



## Kalpdeki moleküler Ca<sup>2+</sup> sinyali üzerinde TRPM katyon kanallarının rolü

### Role of TRPM cation channels on molecular Ca<sup>2+</sup> signaling pathways in heart

Mustafa Saygın<sup>a</sup>, Mustafa Nazıroğlu<sup>\*b</sup>

<sup>a</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

<sup>b</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

#### MAKALE BİLGİLERİ

##### Makale geçmişi

Geliş tarihi : 28 / 03 / 2011

Kabul tarihi : 27 / 04 / 2011

##### \* Yazışma Adresi:

Mustafa Nazıroğlu  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Biyofizik Anabilim Dalı  
32260, Çünür, Isparta, Türkiye  
e-posta: mnaziroglu@med.sdu.edu.tr

##### Anahtar Kelimeler:

TRPM katyon kanalları  
TRPM2 katyon kanalları  
Kalsiyum iyonu  
Kalp hücreleri  
Kalp-damar hastalıkları  
Hücre içine Ca<sup>2+</sup> akışı

##### Key words:

TRPM cation channels  
TRPM2 cation channels  
Calcium ion  
Cardiac cells  
Cardiovascular disease  
Calcium influx

#### ÖZET

Transient reseptör potansiyel (TRP) kanalları melastatin (TRPM) kanal ailesi 8 memeli katyon kanalından oluşur ve hemen hemen her dokuda varlığı gösterilmiştir. Kalp ve damar sistemi de dahil olmak üzere tüm TRPM kanalları Ca<sup>2+</sup> ve Na<sup>+</sup> a karşı geçirgendir. Bu nedenle Ca<sup>2+</sup> kanalı yerine katyon kanalı denmektedir. Aile üyeleri farklı aktivatörler tarafından etkin hale getirilir. Örnek olarak, TRPM2 katyon kanalları yüksek Ca<sup>2+</sup> düzeyi (1µM) ile ilişkili olarak DNA hasarı sonucu ortaya çıkan ADP- riboz (ADPR) ile ya da oksidatif stres modeli hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) tarafından aktive edilir. TRPM2 kanalları endotel sensörleri olarak da davranır ve kanallar endotel bariyer oksidatif stresin neden olduğu disfonksiyondan sorumludur. TRPM4 kardiyak ekstrasistol ve taşikardi gibi aritmilerin oluşumunda rol oynar. TRPM4 ventrikül kası kardiyomyosit hücrelerinde elektriksel potansiyelleri voltaja bağımlı olarak azaltmaktadır. TRPM4 aynı zamanda işlevsel olarak sinoatriyal hücrelerde ifade edilir ve kalp ritminin oluşmasında ve/veya düzensizliğinde anahtar rol oynayabildiği düşünülmektedir. Bu derlemede, deneysel çalışmalarda patch-clamp ve Ca<sup>2+</sup> görüntüleme sistemiyle araştırılan antioksidanların inhibitör rolleri de ayrıca özetlenmiştir. Bu derleme çalışmasında sonuç olarak TRPM kanallarının insan kardiyovasküler hastalıklarının tedavisi için önemli yeni farmakolojik hedefler olduğu gözlemlenmiştir.

*J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:83-90*

#### ABSTRACT

The transient receptor potential (TRP) melastatin (TRPM) channel family consist of eight mammalian cation channels within four subgroups and is expressed in almost every tissue, including the heart and vascular systems. All TRPM channels are permeable to Ca<sup>2+</sup> and Na<sup>+</sup>. The family members are activated by different activators. For example, TRPM2 cation channels can be gated either by ADP-ribose (ADPR) in concert with high (1µM) Ca<sup>2+</sup>, or by hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), which provides an experimental model for oxidative stress. The activation of the TRPM2 channel through poly (ADP-Ribose) polymerase (PARP) is also involved in oxidative stress-induced cardiomyocyte death. TRPM4 participates in some features of cardiac arrhythmias. A functional hallmark of TRPM4 is also a dramatic shift of its voltage dependence towards negative, physiologically meaningful potentials. TRPM4 is also functionally expressed in sino-atrial cells and may be a key player in the generation and/or perturbation of heart rhythm. Experimental studies with respect to patch-clamp and Ca<sup>2+</sup> imaging, inhibitor roles of antioxidants are also summarized in the review. In conclusion, we observed that TRPM channels in the current review study have potential to become important novel pharmacological targets for the treatments of human cardiovascular diseases.

*J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:83-90*

© 2012 OMU

#### Kalsiyum (Ca<sup>2+</sup>)

Hayatın ilk basamağı olan fertilizasyondan başlayarak gen transkripsiyonu, kas kasılması, hormon salınışı, hafıza, öğrenme, hücrelerin farklılaşması, gelişmesi, nekroz ve

apoptozla tanımlanabilecek hücre ölümü gibi birçok olaydan sorumlu olan bir hücre içi ikincil haberci olan Ca<sup>2+</sup> 'un evrenselliği, birçok hücrel reaksiyonda üstlendiği görevden kaynaklanmaktadır. İstirahat halindeki bir hücrede hücre içi

serbest  $Ca^{+2}$  ( $[Ca^{+2}]_i$ ) konsantrasyonu yaklaşık olarak 50-100 nM civarındadır.

Depolarizasyon, hormon aktivasyonu vb. olaylar hücredeki  $[Ca^{+2}]_i$  artış mekanizmalarını tetikler ve konsantrasyonu 1-3  $\mu M$  seviyesine yükseltebilir. Bu yükselmenin tüm fizyolojik olayları kontrol edebilmesi hızı, genliği, yer ve zamanla (spatio-temporal) ilgili modelinden kaynaklanmaktadır. Hücre içi  $Ca^{+2}$  sinyali de hücre içi  $[Ca^{+2}]_i$  konsantrasyonunun geçici bir şekilde artışından oluşur. Kalsiyumun sinyal üretimine yönelik fonksiyonu sitozolik miktarının artması ile doğru orantılıdır (Berridge ve ark., 2000a). Bu artış nükleustan sızma yolu ile olabileceği gibi sadece mitokondriden tek başına da olabilir (Montero ve ark., 2000). Hücre içerisindeki  $Ca^{+2}$  yoğunluğu, eş zamanlı birçok ters yönlü etkileşim neticesinde artabilmekte veya azabilmektedir. Bu olayları artırma ya da azaltmaya yönelik olarak iyon kanallarının açılması ya da kapanması şeklinde özetlemek de mümkündür.

Kalsiyum konsantrasyonu artış mekanizmaları hücre dışından hücre içerisine yönelik, hücre zarına yerleşik vaziyetteki iyon kanalları ile endoplazmik retikulum (ER) ve sarkoplazmik retikulum (SR) yüzeyindeki iyon kanalları vasıtası ile olmaktadır (Berridge ve ark., 2000b). Buna zıt olarak  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu da hücre zarında ve ER/SR'deki istihdam edilen  $Ca^{+2}$  ATPaz'lar, yoğunluk farklılığından kaynaklanan ve enerji harcanması ile neticelenen bir takım değiş-tokuş mekanizmaları ( $Na^+/Ca^{+2}$ ) tarafından sağlanır. Kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde mitokondri önemli rol oynar. Mitokondri  $Ca^{+2}$ 'a karşı düşük ilgi göstermesine karşılık, çok fazla oranda depolama kapasitesine sahiptir. Bu özelliği sayesinde  $[Ca^{+2}]_i$  miktarını azaltmada, dolayısı ile de hücre sel cevap (azaltarak) oluşumunda etkin rol oynamaktadır. Bunlarla birlikte hücre dışı ortamda bulunan kalsiyum da sinyal mekanizmasında önemli rol oynamaktadır (kemiklerde çökme, oturma gibi).

### Hücre içerisine $Ca^{+2}$ girişi kanalları

Hücre içerisine  $Ca^{+2}$ 'un girişi büyük bir elektrokimyasal konsantrasyon farklılığının olması durumunda gerçekleşir (Berridge ve ark., 2003). Hücreler bu dış kaynağı farklı özellikteki kanallar vasıtasıyla kullanırlar.

Hücreler  $Ca^{+2}$ 'un hücre içerisine girmesine neden olabilecek aktivasyon mekanizmalarına göre gruplandırılmış farklı tipte kanallardan faydalanırlar. Bu kanallar;

1. Voltaja duyarlı  $Ca^{+2}$  kanalları (Voltage operated  $Ca^{+2}$  channels/VOCCs)
2. Reseptöre duyarlı  $Ca^{+2}$  kanalları (Receptor operated  $Ca^{+2}$  channels/ROCCs)
3. Mekanik olarak aktive olan  $Ca^{+2}$  kanalları (Mechanically activated  $Ca^{+2}$  channels)
4. Depolanmış  $Ca^{+2}$  miktarına duyarlı  $Ca^{+2}$  kanalları (store operated kalsiyum kanalları (SOCCs)) başlıkları altında sınıflandırılabilirler.

### Voltaja duyarlı $Ca^{+2}$ kanalları

Kas ve sinir hücreleri gibi plazma zarının depolarizasyonu sonucu aktive olabilen, uyarılabilen hücre tiplerinde bulunurlar.

Memeli hücrelerindeki voltaja duyarlı  $Ca^{+2}$  kanalları beş tane alt birimden ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) oluşmuştur. Bu alt tiplerden sadece bir tanesi ( $\alpha 1$ )  $Ca^{+2}$  kanalı olarak görev almakta diğer alt tipler ise kanalın açılıp kapanmasının düzenlenmesinde

hizmet etmektedirler.

### Reseptöre duyarlı (kimyasal) $Ca^{+2}$ kanalları

Bu tip  $Ca^{+2}$  kanalları yapı ve fonksiyonu itibarıyla farklılık arz eden ve salgı hücreleri ve sinir sonlarında sıkça rastlanan bir dizi kanaldan oluşmuşlardır. En iyi bilinen ROCCs'ler nikotik asetilkolin ve N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptörlerini içerirler. ROCCs'ler hücre yüzeyinde bulunan özel alana, agonistin bağlanması ile aktive olurlar. Farklı tipteki ROCCs'ler çok geniş bir agonist yelpazesi içerisinde çeşitlilik gösterirler (Örn: ATP, serotonin, glutamat ve asetilkolin). Bu kimyasal kapılar nörotransmitter maddelerin veya hormonların hücre zarındaki ilgili reseptörlere bağlanması sonucu açılmakta ve zaten hücre dışında 10000-20000 misli fazla olan  $Ca^{+2}$  iyonlarının hücre içerisine akmasına neden olmaktadır.

### Mekanik olarak aktive olan $Ca^{+2}$ kanalları

Birçok hücre tipinde bulunabilirler ve hücre deformasyonuna cevap verilmesinde görev alırlar. Bu tip kanallar stres ve şekil değişikliği durumunda bilgi iletilmesinde görev alırlar. Akciğerlerden mukus veya partiküllerin temizlenmesinde trakeadaki epitelyum hücreleri görevlendirilmişlerdir (Bootman ve ark., 2001). En iyi örnek trakeadaki epitelyum hücreleri veya iç kulaktaki koklear hücrelerdir (Boitano ve ark., 1992).

### Depolanmış $Ca^{+2}$ miktarına duyarlı $Ca^{+2}$ kanalları

Hücre içi  $Ca^{+2}$  depolarının boşalmasına cevap olarak aktive olabilecekleri gibi farmakolojik bir ajan veya fizyolojik olarak  $Ca^{+2}$ 'u hareketlendirecek haberciler tarafından aktive olurlar. Bu kanalların bulunduğu hücre içerisindeki depolarının nasıl doldurulduğu henüz aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalar iki tezin belirgin olarak öne çıktığını göstermektedir.

Bunlar;

1-Hücre zarındaki  $Ca^{+2}$  girişi kapıları ve ER'deki  $Ca^{+2}$  (SOCCs) (Berridge ve ark., 2000b).

2-Salınım kapılarının birbiriyle birlikte uyumlu bir şekilde çalışmaları ya da  $Ca^{+2}$  depolarının patlatılmasıyla sentezi mümkün olabilen, yayılabilme özelliğinde, kalsiyum girişi faktörü habercisi ve bunun neticesinde hücre zarındaki  $Ca^{+2}$  kanallarının aktivasyonunun gözlemlenmesi ile oluştuğu varsayılmaktadır (Trepakova ve ark., 2000). Kalsiyum depolarının patlatılmasından kaynaklanan  $Ca^{+2}$  girişi artmasının birçok hücre tipinde görülmesinden dolayı SOCCs'ler hücre zarındaki en yaygın  $Ca^{+2}$  kanal alt tipi olabilirler (Bootman ve ark., 2001). Bu kanalların elektrofizyolojik olarak deneyleri de yapılmış ve hücre tipine göre farklılıklar arz edildiği görülmüştür. Bu da her bir hücre tipinin farklı tipte SOCCs kanalına sahip olduğunu belirtmiştir. Günümüzde SOCCs'lerin en iyi örneği Drosophila türlerinde görev yapan TRP olarak adlandırılan homolog yapıdaki proteinlerdir (Katz ve Minke, 2009).

### Kardiyomiyositlerde $Ca^{+2}$ sinyali

Kalsiyum sinyali sistemi hücre sel işleyişin devamını sağlayan farklı birçok yolu kontrol etmektedir. Kalpte, hücre içi (intracelluler) kalsiyum konsantrasyonu kalbin kasılması ve gevşemesi açısından kritik rol oynar. Kalsiyum sinaptik aralıkta mikrosaniyeler içerisinde ekzositozu tetiklerken diğer tarafta dakikalar hatta saatlerce süren gen transkripsiyonu ve

hücrel farklılaşma olaylarını kontrol eder (Bootman ve Roderick, 2008). Hücre içi  $Ca^{2+}$  deposu olarak görev yapan ER veya kaslardaki SR kalsiyum salınımı, kalsiyumun kendisi veya inozitol 1,4,5-triphosphate (InsP3), ADP riboz (ADPR), nikotinik asit adenin dinüklotid fosfat (NAADP) ve Sfingosin-1 fosfatın da aralarında bulunduğu geniş bir haberci grubu tarafından hücre içi depolar üzerinde bulunan salınım kanallarının uyarılması veya düzenlenmesi ile kontrol edilmektedir (Şek. 1, Putney, 1997).

Hücre içi organellerden özellikle endoplazmik retikulum InsP3 reseptörleri bakımından zengin  $Ca^{2+}$  serbest bırakan organeldir. Bunlar kardiyomiyositlerde bulunmaktadır. Kalbin kasılıp gevşemesinde başlıca  $Ca^{2+}$  kaynağı olan ilgili ryanodin reseptörlerinin seviyesinden (miktarından) az olmasına rağmen kardiyomiyositlerde bulunmaktadır (Berridge ve ark., 2003). InsP3 reseptörleri her ne kadar aktivasyon için inozitoltrifosfata mutlak ihtiyaç duysalar da voltaj kapılı  $Ca^{2+}$  kanalları olarak değerlendirilebilirler. Çünkü sitozolik kalsiyum, inozitoltrifosfat reseptörleri üzerine ryanodin reseptörleri üzerindeki etkiye benzer bir etki göstermektedir.

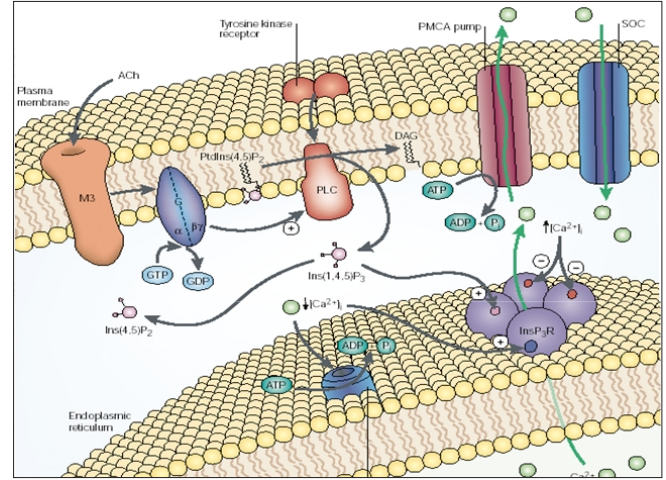
Kardiyomiyositlerdeki baskın inozitoltrifosfat reseptörü tip 2 reseptörlerdir (Györke ve ark., 2007). Ancak bu reseptörlerin kalpteki rolleri hakkında çok fazla bilgi elimizde bulunmamaktadır. Kalpteki moleküler kalsiyum iyon sinyali üzerinde TRP katyon kanallarının rolleri kısmında da belirtildiği gibi, aksiyon potansiyelinin sonlanmasıyla  $Ca^{2+}$  iyonları plazma zarı  $Ca^{2+}$  ATPaz (PMCA) pompasıyla hücre içinden dışına pompalanır. Bunun yanında  $Ca^{2+}$  SERCA yardımıyla hücre içindeki  $Ca^{2+}$  depolarına gönderilir. Ek olarak  $Ca^{2+}$  hücre içi bileşikleri sarkoplazmik retikulum gibi Sarco endoplazmik retikulum  $Ca^{2+}$  ATPaz (SERCA) pompası aktivasyonu ile gönderilir (Gomes ve ark., 2008).

### Transient reseptör potansiyel (TRP) ailesi ve transient reseptör potansiyel melastatin (TRPM) alt aileleri

TRP kanalları ilk kez drosophila türü sirke sineğinde keşfedilmiştir. TRP gen bölgelerinde mutasyon taşıyan ışığa duyarlı fotoreseptörlerin sürekli ışığa maruz bırakılmasıyla bir aralıklı voltaj farklılığı göstermektedir (Clapham ve ark., 2001).

Farklı kardiyovasküler hücrelerde TRPM kanallarının varlığı Tablo 1 de gösterilmiştir. Farklı katyon kanalları ailelerine ait kanallar çeşitli uyarılara karşı cevap verirler (Nilius ve ark., 2007). Bazıları kimyasal ve sıcaklık değişimi, mekanik uyarım ve ozmotik stres gibi fiziksel uyarılara karşı direkt cevap verirken bazıları ise dolaylı olarak Fosfolipaz c mekanizmasının işlemesiyle reseptörlerin uyarılmasını takiben cevap oluşturmaktadır. Asıl merak uyandıran şey ise; TRP kanallarının uyarılara vermiş olduğu cevaptır ki, bu cevabın birkaç TRP kanalının ortak bir özelliği olduğu söylenebilir. TRP kanallarının aktivasyonu farklı yapıdaki (fiziksel veya kimyasal) ve farklı kaynaklardaki (hücre içi veya dışı) uyarıların bir etkileşimi sonucu ortaya çıkar (Nilius, 2007).

TRP kanallarını oluşturan proteinlerin omurgalılarından memelilere birçok türün, farklı birçok doku ve organında varlığı tespit edilmiştir (Clapham, 2007). TRPM alt ailesinin isimlendirilmesi ilk üyesinin kanser hücrelerinde (melastatin) keşfiyle olmuştur. TRP kanalları aynı zamanda yapısında bulunan C ve terminal bölgelerinin uzun olmasıyla uzun



**Şek. 1.** Kalsiyum sinyal dinamiği ve homeostazisi. Reaksiyon sırasında uyarılara hem dış  $Ca^{2+}$  girişi ve ikinci habercilerin oluşumu hem endoplazmik/sarkoplazmik retikulum (ER/SR) içindeki havuzda iç  $Ca^{2+}$  salınımı olur. Bu  $Ca^{2+}$ 'un çoğu geniş tampona bağlanır. Reaksiyonların durduğu sırada  $Ca^{2+}$  taşıyıcılar, tamponlar, pompalar ve çeşitli değiştiriciler ile hücreden kaldırılır.  $Na^+/Ca^{2+}$  değiştirici ve plazma zarı  $Ca^{2+}$ -ATPaz (PMCA)  $Ca^{2+}$  SOC ve voltaja duyarlı  $Ca^{2+}$  kapılarından hücre içerisine giren  $Ca^{2+}$  lar geri pompalanırken, SR ise ER,  $Ca^{2+}$  ATPaz (SERCA) enzim aktivasyonu ile  $Ca^{2+}$  ER içine geri pompalar. Mitokondrinin ayrıca kurtarma işlemi sırasında bir uniporter üzerinden  $Ca^{2+}$  hızla ayrılmasında etkin bir işlevi vardır ve SERCA ile PMCA pompalarıyla hücre içi  $Ca^{2+}$  düzeyinin azaltılmasıyla hücre içi serbest  $Ca^{2+}$  düzeyi denge de tutulur. Hücre yaşamı  $Ca^{2+}$  homeostazisine bağlıdır.  $[Ca^{2+}]_i$ ,  $Ca^{2+}$  konsantrasyonu; Ins(1,4,5)P3, inozitol 1,4,5-triphosphate reseptörü; RYR, ryanodin reseptör [Clapham ve ark., (2001) izin alınarak kullanılmıştır].

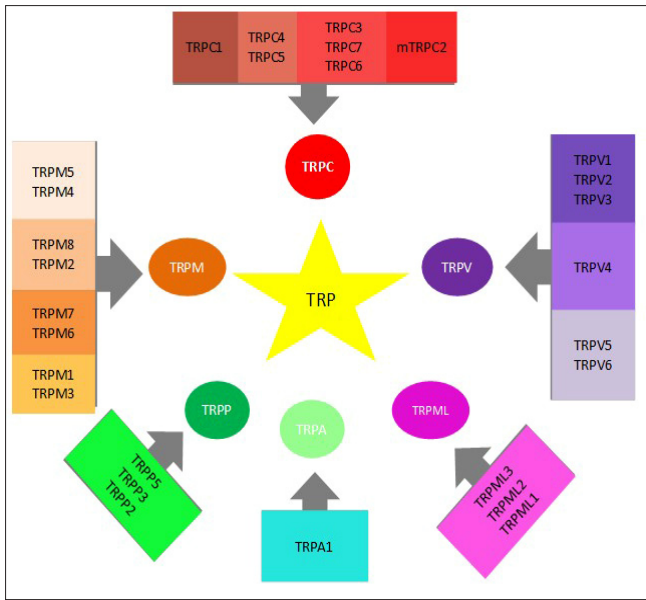
TRP kanallarını da temsil etmektedir. TRPM alt ailesinin biyofiziksel ve fizyolojik özelliklerine göre birbirinden farklı 8 farklı üyesi bulunmaktadır (Şek. 3, Nazıroğlu, 2011). Bu sekiz üye 4 ana grup halinde sınıflandırılır. Bunlar TRPM1 ve 3, TRPM6 ve 7, TRPM4 ve 5 ve TRPM2 ve 8 dir (Şek. 2, Nilius, 2007). TRPM kanalları TRP ailesinin diğer üyelerine göre sınırlı bir homoloji (benzerlik-amino asit dizilimi) gösterir.

Bu iyon kanalları 4 subüniteden homotetramer yapının oluşturduğu bir delikten meydana gelir. TRPM monomerlerinin N terminal (TRPM homoloji) bölgesi, transmembran bölgesi ve C terminali olmak üzere 3 ana bölgesi bulunur. TRPM ailesinin tüm üyelerinde TRPM homoloji bölgesi değişiklik göstermez yani bu bölge TRPM ailesindeki tüm üyelerde aynı yapıya sahiptir (Clapham, 2007). Bu bölgenin biyolojik olarak önemi bilinmemektedir.

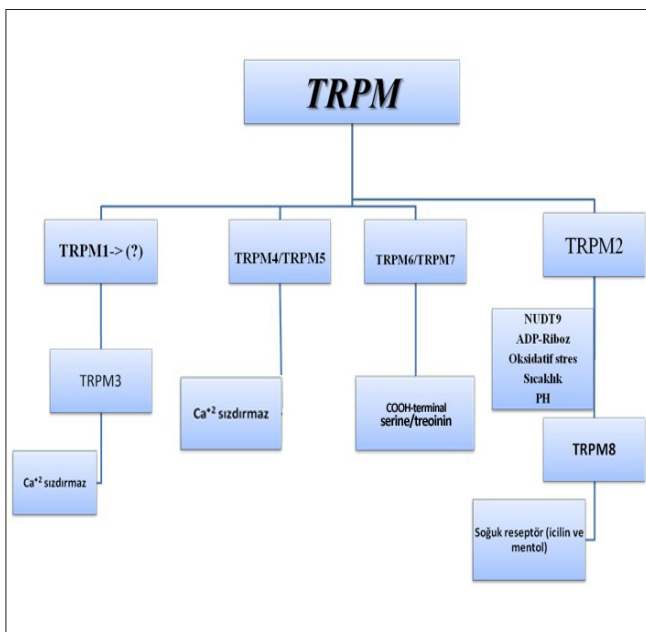
Fakat sadece N terminal bölgesini ya da hem N terminal bölgesinin tamamını hem de küçültülmüş bir transmembran bölgesini içeren TRPM değişkenlerinden oluşan TRPM1 splice değişimlerinin tam uzunluktaki kendi değişkenlerinin iyon kanalı inhibitörleri olarak işlev gördüğü gösterilmektedir. Ek bulgular; ilk 110 amino asidi eksik

olan TRPM2 mutantlarının tanımlandığını fakat plazma membrana, uygun bir şekilde geçmediğini göstermektedir (Clapham ve ark., 2001). Toplu olarak, bu bilgiler N terminal bölgesinin proteinlerin birleşiminde ve/veya uygunsuz olarak geçişinde rol alabilecek regülatör bir bölge içerdiği fikrini uyandırmaktadır (Nilius ve ark., 2007).

Transmembran bölgesi, katyon geçirgen kanalı oluşturmaktadır ve 5. ve 6. segment arasında yer alan gözenekle, 6 membran segment parçadan oluşmaktadır (Clapham ve ark., 2001; Naziroglu, 2007). C-terminal bölgesi kanal subunit multimerizasyonda rol alma ya da düzenleyici proteinlerle ilişkili olma ihtimali olan yüksek oranda tahmin edilen sarmal-heliks karakterinin bir bölgesine ve bu düzenleyici kanal aktivitesinde rol alabilecek ikinci bir değişken bölgeye ayrılabilir (Heiner ve ark., 2003).



Şek. 2. TRP ailesi ve TRPM alt aileleri (Naziroğlu, 2012)



Şek. 3. TRPM alt ailesi 8 üyeden oluşur, alt dizi homoloji temelinde üç gruba ayrılır, TRPM4/TRPM5, TRPM1/TRPM3 ve TRPM6/7 ile TRPM2/TRPM8 farklı proteinler olmak üzere (Naziroğlu, 2011).

Bu kanalların birçoğu, aktivasyondaki hücre dışı kalsiyuma ve intrasellüler  $Ca^{+2}$  konsantrasyonları tarafından modüle edilen diğerlerine (TRPM5 dahil) geçirendir. TRPM aile üyelerinden üçü, hem iyon kanalı hem de aynı proteinde enzimatik aktivite içerdiği için oldukça sıra dışıdır. TRPM2 (daha önce TRPC7 ve LTRPC2 olarak adlandırılan), adenosin difosforiboz (ADPR)'nin bağlanması durumunda,  $Na^{+}$ ,  $K^{+}$  ve  $Ca^{+2}$ 'a geçirgen seçici olmayan bir katyon kanalıdır (Clapham ve ark., 2001; Naziroğlu ve Lückhoff, 2008; Naziroğlu ve Lückhoff, 2008). Alfa kinaz enzim bölgeleri TRPM6 ve TRPM7 kanallarının uç kısımlarında mevcuttur (Watanabe ve ark., 2008). TRPM'nin fizyolojik işlevleri, tüm TRP aileleri içinde, en az derecede nitelendirilebilir ve çok fazla ilgi çeken bir konu olarak kalmaktadır (Clapham, 2007). Örneğin, TRPM1'in temel biyofiziksel özellikleri henüz elektrofizyolojik olarak karakterize edilmiştir (Nilius, 2007). TRPM2, TRPM6 ve TRPM7'de yer alan enzimatik bölgelerin işlevleri de çok az anlaşılmaktadır. Ayrıca, eşsiz biyofiziksel ve enzimatik oranları bir araya getiren bu kanalların heterodimerizasyon potansiyeli, yeni fizyolojik fonksiyonlar ortaya çıkarabilir (Talavera ve ark., 2005).

#### Kalpdeki moleküler $Ca^{+2}$ sinyali üzerinde transient reseptör potansiyel (TRP) katyon kanallarının rolleri

Kalsiyum iyonları birçok fizyolojik olayda rol alır. Hücre içi kalsiyum seviyesini artırmanın birkaç yolu vardır. Birincisi, hücre içi kalsiyum deposu olan endoplazmik retikulum veya kas hücrelerine özel formu olan sarkoplazmik retikulumdur. G proteinine bağlı reseptörlerin uyarılması ile Fosfolipaz C (PLC) aktive edilir. Bu da inozitol 1,4,5-triphosphate ve diasilgliserol (DAG) üretilmesini sağlayarak  $Ca^{+2}$  salınmasına neden olur.

Tablo 1. Farklı kardiyovasküler hücrelerde TRPM kanallarının varlığı.

Kanal	Hücreler	Kaynak
TRPM2	Kalp kası	Yang ve ark., (2002)
	Pulmoner arter ve aort düz kası	Yang ve ark., (2006)
TRPM4	Kardiyomiyosit	Welsh ve ark., (2008)
	Beyin arter hücreleri	Welsh ve ark., (2008)
	Beyin arter hücreleri	Reading ve Brayden, (2006)
	Atriyal ve ventriküler miyokard	Nilius ve Vennekens (2007)
TRPM6	Ventriküler miyositler	Guinamard ve ark., (2006)
	Beyin arter miyositleri	Early ve ark., (2007)
	Sino-atrial nod hücreleri	Demion ve ark., (2007)
TRPM7	Beyin arteri	Welsh ve ark., (2008)
	Damar düz kas hücreleri	He ve ark., (2005)
TRPM8	Kalp hücre membranları	Macianskiene ve ark., (2008)
	Miyokard	Satoh ve ark., (2007)

Endoplazmik retikulum zarında bulunan IP3 reseptörü bir kanal gibi görev görür. Kalsiyum iyonlarının IP3 üzerine bağlanmasıyla endoplazmik retikulumdan sitozole  $Ca^{+2}$  salınımı gerçekleşir. Sarkoplazmik retikulumdan  $Ca^{+2}$  salınımı, kas hücresi zarındaki VGCC ve  $Ca^{+2}$  salınım kanalı olarak görev yapan ryanodin reseptörlerinin eşleşmesi ile

düzenlenir (Putney ve McKay, 1999). Eğer hücre içi  $Ca^{+2}$  seviyesi belirli bir düzeye ulaşırsa store operated kalsiyum kanalları (SOCCs) açılır ve bu kanallar vasıtasıyla hücre dışından hücre içerisine daha fazla kalsiyum iyonu girer. İkincisi kalsiyum kaynaklarından hücre dışı sıvılar olup, hücre zarında bulunan birkaç iyon kanalı  $Ca^{+2}$  hücre dışı sıvıdan hücre içine girişine izin vermektedir.

Kardiyomiyositler ve damar düz kas hücreleri (VGCCs) gibi uyarılabilir hücrelerde aksiyon potansiyeli oluşurken eşik seviyenin üzerinde hücre zarı depolarizasyon döneminde  $Ca^{+2}$  bağımlı bir akım oluşmaktadır. Fizyolojik görevinin sona ermesiyle  $Ca^{+2}$  sırasıyla SERCA aktivasyonu ile endoplazmik retikulum veya sarkoplazmik retikuluma gönderilirken PMCA enzim aktivasyonu ile hücre dışına gönderilir.

### Arteriyel kasılmalarda da $Ca^{+2}$ sinyali ve transient reseptör potansiyel melastatin (TRPM) kanallarının rolü

Intraluminal basınçtaki değişikliklere karşılık olarak atardamar tonusunun düzenlenmesi, kan akışının otomatik düzenlenmesi için hayati bir rol oynadığını göstermektedir. Diğer TRP aile üyelerine rağmen, TRPM4 (Launay ve ark., 2002) ve yakından bağlantılı olan TRPM5 (Nilius, 2007) kanalı; monovalent katyonlar ve arteriyel miyositlerin zar depolarizasyonuna neden olan TRPM4 akımlarının aktivasyonunda, VGCCs ve vazokonstriksiyonun (Nilius ve ark., 2005) aktivasyonunda oldukça seçicidirler. İntraluminal basınçtaki artışa cevap olarak, vasküler düz kas hücrelerindeki bu kanalın aktivitesini düzenleyen mekanizmalar hakkında şu anda çok az şey bilinmektedir.

### TRPM4 ve kardiyak hücre fonksiyonu

TRPM4, yaklaşık % 50 homolojiyi paylaşarak, en yakından TRPM5 ile bağlantılıdır. TRPM4 yaygın bir şekilde tespit edilmektedir (Örneğin; kalpte, bağırsakta ve damar endotelinde) (Watanabe ve ark., 2008). TRPM4'ün zar depolarizasyonuna sebep olduğuna, bu yüzden de  $Ca^{+2}$  girişi için gerekli asıl gücü sınırlandırdığına yaygın bir şekilde inanılmaktadır. Repolarizasyonda gözlemlenen büyük kuyruk akımları,  $Ca^{+2}$ 'un aşırı yüklenmesi durumunda düzensiz elektrik aktivitesine sebep olabilir veya TRPM4 ayrıca başlatıcı görevi üstlenebilir. Standart protein dizi analizi yapıldığında, TRP kanalları ve düşük voltaja duyarlı (Kv) kanalları arasındaki yapısal benzerlikler saptanabilir. Kv kanallarında; ana voltaj sensörü, S4 (Ramsey ve ark., 2006) de yer alan, pozitif olarak şarj edilmiş kalıntılarının bir grubundan oluşmaktadır. TRPM4 ile Kv1.2'nin dizi sıralaması S4 ve S4-S5 bağlayıcısıyla ilişkili bir bölgede % 37 benzerlik olduğunu ortaya çıkarmıştır. Çalkalayıcı tip  $K^{+}$  kanallarındaki voltaj algılamasına katkıda bulunan pozitif olarak şarj edilmiş dört arjininden sadece ikisi TRPM4'de vardır. Bu bölgedeki şarjların yok edilmesi voltaj-bağımlı aktivasyonda bir değişime sebep olmuştur (Clampham, 2007). TRPM4 S4 bölgesi ve muhtemelen S4-S5 bağlayıcısı muhtemelen voltaj algılamasında rol almışlardır. Mutasyonel bir yaklaşımdan, Nilius ve ark. (2005); sadece ikisinin fonksiyonel olarak önemli

olduğunu bildirdiler. Örneğin TRPM4'ün C terminalindeki varsayılan kalmodulin bağlayıcı bölgelerin mutasyonu, TRPM4'ün kalsiyum duyarlılığını azaltarak ve çok pozitif potansiyel aktivasyonun voltaj bağımlılığını değiştirerek akım aktivasyonunu güçlü bir şekilde bozmaktadır. Yardımcı-ortaya çıkan dominant negatif kalmodulin mutanı (dört EF-hand  $Ca^{+2}$  bağlayıcı siteleri ile CaM1,2,3,4 silinir), benzer şekilde kanal aktivasyonunu pozitif potansiyellere doğru değiştirir (Nilius ve ark., 2005). Aksine, yamasız hücrelerin iç tarafına kalmodulinin uygulanması kanalın desensitizasyonunun azalmasına sebep olur, örnek:  $Ca^{+2}$  duyarlılığında bir artış. Son zamanlarda, TRPM4 ifadesi ayrıca fare kalp hücrelerinde de gösterilmiştir (Demion ve ark., 2007). Fakat, kalpteki TRPM4; ventriküler miyokardumdakinden çok atrialde ifade ediliyor görünmektedir (Nilius ve Vennekens, 2006). Kardiyak aritmilerin oluşumunda, sitozol  $Ca^{+2}$  akışının arttığı ve buna bağlı sitozolik  $Ca^{+2}$  oranının çok yükseldiği iyi bilinmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmada, sitozole  $Ca^{+2}$  akışında ve aritimi oluşumunda TRPM4 kanallarının önemi gösterilmiştir (Nilius ve ark., 2007). Faredeki sinoatrial düğüm hücrelerindeki seçici olmayan bir katyon kanalının fonksiyonel özelliği, TRPM4 kanalının ayırt edici niteliklerini göstermektedir. TRPM4 katyon kanalları, sitozoldeki  $Ca^{+2}$  miktarı artışıyla aktive olurlar. Sodyum ve  $K^{+}$ 'ya eşit derecede geçirgendir, fakat  $Ca^{+2}$  ve TRPM4 ile oldukça yakın eşleşen 25-pS seçici olmayan katyonik kanal özelliklerini iletmez.

Bu bulgular, TRPM4'ün;  $Ca^{+2}$ 'nin aşırı yüklenmesi durumunda gözlenen depolarizasyondan sonraki gecikmeyi destekleyen ciddi bir aday olduğunu ve onun düzensiz elektrik aktivitesine sebep olabileceğini öne sürmektedir. Aynı grup tarafından yapılan bir çalışmada, hipersensitif ve deneysel kardiyak hipertrofi sıçanlardan yeni izole edilmiş ventriküler miyositlerinde TRPM4 kanal ekspresyon arttığı rapor edilmiştir (Guinamard ve ark., 2006). Fakat  $Ca^{+2}$  seviyesinin TRPM4 kanalını aktive etmeye yetecek kadar yüksek bir seviyeye ulaşmış olması bilinmese de, TRPM4 kalp ritmini kontrol etmede yeni bir terapötik hedef olabilir.

### TRPM4, oksidatif stres ve renin ile indüklenmiş hipertansiyon

Reaktif oksijen türleri süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve tek oksijen komplekste subselüler kompleks gibi davranan mitojenik sinyal uyumu, gen ekspresyon ve hücre proliferasyonu aşırı şekilde üretildiği veya enzimatik veya enzimatik olmayan savunma sistemleri bozulduğunda oluşmaktadır (Nazıroğlu, 2007). Hücre apoptozu ve nöral yaranlanmaya katılan birçok intra ve extraselüler moleküller, 'Reaktif oksijen türleri' aşırı üretimi yüzünden oksidatif stres birikmekte, hücre zararı ve ölümü için potansiyel faktör olmaktadır. İskemik reperfüzyon olayları sonrasında, ksantin dehidrogenaz enzimi yerine ksantin oksidaz enzimin aktivasyonuna bağlı olarak, serbest oksijen radikallerinin aşırı üretiminin gerçekleştiği çok iyi bilinmektedir (Halliwell, 2006). Miyositlerin farklı tiplerinde ölüm I/R yaranlanma sırasında apoptoz ve nekrozu içerdiği gösterilmiştir (Crow ve ark., 2004).

Nitrik oksit (NO) nitrik oksit sentaz tarafından L-arjininden L-sitrulline enzimatik dönüşüm sırasında sentez edilir (Halliwell, 2006). Kararsız elektronlar ile nitrik oksit (NO) oldukça reaktif serbest radikallerdir. Bunlar, proteinlerin, karbonhidratların, nükleotidlerin ve lipidlerin bozulmasına

neden olurlar. NO nitrojen radikallerinden olmasına rağmen, potansiyel arteriyel ve venöz düz kaslarda gevşeme ve güçsüzlük, trombositlerin göçünün artışı ve yapısmalarının inhibisyonu gibi olaylara da neden olabilmektedir. NO vericiler, vazodilatatör ajanlar olarak davranırlar, bu yüzden terapötik yaklaşım mümkündür. Reaktif oksijen türleri iyon kanal aktivasyonu ile, astım iskemi/reperfüzyon hasarı, septik şok ve ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur. Reaktif oksijen türlerinin iki yaygın örneği NO ve azot dioksittir. NO, nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi tarafından üretilmektedir. NOS'un 3 tipi vardır: Nöronal NOS (nNOS), endotelial NOS (eNOS) ve indüklenebilir NOS (iNOS).

iNOS mononükleer fagositlerde (monositler ve makrofajlar) bulunur ve NO büyük miktarda üretilir (Heiner ve ark., 2003). Bu kanalın ayrıca ATP ve NO tarafından endotelde düzenlenmiş olduğu dikkat çekicidir. NO donörleri S-nitroso-N-acetylpenicillamine ve 3-morpholinosydnonimine gibi TRPM4'ü inhibe ederler. Buna karşılık, NO sentaz inhibitörleri TRPM4'ü engeller, oysa süperoksit dismutaz (SOD) enzimi NO parçalanmasını engeller ve TRPM4 inhibe olur. Bu mekanizma, NO üretiminin bir geri bildirim inhibisyonuna çok benzer. Endotelde NO ve TRPM4 hücrenin metabolik durumunu algılaması rolünün bir göstergesidir (Suh ve ark., 2002; Gray ve ark., 2007; Györke ve ark., 2007). TRPM4 benzeri kanallar böbrek jukstaglomerüler aparatı makula densa hücrelerinde renin ekzositozunda benzer bir şekilde inhibitör olabilir (Lapointe ve ark., 2003).

Kahverengi yağ hücreleri  $Ca^{2+}$  seçici olmayan kanal olarak oldukça dikkate değer benzer özelliklere sahip TRPM4 gibi aktive olabilir. İlginç olan TRPM4'ün titreme olmayan termogeneze rolü olup olmadığının tartışılmasıdır (Nilius ve Vennekens, 2006). Çoğu TRPM kanallarında olduğu gibi, TRPM4 aktivitesi intraselüler  $Ca^{2+}$  miktarına bağlıdır (Katz ve Minke, 2009). Fakat TRPM4 kanalları hücre içerisinde yüksek serbest  $Ca^{2+}$  seviyesi ( $\geq 1$  M) varlığında damar düz kas hücrelerinde aktive olmaktadır. Bu istirahattaki sitozolik  $Ca^{2+}$  (100-300 nM) ortalamasına kıyasla çok fazladır. Bu durumda, TRPM4 kanallarının, diğer TRP veya voltaja duyarlı kanallarından  $Ca^{2+}$  iyon girişiyle sitozelde  $Ca_{i2}$  miktarı arttıktan sonra aktive olduklarını göstermektedir. (Knot ve Nelson, 1998). Nilius ve ark. (2005) fizyolojik olarak aktive olan kanalın hücre içi  $Ca^{2+}$  duyarlılığını artırmasına izin veren PKC tarafından TRPM4 fosforilasyonunu son zamanlarda keşfettiler. PKC aktivitesi düz kas eksitabilitesi ve vazokonstriksiyonuna katkı sağlar. TRPM4 kanallarının aktivasyonunda ikincil aktivasyon yollarından olan PKC önemli olduğu gözükmektedir.

### TRP kanalları serebral arterin miyojenik tonusunu kontrol ederler

Intravasküler basıncın yükselmesi, depolarizasyona ve küçük arterlerin ve arteriollerin kontraksiyonuna (myojenik tonusa) sebep olur ve bu tepki kan akışının düzenlenmesinde ana unsurdur. Özellikle de; serebral kan akışının lokal kontrolü, kısmen arter direncinin miyojenik kontraksiyonu ile düzenlenir (Watanabe ve ark., 2008). Son zamanlarda, TRPC6 veya TRPM4 kanallarının her birinin, serebral arter miyojenik tonusunun kontrolünde kritik bir rol oynadığı öne sürüldü.

Sıçanların serebral spinallerinde TRPM4'ün in vivo

baskılanması, serebral arterlerdeki serebral kan akışı otomatik düzenlenmesi gözlemlenmiştir. Bu sonuca göre de, miyojenik kasılmalarda TRPM4 kanallarının büyük katkısının olduğu yakın zamanda rapor edilmiştir (Reading ve Breyden, 2007).

Son zamanlarda yapılan bir çalışma intraluminal basıncın PKC'nin, düz kas plazma zarının translokasyonuna sebep olabileceğini gösterdi. Bu, PKC aktivitesinin, perfüzyon basıncındaki artış ile yükseldiği fikrini öne sürdü. Early ve ark. (2007); TRPM4 aktivitesinin PKC-bağımlı düzenlenmesinin, serebral arter miyojenik tonusunun kontrolüne katkıda bulunduğunu öne sürdü. Ek olarak TRPC6 ve TRPM4'e, miyojenik kasılmada TRPV1'in de yer alması, sıçan mezenterik arterinde tanımlanmıştır. Scotland ve ark. (2004); intraluminal basıncın yükselmesinin sinirlerin depolarizasyonu ve bunun sonucunda gelen vazoaktif nöropeptitin salınması ile sonuçlanan C-fiberliği uçlarındaki TRPV1'i aktive eden, 20-hidroksieikozatetraenoik asidin yenilememesiyle ilişkili olduğunu gösterdi.

### TRPM2, TRPM7 ve kalp

Hücre içi  $Mg^{2+}$ , vasküler kasılma/genişlemeyi ve büyüme/apoptozisi kontrol eden sayısız biyokimyasal reaksiyonlar üzerindeki etkisi ile vasküler tonus ve yapısını modüle ederek kan basıncını etkileyebilir. Özellikle de, hücre içi düşük  $Mg^{2+}$  şartları, vasküler tonus artışı, oksidatif stres TRPM2 ve TRPM7 kanallarının aktivasyonu yoluyla kan basıncı artışına katkıda bulunmaktadır (Laurant ve ark., 1997). Toplanan bu deliller, temel hipertansif hastalardaki ve hipertansiyonun deneysel modellerindeki damarlarda azalmış  $Mg^{2+}$ u göstermektedir (Touyz, 2003). Fakat vasküler düz kas hücreesindeki (VSMC)  $Mg^{2+}$  miktarını düzenleyen moleküler mekanizmanın bilinmemesine rağmen, son zamanlarda, He ve ark. (2005); TRPM7 kanallarının; insan VSMC'lerinde büyümeye sebep olan anjiyotensin II'nin ve  $Mg^{2+}$  homeostazının işlevsel açıdan çok önemli bir regülatörü olarak hareket ettiğini gösterdi. TRPM7 iyon kanallarının spontan olarak hipertansif sıçanlarda  $Mg^{2+}$  homeostazında rolü gibi, VSMC'lerdeki değişen  $Mg^{2+}$  homeostazında da rol oynayabilecekleri rapor edilmiştir (Touyz ve ark., 2006). Bu nedenle, TRPM7 kanalları VSMC'lerdeki büyümede ve  $Mg^{2+}$  homeostazında işlevsel açıdan önemli bir düzenleyici olabilir. Son zamanlardaki bir çalışmada,  $Mg^{2+}$ -inhibe edilmiş, TRPM7 tipi kanalın kardiyak hücre zarında belirlendiği bildirilmiştir (Macianskiene ve ark., 2008). Bu araştırmacılar, hidrolize olmayan guanin nükleotidlerinin etkisini araştırmak için, domuzdan izole edilmiş ventriküler miyosit hücrelerinde, tüm hücre (whole cell) voltaj kenetleme tekniğini kullandılar. İndirgenmiş  $Mg^{2+}$ li hücre içi diyalizin meydana getirdiği TRPM7-türü akımın, hücre içi solüsyon içerdiğinde sabit kaldığını gözlemlədiler. Guanin nükleotidlerinin; G proteinlerine ve PIP2 metabolizmasına bağlı bir mekanizma yoluyla, kalp TRPM7 türü kanalları gereği gibi değiştirebileceği sonucuna vardılar (Macianskiene ve ark., 2008).

Apoptotik bileşen, mitokondrial membran bozulması, sitokrom C açığa çıkması ve kaspaz-3 bağımlı kromatin yoğunlaşması/ayırışması ile sonuçlanan mitokondriyal  $Na^+$  ve  $Ca^{2+}$ un fazla yüklenmesini içeren klotrimazol-sensitif  $NAD^+/ADP$  riboz/poli ADPR polimeraz (PARP)-bağımlı TRPM2 kanallarının aktivasyonu ile meydana gelir. Ayrıca, TRPC7'nin; AT1-aktivasyonunu miyokardiyal apoptozise bağlayan, bu yüzden de kalp yetmezliği sürecine katkıda

bulunan bir ana başlatıcı olduğu bildirilmektedir (Satoh ve ark., 2007). Bu bulguların, kardiyak apoptozisi modüle edecek olası stratejiler sunmasına rağmen kalp yetmezliği ve apoptozis arasındaki kompleks ve karışık dengeyi açıklamak için daha fazla araştırma gerekmektedir.

### Sonuç

Kardiyovasküler hücrelerde son zamanlarda klonlanan TRPM katyon kanalının yapısal ve işlevsel özelliklerinin açıklanması amaçlanmaktadır. TRPM2, TRPM4, TRPM6 ve TRPM7 kanallarının kardiyovasküler dokularda varlığı genetik çalışmalarla gösterilmiş olmasına rağmen, kalp-damar hücrelerinde TRPM kanallarının aktivasyon ve inhibisyonunda

rol oynayan moleküler mekanizmalar konusunda yeterli kadar çalışma yoktur. TRPM kanallarının kardiyovasküler rahatsızlıklarda rol oynaması kardiyovasküler sistemlerdeki  $Ca^{2+}$  girişine engel olmasına fırsat tanıdığı için ilgi çekicidir. Çoğunlukla; TRPM kanallarının aktivasyonuna potansiyel olarak, klinik olarak, faydalı bir etkisi olacak ilaç bulunduran spesifik bir inhibitör yoktur. Fakat doğuştan gelen hücrelerdeki bu kanalların organ düzeyinde ya da canlı üzerindeki detayları tam olarak anlaşılammıştır. Bu anlamda kardiyomiyositlerde TRP kanallarının daha ileri düzey moleküler çalışmalarla araştırılması ve kardiyak patolojilerde kullanımı için fizyolojik mekanizmaların açıklanabilmesi gerekmektedir.

### KAYNAKLAR

- Berridge, M.J., Bootman, M.D., Roderick, H.L., 2003. Calcium signalling: Dynamics, homeostasis and remodeling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 4, 517-529.
- Berridge, M.J., Lipp, P., Bootman, M.D., 2000a. Signal transduction. The calcium entry pas de deux. *Science.* 287, 1604-1605.
- Berridge, M.J., Lipp, P., Bootman, M.D., 2000b. The versatility and universality of calcium signalling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 11-21.
- Berridge, M.J., Bootman, M.D., Roderick, H.L., 2003. Calcium signalling: Dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 4, 517-529.
- Boitano, S., Dirksen, E.R., Sanderson, M.J., 1992. Intercellular propagation of calcium waves mediated by inositol trisphosphate. *Science.* 258, 292-295.
- Bootman, M.D., Collins, T.J., Peppiatt, C.M., Prothero, L.S., MacKenzie, L., De Smet, P., Travers, M., Tovey, S.C., Seo, J.T, Berridge, M.J., Ciccolini, F., Lipp, P., 2001. Calcium signalling-an overview. *Semin. Cell Dev. Biol.* 12, 3-10.
- Bootman, M.D., Roderick, H.L., 2008. Why, where and when do cardiac myocytes express inositol 1,4,5-triphosphate receptors? *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 294, H579-H581.
- Clapham, D.E., Runnels, L.W., Strubing, C., 2001. The TRP ion channel family. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 387-396.
- Clapham, D.E., 2007. Snapshot: mammalian TRP channels. *Cell.* 129, 220.
- Crow, M.T., Mani, K., Nam, Y-J., Kitsis, R.N., 2004. The mitochondrial death pathway and cardiac myocyte apoptosis. *Circ. Res.* 95, 957-970.
- Demion, M., Bois, P., Launay, P., Guinamard, R., 2007. TRPM4, a  $Ca^{2+}$ -activated nonselective cation channel in mouse sino-atrial node cells. *Cardiovasc. Res.* 73, 531-538.
- Earley, S., Straub, S.V., Brayden, J.E., 2007. Protein kinase C regulates vascular myogenic tone through activation of TRPM4. *Am. J. Physiol.-Heart C.* 292, H2613-H2622.
- Gray, A.C., Raingo, J., Limpscombe, D., 2007. Neural calcium channels: Splicing for optimal performance. *Cell calcium.* 42, 409-417.
- Gomes, D.A., Rodrigues, M.A., Leite, M.F., Gomez, M.V., Varnai, P., Balla, T., Bennett, A.M., Nathanson, M.H., 2008. c-Met must translocate to the nucleus to initiate calcium signals. *J. Biol. Chem.* 283, 4344-4351.
- Györke, S., Hagen, B.M., Terentyev, D., Lederer, W.J., 2007. Chain-reaction ( $Ca^{2+}$ ) signaling in the heart. *J. Clin. Invest.* 117, 1758-1762.
- Guinamard, R., Demion, M., Chatelier, A., Bois, P., 2006. Calcium-activated nonselective cation channels in mammalian cardiomyocytes. *Trends Cardiovas. Med.* 16, 245-250.
- Halliwell, B., 2006. Oxidative stress and neurodegeneration: Where are we now? *J. Neurochem.* 97, 1634-1658.
- He, Y., Yao, G., Savoia, C., Touyz, R.M., 2005. Transient receptor potential melastatin 7 ion channels regulate magnesium homeostasis in vascular smooth muscle cells: Role of angiotensin II. *Circ. Res.* 96, 207-215.
- Heiner, I., Eisfeld, J., Luckhoff, A., 2003. Role and regulation of TRP channels in neutrophil granulocytes. *Cell Calcium.* 33, 533-540.
- Katz, B., Minke, B., 2009. Drosophila photoreceptors and signaling mechanisms. *Front. Cell. Neurosci.* 3, 2.
- Knot, H.J., Nelson, M.T., 1998. Regulation of arterial diameter and wall  $[Ca^{2+}]$  in cerebral arteries of rat by membrane potential and intravascular pressure. *J. Physiol.* 508, 199-209.
- Lapointe, J.Y., Bell, P.D., Sabirov, R.Z., Okada, Y., 2003. Calcium activated nonselective cationic channel in macula densa cells. *Am. J. Physiol.-Renal.* 285, F275-F280.
- Laurant, P., Touyz, R.M., Schifffrin, E.L., 1997. Effect of magnesium on vascular tone and reactivity in pressurized mesenteric resistance arteries from spontaneously hypertensive rats. *Can. J. Physiol. Pharm.* 75, 293-300.
- Launay, P., Fleig, A., Perraud, A.L., Scharenberg, A.M., Penner, R., Kinet, J.P., 2002. TRPM4 is a  $Ca^{2+}$ -activated nonselective cation channel mediating cell membrane depolarization. *Cell.* 109, 397-407.
- Macianskiene, R., Gwanyanya, A., Verecke, J., Mubagwa, K., 2008. Inhibition of the magnesium-sensitive TRPM7-like channel in cardiac myocytes by nonhydrolyzable gtp analogs: involvement of phosphoinositide metabolism. *Cell Physiol. Biochem.* 22, 109-118.
- Montero, M., Alonso, M.T., Carnicero, E., Cuchillo-Ibáñez, I., Albillos, A., García, A.G., García-Sancho, J., Alvarez, J., 2000. Chromaffin-cell stimulation triggers fast millimolar mitochondrial  $Ca^{2+}$  transients that modulate secretion. *Nat. Cell Biol.* 2, 57-61.
- Nazıroğlu, M., 2007. New molecular mechanisms on the activation of TRPM2 channels by oxidative stress and ADP-ribose. *Neurochem. Res.* 32, 1990-2001.
- 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., Lückhoff, A., 2008. Effects of antioxidants on calcium influx through TRPM2 channels in transfected cells activated by hydrogen peroxide. *J. Neurol. Sci.* 270, 152-158.
- Nazıroğlu, M., 2011. TRPM2 cation channels, oxidative stress and neurological diseases: Where are we now? *Neurochem. Res.* 36, 355-366.
- Nazıroğlu M. 2012 . Molecular role of catalase on oxidative stress-induced  $Ca^{2+}$  signaling and TRP cation channel activation in nervous system. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 32, 134-141.

- Nilius, B., Prenen, J., Tang, J., Wang, C., Owsianik, G., Janssens, A., Thomas, V., Michael X.Z., 2005. Regulation of the Ca<sup>2+</sup> sensitivity of the nonselective cation channel TRPM4. *J. Biol. Chem.* 280, 6423-6433.
- Nilius, B., Owsianik, G., Voets, T., Peters, J.A., 2007. Transient receptor potential cation channels in disease. *Physiol. Rev.* 87, 165-217.
- Nilius, B., 2007. TRP channels in disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 1772, 805-812.
- Nilius, B., Vennekens, R., 2006. From cardiac cation channels to the molecular dissection of the transient receptor potential channel TRPM4. *Pflügers Arch.* 453, 313-321.
- Putney, J.W., 1997. Type 3 inositol 1,4,5-triphosphate receptor and capacitative calcium entry. *Cell Calcium.* 21, 257-261.
- Putney, J.W. Jr, McKay, R.R., 1999. Capacitative calcium entry channels. *Bioessays* 21, 38-46.
- Ramsey, I.S., Delling, M., Clapham, D.E., 2006. An introduction to TRP channels. *Annu. Rev. Physiol.* 68, 619-647.
- Reading, S.A., Brayden, J.E., 2007. Central role of TRPM4 channels in cerebral blood flow regulation. *Stroke.* 38, 2322-2328.
- Satoh, S., Tanaka, H., Ueda, Y., Oyama, J., Sugano, M., Sumimoto, H., Mori, Y., Makino, N., 2007. Transient receptor potential (TRP) protein 7 acts as a G protein-activated Ca<sup>2+</sup> channel mediating angiotensin II-induced myocardial apoptosis. *Mol. Cell Biochem.* 294, 205-215.
- Scotland, R.S., Chauhan, S., Davis, C., De Felipe, C., Hunt, S., Kabir, J., Kotsonis, P., Oh, U., Ahluwalia A., 2004. Vanilloid receptor TRPV1, sensory C-fibers, and vascular autoregulation: A novel mechanism involved in myogenic constriction. *Circ. Res.* 95, 1027-1034.
- Suh, S.H., Watanabe, H., Droogmans, G., Nilius, B., 2002. ATP and nitric oxide modulate a Ca<sup>2+</sup>-activated non-selective cation current in macrovascular endothelial cells. *Pflügers Arch.* 444, 438-445.
- Talavera, K., Yasumatsu, K., Voets, T., Droogmans, G., Shigemura, N., Ninomiya, Y., 2005. Heat activation of TRPM5 underlies thermal sensitivity of sweet taste. *Nature.* 438, 1022-1025.
- Trepakova, E.S., Csutora, P., Hunton, D.L., Marchase, R.B., Cohen, R.A., 2000. Bolotina VM. Calcium influx factor directly activates store-operated cation channels in vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* 275, 26158-26163.
- Touyz, R.M., He, Y., Montezano, A.C., Yao, G., Chubanov, V., Gudermann, T., Callera, G.E., 2006. Differential regulation of transient receptor potential melastatin 6 and 7 cation channels by ANG II in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol-Reg. I.* 290, R73-R78.
- Touyz, R.M., 2003. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. *Mol. Aspects Med.* 24, 107-136.
- Watanabe, H., Murakami, M., Ohba, T., Takahashi, Y., Ito, H., 2008. TRP channel and cardiovascular disease. *Pharmacol Therapeut.* 118, 337-351.
- Welsh, D.G., Morielli, A.D., Nelson, M.T., Brayden, J.E., 2002. Transient receptor potential channels regulate myogenic tone of resistance arteries. *Circ. Res.* 90, 248-250.
- Yang, K.T., Chang, W.L., Yang, P.C., Chien, C.L., Lai, M.S., Su, M.J., Wu M.L., 2006. Activation of the transient receptor potential M2 channel and poly(ADP-ribose) polymerase is involved in oxidative stress-induced cardiomyocyte death. *Cell Death Differ.* 13, 1815-1826.
- Yang, X.R., Lin, M.J., McIntosh, L.S., Sham, J.S., 2006. Functional expression of transient receptor potential melastatin- and vanilloid-related channels in pulmonary arterial and aortic smooth muscle. *Am. J. Physiol- Lung C.* 290, L1267-L1276.