**2. Hücre Zarı (Hücre Membranı) Ve Fizyolojisi**

**HÜCRE ZARININ YAPISI**

Hücre zarının kalınlığı yaklaşık 75-100 Angström (Aº)’dür (10-10 m). Yapısı, ilk defa 1972 yılında Singer ve Nicholson tarafından ortaya atılan sıvı-mozaik zar modeli ile açıklanır. Hücre zarı organik yapı olarak daha çok lipid ve proteinlerden oluşmuştur. Proteinler %55, lipidler %42 ve karbohidratlar %3 oranında bulunur. En çok bulunan lipid tipi fosfolipidler olup, kolesterolde hücre zarının önemli bir bileşenidir.

*Lipidler,* hücre zarının yapısında çift tabakalı olacak şekilde organize olmuşlardır Proteinler ise bu lipid tabakasının arasında yerleşmişlerdir. Çift tabakalı lipid sıvı özellikte olduğundan aradaki proteinler yer değiştirebilirler. Lipid hidrofobik (su sevmeyen) olduğu için hücreye suyun girişini engeller. Zarın yapısına giren fosfolipidler hem hidrofobik hem de hidrofilik (su seven) kısımlara sahiptir. Fosfolipid yapısındaki fosfat grupları hidrofilik özellikte olup, suya bakan yüzeyde yer alırlar. Fosfolipid yapısındaki yağ asitleri ise hidrofobik özellikte olup zarın iç yüzeyinde ve bir arada bulunurlar.

*Protein* yapıları hücre zarında iki tipte yer almıştır. Bunlar integral ve periferal proteinlerdir. İntegral proteinler, zar boyunca yerleşmişlerdir. Hücre içine ve dışına madde taşınmasında görev alırlar. Genellikle kanal veya por yapılarını meydana getirirler. Periferal proteinler ise zar boyunca yer almazlar fakat zar yüzeyine tutunmuş haldedirler. Hücrenin taşıma dışındaki faaliyetlerinden sorumludurlar. Kimyasal reaksiyonlarda enzim olarak görev alabilirler.

*Karbohidratlar*, hücre zarında genellikle diğer moleküllerle bir arada bulunurlar. Glikoprotein veya glikolipid şeklinde organize olmuşlardır. Karbohidrat molekülleri hücreden dışarıya doğru çıkıntı yapmış halde bulunurlar. Bu karbohidratlı yapı, hücre zarını dıştan bir örtü gibi sarar ve glikokaliks olarak adlandırılır. Bu yapı hücrenin antijenik özellik kazanmasında, hücrelerin birbirlerini tanımasında, hücre yüzeyinin negatif yük kazanmasında, reseptörlerin oluşmasında ve bağışıklık sisteminde önemli rollere sahiptir.

**HÜCRE ZARINDAN MADDE TAŞINMASI**

Hücre zarı, madde geçişine karşı seçici geçirgen (selektif permeabilite) özelliğe sahiptir. Hücre zarının geçirgenliğinde boyut, elektriksel yük, polarite ve lipitte eriyebilirlik önemli etkenlerdir. Genel olarak küçük ve lipitte eriyebilen maddeler zardan kolaylıkla geçerler. Büyük moleküllü maddelerin ise zardan geçişi özel taşıyıcı sistemler aracılığı ile gerçekleştirilir.

Hücre zarından madde geçişi iki genel yolla gerçekleşir. Bunlar *pasif taşıma* ve *aktif* *taşıma*dır.

***PASİF TAŞIMA***

Hücre zarından geçen maddelerin enerjiye ihtiyaç duymadan gerçekleştiği taşıma tipidir. Difüzyon, kolaylaştırılmış difüzyon ve ozmos olmak üzere üç farklı şekli vardır.

***Difüzyon***

Moleküllerin yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru hareketlerine difüzyon denir. Geçişme lipit tabakalarındaki moleküller arası boşluklardan ve proteinler sayesinde gerçekleşir. Bu olay geçen maddelerin kinetik enerjileri sayesinde gerçekleşir. Bir parfüm kutusunun oda içinde sıkılması, bir boyanın su içinde dağılması bu olaya örnek olarak verilebilir. Bir maddenin lipitte eriyebilirliği, sıcaklık ve konsantrasyon farkı o maddenin zardaki difüzyon hızını etkileyen önemli faktörlerdir. Örneğin oksijen, karbondioksit, azot ve alkolün lipitte eriyebilirliği yüksek olduğu için zardan kolaylıkla geçebilirler.

***Kolaylaştırılmış Difüzyon***

Bu tip taşıma, hücre zarı içerisinde bulunan özel taşıyıcı proteinler sayesinde gerçekleşir. Taşınacak madde konsantrasyonu ne kadar yüksek olursa olsun taşınmayı taşıyıcı protein miktarı ayarlar. Glukoz ve amino asitlerin çoğu bu yolla taşınır.

***Ozmos***

Geçirgen bir zardan, suyun yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru geçişine ozmos denir. Diğer bir deyişle bir zardan suyun difüzyonıu olayıdır. Su hücrede devamlı her iki yöne doğru difüze olur. Bu olayda en önemli faktör hücrenin içi ve dışı arasındaki konsantrasyon farkıdır. Ozmos zarın her iki tarafındaki konsantrasyon eşitleninceye kadar devam eder. Ozmosu tamamen durdurmak için gerekli olan basınç miktarına ise ozmotik basınç adı verilir.

Canlılarda hücrelerin su konsantrasyonlarının ayarlanması bakımından ozmos çok önemlidir. Eğer bir hücre kendinden daha yoğun olan bir ortama (*hipertonik*) konursa hücre büzüşür. Çünkü hipertonik çözeltide erimiş, çözünmüş madde miktarı yüksek fakat su konsantrasyonu azdır. Bu durumda hücrenin su konsantrasyonu daha yüksek olduğundan ve hücreden dışarıya su çıkışından dolayı hücre büzüşür. Eğer hücre kendinden daha az yoğun olan bir ortama (*hipotonik*) konursa şişer ve ileri aşamada patlar. Çünkü hipotonik çözeltide erimiş, çözünmüş madde miktarı düşük fakat su konsantrasyonu yüksektir. Bu durumda hücre içine su geçişinden dolayı hücre şişer. Eğer hücre kendisi ile aynı yoğunlukta olan bir ortama (*izotonik*) konulursa hücrenin içi ve dışındaki su konsantrasyonu eşit olduğundan herhangi bir geçişme olmaz ve hücre şeklinde bir değişim gözlenmez. % 0.9 luk NaCl ve % 4 lük glukoz çözeltisi omurgalılarda izotonik çözeltilerdir.

***AKTİF TAŞIMA***

Konsantrasyon farkı gözetilmeksizin maddelerin enerji kullanılarak özel taşıyıcı proteinlerle hücre içine veya dışına taşınması olayıdır. Canlılık için oldukça önemli olan bu taşıma tipinde, örneğin bir maddenin hücre içi konsantrasyonu yüksek olmasına rağmen hücre dışından hücre içine alınması (ör: Potasyum) ya da hücre dışı konsantrasyonu yüksek olmasına rağmen düşük konsantrasyondaki hücre içinden dışına çıkarılması (ör: Sodyum) gerçekleştirilir. Bu tip madde taşınması konsantrasyon farkına dayalı difüzyonla gerçekleştirilemez.

Enerji kaynağına bağlı olarak primer ve segonder aktif taşımadan söz edilir. Primer aktif taşımada enerji ATP’den, segonder aktif taşımada ise zarın iki tarafında bulunan iyonik konsantrasyon farkından sağlanır. Aktif taşımada rol alan taşıyıcı proteinlerin, kolaylaştırılmış difüzyonu gerçekleştiren taşıyıcı proteinlerden farkı enerji bağlaması ve buna bağlı hızlı iş görmesidir.

Aktif taşımanın üç tipi vardır.

***Üniport***

Sadece bir madde ve iyon taşınır (ör: Hidrojen).

***Koport-Simport***

İki farklı madde aynı anda ve aynı yönde taşınır (ör: Glukoz, amino asitler).

***Antiport***

İki farklı madde aynı anda fakat zıt yönde taşınır (ör: Sodyum, kalsiyum)

Canlılık için ihtiyaç duyulan büyük molekül ve maddelerin hücreye girişi ise *endositoz* ve bazı maddelerin uzaklaştırılması *ekzositoz* olayları ile sağlanır.

Endositoz olayı *fagositoz* ve *pinositoz* olmak üzere iki tipte görülür.

*Fagositoz* olayında hücre içine büyük ve katı partiküller alınır. Belli bazı hücrelerde görülen fagositoz olayına örnek olarak amip, bazı lökosit tipleri ve bağ doku hücreleri verilebilir. Amipin beslenmesi veya lökosit ya da makrofajlarda olduğu gibi bir bakterinin yok edilmesi olayında partiküller hücre zarı tarafından fagositik bir kese (fagozom) içine alınır. Fagositik keseler içerdiği partiküllerin sindirimi için lizozomlarla birleşirler.

*Pinositoz* olayında ise genellikle 100-200 nm boyutunda olan ve hücre zarından oluşan kesecikler sayesinde hücre içerisine madde alımı gerçekleşir. Hücrenin içmesi anlamına gelen pinositozda sıvı karakterindeki maddelerin hücre içine alınması gerçekleştirilir. Proteinlerin çoğu bu şekilde hücre içine alınır.

**HÜCRE ZARININ ELEKTRİKSEL ÖZELLİKLERİ**

***DİNLENİM ZAR POTANSİYELİ***

Hücre zarı çift katlı lipid tabakası, üzerinde elektriksel yük depolama özelliği olan bir yapıdır. Bu özelliğinden dolayı hücre zarının iç yüzünde negatif, dış yüzeyinde ise pozitif iyonlar toplanır. Bu iyonlar farklı konsantrasyonlarda hücre zarının iç ve dış yüzeylerinde ince bir tabaka halinde toplanırlar. Bu durum hücre zarının içi ile dışı arasında bir potansiyel farkı oluşturur. Bu potansiyele *dinlenim zar potansiyeli* denir ve çoğu hücrede uyarılmadıkça (-5 ila -90 mV) sabit kalır. Uyarılmayan hücrelerde -20, -40 mV, çizgili kas, kalp kası ve bazı sinir hücrelerinde -90 mV, düz kaslarda -65 mV kadardır. Eksi işareti potansiyelin zar dışına göre ifade edildiğini anlatır.

Bir sinir ya da kas hücresinin iç ve dışında Na+, K+, Cl-, Mg++, Ca++, H+, HCO3-, HPO4-, SO4- gibi pek çok yüklü iyon vardır ve bu iyonlar hücrenin içi ve dışında eşit konsantrasyonda dağılmazlar. Bunlar içinde en önemlileri Na+ (sodyum), K+ (potasyum) ve Cl- (klor) iyonlarıdır. Sodyum ve klor iyonları hücre dışında, potasyum iyonu ise hücre içinde çok daha fazladır. Konsantrasyon farkının oluşturacağı ve zardaki kanallardan gerçekleşecek olan iyonların pasif hareketi, zarın elektriksel alanı tarafından sınırlanır. İşte konsantrasyon farkından doğan hareketi durduran elektriksel potansiyele denge potansiyeli denir. Bu durum iyon kanallarında, iyonların hareketiyle ortaya çıkar.

***AKSİYON POTANSİYELİ***

Uyarılabilen hücreler, herhangi bir uyarana karşı hücre zarlarının elektriksel özelliğini değiştirerek aksiyon potansiyeli oluşturup iletebilme özelliği gösterirler. Sinir ve kas dokusu uyarılabilen dokulardır. Bu dokularda dinlenim zar potansiyeli bir uyaran sonucu veya kendiliğinden ani ve geri dönüşümlü olarak bozulur ve yeniden kurulur. Buna *aksiyon potansiyeli* denir ve bazı iyonların hücre içine ve dışına hareket etmeleri sonucunda zarda gelişen bir dizi elektriksel potansiyel değişikliğidir. Uyarılabilen hücreler, aksiyon potansiyelini oluşturup, elektriksel aktiviteyi zarları boyunca iletebilirler. Aksiyon potansiyeli sinir sisteminde haberleşme ve kas hücrelerinde kasılma olayını başlatır.

Hücre zarının içerisinin dışa oranla daha negatif olduğu dinlenme durumundaki bir hücre herhangi bir uyaranla uyarıldığı zaman, zarın dinlenim potansiyeli milisaniyeler içinde değişerek pozitif değerlere ulaşır. Zar potansiyelinde içerisinin dışa göre pozitif değer kazandığı bu duruma ***depolarizasyon*** adı verilmektedir. Ancak zar potansiyeli bu durumda kalmaz ve milisaniyeler içinde tekrar eski dinlenim potansiyeline geri döner. Zar potansiyelinin depolarizasyondan tekrar dinlenim potansiyeline geri dönüşü ***repolarizasyon*** olarak adlandırılır. Repolarizasyondan sonra zar potansiyeli, dinlenimde olduğundan biraz daha negatif hale gelir. Bu dönem ise ***hiperpolarizasyon*** olarak bilinir. Hiperpolarizasyon döneminin sonunda zar potansiyeli yeniden dinlenim durumuna geri döner.

Depolarizasyon döneminde, dinlenim durumunda kapalı olan Na+ kanalları açılır ve sodyum iyonlarının hem konsantrasyon farkı hem de elektriksel kuvveti nedeniyle hücre içine girmesi zar potansiyelini pozitif değerlere yükseltir. Na kanalları bir kimyasal maddenin bu kanallara bağlanması veya elektriksel potansiyelin değişmesine bağlı olarak açılabileceği gibi, bazı hücrelerde kendiliğinden de açılabilir. Na kanallarının açılması pozitif geri bildirim kontrolü altındadır. Yani birkaç sodyum kanalı açılıp içeriye sodyum iyonu akışı başladığı zaman zar potansiyeli biraz yükselir. Zar potansiyelindeki bu yükselme birkaç tane daha ilave sodyum kanalını açar. Bu döngü birbirini etkileyerek tüm sodyum kanalları açılana kadar sürer. Açılan sodyum kanalları çok kısa bir süre sodyum iyonu akımına izin verir ve açıldıkları gibi hızla kapanırlar.

Sodyum kanallarının açılmaya başlaması ile beraber, zardaki potasyum (K) kanalları da açılır. Ancak K kanalları, daha yavaş açılıp kapanan kanallar olduğu için, tam açılmaları Na kanallarının kapanmaya başlamasına rastlar. Bu nedenle Na+ iyonu girişi ile yükselen zar potansiyeli, bunun hemen ardından K+ iyonlarının çıkışı ile yeniden düşmeye başlar. Böylece zarın repolarizasyonundan sorumlu olan K+ iyonlarıdır.

Genellikle sinir hücrelerinde K+ kanallarının yavaş kapanması nedeni ile zar potansiyeli dinlenim değerine ulaştığı zaman dahi K+ kanalları açık kalır ve K+ çıkışı devam eder. Bu da zarın dinlenimde olduğundan daha negatif olmasına yani hiperpolarizasyonuna neden olur. İyon akışları sonucunda hücre içine fazladan Na+ iyonu girmiş ve hücreden fazladan K+ iyonu çıkmıştır. Na+ - K+ ATPaz pompası fazladan giren ve çıkan bu iyonları aktif olarak taşır. Bu pompa elektrojenik olup, her çalıştığında bir pozitif yük kaybına neden olduğundan zar potansiyelinin hiperpolarizasyonundan sorumlu ikinci nedeni oluşturur.

Sonuçta, zar potansiyeli, iyon konsantrasyonlarının yeniden kurulması ile dinlenim durumuna döner ve aksiyon potansiyeli sonlanmış olur. Ancak bundan sonra uyarılabilir hücrenin yeni bir aksiyon potansiyeli doğurması mümkün olur.

***AKSİYON POTANSİYELİNİN ÖZELLİKLERİ***

***Eşik Değer:*** Bir uyaranın aksiyon potansiyeli oluşturabilmesi için zar potansiyelini, Na kanallarının pozitif geri bildirim kontrolü başlatabilecek kadar yükseltmesi gerekir. Bu, dinlenim zar potansiyelinin en az 15 mV’luk değişimine karşılık gelir. Aksi halde içeri giren Na+ iyonları kadar ya da biraz azı K+ iyonu da dışarıya çıkacağı için zar potansiyeli fazla değişmez yani depolarizasyon gerçekleşmez ki buna *eşik altı potansiyel* adı verilir. Aksiyon potansiyeli oluşturan uyaran şiddetine ise *eşik değer* adı verilir.

***Ya Hep Ya Hiç Prensibi:*** Aksiyon potansiyeli eşik ve üstü uyaran şiddetleri ile uyarıldığında oluşan aksiyon potansiyelinin büyüklüğü hep aynıdır. Eşik altı uyaran şiddetleri ise aksiyon potansiyeli oluşturmaz. Buna *ya hep ya hiç prensibi* denir.

***Refrakter Dönem:*** Uyaran şiddeti ne olursa olsun, bir aksiyon potansiyelinin oluştuktan sonra ikinci bir aksiyon potansiyelinin oluşmadığı bir dönem vardır ki buna *mutlak refrakter dönem* denir. Bu dönemde Na+ kanallarının inaktivasyon kapıları kapalıdır. Bu dönemin hemen ardından gelen dönemde ancak çok şiddetli uyaranlar, aksiyon potansiyeli tamamlanmadan yeni bir aksiyon potansiyeli oluşturabilir. Bu döneme ise *bağıl rekrakter dönem* denir. Bu dönemde inaktif Na+ kanalları yeniden açılmış olup eşik uyarandan daha kuvvetli uyarı ile içeri Na+ girişi ve dışarı K+ çıkışını aşmayı başarır.

Aksiyon potansiyeli hücre zarında yayılırken, büyüklüğünde bir azalma olmaz. Bu zarda oluşan yerel akımların, zarın her noktasında yeni bir aksiyon potansiyeli oluşturmasının bir sonucudur ve her noktada aynı büyüklükte aksiyon potansiyeli meydana gelir. Aksiyon potansiyelinin yayılması, tek bir aksiyon potansiyelinin hücre zarı boyunca hareket etmesi değil, zar üzerindeki her noktada yeni bir aksiyon potansiyelinin oluşup kaybolmasıdır.

***ELEKTROKİMYASAL POTANSİYEL (İyonik Denge)***

Hücre içi ve dışında iyonlar dinlenim halinde belirli konsantrasyonlardadır. İyonların bir ortamdan diğerine geçişi hücre zarının geçirgenliğine ve geçeceği ya da bulunduğu ortamdaki elektriksel yük çeşidine bağlıdır. Örneğin artı yüklü iyonlar eksi yüklü iyonlar tarafından tutulur. Hücre zarı her iyona karşı farklı geçirgenlik özelliklerine sahiptir. Bu nedenle de hücre zarının bir tarafında bir iyon daha fazla dahi olsa, az olduğu tarafa doğru zarın geçirgenlik özelliğine göre geçer. İyonlar çok olduğu taraftan, az olduğu tarafa doğru difüzyonla geçerler. Bu geçişte rol alan kuvvet kimyasal potansiyeldir. Dolayısıyla bir iyonun hareketinde hem elektriksel hem de kimyasal potansiyel rol alır. Her ikisine birden *elektrokimyasal potansiyel* denir. Bir iyonun bir bölmeden, diğer bölmeye akışı iyonun elektrokimyasal potansiyelinin yüksek olduğu yerden, düşük olduğu yere doğrudur. Her iki bölme arasında iyon akışı durduğunda, iyon elektrokimyasal dengeye ulaşmış demektir. Böyle bir durumda hücre içinin ne kadarlık bir elektriksel potansiyele sahip olacağı da ***Nernst Eşitliği*** ile belirlenir. Bu hesaplamada denge durumunda hücre içi ve dışında iyonun miktarının bilinmesi gerekmektedir. Buna göre;

**E(Na) = RT / ZF x Ln x (Na+) d / (Na+) i**

R: Gaz sabitesi

T: (-273 derece)

n: İyonun yükü

F: Faraday sayısı

Ln: Logaritma sayısı (2.3 x log 10)

d: İyonun hücre dışı konsantrasyonu

i: İyonun hücre içi konsantrasyonu

Bu denkleme göre sinir hücresinde sodyum için hesaplanan denge potansiyeli +60 mV, potasyum için -95 mV, klor için yaklaşık -70 mV olarak saptanmıştır. Sodyum için denge potansiyelinin yaklaşık +60 mV olarak saptanmasının anlamı, hücre içine sodyum geçişinin durması için hücre içerisinde +60 mV luk bir potansiyelin bulunması gerekir.

***GİBBS-DONNAN DENGESİ***

Hücre içinde zarı geçemeyen proteinler, polifosfatlar ve diğer iyonlar bulunmaktadır. Bunun yanında zarı geçebilen sodyum, potasyum ve klor gibi iyonlar da bulunmaktadır. Denge durumunda zarı geçebilen iyonların dağılımı *gibbs-donnan* kuralına göre olur. Bu kuralda zarı geçemeyen iyonların polaritesine göre, zarı geçebilen iyonlar dağılım gösterirler. Bu dağılım sonucunda her iki bölgede artı ve eksi yüklerin miktarları eşit olur. Yani hücreler içinde eksi yüklü iyonlar kadar artı yüklü iyonlar bulunur. Zarın tüm iyonlara geçirgen olduğu durumda ise iyonların her iki taraftaki dağılımı birbirine eşit olur. Dinlenim halindeki bir hücrede her bir iyona karşı geçirgenlik farklı olduğundan ve zarı hiç geçemeyen iyonlar bulunduğundan hücre içi ve dışı arasında bir potansiyel fark bulunur.

***VOLTAJ KLAMP TEKNİĞİ***

Aksiyon potansiyelinin iyonik mekanizması hakkındaki bilgilerimizin çoğu *voltaj klamp teknikleri* kullanılarak yapılan deneylerden gelmektedir. Voltaj klamp ile hücre içi potansiyeli istenen seviyeye uyarlanır ve sabit potansiyelde hücre zarından iyon akımları ölçülür. Bu teknikte hücre içi potansiyeli, artı (+) olacak şekilde istenen düzeye uyarlanabilir. Hücre zarından tek bir iyon geçişi ölçülmesi amaçlandığında diğer iyon kanalları selektif olarak bloke edilir. Bu teknikle aksiyon potansiyeli boyunca hücre zarından olan iyon akımları ölçülebilmektedir. Buna ilave olarak bu teknik sayesinde iyon kanalları hakkında da bilgiler sağlanmaktadır.