

2. Hafta : Hücre Yapısı ve Hücre Zarından Madde Taşınması

Prof. Dr. Şule Pekyardımcı

Organizmanın en önemli özellikleri (hareket, büyüme, üreme ve metabolizma) membranlarla ilişkilidir. Tüm hücre ve organellerde bulunan hücre membranının en önemli görevi hücreye giren ve çıkan maddeleri kontrol ederek hücrenin iç dengesini korumaktır (**hemostazis**).

Membran proteinleri **periferal** ve **integral** proteinler olmak üzere iki kısımda toplanır. Periferal proteinler membran yüzeyine zayıf bağlarla bağlıdır. Bunlar belirleyici marker'lar olarak görev yapar (**antijenler gibi**). İntegral proteinler ise lipit tabakasında bulunur ve kataliz ve taşıma işlemini yaparlar (kanallar, **permeazlar**, pompalar gibi).

HÜCRE MEMBRANLARINDAN TAŞINMA

Hücre membranlarında bulunan taşıyıcı sistemler hücre için gerekli besinleri (yakıt moleküllerini) taşırlar ve Ca^{+2} , K^{+1} , PO_3^{-3} , Cl^{-1} gibi inorganik iyonların da hücre içi ve hücre dışı derişimlerini ayarlayarak belirli bir konsantrasyonda tutarlar. Ayrıca hücre içi ve dışı osmotik basınç da ayarlanarak hücre hacminin sabit kalması sağlanır. Hücre membranlarından yapılan taşımayı aktif ve pasif taşıma olarak ikiye ayırabiliriz. Pasif taşımada enerji gerekmez, ancak aktif taşımanın yapılabilmesi için enerjiye gerek vardır.

Pasif Taşınma

1. Basit diffüzyon
2. Kolaylaştırılmış diffüzyon
3. Osmoz olmak üzere üç kısımda incelenir.

Aktif Taşınma

1. Protein Pompaları
2. Endositoz
3. Ekzositoz olmak üzere sınıflandırılır.

1. **Basit diffüzyon:** Apolar ve hidrofobik moleküller ve lipitler yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona taşınır.
2. **Kolaylaştırılmış Diffüzyon:** Hidofilik ve yüklü moleküllerin protein kanalları yoluyla yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona taşınmasıdır. Taşınma basit diffüzyondaki gibi konsantrasyon gradyanına uygun olarak yürür. Ancak işlem bazı taşıma proteinleriyle yürütülür.
3. **Osmoz:** Suyun yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona taşınmasıdır.

KOLAYLAŞTIRILMIŞ DİFFÜZYON

Kolaylaştırılmış diffüzyonda küçük polar moleküller ve iyonların hücre membranından giriş ve çıkışları **membran proteinleri** tarafından yapılır. Örneğin **glikoz** ve **amino asitler** gibi polar bileşikler membrandan geçemeyecekleri için bunların hücrelere giriş çıkışı kolaylaştırılmış diffüzyonla olur.

Kolaylaştırılmış diffüzyona örnek olarak eritrositlerdeki anyon taşıyıcılar verilebilir. Solunum sonucu dokularda oluşan CO₂ kendiliğinden eritrosit hücrelerine diffüzenir. Burada karbonik anhidrazla HCO⁻³ oluşur. Bu iyonun bir kısmı eritrositlerdeki hemoglobin tarafından bağlanır ama büyük bir kısmı anyon taşıyıcılarla kan plazmasına geri döner. Bu işlem kan akciğerlere ulaştığında tersine döner ve CO₂ solunumla dışarı atılır. Eritrosit membranlarında yürüyen bu işlemde Cl⁻ iyonları da ters yönde hareket eder. Bu ters yönde taşınma antiport bir taşınmadır.

İYONOFORLAR VE PORİNLER

İyonların zardan geçişi iyonofor adı verilen ve zarların belirli iyonlara karşı geçirgenliğini arttıran meddelerin incelenmesi sonucu aydınlatılmıştır. Bunlar kolaylaştırılmış diffüzyonla membrandan bazı moleküllerin geçişini sağlar. Bu tip taşımada iyonlar kanallar içine alınarak küçük moleküllerin lipid tabakadan kolayca geçmeleri sağlanır. Bunlar taşınacak maddenin por büyüklüğü ile ilgili olarak oldukça spesifiktir. Bu şekilde en fazla taşınan iyonlar Na⁺, K⁺, Cl⁻ ve Ca⁺² dur.

Valinomisin, K⁺ iyonlarını çevreleyen ve onun + yükünü nötralize eden ufak siklik peptid yapıda bir antibiyotiktir. Yapısında D- and L-valin, D-hidroksivalerik asit ve L-laktik asit bulunur. Bu yapı amit ve ester bağlarıyla bir arada tutulur. K⁺ iyonları valinomisin halkasının içine yerleşerek

halkadaki 6 adet valin amino asidinin karboksil grubuyla koordinasyon yapar. Halkanın hidrofobik kısımları dışa dönüktür ve membran lipitleri ile etkileşir. Halkanın iç kısmına yerleşen K^+ iyonları lipit kısımdan saklanarak zardan kolayca geçebilir. Valinomisin K^+ iyonunu zar boyunca konsantrasyon gradiyentine uygun olarak taşır.

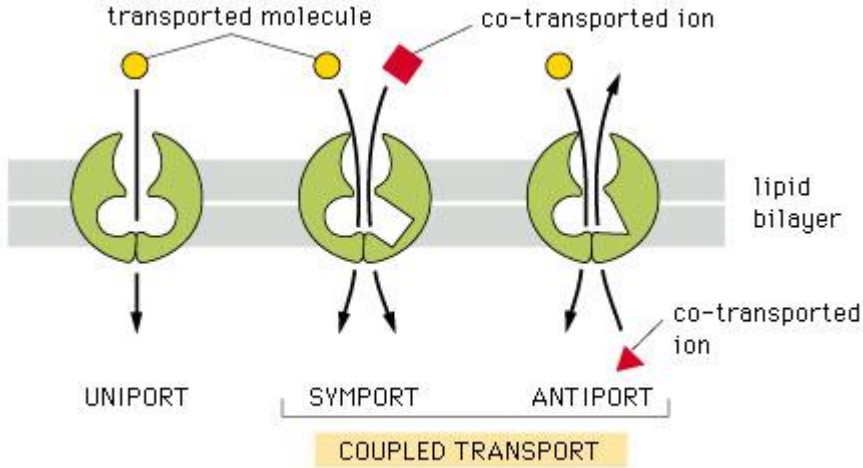
Gramisidin A ise heliks şeklinde kanallar oluşturan antibiyotik yapıdaki bir peptittir. İki molekül uç uca gelerek zar boyunca uzanan heliks şeklinde bir yapı oluşturur. Buradan H^+ iyonları veya alkali katyonlar gibi kanala uygun iyonlar geçebilir.

Kolaylaştırılmış taşınma üç kısımda incelenir.

Uniport taşınma: Tek bir yönde taşınma vardır. Örnek olarak eritrosit ve farklı hücre membranlarındaki glikoz taşıyıcısı olan GLUT-1 verilebilir. Büyük integral bir proteindir. Bir iyonofor olan valinomisin de uniport taşıma yapar.

Simport taşınma: Taşıyıcı aynı anda iki maddeyi aynı yönde taşır. Bazen sekonder aktif taşınma olarak da belirtilir. Bazı epitel hücreler ve plazma membranlarındaki glikoz- Na^+ simport sistemi, bakteriyel laktöz permeaz, H^+ simport taşıyıcılar gibi.

Antiport taşınma: Bağlanan bir substrat bir yöne taşınırken, diğer substrat ters yöne taşınır.



AKTİF TAŞINMA

Bu tür taşınmada, taşınmalar konsantrasyon gradiyentine karşı yani düşük konsantrasyondan yüksek konsantrasyona karşı yapılır. Aktif taşıma sistemleri sinir sisteminden gelen bilgilerin iletiminde, barsak epitelinden besin moleküllerinin absorpsiyonunda ve böbreklerin süzme fonksiyonlarını yapmasında, adale ve dokuların uyarılmasında etkin olarak çalışır.

Taşıyıcı proteinler şekil değişikliği yaparak taşımayı sağlar. Protein pompaları devreye girerek ATP harcanır. Aktif transportta birçok model ve mekanizma vardır.

Aktif taşınma iki kısımda incelenir.

1. Primer aktif taşınma

Bu taşınmada taşıyıcı proteinin kendisi (ATP az) ATP'in hidrolizini yaparak kendisini fosforiller. Böylece proteinin konformasyonu değişir. Burada ATP'nin ADP'ye dönüşümü gibi ekzotermik bir tepkimeyle eşlenme vardır, direkt bir enerji kaynağı kullanılır (ışık, ATP, elektron transportu gibi).

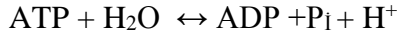
2. Sekonder aktif taşınma Enerji kaynağı olarak membrandaki konsantrasyon gradiyenti kullanılır. İyonların akışı ters yöndeki taşınma için enerji sağlar. Gradyent doğrultusunda taşıma yapan başka bir olayla eşlenme yapılır. Taşınma direkt ATP enerjisiyle eşleşmez, taşımının yürütücü kuvveti elektrokimyasal gradiyenttir. Na^+ - K^+ ve Ca^{+2} pompası primer aktif taşınmaya, bazı dokulardaki glukoz ve amino asit taşınması sekonder aktif taşımaya örnek verilebilir.

HÜCRE ZARLARINDA Na^+ - K^+ ATP AZ SİSTEMİ

Sodyum ve potasyum iyonlarının hücre içinde ve dışında belirli bir konsantrasyonda tutulması gerekir. Bu hücrenin osmotik basıncını düzenleyerek hücre hacminin sabit kalmasını sağlar. Sinir ve kas hücrelerini elektriksel uyarılmaya hazır hale getirir.

Çeşitli biyolojik fonksiyonların gerçekleşebilmesi için (protein sentezi, pirüvat kinaz gibi enzimlerin maksimum aktivite göstermesi) hücre içi K^+ düzeyinin yüksek olması gerekir. Na^+ iyonlarının dışa aynı anda K^+ iyonlarının hücre içine pompalanması Na^+ - K^+ pompası yardımıyla yürütülür (Na^+ - K^+ ATP az). Bu iyonların konsantrasyon gradiyentine karşı yaptıkları hareket ATP hidrolizinden sağlanır. Bu protein ilk kez 1957 yılında beyin, sinir ve kas hücre zarlarından izole

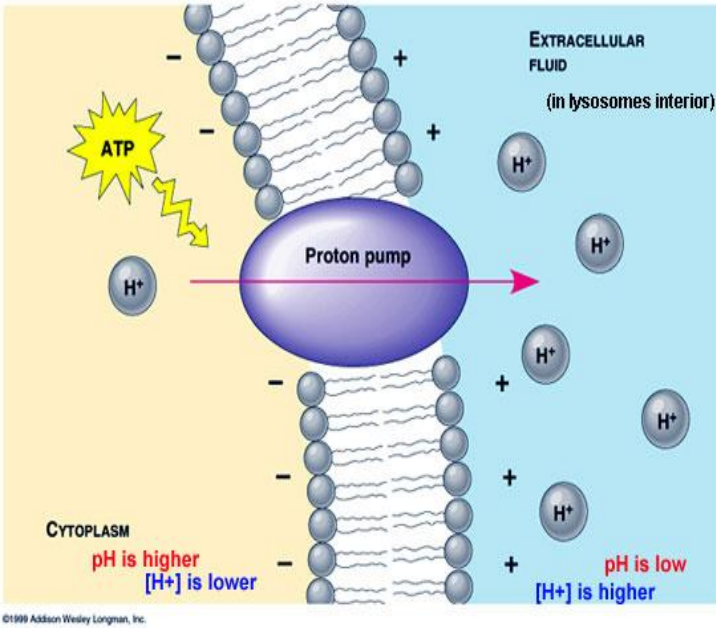
edilmiştir. Bu proteinin maksimum aktivite gösterebilmesi için Mg^{+2} , Na^+ ve K^+ iyonları gerekir. Bu protein hem ATP'yi hidrolizleyen enzim görevi yapar hem de taşıma yapar.



Birkaç çeşit ATP az vardır.

Ca^{+2} – ATPAZ SİSTEMİ (Ca^{+2} POMPAZI)

Hayvansal organizmada sitoplazmik kalsiyumun ayarlanması oldukça karmaşık bir olaydır. Ca^{+2} iyonları hücrede cAMP'ye benzer şekilde ikincil haberci gibi davranır. Kasların kasılması, nörotransmitterlerin salgılanması ve glikojen yıkımının uyarılması Ca^{+2} iyonlarının görevleri arasındadır. Ayrıca Ca^{++} iyonları oksidasyon metabolizmaları için de aktivatör görevi yapar. Ca^{++} -ATPaz'lar endoplazmik retikulumda ve plazma membranlarında bulunur.



SEKONDER AKTİF TAŞINMA

Bu taşınmada taşıma direkt olarak ATP enerjisiyle eşleşmemiştir. ATP enerjisi kullanılarak meydana gelmiş bir elektrokimyasal gradient (**iki taraf arasındaki yük veya konsantrasyon farkı**) taşınmanın yürütücü kuvvetidir.

NA⁺- GLUKOZ SİMPORT SİSTEMİ

İnce barsağın iç yüzünü kaplayan epitel hücrelerinin lümen tarafında çok ince **vili** adı verilen girinti ve çıkıntılar bulunur. Böylece barsak epitelinin yüzeyi genişlediğinden daha fazla besin absorpsiyonu olur. Karbohidratların sindiriminden oluşan glukoz barsak epitel hücre zarında bulunan Na⁺-glukoz simport sistemi ile hücre içine alınır.

Lümen kısmında bulunan taşıyıcı protein, hem sodyum hem de glukozu bağlar. Sodyum konsantrasyonu hücre dışında daha fazla olduğu için içe doğru bir konsantrasyon gradiyenti oluşur. Sodyum bağlanması glukoz bağlanmasını artırır. Taşıyıcı proteinde bir konformasyon değişimi olur ve protein içe doğru dönerek glukoz ve sodyumun hücre içine taşınması sağlanır.

KİMYASAL DEĞİŞİMLE TAŞINMA (GRUP TRANSLOKASYONU)

Yüksek enerjili bileşiklerin hidrolizi ile meydana gelen diğer bir taşınma şekli grup translokasyonudur. Bu olay bakterilerde bazı şekerlerin taşınmasında kullanılır. E.coli de bulunan ve glukoz taşıyan sistem 1964 yılında **Roseman** tarafından aydınlatılmıştır. Fosfoenolpirüvata bağlı olan bu sisteme kısaca PTS (fosfoenolpirüvata bağlı fosfotransferaz sistemi) denir. Bu sistemle 10 farklı şeker taşınabilir.

E₂ diğerlerinden farklı olarak zara **bağlı bir proteindir**. Fosforilasyon ve defosforilasyon sırasında konformasyon değişimine uğrayarak glukozu glukoz-6-fosfat şeklinde membrandan geçirir. Bir tane glukozun zardan geçmesi için bir tane fosfoenolpirüvatin bağ enerjisi kullanılır. Ancak glukozun metabolize olması için zaten fosfatlanması gerektiğinden bu durum enerji açısından bir kayıp değildir. E₁ ve HPr spesifik olmayan farklı şekerler için görev yapan sitoplazmik proteinlerdir. E₂ zara bağlıdır ve taşınacak şeker için spesifiktir. E₃ bazı şekerler için zara bağlı, bazıları için sitoplazmik bir proteindir ve membranın sitoplazma tarafında bulunur. Bazı şekerlerin taşınmasında E₃ hiç görev almayabilir.