

26. Ulusal ve 1. Uluslararası Farmakoloji Kongresi

10. Klinik Farmakoloji Sempozyumu

9. Klinik Toksikoloji Sempozyumu



BİLDİRİ KİTABI

4-6 Kasım 2021

26th National and 1st International Pharmacology Congress

10th Clinical Pharmacology Symposium

9th Clinical Toxicology Symposium

ABSTRACT BOOK

4-6 November 2021



Online

www.farmakoloji2021.org



Sıçanlarda lipopolisakkartit ile oluşturulan septik şok modelinde 20-hete mimetik 5, 14-hedge'nin antihipotansif etkisine bkca kanallarının maxik β alt biriminin etkinleşmesi katkıda bulunmaktadır

Bahar TUNCTAN¹, Şefika Pınar ŞENOL¹, Meryem TEMİZ REŞİTOĞLU¹, Demet Sinem GÜDEN¹, Ömer BAHÇELİ¹,

Mehmet Furkan HORAT¹, Seyhan ŞAHAN FIRAT¹, Ayşe Nihal SARI¹, John R. FALCK², Kafait U. MALIK³

¹Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

²Texas Üniversitesi, Southwestern Tıp Merkezi, Biyokimya Departmanı, Dallas, Amerika Birleşik Devletleri

³Tennessee Üniversitesi Sağlık Bilimleri Merkezi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Departmanı, Memphis, Amerika Birleşik

Devletleri

Amaç: Bu çalışmada, sıçanlarda lipopolisakkartit (LPS) ile oluşturulan septik şoka, 20-hidroksiekozatetraenoik asit (20-HETE) mimetik N-[20-hidroksiekoza-5(Z),14(Z)-dienoil]glisin (N-[20-hydroxyeicosanoate-5(Z),14(Z)-dienoyl]glycine; 5,14-HEDGE)'nin antihipotansif etkisine arteriyel large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ (BK_{Ca}) kanallarının large conductance voltage and calcium-activated potassium subunit β (MaxiK β) alt biriminin katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Deneylerde kullanılan sıçanlar 6 gruba ayrılmıştır: (1) Serum fizyolojik (SF), (2) LPS, (3) SF+5,14-HEDGE, (4) LPS+5,14-HEDGE, (5) SF+6,15-HEDGE ve (6) LPS+5,14-HEDGE+6,15-HEDGE. 5,14-HEDGE (30 mg/kg) ve veya 6,15-HEDGE (30 mg/kg), intraperitoneal SF (4 ml/kg) veya LPS (10 mg/kg) enjeksiyonundan 1 saat sonra subkütan yoldan uygulanmıştır. Sıçanlara SF veya LPS uygulanmasından önce ve 1, 2, 3 ve 4 saat sonra ortalama arter basıncı (OAB) ve kalp hızı (KH) kayıtları alınmıştır. Deneyler sonunda sıçanlardan torasik aort, süperior mezenterik arter ve pulmoner arter alınmıştır. Dokularda G proteini ile kenetli reseptör kinaz etkileşitirici (*G protein-coupled receptor kinase interactor; GIT*) 1/protein kinaz C (PKC) α , GIT1/proto-onkogen tirozin-protein kinaz (*proto-oncogene tyrosine-protein kinase; c-Src*), MaxiK β , PKC α , MaxiK β /PKC α , MaxiK β /c-Src ve MaxiK β /fosforile tirozin proteinlerinin etkileşmelerindeki değişiklikleri belirleyebilmek amacıyla ko-immünopresipitasyon çalışmaları yapılmıştır.

Bulgular: Sıçanlara LPS uygulanmasından sonra 4. saatte OAB 33 mm/Hg azalmış, KH 102 atım/dakika artmıştır. LPS uygulanan sıçanların dokularında GIT1'in PKC α 'dan ayrılması ve MaxiK β 'in PKC α ve c-Src ile birleşmesinin yanı sıra, MaxiK β 'nın tirozin fosforilasyonu azalırken, GIT1 ile c-Src'nin birleşmesi artmıştır. LPS'nin neden olduğu bu değişiklikler 5,14-HEDGE ile önlenmiştir. 5,14-HEDGE ile 20-HETE'nin vazokonstriktör etkisinin yarıçevre antagonisti olan *N*-[20-hidroksiekoza-6(Z),15(Z)-dienoil]glisin ise, 5,14-HEDGE'nin etkilerini geri çevirmiştir.

Sonuç: Bulgularımız, 5,14-HEDGE'nin LPS uygulanan sıçanların arteriyel dokularında MaxiK β 'nın etkinliğindeki artmaya bağlı olarak BK_{Ca} kanalının etkisizleşmesinin ardından gelişen vazokonstriksiyon sonucunda antihipotansif etkisini oluşturabileceğini düşündürmüştür.

[Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (2019-1-AP3-3471) ve Robert A. Welch Foundation (I-0011) tarafından desteklenmiştir.]

Anahtar Kelimeler: Lipopolisakkartit, Vasküler hiporeaktivite, Hipotansiyon, MaxiK β , 20-HETE

O10

Activation of maxik β subunit of bkca channels contributes to the antihypotensive effect of 5, 14-hedge, a 20-hete mimetic, in lipopolysaccharide-induced septic shock model in rats

Bahar TUNCTAN¹, Şefika Pınar ŞENOL¹, Meryem TEMİZ-REŞİTOĞLU¹, Demet Sinem GÜDEN¹, Ömer BAHÇELİ¹, Mehmet Furkan HORAT¹, Seyhan ŞAHAN-FIRAT¹, Ayşe Nihal SARI¹, John R. FALCK², Kafait U. MALIK³

¹Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mersin University, Mersin, Turkey

²Department of Biochemistry, University of Texas, Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA

³Department of Pharmacology, College of Medicine, University of Tennessee Center for Health Sciences, Memphis, TN, USA

Objectives: This study aimed to investigate the contribution of the arterial large conductance voltage and calcium-activated potassium subunit β (MaxiK β) subunit of the large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ (BK_{Ca}) channels to the antihypotensive effect of *N*-[20-hydroxyeicos-5(Z), 14(Z)-dienoyl] glycine (5,14-HEDGE), a 20-hydroxyeicosatetraenoic acid (20-HETE) mimetic, in lipopolysaccharide (LPS)-induced septic shock in rats.

Materials-Methods: Rats were divided into 6 groups: (1) Saline, (2) LPS, (3) saline+5,14-HEDGE, (4) LPS+5,14-HEDGE, (5) saline+6,15-HEDGE, and (6) LPS+5,14-HEDGE+6,15-HEDGE. 5,14-HEDGE (30 mg/kg) and/or 6,15-HEDGE (30 mg/kg) was administrated subcutaneously 1 hour after intraperitoneal injection of saline or LPS (10 mg/kg). Mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) were measured from rats that received either saline or LPS before and after 1, 2, 3, and 4 hours. At the end of the experiments, thoracic aorta, superior mesenteric artery, and pulmonary artery were collected from all animals. Co-immunoprecipitation studies in these tissues were conducted to determine changes in G protein-coupled receptor kinase interactor (GIT) 1/protein kinase C (PKC) α , GIT1/proto-oncogene tyrosine-protein kinase (c-Src), MaxiK β /PKC α , MaxiK β /c-Src, and MaxiK β /phosphorylated tyrosine interactions.

Results: MAP reduced by 33 mmHg, HR increased by 102 beats/minute at 4 hours following LPS injection. In the tissues of LPS-treated rats, the dissociation of GIT1 from PKC α and association of MaxiK β and PKC α and c-Src as well as MaxiK β tyrosine phosphorylation was decreased; whereas the association of GIT1 and c-Src was increased. 5,14-HEDGE prevented these LPS-induced changes. A competitive antagonist of vasoconstrictor effect of 20-HETE, *N*-[20-hydroxyeicos-6(Z), 15(Z)-dienoyl]glycine also reversed the effects of 5,14-HEDGE in the tissues of rats treated with LPS.

Conclusions: Our findings suggest that activation of MaxiK β in the arterial tissues of LPS-treated rats leads to the inactivation of the BK_{Ca} channel and consequently to vasoconstriction, which contributes to the antihypotensive effect of 5,14-HEDGE.

[This work was supported by the grants from Mersin University (2019-1-AP3-3471) and Robert A. Welch Foundation (I-0011)].

Keywords: Lipopolysaccharide, Vascular hyporeactivity, Hypotension, MaxiK β , 20-HETE