

Neurologiset jänniteriippuvat natriumkanavataudit

Heli Miettinen
LuK-tutkielma 766385A
Matemaattisten ja fysikaalisten tieteiden tutkinto-ohjelma
Luonnontieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
Joulukuu 2020

Sisältö

1	Johdanto	3
2	Jänniteriippuvat natriumionikanavat	4
2.1	Rakenne	4
2.2	Toiminta	6
3	Neurologiset jänniteriippuvien natriumkanavien häiriöistä aiheutuvat ionikanavataudit	8
3.1	Epilepsia	8
3.2	Kipuoireyhtymät	9
3.3	Migreeni	11
3.4	Muita	11
4	Ionikanavatautien tutkimus	11
5	Tautien hoito	12
6	Yhteenveto	12

1 Johdanto

Monisoluisen eliön toiminta perustuu solujen kykyyn viestiä toisilleen elimistössä. Hermosolut ovat viestimiseen erikoistuneita soluja. Toisilleen solut viestivät synapseissa niin kemiallisesti kuin sähköisestikin, ja solun sisäisesti ne viestivät sähköisinä signaaleina. Niin synapseissa kulkeva sähköinen viesti kuin hermosolussa pitkin solua kulkeva viestikin aiheutuvat muutoksista solukalvon jännitteessä. [1]

Solukalvojännite syntyy ionien vaikutuksesta eripuolilla solua ja niiden aiheuttamasta jännite-erosta. Solukalvon lepopotentiaali, eli jännite solun ollessa levossa on hermosoluilla yleensä $-40 - -90$ mV. Jännitteen muutosta positiivisemmaksi kutsutaan depolarisaatioksi ja negatiivisemmaksi hyperpolarisaatioksi. Muutokset solukalvon jännitteessä syntyvät, kun solun permeabiliteetti jollekin ionille muuttuu. Ionien liikettä solukalvon läpi aiheuttaa elektrokemiallinen gradientti, eli potentiaali- ja konsentraatioero, sekä aktiivinen kuljetus, jossa energiaa käytetään ionien kuljettamiseen vastoin niiden elektrokemiallista gradienttia. Olennaisimmat ionit solujen toiminnalle ovat Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ja Cl^- . [1]

Sähköinen signaali hermosolussa syntyy reaktiona ärsykkeeseen. Ärsyke voi olla aistinso-lun aktivoituminen ja siitä seuraava reseptoripotentiaali tai synaptinen potentiaali. Signaalin etenemisessä solussa pitkiä matkoja on se ongelma, että aksonit eivät ole kovinkaan hyviä sähkönjohteita johtuen jännitteen karkaamisesta solun ulkopuolelle. Tämän takia signaalia pitää toistuvasti ylläpitää ja vahvistaa aktiopotentiaalilla. [1]

Aktiopotentiaali syntyy kun ärsyke aiheuttaa solukalvon paikallisen depolarisaation, mikä avaa jänniteriippuvia natriumkanavia sillä alueella. Syntyy vahvempaa depolarisaatiota, joka leviää passiivisesti aksonia pitkin avaten seuraavia natriumkanavia ja niin edelleen. Solukalvojännite palautuu lepojännitteeseen, kun aktiopotentiaalın seurauksena avautuu kaliumkanavia. Aktiopotentiaalın jälkeen uuden syntyminen on hetkellisesti mahdotonta kun natriumkanavat palautuvat inaktivaatiosta ja kaliumkanavat ovat aktivoituneina. [1]

Ionikanavat ovat solukalvon proteiineja, jotka mahdollistavat ionien passiivisen, eli ei energiaa kuluttavan, virran kalvon puolelta toiselle. Ionikanaville on tyypillistä, että ne ovat selektiivisiä yhdelle ionityypille ja aktivoituvat ja inaktivoituvat (eli avautuvat ja sulkeutuvat) riippuen tietyistä tekijöistä. Ionikanavia on useita eri tyyppisiä, ja onkin löydetty yli sata ionikanavia koodaavaa geeniä. [1]

Jänniteriippuvat ionikanavat ovat nimensä mukaisesti ionikanavia, joiden avautuminen riippuu solukalvonjännitteestä. Kullekin olennaisimmalle ionille on löydetty useita jänniteriippuvia ionikanavia. Saman ionin jänniteriippuvat kanavat eroavat toisistaan aktivaatio- ja inaktivaationopeudessa ja avautumisjännitteessä. Jänniteriippuvat ionikanavat ovat merkittävässä roolissa aktiopotentiaalın synnyttämisessä ja etenevän aktiopotentiaalın ylläpidossa ja muokkaamisessa. Ne vaikuttavat myös lepopotentiaaliin ja Ca^{2+} -jänniteriippuvat kanavat vastaavat neurotransmittereiden, eli välittäjäaineiden, vapauttamisesta synapseissa. [1]

Reseptoriohjatut ionikanavat ovat ionikanavia, jotka avautuvat, kun niihin kiinnittyy kemiallinen välittäjäaine. Nämä kanavat eivät yleensä ole yhtä vahvasti selektiivisiä, kuin jänniteriippuvat ionikanavat. Reseptoriohjattujen ionikanavien tärkein tehtävä on muuttaa kemiallisia viestejä sähköisiksi. [1]

Joidenkin ionikanavien avautuminen riippuu lämpötilasta tai muutoksista solukalvossa. Nämä kanavat yleensä havainnoivat tiettyjä muutoksia ympäristössä, kuten lämpötilan muutoksia. Niin kutsutut vuotokanavat ovat yleensä auki. Ne osallistuvat solukalvon le-

pojännitteen ylläpitoon. [1]

Ionikanavien lisäksi soluissa on myös ionien aktiiviseen kuljetukseen erikoistuneita rakenteita. ATPaasit käyttävät solun kemiallista energiaa, ATP:tä, ionien kuljettamiseen solukalvon läpi vastoin niiden elektrokemiallista gradienttia. Kuljetus- ja vaihtajaproteiinit kuljettavat yhtäaikaaisesti ainakin kahta ionia, joista toinen kulkee elektrokemiallisen gradienttinsa suuntaisesti ja tästä saadaan energiaa toisen ionin kuljettamiseen. [1]

Tässä työssä perehdytään tarkemmin natriumin jänniteriippuviin ionikanaviin, sekä niiden häiriöistä aiheutuviin sairauksiin. Ensin käydään läpi natriuminjänniteriippuvien ionikanavien rakennetta, toimintaa ja jaottelua, sitten tutustutaan sairauksiin ja niiden tunnetuihin toimintamekanismeihin.

2 Jänniteriippuvat natriumionikanavat

Natriumin jänniteriippuvat ionikanavat ovat tärkeässä roolissa aktiopotentiaalın synnyssä ja etenevän aktiopotentiaalın ylläpidossa niin hermosoluissa kuin muissakin soluissa [2]. Jänniteriippuvat kanavat muodostavat solukalvon signaalintiproteiinien suurimman ryhmän eli ns. suurperheen, ja niiden evoluutio on ikivanhaa. Ihmisen genomista on löytynyt 143 ionikanavaproteiinia, joiden aukon muodostavat rakenteet liittyvät natriumkanaviin. [3]

Natriumin jänniteriippuvat ionikanavat luokitellaan sen α -alayksikön tyyppin mukaan [4]. Jokaisella kanavatyypillä on oma roolinsa ja paikkansa kehossa. Nämä on esitetty oheisessa taulukossa (1) hermostossa esiintyville natriumin jänniteriippuville ionikanaville.

2.1 Rakenne

Natriumin jänniteriippuva ionikanava muodostuu yhdestä α -alayksiköstä ja yhdestä tai kahdesta β -alayksiköstä. Näistä α -alayksikkö muodostaa ionikanavan, ja β -alayksiköt osallistuvat sen säätelyyn muokkaamalla kanavan avautumisen kinetiikkaa ja jänniteriippuvuutta. Ne myös toimivat ja vaikuttavat yhdessä solun ulkopuolisten matriisiproteiinien ja muiden solujen välisten molekyylien kanssa. Pelkkä α -alayksikkö riittää muodostamaan toimivan ionikanavan. Tämä on todettu mRNA-koodauksella α -alayksiköstä, jossa koodauksella saatiin toimiva ionikanava ilman β -alayksiköitä. [2, 7, 3]

Kuva (1) kuvaa natriumin jänniteriippuvan kanavan rakennetta. Kuvassa nähdään neljä homologista eli rakenteeltaan samanlaista aluetta, joista α -alayksikkö koostuu. Alueita merkitään yleensä roomalaisilla numeroilla I-IV, kuvassa alueet ovat vasemmalta oikealle ensimmäisestä neljanteen. Kukin homologinen alue koostuu kuudesta solukalvon läpäisevästä osasta S1-S6. Nämä ovat kuvan (1) numeroidut sylinterit. Osioilla S1-S3 on negatiivisesti varautuneita kohtia rakenteessaan ja S4 on positiivisesti varautunut. Osioilla S5 ja S6 ei ole varausta ja ne muodostavat yhdessä ionikanavan huokosen. S4 on amfipaattinen eli sillä on sekä hydrofobinen että hydrofiilinen pää, ja se on kanavan jännitettä aistiva osa. [7]

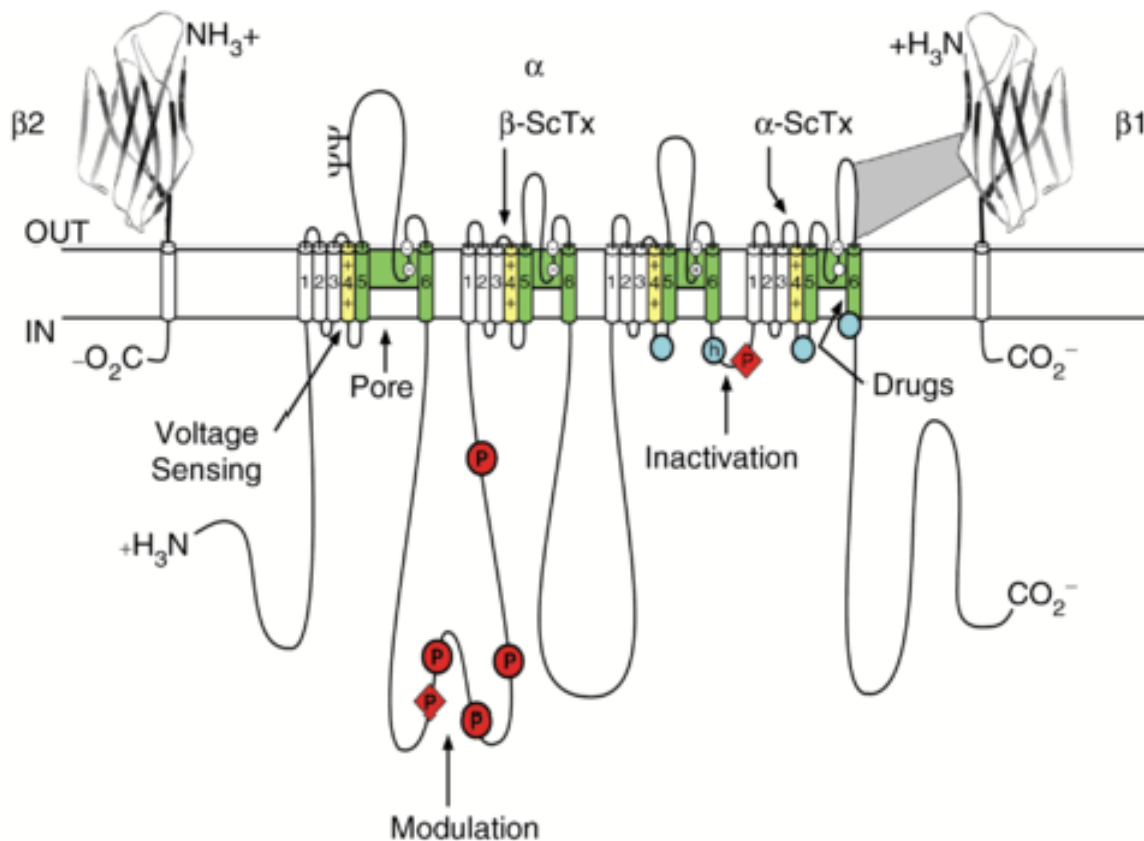
β -alayksiköillä on samankaltaiset rakenteet solukalvon läpi; molemmilla on karboksiterminaali sytoplasmassa, yksi solukalvon läpikulkeva osio, suuri aminoterminaali ja useita paikkoja N-glykosulaatiolle ekstrasellulaarisessa tilassa. β_1 ja β_2 ovat kuitenkin erillisiä ja erilaisia proteiineja. β_1 on sitoutunut α -yksikköön ei-kovalenttisesti ja β_2 disulfididisidoksella. [2]

Jänniteriippuvien natriumionikanavien rakenteesta ja toiminnasta on saatu tietoa tutkimalla bakteerisyntyistä kanavaa, Na_vAb . Siinä on huokonen, joka muodostuu S5 ja S6

Taulukko 1: Natriumin jänniteriippuvat kanavatyyppit α -alalyksikön mukaisesti luokiteltuna, sekä niiden sijainti ja rooli hermossossa. $\text{Na}_v1.4$ on jätetty tarkoituksellisesti huomiotta, koska se esiintyy vain lihassoluissa (viitteistä [4, 5, 6]).

Kanavatyyppi	Sijainti kehossa	Sijainti solussa	Fysiologinen rooli
$\text{Na}_v1.1$	Aikuisen aivot, myös ääreishermostossa jossain määrin	Solun sooma	Aktiopotentiaalin tuottaminen ja johtaminen säätämällä solun herkkyyttä aktiopotentiaalin syntymiselle
$\text{Na}_v1.2$	Pikkuaivoihin liittyneet hermosolut niin keskus- kuin ääreishermostossakin	Aksonit, erityisesti myelinoitumattomat	Aktiopotentiaalin tuottaminen ja johtaminen, voi tuottaa voimistuvaa virtaa
$\text{Na}_v1.3$	Sikiön keskus- ja ääreishermosto	Solun sooma	Aktiopotentiaalin tuottaminen ja johtaminen säätämällä solun herkkyyttä aktiopotentiaalin syntymiselle, nopea aktivoituminen ja inaktivoituminen, jatkuva virta
$\text{Na}_v1.5$	Aivot	Aksonit	Aktiopotentiaalin tuottaminen ja johtaminen
$\text{Na}_v1.6$	Pikkuaivoihin liittyneet hermosolut, korvaa osan $\text{Na}_v1.2$ kanavista	Aksonit ja synapsit	Jännitteen generointi, nopea aktivoituminen ja inaktivoituminen, jatkuva virta, nopea taajuinen signaalointi
$\text{Na}_v1.7$	Ääreishermosto, nosiseptorit	Aksonit	Aktiopotentiaalinen tuottaminen ja johtaminen, kipusignaalien kuljettaminen aivoihin, hidas inaktivaatio, vahvistaa heikkoja signaaleja
$\text{Na}_v1.8$	Ääreishermoston aistinhermosolut	Solukalvo	Hyvin depolarisoitunut aktivaatio ja inaktivaatio, kuljettaa kipusignaaleja kylmissä olosuhteissa
$\text{Na}_v1.9$	Spinaaliganglio	Aksonit	Hyperpolarisoitunut aktivaatio, hidas inaktivaatio, kipusignaalointi

osioista ja välissä olevasta huokossilmukasta. Jännitettä aistivat osiot S1-S4 ovat asettuneet symmetrisesti huokosen ympärille. Kanavan rakenteessa on iso ulkoinen eteialue (vestibuli), kapea ionien selektiivisyysuodatin ja suuri keskusontelo, sekä intrasellulaarinen aktivaatioportti, joka muodostuu S6 osioista. α -alalyksikkö voidaan jaotella kahteen toiminnalliseen alueeseen; jännitettä aistivan osaan, jonka muodostavat S1-S4 osiot, sekä huokosen muodostavaan osaan, jonka muodostavat S5 ja S6 osiot. Toiminnalliset alueet ovat asettuneet huokosen ympärille siten, että kukin jännitettä aistiva osa on lähempänä eri homologisen alueen huokosta muodostavaa osaa. Tämä vahvistaa homologisten alueiden yhteistyötä. [3]



Kuva 1: Natriumin jänniteriippuvan ionikanavan rakenne pääpiirteissään. Sylinterit kuvaavat solukalvon läpäiseviä osia, α -kierteitä. Jännitettä aistivat osiot on kuvattu keltaisella ja kanavan huokosen muodostavat vihreällä. β -alayksiköt on kuvattu reunojen taitosmaisilla kuvioilla. Siniset pallot kuvaavat inaktivaatioportin reseptorin muodostavia osia ja h inaktivaatiopartikkelia. Valkoiset ympyrät kuvaavat ionien selektiivisyysuodattimen muodostavia aminohappotähteitä eli natriumionit tunnistavan ja valitsevan proteiinin peptidiketjun aminohappoja. Ψ kuvaa todennäköiset N-glykosylaation paikat ja P proteiinien fosforylaation kohteet, α -ScTx ja β -ScTx skorpionin α - ja β -toksiinien sitomispaikat. *Reprinted from Catterall, W.A. (2014), Structure and function of voltage-gated sodium channels at atomic resolution. Experimental Physiology, 99: 35-51. doi:10.1113/expphysiol.2013.071969 with permission from John Wiley and Sons.*

2.2 Toiminta

Jänniteriippuvien kanavien toiminnassa itse jänniteriippuvuus on tärkeä ominaisuus. Sitä kuvataan yleisesti 'sliding helix'-mallilla, jota useat tutkimukset tukevat. Mallissa S4 osion oletetaan olevan solukalvon läpäisevässä asennossa niin aktiivisessa kuin inaktiivisessakin tilassa. S4 osion varaukset muodostavat ionipareja viereisten osioiden (S1-S3) negatiivisten varausten kanssa. Ulospäin suuntautuva liike katalysoituu näiden ioniparien vaihdosta. Rakenteellisten mallien mukaan kanavan avautuessa S4 osio ja sen varaukset siirtyvät 5Å solukalvon normaalin suuntaisesti siirtäen varaukset intrasellulaarisesta tilasta ekstrasellulaariseen. Tämä liike yhdistyy S1-S3 alueiden kiertymiseen ja koko jännitettä aistivan toiminnallisen alueen kiertymiseen huokosen muodostavan toiminnallisen alueen ympäri. Tämä

aiheuttaa vääntömomentin S4 ja S5 yhdistävään liitokseen, joka aiheuttaa S5 ja S6 osioiden taipumisen ja kiertymisen avaten kanavan. [3]

Toinen olennainen osa toimintaa on ionispesifisyys. Ionien selektiivisyysuodatin natriumkanavissa poistaa ulkoisessa osassaan negatiivisten varausten avulla ionin vesivaipan. Ulkoisista osista natriumioni etenee kanavan huokosen sisäpuolen sidotun veden avulla. [3]

Natriumin jänniteriippuvien ionikanavien toimintaan liitetään kaksi erillistä natriumvirtaa $I_{Na(slow)}$ ja $I_{Na(fast)}$, jotka eroavat inaktivaationopeudessaan. $I_{Na(fast)}$ on nopeasti inaktivoituva natriumvirta, joka vastaa aktiopotentiaalista. Nopea aktivoituminen ja inaktivoituminen tapahtuu 1-2 ms aikana. $I_{Na(slow)}$ vahvistaa heikkoa depolarisaatiota auttaen aktiopotentiaalin syntymisessä ja tukee toistuvaa aktivoitumista. Sen inaktivaatio tapahtuu satojen millisekuntien tai jopa sekuntien aikana. Syy nopealle inaktivaatiolle löytyy α -yksikön kolmannen ja neljännen homologisen yksikön välisestä intrasellulaarisesta loopista, joka taittuu ja asettuu ikäänkuin kanneksi kanavalle sen sulkeutuessa. Hitaaseen inaktivaatioon on todettu liittyvän muutoksia S6 alueessa ja ionien selektiivisyysuodattimessa. [7, 3]

Matemaattisesti yksittäisten ionikanavien toimintaa voidaan kuvata todennäköisyyksinä [7]. Kun tiedetään Nernstin potentiaali

$$E_{Na} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[Na^+]_{out}}{[Na^+]_{in}} \quad (1)$$

missä R on moolinen kaasuvakio, T lämpötila Kelvineinä, z ionin valenssi, natriumille +1, F faradayn vakio ja $[Na^+]_{out}$ ja $[Na^+]_{in}$ natriumin konsentraatiot solun ulko- ja sisäpuolella vastaavasti, voidaan määrittää ionivirta i_{Na} avoimen kanavan läpi.

$$i_{Na} = g_{Na}(V_m - E_{Na}) \quad (2)$$

missä g_{Na} on solukalvon jännitteestä riippuva ionikanavan konduktanssi, V_m on solukalvon jännite sillä hetkellä ja E_{Na} on Nernstin potentiaali, sillä voidaan olettaa että kanava on täysin selektiivinen vain natriumille. Makroskooppista virtaa solussa voidaan tämän avulla mallintaa seuraavasti:

$$I_{Na} = P_o(V,t)Ng_{Na}(V_m - E_{Na}) \quad (3)$$

Tässä I_{NA} on natriumionin makroskooppinen virta, $P_o(V,t)$ on jännitteestä ja ajasta riippuva todennäköisyys kanavan avoinna olemiselle ja N kanavien tiheys. $P_o(V,t)$ riippuu eksponentiaalisesti jännitteestä. [8]

$$P_o \propto \exp\left(\frac{z_T V}{kT}\right) \quad (4)$$

Aktivoitumispotentiaali W_a kullekin kanavalle saadaan analogisesti kemiallisen potentiaalinsa kanssa.

$$W_a = -kT \ln(P_o) \quad (5)$$

missä k on Boltzmannin vakio, T on lämpötila ja P_o todennäköisyys kanavan avoimuudelle kuten edellä. Varauksen muutos q_a , joka saa aikaan aktivaation vastaa aktivoitumispotentiaalinsa negatiivista gradienttia. [8]

$$q_a = -\frac{dW}{dV} = kT \frac{d \ln(P_o)}{dV} \quad (6)$$

Tasapainotilan todennäköisyyden kanavan eritiloille ja P_o :n avulla saadaan yhteys kanavassa kulkevalle kokonaisvaraukselle $q(V)$, aktivoitumispotentiaalille q_a , kanavakohtaiselle kokonaisvaraukselle z_T ja avoimien tilojen välillä liikkuvalla varauksella q_l

$$q(V) = z_T - q_a - q_l \quad (7)$$

z_T voidaan arvioida kun otetaan q_a :n arvo, joka vie $q(V)$:n nollaan. Tyypillisesti:

$$z_T = \lim_{V \rightarrow -\infty} kT \frac{d \ln(P_o)}{dV} \quad (8)$$

[8]

Toinen tapa arvioida varausta per ionikanava on ottaa Q-V kuvaajan ts. $q(V)$:n maksimi ja jakaa se kanavien lukumäärällä ($\frac{Q}{N}$ metodi). Kanavien lukumäärä voidaan arvioida kohina-analyysillä tai toksiinin sitomisella. Kohina-analyysissä mitataan useita kertoja samalla jännitteellä syntyvä virta. Virrasta pyritään erottamaan erilliset liikkuvat varaukset. Yksittäiset varaukset ovat kuitenkin pieniä ja niiden liike on nopeaa, joten niiden erottaminen taustasta on haastavaa. [8]

Samat natriumin jänniteriippuvat kanavat eivät toimi aivan samoin eri soluissa esim. puoliaktivaatio jännite $V_{1/2}$ voi vaihdella useilla millivolteilla eri hermosolujen tai jo saman solun eri kohtien välillä. $V_{1/2}$ on ionikanavan jänniteriippuvuuden kuvaamiseen usein käytetty parametri. Se kertoo solukalvojännitteen, jolla ionin konduktanssi saavuttaa puolet maksimiarvostaan [9]. Tämän lisäksi myös eri kanavilla voi olla merkittäviä eroja toiminnassa, esim. $Na_v1.6$ kanava aktivoituu huomattavasti matalammalla kalvojännitteellä kuin $Na_v1.2$. [10]

3 Neurologiset jänniteriippuvien natriumkanavien häiriöistä aiheutuvat ionikanavataudit

Natriumin jänniteriippuvien ionikanavien toimintahäiriöt on yhdistetty useisiin erilaisiin sairauksiin niin hermostossa kuin muuallakin kehossa. Virheissä ionikanavien toiminnassa esiintyy jaottelua karkeasti kahteen ryhmään; vahvistunut-toiminta ja heikentynyt-toiminta. "Vahvistunut-toiminta"-mutatoituneet ionikanavat toimivat voimakkaammin kuin terveet kanavat, esim. nopea inaktivaatio ei onnistu ja signaali jatkuu liian kauan. "Heikentynyt-toiminta"-mutaatiot taas estävät tai vähentävät kanavan normaalia toimintaa. [11, 12, 13, 14]

3.1 Epilepsia

Tutkituimpia natriumin jänniteriippuvien ionikanavien häiriöihin hermostossa liitettyjä sairauksia ovat epilepsiat. Ne ovat joukko oireyhtymiä, joihin liittyy taipumus saada toistuvia epileptisiä kohtauksia. Epileptinen kohtaus on ohimenevä poikkeuksellisen aivosähköpurkauksen seurauksena syntyvä aivotoiminnan häiriö [15]. Epilepsiaan on liitetty poikkeamia kanavissa $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v1.3$ ja $Na_v1.6$. Näistä $Na_v1.1$, $Na_v1.2$ ja $Na_v1.6$ ovat tutkituimpia. [11]

Encinas et al. [11] perehtyivät $\text{Na}_v1.1$, $\text{Na}_v1.2$ ja $\text{Na}_v1.6$ mutaatioiden ja epilepsioiden välisiin yhteyksiin tutkimalla olemassa olevia yleisiä ja potilaiden tietokantoja. Samankaltaiseen tapaan asiaa ovat tutkineet myös Bartolini et al. [12], jotka perehtyivät lisäksi aiempiin artikkeleihin aiheesta. Tässä työssä keskitytään epilepsian osalta näiden tutkimusten tuloksiin.

$\text{Na}_v1.1$ kanavan mutaatiot ovat yleisimpiä havaittuja mutaatioita epileptisissä sairauksissa. Sen mutaatiot voivat olla niin “vahvistunut-toiminta”- kuin “heikentyneen-toiminta”-mutaatioitakin ja ne ovat yhteydessä myös epilepsian vaikeampaan ilmiösuun, Dravetin oireyhtymään. Dravetin oireyhtymä on lapsuuden vaikea epilepsia, joka johtaa usein motorisen ja älyllisen kehityksen viiveisiin. [12]

Encinas et al. [11] havaitsivat, että $\text{Na}_v1.1$ kanavan mutaatiot olivat kasaantuneet epilepsia potilailla S5 ja S6 alueisiin ja niitä yhdistävään osaan. Kuten kuvaa (1) katsomalla huomataan S5 ja S6 alueita yhdistävä osa toimii ionien selektiivisyysuodattimena. Tutkijat päättelivät, että muutokset estävät natriumionin valitsemisen ja siten aktiopotentiaalin synnyn. Kanava saattaisi myös muuttua muitakin ioneja läpäiseväksi, jolloin “vahvistunut-toiminta” vaikutelma voisi syntyä kanavan lävitseen päästämästä merkittävästä kalsiumionivirrasta. [11]

Mutaatioiden $\text{Na}_v1.6$ kanavissa on todettu aiheuttavan useita erilaisia epilepsioita, jotka yleensä puhkeavat varhaislapsuudessa. $\text{Na}_v1.6$ kanavien inaktivaatioporttiin todettiin kertyneen mutaatioita epilepsia potilailla. Tällöin kanava ei sulkeudu normaalisti ja syntyy jatkuva ionivirta. Myös kynnsjännite uudelle aktiopotentiaalille pienenee. [12, 11]

$\text{Na}_v1.2$ kanavan mutaatioista aiheutuvasta epilepsiasta kärsivät potilaat saavat yleensä kohtauksia ensimmäisten elinviikkojensa aikana. Tällöin $\text{Na}_v1.2$ kanavien esiintyminen on suurimmillaan, osa niistä korvautuu $\text{Na}_v1.6$ kanavilla kehityksen aikana. Kyseisen kanavan häiriöistä aiheutuva epilepsia voi puhjeta myös myöhemmin lapsuuden aikana, mutta silloin siihen yleensä liittyy myös kehityshäiriöitä. Vastasyntyneillä esiintyvään epilepsiaan on todettu liittyvän “vahvistunut-toiminta”-tyyppisiä mutaatioita ja myöhemmin puhkeavaan “heikentyneen-toiminta”-mutaatioita. Epilepsiaan yhdistettyjä mutaatioita $\text{Na}_v1.2$ -kanavassa on havaittu inaktivaatioportissa, sekä sen kiinnittymiskohdassa. Se, miksi samantyyppiset mutaatiot voivat aiheuttaa sekä toiminnan voimistumista että heikkenemistä, on vielä epäselvää, mutta voi liittyä mutaatioiden yhteisvaikutukseen. [12, 16]

Myös joidenkin erityisesti β -alaysiköihin vaikuttavien tai niissä olevien mutaatioiden on todettu liittyvän epilepsioihin. Mutaatiot vaikuttavat β -alaysiköiden kykyyn läpäistä solukalvo, α -yksikön muokkaukseen sekä soluadheesioon. β -alaysikkö muokkaa ionikanavan toimintaa, joten mutaatioilla on merkittäviä vaikutuksia kanavan toimintaan. [17]

3.2 Kipuoireyhtymät

Natriumkanavilla on merkittävä rooli kipusignaalin tuottamisessa nosiseptoreissa ja myös sen kuljettamisessa aivoihin. Niinpä natriumin jänniteriippuvien kanavien epätavalliseen toimintaan liittyykin useita kipuoireyhtymiä. Kipuoireyhtymät aiheuttavat niin kohtauksellista kipua, jatkuvaa kipua kuin kykenemättömyyttä kivun tuntemiseenkin. [13]

Kongenitaalinen analgesia (CIP) on sairaus, jossa potilas ei aisti kipua. Potilas aistii kosketuksen sekä kuumaa ja kylmää, mutta tunne ei aiheuta kipua. Sairauteen on liitetty useita mutaatioita $\text{Na}_v1.7$ kanavissa. Mutaatiot ovat pääosin kertyneet S5 ja S6 alueita yhdistävään osioon, jossa myös ionien selektiivisyysuodatin sijaitsee. Näiden mutaatioi-

den ajatellaan yleisesti estävän kanavan toiminta täysin, mutta joissakin tutkimuksissa on todettu että kanavat voivat olla myös toimivia. Kuitenkin CIP:n liitetyt mutaatiot aiheuttavat aina merkittävää depolarisaatiota kanavan kynnysjännitteessä ja virran huippuarvon pienemistä, jolloin signaali jää liian heikoksi kipuaistimuksen syntymiselle. [13]

Kykenemättömyyttä kivun tuntemiseen on havaittu yhteydessä myös kahteen mutaatioon $Na_v1.9$ kanavissa. Tämä kykenemättömyys kivun tuntemiseen on toiminnaltaan ja ilmiänsuultaan erilainen kuin kongenitaalinen analgesia, esim. kuumen- ja kylmänsietokyvyn on raportoitu olevan potilailla normaalia huonompi. Kahden tähän yhdistetyn mutaation on todettu aiheuttavan solukalvon normaalia suurempaa depolarisaatiota kanavan avauduttua. On päätelty, että kipuaistimuksen estyminen voi selittyä sillä, että niin suurella solukalvon depolarisaatiolla $Na_v1.8$ kanavat eivät avaudu, eikä signaali lähde sen vuoksi etenemään. [13]

Jalkojen ja käsien poltteessa potilas kärsii raajojen kivuliaasta punoituksesta, jota lämpö pahentaa ja kylmä helpottaa. Kipu voi olla vaihteista tai jatkuvaa. Perinnölliseen jalkojen ja käsien poltteeseen on liitetty $Na_v1.7$ kanavan mutaatioita. Mutaatioiden sijainnilla ja vakavuudella on havaittu yhteys taudin ilmenemiseen. Esimerkiksi potilailla, joilla mutaatioita on S4 ja S5 alueita yhdistävässä osiossa sairaus puhkeaa nuorempana. S4 ja S5 alueita yhdistävä osio yhdistää kanavan jännitettä aistivan toiminnallisen alueen huokosen muodostavaan toiminnalliseen alueeseen. Tautiin liitetyt muutokset aiheuttavat kanavan avautumisen spontaanisti tai normaalia pienemmillä kynnysjännitteillä. Myös $Na_v1.9$ kanavan mutaatioita on löydetty jalkojen ja käsien poltteessa, ilman muita mahdollisia aiheuttajia, mutta niitä ei ole vielä tutkittu tarkemmin. [13]

Paroksysmaalisen äärimmäisen kivun oireyhtymä (engl. paroxysmal extreme pain disorder, PEPD) on krooninen peräsuolen ja ristiluun alueen oireyhtymä, jota mekaaninen ärsytys pahentaa. Sairauteen on yhdistetty mutaatioita $Na_v1.7$ kanavassa. Monet mutaatioista ovat sijoittuneet inaktivaatioportin läheisyyteen. Näin mutatoituneilla kanavilla inaktivaatio on heikompaa ja inaktivaation poistuminen nopeampaa. Tämä johtaa jatkuvaan natriumvirtaan. [13]

Ohutsäieneuropatia (engl. small-fiber neuropathy, SFM) liittyy myelinoitumattomien tai ohuesti myelinoituneiden aksonien rappeutumiseen. Potilaat kärsivät yleensä polttavasta kivusta jaloissa. Sairaus voi olla idiopaattinen, eli alkaa ilman tunnettua syytä, tai liittyä esim. kemoterapiaan tai diabetekseen. Ohutsäieneuropatiaan liittyy mutaatioita $Na_v1.8$ kanavissa. Nämä mutaatiot heikentävät kanavan nopeaa inaktivaatiota ja nopeuttavat palautumista inaktivaatiosta. Sairauteen on todettu liittyvän myös "vahvistunut-toiminta"-variaatiota $Na_v1.7$ kanavissa, mutta niiden rooli sairaudessa on epäselvä. [13]

Familiaalinen eli periytyvä episodinen kipu on harvinainen oireyhtymä, joka puhkeaa varhaislapsuudessa ja oireilee pääasiassa alaraajoissa ja nivelissä. Siihen on yhdistetty viisi erilaista mutaatiota $Na_v1.9$ kanavissa, joista kolme solukalvojännitettä aistivassa osassa S4 ja kaksi muuta osioissa S5 ja S6. Näiden mutaatioiden on raportoitu aiheuttavan siirtymiä kanavan puoli-aktivaatiojännitteessä, mikä johtaa pienempään aktiopotentiaalilaukeamisen kynnysvirtaan ja suurempaan laukeamistiheyteen. [13]

Kivulias periferiaalinen neuropatia on yleisempi oireyhtymä, johon on yhdistetty $Na_v1.9$ kanavan mutaatioita. Siihen on liitetty kahdeksan mutaatiota, jotka kaikki vaikuttavat olevan "vahvistunut-toiminta"-tyyppisiä. Jännitelukitusmittauksilla näin mutatoituneista kanavista on todettu muutoksia puoli-aktivaatiojännitteessä, sekä hidastunutta inaktivaatiota. [13]

Lisäksi on todettu yhteys neuropaattisella kivulla ja $\text{Na}_v1.8$ kanavien vähäisellä esiintymisellä vammautuneiden solujen aksoneissa. $\text{Na}_v1.8$ kanavien on todettu useissa tutkimuksissa olevan yhteydessä myös tulehduskipuun. [13]

3.3 Migreeni

Tyypin 3 familiaalinen (sukuun tai perheeseen liittyvä) hemipleginen migreeni on häiriö, joka on yhdistetty $\text{Na}_v1.1$ kanavan mutaatioihin [12]. Cestele et al. [14] tutkivat $\text{Na}_v1.1$ kanavan mutaatiota yhdessä perheessä, jossa esiintyi sekä kyseistä migreeniä, että epilepsiaa. Tutkittu mutaatio sijoittuu homologisten yksiköiden II ja III välille. Osoittautui, että mutaatio voi olla sekä “vahvistunut-toiminta”- että “heikentynyt-toiminta”-mutaatio. Kanavan aktiovituminen siirtyi positiivisempiin potentiaaleihin ja sen palautuminen nopeasta inaktivoitumisesta hidastui, mikä on heikentynyttä toimintaa. Toisaalta kanavan hidas inaktivoituminen heikkeni mutaation seurauksena, jolloin jäi jatkuvaa virtaa, mikä on vahvistunutta toimintaa. Tämä mutaation monipuolisuus voi olla syynä sille, miksi sama mutaatio voi aiheuttaa sekä migreeniä että epilepsiaa. [14]

3.4 Muita

Wang et al. [18] päättelivät genomitutkimuksessaan, että mutaatiot kanavaa $\text{Na}_v1.6$ koodaavassa geenissä altistavat itsetuhoisuudelle, itsemurhalle ja ainakin kaksisuuntaiselle mielialahäiriölle, mutta tarkempaa mekanismia tutkimus ei paljastanut. [18]

Perez ja Ullah [19] mallinsivat Alzheimeria hiirimallilla. Mallissa esiintyi Alzheimer-hiirillä aktiopotentiaalin muutoksia, joiden he totesivat selittyvän jänniteriippuvien ionikanavien muuttuneella toiminnalla. Aktiopotentiaalin kynnysjännitteen vaihteluväli oli Alzheimer-hiirillä suurempi, lisäksi aktiopotentiaali käynnistyi ja jännitteen muutos kasvoi nopeammin. [19]

$\text{Na}_v1.2$ mutaatioita on yhdistetty oireyhtymättömiin älyllisiin kehityshäiriöihin sekä autismin kirjon häiriöihin. Näiden yhteydessä on todettu kanavan toimintaa katkaisevia mutaatioita. [12]

Amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS, tunnetaan myös nimellä motoneuronisairaus) on sairaus, jossa liikehermosolut tuhoutuvat vähitellen. Siinä on todettu muutoksia natriumvirrassa, mutta natriumkanavien muutokset eivät yksin riitä selittämään tautia, vaan myös kaliumkanavilla on merkittävä rooli. [20]

4 Ionikanavatautiin tutkimus

Ionikanavatautiin yhdistettävät muutokset voidaan paikantaa kuten Encinas et al. [11]. Paikannuksessa tutkittiin tautia sairastavien potilaiden tietokantoja ja yleisiä, terveiden ihmisten, tietokantoja. Vertaamalla tietokantoja voitiin paikallistaa muutokset, jotka toistuvat potilailla, mutta eivät terveillä. Näin saadaan tietoon mutaatiot, jotka ovat todennäköisesti yhteydessä ionikanavatautiin. Mutaatioiden perusteella voidaan myös tehdä päätelmiä mutatoituneen kanavan mahdollisesta toiminnasta. [11]

Useissa tutkimuksissa joihin tutustuin toistui hiiri-mallin tai muun jyrsijän käyttäminen tutkimuksen mallieläimenä. Vaikka kanavien toimintaa itsessään voi tutkia elion ulkopuolella esim. kasvatetuista soluista, ionikanavatautiin tapauksessa on tärkeää pystyä tutkimaan

eri kanavien ja muiden tekijöiden yhteisvaikutuksia ja kanavan mutaation vaikutusta solun toimintaan laajemmin. Tähän käytetään hiiriä, joille on kehitetty sama mutaatio. Vaikka ihmisen ja jyrsijän aivot eroavat toisistaan, voidaan hiiri-mallien avulla tehdä melko hyviä päätelmiä myös ihmisen vastaavista mutaatioista ja taudeista. Mutaatioiden vaikutusta hiireen tutkitaan käyttäytymistutkimuksella ja mittaamalla virtoja sekä jännitteitä solukalvolla. [16, 13]

Ionikanavatauteja voi mallintaa myös matemaattisesti. Näin tekivät tutkimuksessaan Faisal et al. [21], jotka käyttivät tarkkaa simulaatiota hermosolusta simuloimaan solun reagoitua ärsykkeeseen ja käsitteli sitä systeemin identifiointi tekniikalla. Systeemin identifiointi tekniikassa pyritään matemaattisesti tunnetun input:n (tässä simuloitu virta) ja output:n (tässä aktiopotentiaali) avulla saamaan tietoa systeemin sisäisestä toiminnasta. Menetelmä mahdollistaa muuttujien minimoimisen, mutta on vain niin hyvä kuin käytetty simulaatio. [21]

5 Tautien hoito

Natriumin jänniteriippuvien ionikanavien sairauksia hoidetaan pääasiassa kanavien toimintaa estävillä lääkkeillä. Hoidon haasteita ovat sellaisten lääkkeiden kehittäminen, jotka estävät selektiivisesti juuri halutun kanavan toimintaa sekä kanavien toimintaa vahvistavien lääkkeiden kehittäminen. [22]

Kivun lievitykseen on kehitetty ja yhä kehitetään useita $Na_v1.7$ spesifejä inhibiittoreita. Kehittyneimmät $Na_v1.7$ -estäjät tarttuvat jännitettä aistiviin S2 ja S3 osioihin homologisessa yksikössä IV. Valitettavasti $Na_v1.9$ -estäjiä ei vielä tunneta yhtään. Anesteettien ja antidepressanttien vaikutusta krooniseen kipuun tutkitaan yhä. Ne olisivat toimivia kipulääkkeitä, niiden jänniteriippuvia natriumkanavia muokkaavan vaikutuksen takia, mutta niiden haittavaikutukset saattavat ylittää hyödyt. [22]

Epilepsian hoidossa käytetyt lääkkeet toimivat vaimentamalla aktiopotentiaalin toistumista ja natriumvirtoja, sekä vahvistamalla hidasta inaktivaatiota inhiboiden siten jänniteriippuvien natriumkanavien toimintaa. Näistä lääkkeistä on kuitenkin apua vain osaan epilepsia tyypeistä. [22]

Migreenin hoitoon käytetään erityisesti alunperin epilepsian hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä. Lisätutkimusta natriumkanava-estäjistä migreenin hoidossa tarvitaan yhä. [22]

Natriumkanava-estäjiä käytetään myös sellaisten sairauksien hoitoon, joiden yhteys natriumkanaviin ja toimintamekanismit ovat vähemmän tunnettuja. Natriumkanava-estäjiä tai aktivaattoreita käytetään tai käyttöä tutkitaan Alzheimeriin, skitsofreniaan ja psykiatriin sairauksiin, kuten kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön ja epävakaaseen persoonallisuus häiriöön. [22]

6 Yhteenveto

Jänniteriippuvat natriumkanavat ovat joukko ionikanavia, jotka toimivat hieman eri tavalla eri kudoksissa. Niillä on hermostossa tärkeä rooli aktiopotentiaalin synnyssä ja etenevän aktiopotentiaalin ylläpidossa. Mutaatiot kanavia koodaavissa geneeissä aiheuttavat variaatiota natriumkanavien rakenteessa ja niiden toiminnassa. Muutokset ionikanavissa voivat

vahvistaa tai heikentää kanavan toimintaa. Molemmissa tapauksissa seurauksena saattaa olla vakava sairaus.

Neurologiset ionikanavataudit ovat sairauksia, jotka aiheutuvat häiriöistä hermoston ionikanavien toiminnassa. Niiden tutkimus on vielä suhteellisen tuoretta. Ionikanavien vaikutus eri sairauksien taustalla on yhä osittain tuntematonta, mutta ne on havaittu merkittäväksi tekijäksi useissa vakavissa oireyhtymissä. Ionikanavataudit kaipaavat kuitenkin vielä paljon lisätutkimusta. Jänniteriippuvat natriumkanavat ovat ainakin epilepsian ja kipuoireyhtymien taustalla, mutta jatkuvasti paljastuu uusia yhteyksiä eri sairauksiin. Myös ionikanavatautien hoitoa tutkitaan paljon ja tutkimukselle onkin vielä tilaa. Ionikanavatautien ymmärtäminen ja hoitomenetelmien kehittäminen vaativat vielä myös lisätietoa itse kanavista.

Viitteet

- [1] Dale Purves, George J. Augustine, David Fitzpatrick, William C. Hall, Anthony-Samuel LaMantia, and Leonard E. White, editors. *NEUROSCIENCE, Fifth Edition*. Sinauer Associates, Inc., 5th edition, 25-75, 2012.
- [2] E Marban, T Yamagishi, and G Tomaselli. Structure and function of voltage-gated sodium channels. *J Physiol*, 508:647–657, 1998.
- [3] William A. Catterall. Structure and function of voltage-gated sodium channels at atomic resolution. *Experimental Physiology*, 99(1):35–51, 2014.
- [4] D. Kumar, R.K. Ambasta, and P. Kumar. Mutational consequences of aberrant ion channels in neurological disorders. *J Membrane Biol*, 247(11):1083–1127, 2014.
- [5] Frank H Yu and William A Catterall. Overview of the voltage-gated sodium channel family. *Genome Biology*, 4(3):207, 2003.
- [6] Anthony M. Rush, Theodore R. Cummins, and Stephen G. Waxman. Multiple sodium channels and their roles in electrogenesis within dorsal root ganglion neurons. *The Journal of Physiology*, 579(1):1–14, 2007.
- [7] Daniel Johnston and Samuel Miao-Sin Wu. *Foundations of Cellular Neurophysiology*. The MIT Press, 183-191,215-218, 1995.
- [8] Francisco Bezanilla. Voltage-gated ion channels. *IEEE Transactions on Nano-Bioscience*, 4:34–48, 2005.
- [9] Nedialko I. Krouchev, Frank Rattay, Mohamad Sawan, and Alain Vinet. From squid to mammals with the HH model through the nav channels’ half-activation-voltage parameter. *PLOS ONE*, 10(12):e0143570, 2015.
- [10] Jun Yang, Yujie Xiao, Liang Li, Quansheng He, Min Li, and Yousheng Shu. Biophysical properties of somatic and axonal voltage-gated sodium channels in midbrain dopaminergic neurons. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13, 2019.
- [11] Alejandra C. Encinas, Joseph C. Watkins, Iris Arenas Longoria, J. P. Johnson, and Michael F. Hammer. Variable patterns of mutation density among NaV1.1, NaV1.2 and NaV1.6 point to channel-specific functional differences associated with childhood epilepsy. *PLOS ONE*, 15(8):e0238121, 2020.
- [12] Emanuele Bartolini, Roberto Campostrini, Lorenzo Kiferle, Silvia Pradella, Eleonora Rosati, Krishna Chinthapalli, and Pasquale Palumbo. Epilepsy and brain channelopathies from infancy to adulthood. *Neurological Sciences*, 41(4):749–761, 2019.
- [13] David L. Bennett, Alex J. Clark, Jianying Huang, Stephen G. Waxman, and Sulayman D. Dib-Hajj. The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. *Physiological Reviews*, 99(2):1079–1151, 2019.

- [14] Sandrine Cestèle, Angelo Labate, Raffaella Rusconi, Patrizia Tarantino, Laura Mumoli, Silvana Franceschetti, Grazia Annesi, Massimo Mantegazza, and Antonio Gambardella. Divergent effects of the t1174sscn1amutation associated with seizures and hemiplegic migraine. *Epilepsia*, 54(5):927–935, 2013.
- [15] Reetta Kälviäinen ja Tapani Keränen. Epilepsian esiintyvyys. Teoksessa Neurologia (Päivittyvä e-kirja). Toimittanut Seppo Soinila ja Markku Kaste. Kustannus Oy Duodecim, 2015 (Luettu 22.11.2020).
- [16] Ulrike B. S. Hedrich, Stephan Lauxmann, and Holger Lerche. SCN 2a channelopathies: Mechanisms and models. *Epilepsia*, 60(S3), 2019.
- [17] Jacob M. Hull and Lori L. Isom. Voltage-gated sodium channel β subunits: The power outside the pore in brain development and disease. *Neuropharmacology*, 132:43–57, 2018.
- [18] Yang Wang, Jing Zhang, Baocheng Liu, Liyan Shao, Zhiyun Wei, Xingwang Li, Jue Ji, Fengping Yang, Ti Wang, Jie Liu, Chunling Wan, Baojie Li, Yifeng Xu, Guoyin Feng, Lin He, and Guang He. Genetic polymorphisms in theSCN8agene are associated with suicidal behavior in psychiatric disorders in the chinese population. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 11(8):956–963, 2010.
- [19] Carlos Perez and Ghanim Ullah. Reduced cooperativity of voltage-gated sodium channels in the hippocampal interneurons of an aged mouse model of alzheimer’s disease. *European Biophysics Journal*, 47(5):539–547, 2018.
- [20] James Howells, José Manuel Matamala, Susanna B. Park, Nidhi Garg, Steve Vucic, Hugh Bostock, David Burke, and Matthew C. Kiernan. In vivo evidence for reduced ion channel expression in motor axons of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *The Journal of Physiology*, 596(22):5379–5396, 2018.
- [21] Aldo Faisal. Studying channelopathies at the functional level using a system identification approach. *AIP Conference Proceedings*, 940:113–126, 2007.
- [22] Zhi mei Li, Li xia Chen, and Hua Li. Voltage-gated sodium channels and blockers: An overview and where will they go? *Current Medical Science*, 39(6):863–873, 2019.