

EPİTEL DEN TAŞINMA, ENDOSİTOZ, EKZOSİTOZ

Doç. Dr. Güvem GÜMÜŞ AKAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fizyoloji A.D. Öğretim Üyesi

I. Küçük moleküllerin ve iyonların taşınması

A) Pasif taşınma

- Basit difüzyon
- Kolaylaştırılmış difüzyon
 - **Porlar** (kapsız kanallar) ile kolaylaştırılmış difüzyon
 - **Kanal proteinleri** (kapılı porlar) ile kolaylaştırılmış difüzyon
 - **Taşıyıcı proteinler** (permeaz) ile kolaylaştırılmış difüzyon

B) Aktif taşınma

- ATP bağımlı taşınma
- İyon gradientine bağımlı taşınma

II. Büyük moleküllerin taşınması

A) Endositoz

- Fagositoz
- Pinositoz
- Reseptör aracılı endositoz

B) Ekzositoz

Epitelyal taşınma

- Birkaç istina dışında hayvanlarda dış ve iç vücut yüzeyleri (örn. deri, mide, ince bağırsaklar vb.) epitel hücrelerinden oluşan bir tabaka ile kaplıdır
- Pek çok epitel hücresi iyonları ve küçük molekülleri bu tabakanın bir tarafından diğer tarafına taşır.
 - Mide epiteli hemen yemek yendikten sonra lümene HCl salgılar
 - İnce bağırsak epiteli lümeden sindirim ürünleri olan glukoz ve amino asitleri alarak kana transfer eder.

- Epitel tabakada yer alan bütün hücreler özelleşmiş plazma membranı bölgeleri olan farklı tipte hücresel bağlantılar ile birbirlerine bağlanmış durumdadır.
- Bulunduğu dokuya sertlik ve dayanıklılık sağlayan **sıkı bağlantı bölgeleri** (tight junction) suda çözünen moleküllerin (örn. Glukoz ve amino asitler) epitel tabakanın bir tarafından diğer tarafına sızmasına engel olur.

İnce bağırsak epitel hücreleri yüksek seviyede polarizedir

- Hücrenin bir tarafı diğer tarafından yapısal ve işlevsel olarak farklılıklar gösterir.
- Epitel hücre zarı her biri farklı protein grupları içeren iki ayrı bölge şeklinde organize olmuştur. Bu bölgeler sıkı bağlantılar ile birbirinden ayrılmıştır.
 - **Apikal yüzey:** Absorbsiyon için özelleşmiştir.
 - Yüzey alanı ve taşıyıcı protein sayısı fazladır.
 - Lateral ve bazal yüzeyler (**bazolateral yüzey**): Besin maddelerinin kan akımına doğru transferine olanak sağlayan taşıyıcılar ve pompalar içerir.

İnce bağırsak epitelinde moleküllerin taşınması

- **Paraselüler taşınma:** H₂O ve küçük moleküller
- **Transselüler taşınma:** Hücrenin içinden geçerek
- **Transsitoz:** Hücrenin içinden veziküller aracılığı ile geçerek

İnce bağırsak epitelinde glukozun taşınması

- ✓ Bazolateral membranda lokalize **Na⁺-K⁺ ATPaz**
- ✓ Apikal membrana sınırlı SGLT1 **Na⁺/glukoz simport taşıyıcısı**
- ✓ Bazolateral membrana sınırlı **GLUT5** uniport taşıyıcısı

Böbrekte sodyumun taşınması

Henle kanalındaki epitel hücreleri kandan filtre edilen NaCl'yi reabsorb etmek için

- **Na⁺-K⁺ ATPaz**: Bazolateral membran
- **Na⁺ kanalı**: Apikal membran

ENDOSİTOZ

Endositoz

- Makromoleküller hücrelere ancak zarın invajinasyonu (içe çökmesi) sonucu meydana gelen zarla kaplı taşıyıcı veziküller ile alınabilir: **Endositoz**
- Makromoleküller:
 - Ligandlar ve reseptörleri
 - Diğer hücrelerin membran bileşenleri
 - Bakteriler
 - Virüsler
- Endositozun işlevi
 - Beslenme
 - Savunma
 - Homeostazisin sürdürülmesi

Endositoz tipleri

1. Fagositoz
2. Pinositoz
3. Reseptör aracılı endositoz

1. Fagositoz

- ✓ Bakteriler, mantarlar, yabancı cisimler ve ölü hücrelerin kalıntıları gibi büyük, katı parçacıkların hücre tarafından yutulmasıdır.
- ✓ Bu parçacıklar, plazma zarından oluşan bir çıkıntının aktin hücre iskeletinin polimerizasyonu ile uzatılması ile çevrelenir.
- ✓ Reseptör-aracılı bir süreçtir.
- ✓ Makrofajlar, dendritik hücreler ve nötrofiller fagositoz için özelleşmiş memeli hücreleridir.

Fagositoz 4 adımda ilerler

- 1. Tutunma:** Fagosit ve partikül arasındaki spesifik tanınmaya bağlıdır. Bu etkileşimler partikülün yutulmasını tetikler. Oponinler tarafından kolaylaştırılır.
- 2. Yutulma:** Reseptörlerin partiküle bağlanması plazma zarının sitoplazmik tarafında lokal sinyallerin oluşmasına neden olur. Bu sinyaller de actin filamentlerin polimerizasyonunu tetikler.

Fagositoz 4 adımda ilerler (*devamı*)

3. Lizozomlar ile füzyon: Kapanma gerçekleştikten sonra (fagozom) aktinler depolimerize olur. Oluşan fagozom motor proteinler aracılığı ile mikrotübüller boyunca hücrenin içlerine doğru hareket eder (matürasyon). Lizozomlar ile füzyon gerçekleşir. Oluşan yapıya **fagolizozom** adı verilir.

4. Parçalanma: Partiküller lizozomal enzimler tarafından yapıtaşlarına kadar parçalanır. Bir kısmı (nükleotidler, lipitler, mono- disakkaritler) doğrudan fagolizozomal zardan sitoplazmaya taşınarak yeniden kullanılır. Sindirilemeyen maddeler «rezidüel cisimcikler» kelinde kalır. Ekzositozla uzaklaştırılır.

2. Pinositoz

- Endositik veziküller ile ekstraselüler sıvının küçük damlacıklarının spesifik olmayan bir biçimde hücre içine alınmasıdır.
- Büyük endositik yapılar oluşuyor ise: **Makropinositoz**
- Büyüme faktörleri veya diğer sinyaller aktin-aracılı plazma membranı çıkıntılarının oluşmasını uyarır.
- Bu çıkıntılar ekstraselüler sıvının etrafını çevreleyerek kapatır ve oluşan makropinozomlar mikrotübüller aracılığı ile hücrenin içine doğru ilerler.
- Toplu besin alımında önemli bir fizyolojik mekanizmadır.
- Pek çok ökaryotik hücrede gözlenir.

3. Reseptör-aracılı endositoz: **Klatrin aracılı endositoz**

- Süreç, plazma membranında bulunan reseptörler tarafından başlatıldığı için bu ismi alır.
- Kolesterol ve demir gibi gerekli besin maddelerinin hücre içerisine alınması
- Hormonlar, nörotransmitterler gibi sinyal moleküllerinin etkilerinin sonlandırılması için ekstraselüler çevreden uzaklaştırılmaları
- Plazma zarında bulunan reseptörlerin geri-dönüştürülmesi
- Plazma membranı dengesinin sağlanması

Klatrin-aracılı endositoz: **Moleküler mekanizması**

- ✓ Klatrin kaplı çukurcukların nükleasyonu: **klatrin, adaptör proteinleri** ve/veya bir grup **yardımcı (accessory) faktörün** fosfolipid bilayer'la etkileşmesi ile başlar
- ✓ Adaptörlerin birbirleriyle, diğer yardımcı faktörlerle, kargo proteinleriyle ve klatrinle etkileşmesi klatrin kılıflı çukurcuğun hızla büyümesine neden olur.
- ✓ Böylece ince bir boyun bölgesi ile plazma membranından sitoplazmaya doğru uzanan büyük bir tomurcuk oluşmuş olur
- ✓ Tomurcuğun vezikülden ayrılması ile serbest bir klatrin kılıflı bir vezikül meydana gelir
- ✓ Bu vezikül hemen klatrin kılıfından arındırılır

- **Klatrin** sitoplazmada tek başına bulunmaz.
- Triskele yapısında bulunur
- Triskele: Bir merkezden çıkan 3 bacak/çizgi şeklindeki sembol
- **AP-2**'nin uzantıları ile etkileşerek membranla ilişkiye geçer.

Dinamin

- Fosforile iken sitoplazmada serbest halde bulunur.
- Kalsinörin tarafından defosforile edildiğinde, oluşan vezikülün boyun kısmında spiral şekilde polimerize olmaya başlarlar

- Oligomerizasyonla birlikte GTPaz aktivitesi daha da artar
- Açığa çıkan enerji ile oluşturduğu spiralde dönüŝe ve sıkıŝmaya neden olur

Sinaptojanin

- Enzim
- Fosfataz
- Fosfolipid bilayerdaki PIP2'leri defosforile eder
- Fosfatidilinozitol-4-fosfat'a çevirir
- Bu olayla birlikte klatriin kılıf ortadan kalkar
- Bu süreçte **HSP70** ve **Auxilin**'de önemli rol oynar

Endositik yolak

LDL'nin reseptör-aracılı endositozu

Reseptör-aracılı endositoz: Kaveola-aracılı endositoz

- Endotel hücreleri boyunca moleküllerin taşınması
- Klatrinden bağımsızdır
- Kaveolin (integral) ve Kavin (periferal) proteinleri rol oynar
- İçeriklerini kaveozomlara /polarize hücrelerin diğer tarafında bulunan plazma membranına (Transsitoz) transfer ederler

Transsitoz: Makromoleküllerin epitelyal hücre katmanları boyunca veziküler taşınması

EKZOSİTOZ

Ekzozitoz

- Büyük moleküllerin hücre dışına taşınmasıdır.
- Sekretuar yolda son derece önemlidir.
- Salgı veziküllerinin hücre içinde taşınması ve hücre zarı ile füzyonu süreçlerini içerir.
- Enerji gerektirir.

Sekretuar yolak

Sekretuar yolak

- *trans* Golgi ağında salgılama ile ilgili 2 yolak söz konusudur:
 - **Yapısal salgılama:** Tüm hücrelerde meydana gelir. Çözünür proteinler hücrelerden bu yolak aracılığı ile sürekli salgılanır. Hücre zarına yeni lipit ve proteinlerin sağlanmasında da önemlidir.
 - **Düzenlenmiş salgılama:** Özelleşmiş hücrelerde gözlenir. Salgı veziküllerine transfer edilen proteinler bir uyarana cevaben salgılanmak üzere depo edilirler. Örn: Sinir hücrelerinden nörotransmitter salgılanması

Düzenli salgılama yapan hücreler salgılayacakları proteinleri en az 3 farklı grup şeklinde sınıflandırmalıdır

Epitel hücresi gibi polarize hücrelerde, ilave olarak, proteinleri hücre zarının farklı kompartmanlarına (apikal/bazolateral) gönderecek sinyaller ve yollar olmalıdır

Omurgalılarda salgı proteinlerinin sınıflandırılması

Protein Type	Example	Site of Synthesis
Constitutive Secretory Proteins		
Serum proteins	Albumin	Liver (hepatocyte)
	Transferrin (Fe transporter)	Liver
	Lipoproteins	Liver, intestine
	Immunoglobulins	Lymphocytes
Extracellular matrix proteins	Collagen	Fibroblasts, others
	Fibronectin	Fibroblasts, liver
	Proteoglycans	Fibroblasts, others
Regulated Secretory Proteins		
Peptide hormones	Insulin	Pancreatic β -islet cells
	Glucagon	Pancreatic α -islet cells
	Endorphins	Neurosecretory cells
	Enkephalins	Neurosecretory cells
	ACTH	Anterior pituitary lobe
Digestive enzymes	Trypsin	Pancreatic acini
	Chymotrypsin	Pancreatic acini
	Amylase	Pancreatic acini, salivary glands
	Ribonuclease	Pancreatic acini
	Deoxyribonuclease	Pancreatic acini
Milk proteins	Casein	Mammary gland
	Lactalbumin	Mammary gland

Hücre içi veziküllerin hücre zarı ile füzyonu

- ✓ Hedefli ve spesifiktir.
- ✓ Salgı vezikülleri farklı proteinlerle kaplı olabilmelerine karşın, tüm veziküllerin hedef membranları ile füzyonu pek çok ortak noktaya sahiptir.
 - Veziküllerdeki kılıf proteinleri depolimerize olur
 - Korunmuş bir grup protein veziküllerin uygun membranlara hedeflenmesine ve membranların füzyonuna aracılık eder

- Kılıf proteinlerinin depolimerizasyonu **V-SNARE** olarak adlandırılan integral membran proteininin açığa çıkmasına neden olur.
- V-SNARE taşıyıcı veziküllere, verici organelden tomurcuklanma olduğu sırada eklenir.
- Hedef membran vezikül ile spesifik bağlanmaya aracılık eden **SNAP25** ve bir veya daha fazla sayıda **T-SNARE** proteinlerini içerir.

SNARE proteinleri aracılı füzyon

- Amino-uç → Karboksi-uç
- Füzyona uğrayacak membranlar arası boşlukta köprü oluşturan trans-SNARE komplekslerinin fermuar gibi kapanması ile başlar
- Fermuarın tam kapanması membranda füzyon-porununun açılmasına neden olur

- V-SNARE, SNAP25 ve T-SNARE füzyon için yeterli olmakla birlikte bu süreci hızlandıracak ilave faktörler de gereklidir.
- **NSF:** ATP'yi hidrolize ederek hem süreci hızlandırır hem de SNAP kompleksinin bir sonraki döngüde tekrar kullanılmak üzere açılmasına neden olur.
- **Ca²⁺**