

Plazma Zarı, Zarda Taşınma ve Dinlenme Zar Potansiyeli

Esra Fidan Uslu¹

Z. Işık Solak Görmüş²

Raviye Özen Koca³

Özet

Hücrel taşınma mekanizmalarından olan iyon kanallarının ayrıntılı şekilde incelenmesi amacıyla yapılan çalışmada genel olarak hücre zarının yapısı ve diğer taşınma mekanizmalarından da bahsedilecektir.

1. GENEL BİLGİLER

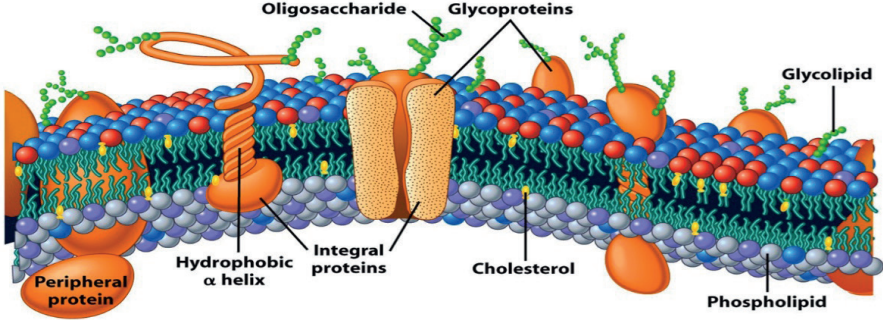
1.1. Plazma Zarının Yapısı

Hücre zarı hücre organellerini ekstraselüler sıvıdan ayıran moleküler bir yapıdır. Zarların kimyasal yapıları ve özellikleri arasında benzerlikler bulunmaktadır. Hücre zarının kalınlığı ortalama 7,5 nm kadardır (Barret ve ark 2018). 1972’de Singer ve Nicolson tarafından tanımlanan akıcı sıvı mozaik zar modeli günümüzde de hala kullanılmaktadır. Lipit çift katmanlı, arasında herhangi bir kimyasal bağ bulunmayan ve serbest halde hareket eden bir yapıdadır (Guyton ve Hall 2013, Eric ve ark 2018). Bu yapısal özelliği hücrenin egzozitoz, endozitoz mekanizmaları ve ozmotik dengesizliklere bağlı oluşabilecek hücre hacmindeki hacim değişikliklerini kolaylıkla tolere etmesini sağlamaktadır.

1 Uzman, Necmettin Erbakan Üniversitesi Fizyoloji AD, esrafidan1990@gmail.com, 0000-0002-8848-5342

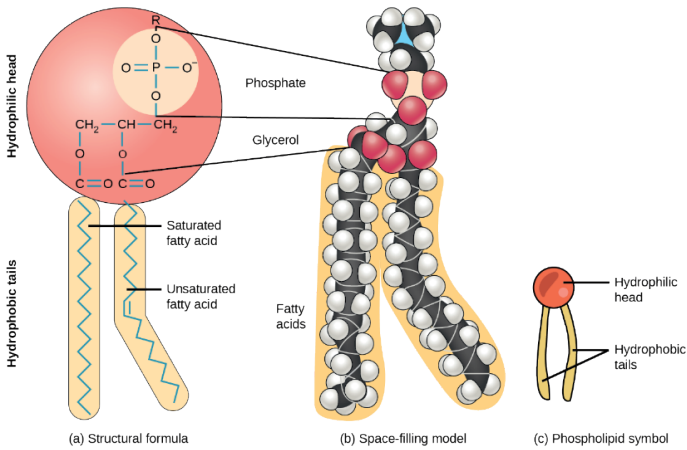
2 Prof. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi Fizyoloji AD, igormus@gmail.com, 0000-0001-6762-6225

3 Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi Fizyoloji AD, raviyeozen@hotmail.com, 0000-0001-6295-5548



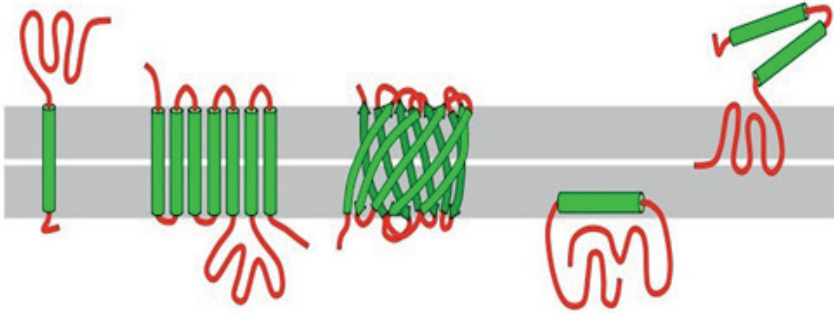
Şekil 1. Hücre zarının yapısı (Cell and Molecular Biology, 5/e- 2008 John Wiley & Sons).

Hücre zarı lipitler ve proteinlerden meydana gelmektedir (Eric ve ark 2018). Lipit tabaka fosfolipitler (sfingolipit) ve kolesterollerden (%10-50) oluşmaktadır. Fosfolipit moleküllerinin şekli, çözünübilirlik özelliklerini etkiler. Molekül iki kısımdan oluşur. Baş kısmı fosfat molekülü içerir ve kısmen suda çözünebilir hidrofobik yapıya sahiptir. Kuyruk kısmı ise doymuş ve çoklu doymamış yağ asitlerinin oluşturduğu hidrofobik yapıdadır. Hem hidrofobik hem hidrofobik alanı içermesi lipiti, amfipatik bir molekül haline getirir. Fosfolipitlerin polar bölgeleri ekstraselüler bölgede ve sitozoldeki polar su moleküllerinin çekim gücü nedeniyle zarın yüzeylerine doğru yerleşmiştir. Zarın yapısındaki kolesteroller yağ asitlerinin paketlenmesinde sabitleyici görev üstlenmektedir. Herhangi bir sebeple artan kolesterol oranı fosfolipitlerin yana doğru hareketli yapısına sınırlama getirerek zarın akışkanlığını azaltır (Barret ve ark 2018, Eric ve ark 2018).



Şekil 2. Fosfolipit Yapısı (<https://opened.cuny.edu/courseware/module/614/student/?task=4> 07.03.2020)

Hücre zarındaki protein yapılar integral (intrinsek) ve periferik proteinler (ekstresek) olarak tanımlanmaktadır. Zardaki proteinler pek çok işlevi yerine getirmektedir. Difüzyonla taşınmayı sağlayan taşıyıcı proteinler, iyonların hareket yönünü belirleyen iyon kanalları, kimyasallara veya haberci moleküllere bağlanarak hücre içinde fizyolojik değişikliklere neden olan reseptör molekülleri ve hücre yüzeyinde reaksiyonların gerçekleşmesini katalizleyen enzimler olarak işlev görürler (Eric ve ark 2018). İntegral proteinler zarı boydan boya geçebilen, ekstraselüler kısmında karbonhidrat moleküllerin bağlı olduğu bir yapıdır. Amfipatik yapı fosfolipitlerde olduğu gibi integral proteinlerde de bulunmaktadır. Polar bölgeleri su ile temas eden dış bölgelerde, polar olmayan alanlarda yağ asidi zincirleriyle birlikte iç kısımlarda bulunur. İntegral proteinlerin çoğu zarı boydan boya geçebilen transmembran proteinler olarak adlandırılır. Poliipeptid kısımları lipit çift katmanından tek seferde ya da çok seferde geçiş sağlayan yapılar şeklinde olabilir. Kapılı kanallar, taşıyıcı kanallar, zar porları integral proteinlerin oluşturduğu çeşitli yapılardandır. Periferik proteinler çoğunlukla zarın intraselüler kısmında ve polar olmayan kısımlarla bağlantı kurmadan yerleşmiştir. Amfipatik olmayan protein yapıları işlevlerinde farklılıklar oluşturur (Barret ve ark 2018).



Şekil 3. Zar protein yapıları (<https://www.indiaalliance.org/news/3191> 06.03.2020)

1.2. Zar Geçirgenliği ve Zarın Taşıma Proteinleri

Küçük polar moleküller hücrelerin lipit zarından difüzyona uğrayabilirken polar olmayan moleküllerin taşınması yalnızca kanal proteinler vasıtasıyla olmaktadır. İyon kanalları iyonların geçişini düzenleyerek sinir ve kas gibi hücrelerde dinlenme zar potansiyelinin hızlı değişimi ve aksiyon potansiyelinin oluşumuna aracılık eder. İyon kanallarının seçici geçirgenliği kanalın çapı, şekli, proteinlerin polar yüzlerinin aminoasit yan zincir yapısı,

iç yüzeyindeki kimyasal yapı özellikleri, iyonlara eşlik eden su moleküllerinin sayısı gibi faktörlerle değişmektedir (Barret ve ark 2018).

Hücre zarında solüt maddelerin taşınması için birçok taşıma mekanizması bulunmaktadır. Büyük moleküllü maddeler endositoz ve egzositoz yöntemleriyle, küçük moleküllü maddeler pasif taşıma ve aktif taşıma yöntemleriyle hücre zarından taşınmaktadırlar.

1.2.1. Endositoz

Hücre zarının hücre içine katlanarak hücre dışı bir maddeyi hücre içine alması olayıdır. Alınan maddelerin büyüklüklerine göre pinositoz (küçük ve sıvı maddeler), fagositoz (büyük ve katı maddeler) ve almaç-aracılı endositoz (ligand bağlanması aracılığıyla protein gibi büyük moleküller) olarak isimlendirilirler (Eric ve ark 2018).

1.2.2. Ekzositoz

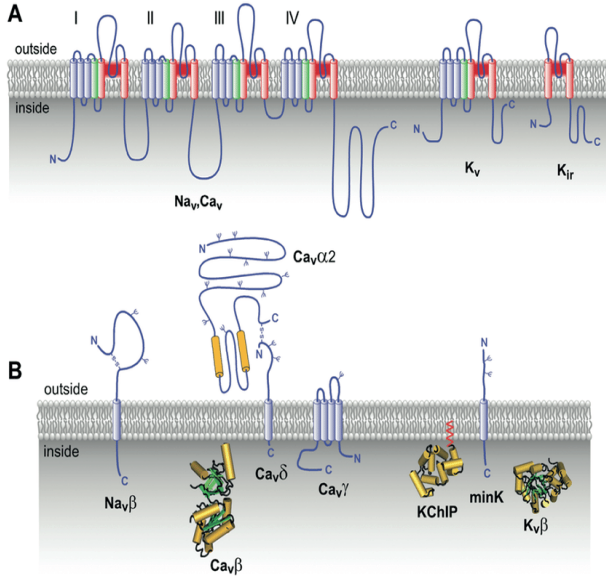
Endositozla yitirilen hücre zarının yeniden tamamlanması, hücre tarafından sentezlenen ve zardan geçirimsiz olan bileşenlerin hücre dışına salgılanabilmesi için kullanılan bir taşıma yoludur (Eric ve ark 2018).

1.2.3. Aktif taşıma (Primer ve sekonder):

Zardaki taşıma; zar potansiyelindeki voltaj değişiklikleri, kimyasal aracılı sistemler, hücre içi taşıyıcı aracılı mekanizmalar, mekanosensitif durumlar ve sızma kanalları vasıtasıyla gerçekleştirilmektedir (Rhoades ve Bell, 2017).

1.2.3.1. Voltaj Kapılı İyon Kanalları (elektiriksel potansiyel)

Hücre zarındaki voltaj değişikliklerine yanıt olarak iyon akışına aracılık eden geçitleri, aktivasyon veya inaktivasyon yoluyla modüle ederler. Kanal proteinin α sarmalındaki yüklü aminoasitler membran potansiyel değişikliklerine karşı duyarlıdır. Ana işlevleri, aksiyon potansiyellerinin üretilmesi ve uyarı sinyalinin iletilmesidir. Zar potansiyeli dinlenme durumundan sızma kanalları nedeniyle belli bir eşik değeri aştığı zaman voltaj kapılı kanallarda meydana gelen konformasyonel değişimler kanalların açılmasını sağlar. Voltaj kapılı Na^+ , K^+ , Ca^{+2} kanallarının benzer yapılarına sahip oldukları düşünülmektedir (Rhoades ve Bell, 2017).



Şekil 4. İyon Kanalları (https://www.researchgate.net/figure/The-voltage-gated-ion-channels-A-The-different-members-of-the-ion-channel-protein-family_fig2_282058478 05.03.2020)

a. Voltaj kapılı Ca^{+2} kanallarının (VGCC) yapısal ve işlevsel mekanizması

Omurgalı/omurgasızların düz kaslarında meydana gelen depolarizasyon ve omurgalılarının kalp kasında aksiyon potansiyelinin plato fazı oluşumundan kalsiyum (Ca^{+2}) kanalları sorumludur. Bu kanalların alt üniteleri ve yardımcı alt üniteleri bulunmaktadır (Emre 2018a). Hücre zarında $\alpha 1$ alt birimi ile bir araya gelen β , $\alpha 2\delta$ ve γ yardımcı alt birimlerinden oluşur (Gurkoff ve ark 2013).

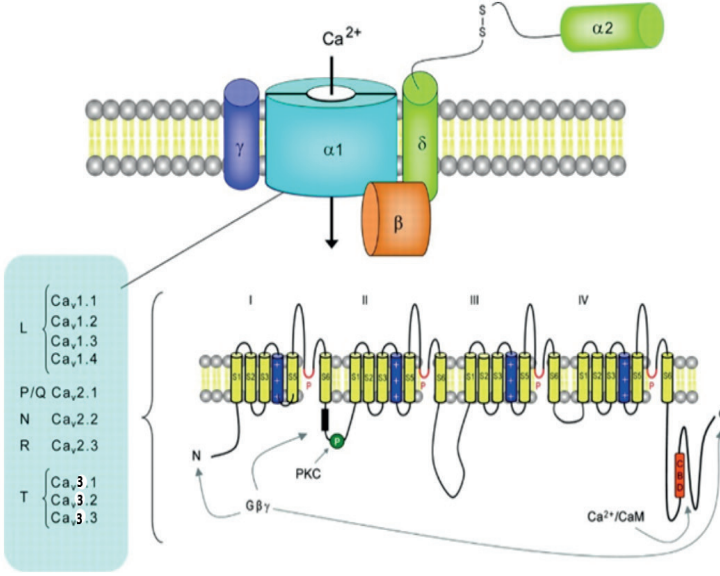
Alt Birimler

$\alpha 1$ alt ünitesi

$\alpha 1$ alt ünitesi; geçiş poru, voltaj sensörü ve kapı aparatını da içeren en büyük alt ünitelerdir. $\alpha 1$ alt birimi kendi başına bir fonksiyonel Ca^{+2} kanalı oluşturabilme yeteneğine sahip olduğu için kanal özelliklerinin temel belirleyicisidir (Emre 2018b).

$\alpha 1$ alt ünitesi, ikincil haberciler, ilaçlar ve toksinlerin kanalı etkilediği bölgedir. Her biri altı transmembran segmente (S1-S6) sahip dört homolog bölgeden oluşmaktadır. S1-S4 bir voltaj sensörünü, S5-S6 arasındaki P

ilmeği por denilen kapı kısmını oluşturmaktadır. P ilmeği, seçici filtreyi oluşturan bir polipeptit zincirini içermektedir. Por ile voltaj sensör kısmının fonksiyonel olarak birbirleriyle bağıntılı olduğu; zar depolarize olduğunda sensör kısmının hareketlenerek por kısmına sinyal gönderdiği ve bunun sonucunda kanal kapısının açıldığı bilinmektedir (William ve ark 2005). $\alpha 1$ alt birimi bazı Ca^{+} antagonistleri için önemli fosforilasyon ve bağlanma yerleri içerir (Glossmann ve Striessnig, 1990).



Şekil 5. Voltaj Kapılı Ca^{+2} kanallarının Yapısı (Emre 2018a).

Voltaj-Kapılı Ca^{+} Kanallarının Yardımcı Alt Birimleri

Yardımcı β -alt birimi

Bu birim kanalın aktivasyon ve inaktivasyon işlemlerinin modülasyonunu sağlamakla birlikte, $\alpha 1$ alt biriminin de dihidropiridine afinitesini etkilemektedir (Emre M, 2018b). Memelilerde dört farklı β yardımcı alt biriminin ($\beta 1$ - $\beta 4$) varlığı saptanmıştır. $\beta 1$ ilk olarak iskelet kasında daha sonra beyinde, $\beta 2$ ağırlıklı olarak kalp, aort ve beyinde, $\beta 3$ en çok beyinde olmakla birlikte aort, trakea, akciğer, kalp ve iskelet kasında, $\beta 4$ nöronal dokularda özellikle de beyincikte en yüksek oranda bulunmaktadır. Ancak β alt birim farklılıklarının L, N ve P/Q gibi Ca^{+} kanal sınıflandırmalarıyla ilişkili olmadığı düşünülmektedir (Birnbaumer ve ark 1994).

α2 δ alt ünitesi

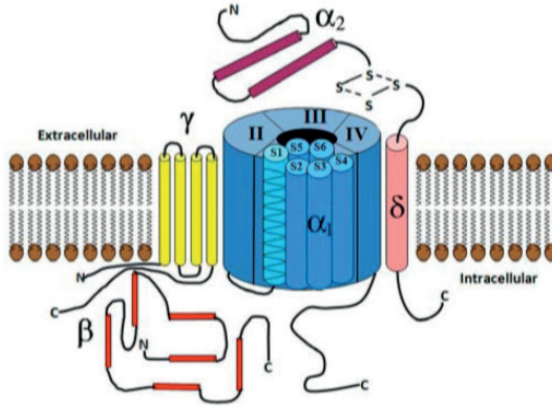
Bu alt ünite kompleksi Ca²⁺ kanallarının en çok görülen bileşenidir (Emre M, 2018). Disülfür bağı ile birbirine bağlı glikozile edilmiş α2 ve δ proteinlerinden oluşan dimer bir yapıdır. Bu alt birim çiftinin kanaldan Ca²⁺ geçişlerini önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir. α2 δ yardımcı alt birimine kimyasal veya farmakolojik ajanların afinitesi yüksektir. α2 δ-1 ve α2 δ-2 birçok dokuda yaygın olarak bulunmaktadır, α2 δ-3 sadece beyin dokusuna özeldir (William ve ark 2005).

γ alt birimi

γ alt birimi 222 aminoasitin birleşerek oluşturduğu 4 adet transmembran protein yapıları yardımcı alt birimdir. Bu alan kanal inaktivasyonunu artırmaktadır. Çoğunlukla iskelet kası kalsiyum kanallarında bulunmaktadır (Eberst ve ark,1997; Black ve Lennon 1999; Letts ve ark,1998).

Voltaj kapılı Ca²⁺ kanallarının sınıflandırması

Ca²⁺ kanallarının farklılaşması hücre membranındaki birimlerin ve gözenek halkalarının hizalanmasındaki farklılıklardan kaynaklanır. Kanallar; kapı aparatı, kanal iletkenliği, voltaj ve zaman bağımlılığı, iyon iletimleri, hücresel dağılımları, ilaç ve toksinlere duyarlılıkları, aktivasyon ve inaktivasyon kinetikleri gibi tüm kriterler göz önüne alınarak farklı isimlerle tanımlanmışlardır (Spedding ve Paoletti 1992). Tüm VGCC tiplerinin voltaja duyarlı gözeneklerinin α1 alt birimleri, izoformu farklı olan kanal tiplerinin merkezi yapı taşıdır. Bunlar, hetero-oligomerik kompleksler oluşturmak için diğer yardımcı alt birimlerle birleşirler. β alt birimler α1'in sitoplazmik yüzüyle sıkı bir şekilde bağlıdır. α2δ alt birimleri plazma membranına sabitlenmiştir ve α1 in hücre dışı alanlarıyla etkileşime girer (Striessnig ve ark 2014).



Şekil 6. Voltaj bağımlı kalsiyum kanalı (Gurkoff ve ark, 2013).

VGCC'ler iki gruba ayrılır: yüksek voltajlı aktif kalsiyum kanalları (L, N, P / Q ve R) ve düşük voltajlı aktif kalsiyum kanalları (T). L tipi (Cav1) ve N, P / Q ve R (Cav2) kanallarının aksine, T tipi (Cav3) kanallarının yardımcı alt üniteler ile kararlı kompleksler oluşturmadıkları görülmektedir. γ alt birimler de sadece kaslardaki Ca^{2+} kanallarının (Cav1.1 ve Cav1.2) bir parçası olarak bulunmaktadır (Striessnig ve ark 2014).

Tablo 1. Ca^{+2} İyon Kanallarının Doku Lokasyonları ve Özellikleri (Emre 2018a).

| Tip | Gen(α 1 için) | Özellik ve Seçici Blokerler | Aktivasyon Pot. (mV) | İletkenlik (pS) | Doku lokasyonu / İşlev |
|------------------|--|--|----------------------|-----------------|--|
| L-tip (Cav1) | α 1S, α 1C α 1D, α 1F | Yüksek voltaj ile aktive olur. Dihidropiridin ile bloke olur. | -10 ile -50 | 27 | Endokrin, nöron, düz kas, iskelet kası hücreleri; Uyarılma-kasılma |
| P/Q-tip (Cav2.1) | α 1A | Yüksek voltaj ile aktive olur. ω -agatoksin (örümcek zehiri) ile bloke olur. | -50 | 9-20 | Sinir uçları, nöroendokrin hücreler; transmitter ve hormon salınımı. |
| N-tip (Cav2.2) | α 1B | Yüksek voltaj ile aktive olur. ω -konotoksin (salyangoz zehiri) ile bloke olur. | -20 | 11-20 | Sinir uçları, nöroendokrin hücreler; transmitter ve hormon salınımı. |
| R-tip (Cav2.3) | α 1E | Yüksek voltaj ile aktive olur. Kadmiyum, SNX-482 (Bir tür örümcek zehiri) ile bloke olur. | -20 ile -40 | 15-20 | Nöronal hücre, dendrit; tekrarlayan ateş, dendritik Ca^{+2} geçişi |
| T-tip (Cav3) | α 1G, α 1H, α 1I | Düşük voltaj ile aktive olur. Oktanol ile bloke olur. | -70 | 8 | Kalp ve nöronlarda pacemaker aktivite için önemlidir. |

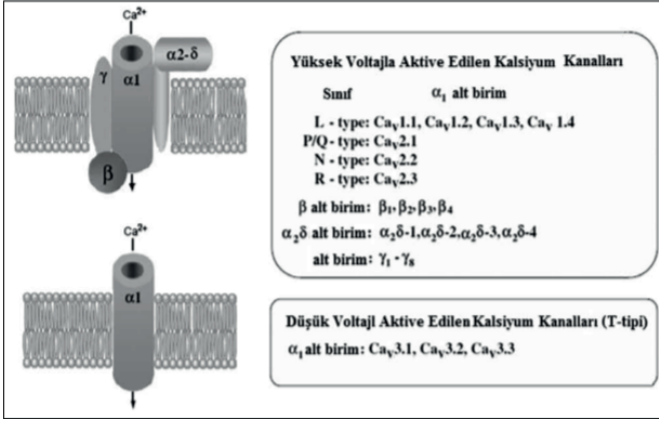
L-tipi Ca^{2+} kanalları (LTCC); 1960'larda Fleckenstein ve Godfraind tarafından bulunan, iskelet ve kalp kasında fonksiyon değişikliği ve filtre seçiciliğinden kaynaklı farklı formları olan kanallardır. İskelet kasında L-tipi kanalların $\alpha 1$ alt birimi kardiyak dokudakilerden daha küçük yapıdadır (Mckenna ve ark, 1990). L tipi kanallar özellikle kalpte, ikinci mesajcı sistemler tarafından modüle edilir. Bu nedenle birçok ilaç dolaylı olarak reseptör proteinlerine veya ikinci haberci transdüserlerine etki ederek kanal fonksiyonunu değiştirir. LTCC dihidropiridinlere, fenilalkilaminlere ve benzotiazepinlere karşı oldukça duyarlıdır (Spedding ve Paoletti 1992).

Dihidropiridine duyarlı kalsiyum kanalları, uyarma-kasılma esnasında kalsiyum taşıma aktivitelerinin gerçekleşmesi için çok yavaş aktive edilir (Bezanilla 2000). Ayrıca nöronlardan nöropeptidlerin entegrasyonu, endokrin bezlerden hormon salınımını başlatmada ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde etkilidir (Milani ve ark 1990; Bean 1989).

Alt birimlerin Cav1 ailesi (Cav1.1-Cav1.4) L tipi Ca^{2+} kanal ailesini oluşturur. Cav1.1 kanalları sadece iskelet kasında bulunur ve burada sarkoplazmik retikulumun ryanodin reseptörlerinden depolarizasyona bağlı Ca^{2+} salınımını tetiklerler (Tuluc ve ark 2009). Cav1.2. kalp, düz kas, nöronlar ve endokrin hücrelerde, Cav1.3. kalp, nöron, endokrin ve duyu hücrelerinde, Cav 1.4. retina ve immun hücrelerde bulunur. (Striessnig ve ark 2014) Cav1.2 ve Cav1.3 birçok dokuda ve hatta aynı hücrelerde birlikte bulunabilirler. Fakat farklı fizyolojik fonksiyonlara hizmet etmelerine izin veren farklı geçitleme özellikleri görülür (Striessnig ve ark 2015).

LTCC kardiyak aksiyon potansiyelinin depolarizan yükselişi esnasında aktive olmaya başlar. Ancak aksiyon potansiyeli bu kanalların yaklaşık %15'inin aktifleşmesini sağlarken; protein kinaz A (PKA) ve Ca-kalmodulin kinaz fosforilasyonu da Ca kanalının aktifleşmesini sağlayan diğer mekanizmalardır (Bers ve Houser, 2012).

Ca kanallarının özellikle $\alpha 1$ alt biriminin zar geçiş bölgelerinin %55'i Na^{+} kanallarına benzemektedir. Bu nedenle bazı ilaçlar Na^{+} kanallarının ve L-tipi Ca^{2+} kanalların her ikisine de afinite gösterebilirler (Glossmann ve Striessnig, 1990).



Şekil 7. Nöronal voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarının bileşimi (Simms ve Zamponi, 2014).

Nöronlardaki hızlı nörotransmitter salınımı, voltaj kapılı Ca_v2 kanalları tarafından düzenlenir (Genç, 1997). Glutamat, GABA ve asetilkolin gibi önemli nörotransmitterlerin hızlı salınımını başlatırlar. Bu kanallar doğrudan kanal kompleksi ile ve dolaylı olarak da protein etkileşimleriyle presinaptik vezikül salınımını desteklerler.

N tipi Ca^{+2} kanalları; Yüksek voltajla aktive edilir ve depolarizasyon sonucu nöronların sinaptik terminallerinden nörotransmitter salınımına neden olurlar. Hipokampal piramidal nöronların soma ve dentrit uçlarında bulunmakta ve bulunduğu yere göre işlevsel farklılıklar göstermektedirler (Mills ve ark 1994). G proteinleri gibi reseptör bağlantılı ikinci haberci sistemler tarafından modüle edilebilirler (Spedding ve Paoletti 1992). N-tipi kanallar daha çok periferik sinir terminallerinde yaygındır. Otonom ve duysal terminallerdeki sinaptik iletimden büyük ölçüde sorumludurlar (Emre 2018a). N-tipi kanalın genellikle w-conotoksine karşı duyarlı olduğu kabul edilir.

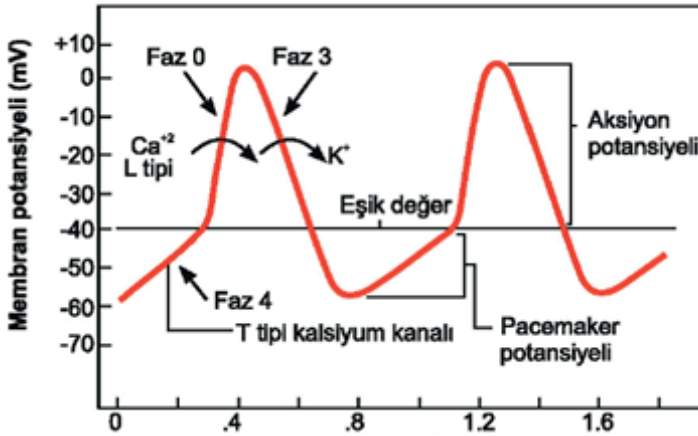
P / Q tipi Ca^{+2} kanalları; serebral purkinje hücrelerinde tanımlanan ve merkezi sinir sistemi terminallerinde yoğunlaşarak sinaptik iletimi destekleyen kanallardır (Lin ve ark 1990; Maubecin ve ark 1995; Takahashi ve Momiyama 1993). W-Agatoksin ve w-conotoksin tarafından inhibe olurlar.

R tipi Ca^{+2} kanalları; Kardiyak, düz kas, endokrin hücreler ve serebellar granül nöronlarında bulunurlar (Emre 2018a). Kadmiyum ve SNW-482 ile inhibe olurlar.

T-tipi Ca^{2+} kanalları (TTCC); LTCC dan daha küçük depolarizasyonlar ile (-60 veya -40 mV'a getirebilen) aktive olabilirler. Geçici ve hızlı etkili bir yapıya sahiptirler. T-tipi (Cav3) kalsiyum kanalları, elektriksel olarak uyarılabilen hücrelere kalsiyum girişine izin vermek için, düşük membran depolarizasyonuna yanıt olarak açılır (Khosravani ve Zamponi, 2006). Özellikle bazı hücrelerde (kalp ve beyin) ritmik "pacemaker" aktivitesinde rolleri vardır (Spedding ve Paoletti 1992). Bu nedenle sinoatrial düğüm, atrioventriküler düğüm gibi kısımlarda yoğun şekilde bulunurlar. TTCC'den Ca girişi ayrıca salgılama süreçlerine (Gackière ve ark 2008) ve spinal dorsal boynuzda nörotransmitterlerin salınmasına da katkıda bulunur (Jacus ve ark 2012).

Nöronal TTCC regülasyonu nöropatik veya enflamatuar ağrı, epilepsi ve kanser dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıklarla bağlantılı hastalıkların tedavisi için umut verici bir alan olarak düşünülmektedir (Nam 2018).

TTCC nin ağrı sinyalleşmesinde yer alan baskın formu Cav3 kanalının izoformu Cav3.2'dir. Cav3.2 T-tipi kalsiyum kanalları afferent ağrı yolundaki ağrı sinyallerinin önemli düzenleyicileridir ve çeşitli kronik ağrı durumlarında aktiviteyi düzensizleştirir. Cav3.2 kalsiyum kanallarının susturulması (Cav3.1 veya Cav3.3 kanallarının değil) sinir hasarı olan farelerde mekanik aşırı duyarlılığa karşı koruma sağlar (Bourinet ve ark 2005). Cav3.2 kalsiyum kanalları ağrı azaltma hususunda hayvanlarda güvenilir bulunurken insan çalışmalarında analjezik olarak etkinliğine dair herhangi bir rapor bulunmamaktadır.



Şekil 8. Sinoatriyal düğüm aksiyon potansiyeli (Emre 2018a)

b. Voltaj kapılı Na⁺ kanallarının yapısal ve işlevsel mekanizması

Aksiyon potansiyelinin oluşmasında hızlı Na⁺ kanallarının açılması önemli bir etkiye sahiptir. Her alandaki bir α sarmalı sensör görevi görür. Membran depolarize edildiğinde sensör dışarı doğru kaydırılır ve kanal açılır (Payandeh ve ark 2012).

Na⁺ iyon kanallarının otomatik inaktivasyon mekanizması bulunmaktadır. Depolarizasyon devam etse bile kanalın hızla kapanmasını ve hızlı Na⁺ akımının durdurulmasını sağlar (Barret ve ark 2018).

c. Voltaj kapılı K⁺ kanallarının yapısal ve işlevsel mekanizması

Tetramerik yapıdaki bir α alt biriminden oluşurlar (Guyton ve Hall 2013). K⁺ kanalları, geçirgen iyon kanalları en büyük gözenekli protein grubudur. K⁺ iyon yapısının Na⁺'dan büyük olması ve karbonil oksijenlere bağlanması bu kanallarda K⁺ afinitesini Na⁺ afinitesinden daha yüksek seviyede tutar ve 1000 kat daha hızlı akım gerçekleştirilmesi sağlar. Normal şartlarda K⁺ iyonu enerji kullanmaksızın çevresindeki su moleküllerinden ayıramaz. Karbonil oksijenler seçici filtre kanaldan geçecek K⁺ iyonunun yüzeyini kaplar. Hidrate K⁺ iyonunun geçisi esnasında K⁺'a geçici olarak bağlanır. Dehidrate K⁺ olarak filtre bölgesinden geçişini sağlar. K⁺ iyonu daha sonra yeniden su bulutu ile birleşerek intraselüler sıvıya geçiş yapar (Rhoades ve Bell, 2017).

Arteriolar düz kas hücrelerinde en az 4 farklı tipte K⁺ kanalı bulunmaktadır (Cheng ve ark 2019). Düz kas hücrelerinde Ca²⁺ ile etkinleştirilen ligand kapılı K⁺ (KCa) kanalları ve voltaj kapılı K⁺ kanalları (Kv) daha çok oranda gözlenirken, damar endotelinde ATP-duyarlı K⁺ (KATP kanalları) ve içe doğru doğrultucu (inward direction) K⁺ kanalları bulunmaktadır (Zholos ve ark 2000; Lincoln ve ark 1994).

d. Voltaj kapılı Cl⁻ iyon kanallarının yapısal ve işlevsel mekanizması

Cl⁻ kanalları; nöronların, iskelet, kardiyak ve düz kasların uyarılabilirliği, hücre hacmi, transepitelyal tuz taşınması, intra ve ekstraselüler sıvı asiditesi, hücre döngüsü ve apoptoz gibi süreçlerin düzenlenmesinde yapısal ve fonksiyonel görevleri olan seçici bir anyon kanalıdır (Nilius ve Droogmans 2003). 12 transmembran proteinden oluşan dimerik bir α heliks yapısı vardır. İntraselüler Cl⁻ iyon derişiminin ekstraselüler ortamdakinden az olması ozmotik dengeyi içeri akım yönünde harekete geçirmektedir. Dinlenim zar potansiyelinin negatif yönde olması hiperpolarizasyonu destekler. Cl⁻ akışı, vasküler hücrelerin depolarizasyonuna yol açar. Ayrıca taşıyıcılar ve

Cl⁻ kanalları vasküler kontraktiletiyi düzenler ve membran potansiyelinden bağımsız olarak yapıyı değiştirir (Okada ve ark, 2019).

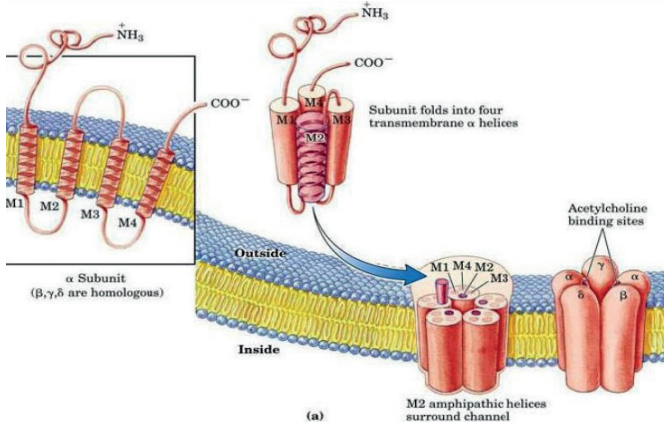
Ligand kapılı GABA ve glisin reseptörleri hariç, Cl⁻ kanalları voltaja duyarlı Cl⁻ kanalları, kalsiyumla aktive edilen kanallar, yüksek iletkenlik kanalları ve kistik fibroz transmembran iletkenlik regülatörü (CFTR) kanalları olarak sınıflandırılabilir (Verkman ve Galiotta, 2009). Düz kas hücrelerinde 3 tip Cl⁻ kanalı bulunmaktadır (Giachini ve ark 2009).

1.2.3.2. Ligand kapılı (kimyasal) iyon kanalları

Özgül bir kimyasal (iyon, nörotransmitter, ikincil haberci, nükleotit ya da proteinlerin ATP ile fosforilasyonu) aracılığıyla spesifik reseptör aktivasyonunun kanal proteinlerinde meydana getirdiği şekil değişimiyle kanal geçişi sağlanır (Rhoades ve Bell, 2017).

Asetilkolin (ACh)

Asetilkolin nöron aksonunun terminal bölgesinde sentezlenen ve buradaki sinaptik veziküllerde depolanan bir nörotransmitterdir. Kolinerjik reseptör olarak da adlandırılmaktadır ve ligand kapılı iyon kanallarındandır. Kolinerjik reseptörler hedef hücre tiplerinde ACh'nin etkilerini taklit eden yapılarına göre Nikotinik ve Muskarinik olmak üzere ikiye ayrılır (Rhoades ve Bell, 2017).



Şekil 9. Asetilkolin Kanal Yapısı (<https://www.slideserve.com/vernados/gated-ion-channels> 06.03.2020)

Nikotinik reseptörler; Hidrofobik yapıdaki nikotini de ligand kapılı kabul eden asetilkolin kanallarıdır. Sempatik ganglionda ve iskelet kasında ACh'nin uyarıcı etkilerini taklit ederler. İyototropik reseptörlerdir (Na iyonlarına

geçirgendirler, K iyonlarının da bir kısım geçişine izin verirler). 2α , β , γ , δ olarak isimlendirilen 5 alt birimden oluşurlar. Nöromusküler kavşakta, otonom ganglionlarda, postganglionik nöronlarda ve MSS'deki nöronlar üzerinde bulunurlar. Nöromodülatör etkisi de olduğu düşünülmektedir. Beynin ödül yollarındaki presinaptik terminallerde bulunması bağımlılığın çabuk oluşmasında etkilidir. Dikkat, öğrenme ve bellekte de etkilidir (<https://www.tipakademi.com/norotransmitter-maddeler-ve-gorevleri/> 11.06.2020).

ACh molekülleri reseptöre bağlandıklarında meydana gelen yapısal değişikliklerle birlikte postsinaptik nöronda Na^+ ve daha az oranda K^+ iyon iletiminde artış olur ve depolarizasyon gerçekleşir (Rhoades ve Bell, 2017).

Muskarinik reseptörler 7 transmembran proteininin oluşturduğu bir yapıdır. Zehirli mantarların toksisitesinden sorumlu muskarine de duyarlı, asetilkolin kanallarıdır. Yavaş ve uzun süre etkilidirler. 5 ayrı tür muskarinik kolinerjik reseptör vardır. Bu reseptörler G proteinleri yoluyla adenil siklaz, K kanalları ve fosfolipaz C ile birleşen metabotropik reseptörlerdir. M1, M4 (dopaminerjik yanıtların düzenlenmesi), M5 (dopamin salınımının düzenlenmesi) reseptörleri MSS'de, M2 reseptörü kalpte, M3 reseptörü salgı bezleri ve düz kaslarda bulunur. M1, M3, M5 reseptörlerinin aktivasyonu fosfolipaz C aktivitesini artırır ve bunun sonucunda IP3 ve DAG üretilir. Ayrıca depolardan kalsiyum salınması ve protein fosforilasyonu gibi fonksiyonları aktive ederler (Rhoades ve Bell, 2017).

1.2.3.3. Taşıyıcı aracılı transport

Kimyasal özgüllüğe sahip yapıların tanınması ve reseptörlere bağlanan kimyasallar sayesinde taşıyıcının yapısal değişikliğe uğramasıyla gerçekleşen taşıma sistemidir. Taşınma hızının genliği; solütün derişimine, taşıyıcının moleküle olan afinitesine, zardaki taşıyıcı protein sayısına ve taşıyıcı proteinin mimari yapısında görülecek konformasyon hızına göre belirlenir. Yoğunluğun fazla olduğu alandan diğer yana doğru akım gerçekleşir. Yüksek substrat düzeyinde doygunluğa ulaşır ve taşınma sona erer (Guyton ve Hall, 2013).

Taşıyıcı aracılı taşınma ile iyon kanalları birbirine benzer, her ikisinde de zar proteinleri bulunur ve kimyasal özgüllük durumu vardır. Ancak iyon kanalları birim zamanda binlerce kat daha fazla iyon taşımaktadır. Bunun nedeni iyon kanallarında konformasyonel bir değişim olmadan akımı sağlarken, taşıyıcı aracılı sistemde her bir molekül geçişi için konformasyonel değişim gerekmektedir (Eric ve ark 2018).

1.2.3.4. Aktif taşınma

Hücre içinde ihtiyaç olan konsantrasyonların korunması için gerekli mekanizmalardır. Düşük derişimden yüksek derişime doğru net hareketin sağlanması ve kararlı durum derişiminin sürdürülebilmesi için enerji harcanarak yapılan taşıma şekli olarak tanımlanır. Primer ve sekonder aktif taşınma şeklinde iki türde taşınma olur (Guyton ve Hall 2013).

a. Primer aktif transport sistemi ile pompalama işlemi

Primer aktif taşınma ATP molekülünden bir fosfatın ayrılmasıyla elde edilen enerjinin etkisiyle taşınma sağlanır. Aynı zamanda taşıyıcının kendisi bu işlemi gerçekleştiren ATPaz adlı enzim görevini de üstlenir.

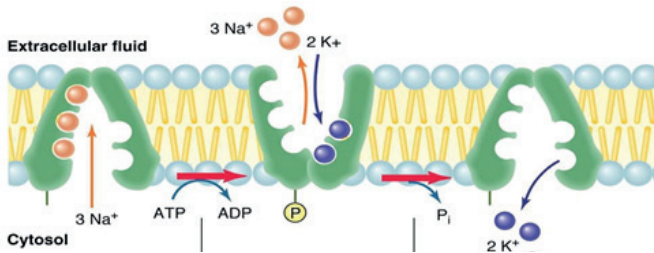
P-tipi ATPazlar

İyonlar zıt yönlerde hareket ederler.

Na⁺/K⁺ ATPaz

Bütün hücrelerin ana iyon pompasını oluşturan P-tipi ATPaz taşınma sistemidir. Bu mekanizmada kullanılan enerji ortalama hücrelerden tarafından kullanılan enerjinin %24'ünü ve nöronlarda %70'ini oluşturur (Barret va ark 2018). Molekül ağırlıkları yaklaşık 100.000 olan bir α alt birimi ve 55.000 olan β yardımcı alt biriminden oluşan heterodimer yapıdadır. Sızma kanalları vasıtasıyla hücre içinde meydana gelen dinlenme zar potansiyelindeki değişimden hücrenin olumsuz etkilenmemesi için 3 Na⁺ molekülünün ekstraselüler sıvıya, 2 K⁺ molekülünün de intraselüler sıvıya geçişini sağlayan elektrojenik bir pompa sistemidir (Emre 2018b).

α ve β alt birimleri $\alpha 1-2-3$ ve $\beta 1-2-3$ alt birimler şeklinde tarif edilmiş olup heterojen dağılım göstermektedir. $\alpha 1$ hücre zarında; $\alpha 2$ kalp, kas, beyin ve yağ dokuda; $\alpha 3$ kalp ve beyinde bulunmaktadır. $\beta 1$ yaygın şekilde, $\beta 2$ hızlı kasılan kaslarda dağılım göstermektedir (Barret va ark 2018). Bunların heterojen dağılımı özgül işlevlerin gerçekleşmesini sağlamaktadır.



Şekil 10. Na⁺-K⁺ ATPaz iyon pompası (<http://pumphonebiwa.blogspot.com/2017/02/na-k-pump.html> 06.03.2020)

H⁺/K⁺ ATPaz

Midedeki oksintik bezlerin paryetal hücrelerinin luminal zarında, kolonda ve renal toplayıcı kanallarda plazma zarlarında yer alır. Paryetal hücrelerde karbonik anhidrazla üretilen H⁺ iyonu K⁺ iyonu ile değiş tokuş yapar. Cl- iyonu da K⁺ ile birlikte atılır. Lümendeki protein sindirimine yardımcı olur (Rhoades ve Bell, 2017).

Ca⁺ ATPaz

Plazma zarında ve sitoplazmik retikulum zarında bulunur. Ekstraselüler sıvıda Ca²⁺ iyon konsantrasyonu (10⁻³ mol/l) intraselüler Ca²⁺ iyon konsantrasyonundan (10⁻⁷ mol/l) 10.000 kat daha fazladır. Ca²⁺-ATPaz pompası Ca²⁺ iyonlarının sitozolden hücre zarının dışına ve sitoplazmik retikulum (SERCA) ve diğer organellerin içine pompalanmasını sağlar (Rhoades ve Bell, 2017).

V-tipi ATPazlar

İyonlar bir yönde hareket ederler.

H⁺ -ATPaz (Proton pompaları)

Lizozom ve endozomal kesecikler dahil birçok organel zarında bulunur. Görevi, yerleştiği hücre içi organellere ATP hidroliz enerjisini kullanarak sitoplazmadan dışarı H⁺ pompalamak ve hücre pH'nın korunmasını sağlamaktır. Osteoklastlar tarafından salgılanan protonlar, kemik mineralini çözünür hale getirmeye yardımcı olur ve asidik ortam oluşturur. Kanın pH'ı düştüğünde H⁺ iyonlarının idrara salgılanmasıyla yeniden denge sağlanır (Rhoades ve Bell, 2017).

F-tipi ATPazlar

İyonlar bir yönde hareket ederler. İç mitokondriyal zarında bulunurlar. Fosfoprotein yapısında bir ara bileşik yoktur, yalnızca proton transportu olmaktadır (Rhoades ve Bell, 2017).

H⁺ Bağımlı

Mitokondri iç zarında bulunurlar.

Çoklu-ilaç taşıyıcılar (ABC transporterleri)

Tümör hücrelerinin plazma zarlarında bulunurlar.

ATP bağlayan taşıyıcıları; tümörlerin bazı etkili antikanser ilaçlarını hücre dışına pompalayarak direnç göstermesinden sorumlu bir ABC taşıyıcı sistemidir. Bu şekilde tedaviyi engellerler.

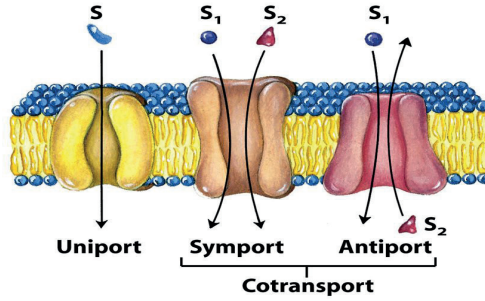
ABCA1; Lipitlerin ve kolesterolün lipitten fakir HDLlere yüklenmesini kolaylaştırır.

ABCC7; Antibiyotik, antiviral, kemoterapötik ilaçlar gibi çoklu ilaç direnci gelişiminde etkilidirler ve hücre dışına taşınmasını sağlarlar.

Organik anyon taşıyıcı polipeptitler; anyonik ve katyonik kimyasalları, steroid hormonları hücre dışına taşıır (tiroksin, safra asitleri, bilirubin) (Rhoades ve Bell, 2017).

b. Sekonder Aktif Taşınma

Bir solütü kendi konsantrasyon gradiyetine karşı zıt yönde taşımak için, başka bir solütün konsantrasyon gradiyetine bağlı elektrokimyasal farklanmasından doğan enerjinin kullanılması ile taşınmayı sağlayan mekanizmalar aktifleştirilir (Barret va ark 2018).

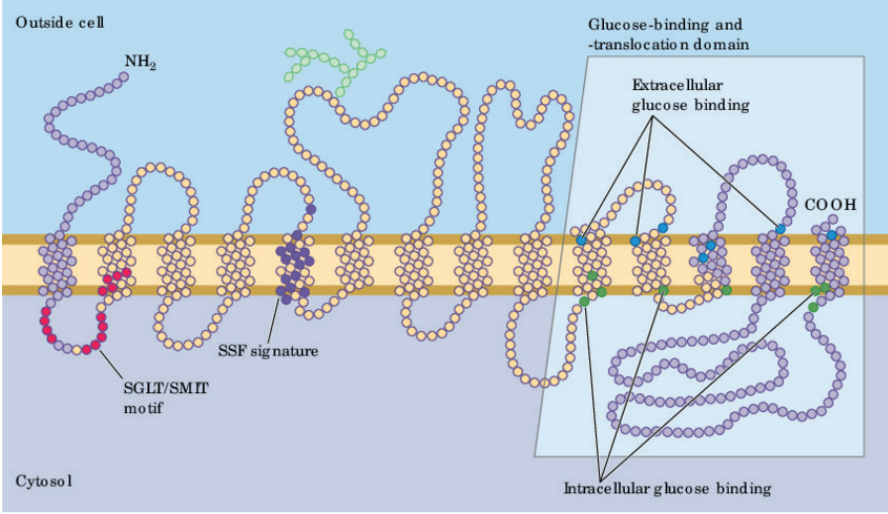


Şekil 11. Sekonder Aktif Taşınma (Lehninger Principles of Biochemistry, fifth edition, 2008 W.H. Freeman and Company)

Simport

Na⁺ ile aynı yönde glukoz, aminoasit, fosfat taşınımı örnek olarak verilebilir. Na-Glukoz birlikte taşıyıcı protein (SGLT1) 21 tane α helikal yapıdan oluşur. 1-9. segmentler arasının N terminal kısmında Na⁺ bağlayıcı kısım, 10-14 segmentler arası COOH terminalinde de glukoz taşıma yolunu meydana getirir (Barret va ark 2018). Na⁺ iyonlarına ait yüksek afiniteli taşıyıcı bölgelere Na⁺ iyonu bağlandığında taşınacak diğer solüte karşı bağlanma afinitesini artırır. Taşıyıcı molekül konformasyonel değişimle

Na⁺ ve solütün intraselüler alana taşınmasını sağlamış olur (Rhoades ve Bell, 2017).



Şekil 12. Na⁺-glukoz simport aktif taşıma yapısı (https://www.researchgate.net/figure/The-secondary-structure-of-SGLT1-The-664-amino-acid-protein-contains-14-transmembrane_fig1_8179983 06.03.2020)

Antiport

Na⁺ ile zıt yönde Cl⁻ ve H⁺ iyonlarının taşınımı örnek olarak verilebilir. Eritrosit zarında klorür ve bikarbonat iyonlarının taşınma mekanizması da bu şekilde çalışmaktadır.

Uniport

Yalnızca bir substrata özgü taşıma mekanizmasıdır. Glut-1 taşıyıcı sisteminin glukoz taşınımını gerçekleştirmesi bu mekanizma ile sağlanır.

1.2.3.5. Mekanosensitif kanallar

Membranın gerilmesi veya deformasyonu, basınç, sıcaklık, pH değişimleri, hücre hacmi artışı gibi fiziksel faktörler tarafından aktive edilen kanal yapılarıdır. Bu kanalların sensör mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, zarın veya hücre iskeletinin yağ asitleriyle bağlantılı olduğu düşünülmektedir (Guyton ve Hall 2013).

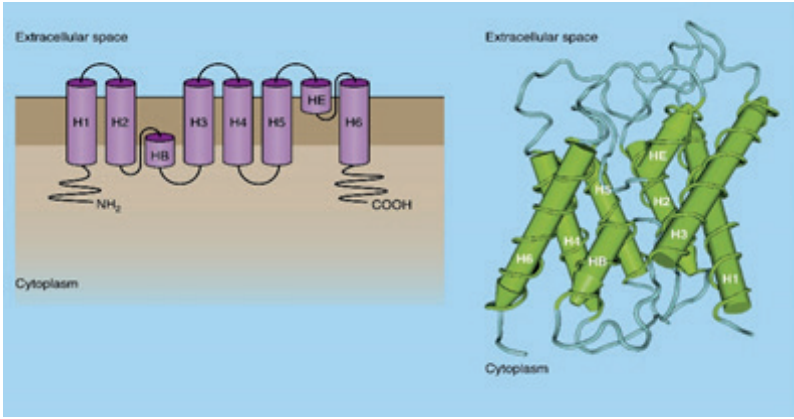
1.2.3.6. Pasif Taşınma (difüzyon):

Sızınıtı kanalları

Plazma zarındaki lipitlerin polar olmayan bölgelerinde, polar olmayan moleküllerin çözünerek bu aralıktan kolaylıkla geçmesi hücre zarında sızma olayı olarak tanımlanır. Oksijen, karbondioksit, yağ asitleri ve steroid hormonlar zardan kolaylıkla sızan polar olmayan moleküllerdir. Na⁺, Ca²⁺, K⁺, Cl⁻ gibi iyonlar sürekli açık olan iyon kanalları vasıtasıyla molekül büyüklükleri, kanalın çapı, kanal yüzeyindeki proteinlerin polar yüzlerinin aminoasit yapısı, iyonlara eşlik eden su moleküllerinin sayısı ile orantılı olarak özgül kanallarından akım sağlarlar. Bu şekilde hücrenin elektrokimyasal gradiyentinde farklılaşma ve denge potansiyelden uzaklaşma meydana gelir (Eric ve ark 2018).

Aquaporinler

Ozmotik basınç farkı (pasif taşınma mekanizması) ile plazma zarından suyun geçişi sağlanır. Tetramer yapıdadırlar. Bu porların farklı zarlarda tipi ve sayısı farklılık gösterir. Böbrek ve sindirim sisteminde toplam 10 farklı aquaporin çeşidi bulunmaktadır. Beden su dengesine göre aquaporin sayıları artıp azalabilir (Barret ve ark 2018).



Sekil 13. Aquaporin Kanal Yapısı (J. Cell Sci. (2011) 124:2107-12)

2. Kaynaklar

- Agnew, W.S. Dual roles for DHP receptors in excitation-contraction coupling? *Nature* 1987;328(6128): 297.
- Barret, K.E., Barman, S.M., Boitana, S., Brooks, H.L. Ganong' un Tıbbi Fizyolojisi. Edt: İšoğolu-Alkaç Ü, Ermutlu MN. Nobel Tıp Kitapevleri, Inc. 2018, 25. Baskı, İstanbul, s: 150-152.
- Bers, D.M., Houser, S.R. Chapter 11- calcium fluxes and homeostasis. *Muscle Fundamental Biology and Mechanisms of Disease* 2012; 1:141-152.
- Bezanilla, F. The voltage sensor in voltage-dependent ion channels. *Physiol Rev* 2000; 80:555-89.
- Birnbaumer, L., Campbell, K.P., Catterall, W.A., Harpold, M.M., Hofmann, F., Horne W.A. ve ark. The naming of voltage-gated calcium channels. *Neuron* 1994; 13:505-6.
- Black, J.L., Lennon, V.A. Identification and cloning of putative human neuronal voltage-gated calcium channel gamma-2 and gamma-3 subunits: neurologic implications. *Mayo Clin Proc*. 1999; 74:357- 61.
- Bourinet, E., Alloui, A., Monteil, A., Barrère, C., Couette, B., Poirot, O., ve ark. Silencing of the Cav3.2 T-type calcium channel gene in sensory neurons demonstrates its major role in nociception. *EMBO J* 2005; 24:315–324.
- Eberst, R., Dai, S., Klugbauer, N., Hofmann, F. Identification and functional characterization of a calcium channel gamma subunit. *Pflugers Arch*. 1997; 433:633-7.
- Emre, M. Ağrı patofizyolojisinde voltaj kapılı kalsiyum kanallarının rolü. *Kafkas Journal of Medical Sciences* 2018a;8(2):140–48.
- Emre, M. Voltaj kapılı kalsiyum kanalları ve moleküller özellikleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2018b;27(1):1–17.
- Gackière, F., Bidaux, G., Delcourt, P., Van, C.F., Katsogiannou, M., Dewailly, E., ve ark. CaV3.2 T-type calcium channels are involved in calcium-dependent secretion of neuroendocrine prostate cancer cells. *J Biol Chem* 2008; 283:10162–73.
- Genç, O. Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları. *Genel Tıp Derg* 1997;7(1):43-46.
- Giachini, F.R., Carneiro, F.S., Lima, V.V., Carneiro, Z.N., Brands, M.W., Webb, R.C., Tostes, R.C. A key role for Na⁺/K⁺-ATPase in the endothelium-dependent oscillatory activity of mouse small mesenteric arteries. *Braz J Med Biol Res*. 2009; 42:1058–67.
- Glossmann, H., Striessnig, J. Molecular properties of calcium channels. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1990; 114:1-105.
- Gurkoff, G., Shahlaie, K., Lyeth, B., Berman, R. Voltage-gated calcium channel antagonists and traumatic brain injury. *Pharmaceuticals*. 2013; 6:788-812.

- Guyton ve Hall J.H., Edt; Çağlayan Yeğen B, Alican İnci, Solakoğlu Z. Guyton ve Hall Tıbbi fiziyojji. 12. Basım. inc Nobel Tıp Kitap Evi. 2013.
- <http://pumphonebiwa.blogspot.com/2017/02/na-k-pump.html> 06.03.2020
- <https://opened.cuny.edu/courseware/module/614/student/?task=4> 07.03.2020
- <https://www.indiaalliance.org/news/3191> 06.03.2020
- https://www.researchgate.net/figure/The-voltage-gated-ion-channels-A-The-different-members-of-the-ion-channel-protein-family_fig2_282058478 05.03.2020
- <https://www.slideserve.com/vernados/gated-ion-channels> 06.03.2020
- https://www.researchgate.net/figure/The-secondary-structure-of-SGLT1-The-664-amino-acid-protein-contains-14-transmembrane_fig1_8179983 06.03.2020
- [https://www.google.com/search?sxsrf=ALeKk00oX8kAmKhCGD-404OcqYjmyzXIMA:1586166820127&q=J.+Cell+S.ci.+2011\)124,pp.2107-2112&tbm=isch&source=univ&sa=X&ved=2ahUKEwi22_juw9PoAhWIZhUIHe3JB_YQsAR6BAg-KEAE&biw=1280&bih=578&dpr=1.5#imgrc=6QzvozntW9BlkM](https://www.google.com/search?sxsrf=ALeKk00oX8kAmKhCGD-404OcqYjmyzXIMA:1586166820127&q=J.+Cell+S.ci.+2011)124,pp.2107-2112&tbm=isch&source=univ&sa=X&ved=2ahUKEwi22_juw9PoAhWIZhUIHe3JB_YQsAR6BAg-KEAE&biw=1280&bih=578&dpr=1.5#imgrc=6QzvozntW9BlkM) 06.03.2020
- <https://www.tipakademi.com/norotransmitter-maddeler-ve-gorevleri/> 11.06.2020
- Jacus, M.O., Uebele, V.N., Renger, J.J., Todorovic, S.M. Presynaptic Cav3.2 channels regulate excitatory neurotransmission in nociceptive dorsal horn neurons. *J Neurosci* 2012; 32:9374–82.
- Karp, G., Iwasa, J., Marshall, W., Karp's Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments, 8th Edition. 2015.
- Khosravani, H., Zamponi, G.W. Voltage-gated calcium channels and idiopathic generalized epilepsies. *Physiol Rev* 2006; 86:941–66.
- Letts, V.A., Felix, R., Biddlecome, G.H., Arikath, J., Mahaffey, C.L., Valenzuela, A., ve ark. The mouse stargazer gene encodes a neuronal Ca²⁺-channel gamma subunit. *Nat Genet.* 1998; 19:340-7
- Lin, J.W., Rudy, B., Llinas, R. Funnel-web spider venom and a toxin fraction block calcium current expressed from rat brain mRNA in *Xenopus* oocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1990;87(12):4538–42.
- Lincoln, T.M., Komalavilas, P., Cornwell, T.L. Pleiotropic regulation of vascular smooth muscle tone by cyclic gmp-dependent protein kinase. *Hypertension* 1994;23(6):1141–47.
- Maubecin, V.A., Sanchez, V.N., Rosato, S., Cherksey, B.D., Sugimori, M., Llinás, R., Uchitel, O.D. Pharmacological Characterization of the Voltage-Dependent Ca²⁺ Channels Present in Synaptosomes from

- Rat and Chicken Central Nervous System. *Journal of Neurochemistry* 1995;64(6):2544–51.
- Mckenna, E., Koch, W.J., Slish, D.F., Schwartz, A. Toward an understanding of the dihydropyridinle- sensitive catchup channel. *Biochemical Pharmacology* 1990;39(7):1145-50.
- Milani, D., Malgaroli, A., Guidolin, D., Fasolato, C., Skaper, S.D., Meldolesi, J., Pozzan, T. Ca²⁺ channels and intracellular Ca²⁺ stores in neuronal and neuroendocrine cells. *Cell Calcium* 1990;11(2–3):191–9.
- Mills, L.R. Niesen, C.E., So, A.P., Carlen, P.L., Spigelman, I., Jones, O.T. N-type Ca²⁺ channels are located on somata, dendrites, and a subpopulation of dendritic spines on live hippocampal pyramidal neurons. *Journal of Neuroscience* 1994;14(11):6815–24.
- Nam, G. T-type calcium channel blockers: a patent review (2012–2018). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2018; DOI: 10.1080/13543776.2018.1541982
- Nelson, D.L., Cox, M.M. Lehninger Principles of Biochemistry, 5th edition, 2008.
- Nilius, B., Droogmans, G. Amazing chloride channels: an overview. *Acta Physiol Scand* 2003; 177:119–47
- Okada, Y., Okada, T., Sato-Numata, K., Islam, M.R., Ando-Akatsuka, Y., Numata, T., Kubo, M., ve ark. Cell volume-activated and volume-correlated anion channels in mammalian cells: their biophysical, molecular, and pharmacological properties. *Pharmacol Rev*. 2019; 71:49–88.
- Payandeh, J., Scheuer, T., Zheng, N., Catterall, W.A. The crystal structure of a voltage-gated sodium channel. *Nature* 2012;475(7356):353–8.
- Rhoades, R.A., Bell, D.R., Edt; Açar E, Ayyıldız M ve Yıldırım M. Tıbbi Fizyoloji, Klinik Tıbbın Temelleri. 4. Baskı. İnc İstanbul Tıp Kitapevleri. 2017.
- Simms, B.A., Zamponi, G.W. Neuronal voltage-gated calcium channels: structure, function, and dysfunction. *Neuron* 2014;82(1):24–45.
- Eric P. Widmaier, Hershel Raff, Kevin T. Strang. Çev. Edit. Prof. Dr. Tuncay ÖZGÜNEN, Prof. Dr. Zeynep SOLAKOĞLU. Vander İnsan Fizyolojisi, Güven Bilimsel, 2018. Spedding, M., Paoletti, R. III. Classification of calcium channels and the sites of action of drugs modifying channel function. *Pharmacological Reviews* 1992;46(2):119–20.
- Striessnig, J., Pinggera A., Kaur G., Bock G., Tülcü P. L-type Ca²⁺ channels in heart and brain. *WIREs Membr Transp Signal* 2014; 3:15–38.
- Striessnig, J., Ortner, N.J., Alexandra P.A. Pharmacology of l-type calcium channels: novel drugs for old targets? *Current Molecular Pharmacology* 2015; 8:110-122.

- Takahashi, T., Momiyama, A. Different types of calcium channels mediate central synaptic transmission. *Nature* 1993;366(6451):156–58.
- Tuluc, P., Molenda, N., Schlick, B., Obermair, G.J., Flucher, B.E., Jurkat-Rott, K.A. Cav1.1 Ca²⁺ channel splice variant with high conductance and voltage-sensitivity alters EC coupling in developing skeletal muscle. *Biophys J* 2009;96(1):35-44.
- Verkman, A.S., Galiotta, L.J. Chloride channels as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8:153–71.
- Zholos, A.V., Fenech, C.J., Prestwich, S.A., Bolton, T.B. Membrane currents in cultured human intestinal smooth muscle cells. *Journal of Physiology* 2000;528(3):521–37.

