

KÜÇÜK MOLEKÜLLERİN ZARDAN TAŞINMASI

Doç. Dr. Güvem GÜMÜŞ AKAY

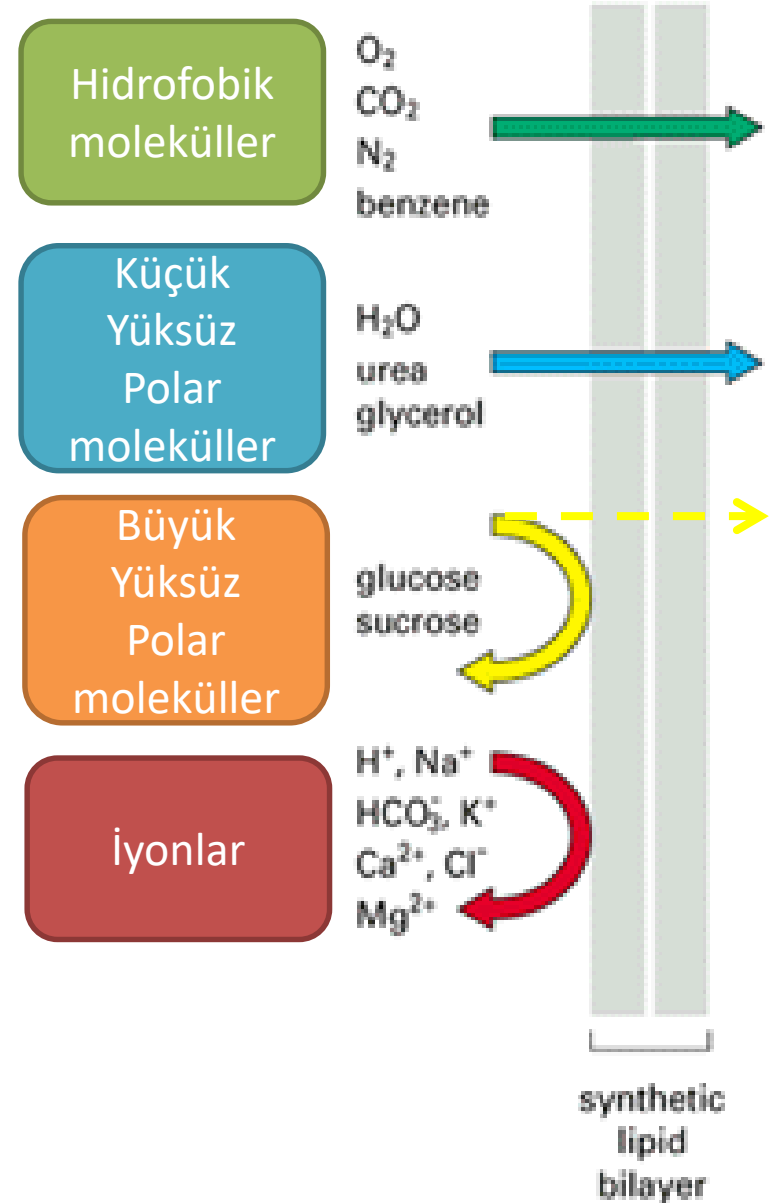
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji A.D. Öğretim Üyesi

Zardan madde alış-verişinin önemi

- Farklı organizmalarda çok sayıda protein kodlayan gen taşıyıcı protienleri kodlamaktadır.
- Zar proteinlerinin %15-30'u taşıyıcı proteinlerdir.
- Bazı özelleşmiş memeli hücreleri toplam metabolik enerjilerinin 2/3'sini zardan taşınma süreçleri için kullanmaktadır.

Protein içermeyen sentetik lipit bilayer zarlar hidrofobik iç kısımları nedeniyle:

- Yüklü moleküllere (örn. Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{2+})
- Suda çözünen büyük moleküllere (örn. proteinler, nükleik asitler, şekerler, nükleotitler) karşı geçirgen değildir.
- Küçük, yüksüz, polar moleküller (örn. O_2 , CO_2 , NH_3 ve H_2O) lipit bilayer'dan serbestçe geçebilir



Bariyer işlevi, çözünen madde konsantrasyonlarının hücre içinde hücre dışına göre farklı tutulmasını olanaklı kılar

- Bu bariyerden madde alış-verişinin gerçekleştirilmesi gereklidir
- İyonlar, besin maddeleri, atık ürünler vb.
- Özelleşmiş transmembran zar proteinleri sayesinde hücreler inorganik iyonları ve küçük suda çözünebilen organik molekülleri zardan taşıyabilir.
- Makromoleküller ve hatta büyük partiküller de zardan özel mekanizmalarla taşınabilirler (Ekzositoz, endositoz)

Tipik bir memeli hücresinde hücre içi ve hücre dışı bazı iyon konsantrasyonları

Component	Cytoplasmic concentration (mM)	Extracellular concentration (mM)
Cations		
Na ⁺	5–15	145
K ⁺	140	5
Mg ²⁺	0.5	1–2
Ca ²⁺	10 ⁻⁴	1–2
H ⁺	7 × 10 ⁻⁵ (10 ^{-7.2} M or pH 7.2)	4 × 10 ⁻⁵ (10 ^{-7.4} M or pH 7.4)
Anions		
Cl ⁻	5–15	110

Zardan Taşınmanın Prensipleri

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
- Reseptörbağımlı endositoz

B) Ekzositoz

A) PASİF TAŞINMA: Enerji gerektirmez

- 1) Basit difüzyon
- 2) Kolaylaştırılmış difüzyon

**Taşınmanın yönü ve itici gücü
(driving force)**

Yüksüz moleküller

Zarın her iki tarafında molekülün
konsantrasyon farklılığı:

Konsantrasyon gradienti yönünde

Net yüke sahip moleküller

Konsantrasyon gradienti +
Elektriksel potansiyel farkı =

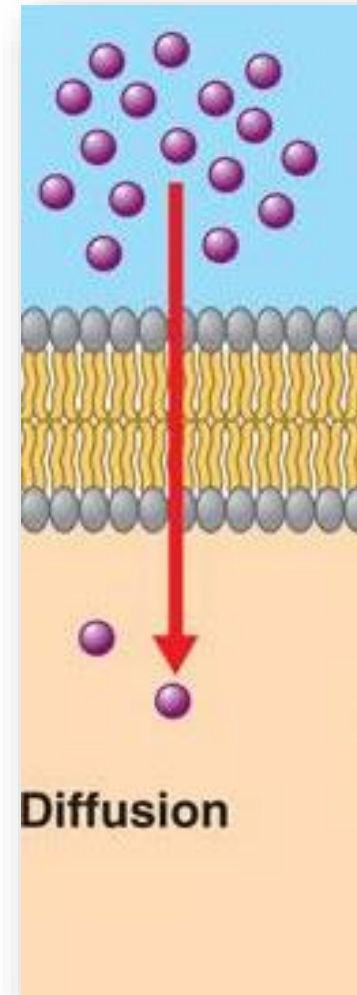
Elektrokimyasal gradient yönünde

1) Basit difüzyon

Hidrofobik
moleküller

Küçük
Yüksüz
Polar
moleküller

O_2 , CO_2 , Su (H_2O), alkol vb.



2) Kolaylaştırılmış difüzyon

Kolaylaştırılmış difüzyonda rol oynayan integral membran proteinleri

- i. Porlar ile taşınma (kapısız kanallar)
 - ii. Kanal proteinleri (kapılı porlar)
 - iii. Taşıyıcı proteinler (transporters, carriers, permeases)
- ✓ Tüm biyolojik zarlarda ve çok farklı formlarda ve bulunurlar.
 - ✓ Her bir protein spesifik bir grup molekülü (örn. şekerler, amino asitler, iyonlar) taşır.

i- Porlar (kapısız kanallar) ile kolaylaştırılmış difüzyon

- Her iki tarafı da açıktır
- Aquaporinler

ii- Kanal proteinleri (kapılı porlar) ile kolaylaştırılmış difüzyon

- ✓ Lipit bilayer boyunca sulu, hidrofilik bir por oluştururlar.
- ✓ Açıldıkları zaman genellikle uygun yük ve büyüklüğe sahip iyonların taşınmasına olanak sağlarlar.
- ✓ Taşınan molekül ile kanal proteini arasında çok zayıf bir etkileşim vardır.

İyon kanalları

- Diğer taşıyıcı proteinlere göre daha hızlı taşınma ($\times 10^5$)
- Her zaman konsantrasyon gradienti yönünde (pasif) taşınmaya aracılık ederler
- Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- kanalları

İyon kanalları

Basit porlardan en önemli farkları

- **İyon seçiliği** göstermeleridir
- ✓ Belirli bir iyon kanalından ancak uygun büyüklük ve yüke sahip olan iyonlar geçebilir
- ✓ Kanalın en dar yerinden (seçicilik filtresi) geçebilmek için iyonlar ilişkide oldukları su moleküllerini bırakmak zorundadır.
- **Her zaman açık değildirler.**
- ✓ Açık ve kapalı durum arasında geçiş gösterirler
- **Uzun süreli uyarılmaları desensitizasyona neden olur**

İyon kanalları

- Yüzlerce tipi tanımlanmıştır.
- İlettikleri iyon, kapılanma mekanizmaları , hücre zarında buldukları yerler ve miktarları ile karakterize edilirler
- Kas hücrelerinin elektriksel uyarılabilirliğinden ve sinir sistemindeki elektiriksel iletimden sorumludurlar.
- Bir nöron hücresi >10 farklı tipte ve farklı lokalizayonlarda iyon kanalı içerebilir.
- Sadece uyailabilir hücrelerde değil tüm hayvan hücrelerinde, bitki hücrelerinde ve mikroorganizmalarda da bulunurlar

İyon kanallarının açılmasına neden olan uyarılar

1. Her zaman açık olan iyon kanalları (Sızıntı kanalları)
2. Ligand kapılı iyon kanalları
3. Voltaj kapılı iyon kanalları
4. Mekanik kapılı iyon kanalları

İyon kanalları: Sızıntı kanalları

- Na^+ , K^+ , Cl^- sızıntı kanalları
- K^+ , Na^+ 'a göre 100 kat daha fazla sızar ve K^+ sızıntı kanalları sayıca daha fazladır
- Plazma zarını diğer iyonlara kıyasla potasyuma karşı daha geçirgen yapar.
- Zar boyunca, zar potansiyellerinin sürdürülmesi için çok önemlidir.

İyon kanalları: **Ligand kapılı iyon kanalları**

- Kimyasal bir mesajcı molekülün (ligandın) bağlanmasına yanıt olarak açılarak kendine özel iyonun zar boyunca iletilmesini sağlayan integral zar proteinleridir.
- Ligand: Ekstraselüler veya İntraselüler kaynaklı olabilir.
- Örn: Asetilkolin, Glutamat, IP_3 vb.
- Ligandın bağlanması proteinde konformasyonel değişikliğe neden olur ve kanalın por bölgesi açılır.

İyon kanalları: **Voltaj kapılı iyon kanalları**

- Kanala yakın elektriksel zar potansiyellerinin değişimi ile aktive olan transmembran proteinlerdir.
- Zar potansiyeli değişimi proteinde konformasyonel değişikliğe neden olarak kanalın açılmasına neden olur.
- Örn: Na_v , K_v kanalları vb.
- Aksiyon potansiyellerinin başlatılması ve yayılmasında önemli rol oynarlar.

iyon kanalları: **Mekanik kapılı iyon kanalları**

- Hücre zarındaki fiziksel distorsiyon nedeni ile aktive olan transmembran proteinlerdir.
- Fiziksel distorsiyon proteinde konformasyonel değişikliğe neden olarak kanalın açılmasına neden olur.
- Fiziksel → Kimyasal
- Dokunma ,işitme duyusu, kan basıncının düzenlenmesi

iy-

Bizde yok

ı: Işık kapılı iyon kanalları

- *Chlamydomonas reinhardtii*
- Bu algler, ışık parlamasına yanıt olarak yüzdükleri yönü değiştirir: Fototaktik yanıt
- Channelrhodopsinler (2002)
- Işıkla aktive olan iyon kanalları
- Optogenetik



iii- Taşıyıcı-Aracılı Zardan Taşınma Sistemleri

Taşıyıcı-aracılı zardan taşınma

- Taşıyıcı protein sadece bir molekülün zar boyunca taşınmasına aracılık edebilir: **Uniport taşınma**
- Bir molekülün taşınması ikinci bir molekülün taşınmasına bağımlı olabilir.
 - Aynı yönde: **Simport** taşınma (Cotransporter)
 - Farklı yönde: **Antiport** taşınma (Exchanger)

ATP hidrolizi yapmayan veya elektron taşıma zinciri ile eşleşmeyen tüm taşıyıcı proteinler «**Solute Carrier (SLC)**» süper ailesinin bir üyesidir

SLC1: The high affinity glutamate and neutral amino acid transporter family

SLC2: The facilitative GLUT transporter family

SLC3: The heavy subunits of the heteromeric amino acid transporters

SLC4: The bicarbonate transporter family

SLC5: The sodium glucose cotransporter family

SLC6: The sodium- and chloride-dependent neurotransmitter transporter family

SLC7: The cationic amino acid transporter/glycoprotein-associated amino-acid transporter family

SLC8: The Na⁺/Ca²⁺ exchanger family

SLC9: The Na⁺/H⁺ exchanger family

SLC10: The sodium bile salt cotransport family

SLC11: The proton coupled metal ion transporter family

SLC12: The electroneutral cation-Cl cotransporter family

SLC13: The human Na⁺-sulfate/carboxylate cotransporter family

SLC14: The urea transporter family

SLC15: The proton oligopeptide cotransporter family

SLC16: The monocarboxylate transporter family

SLC17: The vesicular glutamate transporter family

SLC18: The vesicular amine transporter family

- ✓ Taşınan molekül taşıyıcı proteine bağlanır.
- ✓ Taşıyıcı proteinde konformasyonel değişiklik meydana gelir.
- ✓ Taşınma, kanal proteinlerine göre daha yavaştır.

Taşıyıcı proteinler ile kolaylaştırılmış difüzyon

Örn: Heksoz taşıyıcıları

GLUT1-14 (SLC2)

GLUT isoforms	Gene name	Tissue distribution	Substrate specificity
GLUT1	SLC2A1	Red blood cells, Ubiquitous	Glucose/Galactose/ Dehydroacetic Acid
GLUT3 (GLUT14)	SLC2A3 (SLC2A14)	Neurons (Testis)	Glucose/Galactose/ Dehydroacetic Acid
GLUT4	SLC2A4	Muscle cells, Fat cells (Adipocytes)	Glucose/Dehydroacetic Acid
GLUT2	SLC2A2	Intestine, Liver, Kidney, Beta cells	Glucose/Fructose/ Galactose/Glucosamine/ Dehydroacetic Acid
GLUT5	SLC2A5	Intestine, Kidney Muscle, Sperm, Brain	Fructose
GLUT7	SLC2A7	Intestine, Colon	Fructose/Glucose
GLUT9	SLC2A9	Kidney, Liver, Placenta, Colon	Urate/Fructose/Glucose
GLUT11	SLC2A11	Muscle, Heart, Placenta, Kidney, Pancreas, Fat	Glucose
GLUT6	SLC2A6	Brain, Spleen	Glucose
GLUT8	SLC2A8	Testes, Brain, Fat, Liver, Spleen	Glucose/Fructose
GLUT10	SLC2A10	Heart, Lung	Glucose
GLUT12	SLC2A12	Insulin-sensitive tissues	Glucose/Fructose
GLUT13 (HMIT)	SLC2A13	Brain	Myo-inositol

B) AKTİF TAŞINMA

- ✓ Elektrokimyasal gradientin aksi yönünde taşınmadır.
- ✓ Özel proteinler tarafından gerçekleştirilir.
- ✓ Enerji kullanılmasını gerektirir.
 1. ATP hidrolizi (Primer aktif taşınma)
 2. İyon gradienti (Sekonder aktif taşınma)
 3. Işık enerjisi



1. ATP-güdümlü pompalar ile aktif taşınma:

Primer aktif taşınma

✓ Taşıyıcı-ATPaz

✓ $\text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}_i$

1. **P-tipi pompalar:** Pompalama işlemi sırasında kendilerini fosforillerler: Na^+ , K^+ , H^+ ve Ca^{2+} pompaları
2. **F-tipi pompalar:** Türbin benzeri proteinlerdir. Mitokondri iç zarında bulunurlar. «ATP sentaz»lar olarak isimlendirilirler. H^+ gradientini ATP sentezi için kullanırlar.
3. **V-tipi pompalar:** Lizozom, sinaptik vezikül gibi organellere H^+ pompalarlar
4. **ABC taşıyıcıları:** İyonlar yerine küçük molekülleri membran boyunca pompalarlar.

Na⁺-K⁺ ATPaz (Na⁺-K⁺ pompası)

- ATP-güdümlü bir antiport taşıyıcıdır.
- P-tipi pompa ailesine dahildir.
- Sodyum ve potasyumun hücre içi ve hücre dışı konsantrasyon farklarının sürdürülmesinde son derece önemlidir.
- Tipik bir hayvan hücresi sahip olduğu enerjinin 1/3'ünü bu pompanın iş görmesi için kullanır. Elektriksel olarak aktif sinir hücrelerinde bu oran daha yüksektir.
- Oluşturduğu Na⁺ gradienti
 - Pek çok besin maddesinin zardan taşınması
 - Sitozolik pH'nın düzenlenmesi
 - Ozmolaritenin düzenlenmesi

PROBLEM

- Hücre içinde çözünen maddeler, negatif yüklü organik moleküller ve bunlarla ilişkiye geçen katyonlar yüksek konsantrasyonda
- Hücre içi ozmolarite yüksek

ÇÖZÜM

- Na^+ - K^+ pompası

F-tipi proton pompaları

V-tipi proton pompaları

- Lizozom, endozom, salgı vezikülleri, depo vezikülleri ve golgi kompleksi
- V-tipi H⁺-ATPaz
- Sitoplazmadan organel içine H⁺ pompalar
- Düşük pH
 - Proteinlerin sınıflandırılması
 - Ligandların reseptörlerinden ayrılması
 - Asit hidrolazların aktivitesi
 - Nörotransmitterlerin veziküllerde biriktirilmesi

ABC taşıyıcıları

Subfamily*	Alternative Subfamily Name	Examples
ABCA (12)	ABC1	ABCA1 (cholesterol transporter)
ABCB (11)	MDR (multidrug resistance)	ABCB1 (MDR1 or P-glycoprotein 1)
		ABCB4 (MDR2/3)
		ABCB11 (bile salt export pump, BSEP)
ABCC (13)	MRP/CFTR	ABCC2 (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2)
		ABCC7 (cystic fibrosis transmembrane regulator, CFTR)
		ABCC8 (sulfonylurea receptor, SUR1)
		ABCC9 (SUR2)
ABCD (4)	ALD	ABCD1 (ALD, mediates uptake of fatty acids by peroxisomes)
ABCE (1)	OABP	ABCE1 (RNAseLI, blocks RNase L)
ABCF (3)	GCN20	ABCF1 (lacks transmembrane domains)
ABCG (5)	White	ABCG2 (transports sulfated steroids)
		ABCG5/ABCG8 (heterodimer of "half" ABCs that transport cholesterol)

*Number of genes in parentheses.

Çoklu ilaç direnci
Kistik fibrozis

2. İyon gradienti güdümlü pompalar: **Sekonder aktif taşınma**

Kaynaklar

Walter F. Boron and Emile L. Boulpaep. Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach. (2017). Saunders Elsevier

Thomas D. Pollard, William C. Earnshaw. Cell Biology. (2008)
Saunders

Cooper G and Housman RF. Hücre: Moleküler Yaklaşım. (2016)
İzmir Tıp Kitabevi