

Kaltzioa

Joseba Pineda & M. Asier Garro

Farmakologi Saila Medikuntza eta Odontologi Fakultatea
Euskal Herriko Unibertsitatea
48940 Leioa. Bizkaia

Abstract

In this work, we have considered Ca^{2+} ion as a biochemical and physiological sense and not only as a chemical element. In the past decade, Ca^{2+} was proposed as a second messenger, having been found several Ca^{2+} channel types which have different properties for Ca^{2+} molecules. Thereby, taking into account the relevance of physiological Ca^{2+} functions in the cell, it would be interesting to review this issue.

Laburpena

Lan honetan kaltzioa zentzu kimiko soilez aparte, zentzu biokimiko eta zelulan dituen funtzioen ikuspegiaren aldetik kontsideratu da. Azken urte hauetan, pasa den azkeneko hamarkadan bereziki, kaltzioak bigarren mezulari gisa jokatzeko duela frogatu da, zelulan kaltzioarentzat hainbat kanal dagoelarik. Beraz, funtzio zelularretan duen garrantzia kontuan izanik, interesgarria iruditu zaigu gai honi buruz errebisio txiki hau egitea.

1. KALTZIOA BIGARREN MEZULARI GISA

1.1. Bigarren mezularien funtzio zelularra

Garrantzitsu diren hartzaile batzuek, bigarren mezularien bitartekaritaz zelulak duen erreminta metabolikoan aldaketak sortarazten dituzte. Bigarren mezulari honako hauek ditugu: AMPz, fosfoinositolak eta kaltzioa. Molekula kimiko horiek egituraketa proteikoak duten substratuen fosforilazioa burutuko duten kinasak ezberdinen aktibazioa areagotu egingo dute.

Proteinetan eragindako fosforilazioak, entzima, kanal ioniko edo zelularen erregulatzaile gisako proteina hauen funtzioen eta beren konformazioan aldaketak eragiten ditu. Biga-

rren mezulariak sortarazitako aldaketak ez dira iraunkorrak; proteinetan atxikitako fosfato taldeak hidrolizatuko dituzten fosfatasa zelularrak aritzen baitira.

1.2. Kaltzioa bigarren mezulari zelular modura

Katioi dibalente den kaltzio ioiak, zelularen azaletik barnera seinaleak igorriko dituen bigarren mezulari gisa jokatu du. Ildo horretan, kaltzioak honako prozesu hauek burutzen ditu: hormona, entzima-digestibo eta neurotransmisoreen jarioa, muskulu liso eta kardiakoaren uzkurketa, heste-hodian zeharko gatz eta uraren garraioa, nodulu sinusalaren zelula barnerako ioien garraioa

eta gibelean gertatzen den glukogeno-metabolismoaren erregulazioa (Rasmussen, 1989 eta Miller, 1988). Dena den, kaltzioak zitoplasmaren duen kontzentrazioa igotzeko, mintzaren barneranzko fluxu txikien beharra du, bere mezulari kimikoaren funtzioa bete dezan.

Kaltzio-kontzentrazio altuegia zelularako kaltegarria da; zitoeskeletoaren uzkurketa eta mitokondrien despolarizazioa (Miller, 1988) sortarazten baititu. Gaixotasun iskemikoetan sorturiko garun-kalteekin erlazionatua dago (Choi, 1988).

1.3. Kaltzioa neuronetako bigarren mezulari gisa

Kaltzio-kanalen irekialdiak gradiente elektrokimikoarekin bat datorren barnerako kaltzio-fluxua baimentzen du, seinale kimiko (a) eta elektrikoak (b) sortarazten dituelarik.

a) Lehenengo seinale-motaren barnean, kaltzio-kontzentrazio intraneuronalararen igoerak hainbat prozesu kontrolatzen duen mezulari kimikoaren papera beteko du: kanal ionikoen irekialdia, neurotransmisoreak askatzea, axoien hazkuntza edo atzerapena, entzimen aktibazioa, adierazpen genikoa eta metabolismo zelularra (Tsien et al, 1988).

b) Bigarren seinale-motari dagokionez, kaltzio zitosolikoak erritmoa baldintzatzen duten zelulen despolarizazioa eta epilepsi-itxurako deskargetan izaten den despolarizazio paroxistikoan parte har dezake.

Kaltzioak bigarren mezulari modura dituen funtzioen atal garrantzitsua, kaltzioak baldintzaturiko proteinokinasen aktibazioaren bidez beteko da. Beste funtzioak, aitzitik, kaltzioak berak kontrolatuko ditu.

Orain dela gutxi, kaltzioak zuzenduriko funtzio asko, kaltzioak baldintzatutako proteina erregulatzaile den kalmodulinaren bidez betetzen direla frogatu da. Kalmodulinak bi lotura-gune ditu. Lehenengoa, lau kaltzio ioirako gunea (espezifikoa eta asegarria) eta bigarrena

entzima berak beteko duena. Entzima bigarren lotura-gunean finka dadin, kalmodulinaren lehenengo lotura-gunean kaltzioa erantsita egotea ezinbestekoa da, kaltzio-kontzentrazioak baldintzaturiko proteina horren aldaketa konformazionala sortarazten duelarik (Delorenzo eta Goldering, 1984).

Substratu proteikoak dituen hainbat kinasa taldek kaltzioak aktibatutako kalmodulinaren beharra duela ikusi da. Horregatik, kaltzio/kalmodulinak baldintzaturiko kinasa I eta II izena dute, honako substratu hauek fosforilatu dituztelarik:

1. Garuneko adenilato ziklasaren mota nagusiaren G azpiunitate erregulatzailea
2. Nukleotido-fosfodiesterasen bi mota nagusietariko bat
3. Kaltzineurina (sinapsietako fosfatasa proteikoak)
4. Glukogenoaren metabolismoan fosfato taldeak erantsiko dituen fosforilasa. Fosforilasa AMPz-ak baldintzaturiko proteinokinasen bidez bi lekutan fosforila daitezke.
5. Mintzaren kanpo aldera kaltzioa ponpatzen duen ATPasa
6. Bixika sinaptikoen mintzari atxikitako proteinak
7. Triptofano eta tirosina hidroxilasa entzimak
8. Tubulina sinaptikoa
9. Mikrohoditxoei atxikitako proteinak
10. A₂ fosfolipasa

Kaltzioa, beste bigarren mezulari-sistemak egoki funtzionatzeko ere beharrezkoa da, lipidoak baldintzaturiko C proteinokinasaren aktibaziorako bereziki.

Kaltzioak, bere funtzio garrantzitsuena aktibatutako errezeptoreen bidezko mintz-despolarizazioa deneko lekuetan, bigarren mezulari gisa joka dezake (errezeptore kolinerjikoaren kasua da, adibidez). Zelula muskularrean errezeptore kolinerjikoaren aktibazioaldian, kaltzioa sodioarekin batera sarkoplasmara sar daiteke, adibidez, kaltzio honek uzkurketa muskularrean parte hartzen duelarik. Aldiberean, glukogenolisiak behar dituen fosforila-

sen aktibazioan ere parte hartuko du. Azken kasu honetan, kaltzioak muskuluarentzako energi ekoizpenean bigarren mezulari gisa jokatu du (Schwartz, 1985).

1.4. Kaltzioak neuronetan duen partehartze ezberdina

Ikertzen ari diren garunaren eskualdea zein denaren, eta ikerketa horiek neuronako zein eremutan (soman, dentritan, axoian edo sinapsian) direnaren arabera, kaltzioak mintz zelularrekiko duen konduktantzia desberdina izango da. Kaltzioarekiko konduktantzia altua duten neuronetako eremuak hauek dira: mintz-dentritikoa, mintz-somatikoa eta mintz-sinaptikoa. Axoiaren mintza, aldiz, kaltzio-kanalak ez dituen neuronaren eremu bakarra da.

Neuronako eremuetako konduktantzien banaketa ezberdin honek, kaltzioak bigarren mezulari gisa jokatzeko duela iradoki du; maila neuronal berezietan bereziki.

2. NEURONETAKO KALTZIOAREN HOMEOSTASIA (Meldolesi eta Pozzan, 1987)

Zitoplasman dagoen kaltzio-kontzentrazioaren kontrola, zelula guztien ezinbesteko ezaugarria da. Atsedenal-di-egoeran, zelula barneko kaltzio-kontzentrazioa 80 eta 180 nM bitartekoa da. Izan ere, kanpo-zelulan dagoenaren laurdena baino gutxiago da (Meldolesi eta Pozzan, 1987). Hala ere, kaltzioa zelula barnera sartzeko prestatuak dituen kanalen bi-

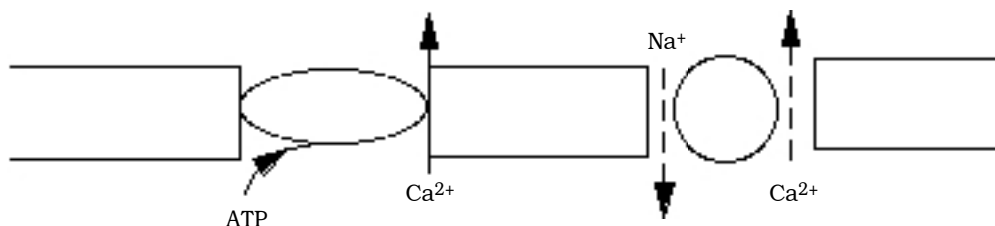
dez soilik sar daiteke, zelulan dauden kaltzio-gordailuetariko askapena ere kaltzioaren maila intrazelularrak areagotzen lagunduko duelarik. Kaltzio-kanalak, hartzaile edo tentsioaren bidez bakarrik aktiba daitezke.

Kaltzioa zelula barnera sartu eta gero, mitokondriek, kaltziosomek (azpimintza duten zatiki mikrosomalek) edo kalmodulina moduko kaltzio-finkatzaileek proteinen bidez bahi dezakete.

Kaltzioa ateratzeko bi prozesuei esker, kaltzioa ez da zelula barnean metatuko. Bi prozesuak hauek dira: 1) ATPasak baldintzaturiko kaltzio-ponpa 2) Sodioa sartzean kaltzioa ateratzen duen trukerako proteina garraiatzaile. Lehenengoari dagokionez, zelula barnean dagoen kaltzio-kontzentrazioarekiko sentikorra izanik, kaltzioa finkatuko duen kalmodulina proteinarekin elkarturik dago. Horrela, kaltzioa zelularen kanpoko aldera aterako du. Bigarren ateratze-mekanismoari dagokionez, gradiente elektrokimikoari esker hiru molekula sodio sartu eta molekula bat kaltzio kanpo aldera aterako du prozesu berean, barne-kontzentrazioarekiko ere sentikorra delarik (1. irudia).

2.1. Mintz neuronalaren kanpo- eta barnealde artean dagoen kaltzio-gradiente kimikoa

Kaltzio ionikoak bigarren mezulari modura bere paper funtzionalak bete ditzan, zitosolean dagoen kaltzio askearen gehikuntza ($\Delta[Ca^{++}]_b$) eta atsedenal-di-egoeran zitosolean dagoen kaltzio askearen kontzentrazioaren



1. irudia. Kaltzioaren kanporaketa-mekanismoak. 1) ATPasak baldintzaturiko kaltzio-ponpa, eta; 2) Sodioa hartzean kaltzioa ateratzen duen trukerako proteina garraiatzailea.

$[Ca^{++}]_{ba}$ arteko zatidura 1 baino altuagoa izatea ezinbestekoa da. $[Ca^{++}]_{ba}$ normalean balio baxuetan (100 nM) mantentzen denez eta zelula barneko kaltzio-kontzentrazioa bapatean handiagotzeko mekanismoei esker, ezinbestekoa den baldintza bete egiten da.

Kaltzio-igoerak, denboran eta espazioan duen banaketak, berak erregulatzen dituen prozesu neuronal ezberdinen aktibazioa nor bere alde-
tik izatea baldintzatuko du. Normalean, iker-
tzeko segun eta zein eremu neuronal aukera-
tzen den (soma, dentrita, axoia eta botoi si-
naptikoa), kaltzioaren intrusio, hedapen eta
estrusioekiko desberdintasunak ditu, kaltzio-
aren banaketa espaziala baldintzatuko duela-
rik.

Mitokondria eta kaltziosometatiko kaltzio-
-askapena, AMPz edo fosfoinositole moduko
bigarren mezulari-sistemei loturik dago
(Berridge eta Irvine, 1984).

2.2. Kaltzioaren tanpoiketa (Blaustein, 1988).

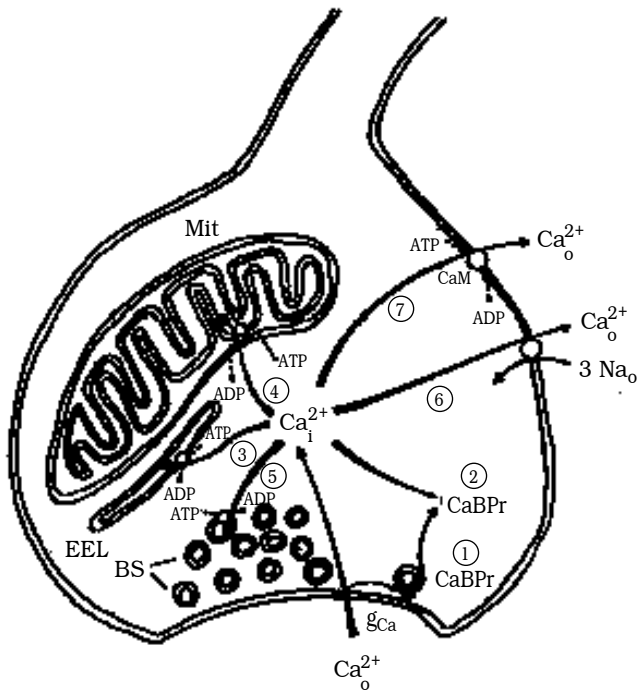
Neuronetako zitoplasmara sartutako kaltzio-
ak, bigarren mezulari modura duen funtzioa
betetzeko bestelako substratuekin elkarrekin-
tza izango du. Bestalde, kaltzioa barreiatu
egingo da, sartzeko-
lekutik urrundu egingo de-
larik. Kaltzioak, kalmodulina, parbalbumina
eta D bitaminak baldintzaturiko (CaPr) kal-
tzio-finkatzaile diren proteinekin elkarrekin-
tza izango du, afinitate altuaz elkartuko dela-
rik. a) Kaltzio/kalmodulina konplexuak biga-
rren mezulari gisa jokatzeko du; kalmodulina-
rekin lotutako Ca^{2+} katioiaren bidez kaltzio zi-
tosolikoaren seinalea transmiti baitezake.
Kaltzio/kalmodulina konplexuaren eraketak
proteina berean aldaketa konformazionala
sortarazten du, prozesua finkaturiko kaltzio
ioien kopuruaren arabera delarik. b) Par-
balbuminak kaltzio zitosolikoaren tanpoi gisa
jokatzen du. Horrela, maiztasun handiz des-
polarizatzen diren neuronetan proteina honen
kontzentrazio altuak daude, kaltzioak baldin-
tzaturiko K^+ kanalen aktibazioa, neurri bate-
an behintzat, eragotziz.

Kaltzioa tanpoitzeko sistema hau bizkorra eta
afinitate txikikoa da. Hala ere, tanpoi zitosoli-
koak asetzen direnean kaltzioa bahitzeko ze-
lula barneko organulu-
en bitartekaritza behar
da. Kaltzioa bahitzen duten organulu zelula-
rrak, azpimintza deun erretikulu endoplasmiko
leuna (kaltziosomak), mitokondrioak eta
bixika sinaptikoak ditugu.

a) Kaltziosomak morfologikoki erretikulu
endoplasmiko leuna bezalakoak dira. Mo-
lekularki, aldiz, erabat desberdinak dira.
Hauek, kaltzioa barneratzeko ATPasa akti-
bitatea duten ponpa aktiboak dituzte.
ATPasa ponpa hauek, kaltzioa zelulatik
kanpoaldera ateratzeko mintz plasmatikoa-
n daudenekiko desberdinak dira. Neuro-
transmisoreen askapen-prozesuan bezala,
kaltzio ioia ponpatzeko mekanismo guztiak
agortu direnean, efektua geldiarazteko
 Ca^{2+} ponpatze-sistema desberdinak behar
diren, ATPasa ponpa hauen aktibitatea
ezinbestekoa da. Tanpoitzeko edo bahitze-
ko abiadura maximoa 0,1-0,2 pM/proteina
mg/ms-koa da; oso makala, beraz. Hone-
taz aparte, kaltziosometara kaltzioa sartzeko
organulu-
en barne-kontzentrazioa egoki
mantentzeko ezinbestekoa da. Kaltzio-
-metaketa hau inositol trifosfatoaren (IP₃)
seinalearen erantzunaren bidez zitoplas-
mara isurtzen da. Kafeinak, aldiz, metake-
ta hauek hustuarazi egiten ditu. IP₃-areki-
ko sentikor ez den baina kaltzio-kontzen-
trazio altuekiko sentikor den kaltzioaren
beste metaketa-mota bat frogatu da (Mel-
dolesi et al., 1988). Beraz, kaltziosoma-
mota ezberdin bi daudela esan dezakegu (2.
irudia).

b) Neuronaren barnean kaltzio ioi gehiegi
daudenean, mitokondriek soberazko kal-
tzio hori bahitu egiten dute. Mitokondrioak
duen kaltzio honek prozesu oxidatiboetan
parte hartzen du (2. irudia).

c) Nahiz eta bixika sinaptikoen garrantzia kal-
tzioaren bahiketan txikia izan, ATPasa
ponparen bidez kaltzioa bahitu egiten du-



2. irudia. Nerbio bukaera presinaptikoetan kaltzio-kontzentrazioaren erregulazioarekin zerikusia duten organulu eta garraiabideak. Laburdurak: g_{Ca} : kaltzioak eragindako tentsio-konduktantzia (1) CaBPr, seinaletan parte hartzen duten kaltzio-finkatzaile diren proteinak (neurotransmisoreen askapena adibidez) (2) CaBr, kaltzioaren tanpoiketan parte hartzen duten kaltzio-finkatzaile diren proteinak (parbalmunina, adib). Kaltzioaren bahiketan parte hartzen duten organuluak; (3) EEL, erretikulu endoplasmatico leuna (kaltziosomak); (4) Mit, mitokondria (5) BS, Bixika sinaptikoak. Kaltzioa kanporatzeko bideak; (6) Na^+/Ca^{2+} truke-sistema; (7) ATParen beharra duen kaltzio-ponpa. Hemen agertu ez arren, kaltzioa zitosolera ere sar daiteke Na^+/Ca^{2+} truke-sistemaren bidez (6) eta kaltzioa metaketa intrazelularretatik askatuz (3).

te. Hala ere, bixika hauetan dagoen kaltzioak zenbait neurotransmisoreen orekan paper garrantzitsua du. Kaltzioa neurona monoaminergiko eta hipotalamoaren gorputz dentsoetako bixiketan egoten da batez ere (2. irudia).

2.3. Kaltzio-kanaleak

Oro har, kaltzioarentzat bi kanal-mota desberdin daudela esan genezake: potentzial-diferentziaren bidez aktibatzen direnak (BOK) eta hartzaileen bidez aktibatzen direnak (ROK). Tentsioaren bidez aktibatzen diren kanaleak eta Na^+ kanaleak ezaugarri berdintsuak dituzte. Hau da, poro ionikoez iragazketa selektiboa (kaltzio ioieki) eta tentsioaren menpeko irekialdia dute. Tentsio bidez aktibatzen ez diren kanalak hartzaileen bidezko erregulazioaren bidez aktibatzen dira. Azken kanal hauek bi egoera desberdinetan aurki ditzakegu: 1) Fosforilatua, edo 2) Fosforilatu gabek. Lehenengo egoeran ixte edo irekiadizko zikloak eduki ditzakete. Bigarren egoeran, aldiz, ez dute horrelako aukerarik. Tentsioarekiko independente diren kanalak zelula-mota desberdinetan aurkitu izan dira: akuriaren muskulu lisoko edo arratoiaren parotidako zeluletan adibidez.

2.3.1. Potentzial-diferentziaren bidez aktibatutako kaltzio-kanalak (Tsien et al., 1988)

Zenbait ikerlek ugaztunentzako nerbio-sistema zentralako neuronetan tentsioaren menpeko bi kaltzio-kanal desberdin daudela frogatu du (Llinas eta Yarom, 1987): behe-atalasea duten kanalak (LVA) eta goi-atalasea duten kanalak (HVA). LVA motako kanalak T motako kaltzio-kanal izena ere badute. HVA motakoak, aldiz, N eta L motako kaltzio-kanal dituzten dira.

2.3.1.1. L motatako kaltzio kanalak (1. taula)

Kanal-mota hauek kaltzioarekiko konduktantzia altuena dutenak dira ($Ba^{2+} \approx 25$ ps) mantentzeko nahikoa potentzial altuekin aktiba daitezkeelarik. L kaltzio-kanala mintzaren potentziala -10 mV-ekoa denean soilik irekiko da. Potentzial-diferentzia negatiboagoek ez dute kanala irekitzen. Kanala ireki eta gero, mintza despolarizatuta dagoen bitartean kaltzioarekiko konduktantziaren galera (inaktibazioa) zelula barnean dagoen kaltzio-kontzentrazioaren menpekota da. Hala ere, prozesu honek nahikoa denbora behar du. Adibidez, 10 minutuko despolarizazio iraunkor batean L kanalen atal bat kaltzioa ateratzeko mekanismoak estimulatuta egon arren, aktibatua egon daiteke. Horrela, hasieran zelula barnean lortutako kaltzio-kontzentrazioaren igoera horrek, atera eta sartzen den kaltzioaren orekan dagoen beste egoerari leku utziko dio. Muskulu eskeletikoaren L kanalak kanal-mota honetako ikertuenak dira. Kanalaren hiru blokeatzaile-familientzat alosterikoki erregulatzen diren hiru loturagune dituzte:

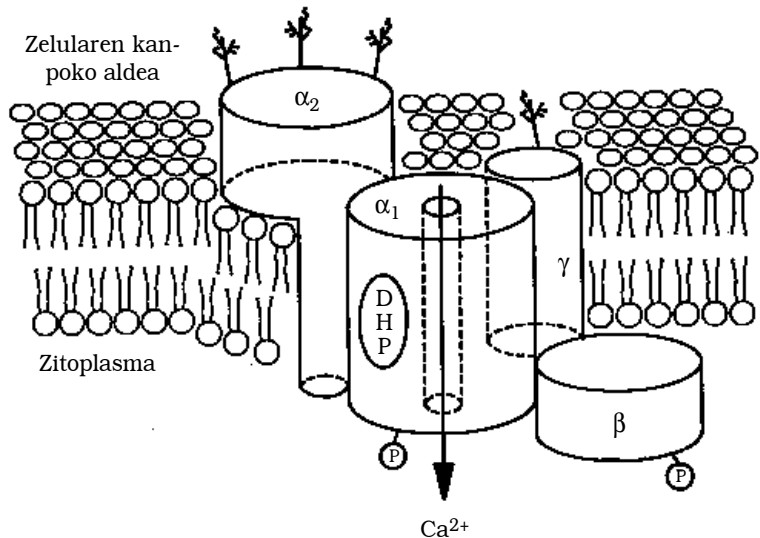
- Fenilalkilaminak (Berapamila adibidez).
- Bentzotiazepinak (Diltiazem adibidez).

- Dihidropiridinak (Nifedipina adibidez).

Kanala irekitzeko ezaugarri agonistikoak dituen BAY-K-8644 molekula dihidropiridinenzako loturagunera batu daiteke. Bestalde, w-konotoxina ezberdinek L kanalareriko blokeatze-ahalmena badute. Elektroforesiaren eta isolatzeko tekniken bidez kaltzio-kanalak 5 azpiunitate dituztela jakin badakigu: α_1 , α_2 , β , γ , eta δ (Campbell et al., 1988). Lehenengo lau azpiunitateak 1:1:1:1 era estekiometrikoan daude (3. irudia).

- a) α_1 azpiunitatea mintza zeharkatzen duen eta hiru antagonista-familientzako loturaguneak dituen proteina da. Gainera bi entzimentzako substratua da: AMPz-k baldintzaturiko proteinokinasak eta kaltzio/kalmodulina konplexuak baldintzaturiko proteinokinasak. Iragazketa ionikoaren eta tentsioaren bidezko aktibazioaren arduraduna dugu.
- b) β azpiunitateak funtzio erregulatzailerik ez duen eduki dezakeela pentsatzen da. AMPz-ak baldintzaturiko eta proteinokinasak C-ren substratua izan daiteke.

3. irudia.
Dihidropiridinekiko sentikorra den kaltzio-kanalaren eredu bat.



Kanal-mota	T	N	L
Kanal soil baten konduktantzia (110 Ba)	~8 pS	~13 pS	~25 pS
Kanal soil baten zinetika	irekialdi berantiarra inaktibazioa	Inaktibazioa	Ia ez dago inaktibaziorik
Konduktantzia erlatiboa	$Ba^{2+}=Ca^{2+}$	$Ba^{2+}>Ca^{2+}$	$Ba^{2+}>Ca^{2+}$
Blokeatzaile ioniko inorganikoak	$Ni^{2+}>Cd^{2+}$	$Cd^{2+}>Ni^{2+}$	$Cd^{2+}>Ni^{2+}$
w-konotoxina blokeatzailea	Ahula, itzulkorra	Iraunkorra	Iraunkorra
Dihidropiridinekiko sentikorra	Erresistentea	Erresistentea	Sentikorra
Aktibazio-maila	-70 mV-etan positiboa	-20 mV-etan positiboa	-10 mV-etan positiboa
Inaktibazio-maila	-100dik -60 mV-ra	-120tik -30 mV-ra	-60tik -10 mV-ra
Inaktibazio-maiztasuna	Bizkorra (tau~20-50 ms)	Ertaina (tau~50-80 ms)	Oso geldoa (tau~>500 ms)

1. taula. Oiloaren DRG neuronetako kaltzioaren hiru kanal-moten ezaugarri elektriko eta farmakologikoak.

c) γ azpiunitateak funtzio erregulatuzailea du.

d) δ azpiunitatea α_2 -ri atxikita egoten da eta disulfuro zubiak apurtuta α_2 azpiunitate-tik askatu egiten da.

2.3.1.2. T kaltzio-kanalak (1. taula)

Kaltzioarekiko T kanalak L kanalak baino iragazkorragoak dira (≈ 8 ps). Baina atalase-irekialdia mintzaren potentzial negatiboetan hasten da (-70 mV).

Tokialdaketek korrontea sortarazten dute; mintzaren atalase-potentziala baino gorago dagoenean inaktibatzen baitira. Desaktibazioa (kanala irekialdiarekiko errefraktarioa

deneko denboraldia) denbora luzez mantentzen da. T kanalak erregistro intrazelularrean egonaldia "holding potential" mantenduz soilik aktiba daitezke.

Kanal hauentzat ezagutzen diren antagonista bakarrak, fenitoina, amiloide eta oktanola dira. Dihidropiridinen deribatuek T kanala ere blokeatzen dutela uste da azkenaldian.

2.3.1.3. N kaltzio-kanalak (1. taula)

N kanalek, L eta T kanalen arteko ezaugarriak dituzte. Kaltzioarekiko konduktantzia nahikoa baxua da (≈ 13 ps). L kanalen modura, bere poroetatiko ioien sarrera-fluxua atalase-potentzial altuarekin sortarazten da (-20

mV). "Holding potential" a, aldiz, hiperpolarizatuta egotea ezinbestekoa da (T kanalen modura). Neuronan duen kokagunea, segun eta inaktibazioaldia zein den oso desberdina da. N kanalen blokeatzaile espezifikoak w-konotoxina eta gadolinuma dira.

2.3.2. Hartzailen bidez aktibaturiko kaltzio-kanalak.

Kaltzio-kanal hauek bi motatan sailkatu dira: a) hartzailen bidez zuzenean aktibaturiko kaltzio-kanalak (ROK) eta b) bigarren mezularien bidez aktibaturiko kaltzio-kanalak. Kanal hauek guztiak kaltzioarekiko espezifiktasun txikia dute; beste katioi mono edo dibalenteak ere kanalaren zuloa zeharka baitezakete.

2.3.2.1. Hartzailen bidez zuzenean aktibaturiko kaltzio-kanalak.

"ROK" kaltzio-kanalak, ionotropiko deritzen hartzaille-motarekin batera egoten dira. Hartzaille ionotropiko hauetatik, nikotinikoa, 5-HT₃, purinergikoa eta glutamatoarentzako hartzailleak ikertu izan dira.

a) Hartzaille nikotinikoarekin elkarturik edo barne dagoen ROK motako kanala hartzailaren bidez zuzenean aktibaturiko kanalen eredu kontsideratu da. Baldintza fisiologikoetan, Na⁺ kanal hau zeharka dezake. Hala ere, kaltzioa ioiarekiko iragazkorra da eta zelula barneko katioi honen kontzentrazioa ere igo dezake (Meldolesi eta Pozzan, 1987).

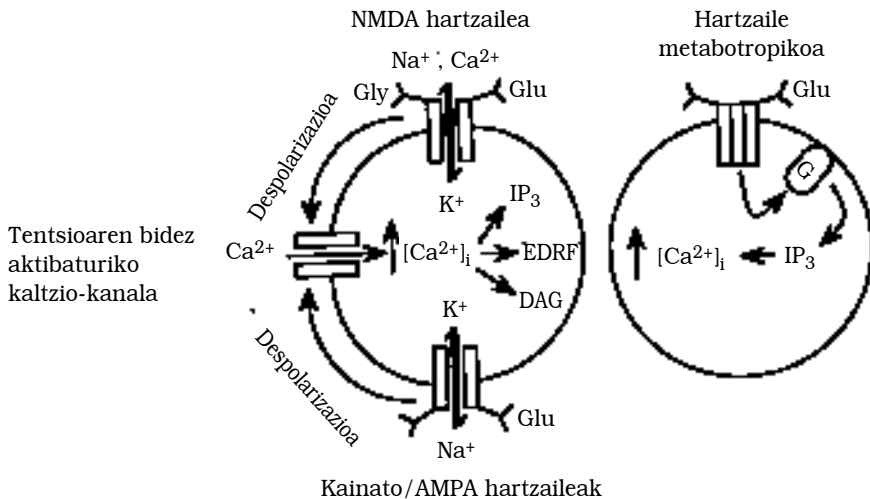
b) ATPk baldintzaturiko arterietako muskulu lisoko kaltzio-kanala Benham eta Tsien-ek deskribatu zuten lehenengo aldiz 1987. urtean. Arterietako muskulu lisoaren sistema sinaptikoan, ATP noradrenalinaren ko-transmisorea da. ATPak P₂ hartzaille purinergikoarekin lotu edo aktibatzen du. ATParen bidez P₂ hartzailen aktibazioak sodio kanalak ezezik batez ere kaltzio-kanalak irekitzen dituela frogatu da. Irekialdi hau tentsioarekiko independentea dela,

Mg²⁺-z blokeatu ezina dela (NMDAk aktibaturiko ROK kanalaren kasuan kontrako da) eta bigarren mezularien bitartekaritza ez duela frogatu da. Plaketetan P_{2x} eta P_{2z} hartzailleak kanal inespezifikoak aktibatzen dituen bitartean P_{2T} hartzaille-motak ROK motako kaltzio-kanalen aktibazioan zeregina baduela frogatu da (14. erreferentzia ikusi). A₁ adenosiniko hartzailleek g proteinen bidez kaltzio-kanalak inhibitzen dituela ere frogatua da.

c) Glutamatoarentzako hartzaille neuronalek NMDA, AMPA edo kainatoarekiko duten afinitateak kontutan hartuz, hiru taldetan sailkatu dira (14. erreferentzia). Hartzaille-mota hauen aktibazioak kanal inespezifikoak (kaltzioarenak barne) zuzenean irekitzen ditu. AMPA eta kainatoarentzako hartzailen kasuan, kaltzio ioiak sartzea Na⁺ eta K⁺ moduko beste ioiekin batera gertatzen da (Mayer eta Miller, 1990). Kasu guztietan zelula barnera ioiak sartzea, BOK kaltzio-kanalak aktibatuko duen potentzial-diferentzia positiboaz eragiten da. Bestalde, NMDAk eragindako ROK kanalen aktibazioa, tentsioarekiko aske izan arren, Mg²⁺ ioi-kontzentrazio baxuaren bidez tentsioarekiko menpekotasun-eran blokea daiteke (Miller, 1987). Neuronetan NMDAk aktibaturiko ROK kanalen bidez sarturiko kaltzioa, memoria zelular edo epilepsia gisako gertakizunetan garrantzizkoa dela pentsatzen da. Glutamatoarentzat beste hartzaille bat ere bada; zeinak SMOK deritzon kaltzio-kanalak fosfoinositolen bidez irekitzen baititu (4. irudia).

2.3.2.2. Bigarren mezularien bidez aktibaturiko kaltzio-kanalak.

SMOK motako kanalak fosfoinositole sistema edo zelula barneko kaltzio-kontzentrazioaren bidez aktiba daitezke. Kanal hauei zeharka akoplaturiko hartzaillei, metabotropiko deritze, oso zelula-mota desberdinetan deskribatu direlarik. Hartzaille hauen blokeoak SMOK motako kanalen irekialdia eragozten du.



4. irudia. Nerbio-sistema zentralako neuronetan aminoazidoentzako hartzailleek eragindako kaltzio intrazelularren erregulazioa. NMDA, kainato eta AMPA hartzailleek zelulaz kanpoko likidotik zelulara kaltzioa barneratzeko bi modutan eragiten dute: 1) NMDA hartzailleak (Glu, Asp eta NMDA-z aktibaturikoak) kaltzioarekiko iragazkor diren kanal ionikoetara akoplaturik daude. Horrela, hartzailleak aktibatzen direnean kanalak ireki egiten dira, kaltzioa zelularen barnera joatea baimenduz. 2) Kainato, AMPA eta NMDA hartzailleen aktibazioek despolarizazio bortitza ere sortarazten dute. Kasu honetan, ordea, hartzaille hauek Na⁺ kanalekin akoplaturik daude, Na⁺ barnera sartzea baimenduko delarik. Despolarizazio honek potentzial-diferentziaren bidezko kaltzio-kanalak aktibatzen ditu. Horrela, zeharkako mekanismo baten bidez glutamatoak eragindako kaltzioaren zelula barnerako fluxua baimenduko du. Kainato-hartzailleak glutamato eta kainatoaren bidez aktibatzen dira. Aspartatoak, aldiz, ez du aktibitaterik hartzaille hauengan. AMPA hartzailleak glutamato, kiskalato eta AMPAren bidez aktibatzen dira, baina aspartatoak ez du hartzaille hauengan eraginik. Aminoazidoentzako hartzaille metabotropikoek glutamato eta kiskalatoak aktibatzen dituzte. AMPA eta aspartatoak, aldiz, ez dituzte aktibatzen. Euren erantzuna, IP₃-aren bitartekaritza G proteinek eragindako kaltzioa barne-metaketa lekuetatik askatzea da.

Hartzaille hauen aktibazioak kaltzioarekiko iragazkortasunaren igoera mantenduak sortarazten dituzenez (minutu-etatik orduetara), hazkuntza gisako prozesu zelularretan zereginik badutela pentsatzen da.

a) Kaltzioak aktibaturiko kanal ionikoak neutrofiloetan ikertu izan dira. (Tschanner et al., 1986). Neutrofiloen aktibazio zelularrak 1-3 segundoko epean zelula barneko kaltzio-kontzentrazioaren igoera sortarazten duela ikusi da. Honek guztiak, kaltzioa zelulaz kanpotik etorri beharrean, zelula barnean dagoen kaltzio-metaketa lekuren

batetik datorrela adierazten digu (IP₃-aren bidez kaltziosometatik seguraski). Hala ere, aktibazio zelularren bigarren aldiaren kaltzio-kanalak ireki egiten direla frogatu da. IP₃-ak aktibazioaren bigarren aldi honetan eraginik ez duenez, zelula barneko metaketa-lekuetatik lehenengo aldiaren askatutako kaltzio horrek, bigarren mezulari gisa jokatzen duela esan genezake.

b) Kaltzio-metaketa zelularretatik zelula barneko kaltzio-kontzentrazioa igoarazten duen IP₃ (inositol 1,4,5 trifosfatoa)-k eragindako kaltzio-kanalak. IP₃ hartzaille uga-

riren bigarren mezularia da (M_1 , α_1 , H_1 , 5-HT₂, ATII, etab.ena) (Hokin, 1985). IP₃-ak tentsioarekiko sentikor ez den kanal-talde bat zuzenean aktibatzen duela lehenengo aldiz Mitchell-ek 1975. urtean esan zuen, gero T linfzitoetan frogatu delarik. Era berean, IP₃-tik eratorritako (1,3,4,5-tetrakisfosfato) IP₄-ak kaltzio-fluxua sortaraz dezake.

SMOK kanalen aktibazioa neurotransmisoreen bidezko hartzaileen estimulazioaren eta bigarren mezularien menpe daudela jakin arren, kaltzio eta fosfoinositolen bidez ez direla aktibatzen dioen hipotesia ere kaleratu da (ikus Meldolesi 1987). Hipotesi honi, hazkuntza-faktoreak (HF) ikertzean lortutako datuek asko lagundu diote. HF-rentzako hartzaileen aktibazioak PIP₂-ren hidrolisia eta kaltzio zelularren igoera sortarazten dituela gauza jakina da. Hala ere, nerbio-zelula ez

direnetan kaltzio-kanaletan HF desberdinek sortarazitako efektuen artean diferentzia nabarmenak ikusi izan dira: plaketetako HFak, nahiz eta zitosolean kaltzio-kontzentrazioaren igoerarekin fosfoinositolen hidrolisiaren aktibazio garrantzitsua egon, mintz zelularren zeharkako kaltzio-fluxuan efekturik ez du. Bestalde, epidermiko HFk nahiz eta fluxu ioniko zelular nabaria sortarazi, zelula barneko kaltzio-metaketa lekuetatik gutxi askatzen du. Guruin adrenalean pertussis toxinarekin egindako aurretratamenduan, nahiz eta PIP₂-ren apurketari eta kaltzioaren birbanaketari ez eragin, basopresinak eragiten duen kaltzio-fluxuaren igoera blokeatu egiten duela frogatua izan da (Ikus Kojima et al., 1986). Datu hauek guztiak kontutan harturik, bere ezaugarriak oso ezagunak ez izan arren, kaltzio-kanalak aktibaturiko bigarren mezulari-sistematik badagoela esan dezakegu.

Bibliografia

- (1) Rasmussen, H.; Sci. Am., October. 44-51, (1989)
- (2) Miller, R.J.; Trends Neurosci., **11**, 415-419, (1988)
- (3) Choi, D.W.; Trends Neurosci., **11**, 465-469, (1988)
- (4) Tsien, R.Y.; Trends Neurosci., **11**, 419-424, (1988)
- (5) Delorenzo, R.J. and Goldering, J.R.; "Brain Receptor Methodologies", Marangos, Campbell, Cohen, eds., 191-207; Academic Press, London Part A (1984)
- (6) Schwartz, J.H.; "Principles of Neural Science" Kandell, E.R. and Schwartz, J. eds 2^o ed; Elsevier Science Publisher, New York (1985)
- (7) Meldolesi, J. and Pozzan, T.; Exp. Cell. Res., **171**, 271-283, (1987)
- (8) Berridge, M.J. and Irvine, R.F.; Nature., **312**, 315-321, (1984)
- (9) Blaustein, M.P.; Trends Neurosci., **11**, 438-443, (1988)
- (10) Meldolesi, J., Volpe, P. and Pozzan, T.; Trends Neurosci., **11**, 449-452, (1988)
- (11) Llinas, R. eta Yarom, Y.; Soc. Neurosci. Abstr., **12**, 174, (1986)
- (12) Campbell, K.P., Leung, A.T. and Sharp, A.H.; Trends Neurosci., **11**, 425-430, (1988)
- (13) Benham, C.D. eta Tsien, R.W.; Nature, **328**, 275-278, (1987)
- (14) Receptor Nomenclature Supplement.; Trends Pharmacol. Sci., **11**, (1990)
- (15) Mayer, M.L. and Miller, R.J.; Trends Pharmacol. Sci., **11**, 254-260, (1990)
- (16) Miller, R.J.; Science, **235**, 46-52, (1987)
- (17) Tscherner, V., Prod'hom, B., Baggiolini, M. and Renter, H.; Nature, **324**, 369-372, (1986)
- (18) Hokin, L.E.A.; Ann. Rev. Biochem., **54**, 205-235, (1985)
- (19) Mitchell, R.H.; Biochem. Biophys. Acta, **415**, 81 (1975)
- (20) Kojima, I., Shibata, H. and Ogata, E.; FEBS Lett., **204**, 347-351 (1986)