



Nörodejeneratif Hastalıkların Ca^{2+} Homeostazisi ile İlişkisi ve Ca^{2+} Homeostazisinin Düzenlenmesini Hedef Alan Doğal Bileşenler

Sahra Setenay Baran^{1*} , Belma Aslım² 

¹Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 06500, Ankara, Türkiye

Öne Çıkanlar

- Ca^{2+} homeostazisinin nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki etkisi
- Ca^{2+} kanal blokerlerinin nörodejeneratif hastalıkların tedavisindeki potansiyeli
- Ca^{2+} kanal blokerlerinin olarak doğal bileşenlerin nörodejeneratif hastalıklarındaki rolü

Makale Bilgileri

Geliş: 05/11/2020

Kabul: 05/12/2020

Anahtar Kelimeler

Nörodejeneratif Hastalıklar,
Kalsiyum Homeostazisi,
Kalsiyum Kanal Blokerleri

Özet

Nörodejeneratif bozukluklar sinir sisteminin yapısal ve fonksiyonel işlevsizliği sonucu ortaya çıkan hastalıklardır. Bu hastalıklarda kabul gören başlıca birkaç tedavi edici yaklaşım olmasına karşın, bu yaklaşımlar patolojik süreçler üzerinde etkili olamamakta ve palyatif olarak uygulanmaktadır. Bu sebepten nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde etkin olabilecek yeni bileşiklerin arayışı sürmektedir. İkinci bir haberci olarak hareket eden kalsiyum (Ca^{2+}), birçok biyolojik aktivite için gerekli olduğu gibi nöronal aktivite için de gereklidir. Hücre içi Ca^{2+} homeostazisinin hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklardaki önemli rolü uzun zamandır bilinmektedir. Ca^{2+} kanal blokerleri, Ca^{2+} akışını azaltması nedeniyle hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların tedavileri için reçete edilmektedir. Hücre içi Ca^{2+} homeostazisindeki bozulmaların, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde de merkezi bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Bu sebepten, Ca^{2+} kanal blokerlerinin nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde de etkin olabileceğine inanılmaktadır. Bu derlemede, nörodejeneratif hastalıkların metabolizması ile Ca^{2+} homeostazisinin düzensizliği arasındaki ilişkinin incelenmesi ve Ca^{2+} homeostazisinin modülasyonu yoluyla nörodejeneratif hastalıklarda terapötik etkiler yaratabilecek doğal bileşiklerin ortaya konulması hedeflenmiştir. Bu bileşiklerin ilaç adayı olabilme potansiyellerinin irdelenmesi, nörodejenerasyonun önlenmesi ve Ca^{2+} homeostazisi bozukluklarının moleküler mekanizmaları açısından önemli bir adımı temsil etmektedir.

The Relation of Neurodegenerative Diseases with Ca^{2+} Homeostasis and New Natural Component Targetting Regulation of Ca^{2+} Homeostasis

Highlights

- Effect of Ca^{2+} homeostasis on neurodegenerative diseases
- Potential of Ca^{2+} channel blockers in the treatment of neurodegenerative diseases
- Role of natural compounds as a Ca^{2+} channel blockers in neurodegenerative diseases

Article Info

Received: 05/11/2020

Accepted: 05/11/2020

Keywords

Neurodegenerative Diseases,
Calcium Homeostasis,
Calcium Channel Blockers

Abstract

Neurodegenerative disorders are results of structural and functional dysfunction of the nervous system. Although there are several therapeutic approaches for these diseases, these approaches cannot be effective in pathological processes and are applied only palliative. For this reason, new compounds for neurodegenerative diseases are crucial. Calcium (Ca^{2+}) which acts as a second messenger, is required for neuronal activity as well as for many biological activities. The pivotal role of Ca^{2+} homeostasis has long been recognized in hypertension and cardiovascular disease. Ca^{2+} channel blockers have been commonly prescribed for treatment of the hypertension and cardiovascular diseases because of their mechanism of action due to reducing the influx of Ca^{2+} . Disruptions in the intracellular Ca^{2+} homeostasis play a central role in the pathophysiology of neurodegenerative diseases such as Alzheimer and Parkinson. Channel blockers may be effective in neurodegenerative diseases. In this review, we aimed to review the relationship between the metabolism of neurodegenerative diseases and Ca^{2+} dyshomeostasis and to reveal natural compounds, which have therapeutic effects in neurodegenerative diseases, with modulation of Ca^{2+} homeostasis. Evolution of their potentials for drug candidates represents an important step for the prevention of neurodegeneration and for molecular mechanisms of Ca^{2+} homeostasis disorders.



Makale, Creative Commons 4.0 (CC BY NC SA) uluslararası lisansı altında açık erişim olarak yayımlanmaktadır.

1. GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı (PH) ve Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) sinir sisteminin yapısal ve fonksiyonel işlevsizliği sonucu nöronların kaybına neden olan nörodejeneratif hastalıklar olarak nitelendirilmektedir [1]. AH amiloid plak birikmesi ve hiperfosforile olmuş nörofibriler yumakların agregasyonu, PH hiperfosforile α -sinüklein'den oluşan Lewy cisimciği, ALS ise ubikuitine proteinlerinin birikimi sonucu nöronların dejenerasyonu ile karakterize edilmektedir [2, 3]. Bu nörodejeneratif hastalıklarda kabul gören tedaviler ise asetilkolinesteraz (AChE), monoamine oxidase-B, catechol-O-methyltransferase inhibitörleri, N-metil-D-aspartat (NMDA) ve dopamin antagonistleridir [4, 5]. Fakat bu tedavilerin birincil patolojik süreçleri değiştirdiğine dair net bir kanıt bulunmamakta ve bu yaklaşımlara yönelik mevcut ilaçlar palyatif tedavi olarak uygulanmaktadır. Ayrıca, bu ilaçların uzun vadedeki etkinlikleri ve güvenilirlikleri de belirsizliğini korumaktadır. Güncel terapötik yaklaşımların tedavi sağlayamaması ve giderek daha da artacak olan bu hastalıklardaki morbidite ve mortalite oranları [6–8], nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde etkin olan yeni yaklaşımları önemli kılmaktadır.

AH, PH ve ALS her ne kadar klinik olarak farklı patofizyolojik özelliklere ve farklı tedavi edici yaklaşımlara sahip olsalar da aslında hastalık süreci başlatıldıktan sonra nörodejenerasyona sebep olan hücresel moleküler mekanizmalarda oksidatif stres, plak veya protein agregasyonu ve nöroinflamasyon gibi bazı ortak noktaları paylaşmaktadırlar [9]. Nörodejenerasyonda en önemli mekanizmalardan bir tanesi oksidatif strestir. Oksidatif stresle indüklenen hücre ölümünün altında yatan hücresel ve moleküler mekanizmalarda hücre içi aşırı Ca^{+2} birikiminin de rol oynadığı bilinmektedir [10]. Anormal seviyede hücre içi Ca^{+2} 'nin birikimi, proteazları aktive ederek, kaspaz aktivasyonuna yol açan sinyalleri artırarak veya lipazlar ve nükleazların aracılık ettiği diğer katabolik süreçleri tetikleyerek hücre ölümüne neden olabilmektedir [11]. Bu sebepten dolayı, Ca^{+2} kanal blokerleri nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde etkin olabilecek yeni bir yaklaşım olarak görülmektedir [6, 12, 13]. Bu derlemede de Ca^{+2} hemeostazisindeki bozuklukların nörodejeneratif hastalıklardaki rolü ortaya konularak, Ca^{+2} kanal blokerlerinin bu nörodejeneratif hastalıklarda nasıl etkin olabileceğinin gösterilmesi hedeflenmiştir. Ca^{+2} kanal bloker özelliğindeki mevcut ilaçların nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki etkisine dair kısıtlı da olsa klinik çalışmalar sürdürülmesine rağmen bu çalışmalarda kullanılan etken maddelerin hiçbiri biyolojik kaynaklı değildir. Hatta doğal bileşiklerin Ca^{+2} kanal bloker etkinliği çoğunlukla nörodejeneratif hastalıklardan farklı alanlarda araştırılmıştır. Bu nedenle bu derlemede nörodejeneratif hastalıklarda Ca^{+2} kanal blokeri olarak ilaç adayı olabilecek doğal bileşiklere ve bu bileşiklerin Ca^{+2} hemeostazisi dışındaki nörodejeneratif yollar üzerindeki etkisine yer verilmiştir. Dolayısıyla bu makale, hem nörodejeneratif hastalıklarda etkili olabilecek yeni doğal bileşiklerin belirlenmesi açısından hem de bu hastalıklara yönelik çok yönlü ilaç seçim stratejileri açısından önemli olup, Ca^{+2} kanal bloker özelliğindeki yeni ve daha etkin ilaç adaylarının ortaya çıkmasına katkıda bulunabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ca^{+2} Homeostazisindeki Bozulmanın Neden Olduğu Başlıca Hastalıklar

Ca^{+2} homeostazisindeki bozulmalar, sayısız kronik ve patolojik koşulun oluşmasına ve ilerlemesine neden olmaktadır. Ca^{+2} homeostazisindeki bozulmaların Timothy ve Brugada sendromları başta olmak üzere [14] olumsuz kardiyovasküler ve gastrointestinal etkilere sebep olduğuna ve böbrek taş oluşum riskini arttırdığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır [15]. Ca^{+2} hemeostazisindeki bozulmalar çeçe sineği ile bulaşan Trypanosoma parazitlerinin neden olduğu uyku hastalığında da görülmektedir [16]. Ayrıca, Ca^{+2} homeostazisindeki bozulmaların bazı metabolik hastalıklara ve immün bozukluklara da neden olduğu düşünülmektedir [17]. Aynı zamanda pek çok kanserin yapısında ve ilerlemesinde [18], akut pankreatit, kontraktür [19, 20] ve patolojik ağrı formlarının [21] oluşumunda da rol aldığı bilinmektedir.

2.2. Ca^{+2} Homeostazisinin Bozulması

Ca^{+2} , iskelet mineralizasyonu, kas kasılması, sinir impuls iletimi, kan pıhtılaşması ve hormon salgısı gibi birçok hücresel fizyolojik süreci kontrol eden [22], ancak toksik hale de gelebilen, hücre

yaşlanmasına ve ölümüne neden olabilen bir hücre içi habercidir [23]. Ca^{+2} homeostazisi, enerji bağımlı pompalar, plazma membranlarında ve organellerde bulunan reseptör ve kanallar ile Ca^{+2} bağlayıcı proteinler arasındaki etkileşim sayesinde korunmaktadır [19]. Fakat kalıtsal bozukluklara ve mutasyona uğramış genler tarafından kodlanan sorunlu kanalların, Ca^{+2} homeostazisini bozduğu bilinmektedir [23–26]. Bunun dışında bazı toksinler [19] ve dolayısıyla oluşan oksidatif stres ve reaktif oksijen türleri (ROS)'nin üretimi hücre dışı ortamından, endoplazmik retikulum (ER) veya sarkoplazmik retikulumdan hücre sitoplazmasına Ca^{+2} akışına neden olmaktadır [27]. Hücre içindeki Ca^{+2} iyon konsantrasyonundaki aşırı artış solunum zincirini geriye dönüşümsüz olarak bloke etmekte, önce mitokondriyal fosfolipazları, ardından sitoplazmik fosfolipazları, proteazları ve endonükleazları aktifleştirerek, sinyal iletim yollarını modülasyonuna neden olmakta ve tüm bu sebeplerden dolayı hücre ölümüne yol açabilmektedir [27, 28].

2.3. Ca^{+2} Homeostazisindeki Bozulmalara Bağlı Nöral Hasar Oluşumu

Ca^{+2} , merkezi sinir sistemindeki sayısız elektrokimyasal sinyalleşme kaskadlarında, hücre içi haberci olarak rol oynamaktadır [29]. Bu yüzden hücre içi Ca^{+2} sinyalini düzenleyen mekanizmaların sürekli bozulması, nöronların işleyişindeki olumsuz değişikliklere neden olmaktadır [30]. Öyle ki, son yıllarda nörodejeneratif hastalıklardaki ilerleme, Ca^{+2} homeostazisinin kanal alt birimlerinin (*Çizelge 1*) bozulması ile ilişkilendirilmektedir [29–33]. Hatta Steinlein ve arkadaşları (2014) tarafından yayınlanan makalede Ca^{+2} homeostazisinin bozulmasının nörolojik rahatsızlıkların birincil nedeni olabileceğini gösteren çok sayıda örneğe yer verilmiştir [26]. Ca^{+2} homeostazisinin bozulması ile ilişkili olduğu düşünülen nörodejeneratif hastalıklardan biri de AH'dir. ROS kaynaklı oksidatif stresin, Ca^{+2} salınımının ve mitokondriyal membran geçirgenliğini artırarak, mitokondri kaynaklı apoptoza olanak sağladığı ve kaspazları aktive ederek, nöral apoptoza neden olduğu da düşünülmektedir [34]. Ayrıca, hücre sitoplazmasındaki aşırı Ca^{+2} , tau proteinin hiperfosforilasyonuna neden olabilen GSK3β'nin protein fosfataz'ın aktivasyonu ve Akt aracılı mitokondriyal yollar ile defosforile edilmesine ve nörofibril yumak oluşumuna neden olmaktadır [35, 36]. AH'nin patofizyolojik göstergelerinden biri olan, ER ve plazma zarında gerçekleşen amilod beta ($A\beta$) oluşumu ise, var olan Ca^{+2} kanallarının aktivitesinin modülasyonuna [32] ve yeni Ca^{+2} geçirgen kanalların oluşumuna neden olmaktadır. Oluşan $A\beta$ 'nin Fe^{+2} ve Cu^{+2} ile etkileşime girerek lipid peroksidasyonuna yol açtığı ve lipid peroksidasyonu sonucu oluşan 4-hidroksinonenal'in kovalent modifikasyonlar ile Ca^{+2} kanallarını bozabildiği de bilinmektedir [37]. Ayrıca, ER'de bulunan presenilin proteinleri de Ca^{+2} 'yi hücre sitoplazmasına sızdırabilmekte veya etkinliklerini arttırmak için farklı Ca^{+2} reseptörleri ile etkileşime girebilmektedir [31]. Ca^{+2} homeostazisindeki değişiklik, başka bir nörodejeneratif bozukluk olan PH ile de bağlantılıdır. PH'nin patolojik mekanizmasında rol alan birçok gen ve proteinin Ca^{+2} homeostazisi ile de ilişkili olduğu bilinmektedir [38]. Ca^{+2} homeostazisindeki bozulmalar PH oluşumunu ve ilerlemesini tetikleyebilir. Diğer bir yandan dopamin tükenmesi ile gözlenen striatal nöronlarda omurga kaybının, azalmış striatal dopaminerjiklerinin neden olduğunun bazı L tipi Ca^{+2} kanallarının disinhibisyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [39]. ALS'de de aktif mikroglialar tarafından indüklenen inflamatuvar hasarın, membranlarda Ca^{+2} geçirgen kanalların oluşumuna yol açtığı bilinmektedir [32]. Epilepside ise Ca^{+2} homeostazisindeki bozuklukların çeşitli yollar ile astrosit indüksiyonu sonucu nöbet oluşumu ve doku transglutaminaz aracılı hücre ölümüne neden olabileceği düşünülmektedir [14].

Çizelge 1. Voltaj-bağımlı Ca^{+2} kanal tipleri ve ilişkili olduğu nörodejeneratif hastalıklar [40]

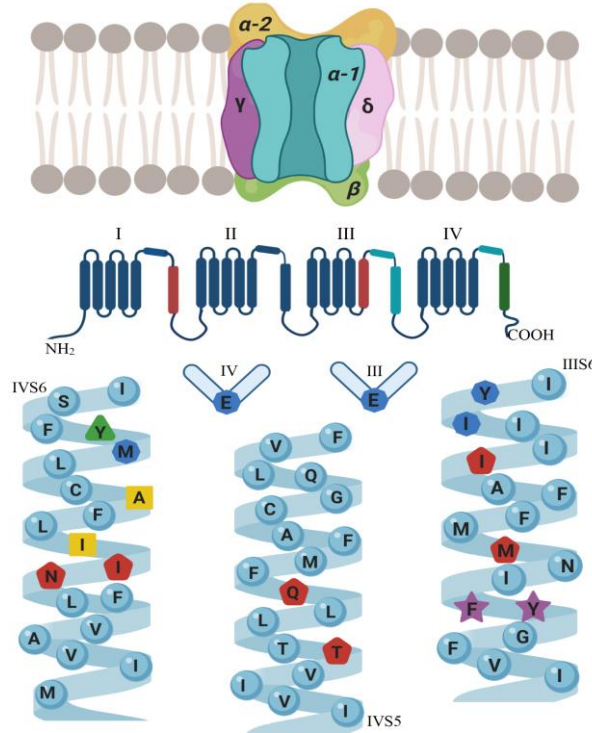
	Kanal Tipleri	Görevi	İlişkilendirildiği Nörodejeneratif Hastalıklar
Yüksek Voltaj ile Aktive Olan Kanallar	L-Type	Elektrik Sinyallerinin Aktarımı ve Uyarım	AH, PD, HD, ALS
	N-Type	Transmitter ve Hormon Salınımı.	AH, ALS
	P/Q-Type	Transmitter ve Hormon Salınımı.	AH, ALS
Düşük Voltaj ile Aktive Olan Kanallar	T-Type	Pacemaker Aktivite	AH, PD, ALS

2.4. Ca²⁺ Homeostazisini Hedef Alan Mevcut İlaçlar

Ca²⁺ homeostazisinin korunması özellikle nörodejeneratif hastalıklar için çok önemlidir. Ca²⁺ kanal blokerlerinin, plazma membranından aşırı kalsiyum akışını tamponlayarak bazı hasarların oluşumunu önleyebileceği bildirilmiştir [41]. Ca²⁺ kanal blokerleri, öncelikle hipertansiyon, anjina pektoris ve aritmiler gibi kardiyovasküler bozuklukların tedavisi için kullanılan bir grup ilaçtır. Günümüzde klinik kullanım için onay almış Ca²⁺ kanal blokerleri farklı kimyasal yapılara sahiptir. Voltaj-bağımlı Ca²⁺ kanallarını hedef alan bu ilaçlar kimyasal yapılarındaki farklılıklar açısından başlıca nifedipin, nimoldipin, nikardipin gibi dihidropiridinler; diltiazem gibi benzotiyazepinler; verapamil gibi fenilakilaminler olmak üzere üç alt grupta değerlendirilmektedirler [33].

2.4.1. Ca²⁺ kanal blokerlerinin etki mekanizması

Voltaj-bağımlı Ca²⁺ kanalları, açıldığında Ca²⁺'nin geçebileceği transmembran yapıdaki iletken $\alpha 1$ alt birimi ve $\alpha 1$ alt birimin düzenlenmesinde rol alan yardımcı alt birimlerden (β , γ , $\alpha 2$ ve δ) oluşmaktadır. $\alpha 1$ her biri altı transmembran segmenti (S1-S6) ve bir gözenek bölgesi (S5-S6 segmentleri arasında) içeren dört homolog alana (I-IV) sahiptir. Ca²⁺ kanal blokerlerinin her üçü de $\alpha 1$ alt birimini hedef almasına rağmen, bağlandıkları bölgeler ve amino asitler açısından bazı farklılıklar göstermektedir. Şekil 1'de de gösterildiği gibi dihidropiridinler (beşgen), tercihen açık durumundaki kanalların bitişik S6 ve S5 segmentlerindeki amino asitler tarafından oluşturulmuş bir bölgeye bağlanmaktadır. Fenilakilaminler (yıldız), $\alpha 1$ alt biriminin III ve IV alanlarında S6 segmentlerindeki amino asitlere bağlanmaktadır ve açık durumundaki kanalları tercih etmektedir. Benzotiyazepinler ise IIIS6 ve IVS6 segmentlerinde bulunan amino asitler ile etkileşime girmektedir (yalnızca benzotiyazepinlerin bağlandığı bir alan bulunmamaktadır). Bu $\alpha 1$ amino asitlerden bazılarında ise birden çok Ca²⁺ kanal blokerleri bağlanabilir fakat bunlar birbiri ile yarışmazlar (kare, sekizgen ve üçgen) [42, 43].



Şekil 1. Ca²⁺ kanallarının yapısı ve blokerlerle etkileşime giren amino asitleri. Beşgen dihidropiridinlerin, yıldız ise fenilakilaminlerin bağlanma alanını temsil etmektedir. Kare ile gösterilen bölgeler fenilakilaminler ve benzotiyazepinler için, sekizgen ile gösterilen dihidropiridinler ve fenilakilaminler için, üçgen ile gösterilen ise her üçü içinde bağlanma bölgesidir [41 ve 42'den uyarlanmıştır]

Bu etki mekanizmaları sayesinde Ca^{+2} kanal blokerleri, vasküler düz kas ve kalp kası hücrelerine Ca^{+2} 'nin akışını engellediği için ağırlıklı olarak hipertansiyon ve diğer majör kardiyovasküler rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır [44, 45]. Bunun yanı sıra, mast hücre aktivasyonu ile ilgili süreçlerdeki antitrombositler ve immünomodülatör etkileri sayesinde Raynaud fenomeni, pernio ve kronik anal fissurların tedavileri için de reçete edilmektedir [46, 47]. Ayrıca, Ca^{+2} kanal blokerlerinin fibronektin, proteoglikan gibi ekstraselüler matriks proteinlerinin sentezini baskılayabildiği, vasküler düz kas hücreleri ve fibroblastlarda büyüme ve proliferasyonu inhibe edebildikleri de bilinmektedir. Bu sebepten Ca^{+2} kanal blokerlerinin yaralanma sonrası veya bazen kendiliğinden oluşan kontrolsüz fibröz doku proliferasyonu ile meydana gelen keloid ve hipertrofik izlerin tedavisinde de yararlı olabileceği düşünülmektedir [47].

2.4.2. Nörodejeneratif hastalıklarda Ca^{+2} homeostazisini hedef alan ilaçlar

Nörodejenerasyondaki Ca^{+2} homeostazisi bozuklukları yıllardır gözlemlenmiş olmasına rağmen, bunlara yönelik terapötik yaklaşımlar oldukça yeni bir konudur [33]. Ca^{+2} kanal blokerleri özelliğindeki aritmi, hipertansiyon veya anjina ilaçlarının aynı zamanda nöronal koruyucu etki sergilediğinin keşfedilmesi ile birlikte, Ca^{+2} kanal blokerleri nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde yeni bir yaklaşım olarak görülmeye başlanmıştır [6, 12]. Hatta göğüs kanserinin tedavisinde kullanılan Tamoksifenin de Ca^{+2} kanal blokerleri özelliğinden dolayı nörodejeneratif hastalıklarda kullanılabileceği düşünülmüştür [6]. AH tedavisinde FDA tarafından onaylanmış, klinik olarak kullanılan iki ilaç ile hücre içerisine Ca^{+2} iyonlarının uzun süreli akışını engellemektedir. Bu ilaçlardan biri olan Memantin, Mg^{+2} iyonlarından daha yüksek afinite ile NMDA reseptörlerine bağlanarak, nöronal toksisiteye yol açan Ca^{+2} iyonlarının uzun süreli akışını engellemektedir [48]. Dantrolen ise ER üzerindeki Ryanodine reseptörleri için antagonist bir rol üstlenerek ER'den sitoplazmaya Ca^{+2} salınımını engellemektedir [49]. Zaman içerisinde yapılan çalışmalar ile nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılan AChE inhibitörlerinin ve dopamin antagonistlerinin de Ca^{+2} homeostazisinin modülasyonuna yönelik etkilere sahip olduğu keşfedilmiştir [33, 48–52]. Fakat bu ilaçların uzun vadede güvenliği ve etkinliğine dair var olan çalışmalar henüz yeterli değildir [53] ve birçok yan etkilerine rağmen yalnızca semptomların hafifletilmesini sağlamak amacı ile palyatif tedavi olarak uygulanmaktadırlar [8]. Dünyada yaşlı nüfus popülasyonunun gittikçe artması ile birlikte, prevalansı yükselecek olan nörodejeneratif hastalıklar için bahsedilen sebeplerden dolayı yetersiz kalan mevcut ilaçlardan başka yeni tedavi edici yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sebepten dolayı nörodejeneratif hastalıklara yönelik yeni ilaç arayışları devam etmektedir ve Ca^{+2} kanal blokerleri de bu kapsamda kısıtlı da olsa araştırılmaktadır. Haziran 2020 itibarıyla, "<https://clinicaltrials.gov/>" adresinden Ca^{+2} kanal blokerlerinin nörodejeneratif hastalıklardaki (AH, PH ve ALS) etkinliğini değerlendirmeye yönelik 6'sı sonuçlanmış (Çizelge 2) ve 10'u devam etmekte olan 16 çalışmaya ulaşılabilmektedir. Bu derlemede de bu konuya dikkat çekilerek, özellikle nörodejeneratif hastalıklarda Ca^{+2} kanal blokeri olarak etki gösterebilecek yeni ilaç etken maddelerinin araştırılmasının önemi vurgulanmaya çalışılmıştır. Bu çalışmalardaki kaydedilmiş en ileri başarı, yüksek tansiyon ve kalp yetmezliğini tedavi etmek için kullanılan, Karvedilol'un AH tedavisi için Faz 4 aşamasında klinik olarak test edilmesidir. Fakat elde edilen sonuçlar Karvedilol verilen grubun beyin omurilik sıvısı içerisinde plasebo grubundan daha yüksek konsantrasyonda $A\beta_{42}$ bulunduğunu göstermektedir [54].

Çizelge 2. Klinik olarak farklı faz çalışmalarındaki Ca^{+2} kanal blokeri olabilme potansiyeline sahip ilaçlar ve bu ilaçlar ile tedavisi hedeflenen nörodejeneratif hastalıklar [55]

Hastalık	İlacın Adı	Faz aşaması	NCT Numarası
Alzheimer Hastalığı	Nilvadipine	Faz 3	NCT02017340
	Carvedilol	Faz 4	NCT01354444
	SAM-531	Faz 1	NCT00745576
Parkinson Hastalığı	Isradipine	Faz 3	NCT02168842
	Isradipine CR	Faz 2	NCT00909545
	Dynacirc CR	Faz 2	NCT00753636

2.5. Ca^{+2} Homeostazisini Hedef Alan Biyolojik Etken Maddeler

2.5.1. Ca^{+2} kanal blokeri venomlar

Ca^{+2} homeostazisi üzerinde etki gösteren biyolojik maddelerden biri venom olarak adlandırılan hayvansal zehirlerdir. İnorganik tuzlar, organik moleküller, proteinler ve peptitlerden oluşan venomlar, aslında onları sentezleyebilen canlılara avlanma, savunma veya rakip caydırıcılığı gibi ekolojik avantajlar sağlamaktadır [56]. Venomlar tarafından sağlanan bu avantajlar nöronal sinyalleşme ve kas kasılmalarında önemli bir yere sahip olan Ca^{+2} , Na^{+} ve K^{+} gibi iyon kanallarının modülasyonu sayesinde gerçekleştirilmektedirler [57]. Venomların iyon kanalları üzerindeki bu etkisinin yüzyıllardır diüretik, anestezi, anti-alerjik ve anti-kanser gibi tıbbi faydalar sağladığı da bilinmektedir [57]. Günümüzde ise hipertansiyon, tip 2 diyabet, akut koroner sendromlar, kronik ağrılar, pıhtılaşma sorunları ve perioperatif kanamalar için FDA tarafından onaylanan ilaçların bazıları venom kökenlidir. Bu ilaçlardan biri olan Zikonotid, koni salyangozlarından elde edilen ω -conotoxin MVIIA'nın sentetik bir versiyonudur [56]. Zikonotid, N-tipi Ca^{+2} kanalındaki $\alpha 1$ alt biriminin II ve III alanları ile etkileşime girmektedir. Bu alanlardaki S5 ve S6 segmentlerine bağlanarak, segmentler arasındaki gözenğin tıkanmasını sağlamakta ve bu sayede Ca^{+2} akımını engellemektedir [58, 59]. Bu N-tipi Ca^{+2} kanal blokeri özelliği sayesinde kanser, AIDS ve nöropatilerle ilişkili şiddetli kronik ağrının tedavisinde kullanılmaktadır [56, 58]. Ayrıca, hücre kültür teknikleri ve deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda ω -conotoxin MVIIA'nın nörodejeneratif hastalıklarda da etkili olabileceği savunulmuştur [60–64]. Fakat şimdiye kadar hem Zikonotid'in kronik ağrı tedavisi dışında klinik olarak kullanımı söz konusu olmamıştır, hem de N-tipi Ca^{+2} kanal blokeri (Zikonotid) dışındaki herhangi bir kanal tipini bloke eden peptid toksinleri geliştirilmemiştir [65]. Tüm bunlar ile birlikte, pek çok venomunun da çeşitli Ca^{+2} kanal tipleri üzerinde bloker aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir [58]. Bu bileşiklerden bazıları ve etkinlikleri Çizelge 3'te özetlenmiştir.

Çizelge 3. Ca^{+2} kanal blokeri bazı venomlar ve bu venomların etki ettiği Ca^{+2} kanal alt birimleri

Kanal Tipi	Bileşiğin adı	Organizma	Kaynaklar
L-tipi	Calcicludine	<i>Dendroaspis angusticeps</i>	[66]
	ω -PnTx3-3	<i>Phonoetrica nigriventer</i>	[67]
P/Q-tipi	ω -conotoxin CVIB	<i>Conus catus</i>	[68]
	ω -agatoxin-IIIa	<i>Agelenopsis aperta</i>	[69]
N-tipi	DW13.3	<i>Filistata hibernalis</i>	[70]
	Phonetoxin IIA	<i>Phonoetrica nigriventer</i>	[71]
T-tipi	Protoxin I ve II	<i>Thrixopelma pruriens</i>	[72]
	SO-3	<i>Conus striatus</i>	[73]

2.5.2. Ca^{+2} kanal blokeri bitkisel bileşikler

Bitkisel bileşiklerin de, sorunlu kanalları hedef alarak, Ca^{+2} homeostazisini sağlayamaya yönelik düzenleyici etkileri sayesinde farmakolojik ve terapötik potansiyele sahip olduğu bilinmektedir [74]. Bu bitkisel bileşik grupları başlıca alkaloidler, fenolikler, ginsenositler ve bitki ekstraktlarından oluşmaktadır.

Alkaloidler, karbon (C), hidrojen (H) ve oksijene (O) ilaveten yapısında en az bir azot atomu bulunduran bitkisel kaynaklı sekonder metabolitlerdir [1]. Alkaloidler de tıpkı venomlar gibi, bitkileri dış etkenlere (herbivorlar ve patojenler gibi) karşı korumada rol alan bileşiklerdir ve tıbbi amaç ile de kullanılmaktadırlar [1, 75]. Bu amaçlardan biri de içerdikleri azot atomu sayesinde L, P/Q, N ve T gibi elektrofizyolojik özelliklere sahip Ca^{+2} kanallarının ve dolayısıyla birçok fizyolojik sürecin düzenlenmesidir (Çizelge 4) [74]. Bunun en iyi örneklerinden biri β -karbolin ($C_{11}H_8N_2$) yapısına sahip harman ve harmalinin L- ve N-tipi Ca^{+2} kanallarının $\alpha 1$ alt birimindeki dihidropiridin bağlanma bölgesi ile etkileşime girmesidir [76]. Bir diğeri ise, hücre içi aşırı Ca^{+2} birikimi ile karakterize edilen aritmiye karşı kullanılan birçok ilaçta bulunan kinolin (C_9H_7N) yapısıdır [77] (Çizelgedeki allokriptopin, berberin ve tetrandrin kinolin yapısına sahip olan izokinolin grubu alkaloidlerdir). Alkaloidlerin Ca^{+2}

homeostazisini sağlayamaya yönelik bu bloker etkileri kanser, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların [1, 78, 79] yanı sıra nöronal açıdan da ele alınmış olup, bu alkaloidlere *Çizelge 4*'de yer verilmiştir. Bu alkaloidlerden mitragynin içerdiği indol yapısı (C_8H_7N) sayesinde nöroblastoma hücrelerinin L-tipi Ca^{+2} kanallarının yanı sıra T- tipi Ca^{+2} kanallarını bloke ettiği bilinmektedir [80]. β -karbolin yapılı harman ve harmalinin dorsal ganglionlar ile gerçekleştirilen çalışmada ise L-ve N-tipi Ca^{+2} kanallarının aktivitesini azalttığı ortaya konulmuştur. Berberin ve Daurisolin'in ise P/Q-tipi Ca^{+2} kanal blokerleri aktivitesi ile nöromusküler kavşağı inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Ayrıca çizelgede tetrandrinin yalnızca fare nöronal kültürleri ile yapılan çalışmadaki T-tipi Ca^{+2} kanalları blokeri aktivitesine yer verilmiştir. Fakat tetrandrinin seçici bir kanal blokeri değildir; farklı nöronal kültür çalışmalarında L- ve P/Q-tipi Ca^{+2} kanal bloker aktivitesi de gösterdiği raporlanmıştır [74, 81]. Ayrıca bu alkaloidler Ca^{+2} homeostazisi dışında bellek ve motor koordinasyonunu destekleyici, plak ve protein agregasyonunu önleyici, antioksidan, antiapoptotik, antienflamatuar, anti-AChE ve BuChE gibi aktivitelere de sahiptir [82–85].

Fenolikler ise, temel olarak C, H ve O atomlarında oluşan 8.000'den fazla üyesi bulunan bir başka bitkisel sekonder metabolitlerdir. Terapötik etkileri nedeniyle kanser, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklarda tıbbi amaçlar ile kullanılmaktadırlar [86]. En az bir aromatik halka ve hidroksil gruptan oluşan fenoliklerin Ca^{+2} 'nin de içerisinde bulunduğu kardiyak iyon kanallarını etkileyerek, kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etki sağladığı bilinmektedir [87]. Kanalların modülasyonunun neden olan etkileşim ve bu etkileşimde önemli olan kimyasal gruplara dair bir çalışma olmaması ile birlikte, bu fenoliklerin nöronal modellerdeki Ca^{+2} kanallarını da bloke edebileceği birkaç çalışma ile de olsa gösterilmiştir. *Çizelge 4*'deki ekinakositin ve mirisetinin bunlardan biridir; bu fenoliklerin P/Q- ve N-tipi Ca^{+2} kanallarını bloklayarak sinir terminallerinden glutamat salınımını inhibe ettiği ve bu sayede Alzheimer ve parkinson gibi hastalıklara karşı koruyucu etki gösterebileceği ortaya konulmuştur [88, 89]. Ayrıca ekinakositin ve mirisetin, Ca^{+2} homeostazisi dışındaki nörodejenerasyon süreçlerinde, plak agregasyonunun, oksidatif stresin ve apoptozun baskılanmasını, bu karşın antioksidan aktivite ve mitokondriyal membran potansiyelinin artmasını sağlamaktadır [90–93].

Ginsengin bitkisinin temel bileşenleri olan ginsenositler, saponin bileşikler grubuna ait olan triterpenlerdir ve çoğunlukla C-3, C-6 veya C-20 pozisyonunda şeker motifleri taşıyan 4 halkalı hidrofobik steroid benzeri yapıya sahiptirler. Bu pozisyonlardaki şeker motiflerine göre de isimlendirilmektedirler (Rb1, Rf v.b.) [94–96] ve eski zamanlardan beri antioksidan, antimikrobiyal, antienflamatuar ve antitümör gibi bazı biyolojik aktiviteleri nedeniyle kullanılmaktadırlar [97]. Bunların haricinde Ca^{+2} kanal bloker aktivitesi de göstermektedirler (*Çizelge 4*). Hipokampal nöron kültürleri ile gerçekleştirilen bir çalışmada [98] Rb1 ginsenositinin Ca^{+2} kanalının biyofiziksel doğasını değiştirerek, inhibe edebileceği gösterilmiştir. Rf'nin endojen opioid peptitleri (şiddetli ağrılar için kullanılan bir ilaç) ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise [99], hem peptit yapısında olmamasında rağmen iyi bir opioidin mimiği, hem de P/Q-tipi Ca^{+2} kanal blokeri olduğu, bu sayede nöronal sekresyon üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur. Diğer yandan Xenopus oositleri ile yapılan, ginsenositlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada Rg₃ ve Rh₂'nin çok güçlü bir şekilde Ca^{+2} kanal alt birimlerinin gen ifadelerini baskıladığı gözlemlenmiştir [100]. Tüm bunların yanı sıra, ginsenositler antioksidan, antiapoptotik, anti-AChE ve nörotrofik etkileri sayesinde de nöral koruyucu aktivite sergilemektedirler [101, 102].

Bitkisel ekstrakt ise, tanenler, alkaloidler, karbonhidratlar, terpenoidler, steroidler ve fenolikler gibi biyoaktif bileşiklerin hepsini içermektedirler ve bu zengin fitokimyasal içerikleri nedeniyle nörodejeneratif hastalıkların tedavisine yönelik yaklaşımlarda yüzyıllardır kullanılmaktadırlar [103]. Fakat Ca^{+2} kanalları üzerindeki aktivitelerine dair oldukça az çalışma mevcuttur. Bu çalışmalara *Çizelge 4*'de yer verilmiş olup, bu bitkilerden *Olea europaea*'in L-tipi Ca^{+2} kanal bloker aktivite ekstraktın ana bileşeni olan oleuropeine [104], *Valeriana jatamansi* ve *Lavandula angustifolia* ekstratlarının T, P/Q ve N tipi Ca^{+2} kanalları üzerinde etkinliği ise *Valeriana jatamansi* için ana bileşeni olan valepotriatları, *Lavandula angustifolia* için ise lavanta yağına atfedilmiştir [105, 106].

Çizelge 4. Ca^{+2} kanal blokleri bazı bitkisel bileşikler ve bu bileşiklerin etkin olduğu Ca^{+2} kanal alt birimleri

Kanal Tipi	Bileşiğin Adı	Kullanan Model	Kaynaklar
L-tipi	Alkaloidler	Mitragynin	N1E-115 hücre hattı [80]
		Harman	Rat dorsal kök gangliyonu
		Harmalin	Endotel hücreleri [74, 76]
		Allokriptopin	Fare ventriküler miyositleri Tavşan kalbi [76, 107]
	Fenolikler	Berberin	Rat oartik halkaları [108]
		Kurkumin	Rat oartik halkaları [109]
		Kersetin	Rat oartik düz kası [110]
		Kafeik asit	Gine kalp preparatları [111]
	Ginsenositler	Rb1	Hipokampal nöronlar [98]
		Rd	Rat ventriküler miyositler [112]
		Re	Gine kardiyomiyositleri [113]
	Ekstratlar	<i>Olea europaea</i>	Wistar ratları [104]
		<i>Averrhoa carambola</i>	GH ₃ hücre hattı [114]
	P/Q tipi	Alkaloidler	Berberin
Daurisolin			Purkinje Hücreleri [116]
Fenolikler		Ekinekosid	<i>Sprague-Dawley fareleri</i> [88]
		Mirisetin	<i>Sprague-Dawley fareleri</i> [89]
Ginsenositler		Rf	Rat duyu nöronlarında [99]
		Rg ₃	Xenopus oositleri [100]
		Rh ₂	Xenopus oositleri [100]
Ekstratlar		<i>Lavandula angustifolia</i>	NMRI fareleri [105]
		<i>Valeriana jatamansi</i>	HEK 293T hücre hattı Xenopus oositleri [106]
N-tipi		Alkaloidler	Tetrandrin
	Kannabinoid		NG108-15 hücre hattı [118]
	Fenolikler	Ekinekosid	<i>Sprague-Dawley fareleri</i> [88]
		Mirisetin	<i>Sprague-Dawley fareleri</i> [89]
	Ginsenositler	Rh ₂	Xenopus oositleri [100]
		Rg ₃	Xenopus oositleri [100]
	Ekstratlar	<i>Valeriana jatamansi</i>	HEK 293T hücre hattı Xenopus oositleri [106]
		<i>Lavandula angustifolia</i>	NMRI fareleri [105]
T-tipi	Alkaloidler	Mitragynin	N1E-115 hücre hattı [80]
		Tetrandrin	Fetal fare nöronal kültürü [81]
	Fenolikler	Kersetin	GH ₄ C ₁ hücre hattı [119]
		Resveratrol	Pankreas β hücreleri [120]
	Ginsenositler	Rh ₂	Xenopus oositleri [100]
		Rg ₃	Xenopus oositleri [100]
	Ekstratlar	<i>Lavandula stoechas</i>	HEK 293T hücre hattı [105]
		<i>Valeriana jatamansi</i>	HEK 293T hücre hattı Xenopus oositleri [106]

3. TARTIŞMA

Birçok nörodejeneratif hastalıkta hücre ölümüne yol açan ve terapötik olarak hedef alınan mekanizmalar oksidatif stres, plak veya protein agregasyonu ve nöroinflamasyondan oluşmaktadır. Son yıllarda nörodejeneratif hastalıkların oluşumunda ve ilerlemesinde Ca^{+2} homeostazisindeki bozulmaların da rolü

olduğu tespit edilmiştir [29–33]. Ca^{+2} homeostazisindeki bozukluklar birçok doku ve hastalık patolojisinde olduğu gibi nörodejeneratif hastalılarda da ROS üretimi, oksidatif stres, enerji kaybı, mitokondriyal disfonksiyon ve apoptotik yolların aktivasyonu başta olmak üzere bazı yapısal ve moleküler değişiklikleri meydana getirerek, nöral hasar ve ölüme neden olmaktadır. Bu sebepten dolayı hücre içi Ca^{+2} akışından sorumlu olan kanalların modülasyonu ile Ca^{+2} homeostazisinin sağlanması oldukça önemlidir. Nitekim Ca^{+2} kanal bloker aktivitesine sahip bazı hipertansiyon ve kardiyovasküler ilaçların nöral koruyucu etkilerinin fark edilmesi de, Ca^{+2} kanal blokerleri ile bozulan hücre içi Ca^{+2} homeostazisinin dengelenebileceğini fikrini desteklemektedir [6, 12]. Ca^{+2} kanal blokerleri, kanallar aracılı Ca^{+2} akışını kontrol etmenin yanı sıra, antioksidan, anti-enflamatuar, antiapoptotik ve antitrombosit aktivite gibi ikincil rollere de sahiptirler. Çok yönlü bu etkileri sayesinde nörodejeneratif hastalıkların hem erken, hem de geç safhalarında terapötik etki gösterebilirler [121]. Ayrıca, KV, BK_{Ca} , IK_{Ca} , ve SK_{Ca} gibi potasyum ve Na^+ 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6 ve 1.7 gibi sodyum kanalları Ca^{+2} 'ye karşı oldukça duyarlıdır ve Ca^{+2} homeostazisindeki değişiklikler bu kanallar ile ilişkili geri bildirim mekanizmalarını da etkilemektedir. Dolayısıyla Ca^{+2} kanal blokerleri ile Ca^{+2} homeostazisinin sağlanması diğer iyon kanallarının homeostazisi için de önemlidir [26, 122].

Ca^{+2} homeostazisinin sağlanması amacıyla kullanılan ilaçlardan biri olan dantrolenin merkezi sinir sistemini etkileyen baş dönmesi, sersemlik ve uyuşukluk gibi yan etkilere, NMDA antagonistlerinin ise ciddi psikotomimetik sorunlara neden olduğu bilinmektedir [123–125]. Ca^{+2} homeostazisine yönelik mevcut yaklaşımların eksik veya yeteri kadar güvenilir bulunmaması nedeniyle, yeni Ca^{+2} kanal bloker arayışları da sürmektedir. Diğer yandan, venomlar ve bitkisel bileşikler gibi biyolojik yapıların farmakolojik ve terapötik açıdan Ca^{+2} kanal blokeri olma potansiyeli taşıdığı bilinmektedir. Venomlar zengin peptid ve organik içerikleri sayesinde Ca^{+2} 'de dahil olmak üzere tüm iyonik kanalları modüle edebilmektedirler. Fakat venomların intravenöz veya intratekal yollardan verilmesi gerekmektedir. Biyo-yararlanımlarının çok düşük olması ve kan-beyin bariyerini geçememeleri sebebiyle nörodejeneratif hastalıklar için intravenöz olarak uygulanması uygun değildir. FDA tarafından onaylanan Zikonotid'in de uygulanma şekli olan intratekal yol ile verilmeleri durumunda ise kanalları bölgesel seçicilik göstermeksizin, geri döndürülemez şekilde bloke edebileceği için güçlü yan etkilere neden olabilmektedirler [58, 126–128]. Bu sebepten venomlar nörodejeneratif hastalıklardaki Ca^{+2} homeostazisinin sağlanmasında rol alamamaktadırlar, ancak farmakofor çalışmalar ile seçici ve daha uygun peptid analoglarının geliştirilmesine ilham olmaktadır [56, 129–131]. Bitkisel bileşiklerin Ca^{+2} homeostazisi üzerindeki potansiyellerinin keşfedilmesine yönelik çalışmalar ise Tablo 4'te de görülebileceği üzere çoğunlukla nörodejeneratif hastalıklardan farklı alanlarda sürdürülmüştür. Bu bitkisel bileşiklerden alkaloidler, yapılarındaki azotlu heterosiklik halkalar sayesinde nöronal Ca^{+2} kanallarının geçiş poru, aynı zamanda da ikincil haberciler, ilaçlar ve toksinler için hedef bölgesi olan $\alpha 1$ alt birimindeki bağlanma bölgeleri ile etkileşime girebilmektedirler. Diğer yandan fenoliklerin ve ginsenositlerin de nöronal Ca^{+2} kanallarının $\alpha 1$ alt birimi ile etkileşime girdiği bilinmektedir fakat bu durum yapısal özellikleri ile ilişkilendirilmemiştir. Ginsenositlerin $Na^+/K^+-ATPase$ 'in $\alpha 1$ alt birimini ile etkileşiminin modellendiği bir çalışmada kanal bloker aktivite, yapılarındaki şeker motiflerine atfedilmiştir. Aslında voltaj-bağımlı iyon kanal ailesinin üyeleri (Na^+ , Ca^{+2} ve K^+) arasında güçlü sekans benzerlikler bulunmaktadır [132], özellikle de Ca^{+2} kanal alt birimleri ile Na^+ kanal alt birimleri arasındaki yüksek amino asit dizi benzerliği biyokimyasal özellikler bakımından da oldukça yakın olmalarını sağlamaktadır [133]. Bu sebepten şeker motiflerinin Ca^{+2} kanallarına bağlanmada da rol aldığını düşünmekteyiz. *Xenopus* oositleri ile yapılan karşılaştırmalı ginsenosit çalışmasında Rg_3 'ün tüm Ca^{+2} kanal alt birimleri için, Rh_2 'nin ise L- ve T-tipi için çok güçlü Ca^{+2} kanal blokeri oldukları ortaya konulmuştur. Yine $Na^+/K^+-ATPase$ çalışmasında Rg_3 ve Rh_2 gibi yalnızca C-3 pozisyonunda şeker motifi bulunan ginsenositlerin, C-6 ve/veya C-20 pozisyonunda şeker motifi bulunanlara göre daha iyi etkileşim gösterdiği raporlanmıştır [134]. Rg_3 'ün daha geniş Ca^{+2} kanal altbirimlerini etkilemesi ise C-3 konumunda Rh_2 'nin aksine iki glikoz bulundurması ile ilişkilendirilmiştir [100]. Bitkisel ekstraktlar ise tüm bu fitokimyasallar açısından oldukça zengin bir kaynaktır. Fakat farklı kanal alt birimleri üzerinde etkisi olduğu bilinen bileşikler içermelerine rağmen, bitkisel ekstraktların tüm Ca^{+2} kanal alt birimlerinde etkin olmadığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, kanal bloker aktiviteleri ekstraktlarındaki ana bileşiklere atfedilmiştir. Bu durumun çalışmaların oldukça kısıtlı oluşundan kaynaklanabileceği gibi fitokimyasalların birbirine karşı antagonistik etki de yapabileceğini düşünmekteyiz.

Diğer bir yandan tüm bu biyojik bileşiklerin kanal tipleri üzerindeki seçiciliği iki durum ile ilişkilendirilebilir. İlki ginsenositlerde olduğu gibi birleşiklerin kimyasal yapısındaki çeşitlik ve farklılıklardır. İkincisi ise kanal tiplerinin depolarizasyon, iletkenlik ve inaktivasyon kinetiği gibi bazı karektristik özellikleridir. Genellikle küçük depolarizasyonlar ile uyarılabilen ve iletkenliği düşük olan kanallar oldukça farklı bir aksiyon aralığına/inaktivasyon kinetiğine sahiptir ve bu sebepten Ca^{+2} kanal blokerlerine karşı direnç göstermektedir. Depolarizasyonu -60 ile -40 mV arasında ve iletkenliği yaklaşık 8 pikosaniye olan T-tipi Ca^{+2} kanalları bunun en iyi örneğidir [40, 135]. Bunun ile birlikte T-tipi dışındaki Ca^{+2} kanalları da bu anlamda ufak farklılıklara sahiptir ve blokerlerin seçici aktiviteleri de buna dayandırılmaktadır [136]. Aslında Ca^{+2} kanalları normal nöronal süreçlerde önemli roller üstlenmektedir ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilen fonksiyonel bozukluklar tüm Ca^{+2} kanal tiplerini kapsamamaktadır (Çizelge 1) [25]. Bu açıdan kanal ailesindeki farklı alt birimler arasında seçicilik gösterebilen ajanların hedef seçiciliği sayesinde en etkili ve tolere edilebilir yaklaşımları sunacağına öngörülmektedir [137]. Ca^{+2} kanal blokerleri için bir diğer hedef seçici yaklaşım ise dihidropiridinler ve fenilakilaminler gibi yalnızca patolojik koşullar ile aşırı aktifleşmiş kanallara bağlanan durum-bağımlı (state-dependent) ajanlardır [41]. Kısacası bu iki strateji ile hem normal sinaptik ve hücrel sinyalleşme sürdürülebilir hem de patolojik Ca^{+2} kanalları bloke edilebilir.

Sonuç olarak, biyolojik bileşiklerin Ca^{+2} kanal bloker aktivitesinin ve etkinliğinin araştırılmasına yönelik yapılacak çalışmaların nörodejeneratif hastalıklar boyutunda daha çok ele alınması, bu hastalıkların tedavisine farklı bir yaklaşım getirebileceği gibi yeni ilaç adaylarının geliştirilmesini de mümkün kılacaktır. Ayrıca, bu bileşiklerin Ca^{+2} homeostazisi dışındaki terapötik olarak hedef alınan mekanizmalar üzerinde de etkili olması, nörodejeneratif hastalıkların tüm süreçlerinde etkin olabilecek çok yönlü ilaç seçim stratejilerine de katkı sağlayacaktır. Yaptığımız literatür araştırması ile Ca^{+2} homeostazisini hedef alan Ca^{+2} kanal blokerlerinin, nörodejeneratif hastalıklardaki önemi ortaya konulmuş olup, bunların nörodejeneratif hastalıklara yönelik yeni ilaçların geliştirilmesinde güncel bir konu olduğu ve bu konuda çok araştırma olmadığı gözlemlenmiştir. Derlemede bu konuya dikkat çekilerek, özellikle nörodejeneratif hastalıklarda Ca^{+2} kanal blokeri olarak etki gösterebilecek bitkisel bileşiklerin önemi ve bu bileşiklerin yeni ilaç etken maddesi olabilme potansiyelleri vurgulanmıştır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI/ÇAKIŞMASI BİLDİRİMİ

Yazarlar arasında çıkar çatışması/çakışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] Hussain, G., Rasul, A., Anwar, H., Aziz, N., Razzaq, A., Wei, W., et al. (2018). Role of plant derived alkaloids and their mechanism in neurodegenerative disorders. *International Journal of Biological Sciences*, 14(3), 341–357.
- [2] Hussain, R., Zubair, H., Pursell, S., and Shahab, M. (2018). Neurodegenerative diseases: regenerative mechanisms and novel therapeutic approaches. *Brain Sciences*, 8(9), 177–214.
- [3] Yurtkap, O. and Arslan, B. (2018). Axonal transport in neurodegenerative diseases. *The Journal of Neurobehavioral Sciences*, 5 (2), 115–123.
- [4] Finberg, J. P. M. (2010). Pharmacology of rasagiline, a new mao-b inhibitor drug for the treatment of parkinson's disease with neuroprotective potential. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 1(1), e0003.
- [5] Korabecny, J., Zemek, F., Soukup, O., Spilovska, K., Musilek, K., Jun, D., and Kuca, K. (2014). Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: current state and future perspectives. *Drug Design and Discovery in Alzheimer's Disease*. Elsevier, 3–39.
- [6] Durães, F., Pinto, M., and Sousa, E. (2018). Old drugs as new treatments for neurodegenerative diseases. *Pharmaceuticals*, 11(2), 1–21.
- [7] Girdhar, S., Girdhar, A., Verma, S. K., Lather, V., Pandita, D., Ji, H. F., et al. (2015). Plant derived alkaloids in major neurodegenerative diseases : from animal models to clinical trials. *Journal of Ayurvedic and Herbal Medicine*, 1(3), 91–100.
- [8] Selkoe, D. J. (2019). Alzheimer disease and aducanumab: adjusting our approach. *Nature Reviews Neurology*, 15(7), 365–366.
- [9] Yacoubian, T. A. (2017). Neurodegenerative disorders: Why do we need new therapies? *Drug discovery approaches for the treatment of neurodegenerative disorders*. Academic Press., 1-16.
- [10] Numakawa, T., Matsumoto, T., Numakawa, Y., Richards, M., Yamawaki, S., and Kunugi, H. (2011). Protective action of neurotrophic factors and estrogen against oxidative stress-mediated neurodegeneration.

Journal of Toxicology, 2011(405194), 12.

- [11] Zündorf, G. and Reiser, G. (2011). Calcium dysregulation and homeostasis of neural calcium in the molecular mechanisms of neurodegenerative diseases provide multiple targets for neuroprotection. *Antioxidants and Redox Signaling*, 14(7), 1275–1288.
- [12] Wu, C. L. and Wen, S. H. (2016). A 10-year follow-up study of the association between calcium channel blocker use and the risk of dementia in elderly hypertensive patients. *Medicine (United States)*, 95(32), 4593.
- [13] Schrank, S., Barrington, N., and Stutzmann, G. E. (2020). Calcium-handling defects and neurodegenerative disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 12(7), 1–25.
- [14] Heyes, S., Pratt, W. S., Rees, E., Dahimene, S., Ferron, L., Owen, M. J., et al. (2015). Genetic disruption of voltage-gated calcium channels in psychiatric and neurological disorders. *Progress in Neurobiology*, 134, 36–54.
- [15] Reid, I. R., Bristow, S. M., and Bolland, M. J. (2017). Calcium and cardiovascular disease. *Endocrinology and Metabolism*, 32(3), 339–349.
- [16] Benaim, G. and Garcia, C. R. S. (2011). Targeting calcium homeostasis as the therapy of Chagas' disease and leishmaniasis - a review. *Tropical Biomedicine*, 28(3), 471–481.
- [17] Tatar, M. and Tatar, T. (2018). Endoplazmik retikulum stresi ve ilişkili hastalıklar. *Osmangazi Journal of Medicine*, 294–303.
- [18] Verne, J. (2019). Ca²⁺ channels in cancer. *Cell Calcium*, 84, 102083.
- [19] Dong, Z., Saikumar, P., Weinberg, J. M., and Venkatachalam, M. A. (2006). Calcium in cell injury and death. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 405–434.
- [20] Gerasimenko, J. V., Peng, S., Tsugorka, T., and Gerasimenko, O. V. (2018). Ca²⁺ signalling underlying pancreatitis. *Cell Calcium*, 70, 95–101.
- [21] Oliveira, A. M. M., Bading, H., and Mauceri, D. (2014). Dysfunction of neuronal calcium signaling in aging and disease. *Cell and Tissue Research*, 357 (2), 381–383.
- [22] Veldurthy, V., Wei, R., Oz, L., Dhawan, P., Jeon, Y. H., and Christakos, S. (2016). Vitamin D, calcium homeostasis and aging. *Bone Research*, 4(August), 1–7.
- [23] Bagur, R. and Hajnóczky, G. (2017). Intracellular Ca²⁺ Sensing: Its role in calcium homeostasis and signaling. *Molecular Cell*, 66(6), 780–788.
- [24] Carmeliet, G., Van Cromphaut, S., Daci, E., Maes, C., and Bouillon, R. (2003). Disorders of calcium homeostasis. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 17(4), 529–546.
- [25] Kumar, P., Kumar, D., Jha, S. K., Jha, N. K., and Ambasta, R. K. (2016). Ion Channels in Neurological Disorders. Advances in protein chemistry and structural biology (1st ed.) Elsevier Inc., 97-136.
- [26] Steinlein, O. K. (2014). Calcium signaling and epilepsy. *Cell and Tissue Research*, 357(2), 385–393.
- [27] Ermak, G. and Davies, K. J. A. (2002). Calcium and oxidative stress: From cell signaling to cell death. *Molecular Immunology*, 38(10), 713–721.
- [28] Gürer, R. (2005). İdiopatik parkinson hastalığı etyopatogenezinde seruloplazminin yeri ve proton mr spektroskopisi ile verifikasyonu. T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2005.
- [29] Kuchibhotla, K. V., Goldman, S. T., Lattarulo, C. R., Wu, H. Y., Hyman, B. T., and Bacskai, B. J. (2008). Aβ plaques lead to aberrant regulation of calcium homeostasis *in vivo* resulting in structural and functional disruption of neuronal networks. *Neuron*, 59(2), 214–225.
- [30] Alzheimer's Association Calcium Hypothesis Workgroup (2017). Calcium Hypothesis of Alzheimer's disease and brain aging: A framework for integrating new evidence into a comprehensive theory of pathogenesis. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 13(2), 178-182.e17.
- [31] Anekonda, T. S. and Quinn, J. F. (2011). Calcium channel blocking as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease: The case for isradipine. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1812 (12), 1584–1590.
- [32] Bezprozvanny, I. (2009). Calcium signaling and neurodegenerative diseases. *Trends in Molecular Medicine*, 15(3), 89–100.
- [33] Tan, Y., Deng, Y., and Qing, H. (2012). Calcium channel blockers and Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*, 7 (2), 137–140.
- [34] Zuo, L., Hemmelgarn, B. T., Chuang, C. C., and Best, T. M. (2015). The role of oxidative stress-induced epigenetic alterations in amyloid-β production in alzheimer's disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015.
- [35] Galas, M. C., Dourlen, P., Bégard, S., Ando, K., Blum, D., Hamdane, M., et al. (2006). The peptidylprolyl cis/trans-isomerase Pin1 modulates stress-induced dephosphorylation of Tau in neurons: Implication in a pathological mechanism related to Alzheimer disease. *Journal of Biological Chemistry*, 281(28), 19296–19304.
- [36] Poppek, D., Keck, S., Ermak, G., Jung, T., Stolzing, A., Ullrich, O., et al. (2006). Phosphorylation inhibits turnover of the tau protein by the proteasome: Influence of RCAN1 and oxidative stress. *Biochemical Journal*, 400(3), 511–520.
- [37] Sierra, H., Cordova, M., Chen, C. S. J., and Rajadhyaksha, M. (2015). Calcium dyshomeostasis and pathological calcium signalling in neurological diseases. *Journal of Investigative Dermatology*, 135 (2), 612–615.
- [38] Zaichick, S. V., McGrath, K. M., and Caraveo, G. (2017). The role of Ca²⁺ signaling in Parkinson's disease.

DMM Disease Models and Mechanisms, 10 (5), 519–535.

[39] Cali, T., Ottolini, D., and Brini, M. (2014). Calcium signaling in Parkinson's disease. *Cell and Tissue Research*, 357(2), 439–454.

[40] Emre, M. (2018). Voltaj kapılı kalsiyum kanalları ve moleküller özellikleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 27(1), 1–17.

[41] Nimrich, V. and Eckert, A. (2013). Calcium channel blockers and dementia. *British Journal of Pharmacology*, 169(6), 1203–1210.

[42] Lacinova, L. (2005). Voltage-dependent calcium channels. *General Physiology and Biophysics*, 24, 1–78.

[43] Hughes, A. (2017). Calcium channel blockers. in: *Hypertens. A Companion to Braunwald's Hear. Dis.*, pp. 242–253.

[44] Godfraind, T. (2017). Discovery and development of calcium channel blockers. *Frontiers in Pharmacology*, 8(May), 1–25.

[45] İnternet: Bethesda (MD). Calcium Channel Blockers, LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury,. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548577/>, Son Erişim Tarihi: 20.06.2020

[46] Baydın, A., Yardan, T., Dilek, A., Nural, M.S., Eden, A.O. ve Gönüllü, H. (2008). Yüksek dozda kalsiyum kanal blokeri alımına bağlı ölüm olgusu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Türkiye Acil Tıp Dergisi*, 8(2), 84–89.

[47] Polat, M. ve Uzun, Ö. (2013). Deri hastalıklarında kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımı. *Türkderm Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*, 47(2), 75–79.

[48] Alam, S., Lingenfelter, K. S., Bender, A. M., and Lindsley, C. W. (2017). Classics in chemical neuroscience: Memantine. *ACS Chemical Neuroscience*, 8(9), 1823–1829.

[49] Liang, L. and Wei, H. (2015). Dantrolene, a treatment for Alzheimer disease? *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 29(1), 1–5.

[50] Alés, E., Gullo, F., Arias, E., Olivares, R., García, A. G., Wanke, E., et al. (2006). Blockade of Ca²⁺-activated K⁺ channels by galantamine can also contribute to the potentiation of catecholamine secretion from chromaffin cells. *European Journal of Pharmacology*, 548(1–3), 45–52.

[51] Haraguchi, Y., Mizoguchi, Y., Ohgidani, M., Imamura, Y., Murakawa-Hirachi, T., Nabeta, H., et al. (2017). Donepezil suppresses intracellular Ca²⁺ mobilization through the PI3K pathway in rodent microglia. *Journal of Neuroinflammation*, 14(1), 1–14.

[52] Solntseva, E. I., Bukanova, J. V., Marchenko, E., and Skrebitsky, V. G. (2007). Donepezil is a strong antagonist of voltage-gated calcium and potassium channels in molluscan neurons. *Comparative Biochemistry and Physiology - C Toxicology and Pharmacology*, 144(4), 319–326.

[53] Graham, W. V., Bonito-Oliva, A., and Sakmar, T. P. (2017). Update on Alzheimer's disease therapy and prevention strategies. *Annual Review of Medicine*, 68 (1), 413–430.

[54] İnternet: Trial of Carvedilol in Alzheimer's Disease - Study Results - ClinicalTrials.gov. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01354444?term=calcium+channel+blocker&recrs=e&cond=Neurodegenerative+Diseases&phase=23&draw=2&rank=3&view=results>, Son Erişim Tarihi: 20.06.2020

[55] İnternet: Search of: calcium channel blocker | Neuro-Degenerative Disease- List Results- ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Neuro-Degenerative+Disease&term=calcium+channel+blocker&cntry=&state=&city=&dist=>, Son Erişim Tarihi: 20.07.2020

[56] King, G. F. (2011). Venoms as a platform for human drugs: translating toxins into therapeutics. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 11(11), 1469–1484.

[57] Bajaj, S. and Han, J. (2019). Venom-derived peptide modulators of cation-selective channels: Friend, foe or frenemy. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1–12.

[58] Sousa, S. R., Vetter, I., and Lewis, R. J. (2013). Venom peptides as a rich source of Cav2.2 channel blockers. *Toxins*, 5(2), 286–314.

[59] Ellinor, P. T., Zhang, J. F., Horne, W. A., and Tsien, R. W. (1994). Structural determinants of the blockade of N-type calcium channels by a peptide neurotoxin. *Nature*, 372(6503), 272–275.

[60] McDonough, S. I., Swartz, K. J., Mintz, I. M., Boland, L. M., and Bean, B. P. (1996). Inhibition of calcium channels in rat central and peripheral neurons by ω -conotoxin MVIIC. *Journal of Neuroscience*, 16(8), 2612–2623.

[61] Pringle, A., Benham, C., Sim, L., Kennedy, J., Iannotti, F., and Sundstrom, L. (1996). Selective N-type calcium channel antagonist omega conotoxin MVIIA is neuroprotective against hypoxic neurodegeneration in organotypic hippocampal-slice cultures. *Stroke A Journal of Cerebral Circulation*, 27(11), 2124–2130.

[62] Asakura, K., Matsuo, Y., Kanemasa, T., and Ninomiya, M. (1997). P/Q-type Ca²⁺ channel blocker ω -agatoxin IVA protects against brain injury after focal ischemia in rats. *Brain Research*, 776(1–2), 140–145.

[63] Ramsden, M., Henderson, Z., and Pearson, H. A. (2002). Modulation of Ca²⁺ channel currents in primary cultures of rat cortical neurones by amyloid β protein (1–40) is dependent on solubility status. *Brain Research*, 956(2), 254–261.

- [64] de Souza, J. M., Goncalves, B. D. C., Gomez, M. V., Vieira, L. B., and Ribeiro, F. M. (2018). Animal toxins as therapeutic tools to treat neurodegenerative diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1–25.
- [65] Zamponi, G. W., Striessnig, J., Koschak, A., and Dolphin, A. C. (2015). The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential. *Pharmacological Reviews*, 67(4), 821–870.
- [66] Stotz, S. C., Spaetgens, R. L., and Zamponi, G. W. (2000). Block of voltage-dependent calcium channel by the green mamba toxin calcicludine. *Journal of Membrane Biology*, 174(2), 157–165.
- [67] Leão, R. M., Cruz, J. S., Diniz, C. R., Cordeiro, M. N., and Beirão, P. S. L. (2000). Inhibition of neuronal high-voltage activated calcium channels by the ω -Phoneutria nigriventer Tx3-3 peptide toxin. *Neuropharmacology*, 39(10), 1756–1767.
- [68] Motin, L., Yasuda, T., Schroeder, C. I., Lewis, R. J., and Adams, D. J. (2007). ω -Conotoxin CVIB differentially inhibits native and recombinant N- and P/Q-type calcium channels. *European Journal of Neuroscience*, 25(2), 435–444.
- [69] Yan, L. and Adams, M. E. (2000). The spider toxin ω -Aga IIIA defines a high affinity site neuronal high voltage-activated calcium channels. *Journal of Biological Chemistry*, 275(28), 21309–21316.
- [70] Sutton, K. G., Siok, C., Stea, A., Zamponi, G. W., Heck, S. D., Volkmann, R. A., et al. (1998). Inhibition of neuronal calcium channels by a novel peptide spider toxin, DW13.3. *Molecular Pharmacology*, 54(2), 407–418.
- [71] Dos Santos, R. G., Van Renterghem, C., Martin-Moutot, N., Mansuelle, P., Cordeiro, M. N., Diniz, C. R., et al. (2002). Phoneutria nigriventer ω -phonetoxin IIA blocks the Cav2 family of calcium channels and interacts with ω -conotoxin-binding sites. *Journal of Biological Chemistry*, 277(16), 13856–13862.
- [72] Bladen, C., Hamid, J., Souza, I. A., and Zamponi, G. W. (2014). Block of T-type calcium channels by protoxins I and II. *Molecular Brain*, 7(1), 1–8.
- [73] Wen, L., Yang, S., Zhou, W., Zhang, Y., and Huang, P. (2006). New conotoxin SO-3 targeting N-type voltage-sensitive calcium channels. *Marine Drugs*, 4(3), 215–227.
- [74] Alaoui, C. El, Choukairi, Z., Lamri, L., Berrada, F., and Taoufiq, F. (2015). Inhibition of voltage-gated calcium channels by natural alkaloids: Pharmacological and therapeutic effects. *International Journal of Science and Research (IJSR)*, 4(9), 1289–1294.
- [75] Amirikia, V. and Heinrich, M. (2014). Alkaloids as drug leads - A predictive structural and biodiversity-based analysis. *Phytochemistry Letters*, 10 (October), xlviii–liiii.
- [76] Spletstoesser, F., Bonnet, U., Wiemann, M., Bingmann, D., and Büsselberg, D. (2005). Modulation of voltage-gated channel currents by harmaline and harmane. *British Journal of Pharmacology*, 144 (1), 52–58.
- [77] Fu, Y.-C., Zhang, Y., Tian, L.-Y., Li, N., Chen, X., Cai, Z.-Q., et al. (2016). Effects of allocryptopine on outward potassium current and slow delayed rectifier potassium current in rabbit myocardium. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*, 13(4), 316–25.
- [78] McCawley, E. L. (1955) Cardioactive Alkaloids. *Alkaloids Chem. Physiol.* Academic Press, 79–107.
- [79] Vacek, J., Walterová, D., Vrublová, E., and Šimánek, V. (2010). The chemical and biological properties of protopine and allocryptopine. *Heterocycles*, 81 (8), 1773–1789.
- [80] Matsumoto, K., Yamamoto, L. T., Watanabe, K., Yano, S., Shan, J., Pang, P. K. T., et al. (2005). Inhibitory effect of mitragynine, an analgesic alkaloid from Thai herbal medicine, on neurogenic contraction of the vas deferens. *Life Sciences*, 78(2), 187–194.
- [81] Bickmeyer, U. and Wiegand, H. (1993). Tetrandrine effects on calcium currents in cultured neurones of foetal mice. *NeuroReport*, 4(7), 938–940.
- [82] Gibbons, S. and Arunotayanun, W. (2013). Natural product (fungal and herbal) novel psychoactive substances. *Novel Psychoactive Substances*. Elsevier Inc., 345–362.
- [83] Hazim, A. I., Mustapha, M., and Mansor, S. M. (2011). The effects on motor behaviour and short-term memory tasks in mice following an acute administration of mitragyna speciosa alkaloid extract and mitragynine. *Journal of Medicinal Plant Research*, 5(24), 5810–5817.
- [84] Dey, A. and Mukherjee, A. (2017). Plant-derived alkaloids: A promising window for neuroprotective drug discovery. *Discovery and Development of Neuroprotective Agents from Natural Products*. Elsevier Inc., 237–320.
- [85] Moloudizargari, M., Mikaili, P., Aghajanshakeri, S., Asghari, M., and Shayegh, J. (2013). Pharmacological and therapeutic effects of *Peganum harmala* and its main alkaloids. *Pharmacognosy Reviews*, 7(14), 199–212.
- [86] Dai, J. and Mumper, R. J. (2010). Plant phenolics: Extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. *Molecules*, 15(10), 7313–7352.
- [87] Scholz, E. P., Zitron, E., Katus, H. A., and Karle, C. A. (2010). Cardiovascular ion channels as a molecular target of flavonoids. *Cardiovascular Therapeutics*, 28(4), 46–52.
- [88] Lu, C., Lin, T., Huang, S., and Wang, S. (2016). Echinacoside inhibits glutamate release by suppressing voltage-dependent Ca^{2+} entry and protein kinase C in rat cerebrocortical nerve terminals. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(7), 1006.
- [89] Chang, Y., Chang, C. Y., Wang, S. J., and Huang, S. K. (2015). Myricetin inhibits the release of glutamate in rat cerebrocortical nerve terminals. *Journal of Medicinal Food*, 18(5), 516–523.
- [90] Ara Gulshan, Afzal Mohammad, Jyoti Smita, S. Y. H. (2020). Effect of myricetin on the oxidative stress

- markers in the brain of transgenic flies expressing human alpha-synuclein. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*, 8, 41–46.
- [91] Liu, J., Yang, L., Dong, Y., Zhang, B., and Ma, X. (2018). Echinacoside, an inestimable natural product in treatment of neurological and other disorders. *Molecules*, 23(5), 1–23.
- [92] Joshi, V., Mishra, R., Upadhyay, A., Amanullah, A., Poluri, K. M., Singh, S., et al. (2019). Polyphenolic flavonoid (Myricetin) upregulated proteasomal degradation mechanisms: Eliminates neurodegenerative proteins aggregation. *Journal of Cellular Physiology*, 234(11), 20900–20914.
- [93] Shimmyo, Y., Kihara, T., Akaike, A., Niidome, T., and Sugimoto, H. (2008). Multifunction of myricetin on A β : Neuroprotection via a conformational change of A β and reduction of A β via the interference of secretases. *Journal of Neuroscience Research*, 86(2), 368–377.
- [94] Yi, Y. S. (2019). Roles of ginsenosides in inflammasome activation. *Journal of Ginseng Research*, 43(2), 172–178.
- [95] Özer, E. Ö., Tan, O. U., and Turkoglu, S. (2020). The structural diversity of ginsenosides affects their cholinesterase inhibitory potential. *Turkish Journal of Biochemistry*, 45(2), 1–9.
- [96] Biswas, T., Mathur, A. K., and Mathur, A. (2017). A literature update elucidating production of Panax ginsenosides with a special focus on strategies enriching the anti-neoplastic minor ginsenosides in ginseng preparations. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 101(10), 4009–4032.
- [97] Cao, X., Ye, Q., Fan, M., and Liu, C. (2019). Antimicrobial effects of the ginsenoside Rh2 on monospecies and multispecies cariogenic biofilms. *Microbiology*, 126(3), 740–751.
- [98] Lin, Z. Y., Chen, L. M., Zhang, J., Pan, X. D., Zhu, Y. G., Ye, Q. Y., et al. (2012). Ginsenoside Rb1 selectively inhibits the activity of L-type voltage-gated calcium channels in cultured rat hippocampal neurons. *Acta Pharmacologica Sinica*, 33(4), 438–444.
- [99] Nah, S. Y., Park, H. J., and McCleskey, E. W. (1995). A trace component of ginseng that inhibits Ca²⁺ channels through a pertussis toxin-sensitive G protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(19), 8739–8743.
- [100] Lee, J. H., Jeong, S. M., Kim, J. H., Lee, B. H., Yoon, I. S., Lee, J. H., et al. (2006). Effects of ginsenosides and their metabolites on voltage-dependent Ca²⁺ channel subtypes. *Molecules and Cells*, 21(1), 52–62.
- [101] Rausch, W. D., Liu, S., Gille, G., and Radad, K. (2006). Neuroprotective effects of ginsenosides. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 66(4), 369–375.
- [102] Zheng, M., Xin, Y., Li, Y., Xu, F., Xi, X., Guo, H., et al. (2018). Ginsenosides: A potential neuroprotective agent. *BioMed Research International*, 2018, 1–11.
- [103] Hostettmann, K., Wolfender, J.-L., and Terreaux, C. (2001). Modern screening techniques for plant extracts. *Pharmaceutical Biology*, 39(sup1), 18–32.
- [104] Zare, L., Esmaili-Mahani, S., Abbasnejad, M., Rasouljan, B., Sheibani, V., Sahraei, H., et al. (2012). Oleuropein, chief constituent of olive leaf extract, prevents the development of morphine antinociceptive tolerance through inhibition of morphine-induced l-type calcium channel overexpression. *Phytotherapy Research*, 26(11), 1731–1737.
- [105] Schuwald, A. M., Nöldner, M., Wilmes, T., Klugbauer, N., Leuner, K., and Müller, W. E. (2013). Lavender Oil-Potent Anxiolytic Properties via Modulating Voltage Dependent Calcium Channels. *PLoS ONE*, 8(4), 1–9.
- [106] Dong, F., Jiang, H.-H., Yang, L., Gong, Y., Zi, C.-T., Yang, D., et al. (2018). Valepotriates from the roots and rhizomes of valeriana jatamansi jones as novel N-type calcium channel antagonists. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1–9.
- [107] Xu, B., Fu, Y., Liu, L., Lin, K., Zhao, X., Zhang, Y., et al. (2015). Effect of α -Alloxyptopine on delayed afterdepolarizations and triggered activities in mice cardiomyocytes treated with isoproterenol. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 1–9.
- [108] Medeiros, M. A. A., Pinho, J. F., De-Lira, D. P., Barbosa-Filho, J. M., Araújo, D. A. M., Cortes, S. F., et al. (2011). Curine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid, blocks L-type Ca²⁺ channels and decreases intracellular Ca²⁺ transients in A7r5 cells. *European Journal of Pharmacology*, 669(1–3), 100–107.
- [109] Liu, K., Gui, B., Sun, Y., Shi, N., Gu, Z., Zhang, T., and Sun, X. (2013). Inhibition of L-type Ca²⁺ channels by curcumin requires a novel protein kinase-theta isoform in rat hippocampal neurons. *Cell Calcium*, 53(3), 195–203.
- [110] Roghani, M., Baluchnejadmojarad, T., and Roghani, F. (2006). The Involvement of L-type voltage-operated calcium channels in the vascular effect of quercetin in male rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 5(3), 199–202.
- [111] Chang, G. J., Chang, C. J., Chen, W. J., Yeh, Y. H., and Lee, H. Y. (2013). Electrophysiological and mechanical effects of caffeic acid phenethyl ester, a novel cardioprotective agent with antiarrhythmic activity, in guinea-pig heart. *European Journal of Pharmacology*, 702(1–3), 194–207.
- [112] Lu, C., Sun, Z., and Wang, L. (2015). Inhibition of L-type Ca²⁺ current by ginsenoside Rd in rat ventricular myocytes. *Journal of Ginseng Research*, 39(2), 169–177.
- [113] Bai, C. X., Takahashi, C., Masumiya, H., Sawanobori, T., and Furukawa, T. (2004). Nitric oxide-dependent modulation of the delayed rectifier K⁺ current and the L-type Ca²⁺ current by ginsenoside Re, an ingredient of

- Panax ginseng, in guinea-pig cardiomyocytes. *British Journal of Pharmacology*, 142 (3), 567–575.
- [114] Vasconcelos, C. M., Gondim, A. N., Cruz, J. S., Mafra, R. A., Silva, B. A., and Conde-Garcia, E. A. (2008). Aqueous leaf extract of *Averrhoa carambola* L. (Oxalidaceae) reduces both the inotropic effect of BAY K 8644 on the guinea pig atrium and the calcium current on GH3 cells. 18, 539–543.
- [115] Lin, T. Y., Lin, Y. W., Lu, C. W., Huang, S. K., and Wang, S. J. (2013). Berberine inhibits the release of glutamate in nerve terminals from rat cerebral cortex. *PLoS ONE*, 8 (6), e67215.
- [116] Lu, M., Föstl, J., Dreesen, J., and Knöpfel, T. (1994). P-type calcium channels are blocked by the alkaloid daurisoline. *NeuroReport*, 5, 1489–1492.
- [117] Kwan, C. Y. and Achike, F. I. (2002). Tetrandrine and related bis-benzylisoquinoline alkaloids from medicinal herbs: Cardiovascular effects and mechanisms of action. *Acta Pharmacologica Sinica*, 23(12), 1057–1068.
- [118] Mackie, K. and Hille, B. (1992). Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma-glioma cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(9), 3825–3829.
- [119] Summanen, J., Vuorela, P., Rauha, J. P., Tammela, P., Marjamäki, K., Pasternack, M., et al. (2001). Effects of simple aromatic compounds and flavonoids on Ca²⁺ fluxes in rat pituitary GH 4C 1 cells. *European Journal of Pharmacology*, 414(2–3), 125–133.
- [120] Rajagopal, S. and Ponnusamy, M. (2017). Channelopathies: Application of Natural Products Using Nanotechnology. *Calcium Signaling: From Physiology to Diseases*. Singapore: Springer, 73–86.
- [121] Saravanaraman, P., Chinnadurai, R. K., and Boopathy, R. (2014). Why calcium channel blockers could be an elite choice in the treatment of Alzheimer's disease: A comprehensive review of evidences. *Reviews in the Neurosciences*, 25 (2), 231–246.
- [122] Shah, V. N., Chagot, B., and Chazin, W. J. (2017). Calcium-dependent regulation of ion channels. *Calcium Binding Proteins*, 1(4), 203–212.
- [123] Wuis, E. W., Rijntjes, N. V. M., and Van der Kleijn, E. (1989). Whole-body autoradiography of 14C-dantrolene in the marmoset monkey. *Pharmacology and Toxicology*, 64(1), 156–158.
- [124] Lyden, P. and Wahlgren, N. G. (2000). Mechanisms of action of neuroprotectants in stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 9(6), 9–14.
- [125] Lakhan, S. E., Caro, M., and Hadzimichalis, N. (2013). NMDA receptor activity in neuropsychiatric disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 1–7.
- [126] Kochegarov, A. A. (2003). Pharmacological modulators of voltage-gated calcium channels and their therapeutical application. *Cell Calcium*, 33(3), 145–162.
- [127] Arranz-Tagarro, J.-A., de los Ríos, C., García, A. G., and Padín, J.-F. (2014). Recent patents on calcium channel blockers: emphasis on CNS diseases. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 24(9), 959–977.
- [128] Yu, S., Li, Y., Chen, J., Zhang, Y., Tao, X., Dai, Q., et al. (2019). TAT-modified w-conotoxin MVIIA for crossing the blood-brain barrier. *Marine Drugs*, 17 (5), 286.
- [129] Bellacchio, E. (2013). Mechanism of neurotoxicity of prion and Alzheimer's disease-related proteins: Molecular insights from bioinformatically identified ω -conotoxin-like pharmacophores. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 23(4), 355–373.
- [130] Menzler, S., Bikker, J. A., Suman-Chauhan, N., and Horwell, D. C. (2000). Design and biological evaluation of non-peptide analogues of omega-conotoxin MVIIA. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 10(4), 345–347.
- [131] Nimmrich, V. and Gross, G. (2012). P/Q-type calcium channel modulators. *British Journal of Pharmacology*, 167(4), 741–759.
- [132] Charalambous, K. and Wallace, B. A. (2011). NaChBac: The long lost sodium channel ancestor. *Biochemistry*, 50(32), 6742–6752.
- [133] Catterall, W. A. (1988) Structure and function of voltage-sensitive ion channels sulfotransferases. *Science*, 242(4875), 50–61.
- [134] Chen, R. J. Y., Chung, T. Y., Li, F. Y., Lin, N. H., and Tzen, J. T. C. (2009). Effect of sugar positions in ginsenosides and their inhibitory potency on Na⁺/K⁺-ATPase activity. *Acta Pharmacologica Sinica*, 30(1), 61–69.
- [135] Iftinca, M. C. (2011). Neuronal T-type calcium channels: what's new? Iftinca: T-type channel regulation. *Journal of Medicine and Life*, 4(2), 126–138.
- [136] Gurkoff, G. G., Shahlaie, K., Lyeth, B. G., and Berman, R. F. (2017). Voltage-gated calcium channel blockers for the treatment of traumatic brain injury. *New Therapeutics for Traumatic Brain Injury*. Academic Press, 179–197.
- [137] Teichert, R. and Olivera, B. (2010). Natural Products and Ion Channel Pharmacology. *Future Medicinal Chemistry*, 2(5), 731–744.