

## KALP HÜCRELERİNDE $Ca^{2+}$ HOMEOSTAZİSİ

Dr. İsmail MERAL\*, Arş. Gör. Suat EKİN\*\*

\* Y. Y. Ü.V. F., Fiziyojji Anabilim Dalı, \*\* Y.Y. Ü. V. F. Biyokimya Anabilim Dalı

İzole edilmiş doku ve hücreler spesifik ilaç, hormon ve nörotransmitterlerin hücresel mekanizmalarını araştırmak için Amerika ve Avrupa'da oldukça fazla kullanılmaktadır. Hatta tek bir hücre izole edilerek ultraviyole ışığına duyarlı spesifik iyon boyaları ile boyanmakta ve kompüterize elektron mikroskobu ile çeşitli maddelerin hücre üzerindeki kimyasal etkileri incelenmektedir. İzole edilmiş hücreler ile çalışabilmek için ise o hücrede bulunan iyon kanalları ve transpor proteinlerinin fonksiyonları ve bu fonksiyonlara etki eden kimyasal, fiziksel ve farmakolojik etkilerin çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Bu nedenle bir hücrede iyon homeostasisinin nasıl oluştuğunun tam olarak anlaşılabilmesi, ülkemizde de izole hücre kullanılarak yapılacak çalışmaların daha fazla yoğunlaşmasına neden olacaktır. Bu makale, bir kalp hücresinde  $Ca^{2+}$  homeostazisi ve bunda rol oynayan çeşitli iyon kanalları ve transport proteinleri hakkında özlu bilgi vermek ve ülkemizde bu tür çalışmalar yapan ve yapmak isteyen bilim adamları için bir kaynak teşkil etmek düşüncesiyle hazırlanmıştır.

Kalp Hücresinde  $Ca^{2+}$  homeostazisi üç yönden çok önemlidir (1):

1- Hücre uyarılmamış iken hücre içerisindeki  $Ca^{2+}$  konsantrasyonunu kontrol eder.

2- Hücresinin bir uyarım sonucu kontraksiyona uğramasını sağlar.

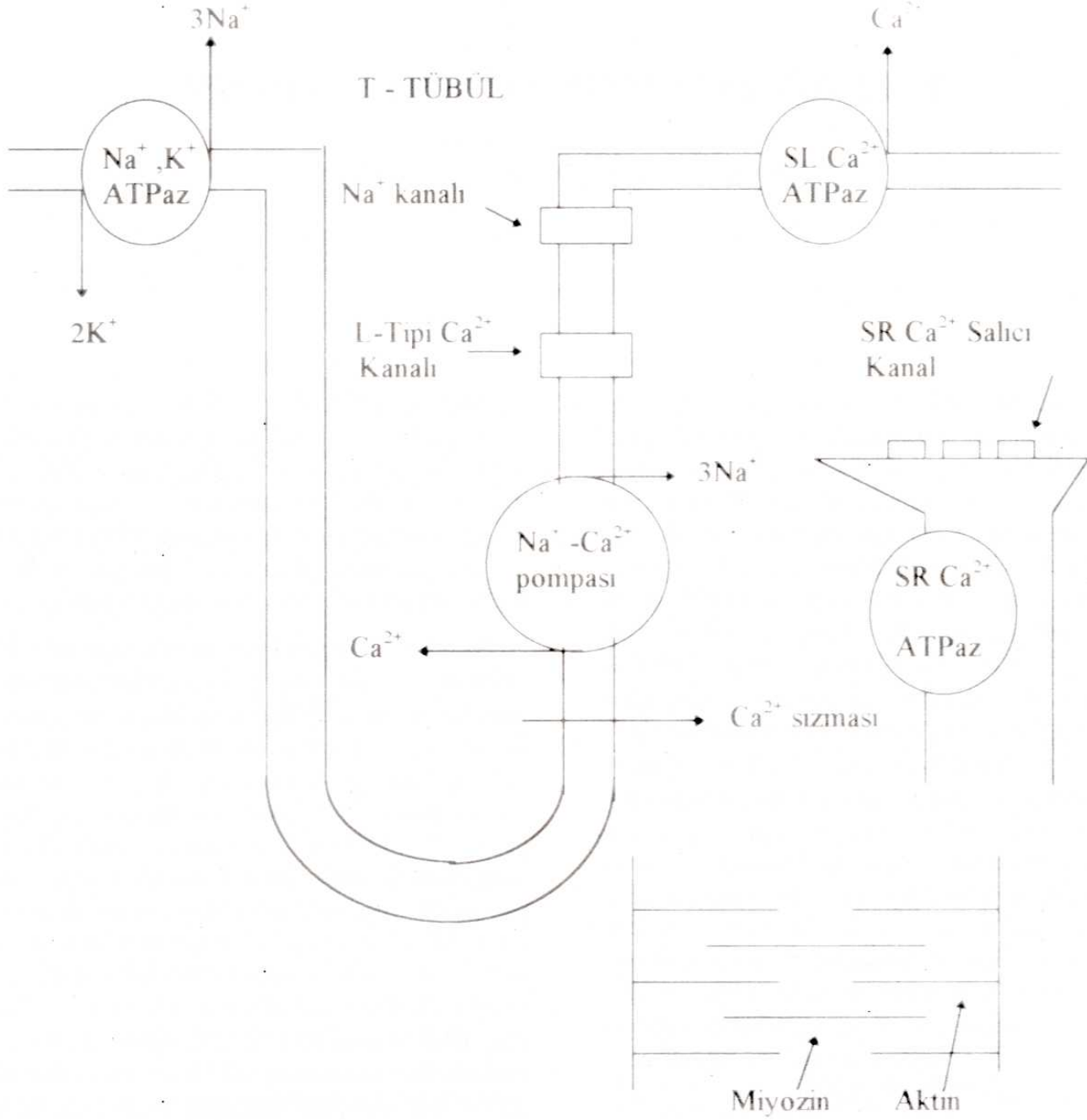
3- Kontraksiyondan sonra hücrelerin yeniden eski halini almasını sağlar.

1- Dinlenme devresindeki hücre içerisindeki  $Ca^{2+}$  konsantrasyonunun kontrol edilmesi:

Kalp hücresinde  $Ca^{2+}$  homeostazisinde rol oynayan çeşitli iyon kanalları ve transport proteinleri Şekil 1'de şematik olarak gösterilmiştir. Hücresinin dinlenme anında  $Ca^{2+}$  hücre içerisine hücre membranından sızarak girmesine rağmen ATP'ye bağımlı ve sarkolemmada bulunan  $Ca^{2+}$  pompası ile  $Na^{+}$ - $Ca^{2+}$  pompası kalsiyumu hücre dışına pompalar (1).

$Na^{+}$ - $Ca^{2+}$  pompası hücresinin tüm yüzeyinde bulunmasına rağmen, antibiyotik bağlayıcı kısmı çoğunlukla hücresinin T-tübül kısmında yoğunlaşmıştır (2).  $Na^{+}$ - $Ca^{2+}$  pompası çift taraflı çalışan bir pompadır ve hücresinin dinlenme halinde 3  $Na^{+}$  iyonunu hücre içerisine, 1  $Ca^{2+}$  iyonunu hücre dışına pompalar (3).  $Na^{+}$ - $Ca^{2+}$  pompası membran potansiyelindeki değişimlere karşı da oldukça duyarlıdır. Hücre içerisinde  $Na^{+}$  konsantrasyonu arttığı zaman  $Na^{+}$ - $Ca^{2+}$  pompası  $Na^{+}$  iyonunu hücre dışına ve  $Ca^{2+}$  iyonunu hücre içerisine pompalayarak hücre içerisindeki  $Ca^{2+}$  konsantrasyonunda artma ve  $Na^{+}$  konsantrasyonunda ise azalma olmuştur. Hücre içerisindeki  $Na^{+}$  konsantrasyonu büyük oranda  $Na^{+}$  K-ATPaz ( $Na^{+}$  pompası) tarafından kontrol edildiğine göre,  $Na^{+}$  pompası da  $Na^{+}$ - $Ca^{2+}$  pompası için önemli bir regülatördür (1).

$Na^{+}$ - $Ca^{2+}$  pompasının aktivitesi başka birçok mekanizma tarafından kontrol edilir. pH'nın bu pompa üzerindeki etkisi Philipson ve ark. (4) tarafından çalışılmıştır. Bu araştırmaya göre asidoz  $Na^{+}$ - $Ca^{2+}$  pompasını inhibe ederken alkaloz bu pompayı stimüle eder. Haworth ve ark. (5) ATP'de meydana gelen azalmanın bu pompayı inhibe edeceğini rat hücreleri kullanarak göstermiştir .



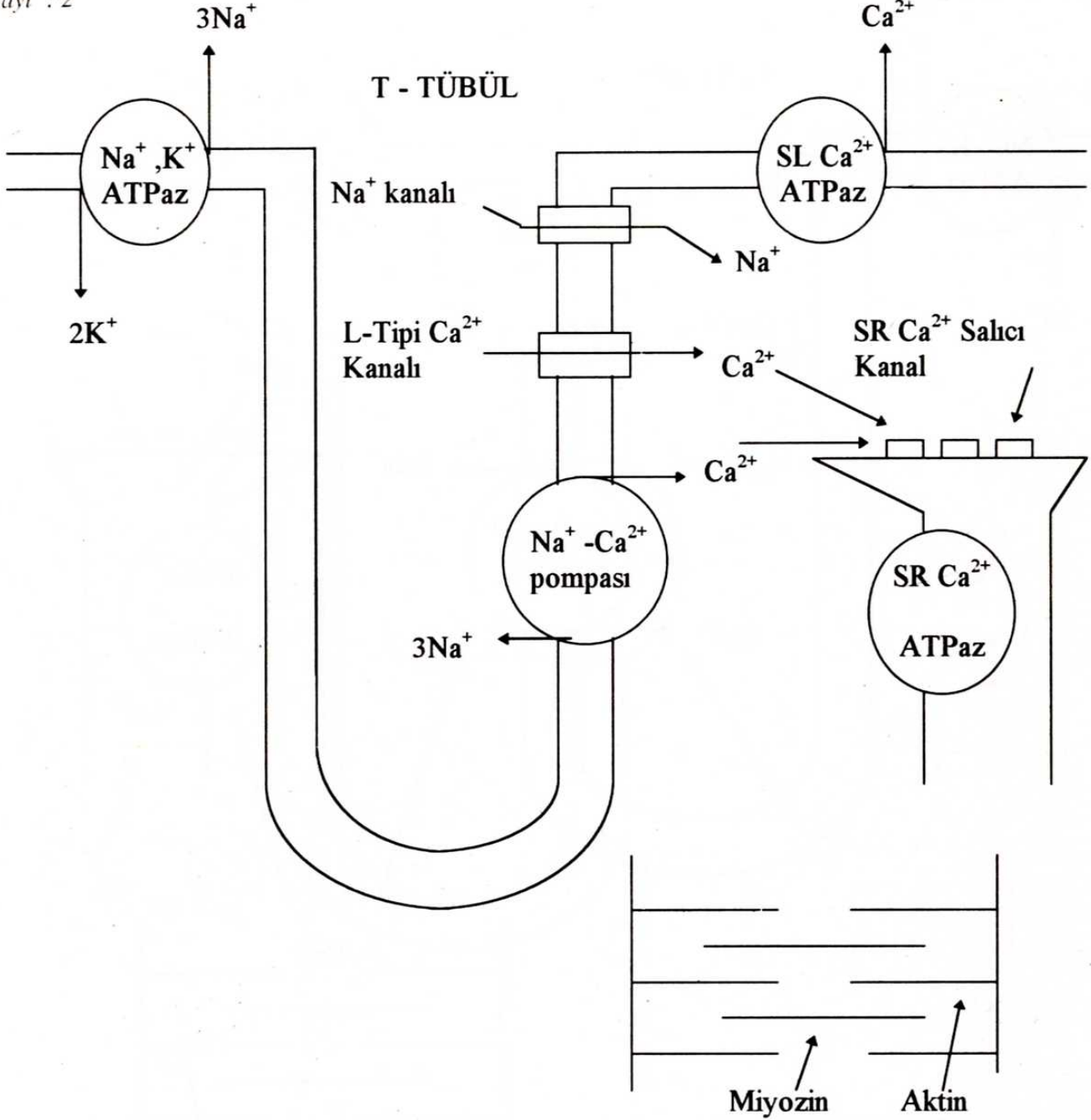
Şekil 1. Dinlenme halindeki kalp hücresinde  $Ca^{2+}$  homeostazisinde rol oynayan çeşitli iyon kanalları ve transport proteinlerinin şematik olarak gösterimi. SR, sarkoplazmik retikulum; SL, sarkolemma

Hücrenin dinlenme anında  $Ca^{2+}$  iyonunu hücre dışına pompalayan ayrıca bir de ATP'ye bağımlı ve sarkolemmada bulunan  $Ca^{2+}$ -ATPaz pompası vardır. Bu pompa birçok hücrenin plazma membranında bulunur ve ATP'nin hidrolizi sonucu açığa çıkan enerjiyi kullanarak  $Ca^{2+}$  iyonunu konsantrasyon yoğunluğunun çok olduğu hücre dışına pompalar (6). Ancak dinlenme anında hücre içindeki  $Ca^{2+}$  iyonunun %75'i  $Na^+$ - $Ca^{2+}$  pompası ve %

25'i ise  $Ca^{2+}$ -ATPaz pompası tarafından dışarı atılmaktadır (7). Bu nedenle  $Ca^{2+}$ -ATPaz  $Ca^{2+}$  iyonunun hücre dışına atılması için önemli olmasına rağmen,  $Na^+$ - $Ca^{2+}$  pompası ile mukayese edilirse etkisi azdır.

## 2- Kontraksiyonun Kontrol edilmesi

Kalp hücrelerinde kontraksiyon az miktardaki  $Ca^{2+}$  iyonunun plazma membranından geçerek sarkoplazmik retikuluma etki etmesi ve buradan ol-

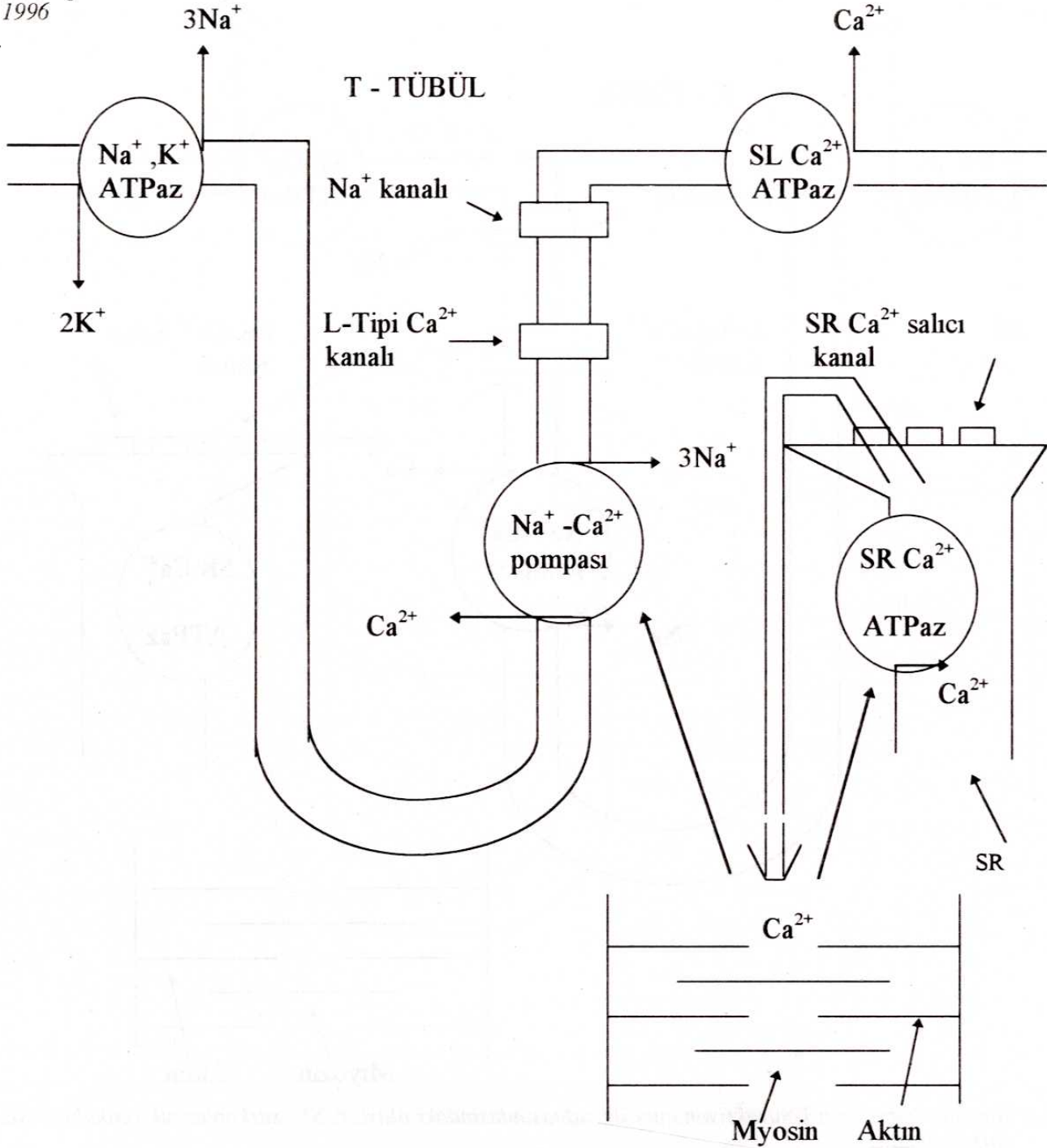


Şekil 2A. Bir kalp hücresinin kontraksiyonunun ilk safhasındasındaki olaylar. SR- sarkoplazmik retikulum; SL, sarkolemma.

dukça fazla miktarda  $Ca^{2+}$  salınması ile oluşur. Bu olay hücre membranının depolarize olması sonucu voltaja duyarlı  $Na^+$  ve  $Ca^{2+}$  kanallarının açılması ile başlar.  $Na^+$  hücre içerisine kanallarından girerek hücre içerisine girer ve hücre içerisindeki  $Ca^{2+}$  konsantrasyonunu artırır (8). Kontraksiyonların başlangıç döneminde ayrıca  $Na^+-Ca^{2+}$  pompası da  $3Na^+$  iyonunu hücre dışına ve  $1Ca^{2+}$  iyonunu hücre içine pompalar. Bir kalp hücresinin kontraksiyonunun ilk safhasındaki olaylar Şekil 2A'da gösterilmiştir.

L Tipi  $Ca^{2+}$  kanalı 5 alt ünitelerden oluşan oligomerik kompleks bir kanaldır (9). Bu alt üniteler  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\delta$ 'dir.  $\alpha_1$  alt ünitesini kanalın temel yapısını oluşturduğu gibi, kanalın önemli fonksiyonlarının da oluşturmasını kontrol eder. Örneğin  $\alpha_1$  alt ünitesi en az 3 tane kanal antagonisti için bağlayıcı kısım içerir. Bunlar dihidropiridin reseptörleri, cAMP'ye bağımlı protein kinazlar için fosforilasyon kısmı ve porlardır (1).

L tipi  $Ca^{2+}$  kanallarının önemli bir özelliği 1-4 dihidropiridin maddeleri için reseptör içermeleridir



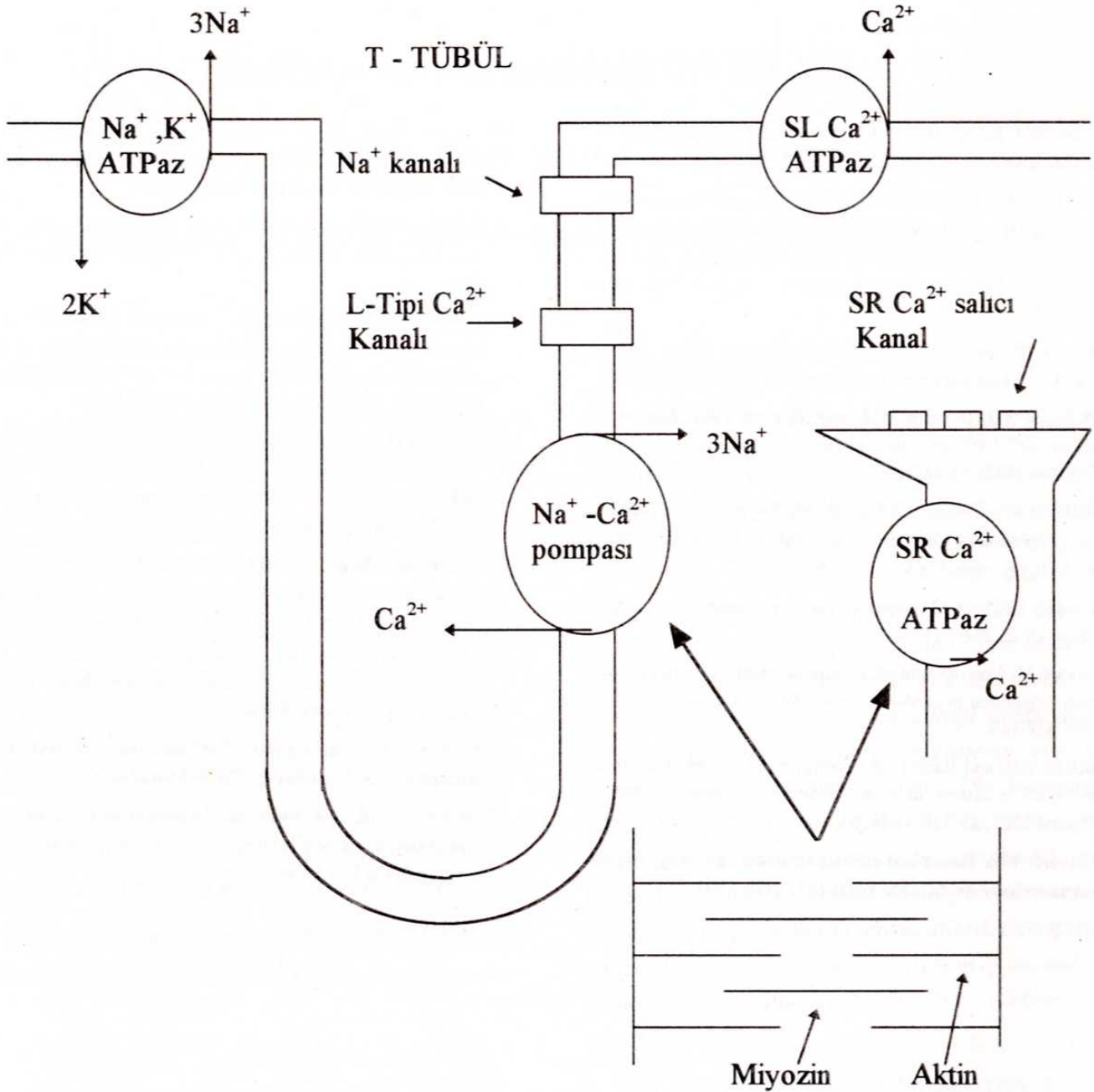
Şekil 2B. Bir kalp hücresinin kontraksiyonunun ilk safhasındaki olaylar. SR- sarkoplazmik retikulum; SL, sarkolemma.

(1). Bu maddeler agonist veya antagonist olabilir. Bir antagonist olan nifedipin bu kanallara bağlanınca aktivitelerini bloke (1) ve Ca<sup>2+</sup> iyonunun bu kanallardan hücre içerisine girmesini inhibe etmektedir. Bu kanallar için bir agonist olan Bay K 8644 ise bu kanallara bağlanınca onları stimüle etmekte ve Ca<sup>2+</sup> iyonunun hücre içerisine girmesini artırmaktadır (10).

Hücre içerisine L tipi Ca<sup>2+</sup> kanallarından ve Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> pompası ile giren Ca<sup>2+</sup>, sarkoplazmik retikulumdaki Ca<sup>2+</sup> salınımını sağlayan kanallara bağlanarak (Şekil 2B) onları aktive eder (11) ve sar-

koplazmik retikulumdan fazla miktarda Ca<sup>2+</sup> salınımına neden olur (Ca<sup>2+</sup> tarafından oluşturulan Ca<sup>2+</sup> salınımı). Bu kanallar kalsiyumun mikromolar konsantrasyonuna maruz kalınca açılırlar (12). Ayrıca metilksantinler, örneğin kafein (13), bu kanalları açarak Ca<sup>2+</sup> salınımına neden olur ve intrasellüler Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonunda artış sağlar. Ryanodin ise düşük dozlarda (<10 M) bu kanalları açarken yüksek dozlarda bloke eder (14, 15).

Sarkoplazmik retikulumdan salınan Ca<sup>2+</sup> (şekil 2B) Troponin C'ye bağlanarak kontraksiyonları başlatır (16). Kontraksiyon olmadığı zaman aktine bağlı



Şekil 3. Bir kalp hücresinin gevşemesi sırasındaki olaylar. SR- sarkoplazmik retikulum; SL, sarkoma.

olan troponin-tropomyozin kompleksi aktin ve miyozinin birbiri ile ilişki kurmasını önler. Kalsiyum, sarkoplazmik retikulumdan salınıncaya troponin C'ye bağlanır ve bazı konformasyonel değişiklikler oluşturarak aktin ile miyozinin ilişki kurmasını ve kontraksiyonun oluşmasını sağlar. Troponin C'nin kalsiyuma olan affinitesi düşük pH değerlerinde azalır (17). Ayrıca troponin I'nin cAMP'ye bağlı protein kinazları tarafından fosforilasyonu troponin C'nin kalsiyuma olan affinitesini azaltır. Bu nedenle sadece hücre içerisinde  $Ca^{2+}$  artmasına neden olan faktörler değil, bu kalsiyumun kontraktil proteinlere bağlanmasını etkileyen faktörler de kontraksiyonu etkilemektedir.

3- Hücrelerin kontraksiyondan sonra tekrar eski halini alması:

Kontraksiyon döneminde artan hücre içerisindeki  $Ca^{2+}$  konsantrasyonu sarkoplazmik retikulumda bulunan  $Ca^{2+}$ -ATPaz tarafından sarkoplazmik retikulum içerisine ve  $Na^{+}-Ca^{2+}$  pompası tarafından hücre dışına alındıktan sonra calsequestrin tarafından bağlanır.  $Na^{+}-Ca^{2+}$  pompası ise 1  $Ca^{2+}$  iyonunu dışarı ve 3  $Na^{+}$  iyonunu içeri pompalayarak hücre içerisindeki  $Ca^{2+}$  konsantrasyonunun azalmasına katkıda bulunur (1).

## KAYNAKLAR

1. Barry WH, Bridge JHB. Intracellular calcium homeostasis in cardiac myocytes. *Circulation* 1993; 87: 1806-1815.
2. Frank JS, Mottino G, Reid D, Molday RR, and Philipson KD. Distribution of the  $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$  exchange protein in mammalian cardiac myocytes: an immunofluorescence and immunocolloidal gold - labeling study. *J Cell Biol* 1992; 117: 337-345.
3. Reeves JP, and Hale CC. The stoichiometry of the cardiac  $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$  exchange system. *J. Biol Chem* 1984; 7733-7739.
4. Philipson KD, Bersohn MM, and Nishimoto AY. Effects of pH on  $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$  exchange in cardiac sarcolemmal vesicles. *Circ Res* 1982; 50: 287-293.
5. Haworth RA, Gökner AB, Hunter DR, Hegge JO, and Berkoff HA. Inhibition of  $\text{Ca}^{2+}$  influx in isolated adult rat heart cells by ATP depletion. *Cir Res* 1987; 60: 586-594.
6. Carafoli E. The  $\text{Ca}^{2+}$  pump of the plasma membrane. *J Biol Chem* 1992; 267: 2115-2118.
7. Cannel M. Contribution of sodium-calcium exchange to calcium regulation in cardiac muscle. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 639: 428-443.
8. duBell WH, and Häuser SR. Voltage and beat dependence of the  $\text{Ca}^{2+}$  transient in feline ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1989; 257: H746-H759.
9. Catterall WA. Functional subunit structure of voltage-gated calcium channels. *Science* 1991; 253: 1499-1500.
10. Sanguinetti MC, Krafe DS, and Kass RS. Voltage dependent modulation of  $\text{Ca}^{2+}$  channel current in heart cells by Bay K 8644. *J Gen Hphysiol* 1986; 88: 369-392.
11. Fabiato A. Calcium induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum, *Am J Physiol* 1983; 245: C1-C14.
12. Anderson K, Lai FA, Lin QY, Rousseau E, Ericson HP, and Meissner G. Structural and functional characterization of the purified cardiac ryanodine receptor  $\text{-Ca}^{2+}$  release channel complex. *J. Biol Chem* 1989; 264: 1329-1331.
13. Meissner G, and Hederson JS. Rapid  $\text{Ca}^{2+}$  release from cardiac sarcoplasmic reticulum vesicles is dependent on  $\text{Ca}^{2+}$  and is modulated by  $\text{Mg}^{2+}$ , adenine nucleotide, and calmodulin. *J Biol Chem* 1987; 262: 3065-3073.
14. Rousseau E, Smith JS, and Meissner G. Ryanodine modifies conductance and gating behavior of single  $\text{Ca}^{2+}$  release channels. *Am J Physiol* 1987; 253: C364-C368.
15. Meissner G. Ryanodine activation and inhibition of the  $\text{Ca}^{2+}$  release channel of sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 1986; 261: 6300-6306.
16. Moss RL. Calcium regulation of mechanical properties of striated muscle. *Circ Res* 1992; 70: 865-884.
17. Blanchard EM, and Solaro RJ. Inhibition of the activation and troponin calcium binding of dog cardiac myofibrils by acidic pH. *Cir Res* 1984; 55: 382-391.