

KALSİYUM İYONUNUN FİZYOLOJİK ROLÜ VE KALSİYUM KANALLARI

Dr. Ayşegül CENİK*, Ayşe S. ŞAHİN**

ÖZET

Bu makalede kalsiyum iyonunun fizyolojik rolü ve kalsiyum kanalları, ilgili literatür incelenerek kısaca gözden geçirilmiştir.

SUMMARY

The Physiological Role of Calcium Ion and Calcium Channels.

In this article, the physiological role of calcium ion and calcium channels have been reviewed shortly.

Kalsiyum (Ca^{2+}) iyonu; kemik metabolizması, stimulus-kontraksiyon, stimulus-salgılama, pıhtılaşma, dolaşım hemostazı ve çeşitli enzimatik reaksiyonlar gibi çok sayıda fizyolojik olayda rol oynayan bir iyonudur. Bu iyonun ekstraselüler sıvıdan ($10^{-3}M$) serbest halde bulunduğu intraselüler sıvıya ($10^{-7}M$) geçişi makromoleküler protein yapısında olan kanallar aracılığı ile olur. Bu kanalların aktivasyonu sırasında Ca^{2+} hücre içine konsantrasyon gradiyentine uyarak pasif difüzyonla girer. Eksitabl hücre membranındaki $Na^{+}-Ca^{2+}$ değiş-tokuş mekanizması, kalsiyumun hücre içine girişine ikincil katkıda bulunur. Ekstraselüler sıvıdan hücre içine giren kalsiyum, sarkoplazmik retikulumdaki depodan ve sitoplazma membranının iç yüzünde bulunan kalsiyum havuzundan bağlı Ca^{2+} 'un salıverilmesine neden olur (1). Sitoplazmada Ca^{2+} düzeyi $10^{-5}M$ konsantrasyona yükseldiğinde kontraksiyon mekanizması aktive edilir. Hücre içinde aşırı Ca^{2+} 'un birikmesi ve hücrenin aşırı Ca^{2+} 'un sitotoksik etkisinden korunması ise sarkolemmal (membranal) Ca^{2+} pompası ($Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATP$ az) ve sarkotübüler (endoplazmik) Ca^{2+} pompası tarafından sağlanır. Kalsiyum hemostazını sağlayan bu mekanizmaların kapasite ve önemleri kalp ve damar düz kas hücrelerinde farklıdır. Kalpte primer önemi olan $Na^{+}-Ca^{2+}$ değiş-tokuş mekanizması ve sarkotübüler pompa iken damar düz kasında membranal ($Ca^{2+}-Mg^{+}-ATP$ az) pompa daha fazla önem taşır (2,3).

Hücrel hemostazı bu şekilde sağlanan Ca^{2+} iyonu, damar ve diğer düz kas hücrelerinde depolarizasyondan sorumlu katyondur.

Ca^{2+} iyonu farklı kalsiyum kanallarından geçerek hücre içine girer. Bunlar: voltaja bağımlı ve reseptöre bağımlı kanallar olarak ikiye ayrılır (4,5).

Voltaja bağımlı kanallar glikoprotein yapısındadır. Kanalin dış ağzında iyon seçici bir filtre ve iç kısımda kanalı açıp kapatan bir kapı kısmının bulunduğu düşünülmektedir. İlerleyen bir depolarizasyon dalgası, Ca^{2+} kanalı içeren bir zar bölgesine yaklaştığında transmembran potansiyeli -50, -40 mV olduğunda aktivasyon sonucu kapı açılır ve Ca^{2+} iyonunun hücre içine girmesi sağlanır. Transmembran potansiyeli tekrar istirahat düzeyine gelince kapı kapanır. Kalsiyum iyonunun bu kanallar üzerindeki hareketi elektriksel potansiyeller aracılığı ile denetlendiğinden bunlara voltaja bağlı kanallar denilmektedir. Voltaja bağlı kanallar N, T, L, olmak üzere 3 alt tipe ayrılır (6).

* S.Ü.T.F. Farmakoloji ABD Yardımcı Doçent.

** S.Ü.T.F. Farmakoloji ABD Öğretim Görevlisi

Bunlardan nöronda bulunan N tipi kanalların açılabilmesi için güçlü depolarizasyon gerekir. Bu kanallar peptid yapısında olan w-conotoxin GVIA tarafından bloke edilir. Kadmiyum blokajına yüksek duyarlıdır. Ca^{+2} agonist ve antagonistlerine rezistandır. T tipi kanallar ise kalp hücresinde bulunur. Zayıf depolarizasyonla aktive olur. Kolay inaktive edilirler. Gallopamil, sinnerizin ve amiodaron tarafından inhibe edilir. Kalsiyum agonist ve antagonistlerine duyarlıdır. Kadmiyuma duyarlılığı da çok zayıftır. Çizgili kasın transfer tübül membranında ve kalpte bulunan L tipi kanallar açılma süresi en uzun olan kanallardır. Güçlü depolarizasyonla aktive edilir. İnaktivasyona dirençlidir. İlaçlara ve kadmiyuma aşırı duyarlıdır (7).

Voltaja bağlı Ca^{+2} kanalı üzerinde açılıp kapanma mekanizmasıyla ilişkili bir kanal reseptörünün ve bir voltaj duyargasının bulunduğu ile ilgili bilgiler vardır.

Voltaja bağlı kanallar dışında, hücre membranında bir reseptöre kenetlenmiş bulunan ve reseptörün kendine uyan agonist madde molekülleri tarafından aktivasyonu sonucu açılan kalsiyum kanallarına reseptöre bağlı kanallar denir. Kalp kasında beta-1 agonistler, vasküler düz kasda alfa-adrenerjik agonistler, yavaş içe akış yolu ile kalsiyum hücre içine girişini sağlamakta ve dolayısı ile beta-1 reseptörler söz konusu ise kalbin kontraktilesini, frekansını ve iletim hızını; alfa reseptörler söz konusu ise, arteriyollerin kontraksiyonunu artırmaktadır. Adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu, kalsiyum iyon kanallarının boyutunu artırarak veya kapıların açılma ve kapanma hızlarını değiştirerek hücre içine Ca^{+2} iyonu akışını hızlandırma yerine aktif kanalların sayısını artırarak etki yapmaktadır (8).

Kalsiyum antagonistleri bu tip kanalları voltaja bağlı kanallar kadar güçlü bir şekilde bloke edemezler. Fenilefrin gibi (alfa-1 agonist) bazı agonistlerin reseptörleri aktivasyonu Ca^{+2} kanallarına dokunmadan hücre içindeki depolardan kalsiyumun saliverilmesi suretiyle kasılma yapar. Bu kasılmalar Ca^{+2} antagonistleriyle ortadan kaldırılamaz. Bazı agonistler tarafından depolardan Ca^{+2} 'un saliverilmesi, reseptör aktivasyonunun Fosfoinozitid hidrolizini artırması sonucu hücre içinde oluşan 2. ulak inozitol 1-3-5 trifosfat oluşumu ile ilişkilidir (1,9).

Diğer bazı ikinci ulaklarda voltaja bağlı Ca^{+2} akımını etkiler. Bu etkileşimler Tablo 1'de kısaca özetlenmiştir.

TABLO 1
Voltaja bağlı Ca^{+2} kanallarının biyokimyasal regülasyonu

Intraselüler Etkin Madde	Kalsiyum Kanallarına Etki
Siklik AMP	Kalsiyum kanallarının açılmasını artırır. Ca^{+2} girişi artar. (Kalp kasında ve bazı nöronlardaki beta-adrenerjik reseptörler)
Protein G	Ca^{+2} girişini azaltır. (Ganglion hücrelerinin dorsal köklerindeki GABAB ve alfa-2-adrenerjik reseptörler)
Proteinkinaz C	Vertebral nöronlarda ve nörosekretuar hücrelerde Ca^{+2} girişini azaltır. İnvertebral nöronlarda ve fotoreseptörlerde Ca^{+2} girişini artırır.
Ca^{+2} Kalsiyum kanalları myokard hücresinde çoğunlukla voltaja bağımlı tipte oldukları	Birçok sistemde fakat tümünde değil Ca^{+2} kanallarını inaktive eder.

halde, damar düz kası membranında her iki tipte bulunur. Myokard ve damar düz kasındaki voltaja bağımlı kanallarda farklı alt tiptedir (6).

UYARI - SALIVERİLME

Ca²⁺ iyonunun önemli rol oynadığı fizyolojik olaylardan biri uyarı - salıverilme kenetidir.

Sinir ucunun depolarizasyonu Ca²⁺ iyonlarının sitoplazma içine girmesini artırır. Ayrıca membrandaki bağılı Ca²⁺'u salıverir. Ca²⁺ - kalmodulin ile birleşir. Ca²⁺ - kalmodulin aktif kompleksi, sinir ucunda kalsiyuma bağımlı fosfokinazı aktive eder. Sonuçta sinir ucu membranında ekzositozla ilgili özel proteinler (Protein I= Sinapsin I) fosforilasyona uğrar. Bu durum veziküllerin membranın iç yüzüne yapışmasını ve gerek vezikül gerekse sitoplazma mebranının o noktada delinmesini (füzyonu) kolaylaştırır. Vezikül membranında bulunan Lizolesitin'in füzyonunun meydana gelmesinde önemli rolü vardır. Böylece parsiyel ekzositoz meydana gelir. Vezikül içeriği kavşak aralığına atılır. Bu içerik bir nörohormon, hormon veya otokoid yada özel bir salgı olabilir.

UYARI - KONTRAKSİYON

Uyarı-kontraksiyon kenetinden sorumlu olan Ca²⁺ iyonu farklı kalsiyum kanallarından geçerek hücre içine girer ve kasılmaya neden olur.

Damar düz kasının kontraksiyonunda hücre içine giren serbest Ca²⁺ iyonu 10⁻⁶ M konsantrasyona ulaştığında kalmodulin tarafından bağlanır. Kalsiyum-Kalmodulin kompleksi myozin kinazı aktive eder. Myozin kinazın aktivasyonu miyozinin fosforilasyonuna, fosforillenmiş miyozin ile aktin arasındaki etkileşim de kasın kontraksiyonuna neden olur (10). Miyozinin defosforilasyonu ise gevşemeye yol açar. Sadece fosforillenmiş miyozin başcıkları aktin filamentleri ile kontraktıl çapraz köprüler oluşturabilir ve kasılma meydana gelir (11,12).

Miyozin'in spesifik fosfatazlar tarafından defosforilasyonu gevşemeye yol açarsa da kalsiyuma bağılı kalmodulin ek bir mekanizma yolu ile kontraksiyona neden olur. Kalmodulin antagonisti ilaçlar Ca²⁺ varlığında dahi miyozin kinazın aktivasyonunu engelleyerek düz kasta gevşemeye neden olurlar (13).

Uyarı-salıverilme, kontraksiyon olaylarında önemli rol oynayan Ca²⁺ un efektör hücre membranından hücre içine girişini etkileyen reseptörler ve reseptör sonrası olayları da kısaca gözden geçirecek olursak:

Düz kasta postsinaptik-alfa reseptörlerden alfa₁'lerin aktivasyonu, hücre içinde depolanmış Ca²⁺'un salıverilmesini artırır. Kasılma hızı oluşur, kısa sürer. Bu tip reseptörlerin asidoz halinde duyarlılığı azdır. Son literatürlere göre bazı dokularda alfa₁-reseptörler, alfa_{1a} ve alfa_{1b} olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Intraselüler Ca²⁺ salınımından sorumlu olan alfa_{1b} alt tipidir. Alfa_{1a} tipi reseptörler ise, ekstraselüler Ca²⁺ girişini artıran alfa₂ reseptörlere benzerler. Alfa₂-reseptörlerin aktivasyonu ekstraselüler sıvıdan hücre içine Ca²⁺ çıkışını artırır. Kasılma yavaş olur, uzun sürer. Bu reseptör tipi asidozdan etkilenmez (2,8).

Ca²⁺-antagonistleri alfa₂'ler aracılığı ile oluşan kasılmaları güçlü bloke edebildikleri halde alfa₁'ler üzerinden olan kasılmalara daha az etkilidirler (14).

Bazı hücre türlerinde alfa₂-reseptörler, inhibitör düzenleyici protein aracılığı ile adenilat siklazla kenetlenir ve bu reseptörlerin aktivasyonu ile farklı bir mekanizma gelişir. Adenilat siklaz inhibe olur, hücre içinde cAMP düzeyi azalır. Adrenerjik agonistlerin postsinap-

tik alfa₂-reseptörler aracılığı ile oluşturduğu vazokonstriksiyon inhibe edilir.

Düz kas, myokard ve diğer bazı hücre türlerinde bulunan beta-reseptörler, stimülatör düzenleyici protein aracılığıyla adenilat siklazla kenetlenmiştir. Düz kasta beta-reseptörlerin aktivasyonu sonucu cAMP miktarının artmasıyla gevşeme oluşur. Düz kas gevşemelerinde intraselüler Ca²⁺ düzeyinin azalması etkili olabilir. Beta-agonist bir ilaç verildiğinde düz kas hücresinde spontan deşarj frekansı düşer. Hiperpolarizasyon olur. Bu genellikle membranın K⁺ permeabilitesinin artmasına bağlıdır. Ca²⁺ hücre dışına çıkar ve kasın gevşemesine katkıda bulunur.

Myokard da hücre içine giren serbest Ca²⁺ iyonu troponin-C ile kompleks teşkil eder ve bu kompleks miyozin-aktin etkileşmesine ve kasın kontraksiyonuna neden olur (15).

Kalpde de beta-1 reseptörlerin aktivasyonu cAMP miktarını artırır, cAMP troponin ve fosfolamban gibi kasılma ile ilgili proteinleri aktive eder. Bu pozitif inotrop etkiden sorumludur (16).

Myokard hücresinde beta-reseptörler adenilat siklazdan başka Na⁺ ve Ca²⁺ kanalları ile de kenetlenmiş durumdadır. Bu reseptörlerin aktivasyonu, Na⁺ ve Ca²⁺'un hücre içine girişini artırarak myokard hücresinin kasılmasına neden olur (17).

İnsanda sinoatriyal düğümde ve myokardda beta₁-reseptörlerden başka alfa ve beta₂ reseptörlerde bulunmaktadır. Ancak bunların fizyolojik önemleri beta₁-reseptörlere göre düşüktür.

Myokardda bulunan muskarinik reseptörlerin bir kısmı yavaş Ca²⁺ kanalları ile kenetlenmiştir. Bunların aktivasyonu içe yönelik Ca²⁺ ve Na⁺ akımını azaltarak (-) inotrop etkiye neden olur. İnhibitör düzenleyici protein aracılığı ile adenilat siklazla kenetlenen muskarinik reseptörlerin aktivasyonu ise hücre içinde cAMP miktarını azaltır. Protein kinaz aktivasyonu yavaşlar, myokard kontraksiyonu inhibe olur (15).

KAYNAKLAR

1. Karaki, H., Weiss, G.B.: Calcium Release in Smooth Muscle Life Sci. 42, 111-112, 1988.
2. Kayaalp, O.S., Tıbbi Farmakoloji, 4. baskı, 2. cilt, Feryal Matb., Ankara, 1160, 1988.
3. Mc Guigan, J.A.S., Blatter, L.A.: Sodium/Calcium Exchange in Ventricular Muscle Experientia, 43; 11-12, 1140-1145, 1987.
4. Van Breemen, C., Cauvin, C., Yamamoto, H., Zschauer, A.: Vascular smooth Muscle Calcium channels. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 10; 510-515, 1987.
5. Godfraind, T.: Classification of Calcium antagonists. Am. J., Cardiol, 59; 11B-23B, 1987.
6. Glossmann, H., Striessing, J.: Structure and Pharmacology of Voltage-dependent Calcium Channels. Isı Atlas Pharmacol, 1; 202-210, 1988.
7. Greenberg, D.A.: Calcium Channels and Calcium antagonists, Ann. Neurol, 21; 317-330, 1987.
8. Chen, D.G., Dai, x.2., Zimmerman, B.G., Bache, R.J.: Postsynaptic alfa 1 and alfa 2 Adrenergic mechanisms in coronary vaso-constriction. Journal of Cardiovascular Pharmacol, 11; 61-67, 1988.
9. Caucin, C., Loutzenhiser, R., Van Breemen C.: Mechanisms of calcium antagonist-induced Vasodilation. Am. Rev. Pharmacol. Toxicol, 23; 373-396, 1983.
10. Breemen Van, C., Aaronson, P., Loutzenhise, R., Meisheri, K.: Ca²⁺ Movements in smooth muscle. Chest 78 (suppl) 157-165, 1980.
11. Hasthome D., Mrma, U.: Regulation of smooth Muscle actomyosin. Blood Vessels, 19; 1-18, 1982.

12. Ebashi, S.: Historical overview calcium ion and contractile Proteins. *Annals New York Academy of Sciences Part II. Biochemistry*, 522; 51-59, 1988.
13. Johnson J.D., Wittenauer, L.A.: A fluorescent calmodulin that reports the binding of hydrophobic inhibitory Ligands. *Biochem J.* 211,; 473-479, 1983.
14. Timmermans, P.B.M.W.M., Chiu, A.T., Thoolen, M.J.M.C.: Calcium Handling in vasoconstriction to stimulation of alpha1-and alpha2 adrenoceptors. *Con. J. Physiol. Pharmacol*, 65; 1649-1657, 1987.
15. Reiter, M.: Calcium Mobilization and Cardiac inotropic mechanisms. *Pharmacol. Rev.* 40: 3, 189-217, 1988.
16. Reuter, H. Calcium channel modulation by Beta-adrenergic neurotransmitters in the heart. *Experientia*, 43; 1173-5, 1987.
17. Fleckenstein, A.: The calcium channel of the heart. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 522, 1-15, 1988.