



Journal of Experimental and Clinical Medicine DeneySEL ve Klinik Tıp Dergisi



Derleme/ Review

TRPM2 Katyon kanallarının aktivasyonunda rol oynayan moleküler mekanizmalardaki son gelişmeler

Recent developments on molecular mechanisms role on activation of TRPM2 cation channels

Mustafa Saygın^{*a}, Mustafa Nazıroğlu^b,

^a Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Isparta

^b Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik AD, Isparta

MAKALE BİLGİLERİ

Makale Geçmişi:

Geliş 09 / 11 / 2009

Kabul 08 / 12 / 2009

* Yazışma Adresi:

Mustafa Saygın
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp
Fakültesi Fizyoloji AD, Morfoloji Binası,
Çünür, Isparta
e-posta: genom20@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

TRP Kanalları
TRPM2 katyon kanalı
Elektrofizyoloji
Kalsiyum sinyali
ADP- Riboz
Oksidatif stres

Key Words :

TRP channels
TRPM2 cation channel
Electrophysiology
Calcium Signaling,
ADP- Riboz
Oxidative stress

ÖZET

Transient receptor potential (TRP) kanalları ilk olarak 1998 yılında Drosophila türü sirke sineklerinin göz hücrelerinde bulunmuştur. TRP kanallarının başlıca 6 familyası vardır. Bunların da kendi aralarında alt grupları vardır. Örneğin, beyin ve nöron hücrelerinde daha ziyade bulunan TRP Melastatinidir. TRP kanalları (TRPM2) Ca²⁺ için spesifik değildir. TRPM kanallarının dört alt grubu vardır. Bu kanalların aktivasyon mekanizmaları ve buldukları organlar farklıdır. Özellikle oksidatif stres ürünleriyle aktive olabildiğinden TRPM2 kanalları ile ilgilenmekteyiz. Oksidatif stres artışı ve antioksidan sistemin zayıfladığı durumlarda DNA tahribi ve NAD den PARP ve sonrasında PARG aktivasyonları ile ADP-Riboz (ADPR) oluşumu artmaktadır. Hem ADPR ve NAD hem de oksidatif stres ürünlerinden olan H₂O₂ nin TRPM2 kanallarını aktive ettiğine dair bildirimler mevcuttur. Fakat bu kanalların oksidatif stres ve ADPR ile doğrudan veya dolaylı aktive olduğuna dair zıt bildirimler mevcuttur. Günümüzde TRPM2 kanallarını doğrudan bloke eden kimyasal veya ilaç mevcut değildir.

J. Exp. Clin. Med., 2010; 27:42-45

ABSTRACT

Transient receptor potential (TRP) channels were first described in Drosophila, where photoreceptor carrying trp gene mutations exhibit a transient voltage response to continuous light. These are subdivided into six major subgroups. Melastatin (or long) TRP channels (TRPM2) are nonspecific for Ca²⁺. We have become particularly interested in one member of latter family, known as TRPM2, for a number of reasons a potential role in cell death resulting from oxidative stress. Several mechanisms such as ADP-ribose (ADPR) and oxidative stress have been proposed for oxidant-mediated Ca²⁺ fluxes, including TRP channels. Activation of TRPM2 currents have been recorded upon exposure to ADPR as measured by Ca²⁺ influx using electrophysiological measurements in intact cells as well as in patch-clamp experiments. Additional experimental evidence from several groups shows that oxidative stress results in Ca²⁺ influx through TRPM2 opening, and consequently, Ca²⁺-dependent cell death. However, an important unanswered question is whether oxidant-induced gating of TRPM2 occurs directly at the membrane induced by H₂O₂ binding to TRPM2, or indirectly through production of the second messenger ADPR.

J. Exp. Clin. Med., 2010; 27: 42-45

© 2010 OMÜ Tüm Hakları Saklıdır.

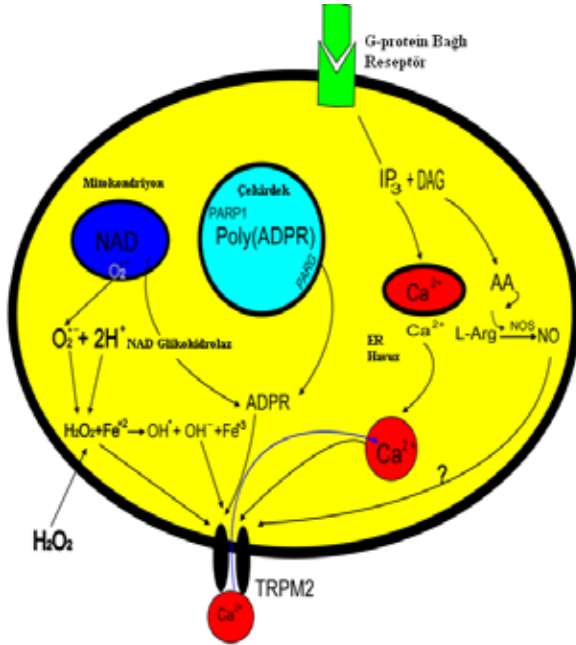
TRP Katyon Kanalları Ailesi

Transient receptor potential (TRP) kanalları ilk olarak 1998 yılında Drosophila türü sirke sineklerinin göz hücrelerinde bulunmuştur (Clapham, 2003). Sonraları devam eden genetik araştırmalar neticesinde günümüzde 6 alt tipinin varlığı ispatlanmıştır. Bu alt tipleri; A) TRP cononcial (TRPC) 7 Farklı alt kanal grubu B) TRP vanilloid (TRPV) 6 Farklı alt kanal, C)

TRP polycystein (TRPP) 3 Farklı alt kanal, D) TRP mucolipin (ML) 3 Farklı alt kanal, E) TRP ankyrin (TRPA) 1 Farklı alt kanal, F) TRP melastatin (TRPM) 8 Farklı alt kanal grubu vardır. Bu iyon kanallarının çoğunluğu Na⁺ ve Ca²⁺ a aynı anda geçirgen yani tek bir iyon kanalına seçici olmayan iyon kanallarıdır. Fakat bunun bazı istisnaları vardır. Bunlar TRPM4 ve TRPM5 monovalant katyonlara, TRPM6 ve TRPM7

birçok dokularda saptanabilir. 2001’li yılların başlan-
gıcında Perraud ve ark., (2001) tarafından TRPM2
kanallarının ADPR tarafından aktive olabildikleri ilk
defa gösterilmiştir. 2002 yılında Aachen Tıp Fakül-
tesi Fizyoloji Enstitüsündeki Lückhoff’un grubu ile
(Wehage ve ark., 2002; Naziroglu ve ark., 2008), Ja-
ponyadan Hara ve ark., (2002) yaptıkları çalışmalarda
TRPM2 kanallarının oksidatif stresle aktive olabile-

ceği ispatlanmıştır. Daha sonraları yapılan çalışma-
larda, araştırmacılar etki mekanizmasının doğrudan
ve dolaylı yolları konusunda iki gruba ayırmışlardır.
Bir kısım araştırmacılar (Perraud ve ark., 2005) ok-
sidatif stresin mitokondriden ADPR üretimini artırı-
dığını ve ADPR’nin TRPM2 kanallarını açtığını öne
sürerken diğer bir kısım araştırmacılar (Hara ve ark.,
2002; Wehage ve ark., 2002; Naziroglu, 2007; Nazi-
roglu, 2007) hem oksidatif stresin hemde ADPR’nin
birbirinden bağımsız olarak kanalları açabildiklerini
ispatlamışlardır. Bu son bildirim, bizim grubumuzun
tekli kanal kayıtları ile ispatlanmıştır (Naziroglu ve
Lückhoff, 2008). Aynı zıt bildirimler cADPR hakkın-
da söz konusudur. Yakın zamanda yapılan çalışma-
larda Gasser ve ark., (2006) T lenfositlerinde TRPM2
kanallarının cADPR ile aktive olduğunu rapor eder-
ken, Heiner ve ark., (2006) nötrofil granülositlerde
cADPR’ nin TRPM2 kanallarının aktivasyonunda
etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda
farklı sonuçların gözlenilmesi, farklı tip hücrelerin
kullanılmasına bağlanmaktadır.



Şek. 3: ADPR ve TRPM2 kanal aktivasyonu ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin şematik sunumu. ADPR üretimi G proteine bağlı reseptörlere ligand kanal aktivasyonu ile başlatılır. Reseptör aktivasyonu aynı zamanda intrasellüler Ca²⁺ yoğunluğunun yükselmesi IP₃ tarafından hücre içi organellerden Ca²⁺ serbest bırakılmasını sağlar. TRPM2 hücreye doğru güçlenen TRPM2 akti-
vasyonu ile bir pozitif feed back ile Ca²⁺ girişi sağlar. Alternatif kaynaklar ADPR içeren mitokondri ve çekirdektir. ADPR polimerlerinin stimülasyon sonrası poli (ADPR) polimeraz-1 (PARP-1)’e ve sonrasında poly (ADPR) glikohidrolaz (PARG) tarafından ADPR’ye hidroliz edilir. Bu olay hücreyi apoptoze gidinceye kadar uyarabilir. Sitozolda Ca²⁺ artışı mitokondride de-
polarizasyon ve porların açılması veya hücre dışından sitozole H₂O₂ lerin gelişi daha fazla nitrik oksit sentaz (NOS) ve ROS üretilir. ADPR ve ROS geri bildirim mekanizması ile TRPM2 kanallarının açılması yolu ile sitozole Ca²⁺ akışını artırır (Naziroglu, 2007).

Sonuç

TRPM2 kanalları hem oksidatif stres hemde ADPR ile aktive olabilmektedir. Günümüzde doğrudan bu kanalları kapatan bir kanal blokörü mevcut değildir. Ayrıca, mevcut Ca²⁺ kanal blokörleri de bu kanalları bloke edememektedir. Patch-clamp çalışmaları önderliğinde TRPM2 kanallarını doğrudan bloke eden maddelerin araştırılması önem arz etmektedir. TRPM2 kanallarındaki genetik bozukluklarının değişik nörolojik hastalıkların etiyolojisindeki rolünün araştırılması gerekmektedir. Ayrıca, TRPM2 kanallarını bloke eden kimyasal veya ilaçların en yakın zamanda bulunması birçok nörolojik hastalıkların tedavisinde fayda sağlayacaktır.

KAYNAKLAR:

- Akyol, O., Zoroglu, S.S., Armutcu, F., Sahin, S., Gurel, A. 2004. Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. *In Vivo*. 18, 377-390.
- Altindag, O., Celik, H. 2006. Total antioxidant capacity and the severity of the pain in patients with fibromyalgia. *Redox Rep*. 11, 131-135.
- Birnbaumer, L. 2009. The TRPC class of ion channels: a critical review of their roles in slow, sustained increases in intracellular Ca(2+) concentrations. *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol*. 49, 395-426.
- Clapham, D.E. 2003. TRP channels as cellular sensors. *Nature*. 426, 517-524.
- Clapham, D.E. 2007. Snapshot: mammalian TRP channels. *Cell*. 129, 220.
- Frei, B., England, L., Ames, B.N., 1989. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 86, 6377-6381.
- Gasser, A., Glassmeier, G., Fliegert, R., Langhorst, M.F., Meinke, S., Hein, D., Kruger, S., Weber, K., Heiner, I., Oppenheimer, N., Schwarz, J.R., Guse, A.H. 2006. Activation of T cell calcium influx by the second messenger ADP-ribose. *J. Biol. Chem*. 281, 2489-2496.
- Halliwel, B. 2006. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J. Neurochem*. 97, 1634-1658.

- Hara, Y., Wakamori, M., Ishii, M., Maeno, E., Nishida, M., Yoshida, T., Yamada, H., Shimizu, S., Mori, E., Kudoh, J., Shimizu, N., Kurose, H., Okada, Y., Imoto, K., Mori, Y. 2002. LTRPC2 Ca²⁺-permeable channel activated by changes in redox status confers susceptibility to cell death. *Mol. Cell.* 9, 163–73.
- Heiner, I., Eisfeld, J., Warnstedt, M., Radukina, N., Jungling, E., Luckhoff, A. 2006. Endogenous ADP-ribose enables calcium-regulated cation currents through TRPM2 channels in neutrophil granulocytes. *Biochem. J.* 398, 225-232.
- Kovacic, P., Somanathan, R. 2008. Unifying Mechanism for Eye Toxicity: Electron Transfer, Reactive Oxygen Species, Antioxidant Benefits, Cell Signaling and Cell Membranes. *Cell Membr. Free Radic. Res.* 2, 56–69.
- Miller, B.A. 2006. The role of TRP channels in oxidative stress-induced cell death. *J. Membr. Biol.* 209, 31-41.
- Nazıroğlu, M. 2007. Molecular Mechanisms of vitamin E on intracellular signaling pathways in brain. In: *Reactive Oxygen Species and Diseases*. Ed.; Laszlo Goth, Research Signpost Press: Kerala, India. 239-256.
- Nazıroğlu, M., Lückhoff, A. 2008. Effects of antioxidants on calcium influx through TRPM2 channels in transfected cells activated by hydrogen peroxide. *J. Neurolog.Sci.* 15, 152-158.
- Nazıroğlu, M., Lückhoff, A. 2008. A calcium influx pathway regulated separately by oxidative stress and ADP-ribose in TRPM2 channels: Single channel events. *Neurochem. Res.* 33, 1256-1262.
- Nazıroğlu, M. 2007. New molecular mechanisms on the activation of TRPM2 channels by oxidative stress and ADP-ribose. *Neurochem. Res.* 32, 1990-2001.
- Nilius, B., Owsianik, G., Voets, T., Peters, J,A. 2007. Transient Receptor Potential cation channels in disease. *Physiol. Rev.* 87, 165–217.
- Perraud, A.L., Fleig, A., Dunn, C.A., Bagley, L.A., Launay, P., Schmitz, C., Stokes, A.J., Zhu, Q., Bessman, M.J., Penner, R., Kinet, J.P., Scharenberg, A.M. 2001. ADP-ribose gating of the calcium-permeable LTRPC2 channel revealed by Nudix motif homology. *Nature.* 411, 595–599.
- Perraud, A.L., Takanishi, C.L., Shen, B., Kang, S., Smith, M.K., Schmitz, C., Knowles, H.M., Ferraris, D., Li, W., Zhang, J., Stoddard, B.L., Scharenberg, A.M. 2005. Accumulation of free ADP-ribose from mitochondria mediates oxidative stress-induced gating of TRPM2 cation channels. *J. Biol. Chem.* 280, 6138–6148.
- Rayman, M.P. 2000. The importance of selenium to human health. *Lancet.* 356, 233-241.
- Szabo, C. 2005. Roles of poly (ADP-ribose) polymerase activation in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. *Pharmacol. Res.* 52, 60–71.
- Wehage, E., Eisfeld, J., Heiner, I., Jungling, E., Zitt, C., Lückhoff, A. 2002. Activation of the cation channel long transient receptor potential channel 2 (LTRPC2) by hydrogen peroxide. A splice variant reveals a mode of activation independent of ADP-ribose. *J. Biol. Chem.* 277, 23150–23156.