



Potasyum İyon Kanallarının Yapısı ve Genel Özellikleri

Structure and General Properties of Potassium Ion Channels

Mustafa Emre¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Potassium ion channels, which have undertaken various but important functions, play an important role in various cellular functions, including the functioning of excitable cells, regulation of apoptosis, vascular smooth muscle tone, maintenance of cardiac activity, release of transmitters and hormones, cell growth and differentiation. The study introduced the general properties shared by potassium channels, followed by the specific properties of each class. Our aim is to help readers grasp the basic concepts, become familiar with the potassium channel properties of different scientific areas, and better understand the structure and functions of these channels. In this review, the information about the molecular structure of potassium ion channels known so far, their general properties and the regulation of their localization in the cell membrane are summarized.

Keywords: Potassium ion channels, structure, modeling, general features.

ÖZET

Çeşitli ancak önemli işlevler üstlenmiş olan potasyum iyon kanalları, uyarılabilir hücrelerin işleyişi, apoptozun düzenlenmesi, damar düz kas tonusu, kardiyak aktivitenin sürdürülmesi, transmitter ve hormonların salınımı, hücre büyümesi ve farklılaşması dâhil olmak üzere çeşitli hücresel işlevlerde önemli rol oynar. Çalışmada, potasyum kanallarının paylaştığı genel özellikler ve ardından da her sınıfın belirli özellikleri tanıtıldı. Amacımız okuyucuların temel kavramları kavramasına, farklı bilim alanların potasyum kanal özelliklerine aşina olmasına, söz konusu kanalların yapısı ve işlevlerinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olmaktır. Bu derlemede, potasyum iyon kanallarının bugüne kadar bilinen moleküler yapısı, genel özellikleri ve hücre zarındaki lokalizasyonunun düzenlenmesiyle ilgili literatür bilgileri özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Potasyum iyon kanalları, yapı, modelleme

Potasyum İyon Kanalları

Potasyum (K⁺) kanalları hücre zarlarında bulunur ve K⁺ iyonlarının hücrelerden dışarı akışını ve hücrelerin içine akışını kontrol eder. Hem uyarılabilen hem de uyarılamayan hücrelerde çok önemli roller oynarlar ve bazı parazitler dışında neredeyse hemen hemen tüm türlerde bulunur¹.

Potasyum iyon kanalları miyosit, nöron, kas lifi ve diğer hücrelerde olduğu gibi uyarının oluşmasında rol alan önemli membran kanallarıdır. Bu kanallar, dinlenme zar potansiyelini, aksiyon potansiyelinin yüksekliği ve süresi ile duyarsız dönemin (refraktory periyod) süresini belirler. Potasyum iyon kanalları, genetik olarak çok çeşitli olup voltaja duyarlıdır. Elektrobiyofiziksel olarak elliden fazla potasyum iyon kanalı belirlenmiştir. Bu kanallar, zarındaki moleküller organizasyon, değişik derecede voltaja duyarlı olmaları, kinetik ve farmakolojik özelliklerinin farklılığı ile birbirlerinden ayrılırlar. Potasyum iyon kanalları, özellikle nöronal ve kardiyak hücrelerinin uyarılabilirliğini değiştiren kalıtsal hastalıklarda (epizodik ataksi, epileptik konvülsiyonlar, kalp aritmisi), pankreatik β- hücrelerinden insülinin kontrol edilmeden salınımı (konjenital hiperinsülinizm) ve duyu organları ile ilgili bozukluklarda (sağırılık, körlük) önemli rol oynarlar².

Sıkı bir şekilde düzenlenen K⁺ kanalları, aktif kapısının bulunduğu tarafta bulunan seçici filtre K⁺ iyonlarını difüzyonla çok başarılı bir şekilde iletir (10⁷ iyon kanal/s). K⁺ kanalları sodyum kanallarına oranla çok daha seçici ve 10.000 kat daha geçirgendir. Bir başka ilginç özellik de, birçok K⁺ kanalının devre dışı bırakılabilmesidir, yani açıldıktan kısa bir süre sonra kararlı iletken olmayan durumlara girerler. Bir tür etkisizleştirilmiş durum, seçici filtrenin konformasyonel değişikliğiyle yakından ilişkilidir³.

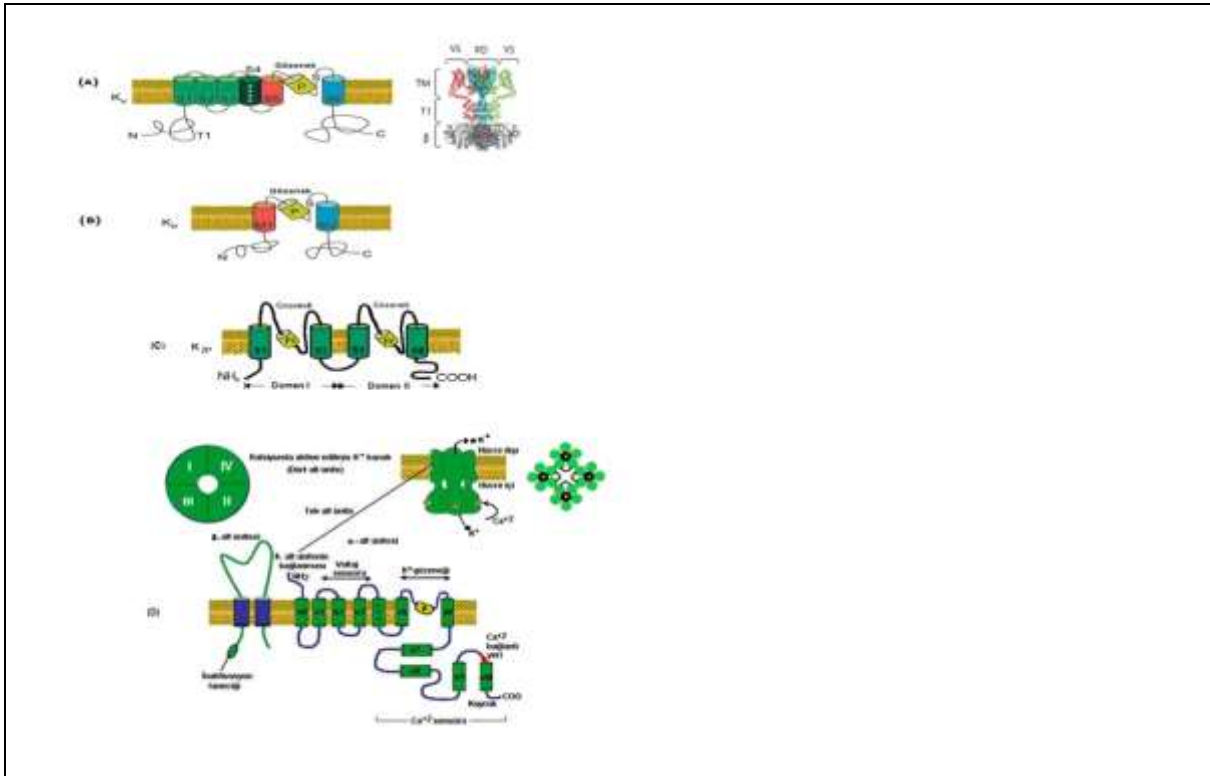


Potasyum İyon Kanallarının Yapısı ve Genel Özellikleri

Protein yapılarını belirlemede ana yöntem olarak X-ışını kristalografisinin yanı sıra potasyum kanallarının kinetiği, yapısı ve işlevlerini anlamak içinde çeşitli biyokimyasal ve biyofiziksel yöntemler kullanılmıştır. Bu araştırma teknikleri kullanılarak, dinlenme zar potansiyeli ve AP'nin repolarizasyon fazından sorumlu K⁺ kanalları, uyarılabilir hücrelerde kinetik özellikleri göz önüne alındığında çok değişik tiplerde potasyum kanalları olduğu gösterilmiştir. İyon kanalları arasında en yaygın bulunan potasyum iyon kanalları, çok sayıda alt ünitenin değişik kombinasyonlarından oluşmuş olması işlevsel olarak çok fazla tipte iyon kanalının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Sadece sinir sistemi nöronlarında şimdiye kadar 12'den fazla sayıda kanal tipi gösterilmiştir. Her bir tip birbirine çok benzer yapılar (izofom) içermekte ve bu izofomlar açılıp kapanma özellikleri bakımından farklılıklar (varyasyonlar) gösterebilirler. Voltaj kapılı potasyum kanalları, sodyum kanalları gibi açık ve kapalı olmak üzere iki farklı konformasyonel durumu vardır. Kapının kısmen açık olması gibi bir ara durum söz konusu değildir (hep ya da hiç yasası). Voltaj-kapılı potasyum (Kv) kanalları hem fonksiyonel hem de yapısal bakımdan voltaj kapılı iyon kanallarının en karmaşık sınıfını temsil ederler⁴.

Potasyum kanalları, nörotransmitter salınımı, kalp hızı, insülin salgılanması, nöronal uyarı, epitelyal hücrelerde elektrolit transportu, düz kas kasılması, hücre içi pH, hücre çoğalması ve sinyal iletimi gibi çok çeşitli işlevleri düzenleyen kanallardır⁵⁻⁷. Hücre içi Ca²⁺ sinyalizasyonu ve pH'ın düzenlenmesinde Kv kanallarının etkisi olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda görülen bazı kanser türlerinde (prostat, rahim, gastrik kolorektal kanserler ve gliom benzeri) özellikle hücre çoğalmasında rol alan bazı K⁺ kanallarının (Kv, KCa) etkili olduğu tespit edilmiştir⁸⁻¹⁰. Birkaç epilepsi biçiminde olduğu gibi, çeşitli K⁺ kanal türlerinin işlev kaybı, nöronal hiper uyarılabilirlik ile karakterize edilen durumlarla ilişkilidir.

Hücrelerde Kv kanalları, iyon ileten α -alt birimleri, yardımcı sitoplazmik β -alt birimleri, düzenleyici ve destekleyici proteinleri içeren büyük makromoleküler şeklinde işlev görür. Memelilerde gözenek oluşturan α alt birimlerinin ve Kv kanallarının yardımcı alt birimlerinin montajı endoplazmik retikulum tarafından gerçekleştirilir¹¹. Hücre zarında bulunan seçici potasyum iyon kanalları: a) voltaj-kapılı potasyum kanalı (Kv), içeriye doğrultucu potasyum kanalı (K_{ir}), Ca²⁺ ile aktive edilmiş potasyum kanalı (KCa) ve iki gözenekli (K₂P) potasyum kanalları olmak üzere dört farklı aileden oluşur⁵.



Şekil 1. Kv; Voltaja duyarlı potasyum kanalı, Kir; içeriye doğrultucu (inward rectifier) kanalı, K2P; iki gözenekli k⁺ kanalları ve KCa; kalsiyumla aktive edilen K kanal yapısı. A: Kv kanalı dört alt üniteden (tetrameric) oluşmaktadır ve her bir alt ünite S1-S6 şeklinde numaralandırılmış altı transmembran (TM) heliks segment (S1-S6)'ten oluşmaktadır. S1-S4 kanalın sensör kısmını (VS) S5-S6 ise gözenek (PD) kısmını oluşturmaktadır. β-alt ünitesinde ilişkide olduğu Kv kanalının kristal yapısı. B: Kir, içeriye doğrultucu kanal 4 alt üniteden oluşur ancak bu alt üniteler sadece iki transmembran α-helix bulundurulur. Bunlar, M1 ve M2 ile numaralandırılmış transmembran heliks alandan oluşmuştur. C: iki gözenekli (K2P) potasyum kanal yapısı. D: Büyük kondüktanslı KCa kanal yapısı; bu kanal fazladan bir S0 segmentine sahiptir. S1-S4 kanalın voltaj sensör kısmını, S5-S6 ise gözenek (por) kısmını ve tamamen sitozolde yer alan S7-S10 segmentleri ise kanalın Ca²⁺ sensörünü oluşturmaktadır. Merkezi gözenegi oluşturmak üzere T domeynleri ile bir araya gelen 4 α alt ünitesinin hücre zarında meydana getirdiği tetramerik yapının yüzeyel görünümü şematize edilmiştir. Sodyum kanallarında olduğu gibi Kv kanallarında da transmembran kısmının yanı sıra, N- ve C-terminallerinden oluşan sitoplazmik uzantıları vardır. Sitoplazmik kısım, yüksek oranda korunmuş bölgeler içermediği gibi farklı ailelerden gelen Kv kanalları için farklılık göstermektedir.

Voltaj Kapılı Potasyum Kanalları (VKPK)

Voltaj kapılı potasyum (KV) kanalları, evrimsel olarak korunmuş iyon kanalı ailelerinden biridir. KV kanalları, uyarılabilir hücre membranı boyunca K⁺ iyonlarının seçici geçişine izin vermek için transmembran voltajındaki değişikliklere yanıt olarak açılan ve kapanan geçitli gözeneklerdir. Bu kanalların membran voltajındaki değişikliği nasıl algıladıklarını ve daha sonra bunu voltaja bağlı kapıların açılıp kapanmasına nasıl dönüştürdüklerinin altında yatan ilkelerin çoğu bilinmektedir¹². Kv kanalları dört α alt üniteden oluşmaktadır ve her bir alt ünite de altı transmembran segment (S1-S6)'ten oluşur (şekil.1A). Özetleyecek olursak, bir Kv kanalı her biri 6 transmembran segment (S1-S6) içeren 4 α alt ünitesinin merkezi bir eksen etrafına yerleşerek oluşturduğu tetramerik bir yapıya sahiptir. Bunlardan S1-S4 segmentleri voltaj sensörleri gibi görev görürken S5 ve S6 'gözenek' denilen ve K⁺ iyonunun arasından geçtiği 'kapı' kısmını oluşturmaktadır. Başka bir anlatımla, her α alt ünitesindeki S5 ve S6 segmentlerini bağlayan P lupu, K⁺ iyonunu tanıyan seçici filtreyi oluşturur. VKPK'ların açılıp kapanma mekanizmasına, S2 ve S3 segmentlerinin negatif yüklerinin katkısı bulunmakla birlikte, asıl süreci gerçekleştiren temel eleman voltaj sensörü olan S4 segmentidir. S4 segmentleri pozitif yüklü aminoasitleri (arginin veya lizin) içerir ve kanalın voltaja bağımlı olarak açılıp kapanmasından sorumlu sensör işlevini yapar. Dolayısıyla gözenek ile voltaj sensörü işlevsel olarak birbirleriyle bağlantılıdır; zar depolarize olduğunda sensör kısmı hareketlenip gözenek kısmına sinyal göndermekte ve bunun sonucunda kanal kapısı açılmaktadır. VKPK'lerdeki tetramerik yapının oluşmasında, alt ünitelerinin S1 segmentlerinin amino ucundaki T1 domeynleri (alanları) rol oynar. T1 domeynleri hücre zarının iç yüzeyinde bir araya gelerek tetramerik yapıyı oluştururlar¹³. Kv kanallarındaki sinyal gönderme işleminin mekanizmasını anlayabilmek için Kv kanal yapısı ile işlevleri arasındaki ilişkinin iyi anlaşılması gerekir. Bu ilişkinin anlaşılması için, Kv kanalındaki alt segmentlerde noktasal mutasyonlar oluşturulması ve bu mutasyonların neden olduğu işlevsel değişikliklerin elektrofizyolojik olarak ölçülüp analiz edilmesi ile anlaşılabilir. Kanaldaki yapı-işlev ilişkisinin bu şekilde moleküler düzeyde aydınlatılması, Kv kanallarında genetik mutasyondan kaynaklanan hastalıkların moleküler mekanizmasının da analiz edilmesi anlamına gelmektedir. Potasyum kanallarında yapı-aktivite ilişkisini aydınlatmaya yönelik yapılmış olan çalışmalar daha çok Kv kanalında gözenegi meydana getiren S5 ve S6 segmentleri ve voltaj sensörü segmentleri (S1-S4)'nden S4 segmenti üzerinde yoğunlaşmıştır. Kanalın aktivasyonu voltaj sensör alanının negatif bir voltaj aralığında iken meydana gelir ve kanalın açılması, tüm voltaj sensör alanı etkinleştirildikten sonra gerçekleşir. S4 dışındaki diğer voltaj sensör segmentleri (S1-S3)'nin kanal fonksiyonları üzerindeki direkt etkileri henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Ayrıca, bu segmentlerin depolarizasyon sırasında hareket edip etmedikleri de tam olarak bilinmemektedir¹⁴⁻¹⁶.

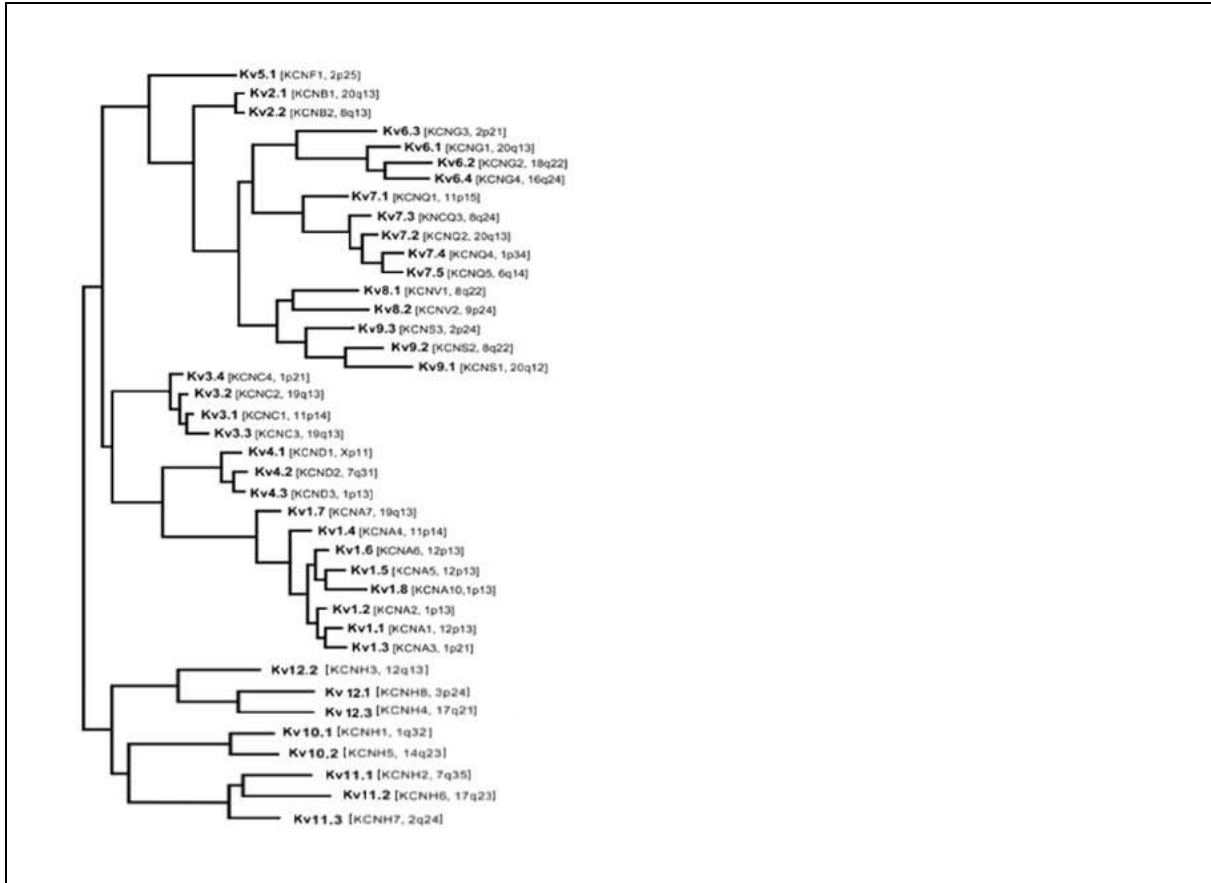
Nöronlarda potasyum kanalları, hem çeşitlilik hem de bölgesel olarak farklı dağılımlar gösterirler. Miyelinli sinir hücresinin soma ve ranvier nodlarında, yüksek voltajla aktive edilen potasyum kanalları (Kv3 gibi potasyum kanalları), dendritlerde geçici dışarı doğru (transient outward) doğru potasyum kanalları veya A-tipi K⁺ iyon kanalları (Kv4 veya Kv1.4), akson tepeciği ve internodal (jukustaparanodal) bölgede ise düşük voltajla aktive edilen potasyum kanal (Kv1.1, Kv1.2) yoğunluğu daha yüksektir. A-tipi K⁺ kanalı, Na⁺ kanalına benzer şekilde depolarizasyon ile hızlı şekilde açılır, depolarizasyon uzarsa da inaktive olur (~100

ms). Geçici dışı doğru potasyum kanallarında tek kanal iletkenliği ~15-20 pikosiemens (pS) civarında olup, aksiyon potansiyelinin letansını, ateşleme hızı ve repolarizasyonunu düzenlemektedirler. Bu kanallar, mM konsantrasyonlarda 4-aminopyridine (4-AP) ile bloklanırlar^{5,17-19}.

Sinir ve kas gibi uyarılabilen hücrelerde, hücre zarını repolarize ederler ve depolarizasyona hazırlık yapmada rol oynama eğilimindedirler. Böylece aksiyon potansiyeli sıklığını ve süresini kontrol etmektedirler. Kv potasyum kanalları seçici olmanın yanı sıra, K⁺ iyonlarını son derece hızlı ve difüzyon hızına yakın bir oranda iletirler²⁰.

Memelilerde saptanmış olan Kv kanalları, toplamda 40 gen tarafından kodlanan 12 aile (Kv1-Kv12) ile temsil edilen en çeşitli grubu oluştururlar (şekil 2.). VKPK'lar grup içerisindeki en büyük ailedir⁵.

Voltaj kapılı potasyum iyon kanalları (Kv), aksiyon potansiyelinin üretilmesi ve yayılmasında, apoptozun düzenlenmesi, hücre büyümesi ve farklılaşması, nörotransmitterlerin ve hormonların salınması, kardiyak aktivitenin sürdürülmesi gibi çeşitli hücresel işlemlerde önemli bir rol oynarlar. Kv kanallarının işleyişindeki başarısızlık, ciddi genetik bozukluklara ve kötü huylu olanlar da dâhil olmak üzere tümörlerin gelişmesine yol açar. Kv kanallarının işleyişinin altında yatan mekanizmalar, kanallardaki mutasyonlarla ilişkili hastalıkların nedenini belirlemede ve yeni ilaç arayışında önemli kilometre taşlarındandır²¹.



Şekil 2. Kv potasyum kanallarının (Kv1-12) filogenetik ağaçları. Kv kanallarının filogenetik ağacı, amino asit dizilerinin hizalanmasına dayanır. VGPC ailesinde α alt ünitelerine göre belirlenmiş olan alt aileler, her bir alt ailenin üyeleri ve kodlandıkları genler ile kromozomal yerleşimleri parantez içinde verilmiştir. (Gutman ve ark. 2005, değiştirilerek alınmıştır).

Kv kanal modülatörleri nöroprotektif etkiye sahiptirler. Kv7 kanalları aktive edebilen ajanlar hiperekstiasyon ve epilepsiye karşı koruyucu olduğu ve bu konuda en iyi bilinen nöronal Kv7 kanal aktivatörü retigabine ve flupirtine (Kv7.2-7.5) dir^{19,22}. Buna karşı, Linopirdine ve ondan daha potent olan analog XE991 de, Kv7 kanal blokerleri olarak geliştirilmiştir²³. Bundan başka Kv kanal blokeri, 4-aminopyridine (4-AP), de K⁺ un dışarı geçmesini bastırarak nöronal hücre ölümü ve apoptozu önlediği bildirilmiştir²⁴.

Gecikmiş Doğrultucu Potasyum Kanalları (IK)

Geçiş, kanalın kapanması ve açılmasının kontrol etme işlemidir. K⁺ kanallarının genellikle üç durumu vardır: dinlenme, aktivasyon ve devre dışı bırakılmış inaktivasyon durumudur. Kanallar genellikle dinlenme durumunda kapalıdır. Ancak uyarılar ile aktive edildikten sonra kanallar açılır ve ardından iletken olmayan duruma dönlür. Gecikmiş doğrultucu potasyum kanalları, membranın depolarizasyonundan sonra bir gecikme ile sürekli bir K⁺ akışına izin veren bir potasyum kanalları ailesidir. Potasyum iyonlarının dışarı akışı, zarı hızla yeniden kutuplaştırır. Aksonlardaki bir kısım K kanalları bir potansiyel değişikliğinden sonra gecikerek açıldıkları için gecikmiş doğrultucu (delayed rectifier) kanal (IK) olarak adlandırılırlar. Genel olarak IK, aksiyon potansiyelinin repolarizasyonundan sorumludur. Sodyum iyonlarının hücre içerisine girmesi ile oluşan aksiyon potansiyeli IK tarafından repolarize edilir²⁵.

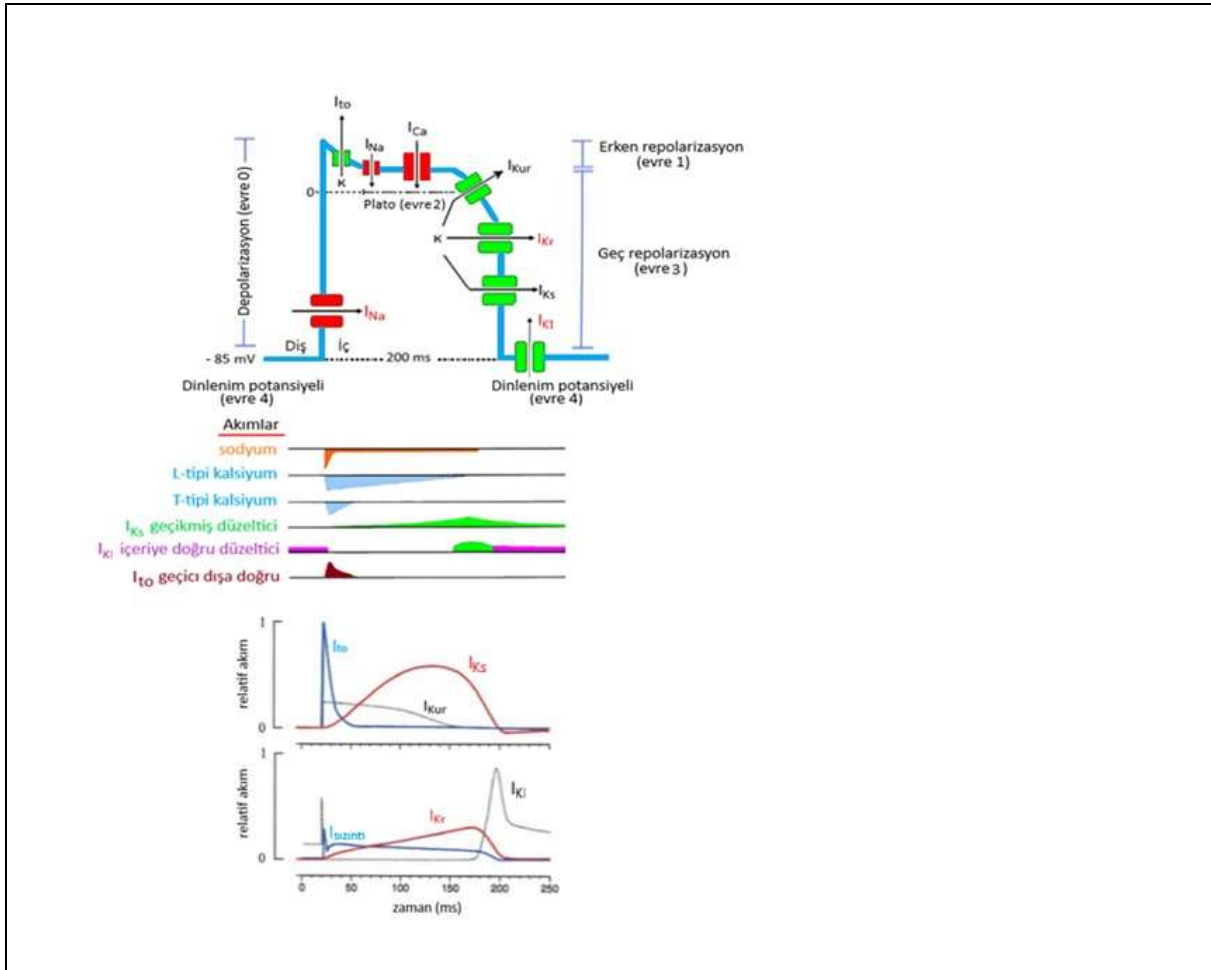
Elektrik devre teorisinde rectifier (doğrultucu) deyimi, bir yönde oluşan akıma karşı direnç çok küçük iken diğer yönde oluşan akıma karşı direncin büyük olduğunu ifade eder. Zar depolarize oldukça delayed rectifier kanal akımı artar (tek kanal iletkenliği:15- 20 pS), bu kanalların repolarizasyon sonrası inaktivasyonları oldukça yavaştır. IK akımları daha çok memeli kardiyak miyositlerinde baskın olan bir çeşit repolarizasyon akımıdır. Nöronun soma ve proksimal dendritlerinde daha yoğun halde bulunan Kv 2.1 delayed rectifier potasyum kanalı, aksiyon potansiyeli süresine ve refrakter periyoda katkıda bulunur. Aksiyon potansiyelin depolarizasyon frekansını ve ateşlemesini artırır. Gecikmiş doğrultucu tip potasyum kanalları TEA ve Ba ile bloklanırken, hızlı inaktive olan potasyum kanalları 4-aminopiridine daha çok duyarlıdır. Kalp kasında şimdilik en az üç ayrı türden K kanalının varlığı kabul edilmektedir²⁶.

Değişik tipteki K kanalları kalp kası hücrelerinde pacemaker potansiyellerinin oluşumu, hücrede uyarılabilirliğin düzenlenmesi ve kendiliğinden aksiyon potansiyelleri trenlerinin oluşmasında rol almaktadır. Kalp kasında bulunan gecikmiş doğrultucu potasyum kanalı (IK_{ur}, IK_s, IK_r), kinetiğine göre hızlı (IK_r - Kv11.1), ultra hızlı (IK_{ur} - Kv1.5) ve yavaş kinetikli (IK_s - Kv7.1) olmak üzere üç sınıfa ayrılır. Plato fazının sonunda açılan hızlı (IK_r) ve yavaş (IK_s), kinetikli gecikmiş doğrultucu potasyum kanal akımları, büyük ölçüde repolarizasyonun üçüncü fazından sorumlu akımlardır. Plato evresinde iken açılıp oluşan IK_{ur} akımları ise atriumun repolarizasyonundan sorumlu akımlardır. Negatif değerde zıtlanma (reversal) potansiyellerine sahip olan K⁺ iyon kanallarının temel olarak özellikleri, uyarılma sonucu depolarize olup alevlenmiş olan aksiyon potansiyelini söndürmeye, yani zar potansiyelini stabilize etmeye çalışmalarıdır. Bu temel özellikleri ile dinlenme zar potansiyelinin değerini belirlemede rol oynarlar, aksiyon potansiyelinin bir an önce tamamlanmasını sağlarlar ve tekrarlı uyarılmalar halinde ise uyarıtlar arasındaki süreyi kısaltırlar²⁷⁻²⁹.

Geçici Dışa Doğru K⁺ Kanalları (Ito)

Çok hızlı aktive olan geçici dışa doğru K⁺ akımı (Ito), aksiyon potansiyelinin yükselmesi sırasında aniden oluşan bir akımdır. Bu potasyum akımı, depolarizasyona yanıt olarak oluşur. Açıldıktan kısa bir süre sonra, bu kanallar kapanır ve net dışa doğru akımın geçici doğası ile sonuçlanır (Tablo 1). Ito, Ca²⁺ bağımlı Cl- akımı ile voltaja bağlı K⁺ akımının toplamıdır. Ito'nun K⁺ akım bileşeni, Kv1.4, Kv4.2 ve Kv4.3 kanallar tarafından oluşturulur³⁰.

Akım	Protein	Kromozomal yerleşimi
Geçici dışa doğru Ito, f	Kv4.2/4.3	7q31 1p13.3
Gecikmiş Düzeltici IK _{ur} IK _r IK _s	Kv1.5 Kv11.1 Kv7.1	12p13 7q36.1 11p15.5
İçeriye Doğru Düzeltici IK1 IKATP IKACH	Kir2 Kir6.2 Kir3.1	17q24.3 11p15.1 2q24.1 11q24



Şekil 3. Kardiyak aksiyon potansiyeli ile iyon kanal akımları arasındaki ilişki. Tipik bir ventriküler aksiyon potansiyelinin repolarizasyonundan sorumlu K^+ akımları. Evre 0, hızlı yükseliş; evre 1, ilk repolarizasyon; evre 2, plato; evre 3, terminal repolarizasyonu; evre 4, diyalitik membran potansiyeli. Faz 1'in hızlı repolarizasyonu, hızla aktive olan geçici dışa doğru (I_{to} , $Kv4.3$) potasyum akımı, ultra hızlı gecikmeli doğru içe doğru potasyum akımı (I_{Kur}) ve içe doğru doğrultucu K^+ akımı (I_{K1}) bu akım aksiyon potansiyelinin terminal fazı sırasında repolarizasyon akımını sağlar³⁰. (Martin et al. 2001, değiştirilerek alınmıştır).

İçeriye Doğru Düzeltici Potasyum Kanalları (K_{ir})

Hiperpolarize olduğunda açılan yani, hiperpolarizasyonla iletimi artan, depolarize olduğunda ise kapanan, içeriye doğrultucu (inward-rectifier) olarak adlandırılan potasyum kanalları (K_{ir}) da vardır. Hiperpolarizasyonla aktive olan K_{ir} kanal etkinliği hem zar potansiyeli hem de hücre dışı K^+ konsantrasyonu tarafından düzenlenir. Bu potasyum kanalının temel işlevi dinlenme zar potansiyelini stabilize etmektir. İçeriye doğrultucu potasyum kanalları ailesi, yani K_{ir} kanalları, hücrel uyurulabilirliğin ve K^+ iyon homeostazının kontrolünde merkezi rol oynar. Yapısal olarak en basit iyon kanalı olan K_{ir} kanalları beyin, kalp, damar, böbrek, endokrin ve duysal olmak üzere birçok dokuda işlev görür³¹.

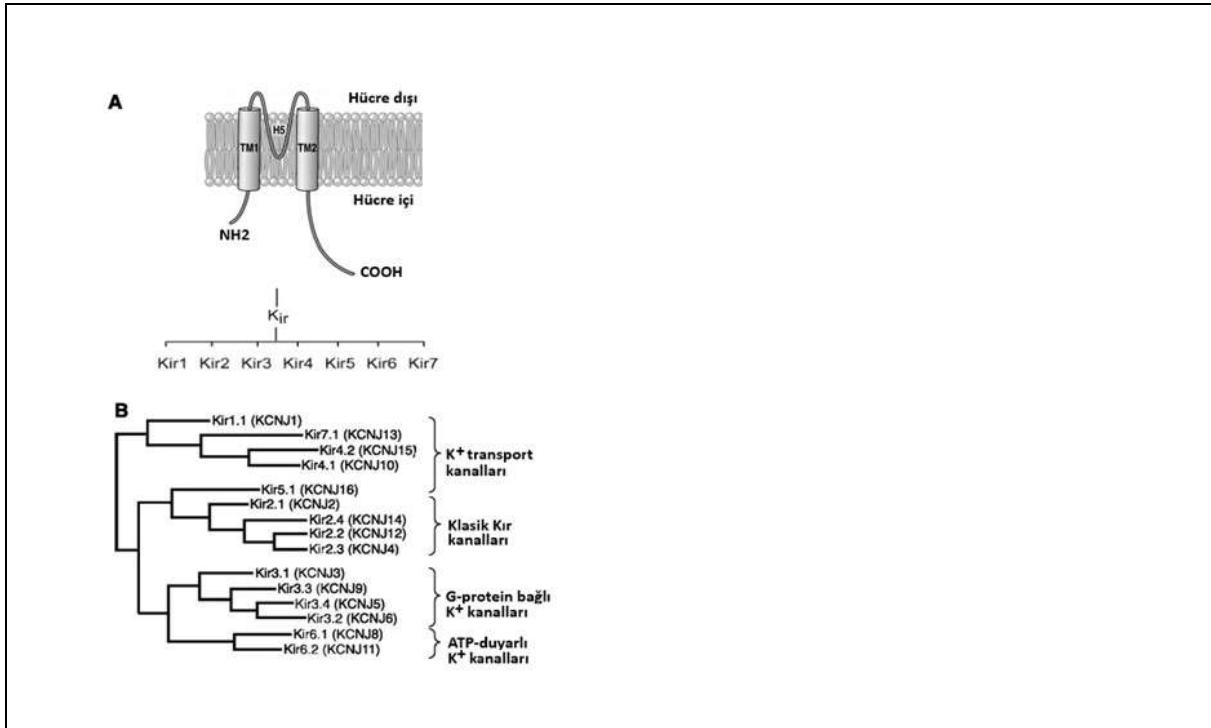
K_{ir} kanalları yapısal olarak voltaj kapılı potasyum kanalları ailesinden farklıdır (şekil.1B); Memelilerde K_{ir} ailesinin yapısal olarak farklı yedi alt ailesi tespit edilmiştir (şekil.3). Bu kanal birçok sinir lifi, iskelet ve kalp kasında bulunan önemli bir iyon kanalıdır.

Potasyum iyonunun akış yönü hücre içine doğrudur. Potasyumun dışarı doğru iletkenlikleri, hiperpolarize olmuş hücre zarını dinlenme zarı potansiyeline yakın tutmaya çalışarak hücreleri polarize etmeye gayret eder. K_{ir} potasyum kanal gen ailesi, 360-400 arasında değişen amino asitin kodlanması ile K_{ir} potasyum kanal proteinlerini oluşturur³². Şekil.1B de görüldüğü gibi, K_{ir} kanalları diğer iyon kanalı ailelerinden daha basit

bir yapıya sahiptir. Inward-rectifier (hiperpolarizasyon ile aktive olan) K^+ kanalları birbirinin aynısı 4 alt üniteden oluşur ancak bu alt üniteler sadece 2 transmembran α -helix bulundurur (Şekil.1 B). Bu tür kanalların değişik alt tipleri ile iskelet kasında ve kalp kasında karşılaşmaktadır. Anormal doğrultucu (IK1) adı da verilen bu tip kanalların; dinlenme durumunu devam ettirmek, dışarıya doğru olan akımları bastırmak, kalp aksiyon potansiyelinin plato evresini uzatmaya çalışması ve ateşleme frekansının düzenlenmesi gibi temel işlevleri vardır. Tek kanal iletkenliği < 20 pS olup, TEA, Ba ve Cs tarafından etkili bir şekilde bloklanmaktadır^{33,34}. Kir kanalı, gözenek oluşturucu bir alan ve bir sitosolik alan içerir; burada gözenek oluşturucu alan iyon iletiminden sorumlu iken sitosolik alan kanalın geçişini düzenler. Sitosolik alan ayrıca çeşitli hücre içi düzenleyici araçlarla etkileşime girmek için bir bağlanma bölgesi oluşturur. Sitosolik alan, gözenek oluşturucu alandan nispeten bağımsız olduğu için, dinlenme, aktive ve inaktive edilmiş durumlarda çeşitli konformasyonları benimseyebilir³⁵.

Kir kanalları, türlerine ve konumlarına bağlı olarak hücrede çeşitli fizyolojik işlevlere sahiptir. Kir kanalları, araçlarına ve iyon iletiminin özelliklerine bağlı olarak yedi alt aileden (Kir1.x – Kir7.x, burada x her bir üyenin sayısıdır) oluşmaktadır (şekil.3).Örneğin iskelet ve kalp kasındaki içe doğru doğrultucu K^+ kanalı, Kir2.x kanalı ailesine aittir. Bu ailenin kanalları yapısal olarak aktiftir ve güçlü içe doğru düzeltme sergiler. Kir6.x kanalları ise glikoz homeostazında rol alırlar. Pankreas-hücrelerinde, Kir6.x kanalları ve ortakları (sülfonilüre reseptörü (SUR) alt birimleri), insülin salgılanmasını kontrol etmek için birlikte çalışırlar. Kir6.x veya SUR genindeki mutasyonlar bir dizi hastalığa neden olur. SUR'u hedefleyen ilaçlar tip 2 diyabetin tedavisinde rutin olarak kullanılmaktadır. Kir kanalları; kardiyak miyositler, nöronlar, osteoklastlar, endotel hücreler, glial hücreler, epitel hücreler ve oositler gibi çok çeşitli hücrelerde bulunmuştur³⁶.

Vasküler düz kas hücrelerinde tanımlanan Kir2.1, klasik Kir akımını oluşturan ana bir alt birim gibi görünmektedir. Vasküler düz kas hücrelerinde, klasik Kir kanallarının hücre dışı $[K^+]$ artışına yanıt olarak vazodilatasyona katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür³⁶. Koroner arter dolaşımında Kir akım yoğunluğu diğer arterlere göre daha fazla olduğu rapor edilmiştir³⁷.



Şekil 4. Kir kanalının temel yapısı ve kanal filogenetik ağacı. A: Kir kanalı alt biriminin birincil yapısı. Her Kir alt birimi iki transmembran (TM1 ve TM2) bölgesi, bir gözenek oluşturucu (H5) halka ve sitosolik NH₂ ve COOH terminali içerir. B: insan Kir kanallarının bilinen 15 alt biriminin amino asit dizisi hizalaması ve filogenetik analizi. Bu alt birimler, dört fonksiyonel gruba ayrılır³⁶.

Kir kanallarının fizyolojik aktivitesi ve işlevleri, hücre içindeki gözenek açıklığının, iyon akışının ve kanal lokalizasyonunun düzenlenmesine bağlıdır. Gözenek açılmasını ve iyon akışını düzenleyen ana faktörler arasında iyonlar, poliaminler, nükleotitler, lipitler ve çeşitli hücre içi proteinler bulunur³⁶.

İki Gözenekli K⁺ Kanalları (K2P)

1996 da keşfedilen İki gözenekli potasyum iyon kanalı K2P, potasyum iyon kanalının en yeni ailesidir. İki gözenekli K⁺ kanallarının alt ünite yapısı inward-rectifier kanallara benzemekle birlikte aynı yapı bağlantılı olarak ikişer kez tekrarlanır. İki gözenekli (P) lup domeni ve dört transmembran (TM) segment içeren (şekil.1C) K2P potasyum kanal ailesi, memelilerde 15 üyeden oluşur. K2P kanalları, her kanal alt biriminde iki gözenek oluşturan bölge ve dört transmembran yayılan (4TMS) bölgenin varlığı ile karakterize edilir ve diğer K⁺ kanal sınıflarından farklı olarak fonksiyonel dimerler oluşturur (tetramerler değil). Bu kanallar, kendiliğinden aktif, dışa doğru sızıntı şeklinde K⁺ tipi iletkenlikleri düzeltir ve voltaja bağlı aktivite göstermezler³⁸.

Sızıntı akımları oluşturan K2P kanalları birçok hücre tiplerinde dinlenme zar potansiyelinin belirlenmesinde önemli bir rol oynadığı tahmin edilmiştir. Bu kanallar özellikle uyarılabilen hücrelerde zar potansiyelini ateşleme eşiği altında tutup zar potansiyelini stabilize ederek depolarizasyonu dizginlemeye çalışırlar. Böylece hücrel uyarılabilir liginin düzenlenmesi ve kontrol edilmesinde çok önemli rol oynayan kanallardır³⁹. Stres/gerinme, doymamış yağ asitleri, pH ve nörotransmitterler tarafından düzenlenen K2P kanalları kardiyak aksiyon potansiyeli süresinin düzenlenmesine de katıldığı tahmin edilmektedir. Dışıya doğrultucu tarzda çalışan K2P kanalları, özellikle ekstraselüler pH değişikliklerine karşı duyarlı olan bu kanallar hücre dışı asitleştikçe inhibe olurlar. Asitte-duyarlı potasyum kanalı olarak adlandırılan bu kanallar, halotan ve izofluran olarak bilinen anestetiklerce aktive edilirler⁴⁰.

K2P kanalları, nöromodülasyon, nöro ve kardiyoprotektif etki, kalp ritminin düzenlenmesi, inhalasyon anestetikleri, apoptosis, iyonlar, yağ asidi, mekanik stres, PH, kardiyak iskemi, kısmi basınç, G proteinleri, tat ve sıcaklık dahil olmak üzere birçok fizyolojik süreçlerde rol almaktadır⁴⁰⁻⁴⁴. K2P3.1 (KCNK3, sitogenetik lokasyon; Chr2: p23) potasyum kanal akımları büyük ölçüde tirozin kinaz (TKs) antagonisti olan genistein tarafından inhibe edilmektedir⁴⁵. Potasyum sızıntı akımlarının sinir ve kas işlevlerinde temel rol oynadığı bilindiği halde, bu tip kanal geçirgenliğinin moleküler temeli halen tam olarak bilinmemektedir.

Çeşitli işlevler üstlenen K2P kanalları hem uyarılabilir hem de uyarılamayan hücrelerde bol miktarda bulunur. K2P etkinliği zar potansiyelinden bağımsız olmakla beraber; K2P kanalları, iyonlar, mekanik uyarılar, pH, lipitler ve doymamış yağ asitleri gibi çeşitli araçlar tarafından düzenlenir. K2P kanalları, dinlenme zar potansiyelini belirlemeye katkı sağladıkları gibi gaz formunda bulunan anestetiklerinde hedefindedirler⁴⁶.

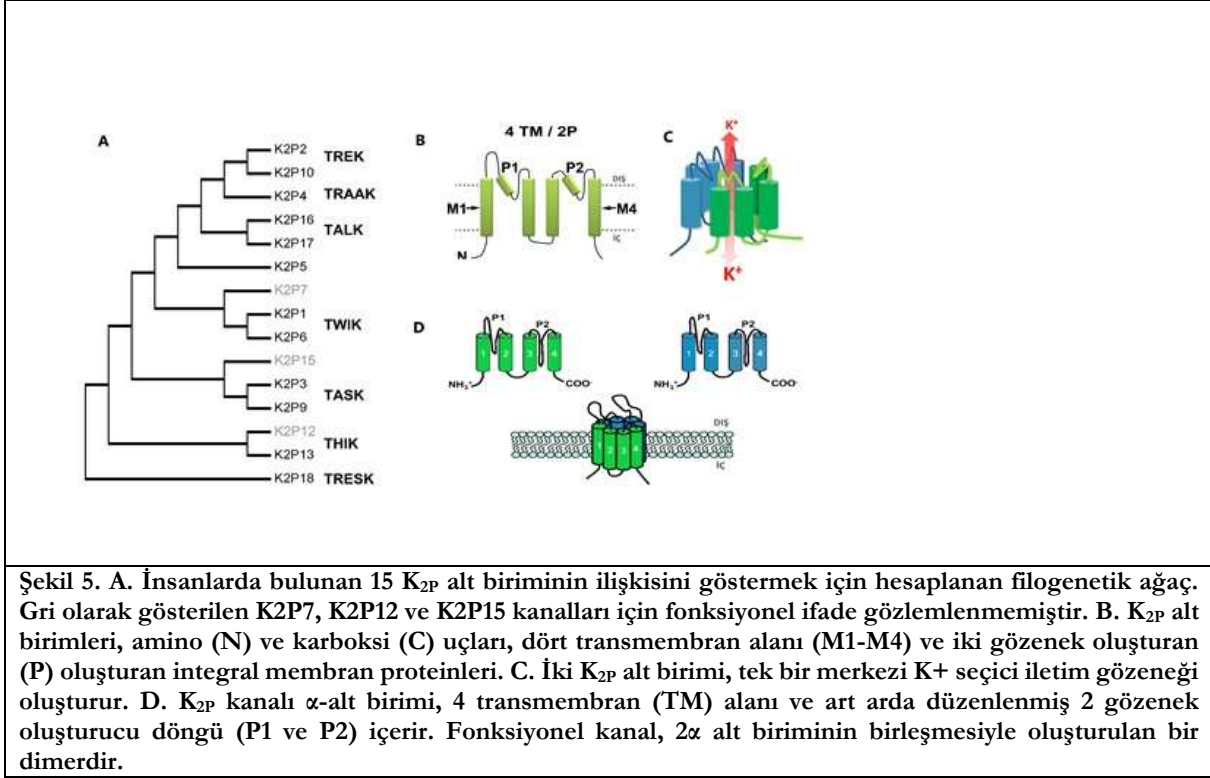
İki gözenekli potasyum kanalları, nöronal fonksiyonlarda önemli rolleri vardır. Özellikle, dinlenme zarı potansiyelini ve hücrel uyarılabilirlik seviyelerini düzenlemek için hareket eden sızıntı tipi potasyum akımları üretir. Yukarıda söylendiği gibi, bugüne kadar memelilerde, biyofiziksel ve farmakolojik özelliklerine göre altı alt aileye bölünebilen en az 15 farklı K2P kanalı tanımlanmıştır (şekil.5A). Bunlar, zayıf içe doğru düzelticiler (TWIK-1, TWIK-2 ve TWIK-3), aside duyarlı düzelticiler (TASK-1, TASK-3 ve TASK-5), lipite duyarlı mekanik kapılı kanallar (TREK-1, TREK -2 ve TRAAK), halotan ile inhibe edilmiş kanallar (THIK-1 ve THIK-2), alkaline duyarlı kanallar (TALK-I, TALK-2 ve TASK-2) ve yağ asidi ile inhibe edilmiş kanallar (TRESK) dir⁴⁷.

Voltaj sensörüne sahip olmayan K2P kanallarının birkaç benzersiz özelliği vardır. Diğer K⁺ kanallarına göre daha zayıf K⁺ akımlarından sorumludur. İşlevsel açıdan değerlendirildiğinde, K2P kanalları genellikle yapısal olarak açıktır, oysa diğer K⁺ kanalları kapalı ve açık durumlarında sıkı bir şekilde düzenlenir⁴⁸.

Yukarıda bahsedildiği gibi birçok fizyolojik sistemde önemli roller oynayan K2P kanalları; PH, sıcaklık, mekanik basınç gibi önemli biyofiziksel uyarılara ek olarak, ayrıca inhalasyonel ve lokal anestetikler, anti-psikotikler, anti-depresanlar ve nöroprotektif ajanlar dahil olmak üzere bir dizi klinik açıdan önemli ilaçların hedefidir. K2P kanalları ayrıca G protein sinyal yolları tarafından geniş ölçüde modüle edilir ve çeşitli ikinci haberci sistemleri dizisine duyarlılık gösterir^{49,50}. K2P kanalları kardiyovasküler, ağrı, solunum, işitme, tat, anestezi ve uyku gibi birçok fizyolojik sistemde önemli roller üstlenmiştir. K2P kanalları ayrıca otoimmün

ve dejeneratif hastalıklar, tümör oluşumu, zekâ geriliği, migren, iskemi, epilepsi ve depresyon dâhil olmak üzere birçok patolojik durumda da rol aldığı rapor edilmiştir⁵¹.

Bu nedenle K₂P kanalları, çok çeşitli biyokimyasal ve fizyolojik koşullar altında hücrel uyarılabilirlik seviyelerini ince ayarlayabilirler ve nöronal aktivitenin merkezi düzenleyicileri olarak düşünülebilir. K₂P kanalları hedef alan seçiciliği yüksek yeni ilaçlar geliştirmek mümkün olabilir. Yakın gelecekte nöronal ve damar hastalıklarında buna yönelik kullanılacak yeni terapötik ajanları geliştirme potansiyeli vardır.



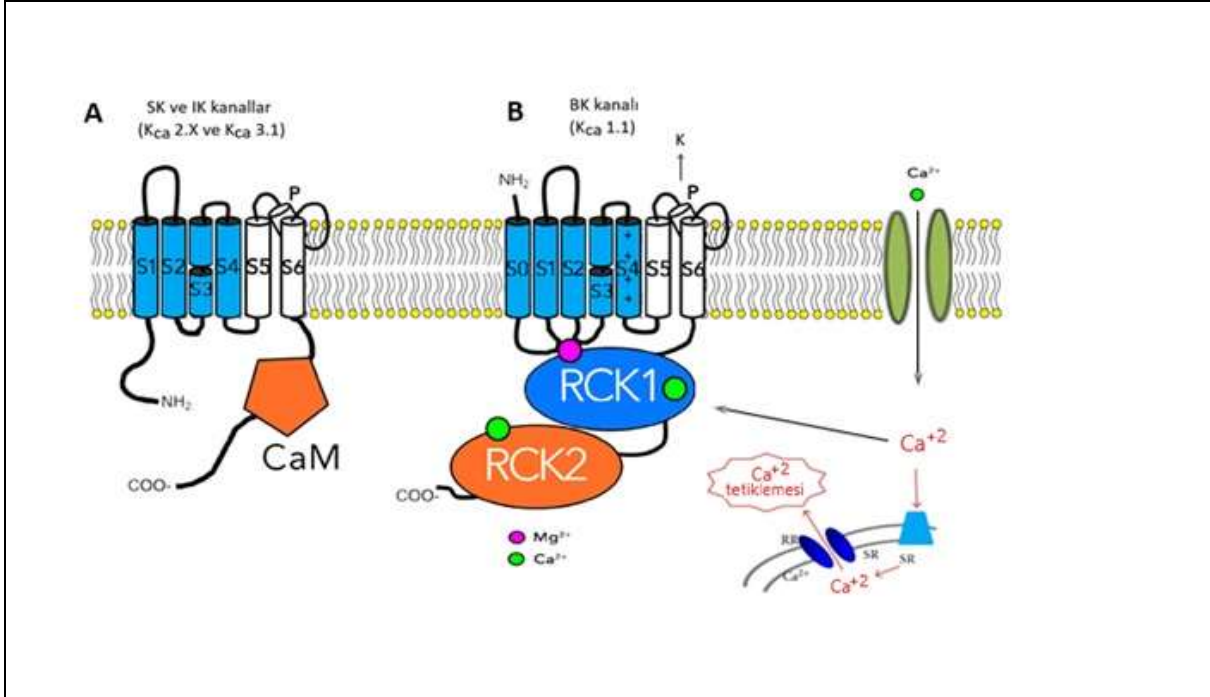
Kalsiyumla Aktive Edilen Potasyum İyon Kanalları (K[Ca+2])

Ca²⁺ ile aktive edilmiş potasyum kanalları (K[Ca²⁺]), değişken biyofiziksel ve farmakolojik özelliklere sahip heterojen bir iyon kanallar ailesini oluşturur. Bu kanallar, hücre içi [Ca²⁺] konsantrasyonundaki artışı membran potansiyelinin hiperpolarizasyonuna bağlayarak ortak bir işlevsel rolü paylaşırlar. Bu içsel özellik, KCa²⁺ kanallarının hücrel uyarılabilirliği kontrol etmede ve uyarılmayan hücrelerde K⁺ homeostazını ve hücre hacmini korumada önemli roller oynamasına izin verir⁵².

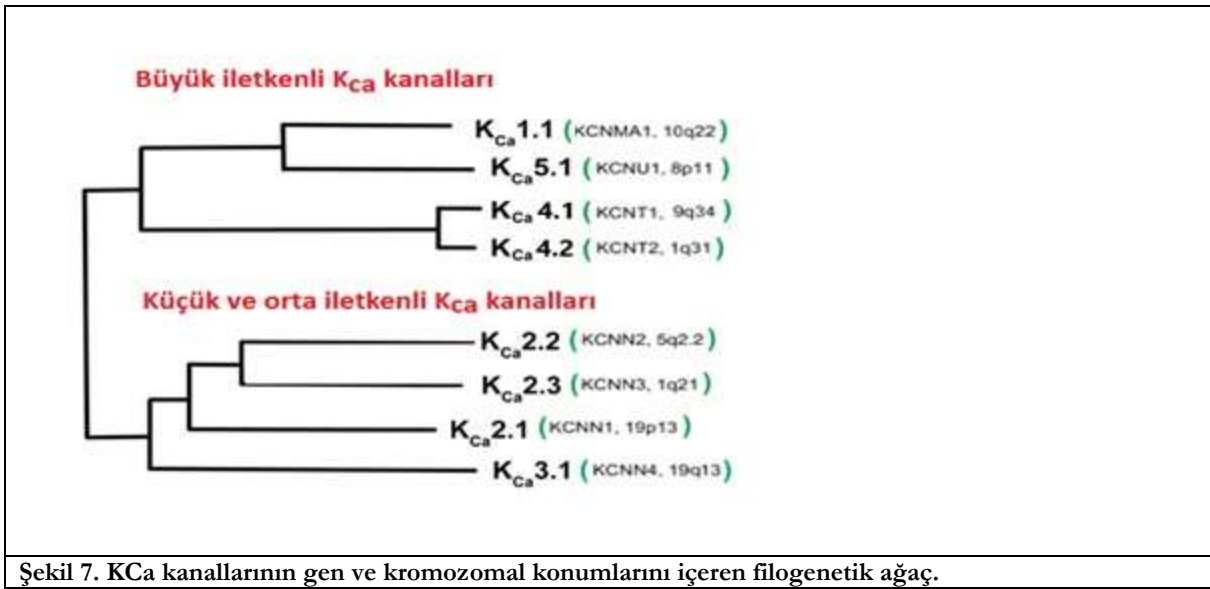
Kalsiyum ile aktive edilen (kalsiyum kontrollü) K⁺ kanalları () sadece sekiz üyeden oluşan küçük bir ailedir. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonundan etkilenen ve [Ca²⁺]_i'nin çevrimsel değişmesi sonucu, bazı nöronların bir süre susup bir süre aksiyon potansiyeli dizileri şeklinde yanıt oluşturmalarında rol alan kalsiyum ile aktive edilen K⁺ kanalları da (Şekil. 1C) vardır⁵³. Düşük intrasellüler Ca²⁺ konsantrasyonu (<1.0 μM) ile aktive olan K⁺ kanalı; duyarlılığı depolarizasyonda artar yani, voltaja duyarlı olan kanallardır. Geçirgenliğine göre K[Ca] kanalları; büyük (BK:130- 300 pS; KCa1.1), orta (İK:80-130 pS; KCa3.1) ve geçirgenliği küçük (SM:10- 80 pS; KCa2.1, 2.2 ve 2.3) KCa²⁺ kanalları olmak üzere üç çeşittir (Şekil.6). KCa²⁺ kanalların aktivasyonu hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonuyla ilişkili olduğu ve hiperpolarizasyon sonrası oluşan kuyruk potansiyelin oluşumundan sorumlu olması ile de, aksiyon potansiyeli frekansını değiştirmede belirleyici rol oynadığı bildirilmiştir⁵⁴⁻⁵⁷.

Heparin, kafein ve ryanodine gibi maddeler sarkoplazmik retikulum gibi hücre içi depolardan Ca²⁺ salınımını ve geri alınımını etkileyen maddelerdir. K[Ca] kanalları, nöronal uyarılabilirliğin düzenlenmesinden nörotransmitter salınımının kontrol edilmesine kadar değişen birçok role sahiptir⁵⁸.

Filogenetik analizler, K_{Ca} kanallarının iyi tanımlanmış iki gruba ait olduğunu ortaya çıkarmıştır. Sınıflandırmada voltaj bağımlılığı, Ca²⁺ duyarlılığı ve düzenleyici mekanizmalarla ilgili biyofiziksel özellikler de göz önüne alınmıştır. Birinci grup, küçük (SK) ve orta geçirgenliğe (IK) sahip K_{Ca} kanalları Şekil 1A'da gösterildiği gibi, bu kanalların bir alt birimleri altı transmembran sarmalından (S1-S6; gözenek bölgesi sarmallar S5 ve S6 tarafından oluşturulur) ve sitosolik N- ve C-terminal alanlarından oluşur. Bu kanallar, hücre içinde bir kalmodulin (CaM) bağlama bölgesinin (CaMBD) varlığından oluşan bir mekanizma yoluyla düşük hücre içi Ca²⁺ konsantrasyonları (0.5 mM) ile aktive edilir⁵².



Şekil 6. SK/IK ve BK kanallarının topolojisi ve yapıları. A. CaMBD'ye bağlı CaM dâhil olmak üzere bir SK α alt biriminin şematik protein topolojisi (turuncu bir altgen olarak temsil edilmiştir). B. Bir BK α alt biriminin şematik topolojisi. İki değerlikli katyonlar için bağlanma yerleri, kanalın sitozolik C-terminal bölgesinde bulunur. Her bir alt birim, RCK1, S0 - S1 ve S2 - S3 hücre içi döngülerin (mor daire) residuellerinden oluşan iki yüksek afiniteli Ca²⁺ bağlanma bölgesi (yeşil daireler olarak gösterilir) ve bir düşük afiniteli Ca²⁺ ve Mg²⁺ bağlama bölgesini içerir. BK kanalının N-terminal bölgesi hücre dışındadır.



Şekil 7. K_{Ca} kanallarının gen ve kromozomal konumlarını içeren filogenetik ağaç.

BK kanalları KCa ailesinde ikinci gruba aittir. BK α alt birimlerinin topolojisi, N-terminalini plazma membranının hücre dışı tarafına yönlendiren ek bir transmembran sarmal olan S0 varlığı ile SK/IK grubundan farklılık oluşturmaktadır. BK kanalların büyük sitozolik C-terminal bölgesi, her biri yüksek afiniteli Ca²⁺ bağlama bölgesi (K_d = 0.8–11 mM) içeren ve özdeş olmayan iki “potasyum iletkenliği düzenleyici” (RCK1 ve RCK2) alandan oluşur (şekil 1B). Potasyum iletkenliğini düzenleyen RCK1, Ca²⁺ iyonuna ek Mg²⁺ gibi iki değerlikli katyonu da bağlayabilen bir alana sahiptir. SK ve IK kanallarının aksine, BK allosterik olarak hem membran voltajındaki hem de hücre içi Ca²⁺ değişiklikleriyle aktive edilir^{11,52}.

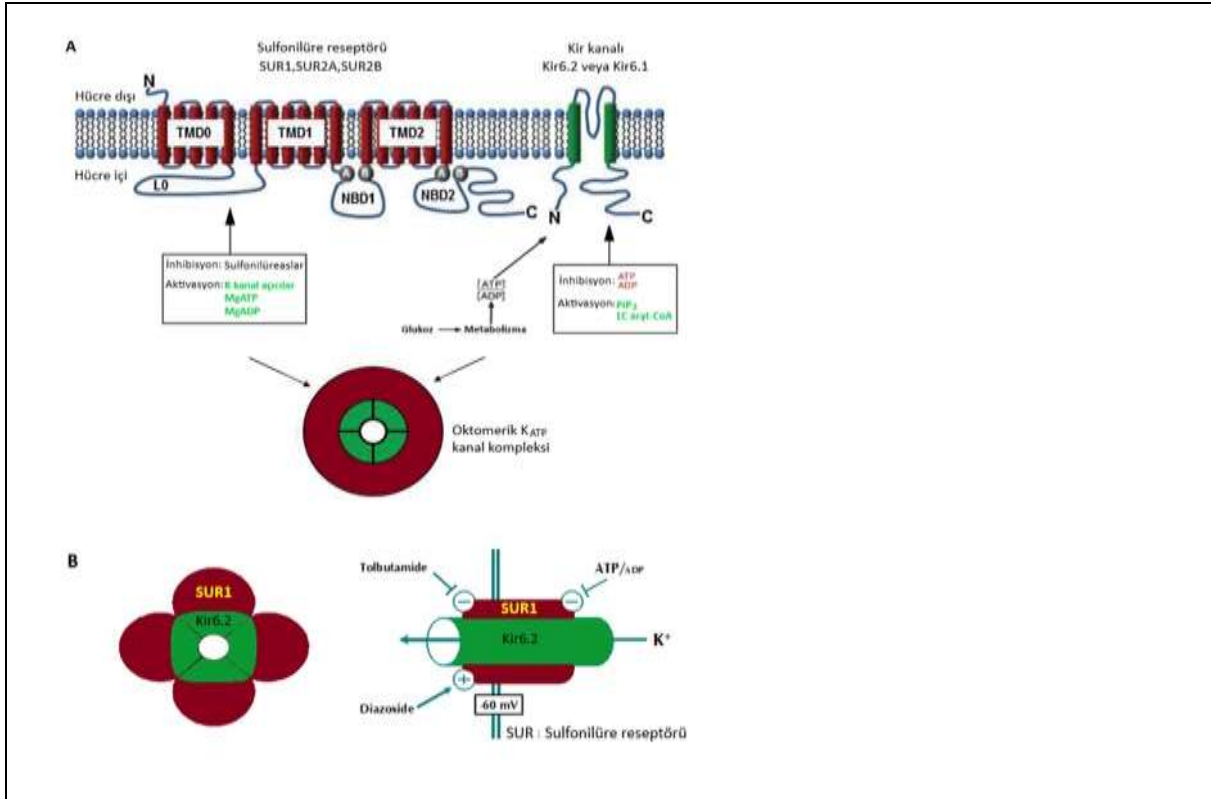
SK, IK ve BK alt aileleri, farklı doku dağılımı ve farklı farmakolojik özellikler gösterir. Epilepsi ile ilişkilendirilmiş olan SK kanalları ağırlıklı olarak sinir sisteminde eksprese edilmiş olup arı zehiri olarak bilinen apamin tarafından inhibe edilmektedir. IK kanalları ise uyarılabilen hücrelerde, kanda, epitel hücrelerinde ve bazı periferik nöronlarda dağılmış olup bir antifungal ilaç olan klotrimazole duyarlıdır. IK kanalları, membran potansiyelini ve Ca²⁺ sinyalini düzenler ayrıca vasküler düz kas hücrelerin ve lenfositlerin aktivasyonundan ve proliferasyonundanda sorumludurlar. BK kanalları, KCa kanallarının en çeşitli grubudur. Her dokudan eksprese edilirler ve iberiotoksin, karidotoksin ve paxiline duyarlıdır. Potasyum kanallarını etkileyen çok sayıda antagonist vardır. Bunlar tetraetilamonyum (TEA), tetrabutilamonyum (TBA), alfa-dendrotoksin(α -DTX), tityustoksin, karibdotoksin (akrep zehiri), apamin (arı zehiri), 4-aminopuridine (4-AP), noksiustoksin ve Co²⁺ gibi inorganik katyonlar sıralanabilir. Alfa-dendrotoksin(α -DTX) spesifik olarak tüm Kv1’ler üzerine etkilidir. Noksiustoksin, potasyum kanalların voltaja duyarlı olarak açılıp kapanmalarını engeller^{52,56}.

Endotel hücrelerinde K⁺ kanallarının aktivasyonu ile intraselüler [Ca²⁺] iyon konsantrasyonu yükselerek endotel kaynaklı faktörlerin sentezi ve salınımı ile hücre zar potansiyeli değişir. Vasküler düz kasta oluşan hiperpolarizasyon K⁺ kanallarının aktivasyonu ile yakından ilişkilidir. Bu tür kanalların aktivasyonuna bağlı oluşan hiperpolarizasyon ve gevşemenin, yüksek K⁺ veya non-selektif K⁺ kanal blokörleri olan TEA ve TBA varlığında ortadan kalkmaktadır. ATP’ye duyarlı K⁺ kanal blokörü glibenklamid’den etkilenmemesi, hiperpolarizasyon ve gevşemeye ATP’ye duyarlı K⁺ kanallarının iştirak etmediği rapor edilmiştir. Histamin, bradikinin ve ACh gibi agonistler aracılığı ile oluşturulan, endotele bağımlı hiperpolarizasyon ve bunun sonucu oluşan düz kas gevşemesi karibdotoksin ile büyük oranda, apamin ile kısmen, her ikisinin kombinasyonu ile tamamen ortadan kalktığı gösterilmiştir. Karibdotoksin, BK[Ca] (büyük kondüktanslı) kalsiyum ile aktive edilen K⁺ kanalını bloklarırken, apamin ise SK[Ca] (küçük kondüktanslı) kalsiyumla aktive edilen K⁺ kanalını bloke etmektedir. Kalsiyum iyon konsantrasyonu ile aktive olan K⁺ kanalları, kalsiyum girişinin düzenlenmesi, ateşleme frekansının düzenlenmesi, ateşlemenin sona erdirilmesi gibi işlevler üstlenmiştir^{6,56}.

ATP’ye Duyarlı Potasyum İyon Kanalları (KATP)

İntraselüler ATP seviyesi fizyolojik aralıkta (C50:10- 100 μ M) ise ATP’ye duyarlı potasyum kanalları kapalı durumdadır. İntraselüler [ATP]i bu aralığın altına düştüğünde aktive olan ATP’ye duyarlı potasyum kanalları (KATP) da vardır. KATP kanal kinetiği (70–80 pS) veya aktiviteleri, düşen ATP ve yükselen ADP seviyeleri ile aktive edilen adenin nükleotidleri tarafından düzenlenir⁵⁹. Yani, KATP kanalının ana düzenleyicisi ATP/ADP oranıdır. Hipoksi ve kas yorgunluğunda ATP/ADP oranı düşer. Damar düz kasın kasılmasında (depolarizasyonda) ATP/ADP oranı yükselirken, gevşemede (hiperpolarizasyonda) düşer⁶⁰. Mg²⁺ ve ATP varlığında ADP uyarıcı rol oynar. Bu kanallar, insülin salgılanması-glikoz homeostasisi, damar düz kas tonusu, iskelet kası, kalp ya da serebral iskemi yanıtlarının düzenlenmesi gibi fizyolojik süreçlerde çok önemli işlevler üstlenirler. Kanal protein yapısında veya regülasyonunda oluşacak kusurlar/mutasyonlar konjenital hiperinsülinizm, diyabetin bazı nadir formları (neonatal diyabet), nörodejeneratif hastalıklar ve dilate kardiyomyopati v.b hastalıkların oluşmasına neden olmaktadır. Zar potansiyelinin stabilizasyonunda rol oynayan KATP kanalı, sulfonilüre reseptörü 4 SURx (SUR1, SUR2A veya SUR2B) alt birimi ile içeriye doğrultucu potasyum kanalları 4 Kir6.x (Kir6.1 veya Kir6.2) kanalının alt birimlerini birlikte içeren bir heteromültimer yapıya sahiptir (şekil.3). KATP kanal kinetiği dokudan dokuya farklılık gösterdiği gibi gliklazid ya da glibenklamid gibi sülfonilüreler tarafından da farklı şekilde bloklanmaktadır. Gliklazid sadece SUR1 içeren KATP kanallarını bloklamakta oysa glibenklamid tüm KATP kanal tiplerini bloklamaktadır. KATP kanal açıcıların etkinliği de sülfonilüre (SUR) izoformu ile değişebilir. KATP kanal tipleri arasındaki

bu farklılıklardan dolayı ilaçlar, KATP kanal malformasyonlarına bağlı oluşan hastalıklarla mücadelede daha etkin rol oynayabilir^{61,62}.



Şekil 8. A) ATP'ye duyarlı potasyum kanalının moleküler yapısı; B) Pankreatik β-hücrede KATP kanal ve reseptör (SUR) yapısı. Mg²⁺ yokluğunda diğer adenin nükleotidleri kanal aktivitesini azda olsa inhibe edebilir. Bununla birlikte, Mg²⁺ ve ATP varlığında ADP uyarıcı etki gösterir. KIR6.2 içeren KATP kanalları, AP repolarizasyonunda rol aldıkları kardiyomiyositlerde ve pankreatik β-hücrede baskındır. Vasküler düz kas hücrelerinde ise KIR6.1 içeren KATP kanalları baskındır. KIR6.1 içeren KATP kanalları, membran potansiyelini ve ardından Ca²⁺'nın L-tipi voltaja bağımlı Ca²⁺ kanallarından akışı kontrol ederek vasküler tonusu düzenler.

KATP kanallar glüklazid, glibenklamid gibi sulfonilüre içeren ajanlarca bloke edilmekte, kromakalim gibi K⁺ kanal açıcıları tarafından ise aktive edilmektedir. Pankreatik β-hücreleri, endotel, vascular düz kas, kardiyak, substantia nigra, hipokampus, hipotalamus gibi merkezi nöronlarda KATP kanallarının iletkenlikleri yaklaşık olarak 40 pS civarındadır^{63,64}. Hücre ATP seviyesi düşünce KATP kanalları aktive olur ve membranın hiperpolarizasyonuna katkı sağlar. KATP kanallarının aktivasyonu sonucu 10-15 mV'luk bir hiperpolarizasyon oluşur. Glüklazid, glibenklamid, tolbutamid, eksternal Ba²⁺, TEA ve yüksek [ATP]'i KATP akımlarını inhibe eder. Ayrıca metabolik stres, iskemi/hipoksiye maruz kalan kardiyak, serebral ve endotel hücrelerinin zar potansiyelleri, KATP kanal akımlarının değişmesiyle etkilenirler. Hipoksi sırasında ATP azaldığında KATP kanalları açılır; vasküler düz kasta adozin, ATP inhibisyonunu ortadan kaldırır ve bu kanalları açarak hiperpolarizasyon ve sonuçta vazodilatasyon oluşur. İlave olarak, bu kanalların açılması miyokardiyal iskemi ve felç gibi bir dizi patolojik durumda koruyucu olmaktadır.

Potasyum kanal açıcıları: Vasküler düz kas hücre zarında K⁺ kanallarını açarak hücre içine K⁺ girişini arttıran, sonuçta hiperpolarizasyon yapan ajanlardır. Aynı zamanda hücreden Ca²⁺ çıkışını da arttırmırlar. Oluşan vazodilatasyon periferik direncin düşmesine, neden olur. Bu ilaçlar arasında; pinacidil, nicorandil, diazoxide, minoxidil sülfat, cromakalim ve daha yeni bir açıcı olan iptakalim bulunur. Bu grup ajanlar daha çok, diğer ilaçlar ile yanıt alınamayan refrakter ya da habis hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır^{65,66}. Nöronal apoptoz sırasında Kv kanalları üzerinden sitozolik K⁺ kaybı olduğunu rapor ettiler. Bu raporla, bir Kv kanal blokeri olan tetraetilamonyumun (TEA, 5 mM) sitozolik K⁺ kaybını azaltarak büyük ölçüde

nöronal hücre ölümünü azaldığını saptadılar. Ekstrasellüler potasyum iyon konsantrasyonu $[K^+]$ 25mM a yükseltirse, dışa doğru olan K^+ gradyanenti azalır ve bunun sonucu olarak ta K^+ sızıntısı azalarak apoptoz azaltılmış olunur. Buna karşılık, valinomycin veya bir K^+ kanal açıcısı kromakalim, nöronal apoptozu neden olduğu aynı raporda gösterildi. Bu bulgular, farmakolojik ajanlarca K^+ un dışarıya çıkışının azaltılması Alzheimer hastalığı için çare olabileceğini ima etmektedir.

Sonuç

Potasyum kanalları hücre zarlarında bulunur ve K^+ iyonlarının hücrelerden dışarı akmasını ve hücrelerin içine girmesini kontrol eder. Hem uyarılabilen hem de uyarılamayan hücrelerde çok önemli roller oynarlar ve bazı parazitler dışında neredeyse tüm türlerde bulunabilirler. Yapı ve işlev açısından diğer iyon kanalı türlerinden daha fazla çeşitlilik gösterirler. Uyarılabilir dokuyu yönetmede etkili olan K kanalları, aksiyon potansiyelini şekillendirir, membran potansiyelini ve ateşleme oranlarını belirlerler. Klinik kullanımda K kanallarını hedefleyen bazı ilaçlar olmasına rağmen daha fazlası aranmaktadır. Geliştirilecek ajanlar epilepsi, astım, kronik ağrı, nöral ve miyokardiyal korumanın güçlendirilmesinde yararlı olabilir. Moleküler biyolojideki devrim, kesinlikle bu tür klinik ilerlemelere doğru hızla ilerlememize yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Tristani-Firouzi M, Chen J, Mitcheson JS, Sanguinetti MC. Molecular biology of K1 channels and their role in cardiac arrhythmias. *Am J Med.* 2001;110:50–59.
2. Edward S, Humphries A, Dart C. Neuronal and cardiovascular potassium channels as therapeutic drug targets: Promise and pitfalls. *Journal of Biomolecular Screening.* 2015;20:1055–1073.
3. Doyle DA, Morais CJ, Pfuetzner RA, Kuo A, Gulbis JM, Cohen SL et al. The structure of the potassium channel: molecular basis of K^+ conduction and selectivity. *Science.* 1998;280:69–77.
4. Catterall WA. Lipids carbohydrates membranes and membrane proteins. Ion channel protein superfamily. 2nd ed. 648-652. *Encyclopedia of Biological Chemistry.* 2013.
5. Gutman GA, Chandy KG, Grissmer S, Lazdunski M, McKinnon D, Pardo LA et al. Nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels. *International union of pharmacology. LIII. Pharmacol. Rev.* 2005;57:473-508.
6. Emre M, Öcal I, Şan M. Endotelial iyon kanalları ve işlevleri. *Erciyes Üniv. Tıp Fak. Dergisi.* 2004;26:186-193.
7. Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiological Rev.* 1999;79:1317-72.
8. Abdul M, Hoosein N. Expression and activity of potassium ion channels in human prostate cancer. *Cancer Lett.* 2002;186:99-105.
9. Abdul M, Hoosein N. Voltage-gated potassium ion channels in colon cancer. *Oncol. Rep.* 2002;9:961-964.
10. Elso CM, Lu X, Culiati CT, Rutledge JC, Cacheiro NL, Generoso WM et al. Heightened susceptibility to chronic gastritis, hyperplasia and metaplasia in *Kcnq1* mutant mice. *Hum. Mol. Genet.* 2004;13:2813-2821.
11. Haworth AS, Brackenbury WJ. Emerging roles for multifunctional ion channel auxiliary subunits in cancer. *Cell Calcium.* 2019;80:125-140.
12. Medovoy D, Perozo E, Roux B. Multi-ion free energy landscapes underscore the microscopic mechanism of ion selectivity in the KcsA channel. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1858:1722–1732.
13. Kreusch A, Pfaffinger PJ, Stevens CF, Choe S. Crystal structure of the tetramerization domain of the shaker potassium channel, *Nature.* 1998;392:945-948.
14. Treptow W, Maigret B, Chipot C, Tarek M. Coupled motions between pore and voltage-sensor domains: A model for shaker b, a voltage-gated potassium channel. *Biophysical Journal.* 2004;87:2365-2379.
15. Labro AJ, Raes AL, Grottesi A, Hoorick DV, Sansom MSP, Snyders D. Kv channel gating requires a compatible S4-S5 linker and bottom part of S6, constrained by non-interacting residues. *J Gen Physiol.* 2008;132:667-680.
16. Posson DJ, Selvin PR. The Shaker K^+ Channel S4 Voltage Sensor Translates 10 Å during Gating. *Neuron.* 2008;59:98-109.
17. Black JA, Kocsis JD, Waxman SG. Ion channel organization of the myelinated fiber. *Trends in Neurosciences.* 1990;13:48-54.
18. Yost CS. Potassium channels. *Anaesthesiology.* 1999;90:1186-203.
19. Leung YM. Voltage-gated K^+ channel modulators as neuroprotective agents. *Life Sciences.* 2010;86:775-780.
20. Kim DM, Nimigeon CM. Voltage-gated potassium channels: A structural examination of selectivity and gating. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016;8:a029231.
21. Grizel AV, Glukhov GS, Sokolova OS. Mechanisms of activation of voltage-gated potassium channels. *Acta nature.* 2014;6:10-26.
22. Munro G, Dalby-Brown W. Kv7 (KCNQ) Channel modulators and neuropathic pain. *J Med Chem.* 2007;50:2576–2582.
23. Mackie AR, Byron KL. Cardiovascular KCNQ (Kv7) potassium channels: physiological regulators and new targets for therapeutic intervention. *Mol Pharmacol.* 2008;74:1171-1179.
24. Hu CL, Liu Z, Zeng XM, Liu ZQ, Chen XH, Zhang ZH et al. 4-aminopyridine, a Kv channel antagonist, prevents apoptosis of rat cerebellar granule neurons. *Neuropharmacology.* 2006;51:737-746.
25. Fu XW, Wu SH, Brezden BL, Kelly JB. Potassium currents and membrane excitability of neurons in the rat's dorsal nucleus of the lateral lemniscus. *J Neurophysiol.* 1996;76:1121-32.
26. Bartos DC, Grandi E, Ripplinger CM. Ion channels in the heart. *Compr Physiol.* 2015;5:1423-1464.

27. Roden DM, Balsler JR, George ALJ and Anderson ME. Cardiac ion channels. *Annu. Rev. Physiol.* 2002;64:431-475.
28. Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol rev.* 2005;85:1205-1253. Grant AO. Cardiac ion channels. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2009;2:185-194.
29. Martin TF, Jun C, John SM, Michael CS. Molecular biology of K⁺ channels and their role in cardiac arrhythmias. *Am J Med.* 2001;110:50-59.
30. Li J, Meredith LB, Mark LB. Inward-rectifying potassium (kir) channels regulate pacemaker activity in spinal nociceptive circuits during early life. *J. Neurosci.* 2013;33:3352-3362.
31. Jan LY, Jan YN. Voltage-gated and inwardly rectifying potassium channels. *J. Physiol.* 1997;505:267-282.
32. Rudy B. Diversity and ubiquity of K channels. *Neuroscience*, 1988;25:729-49.
33. Oliver D, Hahn H, Antz C, Ruppertsberg JP, Fakler B. Interaction of permeant and blocking ions in cloned inward-rectifier K⁺ channels. *Biophys J.* 1998;74:2318-2326.
34. Snyders DJ. Structure and function of cardiac potassium channels. *Cardiovascular Research*, 1999;42:377-390.
35. Hibino H, Inanobe A, Furutani K, Murakami S, Findlay I, Kurachi Y. Inwardly rectifying potassium channels: their structure, function, and physiological roles. *Physiol Rev.* 2010;90:291-366.
36. Jackson WF. Potassium channels in the peripheral microcirculation, *Microcirculation J.* 2005;12:113-127.
37. San G, Bayliss DA, Kim D, Lesage F, Plant LD, Rajan S. International union of pharmacology. LV. Nomenclature and molecular relationships of two-P potassium channels. *Pharmacol. Rev.* 2005;57:527-540.
38. Plant LD, Rajan S, San G. K2P channels and their protein partners. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2005;15:326-333.
39. Heurteaux C, Guy N, Laigle C, Blondeau N, Duprat F, Mazzuca M et al. TREK-1, a K_s channel involved in neuroprotection and general anesthesia. *EMBO J.* 2004;23:2684-2695.
40. Kemp PJ, Peers C, Lewis A, Miller P. Regulation of recombinant human brain tandem P domain K_s channels by hypoxia: a role for O₂ in the control of neuronal excitability? *J Cell Mol Med.* 2004;8:38-44.
41. Richter TA, Dvoryanchikov GA, Chaudhari N, Roper SD. Acid-sensitive two-pore domain (K2P) channels in mouse taste buds. *J Neurophysiol.* 2004;92:1928-1936.
42. Chemin, J, Patel A, Duprat F, Zanzouri M, Lazdunski M, Honoré E. Lysophosphatidic acid-operated K⁺ channels. *J Biol Chem.* 2005;280:4415-4421.
43. Goonetilleke L, Quayle J. TREK-1 K⁺ Channels in the Cardiovascular System: Their Significance and Potential as a Therapeutic Target. *Cardiovasc. Ther.* 2012;30:23-29.
44. Gierten J, Ficker E, Bloehs R, Schlomer K, Kathofer S, Scholz E et al. Regulation of two-pore-domain (K2P) potassium leak channels by the tyrosine kinase inhibitor genistein. *British Journal of Pharmacology*, 2008;154:1680-1690.
45. Enyedi P, Czirjak G. Molecular background of leak K⁺ currents: two-pore domain potassium channels. *Physiol Rev.* 2010;90(2):559-605.
46. Asif RP, Nancy JR. Two-pore domain K⁺ channels. *hypertension.* 2011;58:539-541.
47. Piechotta PL, Rapedius M, Stansfeld PJ, Bollepalli MK, Ehrlich G, Andres-Enguix I et al. The pore structure and gating mechanism of K2P channels. *EMBO J.* 2011;30(17):3607-3619.
48. Kim D. Physiology and pharmacology of two-pore domain potassium channels. *Curr Pharm Des.* 2005;11:2717-2736.
49. Mathie A. Neuronal two-pore-domain potassium channels and their regulation by G protein-coupled receptors. *J Physiol.* 2007;578:377-38.
50. Hughes S, Russell GF, Stuart NP, Mark WH. Expression and localisation of twopore domain (K2P) background leak potassium ion channels in the mouse retina. *Scientific reports*, 2017;7:46085.
51. Kshatri AS, Alberto GH, Teresa G. Physiological roles and therapeutic potential of Ca²⁺ activated potassium channels in the nervous system. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2018;11(1):1-18.
52. Emre M. Ağrı patofizyolojisinde voltaj kapılı kalsiyum kanallarının rolü. *Kafkas J Med Sci.* 2018;8:140-148.
53. McManus OB, Magleby KL. Accounting for the Ca(2+)-dependent kinetics of single large-conductance Ca(2+)-activated K⁺ channels in rat skeletal muscle. *Journal of Physiology*, 1991;443:739-777.
54. McManus OB. Calcium-activated potassium channels: regulation by calcium. *J Bioenerg Biomembr.* 1991;23:537-60.
55. Rudy B. Diversity and ubiquity of K channels. *Neuroscience*, 1988;25:729-49.,
56. Wei AD, Gutman GA, Aldrich R, Chandy KG, Grissmer S, Wulff H. International union of pharmacology. LII. Nomenclature and molecular relationships of calcium-activated potassium channels. *Pharmacol.* 2005;57:463-472.
57. Linn CL, Gafka AC. Modulation of a voltage-gated calcium channel linked to activation of glutamate receptors and calcium-induced calcium release in the catfish retina. *Journal of Physiology*, 2001;535:47-63.
58. Dart C, Standen NB. Activation of ATP-dependent K_s channels by hypoxia in smooth muscle cells isolated from the pig coronary artery. *J Physiol.* 1995;483:29-39.
59. Tinker A, Aziz Q, Thomas A. The role of ATP-sensitive potassium channels in cellular function and protection in the cardiovascular system. *British Journal of Pharmacology.* 2014;171:12-23
60. Ashcroft FM. ATP-sensitive potassium channelopathies: focus on insulin secretion *The Journal of Clinical Investigation*, 2005;115(8):2047-2058.
61. Aronson JK. Potassium channels in nervous tissue. *Biochem Pharmacol.* 1992;43:11-4.
62. Zavar C, Plant TD, Schirra C, Konnerth A, Neumcke B. Cell-type specific expression of ATP-sensitive potassium channels in the rat hippocampus. *J. Physiol.* 1999;514:327-341.
63. Amoroso S, Schmid-Antomarchi H, Fosset M, Lazdunski M. Glucose, sulfonyleureas, and neurotransmitter release: role of ATP-sensitive K⁺ channels. *Science*, 1990;247:852-854.
64. Misaki N, Mao X, Lin YF, Suga S, Li GH, Liu Q et al. Iptakalim, a vascular ATP-sensitive potassium (KATP) channel opener, closes rat pancreatic beta-cell KATP channels and increases insulin release. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;322:871-8.

65. Pan Z, Huang J, Cui W, Long C, Zhang Y, Wang H .Targeting Hypertension With a New ATP-Sensitive Potassium Channel Opener Iptakalim. J Cardiovasc Pharmacol. 2010;56:215-28.
66. Yu SP, Yeh CH, Sensi SL, Gwag BJ, Canzoniero LM, Farhangrazi ZS et al. Mediation of neuronal apoptosis by enhancement of outward potassium current. Science, 1997;278:114-117.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Mustafa Emre
Çukurova üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı
Adana, Turkey
e-mail: memre@cu.edu.tr

Geliş tarihi/ Received: 12.10.2020**Kabul tarihi/Accepted:** 06.12.2020