

## ENDOTELDEKİ İYON KANALLARI VE İŞLEVLERİ Endothelial Ion Channels and their Functions

Mustafa EMRE, Işıl ÖZCAL, Mustafa ŞAN

**Özet:** Endotel, yaygın bir şekilde, endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak bilinen nitrik oksit (NO), prostasiklin (PGI<sub>2</sub>), endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF), endotelin, ATP ve hücre proliferasyonu ile ilgili molekülleri üretir. Endotel hücreleri (EC<sub>s</sub>) aksiyon potansiyeli oluşturmadıkları için, uyarılmayan hücreler olarak sınıflandırılmışlardır. Damar endotelinde iyon kanalları; endotel ve düz kas hücrelerinin istirahat zar potansiyelinde, sinyal iletiminde ve uyarı-sekresyon eşleşmesinin kontrol edilmesinde önemli roller oynamaktadırlar. Genel anlamda, hem düz kas hücreleri hem de endotel hücrelerinin kanal aktiviteleri ve bunun sonucu olarak da membran potansiyeli, kan akımını belirler. Endoteldeki kanal akımları; vazoaaktif faktörlerin salınımı, mekanik kuvvetler, kan akımı, basınç ve metabolik koşullardan etkilenir. Elektrofizyolojik bulguların çoğu, büyük damarlardan kültüre edilmiş endotel hücrelerinden elde edilmiştir. İzole edilip kültüre edilmiş EC<sub>s</sub> hücrelerinde, mikroelektrotla kaydedilen istirahat zar potansiyelleri -40 ile -60 mV arasındadır. Endotel hücrelerinin yüzey alanı 1000 ile 2000 µm<sup>2</sup>, hücre membran kapasitansı (C<sub>m</sub>) 1 µF/cm<sup>2</sup> ve hücre kapasitansı 10-50 pF arasındadır.

**Anahtar Kelimeler:** Endotel; İyon kanalları

### Endotelin Fizyolojik Anatomisi

Araştırmacılar vasküler endotelin çok sayıda işlevi olabileceğini varsaymışlardır. Endotel hücrelerinde bazı kimyasal maddelerin sentezlenip yıkıldığı, hatta bu maddelerin fazlalık veya eksikliğinde önemli patolojik durumların oluşabileceği düşünülmüştür. Bu konuyla ilgili deneysel çalışmalar 1975 yılından sonra yeni bir ivme kazanmıştır.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi 01330 ADANA  
Biyofizik. Y.Doç.Dr.<sup>1</sup>, Araş.Gör.<sup>2</sup>,  
Kardiyoloji. Prof.Dr.<sup>3</sup>.

Geliş tarihi: 20 Haziran 2003

**Abstract:** Endothelium produces endothelium-driven relaxing factor (EDRF), now widely accepted to be nitric oxide (NO), prostacyclin (PGI<sub>2</sub>), endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF), endothelin, ATP and molecules involved in cell proliferation. Endothelial cells (EC<sub>s</sub>) are classed as nonexcitable cells because they do not generate action potential. Ionic channels in vascular endothelium play significant roles, controlling resting potential, signal transduction and stimulus-secretion coupling. In a general sense, in both smooth muscle cells and EC<sub>s</sub>, the activities of ion channels are present and the resultant membrane potential of these cell determine the blood flow. Channel currents in EC<sub>s</sub> are influenced by released vasoactive factors, mechanical forces such as blood flow and pressure, and metabolic conditions. To date, most electrophysiological data have been obtained from large vessel EC<sub>s</sub>, often in culture. Resting potential in culture isolated EC<sub>s</sub> recorded with microelectrodes are -40 to -60 mV. The surface area of EC<sub>s</sub> is between 1000-2000 µm<sup>2</sup>, membrane capacity (C<sub>m</sub>) 1 µF/cm<sup>2</sup> and cell capacity (10-50 pF).

**Kew Words:** Endothelium; Ion channels

Son 25 yılda yapılan deneysel çalışmalardan görüldüğü gibi endotelin dokularla kan arasında seçici bir bariyer oluşturmaktan başka homeostaziste de çok önemli işlevleri olduğu bilinmektedir. Endotel hücreleri, salgıladıkları mediyatörler ile koagülasyonu, fibrinolizi, damar tonusunu, dolayısı ile kan akışı ve kan basıncını etkileyerek çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda rol oynayan aktif hücrelerdir (1-4).

Eskiden sanıldığı gibi endotel, dokularla kan arasında bulunan pasif bir bariyer değildir. Tam aksine sentezlediği ve salgıladığı mediyatörlerle vasküler homeostaziste rol oynayan ve vücudun her tarafına yayılmış bir organ niteliğinde olduğu bilinmektedir.

Endotel tabakası, 10-15 µm genişliğinde ve 20-25 cm uzunluğunda uzamış nükleuslardan oluşup kan ile dokular arasında selektif bir bariyer oluşturur. Gaz geçirgenliği oldukça fazla olan bu katmanın sıvı geçirgenliği ise azdır. Fizyolojik koşullarda solunum gazları, su, glikoz, yağ asitleri, aminoasitler ve aterojenik olmayan küçük lipoprotein molekülleri arter endotelinden geçerler (3) (Şekil 1).

Endotel hücrelerinin, küçük taşıyıcılar üzerindeki kültürlerinde yapılan difüzyon çalışmalarında, difüzyonun endotel hücrelerinde diğer hücre türlerine oranla çok az olduğu ve bariyer oluşturmanın endotele özgü bir özellik olduğu saptanmıştır<sup>3</sup>. Bariyer oluşturmada endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantı birimleri ve gerim liflerinin rolü oldukça büyüktür. Ayrıca endotel hücrelerinin kendileri de veziküler transportu regüle ederek bir bariyer oluşturmaktadırlar. Örneğin; iyonlar, şekerler, küçük organik solütler ve aminoasitlerin seçici transport mekanizmaları aracılığıyla endotel hücresi tarafından kontrol edilmesi de bariyer olarak kabul edilmektedir (3).

Organizmayı oluşturan hücrelerin beslenme solunum ve metabolik gereksinimlerini sağlayan kan damarları, fiziksel (ısı, gerim, basınç) ve kimyasal (hormon, nörotransmitter ve otakoid) uyaranlara karşı damar tonusunu ve permeabilitesini değiştirerek yanıt verirler. Bunun sonucu olarak hücrelerin yaşamsal gereksinimlerinin sağlanması, besleyici damarların negatif ve pozitif geri-besleme mekanizmalarıyla ayarlanan damar tonusu sayesinde kontrol edilmektedir (3-4).

Farklı organ ve dokularda farklı işlevsel özellikler gösteren endotel hücrelerinin kimyasal ve fiziksel ajanlara karşı yanıt olarak salgıladıkları aktif maddelerin sentezi ve salgılanma mekanizmalarının moleküler temeli henüz tam olarak anlaşılabilir değildir.

Tüm hücrelerin işlevleri hücrel iyon değişimleri ile tetiklenmektedir. Bu işlevlerde en önemli

tetikleyici temel iyon, sekonder haberci olarak bilinen,  $Ca^{+2}$  iyonudur. Endotel kaynaklı maddelerin sentezi veya salınımında  $Ca^{+2}$  iyonunun gerekliliği indirekt araştırma yöntemleri ile belirlenmesine karşın, moleküler işlevler mikrospektrofluorometrik, elektrofizyolojik ve moleküler araştırma tekniklerin geliştirilmesi ile kısmen de olsa aydınlığa kavuşturulmuştur. Canlı organizmanın en küçük hücrelerinden biri olan endotel hücresinin yaklaşık 0.1-0.5 µm büyüklükte olması, bunların elektrofizyolojik özelliklerinin, mikroelektrot araştırma tekniği (mikroelektrodun uç çapı: 0.1-0.5 µm veya daha yukarı) ile incelenmesini mümkün kılmamıştır. Ancak daha sonra geliştirilen patch-clamp ve mikrospektrofluorometrik araştırma teknikleri endotel hücresinin iyonik akımlarını ve intrasellüler serbest iyon seviyelerinin ölçülmesini mümkün hale getirmiştir (3).

Hücrenin işlevini etkileyen hücre içi serbest  $Ca^{+2}$  iyon artışı iki yolla oluşmaktadır (5).

- Hücre içi kalsiyum depolarından kalsiyumun salınması
- Hücre dışından hücre içine kalsiyum girişi

Kalsiyumun hücre içi depolardan salınmasında kalsiyum ve inositol trifosfat ( $IP_3$ ) ile uyarılan işlevler rol almaktadır. Hücre membranında bulunan reseptörlere agonistlerin bağlanması ile aktive olan  $G_s$  proteininin stimüle ettiği fosfolipaz C (PLC), membran fosfolipitlerinde  $IP_3$  ve diaçilgliserol sentezine yol açmaktadır. Fosfatidilinositol 4,5-bifosfat ( $PtdIns\ 4, 5P_2$ ) ve diaçilgliserol (DAG), protein kinaz C (PKC) yi aktive ederek bir seri fosforilasyon ve bunu izleyen aktivasyon veya inaktivasyona neden olurken;  $IP_3$  hücre içi depolardan heparinle bloke edilebilen  $Ca^{+2}$  salınımını sağlamaktadır. Hücre içi artan serbest  $Ca^{+2}$  nun tetiklediği kalsiyum salınımı, pozitif geri-besleme mekanizması olarak iş görmektedir. Bu mekanizma kafein ile uyarılabilmektedir (5) (Şekil 2).

Hücre içi depolara  $Ca^{+2}$  un alınması başka bir deyişle sitozolden  $Ca^{+2}$  un uzaklaştırılması üç yolla gerçekleşir. 1. Endoplazmik retikulum (ER)

membranındaki  $Ca^{+2}$ -ATPaz enzim aktivitesinin artmasıyla ER'a  $Ca^{+2}$  alımının artması. 2. Hücre membranındaki  $Ca^{+2}$ -ATPaz yardımıyla hücre dışına  $Ca^{+2}$  atılması. 3. Diğer ikisine oranla daha az olmak üzere  $Na^{+}$ -  $Ca^{+2}$  "exchange" (değiş-tokuş) yardımıyla olmaktadır. Dinlenme durumunda hücre

dışı kalsiyum iyon yoğunluğu, hücre içine oranla 10.000 kat daha yüksektir (hücre dışı  $10^{-3}$  M, hücre içi  $10^{-7}$  M) (5-6).

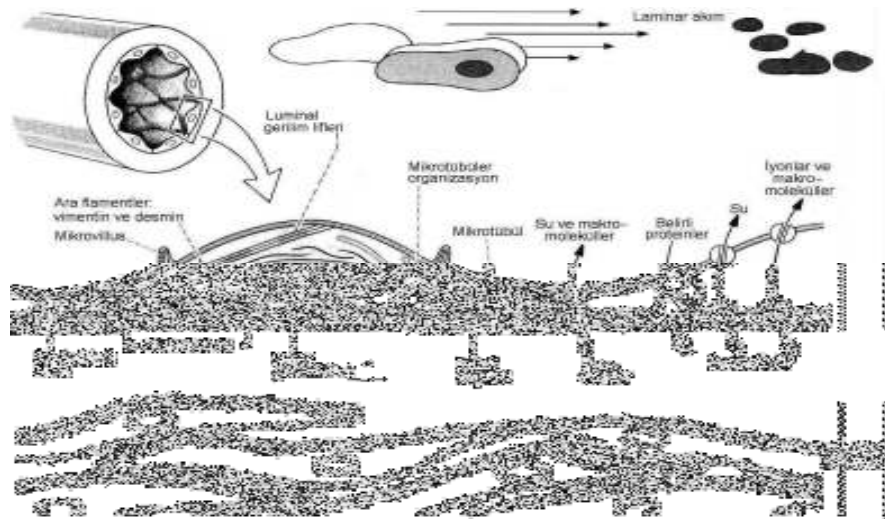
Kalsiyum iyonunun hücreye girişi dört farklı yolla olmaktadır.

1. Gerimle aktive olan kalsiyum kanalları
2. Reseptöre bağımlı çalışan kalsiyum kanalları
3. Kalsiyumun sızarak hücreye girdiği kanallar
4.  $Na^{+}$ - $Ca^{+2}$  exchange (değiş-tokuş)

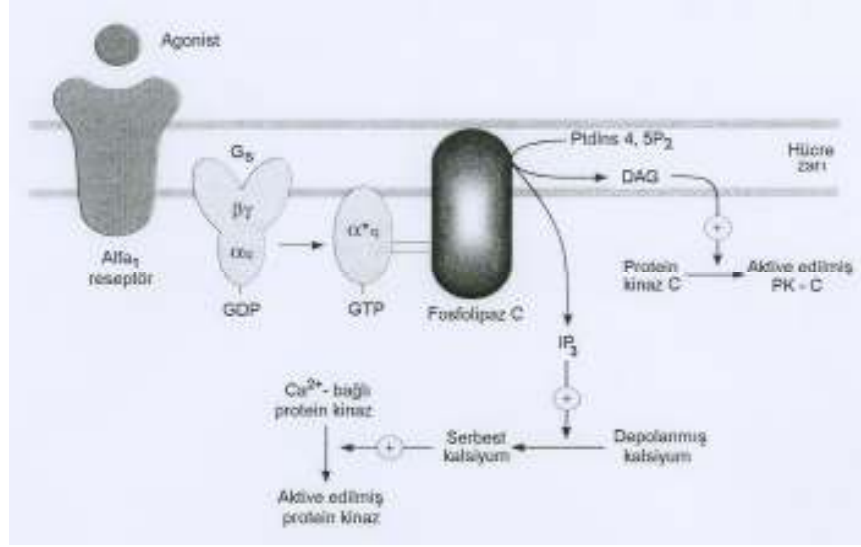
Organizmanın en küçük hücrelerinden olan endotel hücre zarlarının kalınlığı yaklaşık 6-7 nm arasındadır. Elektriksel açıdan yalıtık özelliklere sahip olan çift lipid tabakasının dielektrik sabiti, 2 ile 3 arasındadır. Endotel hücresinin yüzey alanı

yaklaşık 1000-2000  $\mu m^2$  arasındadır. Hücre membran kalınlığının çok küçük olmasına karşın, membranın sığası  $C_m=1 \mu F/cm^2$  gibi çok büyüktür. İzole edilmiş endotel hücrelerinin sığasının ise 10-50 pF arasında değiştiği rapor edilmiştir (7-8). Sığır aortasından izole edilmiş endotel hücrelerinin spesifik direncinin ( $R_m$ )  $\sim 25 W.cm^2$ , serebral damar endotel hücrelerinde ise 5-6  $W.cm^2$  olduğu saptanmıştır. Endotel hücresinin bu direnci, farklı vasküler yataklarda ve patolojik durumlarda da değişmektedir (7).

Endotel hücresinde voltajla açılıp kapanan voltaj bağımlı kalsiyum kanalları mevcut değildir. Kalsiyumun hücre içine girişi relatif olarak voltajdan bağımsız olsa bile, membran potansiyeli elektrokimyasal gradiyenti etkileyerek, kalsiyum iyonunun hücre içine girişinde önemli rol oynamaktadır. Endotel hücresi, aksiyon potansiyeli sergilemediğinden dolayı, "non eksitabl" (uyarılamayan) hücre grubuna girer. Endotel hücresinin membran potansiyeli, kalsiyum girişi ile ilişkisi olan "eksitabl" (uyarılabilir) hücrelerin tersine bir durum oluşturmaktadır. Endotel hücresinde membran potansiyelini



Şekil 1. Damar endotel hücresi iskeleti. Protein, iyon, su ve çeşitli makromoleküllerin endotel tabakasından direkt ve indirekt yoldan parasellüler aralığa geçişleri.



Şekil 2. Reseptör agonist etkileşmesi ile hücre içi kalsiyum salınım mekanizması.

düzenleyen kalsiyum iyon kanalları, kalsiyum girişinde ve dolayısıyla hücre işlevlerinde hayati öneme sahiptirler (3).

#### Endotel Membran Potansiyeli

Dinlenim durumunda endotel hücresinin membran potansiyeli hücre içi mikroelektrot kayıt tekniği ve "whole-cell patch clamp" tüm hücre "yama" kısıncacı teknikleri kullanılarak ölçülmüştür. Arterlerin endotel hücrelerinde mikroelektrot kayıt tekniği kullanılarak yapılan ölçümlerde dinlenim potansiyeli  $-40$  ile  $-60$  mV arasında değişirken, venleri döşeyen endotel hücrelerinde ise dinlenim zar potansiyeli  $-29$  ile  $-43$  mV arasında olduğu gösterilmiştir. Kültüre edilmiş endotel hücrelerinde dinlenim zar potansiyelinin  $-8$  ile  $-22$  mV gibi düşük oranlarda olduğu tespit edilmiştir. Tüm hücre "yama" kısıncacı tekniği ile ölçülen istirahat zar potansiyelinin mikroelektrotla kayıtlanan değerlerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Arterleri döşeyen endotel hücrelerinde  $-55$  ile  $-77$  mV, kültüre edilmiş arteryel endotel hücrelerinde ise  $-16$  ile  $-27$  mV olarak kayıtlanmıştır. İnsan umbilika / venlerini döşeyen endotel hücrelerinde  $-20$  mV, koroner arterlerinde ise  $-26$  mV olarak ölçülmüştür. Sıçan aortu endotel hücrelerinde  $-52$  ile  $-58$  mV arasında değiştiği saptanmıştır (3, 8, 9).

Eksternal potasyum iyon konsantrasyonunun  $10-100$  mM arasında değişime uğraması, endotel hücrelerinin istirahat zar potansiyelinde yaklaşık  $52$  mV'luk bir değişikliğe neden olmaktadır. Yani dinlenim zar potansiyeli büyük ölçüde potasyum iyonu tarafından düzenlenmektedir. Endotel hücrelerinde bu güne kadar varlığı saptanmış bulunan potasyum kanalları şu şekilde sıralanabilir (3).

1. Voltajla veya kayma gerilimi (shear stress) ile aktive olan içeriye doğru daha geçirgen düzeltici potasyum kanalları.
2. Kalsiyumla aktive edilen potasyum kanalları
3. Agonistlerle (ACh, bradikinin ve arjinin-vasopressin gibi) uyarılan potasyum kanalları
4. ATP'ye duyarlı potasyum kanalları ( $K_{ATP}$ )
5. Geçici dışarıya doğru geçirgen potasyum kanalları (transient outward potassium/transient A type channels)

Endotel hücresinde seçici olarak davranan agonist uyarı (ACh, bradikinin, histamin, adenosin... vb.) veya mekanik uyarılarla (basınç, gerim veya bası) aktive olan seçici olmayan bazı katyon kanallarının varlığı ve membran potansiyeline katkılarının bulunduğu da ortaya konulmuştur. Bunların dışında

$Na^+-K^+$  pompası ve  $Na^+-K^+$  kotransportunun da endotel hücre membran potansiyelini etkilediği bazı çalışmalarda bildirilmiştir (3, 10).

#### **Sodyum Kanalları**

Endotel hücreler uyarılamayan hücre gruplarından olup, aksiyon potansiyeli oluşturmazlar. Kültüre edilmiş endotel hücrelerinde depolarizasyonla aktive edilen sodyum kanalları gösterilememiştir. İnsan umblikal veninde, sıçan böbrek ve aort arterinde, tetrodotoksin'e (TTX) duyarlı  $Na^+$  akımları veya sodyum kanalları tanımlanamamıştır (11).

#### **Kalsiyum Kanalları**

Vasküler endotel hücrelerinde agoniste bağlanıp artan hücre içi  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu kısmen hücre dışı  $Ca^{+2}$  iyon konsantrasyonuna bağlıdır. Kültüre edilmiş endotel hücrelerinde, agonistlerce uyarılıp artan  $^{45}Ca^{+2}$  girişi, voltaja duyarlı kalsiyum kanalları bloke eden verapamil ile bloke edilemez, yani voltaja duyarlı kalsiyum kanal blokerlerine karşı duyarsızdırlar. Agoniste bağlı hücre içi kalsiyum artışının, kalsiyum kanal agonistleri veya antagonistlerce modifiye edilemediği gösterilmiştir. Bugüne kadar damar endotel hücrelerinde ne makroskopik düzeyde voltaja bağlı kalsiyum akımlarını, ne de tek kanal düzeyinde kalsiyum akımlarını (depolarizasyonla aktive edilen kalsiyum kanalları) gösteren güçlü bir kanıt yoktur (10).

İnsan ve köpek aortu endotel hücrelerinde, platelet aktive edici faktör (PAF) ve 30 mM  $K^+$  ile aktive edilerek hücre içi kalsiyum artışını sağlayan, voltaja duyarlı R-tipi  $Ca^{+2}$  kanalı tanımlanmıştır. Bu kanaldan kalsiyum akımının, nifedipin ile bloke edilemezken, isradipine ile bloke edildiği gösterilmiştir (13).

#### **Kalsiyumla Aktive Edilen Potasyum Kanalları**

ACh, bradikinin, ATP, adenosin ve histamin gibi vazodilatör ajanlar endotel hücrelerinde hiperpolarizasyon boyunca dışarı doğru akımı oluştururlar.  $Ca^{+2}$  ile aktive olan  $K^+$  kanalları, iletkenliği büyük (150-250 pikosiemens pS) ve iletkenliği küçük (20-40 pS) olan potasyum kanalları olmak üzere iki çeşittir. Bu kanalların aktivasyonu hücre içi kalsiyum iyon

konsantrasyonu ile ilişkilidir. Kafein, heparin ve ryanodine gibi maddeler hücre içi depolardan  $Ca^{+2}$  salınımını ve geri alınımını etkileyen maddelerdir.  $K^+$  kanallarının çok sayıda antagonistleri vardır. Bunlar tetraetilamonyum (TEA), tetrabutilamonyum (TBA) apamin, 4-aminopuridine, noksüstoksin ve  $Co^{+2}$  gibi inorganik katyonlar sayılabilir. Endotel hücrelerinde bu  $K^+$  kanallarının aktivasyonu ile hücre içi  $[Ca^{+2}]_i$  iyon konsantrasyonu yükselerek endotel kaynaklı faktörlerin sentezi ve salınımı ile hücre membran potansiyeli değişir (1, 12, 14-16).

Damar düz kasında oluşan hiperpolarizasyon  $K^+$  kanallarının aktivasyonu ile ilişkilidir (17). Bu kanalların aktivasyonuna bağlı hiperpolarizasyon ve gevşemenin, yüksek  $K^+$  veya non-selektif  $K^+$  kanal blokörleri olan TEA ve TBA varlığında ortadan kalkarken, ATP'ye duyarlı  $K^+$  kanal blokörü glibenklamidden etkilenmediği, dolayısıyla hiperpolarizasyon ve gevşemeye ATP'ye duyarlı  $K^+$  kanallarının iştirak etmediği saptanmıştır (18). ACh, bradikinin ve histamin gibi agonistler aracılığı ile oluşturulan, endotele bağımlı hiperpolarizasyon ve bunun sonucu oluşan düz kas gevşemesi karibdotoksin  $BK_{Ca}$  (yüksek kondüktanslı), kalsiyumla aktive edilen,  $K^+$  kanalı veya apamin  $SK_{Ca}$  (düşük kondüktanslı, kalsiyumla aktive edilen,  $K^+$  kanalı) ile kısmen, her ikisinin kombinasyonu ile tamamen ortadan kalkmaktadır. EDHF'nin etkisinin kalsiyumla aktive olan  $K^+$  kanalları üzerinden olduğu ileri sürülmüştür (19-21).

#### **ATP'ye Duyarlı Potasyum Kanalları ( $K_{ATP}$ )**

Hücre içi ATP seviyesi fizyolojik aralıkta ( $C_{50}$ : 10-100  $\mu M$ ) ise ATP'ye duyarlı potasyum kanalları kapalıdır. Hücre içi  $[ATP]_i$  bu aralığın altına düşüncü aktive olmaktadır. Bu kanallar glibenklamid gibi sulfonilüre içeren bileşiklerce bloke edilmekte, kromakalim gibi  $K^+$  kanal açıcıları tarafından aktive edilmektedir. Endotel hücrelerinde  $K_{ATP}$  kanalları karakterize edilmiş olup bu kanalların iletkenlikleri yaklaşık olarak 40 pS civarındadır. Endotel hücresi NaCN, dinitrofenol ve iyodoasetik asit ile zehirlendiğinde, pinasidil ve leokromakalim ile aktive edilerek  $K_{ATP}$

kanalları açılır.  $K_{ATP}$  kanallarının aktivasyonu sonucu 10-15 mV'luk bir hiperpolarizasyon oluşur. Glibenklamid, tolbutamid, eksternal  $Ba^{+2}$ , TEA ve yüksek  $[ATP]_i$   $K_{ATP}$  akımlarını inhibe eder. Ayrıca hipoksiye maruz kalan endotel hücrelerinin membran potansiyeli,  $K_{ATP}$  kanal akımlarının değişmesiyle etkilenir (10-14).

### Mekanosensitif İyon Kanalları

- Gerim ile aktive olan katyon kanalları
- Akış/kayma gerilimiyle aktive olan potasyum kanalları
- Hacim değişikliğine karşı duyarlı kanallar

a. Gerim ile aktive olan katyon kanalları: Damar kan basıncı veya kan akımındaki değişiklikler endotelde mekanosensitif iyon kanallarını etkileyerek iyon geçişlerini etkilemektedir. İlk kez domuz aortundan kültüre edilmiş endotel hücrelerinde gerimle (emdirilerek) aktive edilmiş kanalların iletkenlikleri 40 pS civarındadır. Bu kanallar  $Ca^{+2}$  iyonlarına geçirgen ( $P_{Ca}/P_{Na}=1.2-8.4$ ) olup içeriye doğru bir depolarizasyon akımı oluştururken, hücre içi  $[Ca^{+2}]_i$  iyon konsantrasyonuna duyarlı değildirler. Aynı karakteristiklere sahip kanallar, sığır aortu ve domuz beyin kapiller damarlarından elde edilen endotel hücrelerinde de bulunmuştur (3).

b. Akış/kayma gerilimiyle (shear stress) aktive edilen potasyum kanalları: Laminar akım sonucu damar endotelinde oluşan kayma gerilimi, içeriye doğru geçirgen düzeltici potasyum kanallarını aktive eder. Normal kan akımında kan damar duvarında oluşan 0.7 dyn/cm'lik bir kayma gerilimi kanallarda %50 oranında bir aktivasyon sağlamaktadır. Bu kanalların, dinlenim zar potansiyelinin oluşumuna 0 ila -6 mV arasında değişen bir katkı sağladığı gösterilmiştir. İnsan umbilika veni endotelinde farklı kayma gerilimlerinin aktive ettiği Na ve Ca geçirgenlik oranı  $P_{Na}/P_{Ca}=0.94$  olarak ölçülmüştür. Bu geçirgenlik oranı endotelin depolarizasyonuna neden olmaktadır (3, 10).

c. Hacim değişikliğine karşı duyarlı kanallar: Şişirilerek aktive edilen umbilikal ven endotel

hücrelerinde iletkenliği oldukça düşük (1 pS) klor kanalları ( $ICl_{(VOI)}$ ) olduğu tespit edilmiştir. Bu kanallar 4.4'-diisothiocyanatostilbene-2.2'-disulfonicacid (DİDS), NPPS (5-nitro-2-(3-phenilpropilamino-benzoik asid), kinin ve kinidin tarafından bloke edilmektedir. Sığır aortu endotel hücrelerinde hipotonisitenin artışıyla aktive olan kalsiyuma duyarlı (iletkenlikleri 165 pS ve 40 pS olan)  $K^+$  kanalları da vardır. Hipotoniteyle aktive olan kalsiyuma bağlı  $K^+$  kanallarından dışarıya doğru net  $K^+$  akışı artar (3, 10).

### Geçici (A tipi) Potasyum Kanalları

Şifreleme karakteristiklerine sahip bazı hücre zarlarında, membran potansiyeli eşik altında olan bölgelerde geçici (transient) olarak aktive olan ve hızlı bir şekilde inaktive olan  $K^+$  kanalları vardır. Bunlara çoğunlukla A tipi  $K^+$  kanalları ( $K_A^+$ ) denilmektedir. Bu kanallardan dışarıya doğru potasyum akımları olduğu için  $I_A$  akımları da denir. Bu kanallara geçici dışarı (transient outward) kanallar adı da verilmektedir. Gecikmeli doğrultucu tipteki potasyum kanalları TEA'ya daha duyarlı iken  $K_A$  kanalları ise 4-aminopridine daha duyarlı olup bu ajanlarca bloke edilmekteler (3, 10).

### İçeriye Doğrultucu (inward rectifying) Potasyum Kanalları (IR)

Çeşitlilikleri nedeniyle, değişik işlevler üstlenebilen K kanallarının alt tiplerinin sınıflandırılmasında ve adlandırılmasında tam bir görüş birliği sağlanmış değildir. Buradaki doğrultucu kelimesi, bir yöndeki akıma karşı direnç çok küçük iken diğer yöndeki akıma karşı büyük direnç olduğunu anlatır. Bu tür potasyum kanalları hemen hemen tüm endotel hücrelerinde tanımlanmıştır. Bu IR kanalları tek yönlü açılan bir kapak veya bir diyot devre elemanı gibi çalışan, ancak anormal şekilde membran hiperpolarize olduğunda aktive olup açılan, depolarize olduğunda ise kapanan potasyum kanallarıdır. Bu tip kanalların değişik alt tipleri vardır. Sığır aortu, pulmoner arter, insan umbilika venlerinde, kobay ve domuz gibi bir çok türün endotel hücrelerinde tanımlanmışlardır. IR potasyum akımların davranışı hücre dışı  $[K^+]_o$  konsantrasyonuna bağlı iken, hücre içi  $[Mg^{+2}]_i$

konsantrasyonundan bağımsızdır. Anjiotensin II ve vasopressin domuz beyin kapiller endotel hücrelerinde IR akımlarını inhibe etmektedir. Ayrıca IR akımları endotel hücrelerinde dinlenim zar potansiyelini düzenlemede büyük bir fonksiyonel role sahiptir.  $Rb^+$  ve  $Ba^{+2}$  bu kanalları bloke ederek depolarizasyona neden olmaktadır (16).

### Klor kanalları

Dışarıya doğru geçiren düzeltici (outwardly rectifying) klor kanalının varlığı pulmoner arter endotelinde gösterilmiştir. Klor iyonu değişimleri dinlenim zar potansiyelini değiştirmemektedir. Pulmoner arter endoteli kullanılarak (tüm hücre "patch" kenetlenme tekniği kullanılarak) yapılan çalışmalarda iki tip klor kanal akımı olduğu ve bu kanalların iletkenlikleri 77 ve 300 pS gibi yüksek bir kondüktansa sahip olduğu gösterilmiştir. Canlı organizmada bol miktarda bulunan  $Cl^-$  iyonlarının membranın her iki tarafındaki dağılımı dengesizdir. Klor denge potansiyeli  $E_{Cl}$  dinlenim zar potansiyeli dolaylarındadır. Çok farklı tipler de klor kanalları saptanmıştır. Klor kanallarının bilinen en önemli işlevi membran potansiyelini stabilize etmektir. Bu kanallar  $Zn^{+2}$  ve 4.4'-diisothiocyanatostilbene-2.2'-disulfonic acid (DIDS) tarafından bloke edilmektedir. Kalsiyumla aktive edilen ve kanal iletkenliği 1 pS olan klor kanalları da endotel hücrelerinde mevcuttur (10, 15).

Sonuç olarak kanal davranışını olumlu veya olumsuz yönde etkileyen ajanlarla ilgili bilgilerin artması; fonksiyonel veya yapısal endotel hasarı bulunan hipertansiyon, ateroskleroz, vazospazm, damar içi koagülasyon, inflamasyon ve tümör metastazi gibi durumların önlenmesi veya tedavisinde çok önemli katkılar sağlayacaktır.

### KAYNAKLAR

1. Gottlieb AI, Langille BL, Wong MK, Kim DW. Structure and function of the endothelial cytoskeleton. *Lab Invest*, 1991; 65:123-137.
2. Vanhoutte PM, Rubanyi GM, Miller VM, Houston DS. Modulation of vascular smooth muscle contractions by the endothelium. *Annu Rev Physiol*, 1986; 48:307-320.
3. Born GVR, Schwartz CJ. *Vascular endothelium: Physiology Pathology and Therapeutic Opportunities*. Stuttgart, Schattauer, 1997.
4. Camilleri JP, Berr JN, Fiessinger JB. *Endothelial and smooth muscle cells*. London, Springer-Verlag, 1989.
5. Kayaalp SO. *Tıbbi Farmakoloji*. 1993; Cilt 13, Ankara.
6. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti. 1996; İstanbul.
7. Silver MR, DeCoursey TE. Intrinsic gating of inward rectifier in bovine pulmonary artery endothelial cells in the presence or absence of internal  $Mg^{2+}$ . *J Gen Physiol*, 1990; 96:109-133.
8. Vargas FF, Caveides PF, Grant DS. Electrophysiological characteristics of cultured human umbilical vein endothelial cells. *Microvasc Res*, 1994; 47:153-165.
9. Rutten MJ, Hoover RL, Karnovsky MJ. Electrical resistance and macromolecular permeability of brain endothelial monolayer cultures. *Brain Res*, 1987; 425:301-310.
10. Adams DJ. Ionic channels in vascular endothelial cells. *Trends Cardiovasc Med*, 1994; 4:18-26.
11. Gordienko DV, Tsukahara H. Tetrodotoxin-blockable depolarization activated  $Na^+$  currents in acultured endothelial cell line derived from rat interlobar artery and human umbilical vein. *Pflugers Arch*, 1994; 428:91-93.
12. Demirel E, Rusko J, Laskey RE, Adams DJ, Van Breemen C. TEA inhibits Ach-induced EDRF release: endothelial  $Ca^{+2}$ -dependent  $K^+$  channels contribute to vascular tone. *Am J Physiol*, 1994; 267:H1135-141.
13. Bkaily G, D'Orleans-Juste P, Naik R, Pérodin J, Stankova J, et al. PAF activation of a voltage-gated R-type  $Ca^{2+}$ -channel in human and canine aortic endothelial cells. *Br J Pharmacol*, 1993; 110:519-520.
14. Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a  $K^+$  current in vascular endothelial cells. *Nature*, 1988; 331:168-170.
15. Olesen SP, Bundgaard M. Chloride-selective

- channels of large conductance in bovine aortic endothelial cells. *Acta Physiol Scand*, 1992; 144:191-198.
16. Olesen SP, Bundgaard M. ATP-dependent closure and reactivation of inward rectifier K<sup>+</sup> channels in endothelial cells. *Circ Res*, 1993; 73:492-495.
17. Baron A, Frieden M, Chabaud F, Bény JL. Ca<sup>+2</sup>-dependent non-selective cation and potassium channels activated by bradykinin in pig coronary artery endothelial cells. *J Physiol (Lond)*, 1996; 493:691-706.
18. Chen G, Suzuki H, Weston AH. Acetylcholine releases endothelium-derived hyperpolarizing factor and EDRF from rat blood vessels. *Br J Pharmacol*, 1988; 95:1165-1174.
19. Chen G, Cheung DW. Effects of K<sup>+</sup> channel blockers on ACh-induced hyperpolarization and relaxation in mesenteric arteries. *Am J Physiol*, 1997; 272:H2306-H2312.
20. Quignard J-F, Feletou M, Edwards G, Dunhault J, Weston AH, Vanhoutte PM. Role of endothelial cell hyperpolarization in EDHF-mediated responses in guinea-pig carotid artery. *Br J Pharmacol*, 2000; 129:1103-1112.
21. Bolontine VM, Najibi S, Palacino JJ, Pagano PJ, Cohen RA. Nitric oxide directly activates calcium dependent potassium channels in vascular smooth muscle. *Nature*, 1994; 368:850-853.