

## İyon Kanalları ve Epilepsi Patojenezindeki Rollerini

*Yrd.Doç.Dr. Ahmet AKAY\*,  
Dok.Öğr. N.Ceren SÜMER-TURANLIGİL\*  
Dr.Yiğit UYANIKGİL\*\**

### GİRİŞ

İyon kanalları membranın lipid çift tabakasını kesen ve bu tabaka boyunca iyonların hareketini kolaylaştıran makromoleküler protein komplekslerdir. İyon kanalları, membranda 3-5Å çapta delikler oluşturur ve iyonların hareketi bu delikler aracılığıyla gerçekleşir. İyonların membranlardaki hareketi yaşamın her şekli için hayati ve bakterilerden insanlara kadar evrimsel olarak korunmuştur. Membran potansiyelinin kaynağı kanallar boyunca iyon akımıdır ve hücrenin elektriksel uyarılabilirliği için olmazsa olmazdır. Bu iyon translokasyonunun aracılık ettiği hücrel olaylardan birisi de ozmotik dengenin yani hücrel pH'nın düzenlenmesidir. Ayrıca, kanallardan akan iyonlar  $Ca^{++}$  gibi bir ikincil habercinin kaynağı olarak hücre içi sinyalleme katılabilir<sup>1</sup>. İyon kanalları her biri farklı bir gen tarafından kodlanan farklı alt birimlerden oluşur. Ligand (nörotransmitter) kapılı ve voltaj kapılı olmak üzere iki majör alt sınıfı vardır<sup>2</sup>.

### 1.Ligand Kapılı İyon Kanalları

#### Nikotinik asetilkolin reseptörü (nAChR) kanalı

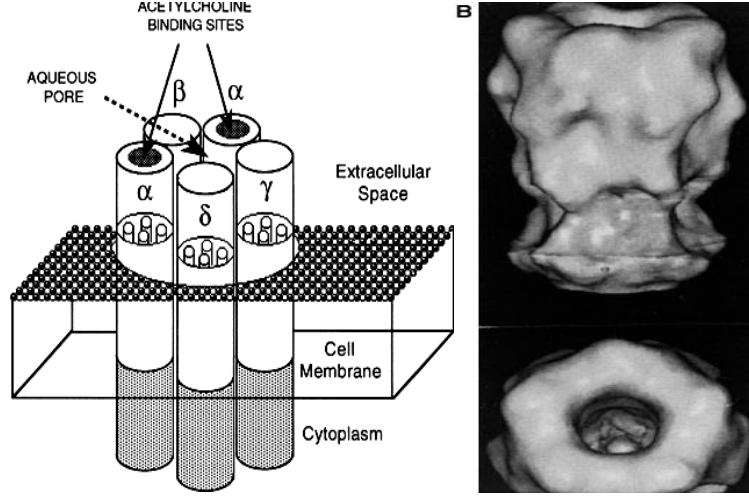
Omurgalılarda bulunan nAChR'ler, kas hücrelerinin postsinaptik kanallarıdır. Doğrudan nörotransmitterlerle açılırlar. Kası destekleyen sinirin elektriksel olarak uyarılması çok sayıda nAChR ile birleşmeye yetecek kadar asetilkolin salar. Kanalların açılması sodyum ve potasyum iyonlarının akışında değişikliğe yol açar ve depolarizasyon meydana gelir. Bunun sonucunda voltaj-kapılı kanallar açılır ve kas kasılır. Bu kanallara nikotinik denmesinin

---

\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İZMİR

\*\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

sebebi aynı zamanda nikotine de bağlanabiliyor olmalarıdır. nAChR'leri pentamerik proteinlerdir. Alt üniteleri  $\alpha$  (2 adet)  $\beta$   $\gamma$  ve  $\delta$  zincirleri içerir. ACh'nin bağlanma bölgeleri  $\alpha$  zincirlerde lokalizedir (Şekil 1). nAChR'leri omurgalılarda olduğu gibi nematodlarda ve böceklerde de bulunur ve alt birimlerin evrimsel ayrımının bir milyar yıl önce başladığını gösterir<sup>3</sup>.



Şekil 1. AChR'nün şematik çizimi ve üç boyutlu yapısı<sup>4</sup>.

### GABA ve Glisin reseptör kanalları

Memeli merkezi sinir sisteminde (MSS) hızlı inhibitör iletim, GABA<sub>A</sub> veya glisin reseptörlerindeki kloro duyarlı kanalların açılmasını gerektirir. GABA<sub>A</sub> reseptörleri beyne dağılmışken glisin reseptörleri büyük oranda beyin sapı ve omuriliğe dağılmıştır. Glisin reseptörü, ACh reseptörüne benzer şekilde beş alt birim içerir. Ortak bir merkezi delik (core) etrafında gruplaşmış beş alt birim benzer pentamerik düzenlenme ( $\alpha\beta\gamma\delta$ ) gösterir<sup>3</sup>.

Birçok nöron 3 çeşit GABA reseptörü içerir: A, B ve C. MSS'de GABA<sub>A</sub> reseptörleri  $\alpha\beta\gamma\delta$  zincirlerini ve ek  $\epsilon$  veya  $\delta$  zincirlerini içerir. Farklı bölgelerde farklı alt birim kombinasyonları bulunur. Nöral gelişimde rolü vardır<sup>5</sup>.

### 5-HT-kapılı kanal

5-hidroksitriptamin (serotonin) en az dört farklı reseptörü aracılığıyla etki gösterir. Bunlardan üç tanesi G-proteini ve ikincil-haberci sistemler aracılı yavaş yanıtlar üretir; fakat 5HT<sub>3</sub> reseptörü ligand kapılı bir iyon kanalıdır ve dolayısıyla hızlı sinaptik yanıtlar üretir. Reseptörün amino asit dizisi Torpedo balığının nACh reseptörünün  $\alpha$  alt birimiyle %27 benzerlik gösterir ve transmembran heliksleriyle benzer bir yapıdadır<sup>3</sup>.

### Glutamat reseptör kanalları

Glutamaterjik iletim, öğrenme ve bellek oluşumlarının altında yatan uzun süreli değişikliklerde yer alır. Moleküler klonlama çalışmaları glutamat reseptör kanallarını oluşturan protein zincirlerinin nAChR ailesininkilerden daha uzun olduğunu göstermektedir. Kanalların alt birimleri arasında çeşitlilik vardır ve bu, alternatif kesilme (alternative splicing) ile sağlanmaktadır. Örneğin, NMDAR1 alt birimindeki 3 ekzonun alternatif kesilmesi beyin farklı bölgelerinde eksprese olan 8 farklı varyant meydana getirir<sup>3</sup>.

Glutamat reseptörleri iki kategoriden birisine uyar: hızlı eksitator nöral iletime aracılık eden ligand-kapılı iyon kanalları (iyonotropik, iGluR) ve yavaş, modülatör nöroiletime aracılık eden G-proteiniyle eşleşmiş reseptörler (metabotropik glutamat reseptörleri). Sekiz farklı mGluR alt tipleri klonlanmış ve tanımlanmıştır, ve bu reseptörler farklı nöroanatomik dağılımlar ve özel farmakolojik ve hücre içi sinyalleme özellikleri gösterirler. Glutamat, sinaptik yarığa bir kere salındıktan sonra postsinaptik iGluR'lerinin üç alt tipinden birisine bağlanabilir: N metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörüne,  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metilisoksazol-4-propionik asit (AMPA) reseptörüne veya kainik asit (kainat) reseptörüne<sup>14</sup>. İyonotropik glutamat reseptör (iGluR) alt birimleri 3 transmembran segment (M1, M3 ve M4), bir sitoplazmaya bakan loop (M2), ve hücre içi ve dışı kısımlar içerir. NMDA reseptörleri daha çok depolarize hücrelerde açıktır ve kalsiyum iyonuna çok geçirgendir<sup>6</sup>.

Yüksek glutamat düzeyleri nöron ölümüne yol açarak yukarıda yazılan Huntington ve Alzheimer hastalıkları gibi nörodejeneratif hastalıklara zemin

hazırlayabilir<sup>3</sup>.

## **2.Voltaj-Kapılı İyon Kanalları**

Voltaj-kapılı iyon kanalları büyük, geniş bir gen ailesinin üyeleridir. Bu ailedeki birçok iyon kanalı membran depolarizasyonuna yanıt olarak açılır ve yüksek derecede voltaja bağımlılık gösterir<sup>5</sup>. Bu sınıftaki iyon kanalları Voltaj-kapılı Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> kanallarıdır. Hodgkin ve Huxley'e göre akson membranındaki iyonik akım, membranın sodyum ve potasyum iyonlarına geçirgenliğinin değişmesine dayalıdır<sup>3</sup>.

Voltaj-kapılı katyon kanalları benzer yapısal özelliklere sahiptirler. Temel birim beşinci ve altıncı domain arasından geçen iyon deliğiyle birlikte altı adet transmembran domain şeklindedir. Voltaja bağımlı hızlı inaktivasyon mekanizması, N-terminal halka yapısında bulunur<sup>7</sup>.

### **Voltaj kapılı sodyum kanalı**

Voltaj kapılı sodyum kanalları instrinsik nöron ve kas uyarılabilirliğinin anahtar mediyatörleridir. Sıçan beynindeki sodyum kanalları temel büyük bir  $\alpha$  alt birim ve iki küçük yardımcı alt birim ( $\beta_1$ - $\beta_4$ ) içerir<sup>1,8</sup>.

Epilepsi, migren, nörodejeneratif hastalıklar ve nöropatik ağrı gibi birçok nörolojik hastalık sinirsel uyarılabilirlikte bozukluk içerir. Bu hastalıklarda voltaj-kapılı sodyum kanallarının yer aldığına dair kanıtlar vardır ve sayıları gittikçe artmaktadır<sup>8</sup>.

### **Voltaj kapılı kalsiyum kanalı**

Kalsiyum kanalları birçok omurgasız kasları ve omurgalıların düz kaslarında voltaj kapılı depolarizasyonun tamamından sorumludur ve omurgalıların kalp kasında aksiyon potansiyelinin plato fazı boyunca depolarizasyonu sağlamakla görevlidir. Birçok kas ve salgı hücresinde ve sinir uçlarında kalsiyum iyonu derişimini kontrol etmekte kritik önemleri vardır. Ayrıca, ikincil haberci oldukları için, kalsiyum iyonlarının membran potansiyelini etkileyebilecek başka hücre içi kontrol mekanizmalarını da kontrol etme özelliği vardır. Yapısal olarak geniş bir  $\alpha_1$  ana alt birimini ve

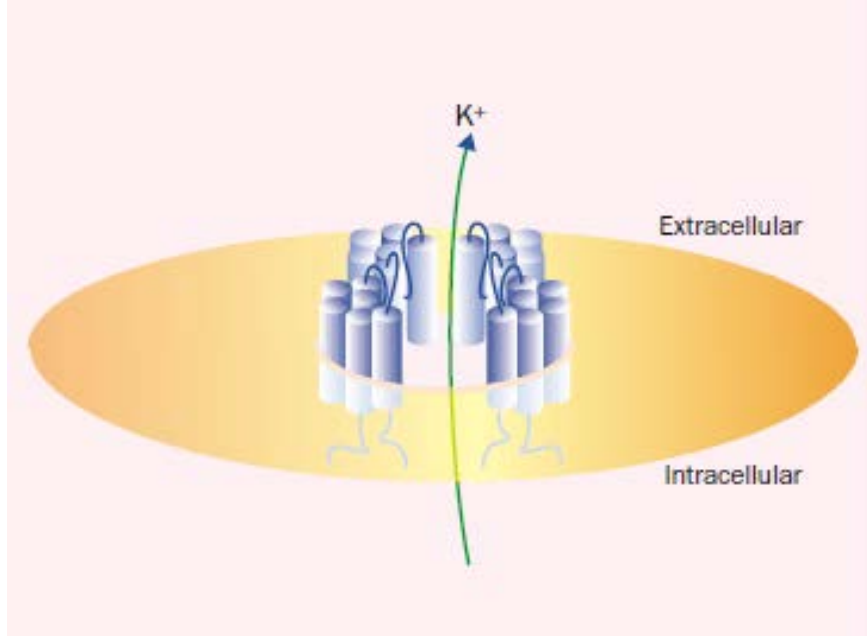
yanında yardımcı  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\delta$  alt birimlerini içerirler. Kalsiyum kanalları çeşitlilik gösterir. T tipi kanallar daha düşük eşiğe sahiptir, L-tipi kanallar dihidropiridinle bloke olur, P tipi kanallar  $\omega$ -Aga-IVA (örümcek zehirinin peptid bir bileşeni) ile bloke olur ve N tipi kanallar  $\omega$ -konotoksin ile bloke olur. Q ve R tipi kanallar da tanımlanmıştır<sup>3</sup>.

Kalsiyum kanalları membranın uyarılabilirliğinin, iletim maddelerinin salımının ve gen ekspresyonunun önemli modülatörleridir. Mutasyonlar kalsiyum kanal girişini etkileyebilir ve kanal hasarları epilepsi patojenezine katılabilir fakat buna yol açan mekanizmalar tam tanımlanmamıştır<sup>9</sup>.

### **Voltaj kapılı potasyum kanalı**

Membranın depolarizasyonu voltaj kapılı potasyum kanallarını aktive eder. Bu kanallar bir kere açılınca konsantrasyon gradyanı boyunca potasyum iyonlarını elektrik alana karşı iletir. Bu dışa yönelen akım, membranın repolarizasyonuna neden olur. Potasyum kanalı birbirine eş olmayan alt birimlerden oluşan bir heteromultimerdir (Şekil 2). Heteromultimer oluşturma yeteneği, potasyum kanallarının işlev çeşitliliğine olanak tanır. Omurgalılarda sekizi tipik voltaja bağımlı kanal yapı özellikleri gösterecek şekilde, yani sensör, toksin bağlama bölgesi ve tek bir iyon ileten delik içerecek şekilde, 13 alt ailesi tanımlanmıştır. Değişkenlikler gösteren yapısal özellikleri sebebiyle kanallar, delik bölgelerinin sayısına ve transmembran segmentlere karşılık gelen helikal yapıların sayısına göre sınıflandırılır. Bu transmembran segmentler voltaj kapılı kanallarda T veya S, ligand-kapılılarda M olarak adlandırılır<sup>3, 15</sup>.

Potasyum kanal alt birimleri tetramer oluşturur ve bunun oluşumu T1 domeni denen N-ucu ile S1 segmenti arasında sitoplazmik bölgede bir polipeptide bağımlıdır. Bu çeşitliliğin sebebi, farklı alt aile özelliklerinin aktifleşme ve inaktifleşme hızındaki değişiklikleri etkilemesidir<sup>3</sup>.



Şekil 2. V-kapılı K kanalı (Kv1.1)<sup>10</sup>

### Nörolojik hastalıklarda iyon kanalları

Beyin ve iskelet kasını etkileyen bazı iyon kanal hastalıkları şunlardır: Epilepsi, ailesel hemiplejik migren, epizodik ataksi, spinoserebellar ataksi, hiperepleksi, eritermalji, periyodik paralizi, miyotoni, konjenital miyastenik sendrom, malignant hipertermi, merkezi delik hastalığı (central core disease) (Tablo I).

Tablo I. İyon Kanal hastalıklarının Genel Sınıflaması<sup>11</sup>.

Voltaj kapılı kanal hastalıkları	3) Kalsiyum kanal hasarlarıyla giden
Paramiyotoni konjenita ve varyantları	Epizodik ataksi tip 2
Hiperkalemik periyodik paralizi	Spinocerebellar ataksi tip 6
Potasyumla agreve olan myotoni	Ailesel hemiplejik migren
Hipokalemik periyodik paralizi	Hipokalemik periyodik paralizi
Potasyum kanal hasarları	Merkezi delik hastalığı (central core)
Benin infantil epilepsi veya neonatal konvülsiyonlar	Malignant hipertermi sendromu
Otozomal resesif myotoni konjenita	Konjenital gece körlüğü
Epizodik ataksi Tip1	
Ligand kapılı kanal hastalıkları	
1)AChR kanal hasarlarıyla giden	4) Klor kanal hasarlarıyla giden
Otozomal dominant frontal noktürnal epilepsi	Otozomal dominant myotoni konjenita
Konjenital myastenia gravis sendromları	
Ailesel infantil myastenia gravis	
Neonatal geçici myastenia gravis	
Yavaş kanal sendromları	
Endplate asetilkolinesteraz yetmezliği	
2)Glisin reseptörü kanalı hasarlarıyla giden	
Hiperepleksi	
Hiperepleksi ve spastik paraparez	

İyon kanallarının akım oluşturabilmesi için, elektrokimyasal gradyanlar oluşması gerekir. Bu gradyanlar aktif pompalarla, ko-transporterlerle (taşıyıcı) ve temelde hep açık iyon kanallarıyla sağlanır. Transporter genlerde mutasyonlar, elektriksel sinyallemeyle indirekt olarak etkileyebilir. Buna bir örnek, farede  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  değiştiricisinde mutasyon olursa epilepsi gelişmesidir. Özellikle iskelet kası ve kalpte uyarılmada dominant olan  $\text{Na}^+$  kanal izoformlarında ve sinirsel uyarılabilirliğin anahtar düzenleyicisi olan M-tipi  $\text{K}^+$  kanallarında işlev kaybı mutasyonları hastalıklarla birebir ilişkilidir (Tablo II)<sup>12</sup>.

### **Epilepside iyon kanalları**

Epileptik nöbetler MSS içerisinde anormal fokal veya jeneralize senkronize elektriksel deşarjlarla indüklenir. Nöronlar arasındaki iletişimde denge, eksitator ve inhibitör devreler ağıyla düzenlenmektedir. Hem eksitator

mekanizmaların artışı hem de inhibitör mekanizmaların bozulması bu dengeyi epileptik deşarjlarla sonuçlanabilecek şekilde bozabilir. Nöronların elektrofizyolojik uyarılabilirliği ve iletişimlerinin altında yatan iki temel mekanizma vardır: aksonal iletiye aksiyon potansiyelleriyle aracılık edilmesi ve hücreden hücreye sinyal iletiminin sinapslarla gerçekleşmesi. İyon kanalları her iki prosese de temel oluşturduğu için, mutasyonla indüklenen herhangi bir işlev bozukluğu doğrudan beynin uyarılabilirliğini etkileyebilir ve epileptik nöbetleri tetikleyebilir<sup>13</sup>.

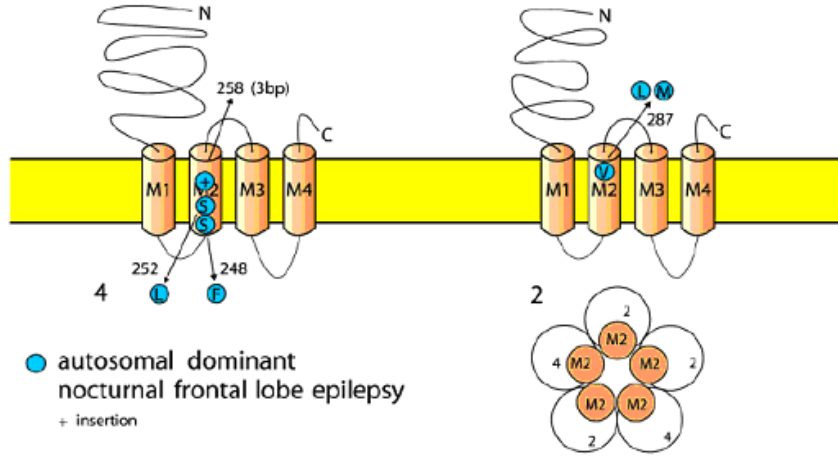
Tablo II. İnsan nöromuskuler hastalıklarında mutasyona uğrayan iyon kanalları<sup>12</sup>.

İyon kanal alt birimi	Hastalık
Na <sup>+</sup> Kanalı $\alpha$	Paramyotonia konjenita
	Hiperkalemik periyodik paralizi
	Hipokalemik periyodik paralizi
	Uzun QT-Tip III (kardiyak aritmi)
Na <sup>+</sup> Kanalı $\beta$	Febril nöbetli generalize epilepsi tip I
K <sup>+</sup> Kanalı $\alpha$	Epizodik ataksi tipi
	Uzun QT-Tip III (kardiyak aritmi)
	Jarvell-Lange-Nielson (kardiyak aritmi ve sağırılık)
	Benin ailesel neonatal konvülsiyonlar
	Kalıtımsal işitme kaybı
	Uzun QT Tip II (kardiyak aritmi)
K <sup>+</sup> Kanalı $\beta$	Uzun QT Tip V (kardiyak aritmi)
	Jarvell-Lange-Nielson (kardiyak aritmi ve sağırılık)
	Kardiyak aritmi
Ca <sup>+2</sup> Kanalı $\alpha$	Epizodik ataksi tip II
	Ailesel hemiplejik migren
	Spinocerebellar ataksi tip VI
	Hipokalemik periyodik paralizi
	Konjenital gece körlüğü tip II
	Malignant hipertermi
	Merkezi delik hastalığı
Glisin reseptör kanalı	Hiperpleksi
ACh reseptör kanalı	Konjenital myasteni
	Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi
Konneksinler	Charcot-Marie-Tooth hastalığı
	Herediter işitme kaybı



### Otozomal dominant noktürnal frontal lob epilepsisi (ADNFLE)

Bu hastalık tipik olarak geceleri görülen hiperkinetik veya tonik bulgulu sık kısa nöbetlerle karakterizedir. Başlangıcı genellikle çocukluk çağında olur ve kalıtımı otozomal dominanttır. Büyük Avustralyalı bir ailede, nöronal nikotinik asetilkolin reseptörünün  $\alpha 4$  alt birimini kodlayan CHRNA4 geninde bir mutasyon tespit edilmiştir. Daha sonraları tespit edilen tüm mutasyonlar ligand-kapılı kanalın iyon ileten deliğinin yer aldığı M2 transmembran segmentlerinin birisinde tanımlanmıştır (Şekil 3)<sup>13</sup>.



Şekil 3. Nikotinik asetilkolin reseptöründe tanımlı mutasyonlar<sup>13</sup>.

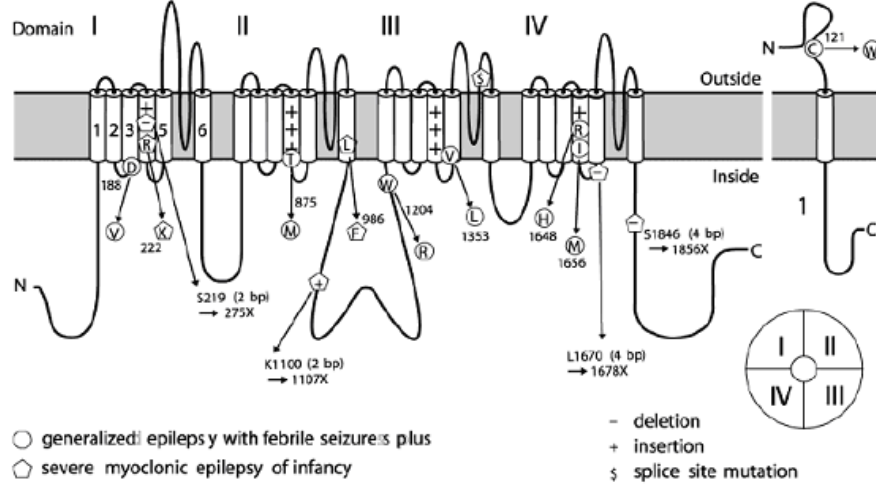
### Benign ailesel neonatal konvülsiyonlar (BFNC)

BFNC nadir görülen, dominant olarak kalıtılan hayatın ilk günlerinde sık kısa nöbetlerle karakterize fakat haftalar veya günler sonra kaybolan epileptik bir sendromdur. Bu çocuklarda nörolojik muayene, EEG ve gelişim genellikle normaldir. Hastalık ilk olarak yirminci kromozomun uzun kolunda

haritalanmıştır. Sonradan sekizinci kromozomda bir lokus da tanımlanmıştır. KCNQ kanallarında, hastalığa neden olan mutasyonlar proteinin iki bölgesinde gruplaşmıştır: Bu bölgeler uzun C ucu ve delik bölgesine karşılık gelen S5 ve S6 segmentleridir. Delik mutasyonları iyonik iletkenliği etkileyerek K akımını azaltabilirken C-ucu çoğunlukla heteromerik kanalların bir araya gelmesinden sorumludur. C-uç mutasyonları olasılıkla akım büyüklüğünü hücre membranına yerleşen işlevsel heteromerlerin oluşumunu inhibe ederek azaltırlar<sup>13</sup>.

### **Febril nöbetli jeneralize epilepsi (GEFS<sup>+</sup>) ve Çocukluk çağı ağır myoklonik epilepsisi (SMEI)**

GEFS'deki ilk tanımlanan genetik bozukluk voltaj-kapılı Na kanalının  $\beta 1$  alt birimini kodlayan SCN1B geninde bir nokta mutasyondur (Şekil 4). Bu mutasyon triptofanın 121. pozisyonunda bir sistein kalıntısıyla disülfid köprüyü bozacak şekilde yer değiştirmesine karşılık gelir ve  $\beta 1$  alt biriminin hücre dışına bakan loop'unda sekonder yapıda bir bozulma meydana gelir. Bu durum,  $\beta 1$  alt birim işlevinde bir kayba neden olur. İdiopatik epilepsi genetiğindeki gelişmeler, inhibitör nöronlarda uyarılmadaki azalmanın GEFS için sodyum kanalı mutasyonlarına neden olan en önemli hastalık yapıcı etken olduğunu hipotezini getirmiştir. GABA<sub>A</sub> reseptörünün  $\gamma 2$  alt birimin iki mutasyonlar GEFS ile ilişkili bulunmuştur. Bu mutasyonlardan birisi (R43Q) N-terminal ekstraselüler loop'ta benzodiazepin bağlama domain'indedir. Diğeri ise M2 ve M3 transmembran segmentlerini birleştiren loop'tadır (K289M)<sup>13</sup>.



Şekil 4. Sodyum kanalı mutasyonları<sup>13</sup>

#### Miyokimili epizodik ataksi tip 1 ve kısmi epilepsi

MSS'de bozulmuş uyarılabilirlikle seyreden başka bir iyon kanalı bozukluğu ise miyokimili epizodik ataksi tip 1'dir (EA-1). Bozukluk çoğunlukla serebellumdadır. Hastalar kısa kinesiyojenik yürüme ataklarından ve ekstremitte ataksisinden veya serebellar dizartriden yakınırlar. Dört ailede kısmi epileptik nöbetler de rapor edilmiştir. EA-1'le yapılan genetik analizler kromozom 12p13'le bağlantıya işaret etmiştir. Ayrıca potasyum kanalı Kv1.1'i kodlayan KCNA geninde mutasyonlar da gösterilmiştir<sup>13</sup>.

Sonuç olarak, nörolojik hastalıklarının önemli bir grubunu oluşturan epilepside; radyolojik, morfolojik bulguların yanında moleküler düzeydeki çalışmalar da önem taşımaktadır. Bu moleküler yaklaşımlar içinde iyon kanallarının alt birimlerinin yapı ve işlevleri hakkında mutasyonel analizler ve genetik araştırmalarla gerçekleştirilen birçok çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların tekrar gözden geçirilmesinin yararlı olduğu düşünülmüştür.

## Kaynaklar

1. Cannon SC. Physiologic Principles Underlying Ion Channelopathies. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 4: 174-183, 2007.
2. Bernard G, Shevell MI. Channelopathies: A review. *Pediatric Neurology* 2008; 38: 73-85.
3. Aidley DJ, Stanfield PR. *Ion channels: Molecules in action*. Cambridge University Press, Birinci baskı, Avustralya : 59-100, 1996.
4. <http://images.google.com.tr/imgres?imgurl=http://www.ipmc.cnrs.fr/~duprat/neurophysiology/images/receptor2.jpg&imgrefurl=http://www.ipmc.cnrs.fr/~duprat/neurophysiology/receptor.htm>
5. Hernandez MS, Troncone LRP. Glycine as a neurotransmitter in the forebrain: a short review. *Journal of Neural Transmission* 2009, 116: 1551-1560.
6. North RA. *Handbook of receptors and channels: Ligand-and Voltage-gated Ion Channels*. CRC Pres, USA: 237-254, 1995.
7. Surtees R. Inherited ion channel disorders. *European Journal of Pediatrics*; 159 (Supp 3) 2000, S199-S203.
8. Mantegazza M, Curia G, Biagini G, Ragsdale DS, Avoli M. Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets in epilepsy and other neurological disorders. *Lancet Neurology* 2010, 9: 413-424.
9. Steinlein OK, Noebels JL. Ion channels and epilepsy in man and mouse. *Current Opinion in Genetics and Development* 2000, 10: 286, 291.
10. Kullmann DM, Hanna MG. Neurological disorders caused by inherited ion-channel mutations. *Lancet Neurology* 2002, 1: 157-166. .
11. Celesia GG . Disorders of membrane channels or channelopathies. *Clinical Neurophysiology* 2001, 112; 2-18.
12. Weinreich F, Jentsch TJ. Neurological diseases caused by ion channel mutations. *Current Opinion in Neurobiology* 2000, 10: 409-415.
13. Lerche H, Jurkat-Rott K, Horn FL. Ion channels and epilepsy. *American Journal of Medical genetics* 2001, 106: 146-159.
14. Olive F. Metabotropic glutamate receptor ligands as potential theurapeutics for addiction. *Current Drug Abuse Review* 2009, 2(1): 83-989.
15. Lehmann-Horn F, Jurkatt-Rott K. Voltage gated ion channels and hereditary disease. *Physiological Reviews* 1999, 79(4): 1317-1372.

**Yazışma Adresi:**

Dok. Öğr.N. Ceren SÜMER–TURANLIGİL  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Biyofizik Anabilim Dalı  
35100 Bornova/ İzmir

Tel: 0232 3747242

E-posta: [ncsumer@gmail.com](mailto:ncsumer@gmail.com)