



## Miyokardın Diyastolde Kalsiyum Homeostazı Calcium Homeostasis of the Myocardium at Diastole

Zehra Gül Koçaklı<sup>1</sup>, Kübra Akıllıoğlu<sup>1</sup>, Ayşe Doğan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

### ABSTRACT

Excitation-contraction relationship at cardiac myocyte is regulated by intracellular calcium transport mechanisms. The diastolic process is important for adequate blood filling into the ventricles. Following contraction of the heart, cytosolic  $Ca^{++}$  must be removed from intracellular milieu to relaxation phase of diastole period.  $Na^+$ -  $Ca^{++}$  changer in sarkolemma and sarcoendoplasmic reticulum  $Ca^{++}$  ATPaz (SERCA 2a) mechanism in the sarcoplasmic reticulum basically are involved in  $Ca^{++}$  removing from cytosolic milieu. This article aims to review the control of ventricular relaxation by  $Ca^{++}$  homeostasis and changes of intracellular  $Ca^{++}$  concentration and their effects on diastolic function.

**Key words:** Homeoastazis,calcium,diastolic function.

### ÖZ

Kardiyak miyositlerdeki uyarılma-kasılma ilişkisi hücre içi kalsiyum ( $Ca^{++}$ ) taşıma mekanizmaları tarafından düzenlenmektedir. Diyastol süreci, ventriküllerin kan ile yeterli dolumu için oldukça önemlidir. Kalbin kasılmasını takiben diyastol dönemi olan gevşeme safhasının gerçekleşebilmesi için intraselüler ortamdaki  $Ca^{++}$ 'un uzaklaştırılması gerekmektedir.  $Ca^{++}$ 'un uzaklaştırılmasında temel olarak hücre membranı üzerindeki  $Na^+$ - $Ca^{++}$  değiştiricisi ve sarkoplazmik retikulum üzerindeki sarkoendoplazmik  $Ca^{++}$  ATPaz (SERCA 2a) mekanizmaları rol oynamaktadır. Bu derlemede, ventriküler gevşemenin,  $Ca^{++}$  homeostazisi tarafından nasıl kontrol edildiği ve intraselüler  $Ca^{++}$  konsantrasyonundaki değişikliklerin diyastolik fonksiyonu nasıl etkilediği hakkında bilgi verilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Homeoastazis,kalsiyum,diyastolik fonksiyon.



## Giriş

Kardiyak miyositlerde  $Ca^{++}$  homeostazisi en az üç sebepten dolayı fonksiyonel öneme sahiptir. Bunlardan birincisi, miyositler dinlenim halindeyken belirli bir  $Ca^{++}$  konsantrasyonuna ( 200 nmol/L'den daha az) sahip olmak zorundadır. İkinci olarak, uyarılma-kasılma eşleşmesinde, transvers tübüleri aracılığı ile (özellikle t-tübüllerinde bulunan  $Ca^{++}$  kanallarından giren )  $Ca^{++}$ 'un uyardığı  $Ca^{++}$  salınımı mekanizmasında önemli rol oynamaktadır. Üçüncü olarak ise, kardiyak miyositlerdeki kontraksiyon gücünün, hücre içi  $Ca^{++}$  konsantrasyonundaki değişikliklere bağlı olmasıdır<sup>1</sup>.

Kalpde gevşeme, kasılmayı takiben  $Ca^{++}$ 'un hücrelerden dışarıya çıkarılması ve aynı zamanda yeniden kullanılmak üzere sarkoplazmik retikuluma pompalanması ile meydana gelir. Sarkolemma tarafından  $Ca^{++}$ 'un uzaklaştırılması, çoğunlukla  $Na^{+}$ - $Ca^{++}$  değiştiricisi tarafından ve daha az oranda  $Ca^{++}$ -ATPaz tarafından gerçekleştirilir. Sarkoplazmik retikulum tarafından  $Ca^{++}$ 'un geri alınımı ise SERCA'ya bağlıdır. Farklı sistemler tarafından  $Ca^{++}$ 'un uzaklaştırılmasının düzenlenmesi kardiyomiyositlerin hızlı bir şekilde gevşemesini sağlamak ve böylece ventriküllerin etkili dolumu gerçekleştirmektedir. Bu duruma klinik açıdan bakılacak olursa, yapılan son çalışmalarda, kalp yetmezliği olan hastaların %50'sinin sistolik fonksiyonunun normal olduğu ancak diyastolik fonksiyonunun bozulduğu gösterilmiştir. Bu yüzden sağlıklı bir kalpte diyastol fazını kontrol eden mekanizmaların iyi anlaşılması oldukça önemlidir<sup>2</sup>. Bu derlemede hücre içi  $Ca^{++}$  konsantrasyonunun homeostazisinde görev alan taşıyıcı proteinlerin ve iyon kanallarının yapı ve fonksiyonları son çalışmalar ışığında incelenmiştir.

## Miyositlerdeki Uyarılma-Kasılma İlişkisi

Kalp, kanın akciğerlere ve sistemik dolaşıma gönderilmesinde bir pompa olarak işlev görmektedir. Kalpte, bir kalp atımının başlangıcından, bir sonraki kalp atımının başlangıcına kadar sürede gerçekleşen olaylara kalp döngüsü adı verilmektedir. Her kalp döngüsü, kalbin kan ile dolduğu diyastol adı verilen gevşeme ve ardından sistol adı verilen kasılma döneminden oluşmaktadır. Kalp döngüsü, sağ atriyum duvarında yerleşen kontraktil olmayan kardiyak miyositlerin özelleşmiş bir grubu olan sinoatriyal düğüm tarafından başlatılmaktadır. Kalpteki bütün hücreler bir aksiyon potansiyeli üretme yeteneğine sahiptir. Ancak, sinoatriyal düğüm öncelikli önder odak (pacemaker) olarak görev yapmaktadır. Çünkü buradaki hücreler doğal olarak yüksek hızda deşarj yapabilme özelliğine sahiptir. Sinoatriyal düğümünden tüm

atriyuma aksiyon potansiyelinin yayılması atriyumların kasılmasına ve kanın ventriküllere geçmesine sebep olmaktadır. Depolarizasyon dalgası sinoatriyal düğümde atrioventriküler düğümde ulaşmakta ve Purkinje tipi liflerden oluşan özelleşmiş iletim dokusu aracılığı ile ventriküllere yayılmaktadır. Ventriküllerin depolarizasyonu ile kasılma gerçekleşmekte ve bu sayede kan periferde pompalanmaktadır<sup>3</sup>.

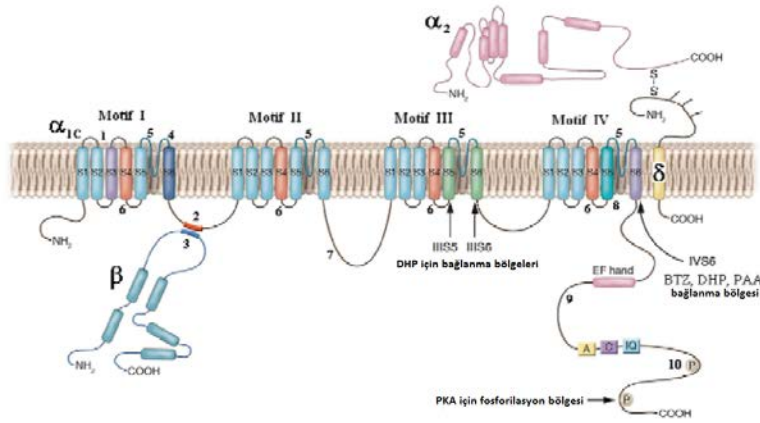
Kalbin kasılmasını sağlayan hücreler total kalp hacminin yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır. Birbirine bağlantılı çok sayıda miyositten oluşan kalp, fonksiyonel bir sinsityum meydana getirmektedir. Bu fonksiyonel birim miyositlerin tıpkı tek bir hücreymiş gibi hemen hemen aynı anda kasılmasını sağlamaktadır<sup>4</sup>.

Kas kasılmasını düzenleyen proteinlerin aktivasyonu için gerekli olan  $Ca^{++}$ , aksiyon potansiyeli aracılığı ile sağlanmaktadır. Bütün ventriküler miyositlerin önemli bir özelliği T-tübül sistemine sahip olmasıdır. T-tübül sistemi, miyosit membranının hücre içerisine doğru elektriksel bir yol oluşturmaktadır. Sistemdeki bu elektriksel yol, oluşan aksiyon potansiyelinin hücre içine yayılmasını sağlamaktadır. T-tübül sistemi sadece basit bir invajinasyon sistemi değildir. T-tübül membranı  $Na^+$  kanalları,  $K^+$  kanalları, L-tipi  $Ca^{++}$  kanalları gibi pek çok iyon kanalları ile  $Na^+-Ca^{++}$  değiştiricisi ve  $Na^+-K^+$  ATPaz gibi taşıyıcı proteinlerin yoğunlaştığı önemli bir bölgedir<sup>5</sup>. Bu nedenden dolayı T-tübül sisteminin elektriksel aktivitesi membran yüzeyinden oldukça farklıdır.

Kardiyak miyositlerin kasılması için öncelikle hücreye ekstraselüler ortamdan intraselüler ortama  $Na^+$  girişinin gerçekleşmesi gerekmektedir. Bu durum hücre membranının hızlı bir şekilde depolarize olmasına neden olmaktadır. Membran depolarizasyonu, voltaja bağlı  $Ca^{++}$  kanallarının aktif hale geçmesine ve L-tipi  $Ca^{++}$  kanalları ile  $Ca^{++}$ 'un intraselüler ortama girişini sağlamaktadır. L-tipi  $Ca^{++}$  kanalları ile  $Ca^{++}$  girişi, uyarılma-kasılma ilişkisinde en büyük etkiye sahiptir. L-tipi  $Ca^{++}$  kanallarının en önemli farmakolojik özelliği 1,4-dihidropridin ligandları için yüksek afinite gösteren reseptörlere sahip olmalarıdır. Bu nedenle L-tipi  $Ca^{++}$  kanallarının diğer bir adı da dihidropridin reseptörleridir. Dihidropridin reseptörleri, iskelet kasındaki T-tübüllerinde yüksek yoğunlukta bulunur. İskelet kasındaki  $Ca^{++}$  kanalları kalpteki kanallardan fonksiyonel olarak farklıdır. Çünkü voltaja duyarlı T-tübüldeki  $Ca^{++}$  kanalları, SR'de  $Ca^{++}$  salınımı yapan kanala bağlıdır<sup>1</sup>.

Elektrofizyolojik özelliklerine göre voltaja bağlı  $Ca^{++}$  kanalları, düşük ve yüksek voltajda aktive olan  $Ca^{++}$  kanalları olmak üzere iki büyük sınıfa ayrılmaktadır. Farmakolojik ve biyofiziksel

özelliklerine göre T-tipi, L-tipi, N-tipi, P/Q-tipi and R-tipi  $Ca^{++}$  kanal tiplerine ayrılabilir. Kardiyak L-tipi  $Ca^{++}$  kanalları dört adet polipeptid yapıdaki alt üniteden oluşmuş hetero-tetramerik yapıya sahip bir proteindir (Şekil 1)<sup>6</sup>. Bu alt üniteler,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\delta$  olarak isimlendirilmektedir.  $\alpha_2$  ve  $\delta$  disülfid bağları ile bağlıdır ve aynı genler tarafından kodlanmaktadır<sup>1</sup>.  $\alpha_1$  alt ünitesi kanalın temel yapısını sağlamada çok önemlidir. Bu alt ünitenin, cAMP'ye bağımlı protein kinazın bağlanacağı fosforilasyon yeri ve kanal porlarını içerdiği bilinmektedir.  $Ca^{++}$  kanallarının diğer alt üniteleri ise  $\alpha_1$  alt ünitesinin gösterdiği fonksiyonları düzenleme görevini yapmaktadır.



### Şekil 1. Voltaja duyarlı L-tipi $Ca^{++}$ kanal yapısı<sup>6</sup>.

DHP, dihidropiridin

Depolarizasyonun başında,  $Na^+-Ca^{++}$  değiştiricisi ile hücre içersine  $Ca^{++}$  girişi gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalara göre, membranın ani depolarize olması  $Na^+-Ca^{++}$  değiştiricisi için tersine bir potansiyel oluşturmasına neden olmakta ve iyonların akış yönlerini tersine çevirerek hücre içersine  $Ca^{++}$  girişini sağlamaktadır. Ancak uyarılma-kasılma süresi boyunca olayın bu şekilde meydana gelip gelmediği tam olarak açığa kavuşturulmadığından bu konun tartışmalı olduğu bildirilmektedir<sup>1</sup>.

Hızlı depolarizasyonun ardından, L-tipi  $Ca^{++}$  kanalları ile hücre içersine giren  $Ca^{++}$ , ilk olarak sarkoplazmik retikulum üzerindeki  $Ca^{++}$  salınımının gerçekteştirildiği kanala bağlanarak kanalın aktif hale geçmesine neden olmaktadır. Aktif kanal, sarkoplazmik retikulum

içerisindeki internal depolardan  $Ca^{++}$  salınımını uyarmaktadır<sup>7</sup>. Sarkoplazmik retikulumdan  $Ca^{++}$  salınımının ardından intraselüler  $Ca^{++}$  konsantrasyonu artmaktadır. Sarkoplazmik retikulumdan  $Ca^{++}$  salınımını sağlayan kanal, moleküler ağırlığı 564,711 d olan 4,969 adet amino asitten oluşan bir proteindir. Anderson ve Rousseau tarafından yapılan çalışmalarda, bu kanalın mikromolar düzeydeki  $Ca^{++}$  konsantrasyonuna maruz kalmasının bile, kanalın açıklığını önemli derecede artırdığı bildirilmektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda, bu kanalın kafein tarafından da açık tutulabildiği ve bitki alkaloidi ryanodine yüksek afiniteyle bağlandığı gösterilmiştir. Ryanodin, düşük konsantrasyon ( $10\mu\text{mol/L}$ 'den az) uygulandığında kanalın açık kalmasını uyarırken daha yüksek konsantrasyonlarda ise bu kanalı tamamen bloke etmektedir. Ryanodine karşı sahip olduğu bu yüksek afiniteden dolayı sarkoplazmik retikulum üzerinde yer alan bu kanal, ryanodin reseptörü olarak adlandırılmıştır<sup>1</sup>.

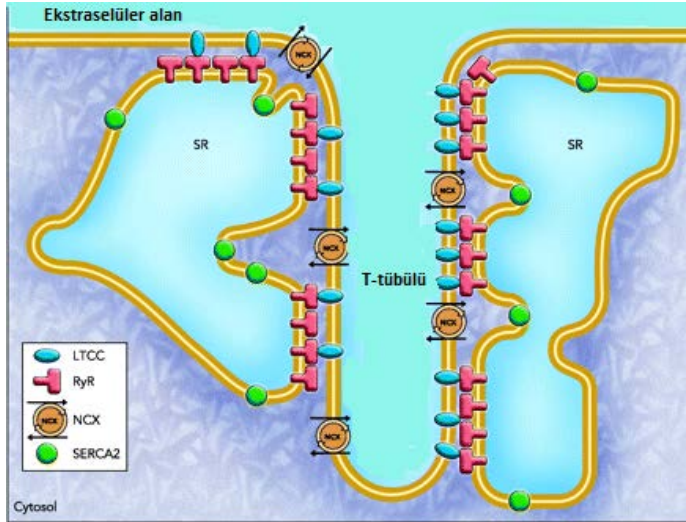
Ryanodin reseptörleri sarkoplazmik retikulum membranının diyadik bölgesinde lokalize olmuşlardır. L-tipi  $Ca^{++}$  kanalları da T-tübüllerin diyadik olarak adlandırılan bölgesinde yer almaktadır. Diyadik  $Ca^{++}$  kanalları ile ryanodin reseptörlerinin kümeleştiği fonksiyonel birimlerdir<sup>2</sup>. Membranın oluşturduğu bu yapı ryanodin reseptörlerinin ve L-tipi  $Ca^{++}$  kanallarının birbirlerine çok yakın (10-15 nm kadar) olmasını sağlamaktadır (Şekil 2)<sup>5</sup>. L-tipi  $Ca^{++}$  kanalları aracılığıyla hücreye giren  $Ca^{++}$  ryanodin reseptörlerinin açılmasını tetiklemektedir. Bu yüzden sarkoplazmik retikulumdan  $Ca^{++}$  salınımı "kalsiyumun uyardığı kalsiyum salınımı" olarak bilinmektedir. Ryanodin reseptörlerinden  $Ca^{++}$  salınımı "kalsiyum kıvılcımı" olarak adlandırılmaktadır. Ryanodin reseptörlerinin  $Ca^{++}$  tarafından uyarılması ile gerçekleşen kalsiyum kıvılcımlarına "uyarılmış kıvılcımlar" adı verilirken uyarılma olmaksızın dinlenim halindeki hücrelerde meydana gelen kıvılcımlara "spontan kıvılcımlar" denilmektedir<sup>2</sup>.

$Ca^{++}$ 'un uyardığı  $Ca^{++}$  salınımının düzenlenmesi,  $Ca^{++}$ /kalmodulin'e (CaM) bağımlı proteinkinaz II (CaMKII) tarafından gerçekleştirilmektedir. CaMKII, L-tipi  $Ca^{++}$  kanallarının ve ryanodin reseptörlerinin fosforilasyonunu sağlamaktadır<sup>8</sup>. L-tipi  $Ca^{++}$  kanalları aracılığı ile intraselüler  $Ca^{++}$  konsantrasyonunun artışı CaMKII'yi aktive etmektedir. CaMKII ise doğrudan ryanodin reseptörlerini aktive etmektedir (Şekil 3). Böylece sarkoplazmik retikulumdan  $Ca^{++}$  salınımına neden olmaktadır<sup>9</sup>. Miyositlerdeki kasılma işlevi, sarkoplazmik retikulumdan salınan  $Ca^{++}$  aracılığı ile gerçekleştiğinden dolayı " $Ca^{++}$  uyarımı ile  $Ca^{++}$  salınımı"

mekanizmasının incelenmesi, uyarılma-kasılma arasındaki ilişkinin araştırılmasına ve anlaşılmasına oldukça katkı sağlayacaktır<sup>9</sup>.

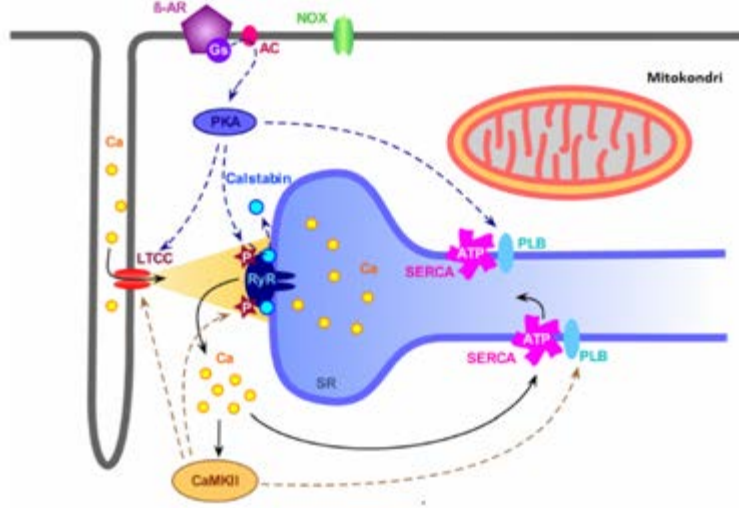
### Ca<sup>++</sup>/Kalmodulin Bağımlı Protein Kinaz II'nin Yapısı

İntraselüler Ca<sup>++</sup>, hücreye gelen elektriksel sinyallerin, kalbin mekanik aktivitesine dönüşmesinde önemli bir ikinci habercidir. Son çalışmalarda, pek çok Ca<sup>++</sup>'a bağlı proteinin uyarılma-kasılma ilişkisine katkıda bulunduğu açık bir şekilde ifade edilmektedir. Bu intraselüler proteinlerden biri Ca<sup>++</sup>/kalmodulin'e bağımlı protein kinaz'dır. Kalpte daha baskın bulunan izoformu, Ca<sup>++</sup>/kalmodulin'e bağımlı protein kinaz II'dir. CaMKII, artan intraselüler Ca<sup>++</sup> konsantrasyonuna yanıt olarak çok farklı proteinleri fosforile edebilmektedir. Sistolde, intraselüler Ca<sup>++</sup> konsantrasyonu arttığında intraselüler kalmoduline dört adet Ca<sup>++</sup> iyonu bağlanmakta<sup>10</sup> ve Ca<sup>++</sup>/kalmodulin kompleksi oluşmaktadır. Ca<sup>++</sup>/kalmodulin kompleksi CaMKII'nin düzenleyici bölgesine bağlanmakta ve böylece CaMKII üzerindeki inhibisyon kalkmaktadır<sup>11</sup>.



**Şekil 2. Ventriküler miyositlerdeki T-tübül sisteminin yakınında lokalize olmuş sarkoplazmik retikulumlar<sup>5</sup>.**

SR, sarkoplazmik retikulum; NCX, Na<sup>+</sup>-Ca<sup>++</sup> değiştiricisi; RyR, rıyanodin reseptörü; LTCC, L-tipi Ca<sup>++</sup> kanalları; SERCA2, sarkoendoplazmik Ca<sup>++</sup> ATPaz.



### Şekil 3. Riyanodin reseptörlerinin kalsiyuma bağlı fosforilasyonu<sup>9</sup>.

PKA, protein kinaz A; LTCC, L-tipi Ca<sup>2+</sup> kanalları; SERCA, sarkoendoplazmik Ca<sup>2+</sup> ATPaz; RyR, riyanodin reseptörü; PLB, fosfolamban inhibitörü; CaMKII, Ca<sup>2+</sup>/kalmodulin'e bağımlı proteinkinaz II; P, fosfat.

İntraselüler Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonunun yüksek olduğu zamanlarda Ca<sup>2+</sup>/kalmodulin'in CaMKII'ye olan afinitesi 700 kat artmaktadır<sup>10</sup>. Hatta diyastol boyunca intraselüler Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonu, dinlenim değerine yani  $\approx 100\text{nM}$ 'e düşse bile CaM birkaç saniye boyunca hala bağlı kalmaktadır. Bunun sonucu olarak, intraselüler Ca<sup>2+</sup> konsantrasyon değerlerine bakılmaksızın, Ca<sup>2+</sup>/kalmodulin kompleksi, CaMKII'ye bağlı olduğu sürece kinazın tam olarak aktif halde tutulduğu söylenebilmektedir. Tam bir inaktivasyonun gerçekleşmesi için, CaMKII'nin PP1, PP2A ve PP2C gibi protein fosfatazlar tarafından defosforile olması gerekmektedir<sup>11</sup>. Birbirlerinden farklı CaMKII inhibitörleri kardiyak miyositlerde oldukça yaygın bulunmaktadır. Bu inhibitörler KN-62 ve KN-93 olarak adlandırılmaktadır. Bu inhibitörler CaM'nin CaMKII'ye ait düzenlenme bölgesine bağlanmasına engel olmaktadır<sup>10</sup>.

CaMKII kardiyak iki tip Ca<sup>2+</sup> kanalının (riyanodin reseptörleri ve SERCA)  $\alpha_{1c}$  alt ünitesini hem amino hem de karboksil ucundan fosforilayarak kanalların aktif hale geçmelerine katkıda bulunmaktadır<sup>12</sup>. Ayrıca, CaMKII'nin L-tipi Ca<sup>2+</sup> kanallarının  $\beta_{2a}$  alt ünitesini de fosforile ettiğini

gösteren çalışmalar mevcuttur. L-tipi  $Ca^{++}$  kanalının  $\beta_{2a}$  alt ünitesinin ise hücreye  $Ca^{++}$  girişini kolaylaştırmada fonksiyonel etkiye sahip olduğu düşünülmektedir<sup>10</sup>. Ancak,  $Ca^{++}$  akımı üzerindeki bu etkisinin fizyolojik rolü tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır.

Fazla miktarda CaMKII bulunduran, transgenik fare miyositlerinde intraselüler ortama  $Ca^{++}$  girişinin arttığı ve  $Ca^{++}$  kanallarının inaktivasyonunun yavaşladığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada CaMKII inhibitörü olan KN-93 ve AIP'nin kullanımı ile CaMKII'nin blokajı sağlanarak  $Ca^{++}$  akımı kontrol değerlerine tekrar düşürüldüğü gösterilmiştir. Özetle CaMKII'nin  $Ca^{++}$  akımını düzenlediği ve bu düzenlemenin aritmiler gibi kalpteki patofizyolojik durumlarda önemli olabileceği kabul edilmektedir<sup>10</sup>.

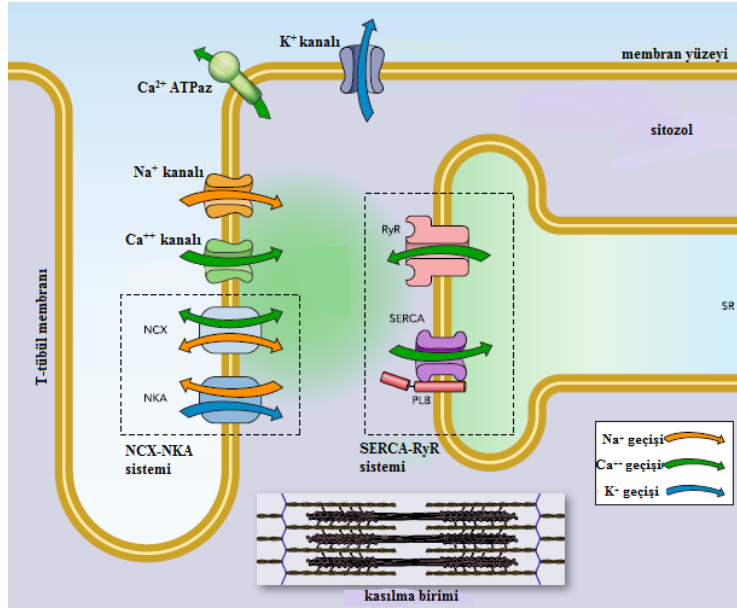
### **Kalsiyumun Sitoplazmadan Uzaklaştırılması**

Kardiyak miyositler dinlenim durumunda iken, intraselüler  $Ca^{++}$  konsantrasyonu yaklaşık 100 nM'dur. Hücre membranı üzerindeki L-tipi  $Ca^{++}$  kanalları ile hücre içine  $Ca^{++}$  girişi ryanodin reseptörlerinin aktif hale gelmesini sağlar ve sarkoplazmik retikulumdan sitoplazmaya  $Ca^{++}$  çıkışı gerçekleşmektedir. Tüm bu olaylar sonucunda intraselüler  $Ca^{++}$  konsantrasyonu 600-1000 nM değerlerine kadar yükselebilmektedir.

Kalbin kasılması intraselüler  $Ca^{++}$  konsantrasyonuna bağlı olarak gerçekleşmektedir. Hücre içi  $Ca^{++}$  iyon hareketinin bozulması kontraktilete gücünde azalmaya neden olmaktadır.  $Ca^{++}$ 'un hücre içindeki konsantrasyonunun artışı takiben  $Ca^{++}$  sitoplazmadan uzaklaştırılarak gevşeme meydana gelmektedir. Sitoplazmadan  $Ca^{++}$ 'un uzaklaştırılması üç mekanizma ile gerçekleştirilir (Şekil 4)<sup>2</sup>.

Bunlardan birincisi, sarkoplazmik retikulum terminal sisternasında yer alan kalsiyumun sarkoplazmik retikuluma geri alınması sağlanmaktadır. Bir diğeri, hücre membranı üzerinde yer alan  $Na^{+}$ - $Ca^{++}$  değiştiricisi aracılığı ile üç  $Na^{+}$ 'un hücre içine girişi sağlanarak, hücre dışına bir  $Ca^{++}$  gönderilmektedir. Hücrelerden  $Na^{+}$ - $Ca^{++}$  değiştiricisi tarafından kalsiyumun uzaklaştırılması,  $Na^{+}$ - $Ca^{++}$  değiştiricisi ve  $Na^{+}$ - $K^{+}$  ATPaz arasındaki fonksiyonel ve yapısal ilişki ile düzenlenmektedir. Bu iki sistem arasındaki ilişki sitoplazmik  $Ca^{++}$  konsantrasyonu ile sarkoplazmik retikulumdaki  $Ca^{++}$  konsantrasyonunun korunması için önemlidir. Son olarak, daha az etkin olmasına karşılık, hücre membranı üzerindeki  $Ca^{++}$ -ATPaz ile sitoplazmik  $Ca^{++}$  değerleri düşürülmektedir. Bu sistemler ile hızlı bir şekilde gevşeme ve ventriküllerin etkili dolumu sağlanmaktadır<sup>2</sup>.





**Şekil 4.  $Ca^{++}$ 'un sitoplazmadan uzaklaştırmasını sağlayan sistemler. Sitoplazmik  $Ca^{++}$ 'un uzaklaştırılması. SR'de lokalize olan SERCA-RyR sistemi ve membran yüzeyinde bulunan NCX-NKA sistemi olmak üzere iki sisteme bağlıdır. NCX  $Ca^{++}$ 'u hücreden çıkarırken SERCA  $Ca^{++}$ 'un yeniden SR'ye pompalanmasını sağlar<sup>2</sup>.**

SERCA, sarkoendoplazmik  $Ca^{++}$  ATPaz; RyR, ryanodin reseptörü; NCX,  $Na^+-Ca^{++}$  değiştiricisi; NKA,  $Na^+-K^+$  ATPaz; PLB, fosfolamban inhibitörü

### Sarkoendoplazmik Retikulum $Ca^{++}$ ATPaz

Sarkoplazmik retikulum, kardiyak miyositlerdeki uyarılma kasılma ilişkisinde önemli bir rol oynayan, intraselüler bir yapıdır. Sarkoplazmik retikulum membranı üzerinde yer alan SERCA, sitoplazmada yüksek konsantrasyonda bulunan  $Ca^{++}$ 'u depolanması için sarkoplazmik retikulum içerisine pompalamaktadır.

Üç tip SERCA geni belirlenmiştir: SERCA 1, SERCA 2 ve SERCA 3. SERCA 1a, hızlı kasılan iskelet kasında lokalize olurken SERCA 1b, fetal ve neonatal dönemde oldukça fazla bulunmaktadır.

SERCA 2a, kardiyak miyositte, yavaş kasılan iskelet kasında ve neonatal hücrelerde yer almaktadır. Son olarak, SERCA 3 ise epitel ve endotel hücre tiplerinde bulunmaktadır<sup>13</sup>.

### SERCA 2a Aktivitesinin Düzenlenmesi

SERCA 2a'nın  $Ca^{++}$  üzerindeki etkisinin düzenlenmesi, direk ve indirek olmak üzere iki faktör tarafından gerçekleştirilmektedir. İndirek etki, SERCA 2a üzerinde yer alan fosfolamban ile sağlanmaktadır. Normal şartlarda fosfolamban defosforile yapıdadır. Fosfolambanın bu defosforile yapısı SERCA'nın  $Ca^{++}$ 'a olan afinitesini engellemektedir.  $\beta$  adrenerjik uyarı ve cAMP-bağımlı protein kinaz'ın etkisi ile fosfolambanın fosforilasyonu sağlanarak, SERCA 2a üzerindeki inhibisyonu kaldırılmaktadır. İnhibisyonu kaldırılan SERCA, sitoplazmadaki  $Ca^{++}$ 'u sarkoplazmik retikuluma pompalamakta ve sonuç olarak sarkoplazmik retikulum  $Ca^{++}$  içeriği artmaktadır<sup>13</sup>.

Direk olarak işlev gören faktör ise CaMKII'dir. CaMKII, SERCA 2a üzerindeki serin 38'i fosforile etmekte ve SERCA 2a'yı aktif hale getirerek  $Ca^{++}$  geçiş kapasitesini artırmaktadır. SERCA 2a'nın aktivitesini düzenleyen diğer faktörler, tiroid ve insülin gibi hormonlardır<sup>13</sup>.

Fosfolamban SERCA 2a'nın ve buna bağlı olarak kalbin kasılmasının anahtar düzenleyicisi olarak kabul edilmektedir. Fosfolamban 52 aminoasitten meydana gelen sarkoplazmik retikulum membranına ait integral bir proteindir. Özellikle kalp kasında ve aynı zamanda endotel hücreleri, düz kas, yavaş kasılan iskelet kaslarında bulunmaktadır. Sarkoplazmik retikulum membranı çıkarılarak yapılmış in vitro çalışmalarda, fosfolambanın 3 farklı yerden fosforile edilebileceği gösterilmiştir:

1. cAMP- bağımlı protein kinaz A tarafından serin 16'nin fosforlanması
2.  $Ca^{++}$ /kalmodulin- bağımlı protein kinaz II tarafından threonin 17'nin fosforlanması
3.  $Ca^{++}$  tarafından aktive edilen fosfolipite bağı protein kinaz tarafından fosforlanması<sup>14</sup>.

Fosfolambanın SERCA 2a üzerindeki inhibisyonu, yukarıda adı geçen protein kinazlar tarafından ortadan kaldırılarak SERCA 2a'nın  $Ca^{++}$ 'a olan afinitesi artırılmaktadır.  $\beta$  adrenerjik uyarılma sırasında hem serin 16 hem de threonin 17 fosforilasyonu gerçekleşmektedir. Ancak bazı kaynaklarda, SERCA 2a'nın cAMP'ye bağı fosforilasyonunun (serin 16) kalbin kasılmasını artıran en önemli mediyatör olduğu ve fosfolamban aktivitesinin temel düzenleyicisi olduğu ileri sürülmektedir<sup>15</sup>. Ayrıca, insan miyokardiyumunda protein kinaz A'ya bağı fosfolambanın fosforilasyonu ile  $Ca^{++}$  afinitesinin arttığını bildiren çalışmalar da mevcuttur<sup>14</sup>.

Fosfolambanın SERCA 2a üzerindeki inhibitör etkisi sarkoplazmik retikulum ilişkili bir fosfataz tarafından yeniden sağlanabileceği bildirilmiştir.

### **Fosfolambanın Düzenleyici Rolü**

Transgenik fare modelleri kullanılarak yapılan çalışmalar üzerinde fosfolambanın fonksiyonel özellikleri araştırılmıştır. Fosfolamban gen ifadesi bulunmayan sarkoplazmik retikuluma sahip olan fareler üzerine yapılmış olan bir çalışmada SERCA 2a'nın  $Ca^{++}$  'a olan afinitesinde ve aynı zamanda sarkoplazmik retikulum içerisindeki  $Ca^{++}$  konsantrasyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, L-tipi  $Ca^{++}$  kanalı aracılığı ile hücre içine  $Ca^{++}$  girişinin anlamlı bir şekilde arttığı ortaya çıkmıştır. Bu çalışmalarda, kalbin kasılma gücü ve kalp hızı gibi kalbin performansının arttığı da gösterilmiştir. Bütün bu bilgilerin ışığında, fosfolambanın, kasılma üzerinde temel bir düzenleyici etkiye sahip olduğu ve  $\beta$ -agonist yanıtların büyük bir mediyatörü olduğu anlaşılmaktadır<sup>15</sup>.

Sarkoplazmik retikulumlarında iki kat daha fazla fosfolamban bulunan transgenik hayvan miyositlerinde morfolojik olarak bir anormallinin olmadığı ancak SERCA 2a'nın  $Ca^{++}$ 'a olan ilgisinin oldukça azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları, fosfolambanın eksik olduğu çalışmalardaki durumun tam tersidir. Ayrıca bu çalışmalarda, kardiyomiyositlerin kılalması ve yeniden uzama hızının azaldığı da bildirilmiştir<sup>16</sup>.

### **SERCA-Riyanodin Reseptörü Arasındaki İlişki**

Hücre içi  $Ca^{++}$  konsantrasyonunun düşürülmesi sırasında, sarkoplazmik retikuluma  $Ca^{++}$ 'un geri alınımı, hücre membranı aracılığıyla  $Ca^{++}$ 'un uzaklaştırılmasından daha baskındır. Ancak  $Ca^{++}$ 'u sitoplazmadan uzaklaştırma sistemleri arasındaki bu ilişki türe bağlı olarak farklılık göstermektedir. İnsanda  $Ca^{++}$ 'un sitoplazmadan uzaklaştırılması %70 oranında sarkoplazmik retikuluma bağlı iken, sıçan ve farelerde kalsiyumun %90'ından fazlası sarkoplazmik retikulum tarafından geri alınmaktadır. Bu süreç içerisinde SERCA'nın fonksiyonu önemli ölçüde sarkoplazmik retikulumdaki  $Ca^{++}$  konsantrasyonuna bağlıdır<sup>2</sup>.

SERCA 2a'nın fonksiyonu, sitoplazmadan  $Ca^{++}$ 'un uzaklaştırma hızını ve buna bağlı olarak sarkoplazmik retikulumdaki  $Ca^{++}$  içeriğini etkilemektedir. Hücre içi  $Ca^{++}$  konsantrasyon değerleri de SERCA 2a fonksiyonu üzerinde etkilidir. Kalbin hızı arttığı zaman, diyastol fazında intraselüler  $Ca^{++}$  konsantrasyonu yükselir. Hücre içi  $Ca^{++}$  konsantrasyonunun artması ile  $Ca^{++}$ /kalmodylin'e bağımlı protein kinaz II, fosfolambanın fosforilasyonunu sağlamakta ve

fosfolamban tarafından SERCA 2a üzerine yapılan inhibisyon ortadan kalkmaktadır. Böylece SERCA 2a'nın fonksiyonu artırılmaktadır. Bu nedenle, sempatik uyarı sırasında miyositlerin gevşeme hızı ve sarkoplazmik retikulum  $Ca^{++}$  içeriği artmaktadır.

Sarkoplazmik retikulumdaki  $Ca^{++}$  konsantrasyonunun artışı,  $Ca^{++}$ 'un SERCA 2a'yı bağlamasına ve bu şekilde SERCA 2a'nın inaktif hale dönmesine neden olabilmektedir. Ayrıca ryanodin reseptörleri, sarkoplazmik retikulumdaki  $Ca^{++}$  konsantrasyonuna karşı oldukça hassastır. Diyastolik faz boyunca, fazla SERCA 2a aktivitesine bağlı olarak artan  $Ca^{++}$  konsantrasyonunda, ryanodin reseptörleri fazla  $Ca^{++}$ 'un sitoplazmaya sızmasına neden olmaktadır. Sızıntının artışı sarkoplazmik retikulumdan  $Ca^{++}$  kaybını arttırmakta, aynı zamanda SERCA 2a üzerinden  $Ca^{++}$ 'un geri alımını sağlamak ve kısmen  $Ca^{++}$  konsantrasyonunu dengelemektedir. SERCA ve ryanodin reseptörleri arasındaki dengenin değişmesi miyosit gevşeme hızını etkilemektedir. SERCA aktivitesi düştüğü zaman, eğer dinlenme halindeki  $Ca^{++}$  seviyelerinin geri kazanılması için yeterli zaman yoksa sitoplazmadan  $Ca^{++}$ 'un uzaklaştırılması yavaşlayacak ve diyastolik hücre içi  $Ca^{++}$  konsantrasyonu artacaktır. Sonuç olarak miyositlerin gevşeme hızı azalacaktır<sup>2</sup>.

### **$Na^+-Ca^{++}$ değiştiricisi ile $Na^+-K^+$ ATPaz Arasındaki İlişki**

Kalsiyumun hücre membranı aracılığıyla uzaklaştırılması büyük ölçüde  $Na^+-Ca^{++}$  değiştiricisi tarafından sağlanmaktadır.  $Na^+-Ca^{++}$  değiştiricisi elektrojeniktir ve bu nedenden dolayı fonksiyonu, membran potansiyelinden önemli bir şekilde etkilenmektedir. Hiperpolarize dinlenme membran potansiyeli  $Ca^{++}$ 'un sitoplazmadan uzaklaştırılmasını artırırken, depolarize dinlenme zar potansiyeli kalsiyumun uzaklaştırılmasının yavaşlamasına ve hatta durmasına neden olmaktadır.

$Na^+-Ca^{++}$  değiştiricisinin aktivitesi ayrıca  $Na^+$  ve  $Ca^{++}$ 'un hücre içi konsantrasyon değerleri tarafından da düzenlenmektedir.  $Na^+-Ca^{++}$  değiştiricisi ile sitoplazmadan ekstraselüler alana  $Ca^{++}$ 'u uzaklaştırırken, intraselüler ortamdaki  $Na^+$  konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır. Bu duruma karşılık intraselüler  $Na^+$  konsantrasyonu,  $Na^+-K^+$  ATPaz (özellikle  $\alpha_2$  NK izoformu) tarafından  $Na^+$ 'un aktif olarak uzaklaştırılması ile korunmaktadır.  $Na^+-Ca^{++}$  değiştiricisinin fonksiyonu direk olarak ATP hidrolizine bağlı değildir fakat  $Na^+-Ca^{++}$  değiştiricisinin aktivitesi  $Na^+-K^+$  ATPaz tarafından korunduğu için  $Na^+-Ca^{++}$  değiştiricisi ve  $Na^+-K^+$  ATPaz, ATP harcayarak  $Ca^{++}$  geçişini sağlayan fonksiyonel bir birim oluşturmaktadır. Bu birimin diyastol fazındaki  $Ca^{++}$  homeostazisi üzerindeki etkileri oldukça karmaşıktır.  $Na^+-$

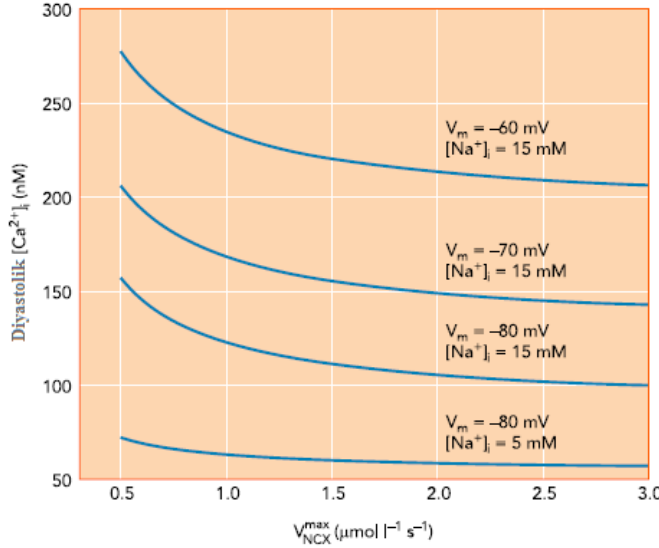
$Ca^{++}$  değiştiricisinin gerçekleştirdiği maksimum aktiviteyi, membrandaki  $Na^+-Ca^{++}$  değiştirici moleküllerinin miktarını yansıttığını kabul edilecek olursa,  $Na^+-Ca^{++}$  değiştiricisi miktarındaki artış, diyastolik hücre içi  $Ca^{++}$  konsantrasyonunda azalmaya neden olmaktadır. Bunun tersine bu taşıyıcı miktarındaki azalmanın  $Ca^{++}$  konsantrasyonunda artma ile sonuçlanacağı ileri sürülebilmektedir. Fare ve domuz miyositleri üzerine yapılan bir çalışmada,  $Na^+-Ca^{++}$  değiştiricisinin blokajının, intraselüler  $Ca^{++}$  konsantrasyonunu yükselttiği gösterilmiştir. Kalbin diyastolik fazında,  $Na^+-Ca^{++}$  değiştiricisine bağlı olan intraselüler  $Ca^{++}$  konsantrasyonunun düzenlenmesi, sadece  $Na^+-Ca^{++}$  değiştiricisi miktarına değil aynı zamanda membran potansiyeline ve hücre içi  $Na^+$  konsantrasyonuna da bağlıdır. şekil 5’de ifade edildiği gibi  $Na^+-Ca^{++}$  değiştirici miktarının sabit olduğu anda, intraselüler  $Na^+$  konsantrasyonunun artışı intraselüler  $Ca^{++}$  konsantrasyonunun önemli derecede artmasına neden olmaktadır. Membran potansiyelindeki artışın  $Na^+$  konsantrasyonuna oranla intraselüler  $Ca^{++}$  değerlerini daha fazla etkilediği şekildeki grafikte gösterilmiştir<sup>2</sup>.

$Na^+-Ca^{++}$  değiştiricisinin aktivitesinde meydana gelecek bir azalma intraselüler ortamdaki  $Ca^{++}$ ’un uzaklaştırılma hızının azalmasına neden olacağından dolayı intraselüler ortamda  $Ca^{++}$  artacaktır.  $Ca^{++}$  konsantrasyonundaki artış SERCA’nın aktivitesinde artışa ve daha fazla  $Ca^{++}$ ’un sarkoplazmik retikuluma pompalanmasına neden olacak ve sonuç olarak sarkoplazmik retikulum içerisinde  $Ca^{++}$  konsantrasyonu artacaktır. Bu durumun tersine, hücre membranı üzerindeki  $Na^+-Ca^{++}$  değiştirici miktarındaki artışa bağlı olarak, SERCA 2a’nın aktivitesindeki azalmayla birlikte sarkoplazmik retikulumdaki  $Ca^{++}$  konsantrasyonunun azaldığı, tavşan miyositleri üzerinde yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre, düşük intraselüler  $Ca^{++}$  değerleri SERCA 2a aktivitesini ya direk olarak ya da CaMKII-bağımlı fosfolambanın fosforillenmesi yolu ile azaltabilmektedir (şekil 6). Bu durum, “ $Na^+-Ca^{++}$  değiştiricisi ile  $Na^+-K^+$  ATPaz ve SERCA 2a ile ryanodin reseptörü” sistemlerinin fonksiyonel bir biçimde birbirlerine bağlı olduğunun bir göstergesidir. Bu etkileşim miyositlerin diyastolik fazı süresince,  $Ca^{++}$  konsantrasyonunun sabit bir şekilde korunması için oldukça önemlidir<sup>2</sup>.

### **Sarkoplazmik Retikuluma $Ca^{++}$ Alımı İle Hücre Mebranından $Ca^{++}$ ’un Uzaklaştırılması Arasındaki İlişki**

‘ $Na^+-Ca^{++}$  değiştiricisi ile  $Na^+-K^+$  ATPaz’ ve ‘SERCA 2a ile ryanodin reseptörü’ tarafından oluşturulan sistem aynı  $Ca^{++}$  havuzu için etkili bir şekilde çalışmaktadır. Deneysel ortamlarda dinlenim durumundaki hücrelerde hücre içi  $Ca^{++}$  konsantrasyonunun sabit olduğu

görülmektedir. Hücre dinlenim halindeyken sarkoplazmik retikulumdan  $\text{Ca}^{++}$  sızması durumunda,  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$  değiştiricisi ile  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPaz'ın oluşturduğu sistem, sitoplazmadaki serbest  $\text{Ca}^{++}$ 'u uzaklaştıracadığından, intraselüler  $\text{Ca}^{++}$  konsantrasyonunda anlamlı bir değişiklik gözlenmeyecektir<sup>2</sup>.

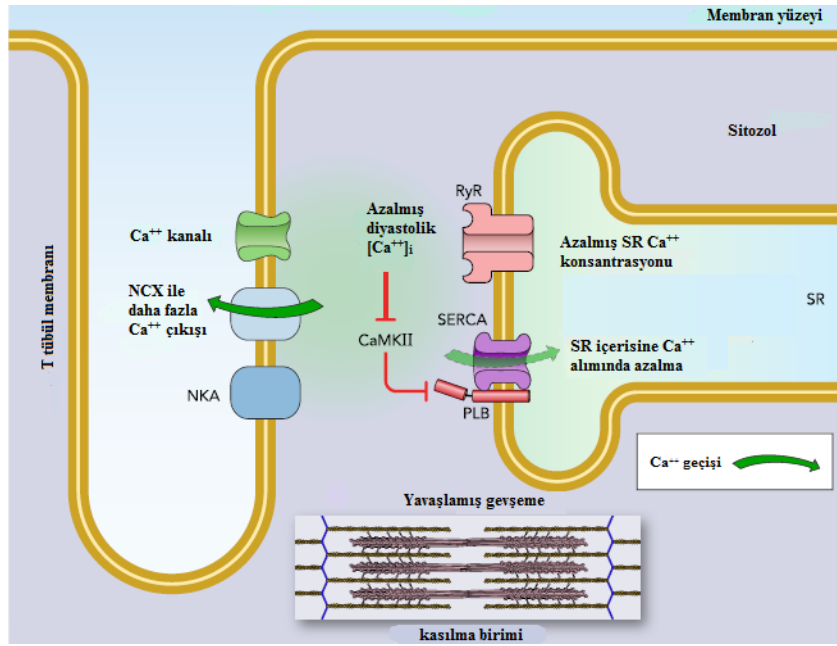


**şekil 5. Diyastoldeki miyositlerde intraselüler  $\text{Ca}^{++}$  konsantrasyonunun  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$  değiştiricisi, membran potansiyeli ve  $\text{Na}^+$  konsantrasyonu tarafından kontrolü<sup>2</sup>.**

$V_{\text{NCX}}^{\text{max}}$ , maksimum  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$  değiştiricisi aktivitesi;  $V_m$ , membran potansiyeli;  $[\text{Na}^+]_i$ , intraselüler  $\text{Na}^+$  konsantrasyonu;  $[\text{Ca}^{++}]_i$ , intraselüler  $\text{Ca}^{++}$  konsantrasyonu.

Miyositlerin, yüksek frekansta uyarılması intraselüler  $\text{Na}^+$  değerlerini artmaktadır. Yeterli zaman olmadığından dolayı,  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPaz ile  $\text{Na}^+$  çıkışı sağlanamamaktadır. İnterselüler  $\text{Na}^+$  konsantrasyonun artışı  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$  değiştiricisinin aktivitesini azaltmakta ve buna bağlı olarak  $\text{Ca}^{++}$  konsantrasyonu artmaktadır. Bu durumda  $\text{Ca}^{++}$  un sarkoplazmik retikulum tarafından uzaklaştırılması gerekmektedir. Sarkoplazmik retikulumda  $\text{Ca}^{++}$  iğeriğinin artmasına bağlı olarak rıyanodin reseptörlerinden sızan  $\text{Ca}^{++}$  miktarı da artmaktadır. Rıyanodin reseptörlerindeki  $\text{Ca}^{++}$  sızıntısı,  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$  değiştiricisi aracılı  $\text{Ca}^{++}$ 'un uzaklaştırılmasından daha hızlı geręekleřtięinden, diyastol fazında intraselüler  $\text{Ca}^{++}$  konsantrasyonu artmaktadır.

Bu durum, miyosit uzunluğundaki kısalma ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca, diyastolik fazda  $Ca^{++}$  konsantrasyonunun artışı CaMKII'yi aktive etmektedir. CaMKII tarafından fosfolambanın fosforilasyonu ile SERCA 2a aktivasyonu artmakta ve intraselüler  $Ca^{++}$  konsantrasyonu azaltılmaya çalışılmaktadır. Böylece kalp hızının arttığı durumlarda SERCA 2a gevşemeyi artırıcı etki göstermektedir. Sarkoplazmik retikulum tarafından  $Ca^{++}$ 'un alınımı ve hücre membranı tarafından  $Ca^{++}$ 'un uzaklaştırılması intraselüler  $Na^+$  ve  $Ca^{++}$  konsantrasyonlarındaki değişimlere bağlıdır ve kalp döngüsü boyunca oldukça değişkendir.

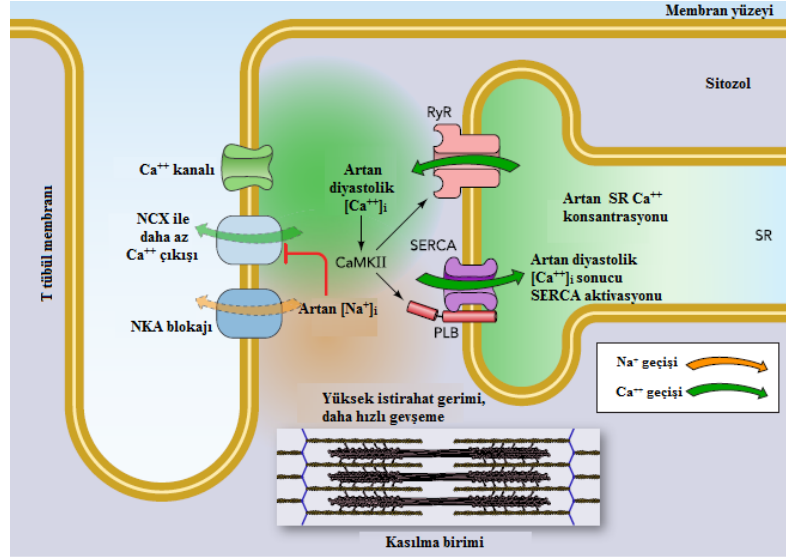


**Şekil 6.  $Na^+$ - $Ca^{++}$  değiştiricisi tarafından daha fazla  $Ca^{++}$ 'un hücreden uzaklaştırılması ve buna bağlı olarak SERCA 2a aktivitesinin inhibisyonu<sup>2</sup>.**

SERCA, sarkoplazmik  $Ca^{++}$  ATPaz; RyR, ryanodin reseptörü; NCX,  $Na^+$ - $Ca^{++}$  değiştiricisi; NKA,  $Na^+$ - $K^+$  ATPaz; PLB, fosfolamban inhibitörü; CaMKII,  $Ca^{++}$ /kalmodulin'e bağımlı proteinkinaz II.

$Na^+$  homeostazisinin  $Ca^{++}$  homeostazisine olan etkisini incelemede, dijitaler gibi kardiyak glikozidlerin kullanımı oldukça iyi bir örnektir. Dijitaler  $Na^+$ - $K^+$  ATPaz üzerinde inhibe edici etki göstermektedirler.  $Na^+$ - $K^+$  ATPaz'ın blokajı dolaylı olarak,  $Na^+$ - $Ca^{++}$  değiştiricisinin

aktivasyonunu etkilemekte ve sitoplazmadan  $Ca^{++}$ 'un uzaklaştırılmasında SERCA 2a'nın üstünlüğü artmaktadır (Şekil 7).



**Şekil 7.  $Na^+-Ca^{++}$  değiştiricisinin aktivitesindeki azalmanın sonucu olarak SERCA 2a aktivitesindeki artış<sup>2</sup>.**

[ $Na^+$ ]<sub>i</sub>, intraselüler  $Na^+$  konsantrasyonu; [ $Ca^{++}$ ]<sub>i</sub>, intraselüler  $Ca^{++}$  konsantrasyonu SERCA, sarkoendoplazmik  $Ca^{++}$  ATPaz; RyR, ryanodin reseptörü; NCX,  $Na^+-Ca^{++}$  değiştiricisi; NKA,  $Na^+-K^+$  ATPaz; PLB, fosfolamban inhibitörü; CaMKII,  $Ca^{++}$ /kalmodulin'e bağımlı proteinkinaz II.

Kalp atım sayısının arttığı durumlarda SERCA 2a aktivitesinde meydana gelebilecek bir azalma ile diyastol fazında intraselüler  $Ca^{++}$  konsantrasyonu artacaktır. SERCA 2a inaktif olduğundan dolayı SERCA 2a ile  $Na^+-Ca^{++}$  değiştiricisi arasındaki yarışma azalmış olacak ve hücrelerden net  $Ca^{++}$  uzaklaştırılması  $Na^+-Ca^{++}$  değiştiricisi tarafından gerçekleştirilecektir. Bu durum sarkoplazmik retikulumdaki  $Ca^{++}$  içeriğinde azalmaya yol açacaktır. Yapılan bazı çalışmalarda, gen delesyonu ile SERCA 2a gen ifadesi olmayan farelerden izole edilen miyositlerdeki sarkoplazmik retikulum  $Ca^{++}$  içeriğinin azalmış olduğu gösterilmiştir. Ancak ilginç bir şekilde azalmış sarkoplazmik retikulum içeriğine rağmen sarkoplazmik retikulumdan  $Ca^{++}$  sızmasının devam ettiği de bildirilmektedir. Bu durumun diyastol fazındaki yükselmiş  $Ca^{++}$  konsantrasyonunun direk olarak ryanodin reseptörlerini etkilemesi veya CaMKII



aktivasyonu ile reseptörlerin duyarlı hale gelmesinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Gen delesyonuna bağlı sarkoplazmik retikulumdaki SERCA 2a değerlerindeki azalmayı takiben,  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{++}$  değiştiricisi miktarında artış olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir<sup>2</sup>. Başka bir çalışmada 4 hafta sonra SERCA 2a aktivitesindeki %67'lik azalmanın sonucu olarak  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{++}$  değiştiricisi ile  $\text{Ca}^{++}$ 'un sitoplazmadan uzaklaştırılmasının 2,5 kat arttığı gösterilmiştir. Dinlenim durumundaki  $\text{Ca}^{++}$  konsantrasyonunun devamlılığını sağlamak amacıyla bu durum zorunludur<sup>2</sup>.

## Sonuç

Kardiyak miyositlerde kasılma ve gevşeme süresince  $\text{Ca}^{++}$  homeostazisi ağırlıklı olarak sarkoplazmik retikulum ve hücre membranı üzerinde yer alan iyon kanal proteinleri tarafından gerçekleştirilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklarda ve farmakolojik ajanlarla sistolik ve diyastolik hücre içi  $\text{Ca}^{++}$  konsantrasyonunda değişiklikler meydana gelebilmektedir. Bu, durum kalbin kasılmasında ve gevşemesinde önemli değişikliklere neden olmaktadır.

Kalp döngüsünün diyastolik fazı,  $\text{Ca}^{++}$  akışının dinamik olduğu oldukça önemli bir safhadır. Diyastolik fonksiyon,  $\text{Ca}^{++}$ 'un sitoplazmadan uzaklaştırılma miktarı ve hızına bağlıdır. Bu durum kardiyomiyositlerin yeniden uzama hızını ve büyüklüğünü etkilemektedir. Kalsiyum konsantrasyonunun diyastol fazındaki değerleri ve sitoplazmadan uzaklaştırılma hızı gibi parametrelerin herhangi birindeki değişme kalp yetmezliği gibi ciddi hastalıklara sebep olabilmektedir. Diyastol fazında  $\text{Ca}^{++}$  homeostazisinin altında yatan mekanizmalar günümüz şartlarında tam olarak belirlenememiştir. Ancak  $\text{Ca}^{++}$ 'un sitoplazmadan uzaklaştırılmasını düzenleyen SERCA 2a - ryanodin reseptörleri ve  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{++}$  değiştiricisi ile  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPaz olduğundan bu iki büyük sistemin fonksiyonlarının tam olarak anlaşılabilmesi bu açıdan oldukça önemli olmaktadır.

İleride yapılacak olan çalışmalarda bu sistemlerin çalışma mekanizmalarının araştırılması ve doğru verilerin elde edilmesi pek çok kalp hastalılığının teşhisinde ve tedavi sürecinde önemli olacaktır<sup>2</sup>. Yapılan yeni araştırmalar ve incelemeler,  $\text{Ca}^{++}$  homeostazisinin moleküler ve biyolojik yapısının anlaşılmasını kolaylaştırmanın yanında,  $\text{Ca}^{++}$  taşıma sistemlerin düzenlenmesini araştırmak için kullanılacak olan yeni ekipmanların üretilmesine yardımcı olacaktır<sup>1</sup>.

## Kaynaklar

1. Barry WH, Bridge JH. Intracellular calcium homeostasis in cardiac myocytes. *Circulation*. 1993;87:1806-15.
2. Louch EW, Stokke MK, Sjaastad I, Christensen G, Sejersted OM. No rest for the weary: diastolic calcium homeostasis in the normal and failing myocardium. *Physiology*. 2012;27:308-23.
3. Bootman MD, Higazi DR, Coombes S, Roderick HL. Calcium signalling during excitation-contraction coupling in mammalian atrial myocytes. *J Cell Sci*. 2006;119:3915-25.
4. Vardar SA, Kaymak K, Altun A. Kalp kasının kasılmasında kalsiyum ve sarkoplazmik retikulumun rolü. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri*. 2002;22:630-4.
5. Brette F, Orchard C. Resurgence of cardiac T-tubule research. *Physiology*. 2007;22:167-73.
6. Treinys R, Jurevičius J. L-type  $Ca^{2+}$  channels in the heart: structure and regulation. *Medicina (Kaunas)*. 2008;44:191-9.
7. Fabiato A. Calcium induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum. *Am J Physiol*. 1983;245:C1-C14.
8. Greenstein JL, Foteinou PT, Hashambhoy-Ramsay YL, Winslow RL. Modeling CaMKII-mediated regulation of L type  $Ca^{2+}$  channels and ryanodine receptors in the heart. *Front Pharmacol*. 2014;5:60.
9. Niggli E, Ullrich ND, Gutierrez D, Kyrychenko S, Poláková E, Shirokova N. Posttranslational modifications of cardiac ryanodine receptors. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1833:866-75.
10. Maier LS, Bers DM. Role of  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase (CaMK) in excitation-contraction coupling in the heart. *Cardiovasc Res*. 2007;73:631-40.
11. Zhang T, Brown JH. Role of  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II in cardiac hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res*. 2004;63:476-86.
12. Hudmon A, Schulman H, Kim J, Maltez JM, Tsien RW, Pitt GS. CaMKII tethers to L-type  $Ca^{2+}$  channels, establishing a local and dedicated integrator of  $Ca^{2+}$  signals for facilitation. *J Cell Biol*. 2005;171:537-47.
13. Frank KF, Erdmann E, Schwinger RHG. Sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$ -ATPase modulates cardiac contraction and relaxation. *Cardiovasc Res*. 2003;57:20-7.
14. Movsesian MA, Nishikawa M, Adelstein RS. Phosphorylation of phospholamban by calcium-activated, phospholipid-dependent protein kinase, stimulation of cardiac sarcoplasmic reticulum calcium uptake. *Biol Chem*. 1984;259:8029-32.
15. Chu G, Lester JW, Young KB, Luo W, Zhai J, Kranias EG. A single site (Ser16) phosphorylation in phospholamban is sufficient in mediating its maximal cardiac responses to beta -agonists. *J Biol Chem*. 2000;275:38938-43.

16. Kadambi VJ, Ponniah S, Harrer JM, Hoit BD, Dorn GW 2nd, Walsh RA, Kranias EG. Cardiac-specific overexpression of phospholamban alters calcium kinetics and resultant cardiomyocyte mechanics in transgenic mice. *J Clin Invest.* 1996;97:533-9.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Zehra Gül Koçaklı  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı,  
Adana, Turkey  
e-mail: zkocakli34@gmail.com

**Geliş tarihi/ Received:** 10.05.2016**Kabul tarihi/Accepted:** 28.07.2016