykładem tego rodzaju kanałopatii jest miastenia. Inne kanałopatie autoimmunologiczne to zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, neuromiotonia (zespół Isaacs) oraz limbiczne zapalenie mózgu (18). Kanałopatie transkrypcyjne związane są z nieprawidłową ekspresją poszczególnych typów

kanałów w obrębie komórki, co zmienia właściwości bioelektryczne komórki, prowadząc do ich nadmiernej pobudliwości i generowania patologicznych wyładowań. Przykładem tego rodzaju kanałopatii są zmiany ekspresji kanałów Na^+ typu SCN10/11A po uszkodzeniu nerwu obwodowego i w przebiegu niektórych neuropatii (12, 21, 22). Uważa się, że zmiany ekspresji kanałów Na^+ pierwszorzędowych neuronów w grzbietowych zwojach czuciowych leżą u podstaw dodatnich objawów neuropatycznych. Także w przypadku neuronów OUN dochodzi do zmian w ekspresji kanałów jonowych. Ma to miejsce np. w obrębie kory mózgowej bezpośrednio sąsiadującej z ogniskiem niedokrwiennym. Zmiany w ekspresji kanałów w tkance otaczającej ognisko niedokrwienne mogą być odpowiedzialne za epileptogenezę (19, 38). W wielu innych schorzeniach neurologicznych dochodzi do zmian ekspresji kanałów jonowych. Najlepiej zbadanym przykładem jest stwardnienie rozsiane, gdzie dochodzi do zmian ekspresji potencjałozależnych kanałów jonowych potasowych (61). Powyższe przykłady dowodzą, jak istotne znaczenie dla patologii układu nerwowego oraz innych układów mają kanały jonowe. Postęp, jaki dokonał się w biologii molekularnej, genetyce, elektrofizjologii i biofizyce znacznie przyczynił się do zrozumienia patomechanizmów kanałopatii. Badania nad kanałami jonowymi są nadal jedną z najbardziej prężnie rozwijających się dziedzin neurobiologii.

Kanałopatie wrodzone dotyczące neuronów powodują przede wszystkim zaburzenia potencjału spoczynkowego oraz powstawania i propagacji potencjału czynnościowego, co powoduje nadmierną pobudliwość błon komórkowych i generowania dodatkowej aktywności elektrycznej lub funkcjonalną inaktywację komórek pobudliwych.

POTENCJAŁOZALEŻNE KANAŁY JONOWE, BUDOWA I KLASYFIKACJA

Kanały jonowe możemy klasyfikować w oparciu o selektywność kanału, czynnik kontrolujący otwarcie kanału (*gating*), właściwości kinetyczne i farmakologiczne prądu oraz homologię sekwencji aminokwasów w pierwszorzędowej strukturze kanału. Istniejące współczesne klasyfikacje potencjałozależnych kanałów jonowych opierają się przede wszystkim na technikach genetycznych opierających się na homologii sekwencji aminokwasów w podjednostkach α kanałów jonowych.

Z punktu widzenia właściwości bioelektrycznych komórek pobudliwych najistotniejsze dla ich prawidłowego funkcjonowania są potencjałozależne kanały jonowe, których krótka charakterystyka zostanie w niniejszym podrozdziale przedstawiona. Większość potencjałozależnych kanałów jonowych zbudowana jest z kilku podjednostek, z których główną tworząca właściwy kanał jest podjednostka α . Podjednostkę α kanałów Ca^{++} i Na^+ tworzą 4 jednakowe domeny (I-IV) zbudowane każda z 6 segmentów przezbłonowych (S1-S6). Segment S4 pełni funkcję czujnika (*voltage sensor*)

potencjału błonowego. Pętle łączące segmenty S5-S6 w każdej domenie podjednostki α 1 pełnią funkcje filtra selektywności dla jonów (9, 10, 24). W przypadku kanałów jonowych K^+ główny kanał tworzy tetramer czterech jednakowych podjednostek będących produktem tego samego genu, których budowa przypomina budowę domen I-IV w kanałach Na^+ i Ca^{++} . Podjednostka kanału jonowego potasowego ma 6 przezbłonowych łańcuchów S1-S6, z których łańcuch S4 zawiera czujnik potencjału, a pętle łączące segmenty S5-S6 pełnią funkcje filtra selektywności. Nieco odmienną budowę mają kanały K^+ dokomórkowe prostownicze (*inward rectifiers*), których podjednostki zbudowane są z dwu segmentów przezbłonowych. Z punktu widzenia fizjologii kanału podjednostka α 1 (lub jej tetramer), tworząca właściwy kanał jonowy, jest najistotniejsza. Podjednostki dodatkowe β , γ , α_2 i δ pełnią funkcje modulujące właściwości podjednostki α . W skład kanału Na^+ wchodzi 1 lub 2 dodatkowe podjednostki β (znane są 4 izoformy podjednostki β 1). W kanałach neuronalnych występują izoformy β 1-4, w kanałach mięśniowych wyłącznie podjednostki β 1.

W kanałach Ca^{++} występują dodatkowo: 1 podjednostka β (4 izoformy), podjednostka γ (8 izoform) i podjednostka $\alpha_2\delta$, która jest produktem jednego genu, który ulega potranslacyjnej obróbce z utworzeniem dwu podjednostek, które są następnie łączone mostkiem dwusiarczkowym. Dodatkowe podjednostki mogą modyfikować właściwości kinetyczne kanału, wpływając na charakterystykę aktywacji i inaktywacji kanału oraz mogą zmieniać jego wrażliwość na zmianę potencjału błonowego. Dodatkowe podjednostki są zazwyczaj produktami różnych genów. Obróbka potranslacyjna produktów kilku genów tworzy właściwy zbudowany z kilku podjednostek funkcjonalny kanał jonowy (9, 10, 24). Wszystkie potencjałozależne kanały jonowe wykazują dużą homologię w swej sekwencji aminokwasów podjednostki α co sugeruje, że w rozwoju filogenetycznym powstały one z jednego genu prekursorowego, który tworzył tzw. kanał pierwotny.

Współczesna klasyfikacja kanałów jonowych opiera się na analizie sekwencji genów kodujących podjednostkę α poszczególnych podtypów kanałów jonowych. Klasyfikacja ta nosi nazwę HGNC od angielskiego skrótu (HUGO – *Human Gene Nomenclature Committee*) (16). W przypadku klasyfikacji HGNC pierwsza litera charakteryzuje selektywność kanału, dwie kolejne oznaczają kanał (*channel* – CN) cyfra oznacza rodzinę, a litera podtyp jednostki kanału. Przykładowe oznaczenie potencjałozależnego kanału jonowego Na^+ : SCN1A (Sodium Channel rodzina 1 podjednostka Alfa) oznacza gen dla podjednostki α . Oznaczenie SCN1B oznacza gen dla podjednostki β . Współczesna klasyfikacja opiera się o homologię genów dla podjednostki α .

Kanały jonowe sodowe

Potencjałozależne kanały jonowe Na^+ dzielą się na kilka podtypów ze względu na sekwencję amino-

kwasów, właściwości farmakologiczne i kinetykę prądów jonowych przez nie przewodzonych. Kanały typu SCN1A, SCN2A i SCN8A występują głównie w neuronach. Prądy przez nie przewodzone charakteryzują się szybką kinetyką oraz blokowaniem przez tetrodotoksynę (TTX) w stężeniach nanomolowych (47, 48). Ich główną funkcją fizjologiczną jest udział w generowaniu I fazy potencjału czynnościowego. Kanały typu SCN3A występują głównie w okresie prenatalnym, a ich ekspresja w wieku dorosłym występuje po uszkodzeniu aksonu neuronu i prowadzi do nadpobudliwości pierwszorzędowych neuronów czuciowych. Kanały typu SCN4A występują głównie w mięśniach poprzecznie prążkowanych, charakteryzują się szybką kinetyką prądów oraz są blokowane przez TTX w stężeniach nanomolowych. Kanały te biorą udział w generacji potencjału czynnościowego w błonie komórkowej mięśnia szkieletowego. Kanały typu SCN5A występują głównie w kardiomiocytach, charakteryzują się szybką kinetyką oraz niewrażliwością na TTX w stężeniach nanomolowych. Pojawiają się one w odnerwionych mięśniach szkieletowych. Kanały typu SCN10A, SCN11A występują głównie w neuronach rdzeniowych zwojów czuciowych. Prądy przez nie przewodzone (tzw. prąd TTX oporny ang. TTX-R, TTX-resistant Na⁺ current) (47) charakteryzują się wolniejszą kinetyką aktywacji oraz niewrażliwością na TTX w stężeniach nanomolowych. W warunkach patologicznych odpowiedzialne są one za generację potencjału czynnościowego i są przyczyną (ich zwiększona ekspresja) spontanicznej aktywności neuronów czuciowych (22).

Kanały jonowe wapniowe

Kanały wapniowe typu CACNA1A zlokalizowane są przede wszystkim w neuronach na zakończeniach presynaptycznych oraz w dendrytach, ale występują również w komórkach trzustki i przysadki. Ich podstawową funkcją fizjologiczną jest udział w uwalnianiu neurotransmitera na zakończeniu presynaptycznym, są specyficznie blokowane przez ω -agatoksynę IV A i przewodzą wysokoprogowy prąd jonowy wapniowy typu P/Q. Kanały typu CACNA1B zlokalizowane są przede wszystkim w neuronach, w ich zakończeniach presynaptycznych, dendrytach i ciałach komórkowych. Główną funkcją fizjologiczną kanałów CACNA1B jest udział w uwalnianiu neurotransmiterów i w generowaniu potencjału czynnościowego. Kanały te są specyficznie blokowane przez ω -konotoksynę GVI A, przewodzą one wysokoprogowy prąd typu N (ang. *Neuronal*) (49). Kanały typu CACNA1C zlokalizowane są przede wszystkim w kardiomiocytach i komórkach mięśni gładkich (w ścianach naczyń krwionośnych). Główną funkcją tego typu kanału jest udział w sprzężeniu

elektromechanicznym w ww. komórkach. Kanały te są blokowane specyficznie przez pochodne DHP (dihydropirydyny) i przewodzą wysokoprogowy prąd wapniowy typu L (10, 15). Kanały typu CACNA1D występują przede wszystkim w siatkówce, komórkach neuroendokrynych oraz w komórkach węzła zatokowego i przedsionkowo-komorowego w sercu. Fizjologiczną funkcją tego typu kanału jest udział w uwalnianiu hormonów oraz generowaniu rytmicznej aktywności komórek węzła zatokowego i przedsionkowo-komorowego. Kanały typu CACNA1E występują przede wszystkim w neuronach oraz w sercu, odpowiedzialne są za uwalnianie neurotransmitera i uczestniczą w generacji serii potencjałów czynnościowych oraz w procesach LTP (ang. *long term potentiation*) i PTP (ang. *post tetanic potentiation*). Kanały te nie mają specyficznych biologicznych blokerów, są natomiast blokowane przez jony La⁺⁺⁺ i Cd⁺⁺ w stężeniach mikromolowych. Kanały te przewodzą wysokoprogowy prąd typu R (ang. *resistant*). Kanały typu CACNA1G, CACNA1H oraz CACNA1I charakteryzują się, w odróżnieniu od pozostałych kanałów jonowych wapniowych, niskim progiem pobudzenia i szybką inaktywacją kanału. Kanały te przewodzą niskoprogowy szybko inaktywujący prąd typu T. Kanały te występują przede wszystkim w neuronach wzgórza, gdzie są odpowiedzialne za oscylacyjne wahania potencjału błonowego (39). Kanały te nie posiadają specyficznych blokerów biologicznych i są blokowane przez jony Ni⁺⁺ w stężeniach mikromolowych. Kanały typu CACNA1AS występują w kanalikach poprzecznych sarkolemy komórek mięśniowych (kanaliki T), są odpowiedzialne za sprzężenie elektromechaniczne w mięśniu szkieletowym. Są specyficznie blokowane przez pochodne dihydroprydyn i przewodzą w mięśniu szkieletowym wysokoprogowy prąd typu L (15, 44).

Kanały jonowe potasowe

Potencjałozależne kanały potasowe tworzą najliczniejszą grupę potencjałozależnych kanałów jonowych. Występuje ponad 40 genów dla tych kanałów. Dokładna klasyfikacja tych kanałów przekracza ramy niniejszego opracowania. Podane zostaną jedynie najważniejsze rodziny i ich przedstawiciele. Kanały jonowe potasowe dzielą się na tzw. rodziny. Pierwszą, najliczniejszą rodzinę tworzy rodzina związana z kanałem typu „shaker”, który po raz pierwszy został wyizolowany z *Drosophila melanogaster*, w skład tej rodziny wchodzi kanały typu KCNA1-7, 10. Kanały typu KCNA1,2,3,5,6,7,10 przewodzą wolnoaktywujący odkomórkowy prąd prostowniczy typu KDR (ang. *Delayed Rectifier*), który odpowiedzialny jest za utrzymanie potencjału spoczynkowego, fazę repolaryzacji i hiperpolaryzacji popobudzeniowej. Kanały KCNA4,

KCNC3, KCNC4 oraz KCND1-3 występują w neuronach, komórkach mięśniowych oraz w limfocytach. Przewodzą one szybko inaktywujący prąd typu IA. Rodzina kanałów typu KCNB1-2 wykazuje homologie z kanałami typu „shab”. Rodzina kanałów typu KCNC wykazuje homologie z rodziną kanałów typu „shaw”. Odrębną grupę potencjałozależnych kanałów jonowych potasowych tworzą kanały charakteryzujące się dokomórkowym prostowniczym charakterem (ang. *Inward Rectifiers*).

Kanały jonowe chlorkowe

Kanały jonowe chlorkowe tworzą heterogenną pod względem budowy, lokalizacji i funkcji grupę kanałów jonowych, które charakteryzują się największą przepuszczalnością dla jonów Cl⁻. Kanały jonowe Cl⁻ są również przepuszczalne dla anionów Br⁻, I⁻ oraz NO₃⁻. Kanały jonowe Cl⁻ zaangażowane są w szereg różnorodnych procesów fizjologicznych, takich jak utrzymanie stałego potencjału błonowego w mięśniach szkieletowych, regulacja objętości komórki oraz organelli wewnątrzkomórkowych (lizosomów) oraz transport przez błonowy w obrębie nabłonka nefronu (13). W oparciu o homologię sekwencji aminokwasów kanały chlorkowe sklasyfikowano na następujące typy. Kanały CLCN1 obecne przede wszystkim w błonach mięśni szkieletowych, gdzie odpowiedzialne są za wytworzenie potencjału spoczynkowego oraz stabilizację potencjału błonowego. Kanały te otwierane są w czasie depolaryzacji komórki i charakteryzują się dokomórkowym prostowniczym przewodzeniem jonów Cl⁻. Zaburzenia funkcjonowania tego kanału powodują miotonię wrodzoną Thomsena i Beckera (66, 67).

Kanały typu CLCN2 są powszechne w wielu typach komórek. Ich funkcją jest udział w regulacji objętości komórki. Otwierane są pod wpływem hiperpolaryzacji, wzrostu objętości komórki i obniżenia wewnątrzkomórkowego pH. Zaburzenia funkcjonowania tych kanałów powodują niektóre formy idiopatycznej padaczki uogólnionej (13, 23). Kanały typu CLCN3 oraz CLCN4 występują w neuronach, nerce, mięśniu sercowym oraz w mięśniach poprzecznie prążkowanych. Zlokalizowane są wewnątrzkomórkowo w endosomach i pęcherzykach synaptycznych. Kanały typu CLCN5 występują głównie w nerce i są odpowiedzialne za transport przez błonowy – tzw. kanały endosomalne. Kanały typu CLCN6 oraz CLCN7 zlokalizowane są wewnątrzkomórkowo w błonach lizosomów. Osobne rodziny kanałów jonowych Cl⁻ tworzą kanały chlorkowe odpowiedzialne za transport w kanalikach nerkowych (kanały typu CLCN-KA oraz CLCN-KB), kanały wewnątrzkomórkowe i kanały chlorkowe aktywowane jonami Ca⁺⁺ (kanały typu CLCA) (13).

KANAŁOPATIE NEURONALNE

Zaburzenia funkcjonowania kanałów jonowych potasowych

Punktowe mutacje zmiany sensu w obrębie genu na chromosomie 12 (*locus 12p13*) dla kanału potasowego KCN1A powodują napadową ataksję typu I (ang. *EA-1, Episodic ataxia type 1*). Mutacje te zmieniają właściwości kanału jonowego, powodując utratę jego funkcji (ang. LOF – *Loss of Function*) i zmniejszenie wypływu jonów K⁺ w trakcie repolaryzacji, przez co zwalniają repolaryzację i prowadzą do częściowej depolaryzacji neuronu, powodując tym samym spontaniczne wyładowania neuronu. Zmiany dotyczą kinetyki aktywacji kanału, jego deaktywacji i przesunięcia krzywej inaktywacji zależnej od potencjału błonowego w kierunku potencjałów błonowych bardziej elektroujemnych. Każda z tych zmian kinetyki kanału powoduje zmniejszenie wielkości prądu K⁺ przewodzonego przez te kanały, przy czym redukcja wielkości prądu jest różna dla różnych mutacji. Patomechanizm wiążący napady ataksji z zaburzeniami repolaryzacji błony komórkowej najprawdopodobniej związany jest z zaburzoną czynnością komórek Purkiniego w mózdzku gdzie występuje duża ekspresja kanałów typu KCN1A. Patomechanizm objawów międzypadawych: neuromiotonii i miokimii związany jest z przetrwałą depolaryzacją błony presynaptycznej α motoneuronu, w trakcie której może dochodzić do niezamierzonych pobudzeń presynaptycznych i nadmiernego uwalniania ACh (18). Choroba dziedziczy się autosomalnie dominująco. Rozpoczyna się zwykle w drugiej dekadzie życia. Klinicznie napadowa ataksja typu I charakteryzuje się krótkotrwałymi, wywołanymi przez emocje, stres lub nagłą zmianę pozycji ciała, napadami zaburzeń mózdkowych pod postacią: ataksji, zaburzeń równowagi oraz zawrotów głowy bez oczopląsu. Napady mogą trwać od kilku sekund do kilku minut. W okresie międzypadawym często występują objawy neuromiotonii pod postacią kurczów mięśni oraz miokimii w obrębie twarzy i kończyn. Kliniczne spektrum objawów jest bardzo szerokie od częstych poważnych napadów ataksji współistniejącej z napadami padaczki (55) do postaci z przeważającymi objawami neuromiotonii i miokimii bez napadów ataksji. Fenotyp kliniczny zależy od rodzaju mutacji w obrębie genu dla kanału KCN1A. Leczenie EA-1 polega na stosowaniu fenytoiny i karbamazepiny, acetazolamid jest skuteczny tylko u niektórych rodzin.

Mutacje w obrębie genów dla kanałów jonowych potasowych typu KCNQ1 (*locus 11p15.5*) oraz kanału typu KCNE1 (*locus 21q22*) powodują zespół Jervell-Lange-Nielsena. Zespół ten klinicznie objawia się wrodzoną głuchotą i zaburzeniami rytmu serca wynikającymi z zaburzenia repolaryzacji kardiomiocytów, czego wykładnikiem jest wydłużenie odcinka QT w EKG. Choroba dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. Mutacje wywołujące chorobę powodują zmniejszenie dokomórkowego prądu prostowniczego typu KDR. Wywołuje to zaburzenia produkcji endolim-

fy w uchu wewnętrznym oraz zaburzenia repolaryzacji komórki mięśnia sercowego.

Mutacje w obrębie kanału potasowego typu KCNQ4 (*locus 1p34*) powodują rzadką postać wrodzonej głuchoty. Kanały typu KCNQ4 biorą udział w transdukcji bodźca dźwiękowego w komórkach rzęsatych wewnętrznych w narządzie Cortiego ucha wewnętrznego.

Zaburzenia funkcjonowania kanałów jonowych wapniowych

Mutacje w obrębie genu dla kanału jonowego wapniowego typu CACNA1A wywołują trzy alleliczne choroby: rodzinną migrenę z połowiczoporazną (ang. FHM – *Familial Hemiplegic Migraine*), napadową ataksję typu 2 (ang. EA-2 – *Episodic ataxia type 2*) oraz ataksję rdzeniowo-mózdkową typu 6 (ang. SCA6 – *Spinocerebellar Ataxia type 6*). Kanał CACNA1A tworzy prąd jonowy typu P/Q.

FHM jest związana z mutacjami zmiany sensu w obrębie genu dla kanału CACNA1A. Konsekwencje tych mutacji dla elektrofizjologii kanału są różne, niektóre prowadzą do zwiększenia prądu Ca^{++} , niektóre go zmniejszają. Patomechanizm wiążący zaburzenia funkcjonowania kanału z napadami migreny nie jest znany. Rodzinna migrena połowiczoporazna jest ciężką postacią migreny rozpoczynającą się w pierwszej lub drugiej dekadzie życia z atakami migreny wraz z towarzyszącymi połowicznymi parestezjami, niedowładem kończyn, ataksją tułowia oraz niedowidzeniem połowicznym. Objawy ogniskowe mogą trwać do 24 godzin. W leczeniu stosuje się blokery kanałów wapniowych – werapamil (65). Choroba dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący (3, 18, 25, 30).

Napadowa ataksja typu 2 (EA-2) związana jest z punktowymi mutacjami typu „zmiany sensu” w obrębie genu kodującego podjednostkę α kanału jonowego wapniowego. Badania eksperymentalne wykazały, że mutacje typu EA-2 powodują zmniejszenie amplitudy dokomórkowego prądu Ca^{++} (*Loss Of Function*). Dokładny patomechanizm napadów ataksji nie jest znany.

Występowanie objawów mózdkowych może wynikać ze stosunkowo dużej ekspresji kanałów typu CACNA1A w komórkach Purkiniego mózdku. Zaburzenia funkcjonowania kanałów jonowych wapniowych mózgu mogą zmieniać wzorzec generowania potencjałów czynnościowych w komórkach Purkiniego.

Choroba dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący (18, 25, 30). Objawy EA-2 pojawiają się pierwszej lub drugiej dekadzie życia. Czynniki wywołujące napad ataksji tułowia, kończyn dyzartrii i oczopląsu są podobne jak w napadowej ataksji typu I: stres fizyczny, emocjonalny. Objawy trwają znacząco dłużej niż w przypadku napadowej ataksji typu I EA-1, od 30 minut do 24 godzin i mogą mieć znaczne nasilenie, prowadząc nawet do zaburzeń świadomości. Miokimie w okresie międzynaпадowym występują rzadko. Z czasem mogą rozwijać się przetrwała zaburzenia mózdz-

kowe, głównie pod postacią oczopląsu. Obserwowane są również objawy zaniku mózdku, zwłaszcza robaka w badaniu NMR. W leczeniu stosuje się acetazolamid, który u większości chorych przynosi poprawę. W leczeniu stosuje się również z dobrym efektem 4 aminopirydynę (4-AP), która blokuje potencjałozależne kanały jonowe potasowe (56). W okresie międzynaпадowym może występować przetrwała ataksja tułowia i zaburzenia równowagi.

Ataksja rdzeniowo-mózdkowa typu 6 (SCA6) jest chorobą wywołaną mutacją dynamiczną trypletu CAG w części genu odpowiedzialnej za kodowanie C końcowej części podjednostki α kanału wapniowego (14). W odróżnieniu od innych mutacji dynamicznych ta mutacja jest stosunkowo stabilna i nie wywołuje zjawiska antycypacji w następnych pokoleniach. Efektem mutacji jest zmiana wrażliwości na potencjał błonowy kanału Ca^{++} i zaburzenia aktywacji i inaktywacji kanału. Kanałopatia ta prowadzi do zmian zwyrodnieniowych w komórkach Purkiniego i w konsekwencji do zaniku mózdku. Choroba dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący. Klinicznie SCA6 charakteryzuje się występowaniem w wieku dorosłym objawów mózdkowych zazwyczaj bez zaburzeń ze strony innych układów. Objawy mózdkowe postępują powoli, ale mogą powodować trwałą niesprawność (3, 18, 30).

Mutacje w obrębie genu dla niskoprogowego kanału jonowego wapniowego typu T (CACN1A1H) powodują szereg patologii ośrodkowego układu nerwowego. Przykładami chorób neurologicznych spowodowanych mutacjami w obrębie genu dla kanału jonowego wapniowego typu T są wrodzona ślepotą zmierzchowa oraz dziecięca rodzinna postać padaczki z napadami nieświadomości (18, 30, 39, 60).

W ostatnich latach pojawia się coraz więcej doniesień o roli kanałów wapniowych typu CACN1A1 w patogenezie innych rzadkich form genetycznej padaczki (19, 28).

Zaburzenia funkcjonowania kanałów jonowych sodowych

Mutacje w obrębie genu dla podjednostki $\beta 1$ potencjałozależnego kanału jonowego Na^+ na chromosomie 19 (*locus 19q13.1*) są odpowiedzialne za wystąpienie rodzinnej postaci padaczki uogólnionej z drgawkami gorączkowymi (ang. GEFS+ – *Generalized Epilepsy with Febrile Seizures*). Podjednostka $\beta 1$ reguluje kinetykę podjednostki β (właściwego kanału jonowego Na^+). W warunkach fizjologicznych podjednostka $\beta 1$ hamuje aktywację i inaktywację kanału i zmniejsza napływ jonów Na^+ przez kanał. W przypadku mutacji podjednostki $\beta 1$ ta funkcja jest zmniejszona, czego efektem jest zwiększony napływ jonów Na^+ do komórki (GOF) i przetrwała depolaryzacja neuronu, która prowadzi do spontanicznych wyładowań elektrycznych (18, 19, 30, 35).

Mutacje w obrębie genu dla podjednostki α kanału jonowego Na^+ SCN1A i SCN2A (*locus 2q24 i 2q23-q24.3*) odpowiednio, w rejonie związanym z czujnikiem potencjału (segment S4) powoduje zaburzenia

inaktywacji kanału, czego efektem jest przetrwała depolaryzacja neuronu. Fenotyp kliniczny tych mutacji jest zbliżony do kanałopatii związanej z mutacjami w obrębie genu dla podjednostki $\beta 1$. Wszystkie te mutacje tworzą grupę padaczek typu GEFS+. Należy podkreślić, że istnieje szerokie spektrum kliniczne w obrębie tych schorzeń (18, 19, 30, 35). Mutacje w obrębie kanału SCN8A wywołują rzadką postać rodzinnej ataksji, a mutacje w obrębie SCN9A rodzinną postać erytromialgii, charakteryzującą się uporczywymi bólami mięśni oraz zaczerwienieniem powłok skóry (35, 64).

ZABURZENIA FUNKCJONOWANIA KANAŁÓW JONOWYCH A PADACZKA

Padaczka jest chorobą związaną z napadowym występowaniem zaburzeń bioelektrycznych grupy bądź wszystkich neuronów kory mózgu, którym towarzyszą objawy kliniczne w postaci napadów padaczkowych. Patologiczne, spontaniczne bądź indukowane wyładowania mogą wywodzić się z określonej grupy neuronów (napady częściowe proste), rozprzestrzeniać się na inne rejony kory (napady częściowe wtórnie uogólnione) bądź też dotyczyć pierwotnie wszystkich neuronów kory (napady pierwotnie uogólnione). Symptomatologia napadów padaczkowych jest niezwykle złożona i zależy od rejonu kory mózgu, w którym dochodzi do powstania patologicznych wyładowań oraz od propagacji tychże wyładowań. Dokładny opis symptomatologii i klasyfikacji napadów padaczkowych wykracza poza ramy niniejszego rozdziału. Z punktu widzenia zjawisk bioelektrycznych, wyładowanie padaczkowe zawsze związane jest z powstaniem serii wyładowań neuronów wynikające z nadmiernej pobudliwości neuronów. Nadmierna pobudliwość neuronów może wynikać ze zwiększonej *per se* pobudliwości błony komórkowej bądź też ze zmniejszenia mechanizmów hamujących w obrębie sieci neuronowej. U podstaw pobudliwości błony komórkowej leżą kanały jonowe. Każda zmiana właściwości lub ekspresji kanałów jonowych w obrębie błony komórkowej będzie wpływała na pobudliwość neuronu, efektem czego może być kliniczny napad padaczkowy. Te teoretyczne hipotezy znalazły potwierdzenie w badaniach pewnych rodzinnych postaci zespołów padaczkowych, w których udało się zlokalizować *locus* mutacji w obrębie genów dla kanałów jonowych. Dysfunkcja kanałów jonowych leży u podstaw wielu opisanych zespołów padaczkowych. Do niedawna uważano, że zaburzenia kanałów jonowych są odpowiedzialne przede wszystkim za wrodzone rodzinne postaci padaczek. Ostatnio pojawia się coraz więcej dowodów na to, że również w przypadku padaczek wtórnych, objawowych dochodzi do dysfunkcji kanałów jonowych, czego efektem jest nadmierna pobudliwość neuronów korowych. Pośrednim dowodem na rolę kanałów jonowych w patogenezie napadów padaczkowych jest skuteczne stosowanie w terapii padaczki substancji, będących blokerami kanałów jonowych. Działanie „stabilizujące” na błonę komórkowych LPP wynika z blokowania poszczególnych

typów kanałów jonowych i zmniejszania pobudliwości błony komórkowej.

ZESPOŁY PADACZKOWE ZWIĄZANE Z ZABURZENIAMI KANAŁÓW JONOWYCH Na^+

Pierwszym odkryciem wiążącym zaburzenia kanałów jonowych Na^+ z zespołami padaczkowymi było odkrycie mutacji w obrębie genu dla podjednostki beta 1 na chromosomie 19 (*locus* 19q13.1) dla potencjałozależnego kanału jonowego Na^+ w rodzinie australijskiej z fenotypem padaczki uogólnionej z drgawkami gorączkowymi (ang. GEFS+ – *Generalized Epilepsy with Febrile Seizures*). Podjednostka $\beta 1$ reguluje kinetykę podjednostki α (właściwego kanału jonowego Na^+). W warunkach fizjologicznych podjednostka $\beta 1$ hamuje aktywację i inaktywację kanału, i zmniejsza napływ jonów Na^+ przez kanał. W przypadku mutacji podjednostki $\beta 1$ ta funkcja jest zmniejszona, czego efektem jest zwiększony napływ jonów Na^+ do komórki (GOF) i przetrwała depolaryzacja neuronu, która prowadzi do spontanicznych wyładowań elektrycznych (18, 19, 30, 35). Ponadto mutacje w obrębie podjednostki beta 1 zwiększają ekspresję podjednostki alfa, zwiększając tym samym gęstość potencjałozależnych kanałów jonowych Na^+ , obniżając tym samym próg pobudzenia neuronu. Klinicznie GEFS+ charakteryzuje: rodzinne występowanie z dziedziczeniem autosomalnym dominującym, drgawki gorączkowe w dzieciństwie i uogólnione napady padaczkowe w wieku dorosłym.

Kolejnym przykładem mutacji powodującej fenotyp GEFS+ są mutacje w obrębie genu dla podjednostki alfa kanału jonowego Na typu SCN1A. Są to zwykle punktowe mutacje zmiany sensu. Uważa się, że mutacje tego typu są odpowiedzialne za około 10% przypadków fenotypu GEFS+. Mutacje te powodują zwiększenie tzw. przetrwałego nieinaktywowanego prądu Na^+ , który doprowadza do częściowej depolaryzacji błony komórkowej, co znacznie zmniejsza próg pobudliwości neuronu. Inne mutacje powodują przyspieszoną reaktywację kanału lub przesunięcie tzw. krzywej aktywacji kanału w kierunku potencjałów bardziej elektroujemnych, co sprzyja powstawaniu potencjałów czynnościowych przy mniejszej depolaryzacji błony. Zwolnienie inktywacji zależnej od czasu powoduje zwiększenie napływu jonów Na do wnętrza komórki, co również powoduje częściową depolaryzację i zmniejsza próg pobudliwości neuronu.

Inne mutacje w obrębie genu dla podjednostki alfa kanału SCN1A typu braku sensu lub zmiany ramki odczytu powodują fenotyp ciężkiej padaczki mioklonicznej u dzieci (ang. *Severe Myoclonic Epilepsy in Infant* – SMEI, zespół Dravet). Klinicznie padaczka ta charakteryzuje się wczesnym początkiem objawów do 6. miesiąca życia z ciężkimi i nasilającymi się wraz z wiekiem napadami mioklonicznymi z towarzyszącym zaburzeniem rozwoju umysłowego dziecka. Należy podkreślić, że około 90% przypadków tej postaci padaczki jest wywołana mutacjami *de novo* w obrębie genu dla SCN1A.

Mutacje w obrębie genu dla kanału jonowego SCN2A są rzadką przyczyną wrodzonych zespołów padaczkowych. Mutacje zmiany sensu w genie SCN2A są przyczyną powstania kilku procent fenotypu łagodnych rodzinnych drgawek noworodków (BFNC – *Benign Familial Neonatal Convulsions*), łagodnego schorzenia charakteryzującego się występowaniem w wieku niemowlęcym napadów padaczkowych, które mogą występować do wieku kilku lat, i które w wieku dorosłym zanikają.

ZABURZENIA FUNKCJONOWANIA KANAŁÓW JONOWYCH CA⁺⁺ W ZESPOŁACH PADACZKOWYCH

Zaburzenia funkcjonowania kanałów typu T są przyczyną wielu idiopatycznych padaczek dziecięcych i wieku szkolnego. W kilku badaniach pacjentów z idiopatycznymi padaczkami dziecięcymi i młodzieńczymi typu *absence* wykazano liczne mutacje zmiany sensu w obrębia kanałów jonowych typu T. Mutacje te w większości były mutacjami *de novo*. Mutacje w obrębie kanałów typu T mają duże implikacje dla właściwości bioelektrycznych mózgu. Wiąże się to zarówno ze specyficznymi właściwościami kanałów typu T, jak również ich szczególną ekspresją. Kanały typu T charakteryzują się niskim progiem aktywacji oraz szybką inaktywacją w czasie. Występują w dużej ilości we wzgórzu. Uważa się, że interakcje pomiędzy niskoprogowymi kanałami typu T we wzgórzu i kanałami typu Ih oraz kanałami typu potasowymi typu GIRK są odpowiedzialne za rytmiczną aktywność neuronów wzgórza. Aktywacja kanałów typu T powoduje wyładowanie serii potencjałów czynnościowych, które mają zdolność do powtarzania się. Efektem tej rytmicznej aktywności jest np. synchronizacja czynności EEG w trakcie fazy III i IV NREM oraz powstanie wrzecion snu. Patologicznie zmieniona aktywność rytmiczna neuronów wzgórza może rozprzestrzeniać się dzięki licznym połączeniom wzgórzowo-korowym na wszystkie rejony kory nieomal równocześnie.

Mutacje zmiany sensu, zmiany ramki odczytu w obrębie genów dla kanałów typu KCNQ2 na chromosomie 20 (*locus 20q13.3*) oraz genu kanału typu KCNQ3 na chromosomie 8 (*locus 8q24*) są odpowiedzialne za fenotyp łagodnych rodzinnych drgawek noworodków

(BFNC – *Benign Familial Neonatal Convulsions*). Kanały typu KCNQ2/3 odpowiedzialne są za powstanie niskoprogowego nieinaktywującego się prądu potasowego typu M, którego cechą charakterystyczną jest modulowanie poprzez receptory muskarynowe związane z działaniem podjednostki beta-gamma białek G. Prąd typu M bierze udział w fazie repolaryzacji i hiperpolaryzacji popobudzeniowej w trakcie generowania potencjału czynnościowego. Mutacje powodujące fenotyp BFNC wywołują zmniejszenie amplitudy prądu potasowego typu M. Powoduje to częściową depolaryzację neuronu i sprzyja powstawaniu spontanicznych wyładowań następczych po fizjologicznym pobudzeniu neuronu. Uważa się, że w trakcie rozwoju znaczenie prądu M w hiperpolaryzacji neuronu zmniejsza się na korzyść innego rodzaju prądu potasowego, tłumaczyłoby to występowanie objawów klinicznych jedynie w wieku niemowlęcym. Klinicznie BFNC charakteryzują się rodzinnym występowaniem w pierwszych tygodniach życia częściowych lub uogólnionych napadów padaczkowych, które ustępują zwykle po 6. tygodniu życia dziecka. Klinicznie napady są heterogenne mogą występować pod postacią zwrotu gałek ocznych, fonacji, zaburzeń postawy ciała i bezdechu. Napady częściowe mogą ewoluować do napadów uogólnionych. Napadom odpowiadają charakterystyczne zapisy EEG. Ryzyko wystąpienia idiopatycznej padaczki w wieku dorosłym wynosi ok 15%. Nowy lek przeciwpadaczkowy retigabina powoduje zwiększenie amplitudy prądu potasowego typu M, zmniejszając tym samym efekt mutacji powodującej BFNC (58).

ZABURZENIA FUNKCJONOWANIA KANAŁÓW JONOWYCH CHLORKOWYCH

Różne mutacje w obrębie genu dla kanału jonowego Cl⁻ (CLCN2) zostały opisane w rodzinach chorych na młodzieńczą padaczkę miokloniczną, dziecięcą padaczkę z napadami typu *absence* oraz u pacjentów z uogólnionymi napadami padaczkowymi po przebudzeniu (23). Opisano również rodziny z padaczką skroniową i płata czołowego (13). W Polsce wykryto ostatnio rodzinę, w której mutacja w obrębie kanału jonowego CLCN2 wywoływała proste napady somatosensoryczne i migrenowe bóle głowy (13).

PIŚMIENNICTWO

1. Amzica F, Neckelmann D: Membrane Capacitance of Cortical Neurons and Glia During Sleep Oscillations and Spike-Wave Seizures. *J Neurophysiol* 1999; 82: 2731.
2. Ashcroft FM: ATP-sensitive potassium channelopathies: focus on insulin secretion. *J Clin Invest* 2005; 115: 2047-2058.
3. Benatar MG: Calcium channelopathies. *QJM*, Mar 1999; 92: 133-141.
4. Bendahhou S, Cummins TR, Kula RW et al.: Impairment of slow inactivation as a common mechanism for periodic paralysis in DII54-S5. *Neurology* 2002; 58: 1266.
5. Bendahhou S, Cummins TR, Kwieciński H et al.: Characterization of a new sodium channel mutation at arginine 1448 associated with moderate paramyotonia congenita in humans. *J Physiol* 1999; 518: 337.
6. Bendahhou S, Cummins TR, Tawil R et al.: Activation and Inactivation of the Voltage-Gated Sodium Channel: Role of Segment S5 Revealed by a Novel Hyperkalaemic Periodic Paralysis Mutation. *J Neurosci* 1999; 19(12): 4762-4771.
7. Buckler KJ: Background leak K⁺-currents and oxygen sensing in carotid body type 1 cells. *Respir Physiol* 1999; 115(2): 179-87.
8. Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG: International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and Structure-Function Relationships of Voltage-Gated Sodium Channels. *Pharmacol Rev* 2005; 57: 397-409.
9. Catterall WA: From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 2000; 26(1): 13-25.

10. Catterall WA: Functional subunit structure of voltage-gated calcium channels. *Science* 1991; 253: 1499-1500.
11. Chahine M, George AL Jr, Zhou M et al.: Sodium channel mutations in paramyotonia congenita uncouple inactivation from activation. *Neuron* 1994; 12(2): 281-94.
12. Cummins TR, Dib-Hajj SD, Waxman SG: Electrophysiological Properties of Mutant Na_v1.7 Sodium Channels in a Painful Inherited Neuropathy. *J Neurosci* 2004; 24: 8232-8236.
13. D'Agostino D, Gallo S, Cecchin S et al.: Mutations and polymorphisms of the CLCN2 gene in idiopathic epilepsy. *Neurology* 2004; 63: 1500-1502.
14. Dueñas AM, Goold R, Giunti P: Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias. *Brain* 2006; 129: 1357-1370.
15. Ertel EA, Campbell KP, Harpold MM et al.: Nomenclature of voltage-gated calcium channels. *Neuron* 2000; 25: 533-535.
16. Eyre TA, Ducluzeau F, Sneddon TP et al.: The HUGO Gene Nomenclature Database, 2006 updates. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: D319-D321.
17. Freeman WH: ed. by & Company; 4th Bk&Cdr edition *Molecular Cell Biology* 1999.
18. Graves TD, Hanna MG: Neurological channelopathies. *Postgrad Med J* 2005; 81: 20-32.
19. Graves TD: Ion channels and epilepsy. *QJM* 2006; 99: 201-217.
20. Gullledge AT, Kampa BM, Stuart GJ: Synaptic integration in dendritic trees. *J Neurobiol* 2005; 64(1): 75-90.
21. Hains BC, Saab CY, Waxman SG: Changes in electrophysiological properties and sodium channel Na_v1.3 expression in thalamic neurons after spinal cord injury. *Brain* 2005; 128: 2359-2371.
22. Hains BC, Saab CY, Klein JP et al.: Altered Sodium Channel Expression in Second-Order Spinal Sensory Neurons Contributes to Pain after Peripheral Nerve Injury. *J Neurosci* 2004; 24: 4832-4839.
23. Haug K, Warnstedt M, Alekov AK et al.: Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet* 2003; 33: 527-532.
24. Hille B: *Ion Channels of Excitable membranes* ed. by (3rd Edition) Sinauer Assoc 2001.
25. Jen J, Kim GW, Baloh RW: Clinical spectrum of episodic ataxia type 2. *Neurology* 2004; 62: 17.
26. Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebek AA: Molecular Structure and Physiological Function of Chloride Channels. *Physiol Rev* 2002; 82: 503-568.
27. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM: *Principles of Neural Science* ed. by Mc Graw Hill Companies 2001.
28. Khosravani H, Zamponi GW: Voltage-Gated Calcium Channels and Idiopathic Generalized Epilepsies. *Physiol Rev* 2006; 86: 941-966.
29. Kukwa W, Macioch T, Rola R, Szulczyk P: Kinetic and pharmacological properties of Ca(2+) currents in postganglionic sympathetic neurones projecting to muscular and cutaneous effectors. *Brain Res* 2000; 873(1): 173-80.
30. Kullmann DM: The neuronal channelopathies. *Brain* 2002; 125: 1177-1195.
31. Kwieciński H, Lehmann-Horn F, Rudel R: Membrane currents in human intercostal muscle at varied extracellular potassium. *Muscle Nerve* 1984; 7(6): 465-9.
32. Kwieciński H, Lehmann-Horn F, Rudel R: The resting membrane parameters of human intercostal muscle at low, normal, and high extracellular potassium. *Muscle Nerve* 1984; 7(1): 60-5.
33. Lerche H, Heine R, Pika U et al.: Human sodium channel myotonia: slowed channel inactivation due to substitutions for a glycine within the III-IV linker. *J Physiol* 1993; 470: 13.
34. Lingrel JB, Kuntzweiler T: Na⁺, K⁽⁺⁾-ATPase. *J Biol Chem* Aug 1994; 269: 19659-19662.
35. Meisler MH, Kearney JA: Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *J Clin Invest* 2005; 115: 2010-2017.
36. Metherate R: Nicotinic Acetylcholine Receptors in Sensory Cortex. *Learn Mem* 2004; 11: 50.
37. Ohara A, Saeki Y, Nishikawa M et al.: Single-channel Recordings of TREK-1 K⁺ Channels in Periodontal Ligament Fibroblasts. *J Dent Res* 2006; 85: 664-669.
38. Owen TJ: Ca²⁺ channels and epilepsy *Eur. J Pharmac* 2002; 447: 211-225.
39. Perez-Reyes E: Molecular Physiology of Low-Voltage-Activated T-type Calcium Channels. *Physiol Rev* 2003; 83: 117.
40. Perreault MC, Raastad M: Contribution of morphology and membrane resistance to integration of fast synaptic signals in two thalamic cell types. *J Physiol* 2006; 10.1113/jphysiol.2006.113043.
41. Priori SG, Napolitano C: Role of Genetic Analyses in Cardiology: Part I: Mendelian Diseases: Cardiac Channelopathies. *Circulation* 2006; 113: 1130-1135.
42. Ptáček LJ, Fu JH: Channels and Disease: Past, Present, and Future. *Arch Neurol* 2004; 61: 1665-1668.
43. Ptacek LJ, Gouw L, Kwieciński H et al.: Sodium channel mutations in paramyotonia congenita and hyperkalemic periodic paralysis. *Ann Neurol* 1993; 33(3): 300-7.
44. Ptacek LJ, Tawil R, Griggs RC et al.: Dihydropyridine receptor mutations cause hypokalemic periodic paralysis. *Cell* 1994; 77(6): 863-8.
45. Pytel M, Mercik K, Mozrzymas JW: Membrane voltage modulates the GABA(A) receptor gating in cultured rat hippocampal neurons. *Neuropharmacology* 2006; 50(2): 143-53.
46. Rojas CV, Neely A, Velasco-Loyden G et al.: Hyperkalemic periodic paralysis M1592V mutation modifies activation in human skeletal muscle Na⁺ channel. *Am J Physiol Cell Physiol* 1999; 276(1): C259-266.
47. Rola R, Szulczyk B, Szulczyk P et al.: Expression and kinetic properties of Na⁽⁺⁾ currents in rat cardiac dorsal root ganglion neurons. *Brain Res* 2002; 947(1): 67-77.
48. Rola R, Szulczyk P: Kinetic properties of voltage-gated Na⁺ currents in rat muscular sympathetic neurons with and without adenosine triphosphate and guanosine triphosphate in intracellular solution. *Neurosci Lett* 2004; 359(1-2): 53-6.
49. Rola R, Szulczyk PJ, Witkowski G: Voltage-dependent Ca²⁺ currents in rat cardiac dorsal root ganglion neurons. *Brain Res* 2003; 961(1): 171-8.
50. Rola R, Witkowski G, Szulczyk PJ: Voltage-dependent K⁺ currents in rat cardiac dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience* 2003; 119(1): 181-91.
51. Roselle EM, Jahangir AA, Alekseev AE, Terzic A: Channelopathies of inwardly rectifying potassium channels. *FASEB J* 1999; 13: 1901.
52. Rudolph M, Destexhe A: Characterization of Subthreshold Voltage Fluctuations in Neuronal Membranes. *Neural Comput* 2003; 15: 2577.
53. Saez JC, Berthoud VM, Branes MC et al.: Plasma Membrane Channels Formed by Connexins: Their Regulation and Functions. *Physiol Rev* 2003; 83: 1359.
54. Schwarz C, Möck M, Their P: Electrophysiological Properties of Rat Pontine Nuclei Neurons *In Vitro*. I. Membrane Potentials and Firing Patterns. *J Neurophysiol* 1997; 78: 3323.
55. Spausshus A, Eunson L, Hanna MG, Kulmann DM: Functional Characterization of a Novel Mutation in KCNA1 in Episodic Ataxia Type 1 Associated with Epilepsy. *Ann NY Acad Sci* Apr 1999; 868: 442.
56. Strupp M, Kalla R, Dichgans M et al.: Treatment of episodic ataxia type 2 with the potassium channel blocker 4-aminopyridine. *Neurology* 2004; 62: 1623-1625.
57. Szulczyk B, Rola R, Witkowski G, Szulczyk P: Effects of ATP and GTP on voltage-gated K⁺ currents in glandular and muscular sympathetic neurons. *Brain Res* 2006; 1068(1): 82-93.
58. Tatulian L, Delmas P, Abogadie FC, Brown DA: Activation of Expressed KCNQ Potassium Currents and Native Neuronal M-Type Potassium Currents by the Anti-Convulsant Drug Retigabine. *J Neurosci* Aug 2001; 21: 5535.
59. Uno A, Idoux E, Beranek M et al.: Static and Dynamic Membrane Properties of Lateral Vestibular Nucleus Neurons in Guinea Pig Brain Stem Slices. *J Neurophysiol* 2003; 90: 1689.
60. Vitko I, Chen Y, Arias JM et al.: Functional Characterization and Neuronal Modeling of the Effects of Childhood Absence Epilepsy Variants of CACNA1H, a T-Type Calcium Channel. *J Neurosci* May 2005; 25: 4844-4855.
61. Waxman SG: Ion Channels and Neuronal Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 2002; 59: 1377.
62. Weiss RG, O'Connell KMS, Flucher BE et al.: Functional analysis of the R1086H malignant hyperthermia mutation in the

- DHPR reveals an unexpected influence of the III-IV loop on skeletal muscle EC coupling. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 287: C1094-C1102.
63. Wu N, Hsiao CF, Chandler SH: Membrane Resonance and Subthreshold Membrane Oscillations in Mesencephalic V Neurons: Participants in Burst Generation. *J Neurosci* 2001; 21: 3729.
64. Yang Y, Wang Y, Li S et al.: Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythromalgia. *J Med Genet* 2004; 41: 171.
65. Yu W, Horowitz SH: Treatment of sporadic hemiplegic migraine with calcium-channel blocker verapamil. *Neurology* 2003; 60: 120-121.
66. Zhang J, George ALJr, Griggs RC et al.: Mutations in the human skeletal muscle chloride channel gene (CLCN1) associated with dominant and recessive myotonia congenita. *Neurology* 1996; 47: 993.
67. Zhang J, Sanguinetti MC, Kwieciński H, Ptacek LJ: Mechanism of Inverted Activation of ClC-1 Channels Caused by a Novel Myotonia Congenita Mutation. *J Biol Chem* 2000; 275: 2999.

otrzymano/received: 24.11.2011
zaakceptowano/accepted: 14.12.2011

Adres/address:
*Rafał Rola
I Klinika Neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa
tel.: (22) 458-25-94
e-mail: rrola@ipin.edu.pl