

Review

Voltage-gated sodium channels mutations and their role in epilepsy

Andrzej Patyra^{1,2,3,*}, Grzegorz Witkowski⁴

¹ Department of Pharmacognosy and Molecular Basis of Phytotherapy, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

² Doctoral School, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

³ Institut des Biomolécules Max Mousseron, Université de Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier, France

⁴ I-st Department of Neurology, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

* Correspondence: andrzej.patyra@wum.edu.pl, tel.: +48 662 11 77 90

Abstract: Voltage-gated ion channels play a pivotal role in cell signaling. They are responsible for generating action potential and repolarization. For this reason, dysfunctions of these channels are more and more often associated with the occurrence of both congenital and acquired neurological diseases, such as epilepsies, migraines, ataxias, or neuromyotonia. Clinical symptoms of neuronal ion channel dysfunction differ significantly, reflecting the role and distribution of a given channel in the central and peripheral nervous systems. This paper reviews voltage-gated sodium channel structure, physiology, mutations, and their role in epilepsy.

Keywords: Voltage-gated sodium channel, Epilepsy, Dravet syndrome, GEFS+, SCN1A

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

Potencjałozależne kanały jonowe odgrywają kluczową rolę w przekazywaniu komórkowym. To one odpowiedzialne są za generację potencjału czynnościowego oraz repolaryzację. Z tego względu dysfunkcjom tych kanałów coraz częściej przypisuje się związek z występowaniem zarówno genetycznych jak i nabytych chorób neurologicznych [1-3]. Objawy kliniczne dysfunkcji neuronalnych kanałów jonowych znacznie się różnią, odwzorowując rolę i rozmieszczenie danego kanału w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Nieprawidłowe funkcjonowanie kanałów jonowych stwierdza się w przebiegu niektórych typów padaczek, migren, ataksji oraz neuromiotonii [4]. Choroby, w których podstawą objawów jest nieprawidłowe funkcjonowanie kanałów jonowych, nazywane są kanałopatiami. Większa część tych schorzeń ma podłoże genetyczne – powodowana jest przez mutacje genów kodujących kanały jonowe.

Jednymi z kluczowych kanałów do prawidłowego funkcjonowania zarówno o.u.n. (ośrodkowego układu nerwowego) jak i obwodowego układu nerwowego są potencjałozależne kanały sodowe. Kanały sodowe zawierają w sobie jedną podjednostkę α , która tworzy por przepuszczalny dla jonów sodowych, kodowaną przez gen *SCN1A*, lub *SCN2A* oraz pewną liczbę pomocniczych podjednostek β , z których najbardziej znanymi są podjednostki kodowane przez geny *SCN1B* oraz *SCN2B*. Izoformy α charakterystyczne dla mięśni szkieletowych i sercowych nie występują w układzie nerwowym. Mutacje w genach odpowiedzialnych za budowę i funkcjonalność kanałów sodowych w mięśniach szkieletowych i sercowych były znane od jakiegoś czasu, jednakże w środowiskach naukowych dominował sceptycyzm względem możliwości występowania podobnych mutacji w neuronalnych kanałach sodowych. Przypuszczano, że ich rola jest tak bardzo istotna, że jakakolwiek nawet najmniejsze zakłócenie skutkowałoby śmiercią organizmu na etapie płodowym [5].

Zdefiniowanie grupy padaczek dziecięcych, określanych wspólnym mianem GEFS+ [6,7] i powiązanie tych schorzeń z mutacjami genów *SCN1B* [8], a następnie również z *SCN1A* [9-11] i *SCN2A* [12] potwierdziło, że mutacje w neuronalnych kanałach sodowych mogą być odpowiedzialne za takie choroby jak padaczka. Mutacje w obu wymienionych genach są obecnie uznawane za najważniejszą poznaną przyczynę dziecięcych zespołów padaczkowych, z najczęstszymi fenotypami będącymi FS i FS+ [8-

12] (fenotyp FS+ odnosi się do dzieci, które miały napady padaczki z gorączką poza okresem od 6 miesiąca do 6 roku życia lub niegorączkozależne napady toniczno-kloniczne) [6,7].

2. Potencjałozależne kanały sodowe

Potencjałozależne kanały jonowe to białka transbłonowe, które odgrywają ważną rolę w generowaniu potencjału czynnościowego. Aktywność tych kanałów regulowana jest przez potencjał błonowy komórki, a otwarte kanały umożliwiają ruch jonów zgodnie z gradientem elektrochemicznym przez błony komórkowe. W zależności od przepuszczanych jonów (powinowactwa do jonów) potencjałozależne kanały jonowe można sklasyfikować jako kanały sodowe, potasowe, wapniowe lub chlorkowe [13-15].

Potencjałozależne kanały sodowe zostały odkryte przez Hodgkina i Huxleya w 1952 roku podczas badania przewodności elektrycznej w aksonach gigantycznych kałamarnic [16]. Dwadzieścia sześć lat później kanały Na_v zostały wyizolowane z organów elektrycznych *Electrophorus electricus* – węgorza elektrycznego [17]. Do dzisiaj udało się wyizolować i sklonować 9 podtypów kanału Na_v1 nazwanych i ponumerowanych odpowiednio od $Na_v1.1$ do $Na_v1.9$. Niedawno odkryto rodzinę kanałów Na_v2 , jednakże niewiele na ten moment wiadomo o ich funkcji [18]. Kanały Na_v ssaków są utworzone przez dużą pseudotetrameryczną tworzącą pory podjednostkę α (o masie 260 kDa), która łączy się z jedną lub dwiema podjednostkami β (30-40 kDa). Podjednostki α kanałów Na_v wykazują się zmienną ekspresją w tkankach organizmu. Podtypy $Na_v1.1$, $Na_v1.2$ i $Na_v1.3$ wykazują największą ekspresję w ośrodkowym układzie nerwowym. $Na_v1.6$ występują zarówno w obwodowym jak i ośrodkowym układzie nerwowym, podczas gdy $Na_v1.7$, $Na_v1.8$ i $Na_v1.9$ ograniczone są występowaniem do obwodowego układu nerwowego. Pozostałe dwa kanały, $Na_v1.4$ i $Na_v1.5$, obficie występują odpowiednio w mięśniach szkieletowych i sercu [14,19,20].

Kanały Na_v są odpowiedzialne za generowanie prądów sodowych (I_{Na}) leżących u podstaw inicjacji i propagacji potencjałów czynnościowych w komórkach pobudliwych takich jak komórki nerwowe i włókna mięśniowe [21].

Wszystkie dotychczas poznane podtypy Na_v1 można sklasyfikować na podstawie ich wrażliwości na działanie tetrodotoksyny (TTX) – toksyny wyizolowanej z ryb z rodziny rozdymkowatych. Kanały $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v1.3$, $Na_v1.4$, $Na_v1.6$ i $Na_v1.7$ są blokowane przez niskie nanomolarne stężenia TTX – w związku z czym są klasyfikowane jako wrażliwe na TTX – podczas gdy $Na_v1.5$, $Na_v1.8$ i $Na_v1.9$ są hamowane tylko przez wysokie stężenia mikromolowe TTX i są uważane za kanały TTX-oporne [13].

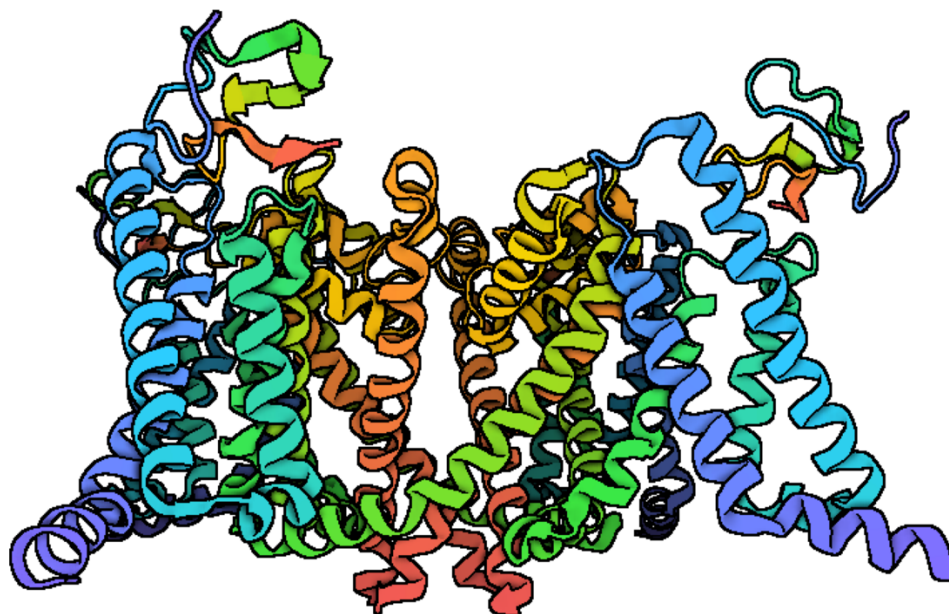
3. Budowa potencjałozależnego kanału sodowego

Jak wspomniano wyżej, u eukariontów kanały Na_v składają się z podjednostki α , która może być sprzężona z jedną lub dwiema podjednostkami β [21]. U ludzi istnieje dziewięć różnych podjednostek α , $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v1.3$, $Na_v1.4$, $Na_v1.5$, $Na_v1.6$, $Na_v1.7$, $Na_v1.8$ i $Na_v1.9$, kodowanych odpowiednio przez geny *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A*, *SCN4A*, *SCN5A*, *SCN8A*, *SCN9A*, *SCN10A* i *SCN11A*. Różne podjednostki α definiują różne podtypy kanałów Na_v i zawierają miejsca wiązań dla leków i toksyn, które działają na kanały Na_v [13,14].

Podjednostki α są dużymi, jednołańcuchowymi polipeptydami złożonymi z około 2000 reszt aminokwasowych zorganizowanych w czterech homologicznych domenach, oznaczonych od DI do DIV, które tworzą strukturę pseudotetrameryczną [14]. Homologia sekwencji podtypów Na_v u ssaków jest bardzo wysoka – wynosi ponad 50% w domenach transbłonowych i zewnątrzkomórkowych [19].

Każda z czterech domen podjednostki α , składa się z sześciu transbłonowych segmentów, o strukturze helikalnej, ponumerowanych od S1 do S6 (Rysunek 1). Pierwsze cztery segmenty (S1-S4) tworzą domenę pełniącą funkcję czujnika potencjału błonowego zwaną VSD (ang. *voltage-sensing domain*) [22]. Segmenty piąty (S5) i szósty (S6) każdej z domen razem z łączącymi je pętlami (ang. *p-loop*) tworzą przestrzeń kanału, czyli domenę porową – PD (ang. *pore domain*). Domena porowa zawiera filtr selektywności – SF (ang. *selectivity filter*), czyli najwęższą część poru, która odróżnia jony o podobnych ładunkach i promieniach [23]. Kanały sodowe są wysoce selektywne wobec jonów sodu, będąc 10 razy mniej przepuszczalne dla jonów potasu i 100 razy

mniej przepuszczalne dla jonów wapnia [24]. SF jest utworzony przez pierścień czterech reszt aminokwasów: asparagianu w domenie I (DI), glutaminianu w domenie II (DII), lizyny w domenie III (DIII) i alaniny w domenie IV (DIV) [13,14].



Rysunek 1. Struktura IV-rzędowa podjednostki α potencjałozależnego kanału sodowego (grafika wykonana przy użyciu BioRender.com)

Innym kluczowym elementem struktury podjednostki α jest bramka inaktywacji – IG (ang. *inactivation gate*) – która składa się z wewnątrzkomórkowej pętli łączącej homologiczne domeny DIII i DIV. Bramka do inaktywacji działa jak klapka na zawiasach i zamyka por podczas szybkiej inaktywacji [19]. Ostatni ważny element tej podjednostki, bramkę aktywacyjną, tworzą cztery hydrofobowe reszty aminokwasowe, po jednej z każdego wewnątrzkomórkowego końca S6 [13].

Drugą ważną część kanału stanowi jedna lub dwie podjednostki β . Istnieją cztery geny w genomie ssaków (*SCN1B-SCN4B*), które kodują pięć białkowych podjednostek β , oznaczonych $\beta 1$, $\beta 1B$, $\beta 2$, $\beta 3$ i $\beta 4$. Podjednostka $\beta 2$ lub $\beta 4$ wiąże się z podjednostką α poprzez wiązanie dwusiarczkowe, podczas gdy $\beta 1$ i $\beta 3$ są związane niekowalencyjnie. Wszystkie podjednostki β , za wyjątkiem $\beta 1B$, która jest cząsteczką rozpuszczalną, są białkami transbłonowymi. Chociaż sama podjednostka α jest w stanie wytworzyć samowystarczalny i w pełni funkcjonalny kanał Na_v , to podjednostki β odgrywają kluczową rolę w modulacji kinetyki kanału i jego ekspresji na powierzchni komórki [25]. $Na_v\beta$ należą do nadrodziny immunoglobulin (Ig) – cząsteczek adhezji komórkowej CAM (ang. *cell adhesion molecules*) – posiadających pozakomórkową domenę Ig, która bierze udział w szeregu aktywności związanych z adhezją komórek [26].

4. Fizjologia potencjałozależnego kanału sodowego

Kanały Na_v wykazują ekspresję w błonach komórkowych komórek pobudliwych i niepobudliwych. Aktywacja kanałów Na_v jest sterowana napięciem, a potencjał błon komórkowych wykryty przez czujnik napięcia (VSD) określa stan, w którym znajdują się kanały. Przy prawidłowym potencjale spoczynkowym prawdopodobieństwo, że kanały Na_v są w stanie otwartym, jest niskie. Depolaryzacja błony ułatwia konformacyjną zmianę podjednostki α indukowaną przez ruchy w domenach wykrywających napięcie, co skutkuje otwarciem selektywnego kanału dla jonów sodowych. Kanały Na_v otwierają się bardzo szybko i pośredniczą w

skierowanym do wewnątrz prądzie sodowym, leżącym u podstaw gwałtownego wznoszenia się potencjału neuronalnego i czynności serca w włóknach nerwowych i mięśniowych. W ciągu milisekund otwarte kanały przechodzą w nieprzewodzący stan nieaktywny. Szybka inaktywacja Na_v następuje poprzez zamknięcie wewnątrzkomórkowej bramki inaktywacji (IG) i wiąże się z szybkim spadkiem amplitudy prądu sodowego. Istnieje również zjawisko powolnej inaktywacji kanału – część kanałów jonowych sodowych pozostaje przewodna przez okres nawet kilkuset milisekund [13,27].

Mutacje w genach *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A* i *SCN8A* powodują defekty bramkowania inaktywacji, zwiększając prąd jonowy I_{Na} co wiąże się z występowaniem ataksji i epilepsji [28]. W niektórych neuronach kanały Na_v otwierają się podczas repolaryzacji błony. To przejściowe otwarcie poru kanału wytwarza duży wewnętrzny prąd sodowy zwany prądem odradzającym (ang. *resurgent current*). Zaproponowano, że odradzające się prądy są mediowane przez zniesienie blokady w otwartym kanale przez pomocnicze podjednostki β [29,30].

Kanały Na_v są również wyrażane w typach komórek, które nie są uważane za pobudliwe, takich jak astrocyty, mikrogleje, makrofagi i komórki nowotworowe oraz są zaangażowane w regulację fagocytozy, ruchliwości komórek i aktywności przerzutowej [31].

5. Kanałopatie

Mutacje w genach kodujących podjednostki α i β kanałów Na_v mogą wpływać na funkcjonalną ekspresję kanału lub zmieniać właściwości bramkowania tych kanałów. W konsekwencji mutacje mogą prowadzić do dysfunkcji kanałów, powodując nieprawidłowe pobudzenie neuronów i związane z nimi choroby zwane kanałopatiami. Kanały Na_v od dawna są uznawane za skuteczne cele w leczeniu zaburzeń neuronalnych i sercowych [13].

Pomimo ponad 70% zgodności w sekwencji aminokwasów wśród genów kodujących trzy, najczęściej występujące w mózgu (*SCN1A*, *SCN2A* i *SCN8A*), podjednostki α kanałów sodowych, knockout któregośkolwiek z nich jest śmiertelny. Jest to dowodem na to, że każdy z kanałów pełni jakąś niezbędną funkcję. Kanał $\text{Na}_v1.1$ jest szczególnie ciekawy ze względu na ilość występujących mutacji, które powodują wrodzoną padaczkę [32].

Badanie przesiewowe pacjentów z pokrewnymi zaburzeniami klinicznymi doprowadziło do identyfikacji mutacji *SCN1A* w dwóch dużych rodzinach z autosomalnym dominującym zaburzeniem padaczkowym – uogólnioną padaczką z napadami gorączkowymi plus (GEFS+) [9]. Zidentyfikowano prawie 30 różnych mutacji u pacjentów z GEFS+. Zespół ten jest powodowany przez mutacje zmiany sensu, które zmieniają wiele biofizycznych właściwości kanału w komórkach nieneuronalnych [33]. Chociaż zwiększony poziom trwałego prądu sodowego jest powszechną obserwacją w heterologicznych systemach ekspresyjnych [34], obserwuje się także mutacje powodujące utratę funkcji przez kanał [35]. Co więcej, obniżone poziomy ekspresji zmutowanych kanałów w neuronach mogą być ważniejsze niż zmiany wzmocnienia funkcji i prowadzić do ogólnego fenotypu utraty funkcji na poziomie komórkowym w systemie nerwowym [36]. Ponadto mutacja w podjednostce $\text{Na}_v\beta1$ także wywołuje GEFS+, prawdopodobnie przez zaburzenie ekspresji i funkcji kanałów $\text{Na}_v1.1$ [11].

Mutacje w *SCN1A* zidentyfikowano również u dzieci z zespołem Dravet [37]. Dotychczas zidentyfikowano ponad 600 mutacji *SCN1A* [38]. Przesiewowe badania genetyczne *SCN1A* stały się standardem opieki nad dziećmi z napadami o wczesnym początku. Ponad połowa mutacji SMEI powoduje utratę funkcji w wyniku zatrzymania kodonów lub delecji, co wskazuje, że haploinsuficjenca *SCN1A* jest patogenna. Mutacje zmiany sensu *SCN1A* u pacjentów z SMEI koncentrują się w segmentach transbłonowych kanału. Natomiast jeśli chodzi o mutacje GEFS, heterogeniczne nieprawidłowości biofizyczne są powiązane z mutacjami missensownymi, gdy te są wyrażane w komórkach nieneuronalnych [33]. Jednym z praktycznych rezultatów powiązania tych mutacji z zespołami padaczkowymi jest unikanie leczenia blokerami kanałów sodowych, które nasilają objawy epileptyczne u pacjentów ze zmniejszoną ekspresją *SCN1A* [39].

W przeciwieństwie do *SCN1A*, zidentyfikowano niewielką liczbę patologicznych mutacji w pozostałych trzech głównych neuronalnych kanałach sodowych. Mutacje missensowne *SCN2A* zostały zidentyfikowane u jednego pacjenta z GEFS i dziewięciu pacjentów z łagodnymi rodzinnymi napadami noworodkowo-niemowlęcymi (BFNIS – ang. Benign Familial Neonatal-Infantile Seizures), zespołu łagodnych napadów padaczkowych, które mijają w ciągu pierwszego roku życia. Funkcjonalna analiza trzech mutacji BFNIS zidentyfikowała szereg nieprawidłowości ze wspólną cechą zmniejszonej aktywności kanału [40]. Mutacja nonsensowna *SCN2A* została znaleziona u pacjenta z nieuleczalną padaczką z zaburzeniami umysłowymi, podobną do SMEI. Pierwsza mutacja *SCN3A* została opisana u dziecka z częściową epilepsją odporną na leki przeciwpadaczkowe [41]. Ta mutacja missensowna *SCN3A-K354Q* powodowała wzrost trwałego prądu sodowego, który jest podobny do epileptogennych mutacji *SCN1A* i *SCN2A*. Względnie niewielka liczba mutacji w *SCN2A* i *SCN3A* może być wynikiem błędu próby, jako że mniej pacjentów mogło zostać poddanych badaniom przesiewowym pod kątem mutacji w tych kanałach [32].

Mutacje *SCN1A* mogą powodować zarówno nabycie (zwiększenie aktywności) jak i utratę (osłabienie aktywności) funkcji przez kanały sodowe; jedne jak i drugie mogą być przyczyną neuronalnej nadpobudliwości, będącej u podstaw GEFS+ czy SMEI. O ile w pierwszym przypadku nadpobudliwość neuronów łatwo powiązać ze zwiększeniem aktywności kanałów sodowych, o tyle występowanie niefunkcjonalnych kanałów i nadpobudliwość zdaje się wzajemnie wykluczać [42]. Fenomen ten zdaje się wyjaśniać odkrycie na modelach zwierzęcych spadku aktywności neuronów hamujących przy jednoczesnym zachowaniu normalnej aktywności neuronów pobudzających w hipokampie. Wskazuje to na to, że nadpobudliwość neuronalna może wynikać z haploinsuficencji kanałów sodowych w interneuronach hamujących [43].

6. Podsumowanie

Jak wykazano powyżej, mutacje w neuronalnych kanałach sodowych mogą prowadzić do występowania ciężkich chorób neurologicznych. Potencjałozależne kanały sodowe są od dawna celami dla leków, a potwierdzenie mutacji wybranych genów jest elementem diagnostyki chorób neurologicznych. Ponieważ kanały te są również obecne w nerwach obwodowych, podejrzewa się, że u chorych powinny wystąpić niewielkie elektrofizjologiczne anomalie. Potwierdzenie tego zjawiska i opracowanie metody identyfikacji tych zaburzeń, mogłoby zapewnić tanią i szybką neurofizjologiczną metodę wykrywania i monitorowania dysfunkcji układu nerwowego.

Wkład autorski: Konceptualizacja, A.P. i G.W.; źródła, A.P. i G.W.; tekst – zasadniczy tekst manuskryptu, A.P.; edycja tekstu manuskryptu, G.W.; nadzór, G.W. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali opublikowaną wersję manuskryptu.

Podziękowania: W artykule wykorzystano fragmenty pracy magisterskiej pt. „Badanie elektrofizjologiczne nerwów obwodowych u dzieci z zespołem padaczkowym Dravet” autorstwa magistra farmacji Andrzeja Patyry [44].

Konflikt Interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Odnosińki literaturowe

1. Hanna, M.G. Genetic neurological channelopathies. *Nat Clin Pract Neurol* **2006**, 2, 252-263, doi:10.1038/ncpneuro0178.
2. Reid, C.A.; Berkovic, S.F.; Petrou, S. Mechanisms of human inherited epilepsies. *Prog Neurobiol* **2009**, 87, 41-57, doi:10.1016/j.pneurobio.2008.09.016.
3. Kullmann, D.M. Neurological channelopathies. *Annu Rev Neurosci* **2010**, 33, 151-172, doi:10.1146/annurev-neuro-060909-153122.

4. Tomlinson, S.E.; Tan, S.V.; Kullmann, D.M.; Griggs, R.C.; Burke, D.; Hanna, M.G.; Bostock, H. Nerve excitability studies characterize Kv1.1 fast potassium channel dysfunction in patients with episodic ataxia type 1. *Brain* **2010**, *133*, 3530-3540, doi:10.1093/brain/awq318.
5. Kiernan, M.C.; Krishnan, A.V.; Lin, C.S.-Y.; Burke, D.; Berkovic, S.F. Mutation in the Na⁺ channel subunit SCN1B produces paradoxical changes in peripheral nerve excitability. *Brain* **2005**, *128*, 1841-1846, doi:10.1093/brain/awh520.
6. Scheffer, I.E.; Berkovic, S.F. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* **1997**, *120* (Pt 3), 479-490, doi:10.1093/brain/120.3.479.
7. Singh, R.; Scheffer, I.E.; Crossland, K.; Berkovic, S.F. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol* **1999**, *45*, 75-81, doi:10.1002/1531-8249(199901)45:1<75::aid-art13>3.0.co;2-w.
8. Wallace, R.H.; Wang, D.W.; Singh, R.; Scheffer, I.E.; George, A.L., Jr.; Phillips, H.A.; Saar, K.; Reis, A.; Johnson, E.W.; Sutherland, G.R.; et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* **1998**, *19*, 366-370, doi:10.1038/1252.
9. Escayg, A.; MacDonald, B.T.; Meisler, M.H.; Baulac, S.; Huberfeld, G.; An-Gourfinkel, I.; Brice, A.; LeGuern, E.; Moulard, B.; Chaigne, D.; et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* **2000**, *24*, 343-345, doi:10.1038/74159.
10. Abou-Khalil, B.; Ge, Q.; Desai, R.; Ryther, R.; Bazyk, A.; Bailey, R.; Haines, J.L.; Sutcliffe, J.S.; George, A.L., Jr. Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus and a novel SCN1A mutation. *Neurology* **2001**, *57*, 2265-2272, doi:10.1212/wnl.57.12.2265.
11. Wallace, R.H.; Scheffer, I.E.; Barnett, S.; Richards, M.; Dibbens, L.; Desai, R.R.; Lerman-Sagie, T.; Lev, D.; Mazarib, A.; Brand, N.; et al. Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* **2001**, *68*, 859-865, doi:10.1086/319516.
12. Sugawara, T.; Tsurubuchi, Y.; Agarwala, K.L.; Ito, M.; Fukuma, G.; Mazaki-Miyazaki, E.; Nagafuji, H.; Noda, M.; Imoto, K.; Wada, K.; et al. A missense mutation of the Na⁺ channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2001**, *98*, 6384-6389, doi:10.1073/pnas.111065098.
13. de Lera Ruiz, M.; Kraus, R.L. Voltage-Gated Sodium Channels: Structure, Function, Pharmacology, and Clinical Indications. *J Med Chem* **2015**, *58*, 7093-7118, doi:10.1021/jm501981g.
14. *Voltage Gated Sodium Channels*; Ruben, P.C., Ed.; Springer Berlin: Heidelberg, 2014; p. 295.
15. Nardi, A.; Damann, N.; Hertrampf, T.; Kless, A. Advances in targeting voltage-gated sodium channels with small molecules. *ChemMedChem* **2012**, *7*, 1712-1740, doi:10.1002/cmdc.201200298.
16. Hodgkin, A.L.; Huxley, A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol* **1952**, *117*, 500-544, doi:10.1113/jphysiol.1952.sp004764.
17. Agnew, W.S.; Levinson, S.R.; Brabson, J.S.; Raftery, M.A. Purification of the tetrodotoxin-binding component associated with the voltage-sensitive sodium channel from *Electrophorus electricus* electroplax membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1978**, *75*, 2606-2610, doi:10.1073/pnas.75.6.2606.
18. Watanabe, E.; Fujikawa, A.; Matsunaga, H.; Yasoshima, Y.; Sako, N.; Yamamoto, T.; Saegusa, C.; Noda, M. Nav2/NaG channel is involved in control of salt-intake behavior in the CNS. *J Neurosci* **2000**, *20*, 7743-7751, doi:10.1523/jneurosci.20-20-07743.2000.
19. Catterall, W.A.; Goldin, A.L.; Waxman, S.G. International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev* **2005**, *57*, 397-409, doi:10.1124/pr.57.4.4.
20. Goldin, A.L. Diversity of mammalian voltage-gated sodium channels. *Ann N Y Acad Sci* **1999**, *868*, 38-50, doi:10.1111/j.1749-6632.1999.tb11272.x.

21. Catterall, W.A. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* **2000**, 26, 13-25, doi:10.1016/s0896-6273(00)81133-2.
22. Pless, S.A.; Elstone, F.D.; Niciforovic, A.P.; Galpin, J.D.; Yang, R.; Kurata, H.T.; Ahern, C.A. Asymmetric functional contributions of acidic and aromatic side chains in sodium channel voltage-sensor domains. *J Gen Physiol* **2014**, 143, 645-656, doi:10.1085/jgp.201311036.
23. Payandeh, J.; Scheuer, T.; Zheng, N.; Catterall, W.A. The crystal structure of a voltage-gated sodium channel. *Nature* **2011**, 475, 353-358, doi:10.1038/nature10238.
24. Favre, I.; Moczydlowski, E.; Schild, L. On the structural basis for ionic selectivity among Na⁺, K⁺, and Ca²⁺ in the voltage-gated sodium channel. *Biophys J* **1996**, 71, 3110-3125, doi:10.1016/s0006-3495(96)79505-x.
25. Egri, C.; Vilin, Y.Y.; Ruben, P.C. A thermoprotective role of the sodium channel β 1 subunit is lost with the β 1 (C121W) mutation. *Epilepsia* **2012**, 53, 494-505, doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03389.x.
26. Brackenbury, W.J.; Isom, L.L. Na Channel β Subunits: Overachievers of the Ion Channel Family. *Front Pharmacol* **2011**, 2, 53, doi:10.3389/fphar.2011.00053.
27. Catterall, W.A. Structure and function of voltage-gated sodium channels at atomic resolution. *Exp Physiol* **2014**, 99, 35-51, doi:10.1113/expphysiol.2013.071969.
28. Eijkelkamp, N.; Linley, J.E.; Baker, M.D.; Minett, M.S.; Clegg, R.; Werdehausen, R.; Rugiero, F.; Wood, J.N. Neurological perspectives on voltage-gated sodium channels. *Brain* **2012**, 135, 2585-2612, doi:10.1093/brain/aww225.
29. Lampert, A.; Eberhardt, M.; Waxman, S.G. Altered sodium channel gating as molecular basis for pain: contribution of activation, inactivation, and resurgent currents. *Handb Exp Pharmacol* **2014**, 221, 91-110, doi:10.1007/978-3-642-41588-3_5.
30. Jarecki, B.W.; Piekarczyk, A.D.; Jackson, J.O., 2nd; Cummins, T.R. Human voltage-gated sodium channel mutations that cause inherited neuronal and muscle channelopathies increase resurgent sodium currents. *J Clin Invest* **2010**, 120, 369-378, doi:10.1172/jci40801.
31. Black, J.A.; Waxman, S.G. Noncanonical roles of voltage-gated sodium channels. *Neuron* **2013**, 80, 280-291, doi:10.1016/j.neuron.2013.09.012.
32. Catterall, W.A.; Kalume, F.; Oakley, J.C. NaV1.1 channels and epilepsy. *J Physiol* **2010**, 588, 1849-1859, doi:10.1113/jphysiol.2010.187484.
33. Meisler, M.H.; Kearney, J.A. Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *J Clin Invest* **2005**, 115, 2010-2017, doi:10.1172/jci25466.
34. George, A.L., Jr. Inherited disorders of voltage-gated sodium channels. *J Clin Invest* **2005**, 115, 1990-1999, doi:10.1172/jci25505.
35. Barela, A.J.; Waddy, S.P.; Lickfett, J.G.; Hunter, J.; Anido, A.; Helmers, S.L.; Goldin, A.L.; Escayg, A. An epilepsy mutation in the sodium channel SCN1A that decreases channel excitability. *J Neurosci* **2006**, 26, 2714-2723, doi:10.1523/jneurosci.2977-05.2006.
36. Rusconi, R.; Scalmani, P.; Cassulini, R.R.; Giunti, G.; Gambardella, A.; Franceschetti, S.; Annesi, G.; Wanke, E.; Mantegazza, M. Modulatory Proteins Can Rescue a Trafficking Defective Epileptogenic Na_v1.1 Na⁺ Channel Mutant. *The Journal of Neuroscience* **2007**, 27, 11037-11046, doi:10.1523/jneurosci.3515-07.2007.
37. Claes, L.; Del-Favero, J.; Ceulemans, B.; Lagae, L.; Van Broeckhoven, C.; De Jonghe, P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* **2001**, 68, 1327-1332, doi:10.1086/320609.
38. The Center for Molecular Neurology. The Variation Database of SCN1A. Available online: <http://www.molgen.ua.ac.be/SCN1AMutations/Statistics/Mutations.cfm> (accessed on 28.08.2018).
39. Catterall, W.A.; Dib-Hajj, S.; Meisler, M.H.; Pietrobon, D. Inherited neuronal ion channelopathies: new windows on complex neurological diseases. *J Neurosci* **2008**, 28, 11768-11777, doi:10.1523/jneurosci.3901-08.2008.

-
40. Misra, S.N.; Kahlig, K.M.; George, A.L., Jr. Impaired Nav1.2 function and reduced cell surface expression in benign familial neonatal-infantile seizures. *Epilepsia* **2008**, *49*, 1535-1545, doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01619.x.
 41. Holland, K.D.; Kearney, J.A.; Glauser, T.A.; Buck, G.; Keddache, M.; Blankston, J.R.; Glaaser, I.W.; Kass, R.S.; Meisler, M.H. Mutation of sodium channel SCN3A in a patient with cryptogenic pediatric partial epilepsy. *Neurosci Lett* **2008**, *433*, 65-70, doi:10.1016/j.neulet.2007.12.064.
 42. Ragsdale, D.S. How do mutant Nav1.1 sodium channels cause epilepsy? *Brain Res Rev* **2008**, *58*, 149-159, doi:10.1016/j.brainresrev.2008.01.003.
 43. Yu, F.H.; Mantegazza, M.; Westenbroek, R.E.; Robbins, C.A.; Kalume, F.; Burton, K.A.; Spain, W.J.; McKnight, G.S.; Scheuer, T.; Catterall, W.A. Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nat Neurosci* **2006**, *9*, 1142-1149, doi:10.1038/nn1754.
 44. Patyra, A. Badanie elektrofizjologiczne nerwów obwodowych u dzieci z zespołem padaczkowym Dravet. Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland, 2018.