

LE MUTAZIONI MIOPATICHE MODIFICANO DIVERSAMENTE I DUE MODI DI FUNZIONAMENTO DEI CANALI AL SODIO

O. Moran, M. Nizzari e F. Conti

Istituto di Cibernetica e Biofisica CNR. Via De Marini 6, Genova I-16149

Mutazioni del gene SCN4A, che codifica il canale al sodio voltaggio-dipendente del muscolo scheletrico, producono tre malattie ereditarie umane caratterizzate da irrigidimento e/o debolezza muscolare: la paramiotonia congenita, la paralisi periodica ipercalemica (HyPP) e la miotonia aggravata dal potassio (PAM). L'anomalia funzionale specifica osservata su campioni muscolari ottenuti da pazienti consiste in una componente non inattivante delle correnti al sodio. Abbiamo studiato l'espressione della subunità α del canale al sodio clonato dal muscolo scheletrico di ratto adulto (rSkM1) e delle sue mutazioni G1299E/V/A (correlate con la PAM) e T698M (correlata con la HYPP). Il cRNA codificante la subunità α normale (WT) o quelle mutate è stato iniettato in ovociti di *Xenopus laevis*. L'espressione di correnti al sodio è stata studiata con la tecnica del patch-clamp. Il canale WT esprime correnti con un decadimento bifasico, corrispondente a due modi di inattivazione, uno rapido e uno lento, con costanti tempo τ_1 e τ_2 che differiscono di almeno un ordine di grandezza. Il potenziale di semi-inattivazione del modo lento, V_{h2} , è 27 mV più positivo di quello del modo veloce, V_{h1} . La propensione del canale per il modo lento (P_{M2}) è abnormalmente alta in questa preparazione (10%) e ciò ci ha permesso uno studio comparativo delle proprietà di inattivazione di entrambi i modi nel canale nativo e nei mutanti.

I mutanti correlati con le miopatie hanno generalmente una maggiore propensione per il modo lento (P_{M2} = 35%, 23%, 29% per G1955E/V/A, e 28% per T698M) e presentano inoltre alterazioni delle proprietà di entrambi i modi di inattivazione. Nei mutanti PAM V_{h1} ha valori da 6 a 8 mV e V_{h2} da 8 a 20 mV più positivi che nel WT, sia τ_1 che τ_2 sono aumentate e la voltaggio-dipendenza di τ_1 è sensibilmente alterata. Nel mutante HYPP V_{h1} è più negativo di circa 6 mV, mentre V_{h2} è più positivo di 4 mV. Anche in questo caso l'inattivazione in entrambi i modi è più lenta, ma la voltaggio dipendenza del modo veloce non è alterata, mentre ci sono significative differenze in quella del modo lento. Il rallentamento della cinetica di inattivazione e i cambiamenti delle voltaggio-dipendenze di tutti i mutanti sono consistenti con l'ipereccitabilità riscontrata nelle fibre muscolari di pazienti affetti da miopatie ereditarie. Le differenze nelle proprietà di inattivazione dei mutanti correlati alle due diverse canalopatie possono in parte spiegare le loro diverse manifestazioni cliniche.

Finanziato dal progetto Telethon N. 926