

Kalp Kasının Kasılmasında Kalsiyum ve Sarkoplazmik Retikulumun Rolü

THE ROLE OF CALCIUM ION AND SARCOPLASMIC RETICULUM IN THE CONTRACTILE CYCLE

S. Arzu VARDAR*, Kadir KAYMAK*, Armağan ALTUN**

* Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD,
* Prof. Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD,
** Doç. Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, EDİRNE

Özet

Kalpdeki kasılma ve gevşeme hücre içi kalsiyum iyon hareketi ile ilişkilidir. Fakat myokarddaki kalsiyum iyon hareketinin sistol ile ilişkisi henüz tam olarak açığa kavuşmamıştır. Kalsiyumun kalp hücresine girerek sarkoplazmik retikulumdan daha fazla kalsiyum salınımını tetiklediği düşünülmektedir. Sarkoplazmik retikulum kasılma ve gevşemede önemli rol oynamaktadır. Sarkoplazmik retikulum fonksiyonu şiddetli iskemide, reperfüzyon ve kalp yetmezliğinde bozulmaktadır. Bu değişiklikler kasılma fonksiyonunun bozulmasına katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Miyokard, Kalsiyum, Sarkoplazmik Retikulum

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:630-634

Summary

Cardiac contraction and relaxation is connected with the calcium movement. But calcium ion movements in the myocardium associated with the contraction cycle is not yet fully clarified. Calcium that enters the heart cell is thought to trigger the release of more calcium from the sarcoplasmic reticulum. Sarcoplasmic reticulum plays an important role in the contraction and relaxation. Function of the sarcoplasmic reticulum is impaired in severe ischemia, reperfusion, and heart failure. These changes may contribute to the impaired contractility function.

Key Words: Myocardium, Calcium, Sarcoplasmic Reticulum

T Klin J Med Sci 2002, 22:630-634

Kalbin kasılmasını sağlayan miyokard hücreleri total kalp hacminin yaklaşık %75'ini oluşturur (1). Kalp kası birbirine bağlı çok sayıda miyokard hücresinden oluşur ve bir fonksiyonel sinsisyum meydana getirir. Guyton'a göre "Uyarılma kasılma bağlantısı" terimi aksiyon potansiyelinin kalp kası liflerinin kasılmasını sağlamak için kullandığı mekanizmayı belirtir (2). Bu mekanizmadaki en önemli protein yapılar aktin ve miyozindir. Aksiyon potansiyeli sarkolemma üzerinde ilerlerken aynı zamanda T (transfers) tübüllerin zarları boyunca da ilerler. T tübülleri, L (long-lasting) ve T (transient) tip kalsiyum kanalları olarak adlandırılan voltaj duyarlı kalsiyum kanalları içerir. Bu kanalların açılmasıyla kalsiyum iyonları hücre içine girer ve sarkoplazmik retikulumdan sarkoplazmaya kalsiyum salınarak kasılma ve daha sonra gevşeme oluşur (3).

Bu derlemede miyokarddaki uyarılma kasılma bağlantısının kalsiyum akımı ile ilişkisi, bu olayda sarkoplazmik retikulumun önemi ile bazı patolojik durumlarda sarkoplazmik retikulumda görülen değişiklikler incelenecektir.

Kalsiyumun Hücreye Girişi ve Sarkoplazmik Retikulumdan Kalsiyum Salınımı

Miyokardın kasılmasının kalsiyum iyon akımı ile

ilişkisi henüz tam açıklığa kavuşturulmamıştır. Kalpteki uyarılma kasılma bağlantısının mekanizması iskelet kasındakiyle benzerdir. Kalp kasında oluşan aksiyon potansiyelinin etkisiyle, iskelet kasından farklı olarak, her bir kalp siklusunda, kalsiyum iyonları hücre dışından hücre içine girer ve sarkoplazmik retikulumdan kalsiyuma bağımlı kalsiyum salınımı tetiklenir (2,4,5). Kalp kasında aksiyon potansiyeli oluşumu sırasında hücre dışından kalsiyum girişi voltaj duyarlı L tipi kanalların yanı sıra T tipi kanallarla da olmaktadır. T tipi kanallar, L tipine göre daha negatif voltajda, daha kısa süreli açılır ve kalsiyum antagonistlerinden etkilenmezler (3). Ayrıca bu kanalların kalsiyuma bağlı kalsiyum salınımını daha yavaş tetiklediği bildirilmektedir (6).

Kalsiyuma bağlı kalsiyum salınması modeline göre, depolarizasyon sonucu L tipi Ca kanalları açılır ve az miktarda kalsiyum hücre içine girer. Sarkoplazmik retikulumdan ise nispeten daha fazla miktarda kalsiyum salınır. Sonuçta; sitozoldeki kalsiyum iyonu arttığında troponin C ile etkileşir. Troponin C'nin moleküler yapısı değişerek tropomyozinin aktin ve miyozin molekülleri üzerindeki inhibe edici etkisi ortadan kalkar ve kasılma oluşur. Sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımı

durunca sarkoplazmik retikuluma kalsiyum hızla geri alınır; daha az miktarda kalsiyum ise hücre dışına çıkar ve gevşeme başlar (4,7).

Sarkoplazmik retikulunun kasılma ve gevşemede kalp için vazgeçilmez öneme sahip olduğu (8), sarkolemmal L tipi kalsiyum kanallarının açılmasıyla sarkoplazmik retikulundan kalsiyum salınımı arasında bir denge olduğu belirtilmektedir (9). Sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum miktarının düzenlenmesi bir bakıma kalbin kasılmasının düzenlenmesi anlamına gelir (10).

Acaba, voltaj duyarlı kalsiyum kanalları sarkoplazmik retikulundan kalsiyum salınımı için tek tetikleyici midir? Levi'ye göre (11) kalsiyum iyonları hücre içine L tipi kalsiyum kanallarından girebildiği gibi, sodyum-kalsiyum değişim mekanizmasını ters yönlü kullanarak da girebilir ve sarkoplazmik retikulundan kalsiyum salınımını tetikleyebilir. Normalde sodyum-kalsiyum değişim mekanizması hücre içine sodyum girişi ve hücre dışına kalsiyum çıkışı şeklinde işlemektedir. Ancak bu mekanizma ile hücre dışına kalsiyum çıkışının hızlı sodyum kanallarından hücre içine sodyum girişine neden olarak, sodyum-kalsiyum değişim mekanizmasının ters yönlü işlemesine ve böylece sarkoplazmik retikulundan kalsiyum salınımına neden olabileceği ileri sürülmüştür (3,11-13).

Callewaert, sarkoplazmik retikulundan salınan kalsiyum iyonlarının çevresindeki kalsiyum salınım kanallarını uyarabileceğini bildirmektedir. Böylece kalsiyum salınımının yine kendisi üzerine pozitif etkili (feedback) rol oynayabileceğini belirtmektedir (8).

Kalsiyuma bağımlı kalsiyum salınımının temel özellikleri, kimyasal olarak sarkolemmal lipid bariyeri uzaklaştırılmış kas lifinde incelenmiştir. Bu durumda ortama kalsiyum eklenmesi sarkoplazmik retikulundan daha fazla kalsiyum salınımına neden olmuştur. Eğer kalsiyum konsantrasyonu fazla ise sarkoplazmik retikuluma daha fazla kalsiyum girecek ve daha fazla kalsiyum salınımı olacaktır (14). Sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum geri alım ve salınımı ile ilgili olayların tiroid hormon düzeylerindeki değişikliklerden de etkilenebileceği bildirilmiştir (15). Ayrıca β adrenerejik uyarının kalsiyum ile tetiklenen kalsiyum salınımını arttırdığı belirtilmektedir (16).

Kalp kasında aşırı kalsiyum birikimi (overload) ilk olarak 1971'de Fleckenstein tarafından vurgulanmıştır. Fleckenstein, yüksek dozda katekolamine yanıt olarak deneysel miyokardiyal nekroz tanımlamıştır. Katekolaminler daha fazla L tipi kalsiyum kanalının açılıp hücre içine daha çok kalsiyum girişine neden olmaktadır. Tüm bu süreçler kalsiyum kanal antagonistleri tarafından inhibe edilirler (verapamil- nifedipin). Sitozolda aşırı

kalsiyum artışının miyokardiyal iskemi, reperfüzyon ve aşırı katekolamin stimülasyonuna yanıt olarak gelişebileceği düşünülmektedir. Fleckenstein, hücre içi kalsiyumun aşırı artışının kasılma mekanizmasının aktivasyonunu artırarak miyokard hasarına neden olduğunu ileri sürmüştür. Ayrıca bu olayda ATP fazlalığının olduğunu belirtmiştir (17).

Sarkoplazmik Retikulumdaki Kalsiyum Salınma Kanalları

Sarkoplazmik retikulunun terminal sisternasında yer alan ryanodin reseptörleri ve inositol-3 fosfat (IP₃) reseptörleri kalsiyum salınma kanallarıdır. Ryanodin reseptörlerinin iki komponentli, 5000 amino asit içeren büyük bir protein olduğu tahmin edilmektedir. Bu reseptörler potent bir insektisid olan ryanodini bağlamaktadır. Bu nedenle ryanodin reseptörleri olarak adlandırılmaktadırlar. En büyük kısmı sarkoplazmik retikulundan T tübüllerine doğru uzanarak T tübülleri ile bağlantı sağlayan kısımdır. Daha küçük parçası ise C terminal kanal bölgesi olup sarkoplazmik retikulunun gerçek kalsiyum salınım kanalı yapısını oluşturur (18).

Sarkoplazmik retikulumdaki IP₃ reseptörleri ryanodin reseptörlerinin yarısı kadardır. Ryanodin reseptörleri ile benzerlik gösterir. IP₃ fosfotidil inositol yolunun habercisidir. IP₃ sistemi özellikle vasküler sarkoplazmik retikulundan kalsiyum salınımında temel öneme sahiptir. Ayrıca kalp kasında da sarkoplazmik retikulundan kalsiyum salınımını ve kasılmaları başlatır. Fakat ryanodin reseptörlerinden daha az etkilidir (7,19)

Kalsiyumun Sarkoplazmik Retikuluma Geri Alımı ve Kalsiyum Geri Alım Pompası (SERCA)

Sarkoplazmik retikulundan salınan kalsiyumun büyük kısmı, ATP tüketen bir pompa sayesinde longitudinal bölümden geri alınır. Bu pompa sarkoplazmik retikuluma Ca²⁺-ATPaz pompası (SERCA)'dır. Bunun SERCA2 izoformu kalp kasında bulunur. Kalp kasında bulunan bu pompa sarkoplazmik retikulunun protein kısmının yaklaşık %40'ını oluşturur. Sitozolik kalsiyum iyon konsantrasyonunu azaltır ve diyastolü başlatır. Bu pompanın mol ağırlığı 115 dalton kadardır. Membran boyunca asimetric olarak yayılır. Sanki membrandan dışarı fırlamış bir yapısı vardır. Sarkoplazmik retikulunun Ca²⁺-ATPazı sarkolemmankinden farklıdır. Aslında hepsinin ortak özelliği kalsiyum pompalayabilmesidir. Ancak sarkoplazmik retikulumdaki bu pompanın etkinliği hücre içi bir protein olan fosfolamban tarafından düzenlenmektedir (20;21) ve diyastolde gevşemenin oluşması açısından gerekli temel pompadır (21).

Hücre Dışına Kalsiyum Çıkışı

Kalp kası hücresine her depolarizasyonda giren kalsiyumu dengelemek amacıyla aynı miktarda kalsiyum iyonu da hücreden ayrılır. Bununla ilgili iki süreç vardır. İlk olarak hücre içi kalsiyum, hücre dışı sodyum iyonlarıyla yer değiştirebilir (22). Bu mekanizma sitoplazmadaki kalsiyum iyon konsantrasyonu belirli bir düzeyin üzerine çıktığında derhal etkili olur. İkinci ve daha az önemli olan, sarkolemmal Ca^{+2} -ATPaz içeren kalsiyum pompası, kalsiyumu konsantrasyon gradiyentine karşın hücre dışına çıkarır.

Sarkolemmadaki kalsiyum pompası anatomik olarak sarkoplazmik retikulumun yakınındaki T tübüllerinde bulunur ve adeta kalsiyum salınma kanalı olarak işlev görür. Subsarkolemmal mesafe kalsiyum ile aşırı yüklendiğinde kalsiyum iyonları hücre dışına verilir. Sarkolemmal kalsiyum pompası bir yedek ejeksiyon sistemi olup ATP kullanarak kalsiyum iyonlarını dışarı pompalar. Kalsiyum fazlalığı ya da katekolamin stimülasyonu olduğunda bu pompa daha aktif duruma gelerek sitozoldeki fazla kalsiyumu diyastolde uzaklaştırır (3).

Kalmodülin

Kalmodülinin kalp kasında hücre içi kalsiyum düzenleyici bir protein olarak önemli rol oynadığı bilinmektedir. Kalmodülin mol ağırlığı 16700 dalton olan tek zincirli bir polipeptittir ve kalsiyuma yüksek afinite gösterir (23). Dört kalsiyum bağlanma bölgesi içerir. Kalsiyum iyonu yokluğunda bu dört bölgeye magnezyum iyonları bağlanır. Serbest kalsiyum miktarı artınca kalsiyum iyonları üç bölgedeki magnezyum iyonları ile yer değiştirir. Böylece aktif form olarak Ca_3Mg_1 -kalmodülin şekillenir. Kalsiyum bağlandıktan sonra kalmodülinin moleküler yapısı değişir ve bazı enzimlerin aktivitesini etkileyecek bir özellik kazanır (24,25). Kalmodülinin sarkoplazmik retikulumda ryanodin reseptörünün N-terminal zincirine bağlandığı bildirilmiştir (7). Bu nedenle de sitozolde kalsiyum çok arttığında, sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını azaltabileceği ya da durdurabileceği düşünülmektedir. Ayrıca sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum salınma kanallarının açık kalma süresini kısaltarak da etkili olduğu belirtilmiştir (26). Böylece fazla kalsiyumun sitozolden uzaklaşmasında rol oynamaktadır.

Son yıllarda sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımında, özellikle L ve T tipi kalsiyum kanallarının etkin olduğu kalsiyuma bağlı kalsiyum salınması modeli ya da ters yönlü sodyum-kalsiyum değişim mekanizmasının yanısıra voltaj duyarlı bir salınım mekanizmasının varlığından da bahsedilmektedir. Kalmodülinin bu

mekanizmanın aktivasyonunda direkt rolü olduğu belirtilmektedir (27).

Kalsiyum Saçılması; Kıvılcımı (Spark)

Kalsiyum saçılması ya da kıvılcımı (spark) olarak adlandırılabilir durum, sarkoplazmik retikulumdan az miktarda kalsiyumun spontan olarak, lokal bir alana salınımını belirtir. Uyarılma kasılma bağlantısında önemli rolü olduğu düşünülen bir olaydır (28). Reperfüzyonun erken dönemi ya da katekolamin toksisitesi gibi bazı patolojik durumlarda sarkoplazmik retikulumda aşırı kalsiyum birikirse kalsiyum saçılması gerçekleşerek, ciddi aritmilere ve kasılma fonksiyonunun bozulmasına neden olabilir (3).

Kalp Yetmezliği, İskemi ve Reperfüzyon Durumlarında Kalsiyum Geri Alımı ve Salınımı

Deneysel kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliğinde uyarılma kasılma bağlantısında defekt meydana geldiği, sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımının bozulduğu bildirilmiştir (29). Kalp yetmezliğinde sarkoplazmik retikulumun kalsiyumu geri alışı ve kalbin kasılma gücünün azaldığı belirtilmektedir (30). Ayrıca hücre içi kalsiyum salınım kanalı olan ryanodin reseptörlerinin azaldığı (downregulation), buna karşın belki de telafi edici bir yanıt olarak IP_3 reseptörlerinin arttığı (upregulation) düşünülmektedir. Böylece kalp yetmezliğinde belki de bir alternatif yol oluşmakta ve bu yol artmış diyastolik tonus ile hipertrofik yanıt oluşumuna katkıda bulunmaktadır (31).

Köpeklerde taşikardi ile indüklenen kalp yetmezliğinde kalp ventrikül hücrelerindeki T tübüleri ve L tipi kalsiyum kanal yoğunluğunun azaldığı belirtilmektedir (32).

Kalsiyum geri alımını ve salınımını düzenleyen proteinlerin mRNA düzeylerinin son dönem kalp yetmezliğinde azalmış olduğu bildirilmiştir (33). Uzun süre doksorubisin uygulanan tavşanlarda görülen kardiyomyopatiye plazma membran proteinlerindeki mRNA düzeyi değişmezken, sarkoplazmik retikulum proteinlerinin mRNA düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Spesifik olarak, ryanodin reseptörleri, fosfolamban ve sarkoplazmik retikulumun Ca^{+2} -ATPaz proteinlerinin mRNA düzeyleri düşüktür. Bu durumun kardiyak fonksiyonlardaki azalmayı açıklayabileceği düşünülmektedir (34). Arai'ye göre (35,36), sarkoplazmik retikuluma kalsiyum alınması ya da salınımı ile ilgili genler basınç hipertrofisinin derecesine göre artar ya da azalır. Bu genlerin hafif kardiyak hipertrofiye arttığı, şiddetli hipertrofiye ise azaldığı düşünülmektedir.

Marks ve arkadaşları (37) kalp kası hücrelerindeki ryanodin reseptörlerinin bazı ani kardiyak ölüm

olaylarıyla ilişkili olduğunu düşünmektedir. Bunlar katekol-aminerjik polimorfik ventriküler taşikardi ve aritmojenik sağ ventriküler displazi tip 2'dir. Bu olaylarda ryanodin reseptörlerinde mutasyonlar olduğu, bu mutasyonlar sonucunda kalsiyuma bağımlı kalsiyum salınımının değişikliğe uğradığı ve fatal kardiyak aritmilerin tetiklenebileceği belirtilmektedir.

Zucchi, iskemi ve reperfüzyonda sarkoplazmik retikulumun kalsiyum geri alım pompasının hasara uğradığını belirtmektedir (38). Bu pompa reperfüzyon periyodundaki zayıf kontraktilitede (stunning) rol alır. Ayrıca iskemi ve reperfüzyona bağlı miyokardiyal hasar oluşumunda sitozolik kalsiyumun çok önemli rolü olduğunu düşünülmektedir. Öyle ki sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum miktarının ve sarkoplazmik retikulumdan salınan kalsiyumun azaltılabilesinin kardiyoprotektif etkisi olabileceği görüşü bildirilmektedir (39).

Sonuç olarak, kalpteki uyarılma kasılma bağlantısında kalsiyumun hücre dışından hücre içine gerek L tipi kanallar, gerekse ters yönlü sodyum kalsiyum değişim mekanizması kullanarak girişi sarkoplazmik retikulumdan kalsiyuma bağımlı kalsiyum salınımını tetikleyerek kalbin kasılmasını sağlamaktadır. Bu konuyu daha iyi aydınlatmak amacıyla moleküler düzeyde teknikler gerektiren çeşitli çalışmalar önemli birer yol gösterici olabilir. Böylece kalp yetmezliği ya da iskemi ve reperfüzyona bağlı hasar gibi patolojik durumların altında yatan mekanizmaların aydınlatılması sağlanabilecektir.

KAYNAKLAR

- Brilla CG, Janicki JS, and Weber KT. Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension. Role of interstitial fibrosis and thickening of intramyocardial coronary arteries. *Circ Res* 1991;69(1):107-15.
- Guyton AC. and Hall JE. Medical Physiology. In:9 th ed. Heart Muscle; The Heart as a Pump. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996:109.
- Opie LH. The Heart Physiology, From Cell To Circulation. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1998:149-71.
- Fabiato A. Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum. *Am J Physiol* 1983;245:1-14.
- Fabiato A. Time and calcium dependence of activation and inactivation of calcium-induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of a skinned canine cardiac purkinje cell. *J Gen Physiol* 1985;85(2):247-89.
- Sipido KR, Carmeliet E, and Van de Werf F. T-Type Ca²⁺ current as a trigger for Ca²⁺ release from the sarcoplasmic reticulum in guinea-pig ventricular myocytes. *J Physiol* 1998;508:439-51.
- Berridge MJ. Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature* 1993;361:315-25.
- Callewaert G. Excitation-contraction coupling in mammalian cardiac cells. *Cardiovasc Res* 1992;26:923-32.
- Bouchard RA, Clark RB, Giles WR. Effects of action potential duration on excitation-contraction coupling in rat ventricular myocytes. Action potential voltage-clamp measurements. *Circ Res* 1995;76:790-801.
- Santana LF, Gomez AM, Kranias EG., Lederer WJ. Amount of calcium in the sarcoplasmic reticulum: influence on excitation-contraction coupling in heart muscle. *Heart Vessels* 1997;Suppl 12:44-9.
- Levi AJ, Spitzer KW, Kohmoto O, Bridge JH. Depolarization-induced Ca entry via Na-Ca exchange triggers SR release in guinea pig cardiac myocytes. *Am J Physiol* 1994;266: 1422-33.
- Nuss HB, Houser SR. Sodium-Calcium exchange-mediated contractions in feline ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1992;263:1161-9.
- Wasserstrom JA, Vites AM. The role of Na(+)-Ca²⁺ exchange in activation of excitation-contraction coupling in rat ventricular myocytes. *J Physiol* 1996;493:529-42.
- Fabiato A. Calcium release in skinned cardiac cells: variations with species, tissues, and development. *Fed Proc* 1982;41:2238-44.
- Arai M, Otsu K, MacLennan DH, Alpert NR, and Periasamy M. Effect of thyroid hormone on the expression of mrna encoding sarcoplasmic reticulum proteins. *Circ Res* 1991;69:266-76.
- Viatchenko-Karpinski S, Gyorke S. Modulation of the Ca(2+)-induced Ca(2+) release cascade by beta-adrenergic stimulation in rat ventricular myocytes. *J Physiol* 2001;533:837-48.
- Fleckenstein A. Specific inhibitors and promoters of calcium action in the excitation-contraction coupling of heart muscle and their role in the prevention or production of myocardial lesions. Harris P, Opie LH(eds). Calcium and the Heart New York: Academic; 1971;135-88.
- Takeshima H, Nishimura S, Matsumoto T, Ishida H, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H, Ueda M, Hanaoka M, Hirose T. Primary structure and expression from complementary dna of skeletal muscle ryanodine receptor. *Nature* 1989;339:439-45.
- Zelis R, Moore R. Recent insights into the calcium channels. *Circulation* 1989;80:14-6.
- Santana LF, Kranias EG, Lederer WJ. Calcium sparks and excitation-contraction coupling in phospholamban-deficient mouse ventricular myocytes. *J Physiol* 1997;503:21-9.
- Arai M. Function and regulation of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase: advances during the past decade and prospects for the coming decade. *Jpn Heart J* 2000;41:1-13.
- Litwin S, Kohmoto O, Levi AJ, Spitzer KW, Bridge JH. Evidence that reverse Na-Ca exchange can trigger SR calcium release. *Ann N Y Acad Sci* 1996;779:451-63.
- Cheung WY. Calmodulin plays a pivotal role in cellular regulation. *Science* 1980;207:19-27.
- Werth DK, Hathaway DR, Watanabe AM. Regulation of phosphorylase kinase in rat ventricular myocardium. role of calmodulin. *Circ Res* 1982;51:448-56.
- Bilezikjian LM, Kranias EG, Potter JD, Schwartz A. Studies on phosphorylation of canine cardiac sarcoplasmic reticulum by calmodulin-dependent protein kinase. *Circ Res* 1981;49:1356-62.
- Smith JS, Rousseau E, Meissner G. Calmodulin modulation of single sarcoplasmic reticulum ca²⁺-release channels from cardiac and skeletal muscle. *Circ Res* 1989;64:352-9.
- Zhu J, Ferrier GR. Regulation of a voltage-sensitive release mechanism by Ca(2+)-calmodulin-dependent kinase in cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:2104-15.
- Santana LF, Cheng H, Gomez AM, Cannell MB, Lederer WJ. Relation between the sarcolemmal Ca²⁺ current and Ca²⁺ sparks and local control theories for cardiac excitation-contraction coupling. *Circ Res* 1996;78:166-71.
- Gomez AM, Valdivia HH, Cheng H, Lederer MR, Santana LF, Cannell MB, McCune SA, Altschuld RA, Lederer WJ. Defective

- excitation-contraction coupling in experimental cardiac hypertrophy and heart failure. *Science* 1997;276:800-6.
30. Yoneda T, Kihara Y, Ohkusa T, Iwanaga Y, Inagaki K, Takeuchi Y, Hayashida W, Ueyama T, Hisamatsu Y, Fujita M, Hatac S, Matsuzaki M, Sasayama S. Calcium handling and sarcoplasmic-reticular protein functions during heart-failure transition in ventricular myocardium from rats with hypertension. *Life Sci* 2001;70:143-57.
 31. Go LO, Moschella MC, Watras J, Handa KK, Fyfe BS, Marks AR. Differential regulation of two types of intracellular calcium release channels during end-stage heart failure. *J Clin Invest* 1995;95:888-94.
 32. He J, Conklin MW, Foell JD, Wolff MR, Haworth RA, Coronado R, Kamp TJ. Reduction in density of transverse tubules and L-type Ca(2+) channels in canine tachycardia-induced heart failure. *Cardiovasc Res* 2001;49:298-307.
 33. Arai M, Matsui H, Periasamy M. Sarcoplasmic reticulum gene expression in cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ Res* 1994;74:555-64.
 34. Arai M, Tomaru K, Takizawa T, Sekiguchi K, Yokoyama T, Suzuki T, Nagai R. Sarcoplasmic reticulum genes are selectively down-regulated in cardiomyopathy produced by doxorubicin in rabbits. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:243-54.
 35. Arai M, Suzuki T, Nagai R. Sarcoplasmic reticulum genes are upregulated in mild cardiac hypertrophy but downregulated in severe cardiac hypertrophy induced by pressure overload. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:1583-90.
 36. Arai M, Alpert NR, MacLennan DH, Barton P, Periasamy M. Alterations in sarcoplasmic reticulum gene expression in human heart failure. a possible mechanism for alterations in systolic and diastolic properties of the failing myocardium. *Circ Res* 1993;72:463-9.
 37. Marks AR, Priori S, Memmi M, Kontula K, Laitinen PJ. Involvement of the cardiac ryanodine receptor/calcium release channel in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cell Physiol* 2002;190:1-6.
 38. Zucchi R, Ronca-Testoni S, Yu G, Galbani P, Ronca G, Mariani M. Effect of ischemia and reperfusion on cardiac ryanodine receptors--sarcoplasmic reticulum Ca2+ channels. *Circ Res* 1994;74:271-80.
 39. Zucchi R, Ronca F, Ronca-Testoni S. Modulation of sarcoplasmic reticulum function: a new strategy in cardioprotection? *Pharmacol Ther* 2001;89:47-65.
-
- Geliş Tarihi:** 25.03.2002
- Yazışma Adresi:** Dr.S. Arzu VARDAR
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji AD,
22030 EDİRNE
arzuvaradar@hotmail.com