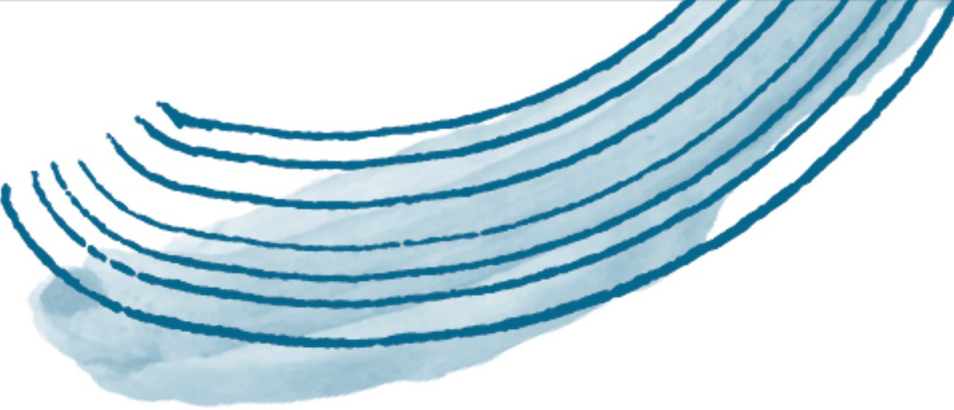
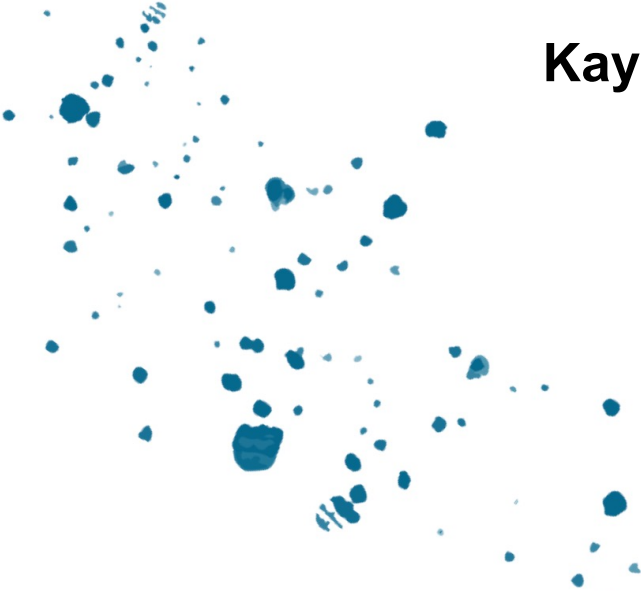




Hücre Zarı ve Yapısı

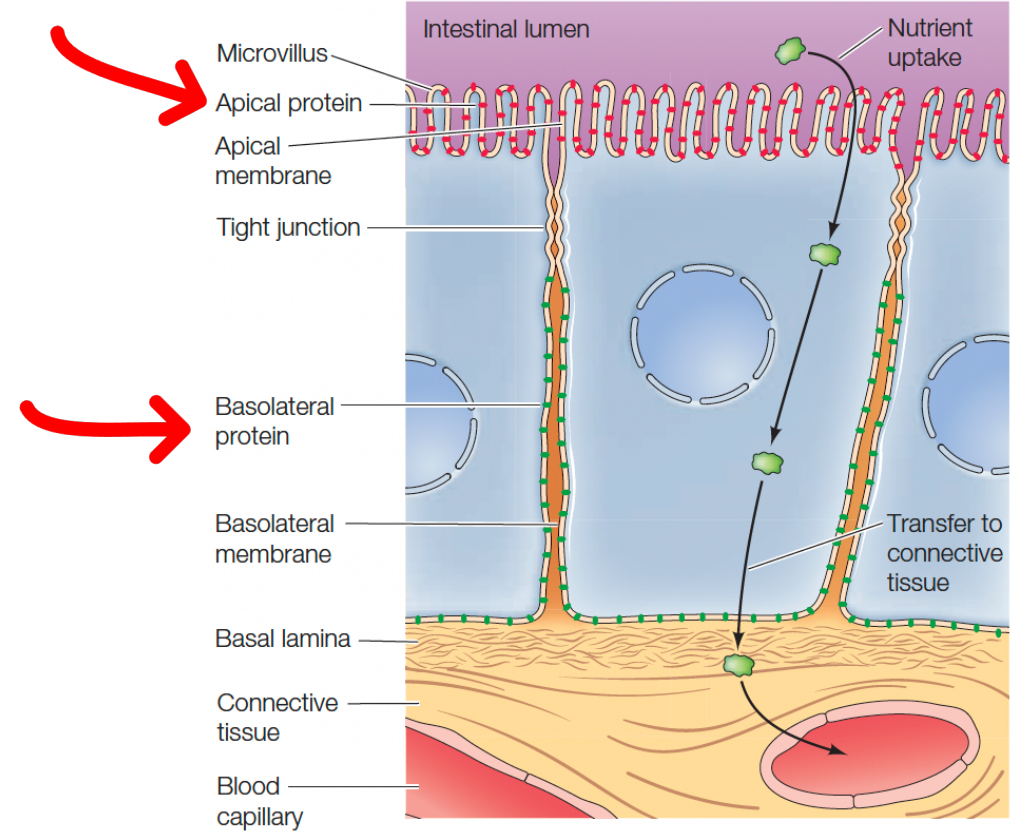
Moleküllerin Taşınması

Kaynak: Cooper and Hausman, Hücre Moleküler Yaklaşım.
Çeviri Editörleri Sakızlı ve Atabey, 2006.

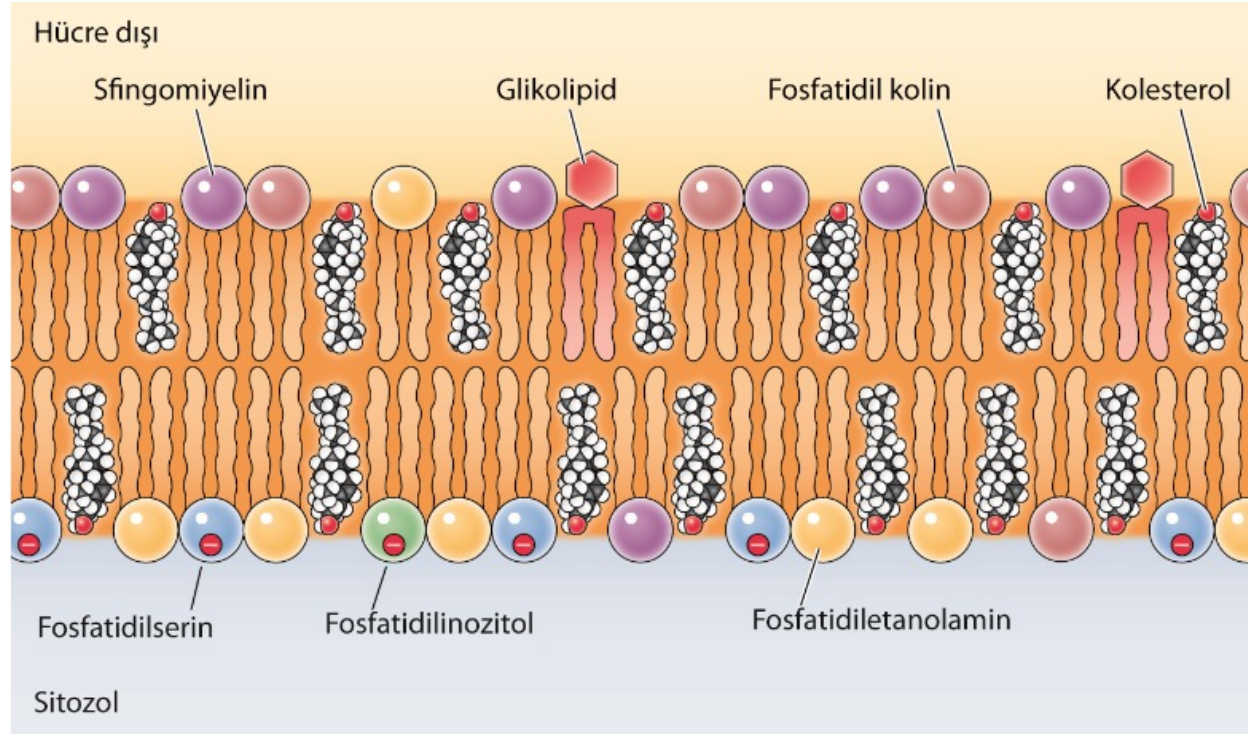


Plazma zarı bölgeleri

- Hücrelerin farklı bölgeleri değişik görevleri yerine getirmekten sorumludur.
- Bu nedenle epitel hücrelerin plazma zarları farklı özelliklere sahip **apikal** ve **bazolateral** bölgelere ayrılmıştır.
- Örn: ince bağırsak epiteli
 - Bağırsak lümenine bakan yüzey **apikal**
 - Hücre tabakasının altındaki bağ dokusuna ve kan damarlarına bakan yüzey **bazolateral**

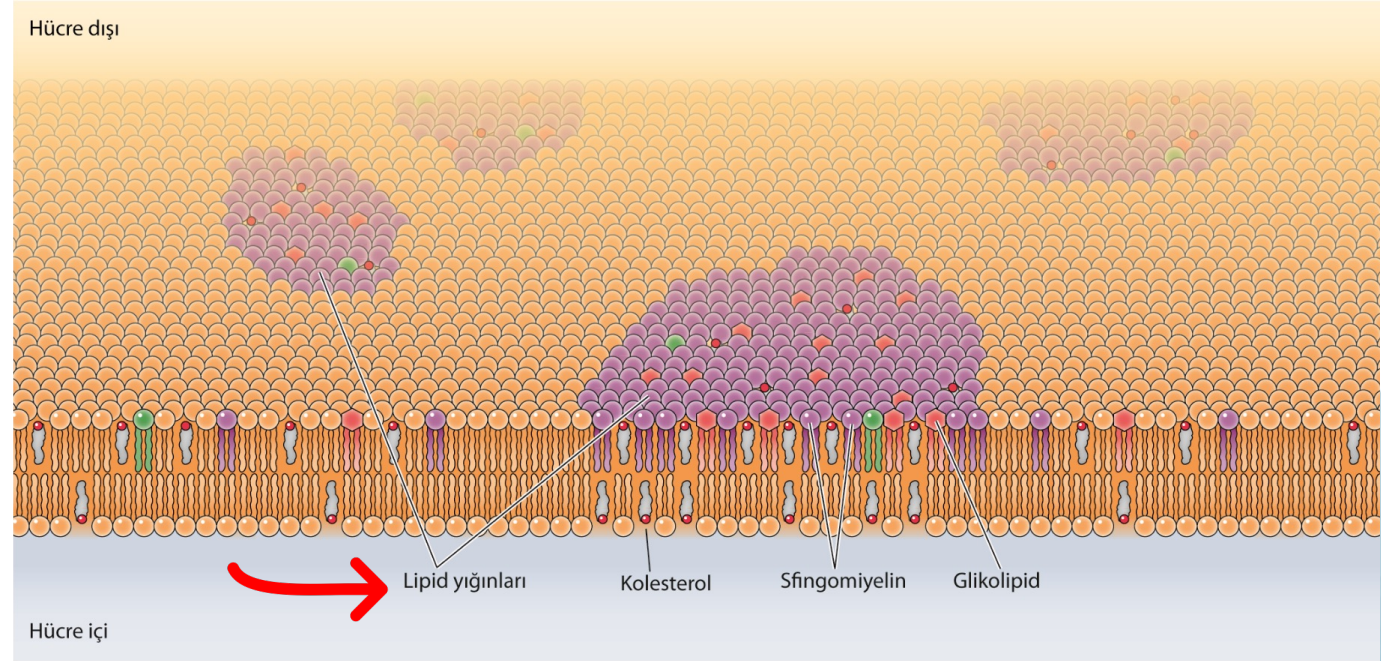


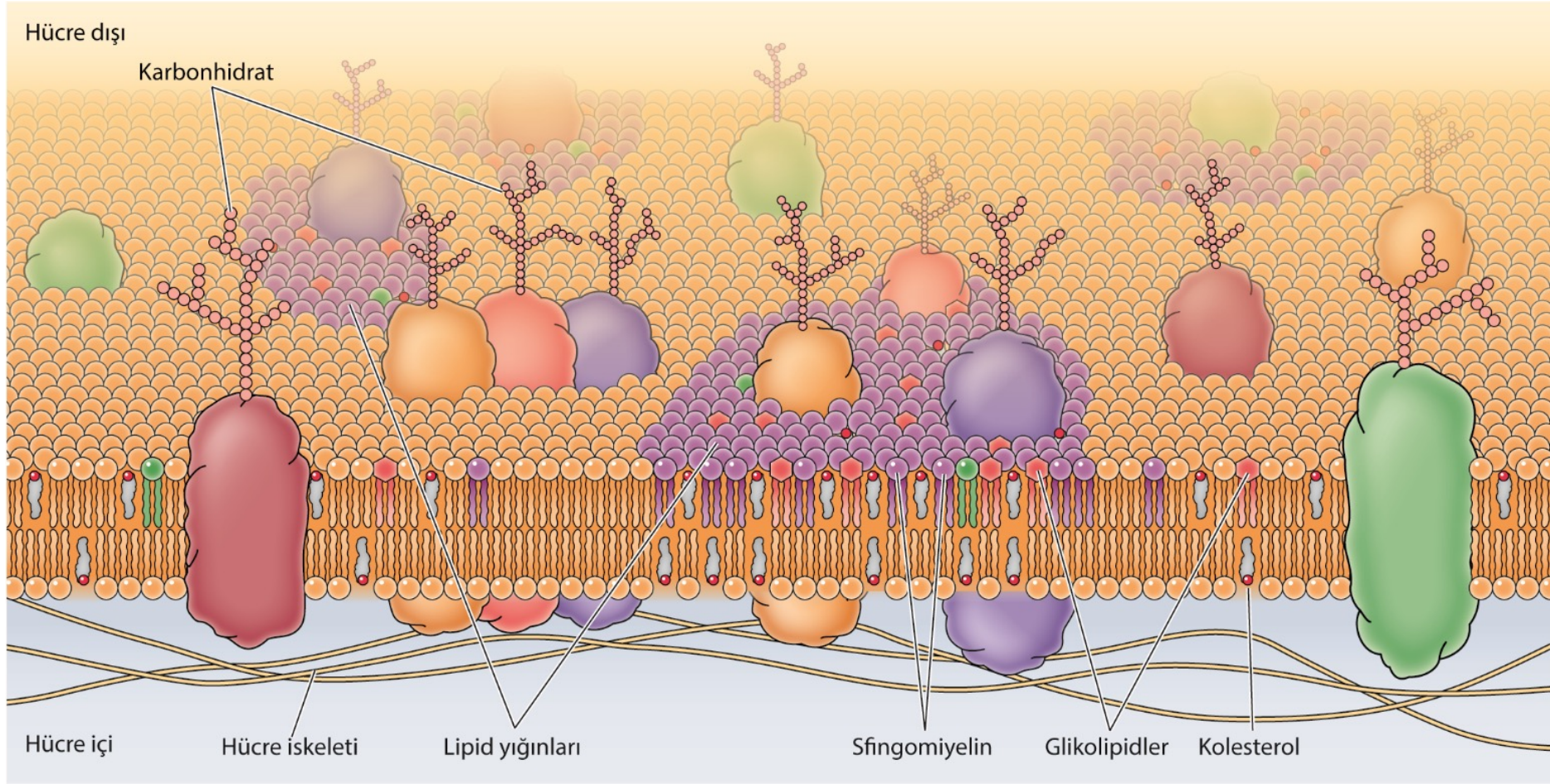
Plazma zarı bölgeleri



Plazma zarı bölgeleri

- Bazı zar proteinlerinin serbestçe difüzyonu, **özelleşmiş lipid bölgelerine veya hücre iskeletine bağlanmaları ile kısıtlanır.**
- Sfingomiyelin, glikolipit ve kolesterol **lipit salları** olarak bilinen kümelenme bölgeleri oluşturur.
- GPI çapalı proteinler ve transmembran proteinler üzerinde bolca bulunur.





Güncellenmiş akıcı mozaik modeli (G.L. Nicolson, 2014.
Biochim Biophys Acta 1838:1451)

Küçük Moleküllerin Taşınması

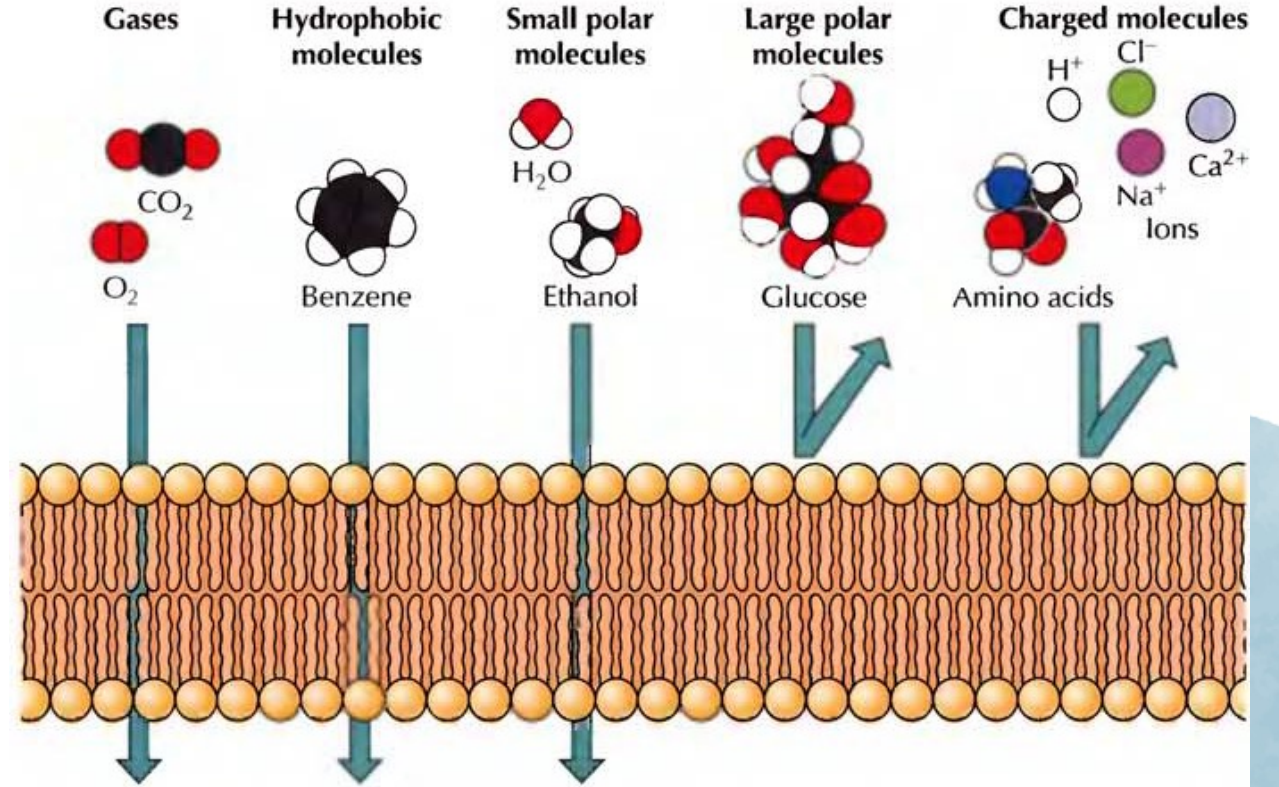
- Hücrenin içeriği, plazma zarının küçük moleküllere seçici geçirgen olması sayesinde korunur.
- Biyolojik moleküllerin çoğu fosfolipit çift tabakasından geçemez, böylece plazma zarı, hücrenin dış ortamı ile sitoplazma arasında moleküllerin serbest değişimini önleyen bir engel oluşturur.
- Geçiş sağlayan özel proteinler (**taşıyıcı proteinler ve kanal proteinleri**), hücrenin sitoplazmasının bileşimini kontrol etmesine olanak sağlayacak şekilde, küçük moleküllerin zardan seçici geçişine aracılık eder.

Pasif Difüzyon

- Moleküllerin plazma zarından geçişlerinde en basit mekanizma **pasif difüzyon**dur.
- Bu süreçte, bir molekül fosfolipid çift tabaka içinde çözünür, bir yandan diğer yana difüze olur ve zarın diğer yanında sulu ortamda çözünür.
- Hiçbir zar proteini işe karışmaz ve geçiş yönü, basit şekilde, molekülün hücrenin içinde ve dışındaki göreceli konsantrasyonu ile belirlenir.
- Moleküllerin net akışı **daima yüksek konsantrasyonda olduğu bölümden düşük konsantrasyonlu olduğu bölüme** doğrudur.
- Pasif difüzyon, fosfolipit çift tabakada çözünebilen her molekülün plazma zarını geçebildiği ve hücrenin içi ile dışı arasında dengelendiği, seçici olamayan bir işlemdir.

Fosfolipid çift tabakanın geçirgenliği

- Gazlar, hidrofobik moleküller ve küçük polar yüksüz moleküller fosfolipid çift tabaka içerisinde difüze olabilirler.
- Büyük polar moleküller ile yüklü moleküller difüze olamazlar.

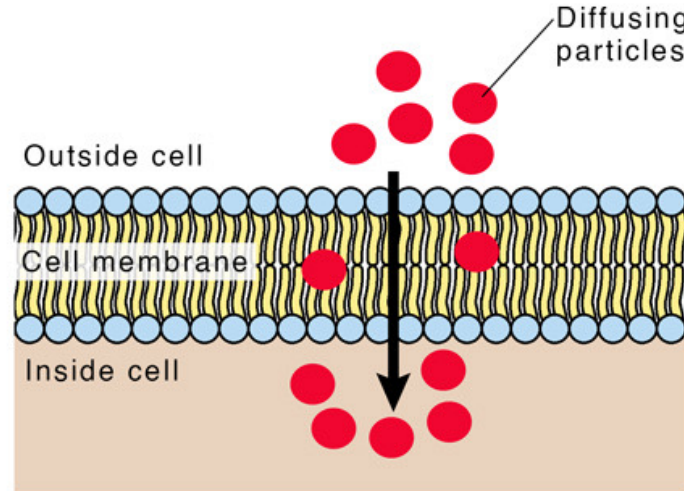


Kolaylaştırılmış Difüzyon ve Taşıyıcı Proteinler

- Pasif difüzyon gibi, moleküllerin, hücre içindeki ve dışındaki göreceli konsantrasyonlarının belirlendiği yönde hareketini kapsar.
- Dışardan **enerji sağlanması gerekmez**, moleküller konsantrasyon gradiyentlerinin veya yüklü moleküller için zardaki elektrik potansiyelinin belirlediği yönde geçerler.
- Ancak, **kolaylaştırılmış difüzyon**, taşınan **moleküllerin fosfolipit çift tabakada çözünmeyişi ile pasif difüzyondan ayrılır**.
- Geçişleri **taşıyıcı proteinler** veya **kanal proteinleri** ile olur.
- Bu sayede kolaylaştırılmış difüzyon, karbohidratlar, amino asitler, nükleotidler ve iyonlar gibi polar ve yüklü moleküllerin plazma zarını geçmesini sağlar.

Simple Diffusion

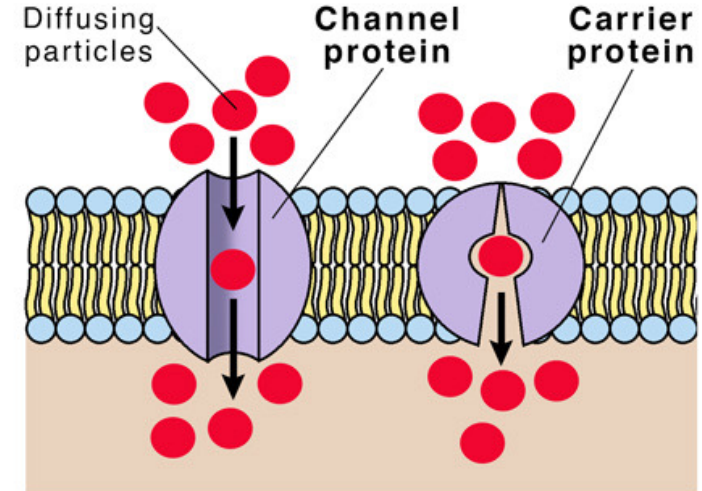
Diffusion without a helper protein



vs

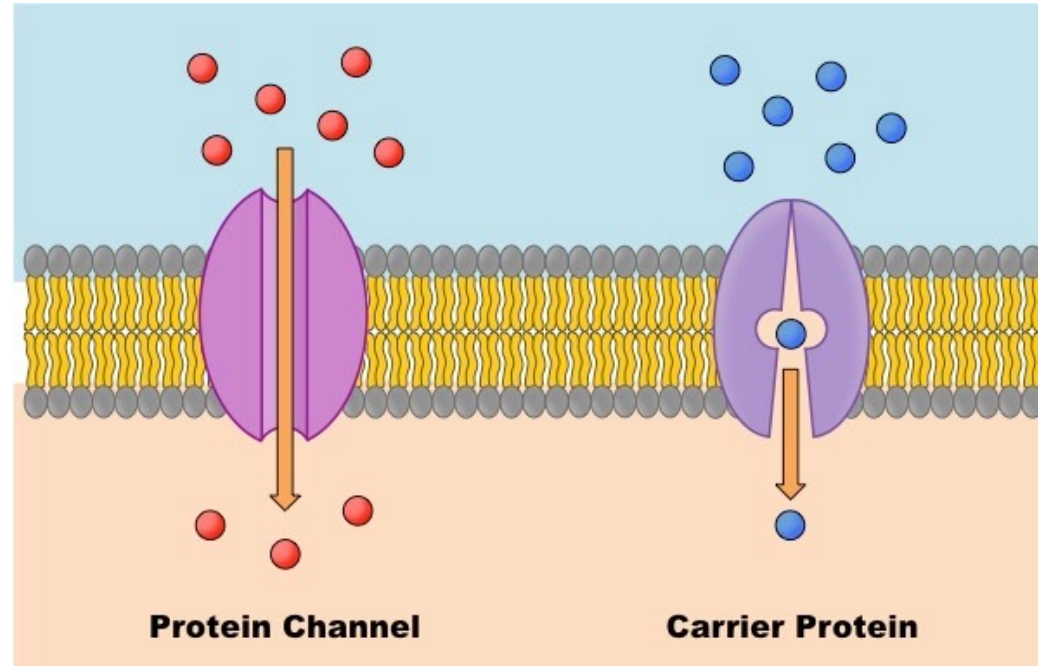
Facilitated Diffusion

Diffusion using a helper protein

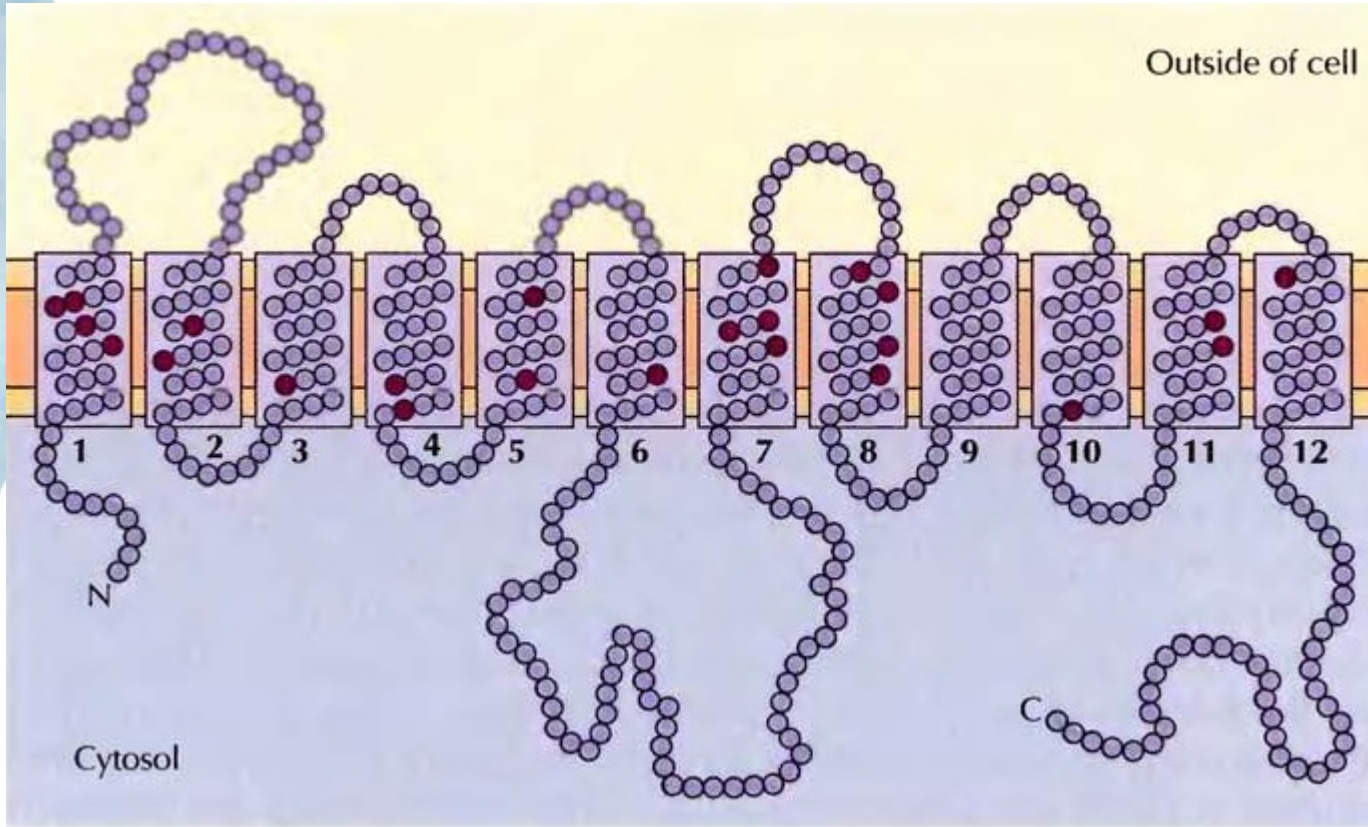


Kolaylaştırılmış Difüzyon

- Genel olarak, kolaylaştırılmış difüzyona aracılık eden iki protein grubu belirlenmiştir.
 - Taşıyıcı proteinler
 - Kanal proteinleri
- **Taşıyıcı proteinler**, taşınacak olan spesifik moleküle zarın bir tarafında bağlanırlar. Daha sonra molekülün zardan geçmesine ve öte yanda serbest kalmasına olanak verecek şekilde bir yapısal değişikliğe uğrarlar.
- Bunun aksine **kanal proteinleri** zarın içinde, uygun büyüklük ve yükteki tüm moleküllerin serbestçe difüze olmasına olanak veren geçitler oluştururlar.



- Taşıyıcı proteinler birçok hücrenin plazma zarlarından; şekerlerin, amino asitlerin ve nükleozitlerin kolaylaştırılmış difüzyonundan sorumludurlar.
- Metabolik enerjinin başlıca kaynağını oluşturan glukozun alınımı, plazma zarının en önemli taşıma işlevlerinden biridir ve glukoz taşıyıcısı, iyi tanımlanmış bir **taşıyıcı protein örneğidir**.

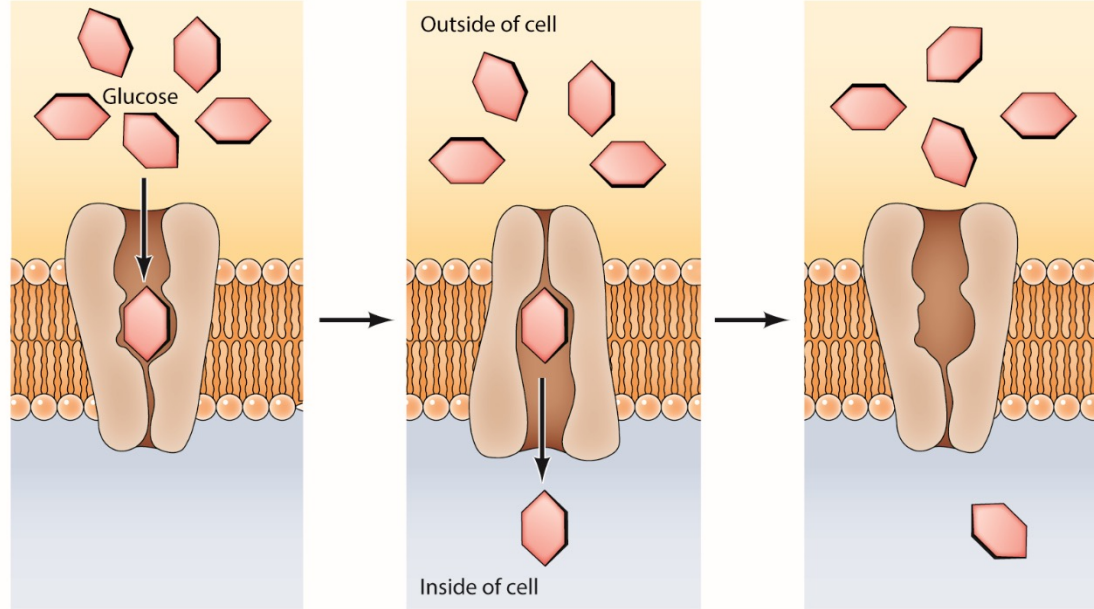


• Glukoz taşıyıcısının yapısı

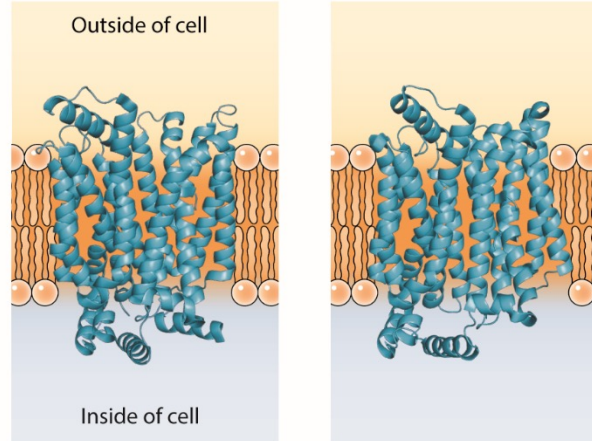
Glukoz taşıyıcısı 12 transmembran alfa sarmala sahiptir. Fosfolipid çift tabakası içinde yer alan polar amino asitler koyu mor yuvarlarla belirtilmiştir.

Glukozun kolaylaştırılmış difüzyonu

(A)



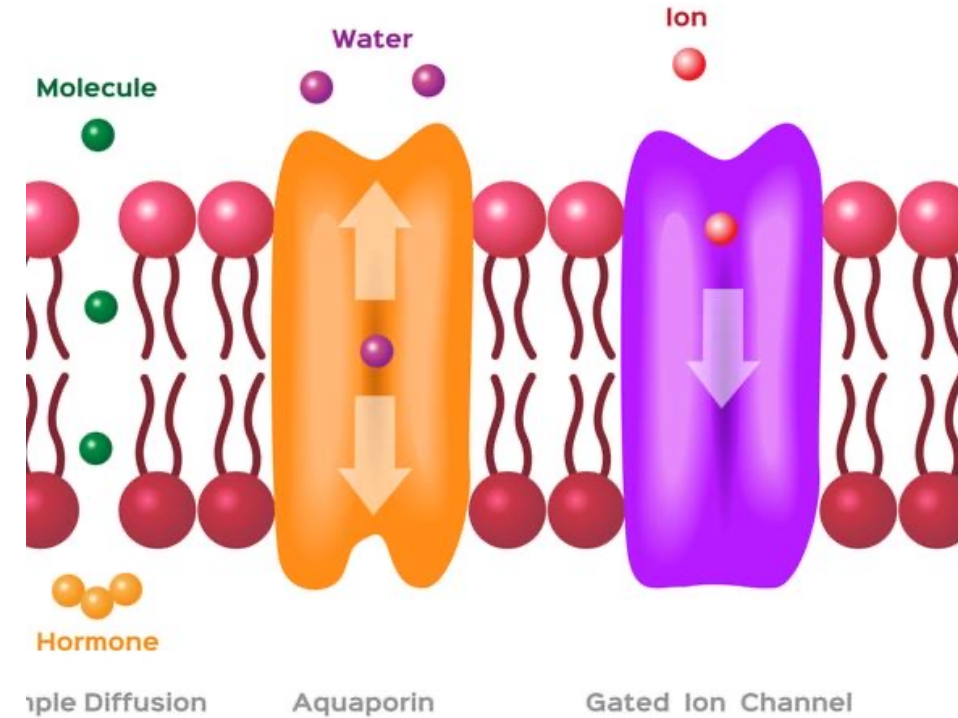
(B)



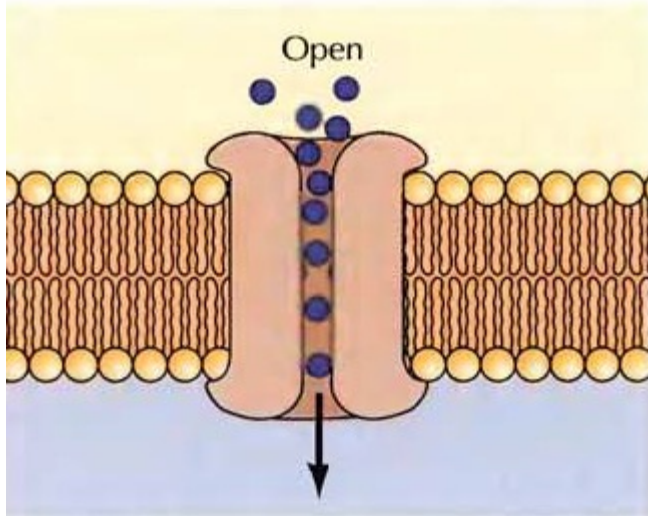
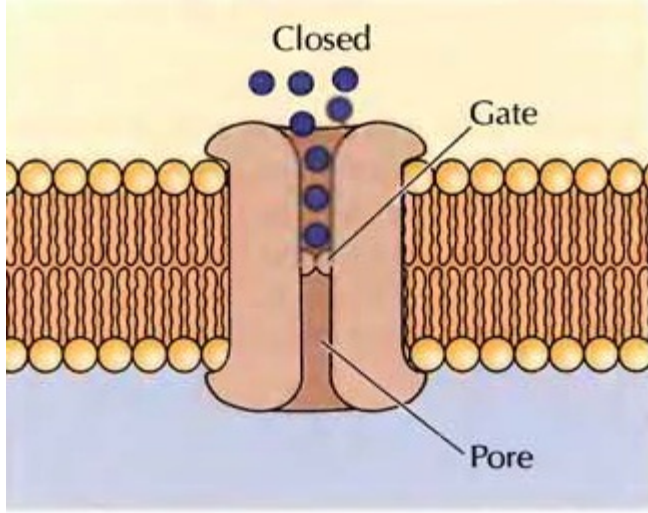
- 1. konformasyonda, glukoz bağlanma bölgesi hücre dışına bakar.
- Glukozun dış kısma bağlanması **taşıyıcı üzerinde konformasyonel değişikliğe** sebep olur.
- Glukoz bağlanma bölgesi hücre içersine yönelir.
- Glukoz sitozole bırakılır ve **taşıyıcı ilk konformasyona döner.**

Kanal Proteinleri

- Taşıyıcı proteinlerin aksine kanal proteinleri, uygun büyüklük ve yükteki küçük moleküllerin fosfolipit çift tabakadan serbestçe geçebilmelerine olanak veren açık delikler oluştururlar.
- Bir çok hücrenin plazma zarları **su kanal proteinleri (aquaporin)** de içerirler ki su molekülleri zarı, bu kanallar aracılığıyla, fosfolipid çift tabakadan difüzyonla geçişlerinden daha çabuk geçebilirler.
- En iyi tanımlanmış kanal proteinleri, **iyonların plazma zarından geçişlerine aracılık eden iyon kanallarıdır.**
- İyon kanalları seçilen iyonların plazma zarından hızlı geçişini organize eder. Özellikle, elektrik uyarılarının iletiminden sorumlu olan kas ve sinir hücrelerinde iyi tanımlanmışlardır.

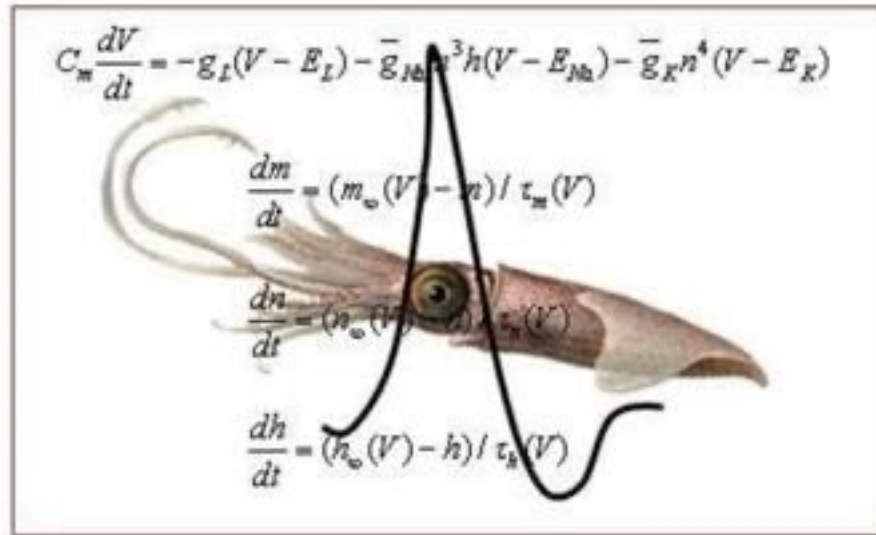


İyon Kanalları



- İyon kanallarının **3 özelliği** işlevlerin temelini oluşturur.
- Birinci, iyon kanallarından geçiş **son derece hızlıdır**.
- İkinci olarak, kanalların içindeki dar geçit sadece uygun büyüklük ve yükteki iyonların geçişi ile sınırlı olduğundan, kanallar **yüksek düzeyde seçicidir**. Bu nedenle, Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , ve Cl^- 'un zardan geçmelerini özel kanal proteinleri sağlar.
- Üçüncü olarak, iyon kanalları **sürekli açık değildir**. İyon kanallarının açılması, özel sinyallere yanıt olarak kısa süreli açılan "**kapılar**" tarafından düzenlenir.
- Bazı kanallar (**ligand-kapılı kanallar**) sinirsel ileticilerin (nörotransmitter) ya da başka uyarıcı moleküllerin bağlanmasına yanıt olarak; diğerleri (**voltaj-kapılı kanallar**) ise, plazma zarındaki elektrik potansiyeli değişimlerine yanıt olarak açılırlar.

- İyon kanallarının, elektriksel uyarların iletimindeki önemli rolleri, Alan Hodgkin ve Andrew Huxley'in 1952'de yayınladıkları bir dizi deneyle aydınlatılmıştır.
- Mürekkep balığının dev nöronlarını dev sinir hücrelerini model olarak kullandılar.
- Dev nöronların akson çapının 1 mm olması, elektrot yerleştirerek sinir uyarılarının iletilmesi sırasında zar potansiyeli değişimlerinin ölçülmesine olanak verir.
- Hodgkin ve Huxley bu yaklaşımla, **zardaki bu potansiyel değişimlerinin, plazma zarındaki Na⁺ ve K⁺ kanallarının denetimli biçimde açılıp kapanmalarının sonucu** olduğunu gösterdi.



İyon Kanalları

- İyonların zardaki kanallardan akışı, plazma zarının iki yanında iyon gradiyentinin oluşmasına bağlıdır.
- Sinir ve kas dahil tüm hücreler, iyonları plazma zarından aktif olarak taşımak için ATP'nin hidrolizinden elde edilen enerjiyi **kullanan iyon pompalarına** sahiptirler.
- Sonuç olarak sitoplazmanın iyon konsantrasyonu hücre dışı sıvılarınkinden oldukça farklıdır.
- Örneğin, K^+ hücre içine pompalanırken Na^+ aktif olarak hücre dışına pompalanır.
 - Hücre dışı Na^+ konsantrasyonu, K^+ 'a göre 10 kat daha büyük

Table 15.1 Intracellular and Extracellular Ion Concentrations

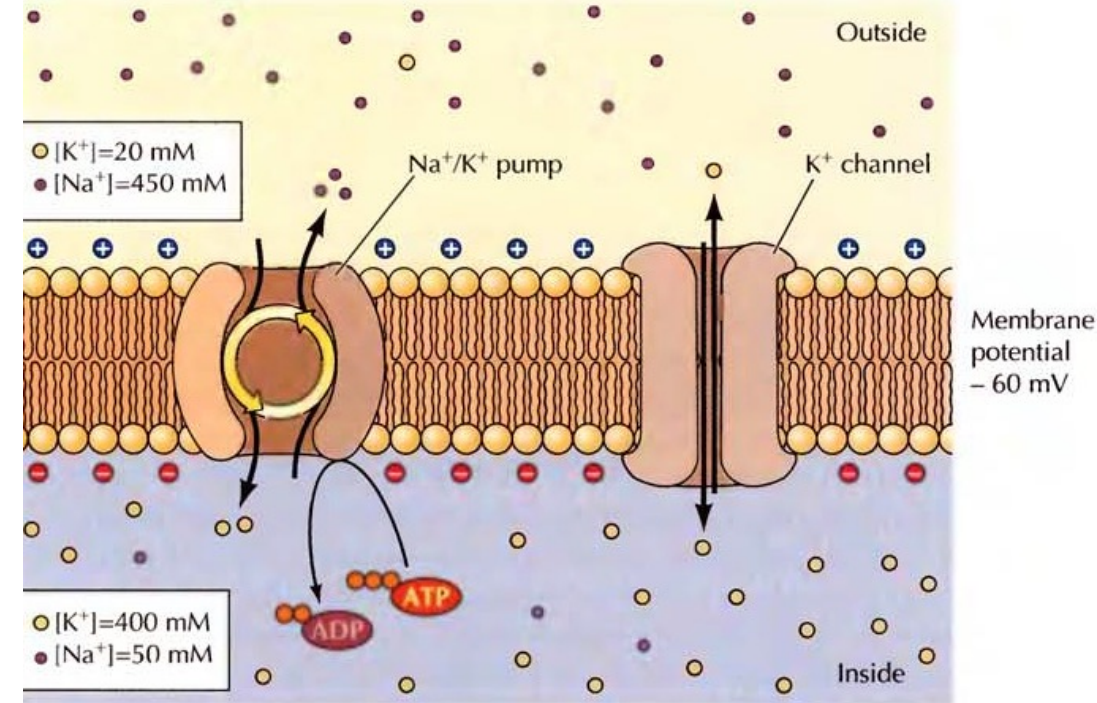
Ion	Concentration (mM)	
	Intracellular	Extracellular
Squid axon		
K^+	400	20
Na^+	50	450
Cl^-	40–150	560
Ca^{2+}	0.0001	10
Mammalian cell		
K^+	140	5
Na^+	5–15	145
Cl^-	4	110
Ca^{2+}	0.0001	2.5–5

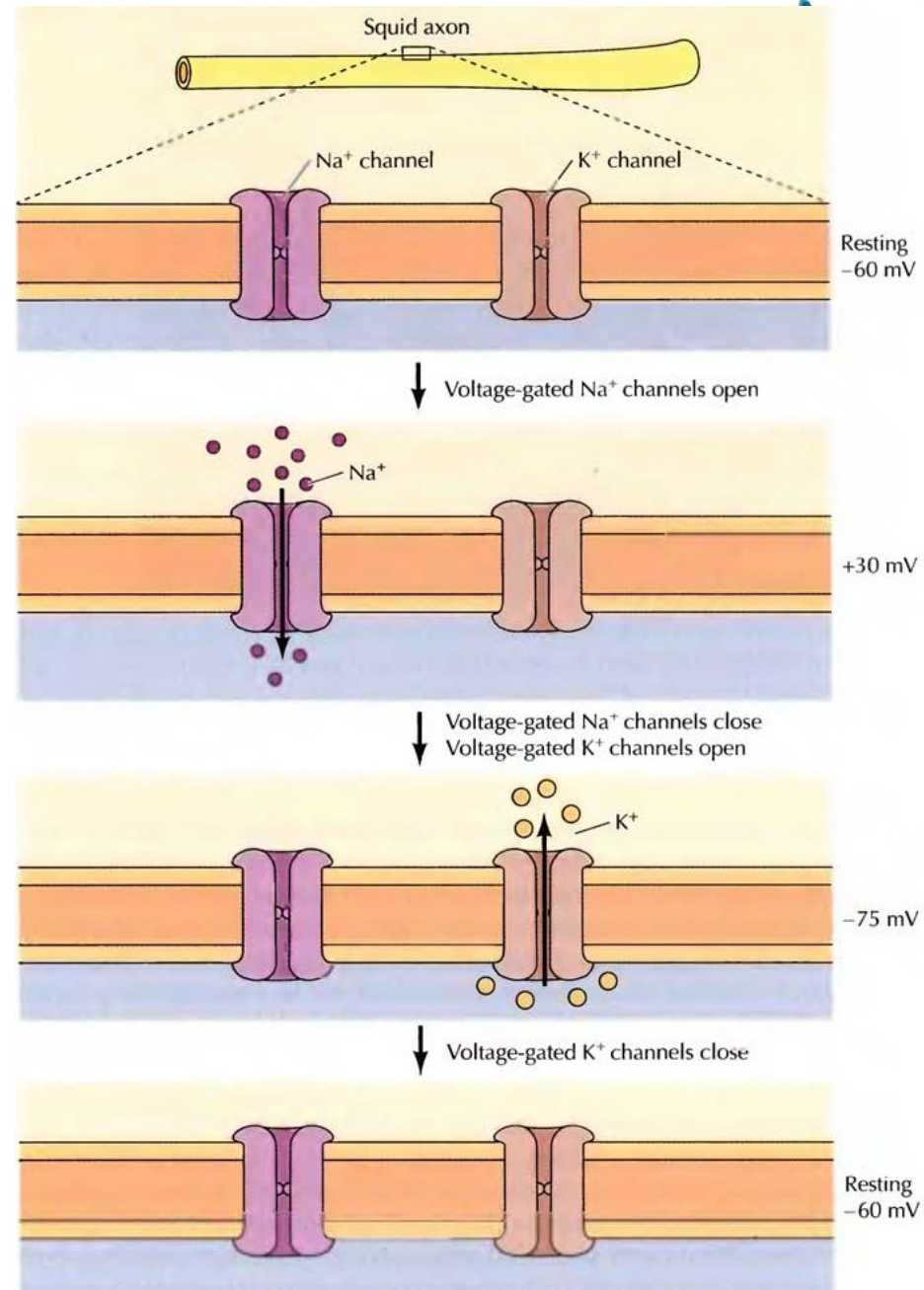
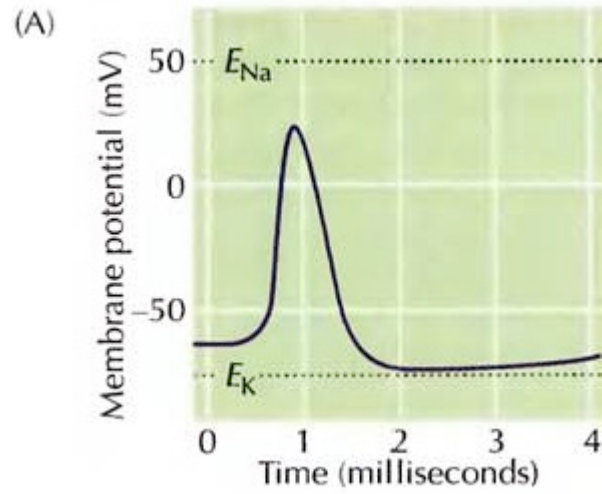
İyon Kanalları

- Dinlenme halindeki bir mürekkep balığı aksonunda, hücre dışına göre negatif olmak üzere, plazma zarının iki yanında yaklaşık 60mV değerinde bir elektrik potansiyeli vardır. Bu elektrik potansiyeli hem iyon pompalarından hem de dinlenme halindeki hücrenin plazma zarında açık bulunan kanallardan iyon geçişinden kaynaklanır.
- Mürekkep balığının **dinlenme halindeki bir aksonunun plazma zarı açık K^+ kanallarına sahiptir ve bu nedenle Na^+ ya da diğer iyonlardan **daha fazla K^+ geçirir****. Sonuçta, dinlenme halindeki zar potansiyeline en büyük katkısı K^+ geçişi sağlar.
- Örneğin, mürekkep balığı aksonunun içinde hücre dışı sıvıya kıyasla 20 kat fazla K^+ 'u hücre dışına çıkmaya sevk eder. Ancak, K^+ pozitif yüklü olduğundan, K^+ 'un hücreden çıkması, hücrenin içi negatif yüklü olacak şekilde, zarda bir elektrik potansiyeli oluşturur. Bu zar potansiyeli K^+ 'un hücre dışına süregelen akışına karşı çıkar ve sistem, K^+ konsantrasyon gradiyentinin zar potansiyeli ile dengelendiği bir denge durumuna ulaşır.

Dev mürekkep balığı aksonunda iyon gradienti ve dinlenme zar potansiyeli

- Sinirsel uyarının iletiminde işlev iyonlar olduklarından sadece Na^+ ve K^+ 'un konsantrasyonları gösterilmiştir.
- K^+ hücre içine pompalanırken, Na^+ hücre dışına pompalanır. Böylece, **aksonda Na^+ konsantrasyonu hücre dışında** içindekine göre daha **fazlayken**, **K^+ konsantrasyonu içerde** dışarıdakinden fazladır.
- Dinlenme halindeki zar, açık K^+ kanalları içerdiği için, K^+ 'a diğer iyonlardan ve Na^+ 'dan daha geçirgendir. Bu nedenle, -60 mV'luk dinlenme halindeki zar potansiyeline en büyük katkısı K^+ akışı yapar ve bu nedenle K^+ 'un denge potansiyeline yakındır.





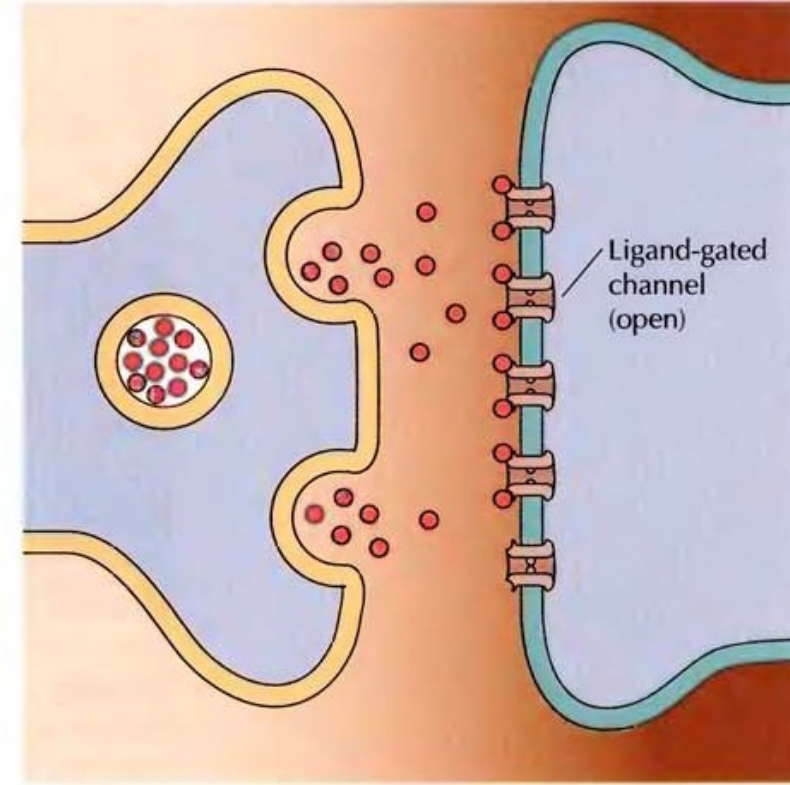
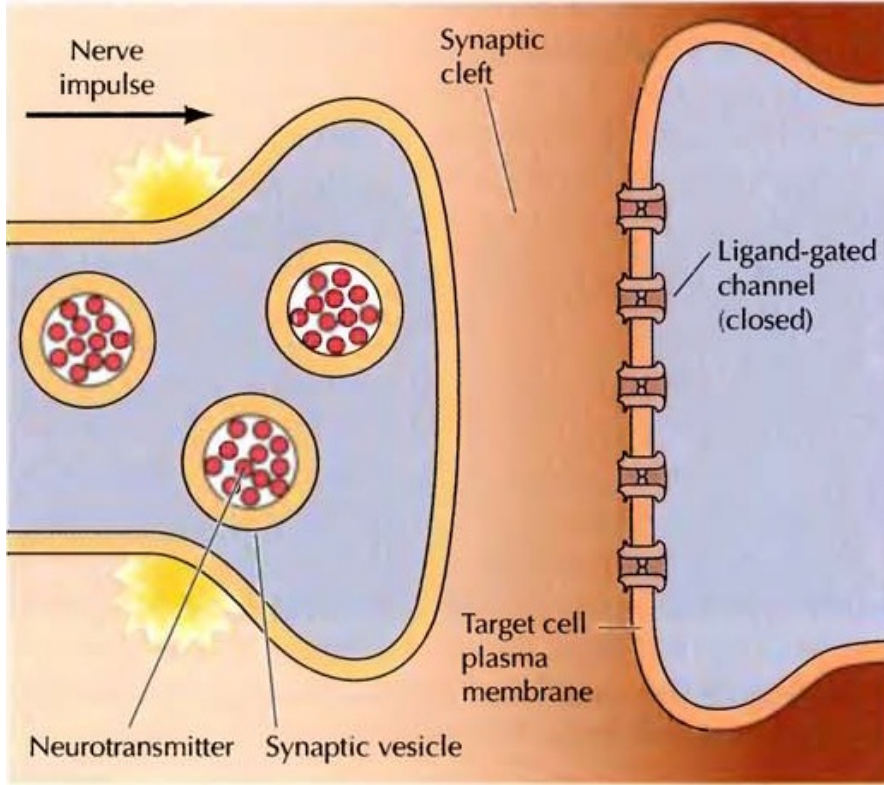
İyon Kanalları

- Sinir uyarıları akson boyunca ilerledikçe, zar depolarize olur.
- Zar potansiyeli -60 mV 'dan yaklaşık $+30\text{ mV}$ 'a değişir. Bundan sonra negatif olur ve dinlenme değerine geri döner.
- Bu değişimlerinin nedeni, voltaj-kapılı Na^+ ve K^+ kanallarının hızla, sıralı açılıp kapanmalarıdır.
- Başlangıçtaki göreceli değişiklikler (-60 dan -40 mV 'a) Na^+ kanallarının hızlı, ancak kısa süreli açılmalarına yol açar.
- Bu, Na^+ 'un gerek konsantrasyon gradienti gerekse zar potansiyeli tarafından desteklenerek hücre içine almasına olanak verir.
- Na^+ 'un ani girişi zar potansiyelinde büyük değişikliğe neden olur ve Na^+ 'un yaklaşık $+50\text{ mV}$ 'luk denge potansiyeline yaklaşarak, $+30\text{ mV}$ 'a yakın bir değere yükselir.

- Bu anda Na^+ kanalları inaktifleşir ve voltaj-kapılı kanalları açılarak, zarın K^+ geçirgenliği önemli düzeyde artar.
- Daha sonra K^+ , hem zar potansiyeli hem de K^+ konsantrasyon gradiyentinin etkisiyle süratle hücre dışına akar ve böylece, zar potansiyelinde -75 mV 'a kadar hızlı bir düşüşe neden olur.
- Zar potansiyelindeki bu değişim voltaj kapılı K^+ kanallarını inaktive eder ve zar potansiyeli, uyarılmamış hücrelerde açık kalan kanallardan K^+ ve diğer iyonların akışıyla belirlenen, dinlenme halindeki -60 mV düzeyine geri döner.

İyon Kanalları

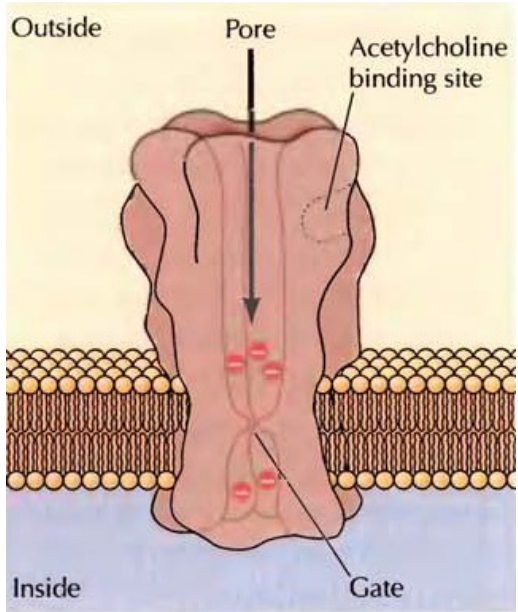
- Plazma zarında bitişik bölgelerin depolarizasyonu, aksiyon potansiyellerinin sinir hücresi boyunca aşağı doğru hareket etmesini sağlar.
- Nöronların çoğunda aksiyon potansiyelinin nöron ucuna ulaşması, sinaps bölgesinde hücreler arasında sinyal taşıyan sinirsel ileticilerin (nörotransmitter) salınmasını uyarır.
- **Presinaptik hücrelerden salgılanan nörotransmitterler postsinaptik hücrelerin zarlarındaki reseptörlere bağlanarak, ligand-kapılı iyon kanallarının açılmasını sağlar.**



Bir sinapsta nörotransmitter (sinir iletici) salınımıyla sinyal iletimi

Bir sinir uyarımının nöronun ucuna ulaşması, sinaptik veziküllerin plazma zarıyla kaynaşmasını ve nörotransmitterinin presinaptik hücreden sinaptik aralığa serbestleşmesini uyarır. Sinyal iletici, hedef hücrenin plazma zarındaki reseptörlere ve açık ligand-kapılı iyon kanallarına bağlanır

- Örneğin, insan motor nöronlarının aksonları bir metreden daha uzun olabilir. En iyi tanımlanmış kanallardan biri kas hücrelerinin nikotinik asetilkolin reseptörleridir. Nöronların çoğunda aksiyon potansiyellerinin nöron ucuna ulaşması, sinaps bölgelerinde hücreler arasında sinyal taşıyan, asetil kolin gibi sinirsel ileticilerin salınmasını uyarır.
- Asetilkolinin bağlanması Na^+ un süratle içeri akmasına olanak verir, kas hücresinin zarı depolarize olur ve bir aksiyon potansiyeli tetiklenir. Aksiyon potansiyeli, voltaj-kapılı Ca^{2+} kanallarının açılmasına ve kasılmayı uyararak hücre içi Ca^{2+} artılmasına neden olur.



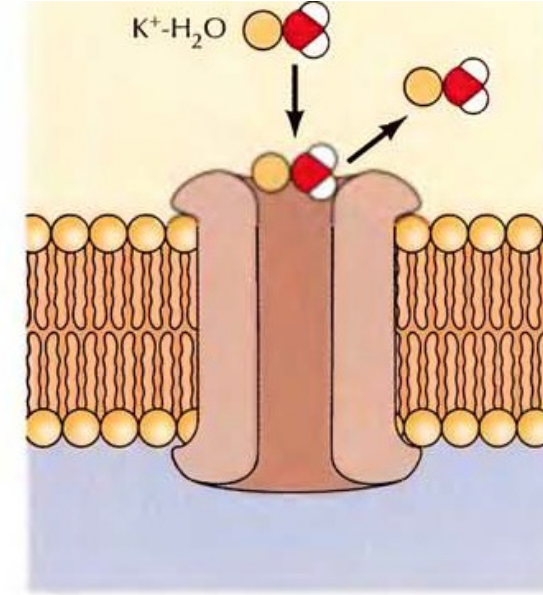
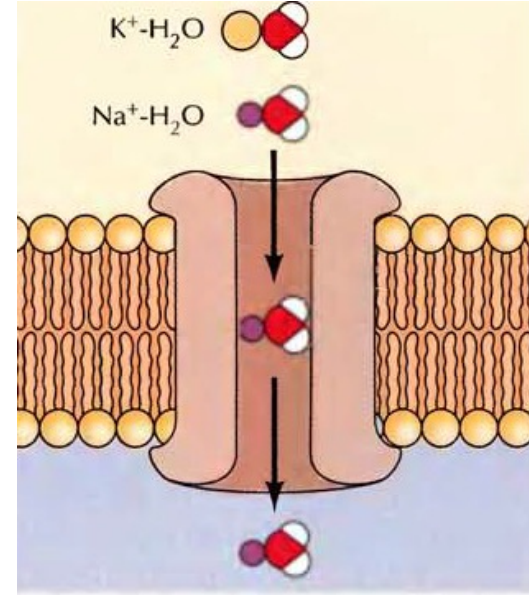
Reseptörlerin hücre dışına bakan kısmındaki bir bölgeye asetilkolinin bağlanması, kanal geçişini açan allosterik değişiklikleri uyarır. Kanal, negatif yüklü iyonların geçişini engelleyen negatif yüklü amino asitlerle kaplıdır.

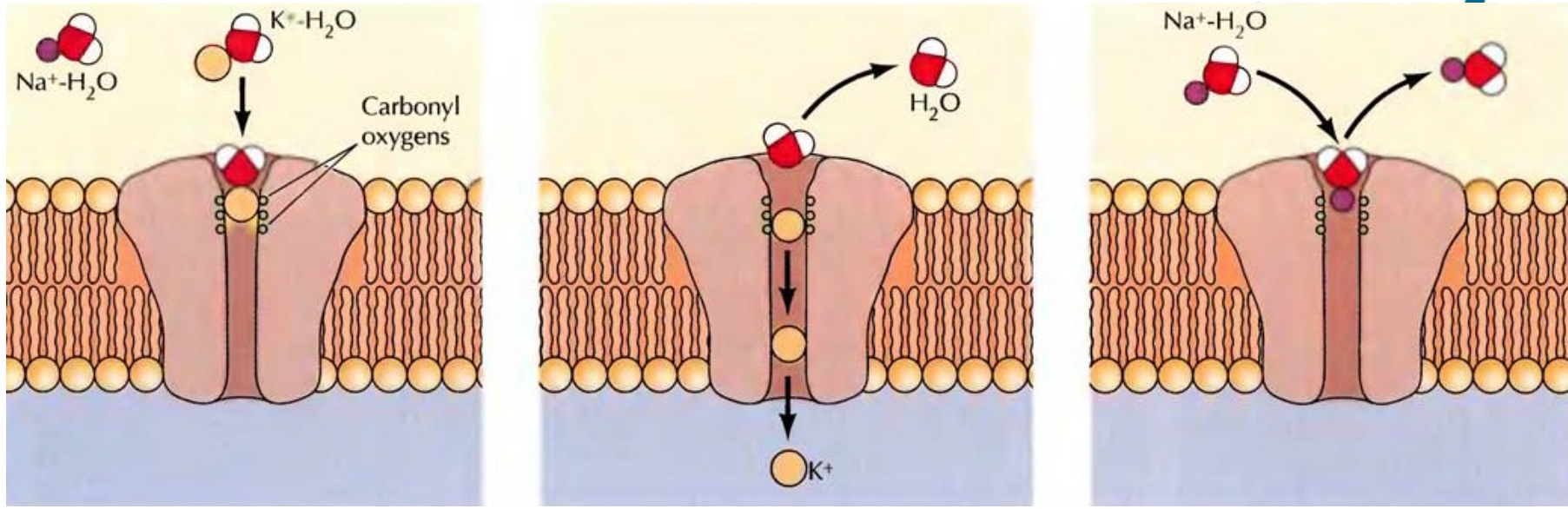
A Chemical Synapse

© Oxford University Press

Play

- Voltaj-kapılı Na^+ ve K^+ kanalları çok daha gelişmiş düzeyde bir seçicilik sergilerler.
- Na^+ kanalları, Na^+ için K^+ 'a göre 10 kattan daha fazla geçirgen iken, K^+ kanalları K^+ için Na^+ 'a göre bin kattan daha fazla geçirgendir.
- **Na^+ kanallarının seçiciliği, büyüklük filtresi görevi yapan dar geçit dayanağıyla** kısmen açıklanabilir.
- Na^+ 'un iyon çapı (0,95 Å) K^+ 'un kinden (1,33 Å) küçüktür ve Na^+ kanalı geçişinin K^+ kanalı geçişinin K^+ 'un veya daha büyük iyonların geçişini engelleyecek kadar dar olduğu düşünülmektedir.

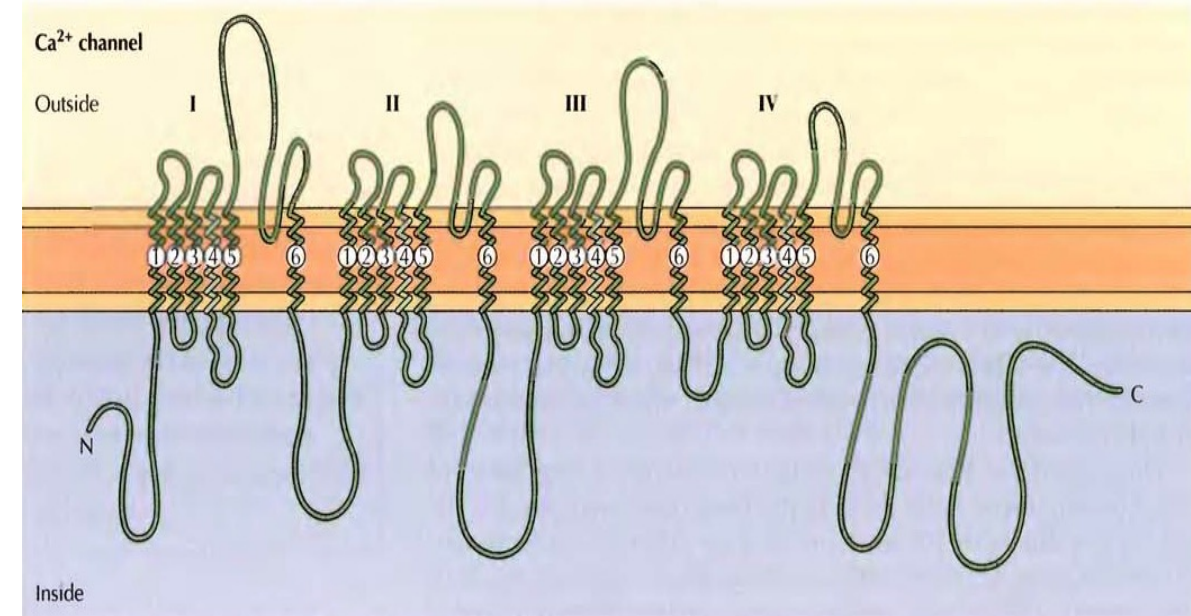
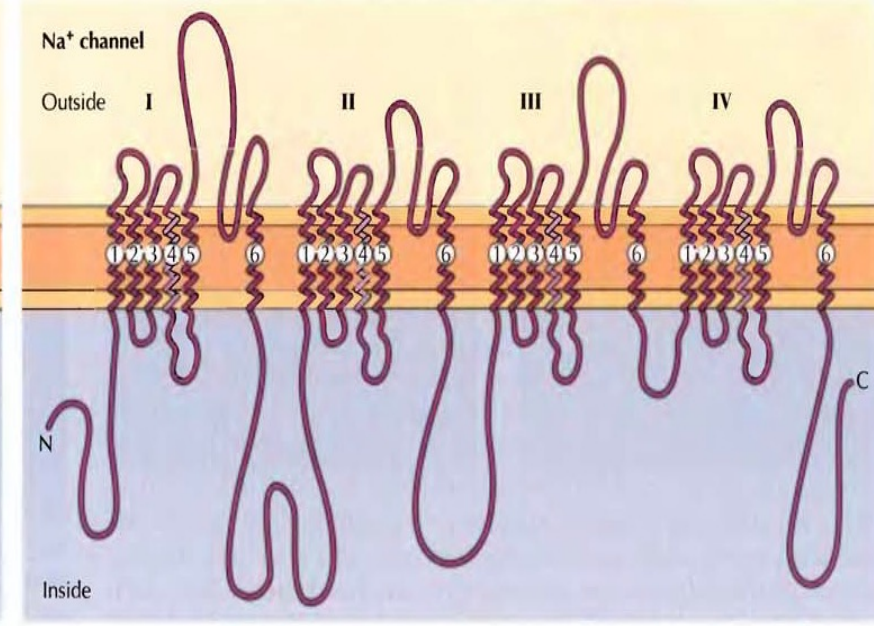
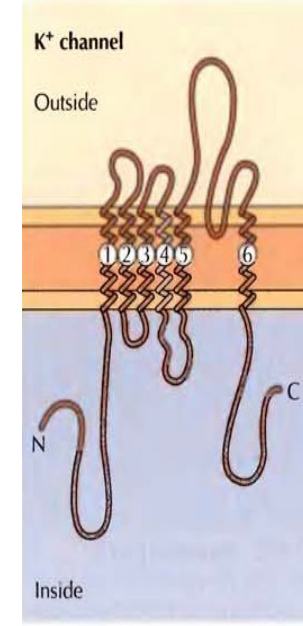




K⁺ kanallarının seçiciliği

K⁺ kanalı karbonil oksijeni ile kaplı, dar bir seçici filtre içerir. Geçit ancak, K⁺ ile karbonil oksijeni arasındaki etkileşimler sonucu bağlı **tüm su molekülleri uzaklaştırılmış olan susuz K⁺'un geçmesine olanak verecek kadar geniştir.** Na⁺, seçici filtredeki karbonil oksijenleri ile etkileşemeyecek kadar küçüktür, bu nedenle, kanal geçidinden geçemeyecek kadar büyük bir komplekste, su moleküllerine bağlı olarak kalır.

- Voltaj-kapılı Na^+ , K^+ , ve Ca^{2+} kanallarının hepsi, büyük bir ilişkili proteinler ailesinin üyesidir. *C. elegans*'ın genom dizilimi, olasılıkla hücre sinyal iletiminde farklı roller oynaması gereken iyon kanallarını kodlayan 200 civarında geni ortaya çıkardı.
- K^+ kanalları, her biri iki ya da altı transmembran alfa sarmala sahip 4 alt birimden oluşmuşlardır. Na^+ ve Ca^{2+} kanalları tek bir polipeptid zincirinden oluşmuşlardır, ancak her polipeptid zinciri, K^+ kanal alt birimlerine benzeyen 4 tekrar bölgesi içerir.
- Transmembran alfa sarmallardan, çok sayıda pozitif yüklü amino asit içeren bir tanesi voltaj-kapı işlevini görür. Zarın depolarizasyonu pozitif yüklerin hücrenin dışına doğru dönmesine neden olur, transmembran bölgenin konumu değişir ve kanal açılır.



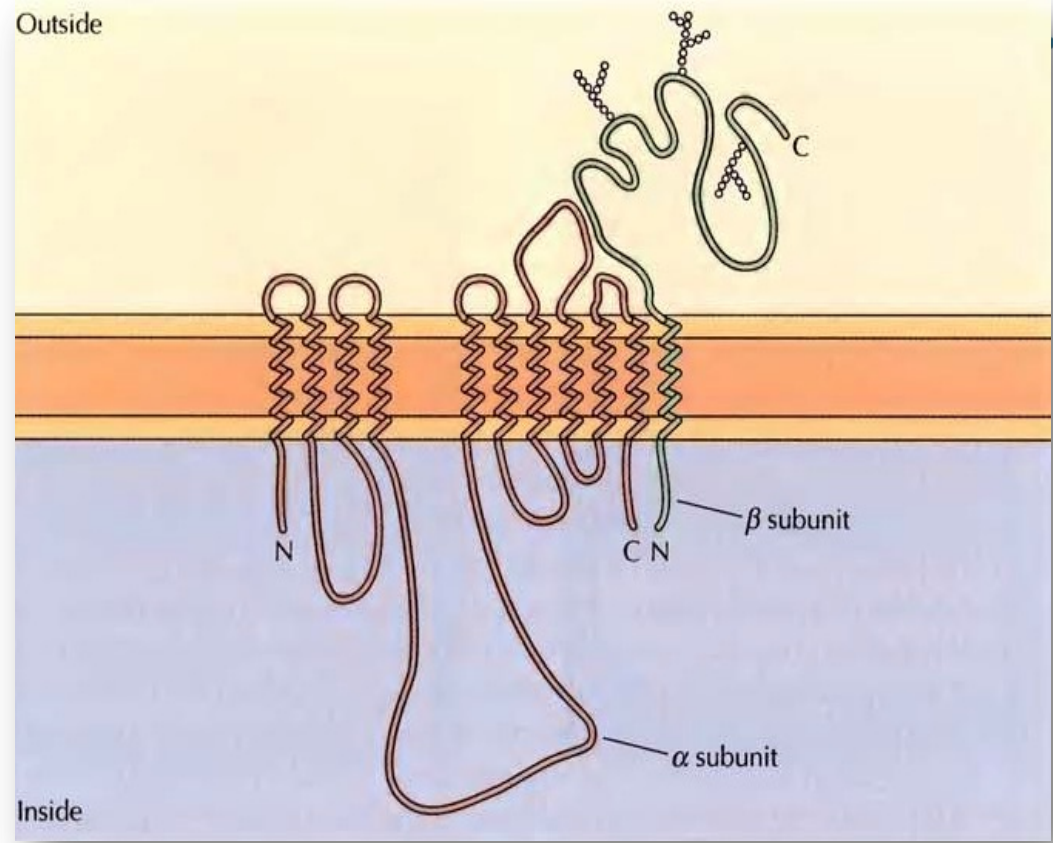
ATP Hidroliziyle Desteklenen Aktif Taşıma

- Moleküllerin kolaylaştırılmış difüzyonla, taşıyıcı proteinler veya kanal proteinleri üzerinden net akışı daima, zarın iki yanındaki elektrokimyasal gradientin belirlediği, enerjetik olarak avantajlı yöndedir.
- Ancak, bir çok durumda hücrenin, molekülleri konsantrasyon gradientine karşı taşıması gerekir.
- Aktif taşımada, eşlenen diğer bir reaksiyondan (ATP hidrolizi gibi) elde edilen enerji, moleküllerin enerjetik olarak tercih edilmeyen yönde yukarı doğru taşınması amacıyla kullanılır.
- Moleküllerin taşınması için enerji gereklidir. Plazma zarının iki yanında iyon gradiyentlerinin sürekliliğinden sorumlu olan iyon pompaları, ATP hidroliziyle çalışan aktif taşımanın önemli örneklerini oluşturur.
- İyon pompalarına [sodyum – potasyum \(Na-K\)](#) pompasını örnek olarak verebiliriz.

Na⁺-K⁺ Pompası

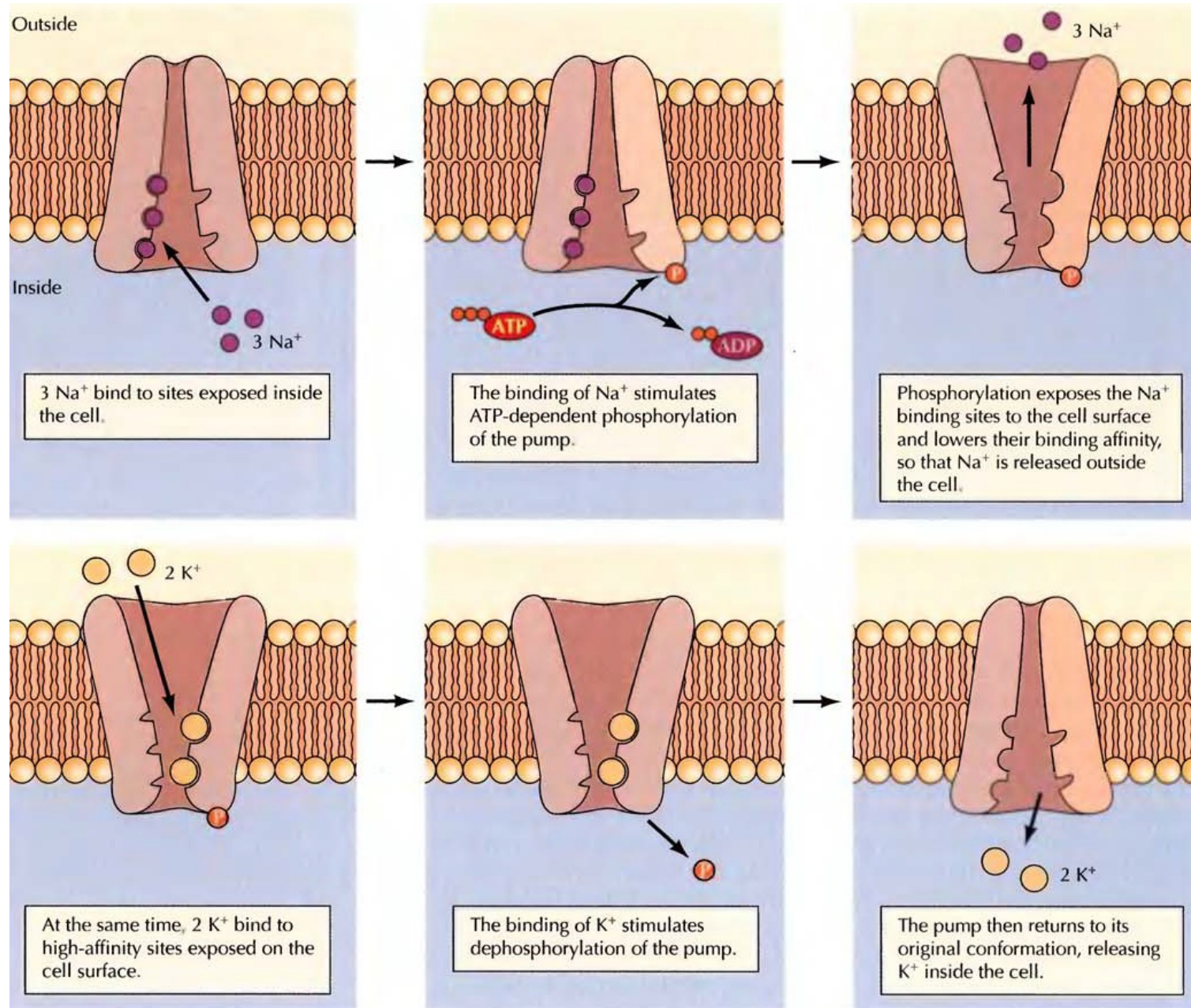
- Sodyum – Potasyum (Na-K) pompasının hayvan hücrelerinde 3 önemli görevi vardır.
 1. Sinir ve kasta elektrik sinyallerinin iletimi
 2. Osmotik dengenin korunması
 3. Hücre hacminin korunması

Na⁺-K⁺ pompasının yapısı



Na-K pompası, 10 transmembran bölüm içeren alfa alt birimi ile tek bir transmembran beta alt biriminden oluşan bir heterodimerdir. Beta alt birimi yüksek oranda glikozillenmiştir.

Na⁺-K⁺ pompası çalışma modeli

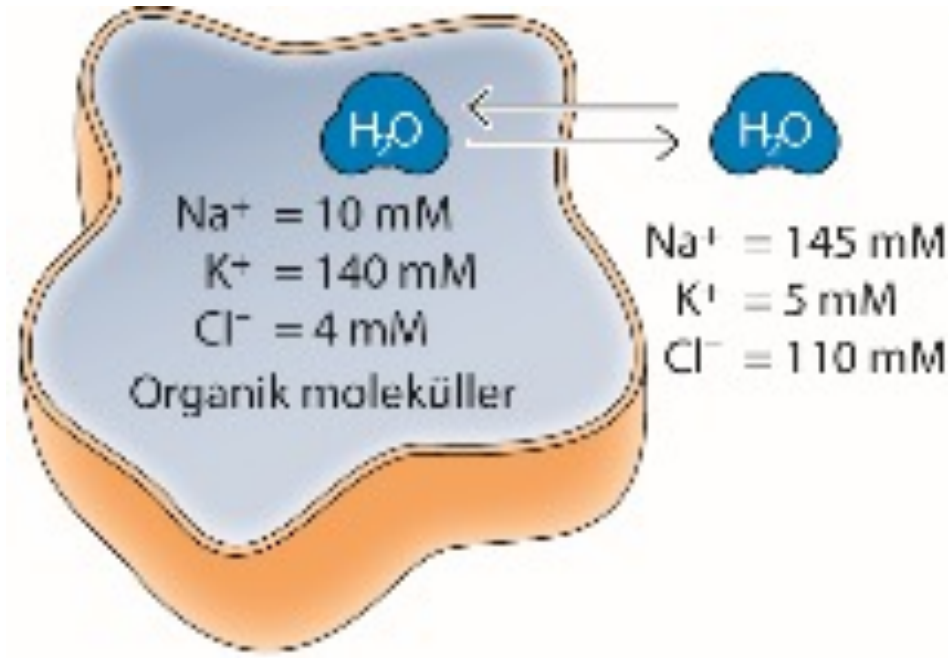


Na⁺-K⁺ pompası çalışma modeli

The Na⁺-K⁺ Pump

© Oxford University Press





Tipik memeli hücresinde plazma zarının iki yanındaki iyon gradiyenti: Na^+ ve Cl^- konsantrasyonları hücre dışında içindekinden fazla iken, K^+ içerde dışarıdakinden yüksektir. Na^+ ve Cl^- 'un hücre içindeki düşük konsantrasyonu organik moleküllerin yüksek konsantrasyonunu dengeler, ozmotik basıncı eşitleyerek suyun **içeri doğru net akışını engeller**.

ATP Hidroliziyle Desteklenen Aktif Taşıma

Kalsiyum Pompası

Kalsiyum pompası ile kalsiyum hücre içinden dışa taşınır. Bu yüzden hücre içi kalsiyum konsantrasyonu çok düşüktür. Kalsiyumun hücre içindeki artışı hücre sinyal iletiminde önemli rol oynar.

Ca²⁺ pompası Ca²⁺'u hücre dışına taşır, bu nedenle hücre içi Ca²⁺ konsantrasyonu oldukça düşüktür: 1 mM civarındaki hücre dışı konsantrasyonuna karşın, yaklaşık 0,1 mM Ca²⁺'un hücre içindeki bu **düşük konsantrasyonu** hücreyi, hücre içi Ca²⁺ düzeyindeki **çok küçük artışlara duyarlı** kılar.

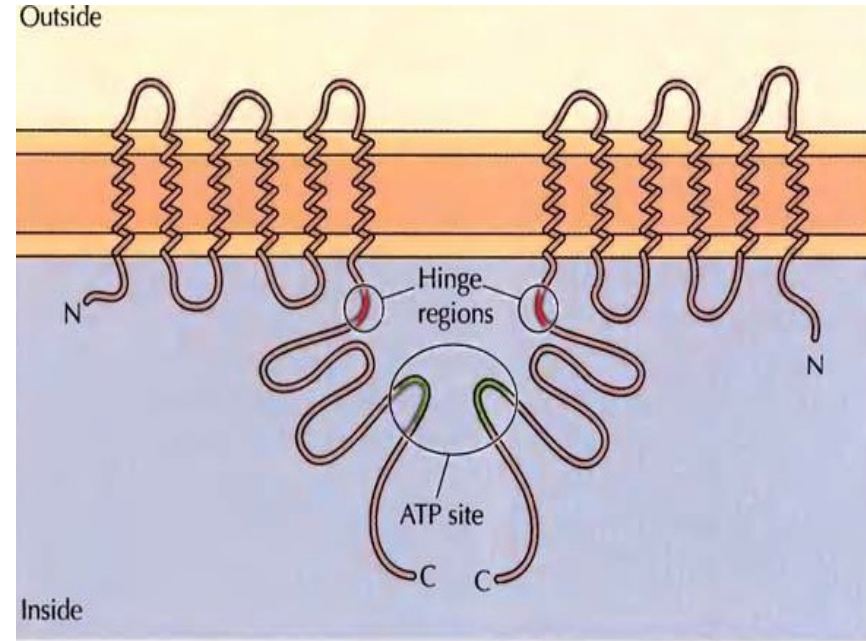
ATP Hidroliziyle Desteklenen Aktif Taşıma

- Bakteri, maya ve bitki hücrelerinin plazma zarlarındaki benzer iyon pompaları H^+ 'un hücre dışına aktif taşınmasından sorumludur.
- Ayrıca, mide içini kapsayan hücrelerden de H^+ aktif olarak dışarı pompalanır ki bu, gastrit sıvının asiditesinin nedenidir.
- Bir H^+ pompa tipi örneği de kloroplast ve mitokondrilerdeki ATP sentaz'lardır.
- Bu pompalar iyonların elektrokimyasal gradient yönünde ATP sentezini desteklemek için kullanılan, tek yönde çalışan pompalardır.

- Zar taşıyıcıların en büyük ailesini, yüksek oranda korunmuş ATP-bağlama bölgeleri ya da **ATP-bağlama kasetleri** ile nitelendirildikleri için **ABC taşıyıcılar** adı verilen bir grup oluşturur.

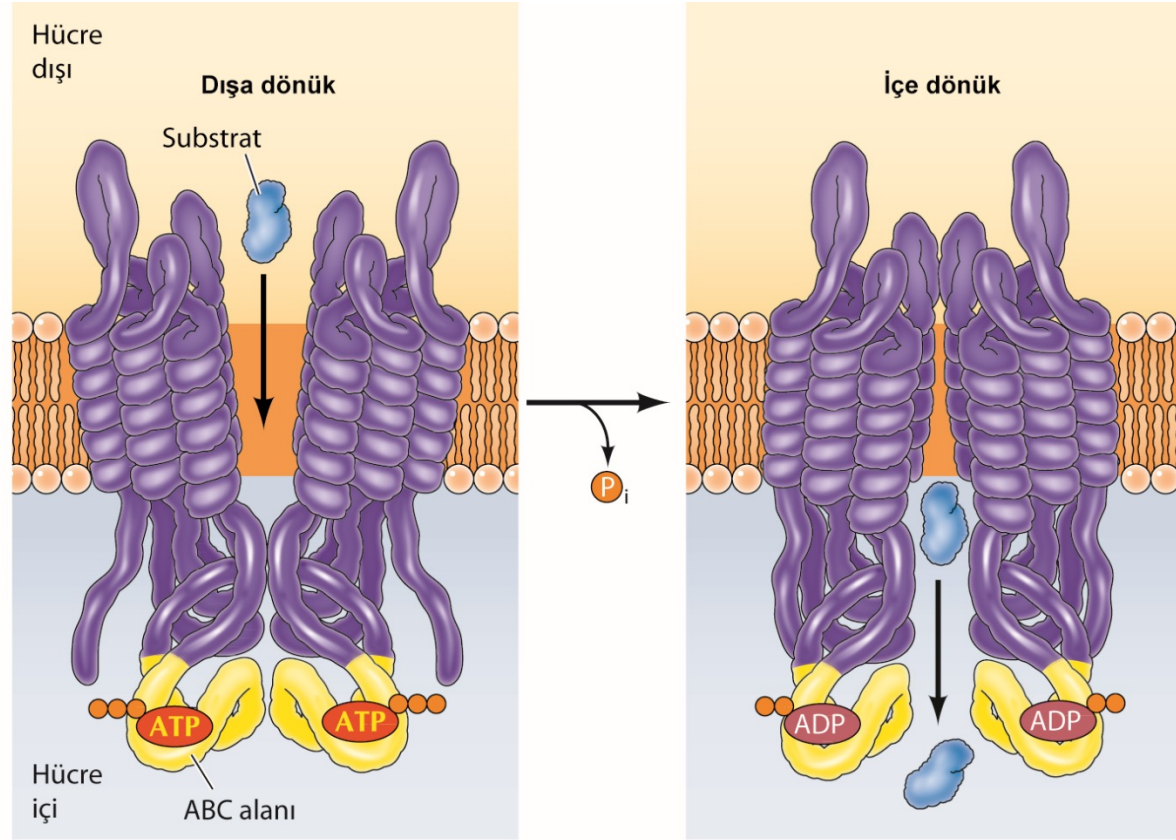
ABC taşıyıcısının yapısı

ABC taşıyıcısı temel yapısal birimi, altı transmembran bölümü izleyen bir ATP-bağlayan kasetten ibarettir. Plazma zarı taşıyıcılarında bu birimlerden iki tanesi birleşir ve taşıyıcı, 12 transmembran bölge ve iki ATP-bağlayan bölge içerir.



- ABC taşıyıcıları besinleri hücre içine alan importörler ya da zehirli maddeleri hücre dışına pompalayan eksportörler olarak görev görür.
- ABC transportörleri 2 ATP bağlama ve 2 transmembran bölgesine sahiptir. Substrat bağlama bölgeleri, ATP bağlama ve hidrolize olma durumlarına bağlı olarak dışarı ya da içeri doğru yönelik olarak farklı konumlarda bulunurlar.
- Bu nedenle bir importörde ATP bağlı transportör dışarı yöneliktir ve substratına hücrenin dışında bağlanır. ATP' nin ADP'ye hidrolizi transportörün konformasyonunu değiştirip içeri doğru yönelmesini sağlar ve substratını sitoplazmaya bırakır. Transportörler böylece hücrenin içeriğini kontrol etmek amacıyla ATP şeklinde depolanan serbest enerjiyi kullanır.

- ABC taşıyıcılar ailesinin tıbbi açıdan önemli diğer bir üyesi de kistik fibrozisden sorumlu olan gendir.
- Bu genin ürünü (kistik fibrozis transmembran iletim düzenleyicisi ya da CFTR olarak tanımlanır).
- ABC ailesi üyesi olmasına karşın epitel hücrelerinde Cl^- kanalı olarak çalışır ve hatalı Cl^- taşınımı bu hastalığın özelliğidir.
- CFTR Cl^- kanalı, açılmak için hem ATP hidrolizi hem de cAMP bağımlı fosforillenme gereksinimi ile de olağan dışıdır.



ABC taşıyıcı ile aktif taşıma modeli: Taşıyıcı iki transmembran (her biri membranı çevreleyen altı α sarmal içerir) ve iki sitozolik ATP-bağlanma (ABC bölgeleri) bölgelerinden oluşur.

Gösterilen taşıyıcı bir importer olup, ABC bölgesine ATP bağlı iken substrat bağlanma bölgesi dışa dönüktür. ATP'nin ADP'ye hidrolizi taşıyıcının konformasyonunu değiştirir ve substrat hücre içine salınır.

İyon Gradienti ile Yürütülen Aktif Taşıma

- Bu bölüme kadar anlatılan iyon pompaları ve taşıyıcılar, molekülleri elektrokimyasal gradiyentlerine aykırı taşımak için direkt olarak ATP hidrolizinden çıkan enerjiyi kullanırlar.
- Diğer moleküller, konsantrasyon gradiyentlerine aykırı olarak, ATP hidrolizinden elde edilen enerjiyi değil, ikinci bir molekülün enerjetik olarak olumlu yönde, eşikli taşınmasından elde edilen enerjiyi kullanarak taşınırlar.

Örnek:

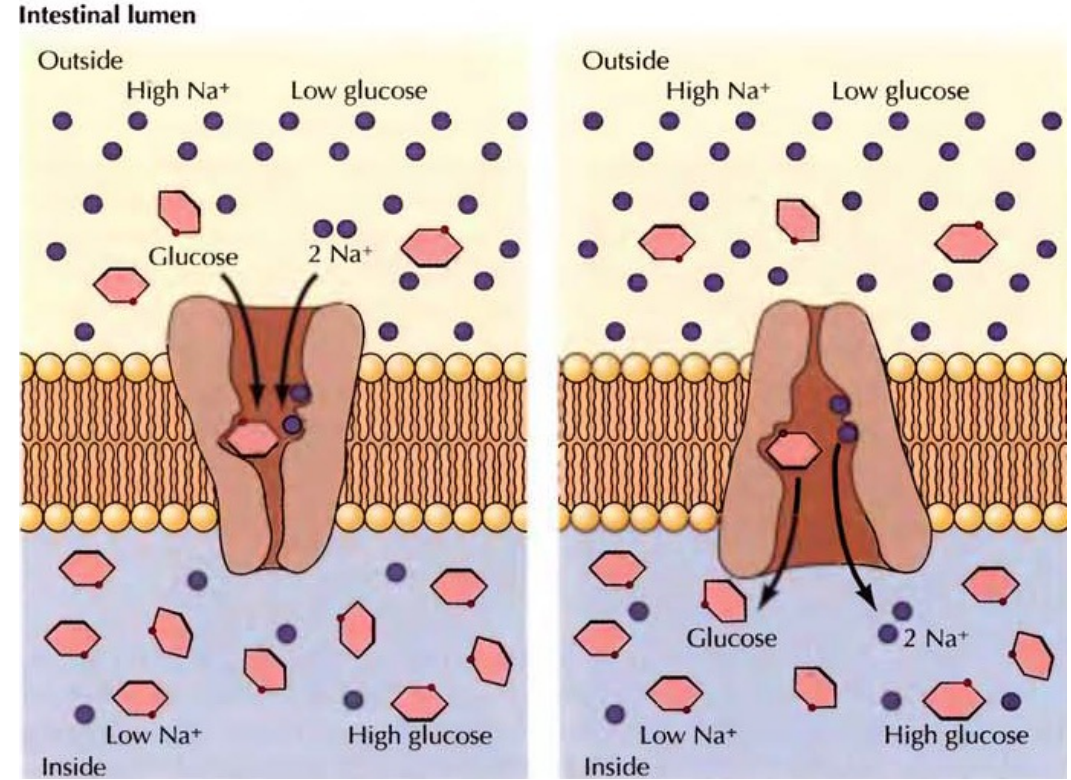
- Glukoz ve sodyumun aynı yönde taşınması ([simport](#))
- İki molekülün zıt yönde taşınması ([antiport](#))

İyon Gradienti ile Yürütülen Aktif Taşıma

- Na^+ - K^+ pompası ile oluşturulan Na^+ gradienti, memeli hücrelerinde; şekerlerin amino asitlerin ve iyonların aktif taşınmasını besleyen bir enerji kaynağı sağlar.
- Bakteri, bitki ve maya hücrelerinde H^+ pompalarının oluşturduğu H^+ gradiyentine benzer rol oynar.
- Bağırsak iç yüzeyini kaplayan epitel hücreleri, Na^+ gradienti ile yürütülen aktif taşımaya en iyi örnektir. Bu hücreler, besinlerdeki şeker ve amino asitleri barsak lümeninden almak için, plazma zarlarının apikal kısımlarındaki aktif-taşımadan yararlanırlar.

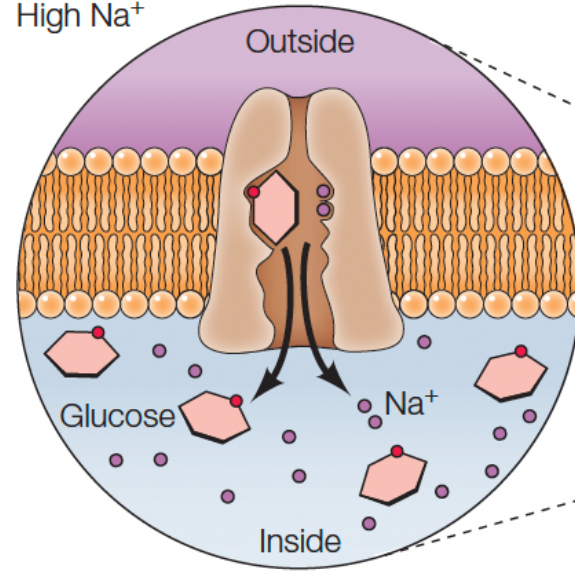
Glukozun aktif taşınımı (Simport)

- Örneğin, glukoz alımı, 2 Na^+ ile bir glukozu koordine şekilde hücre içine taşıyan bir taşıyıcı tarafından gerçekleştirilir.
- Glukozun barsak lümeninden taşıyıcısı iki Na^+ ve bir glukozu eşgüdömlü olarak bağlar ve hücre içine taşır. Na^+ 'un enerjetik olarak uygun yönde taşınımı, glukozun konsantrasyon gradiyentine karşı alınımını destekler.



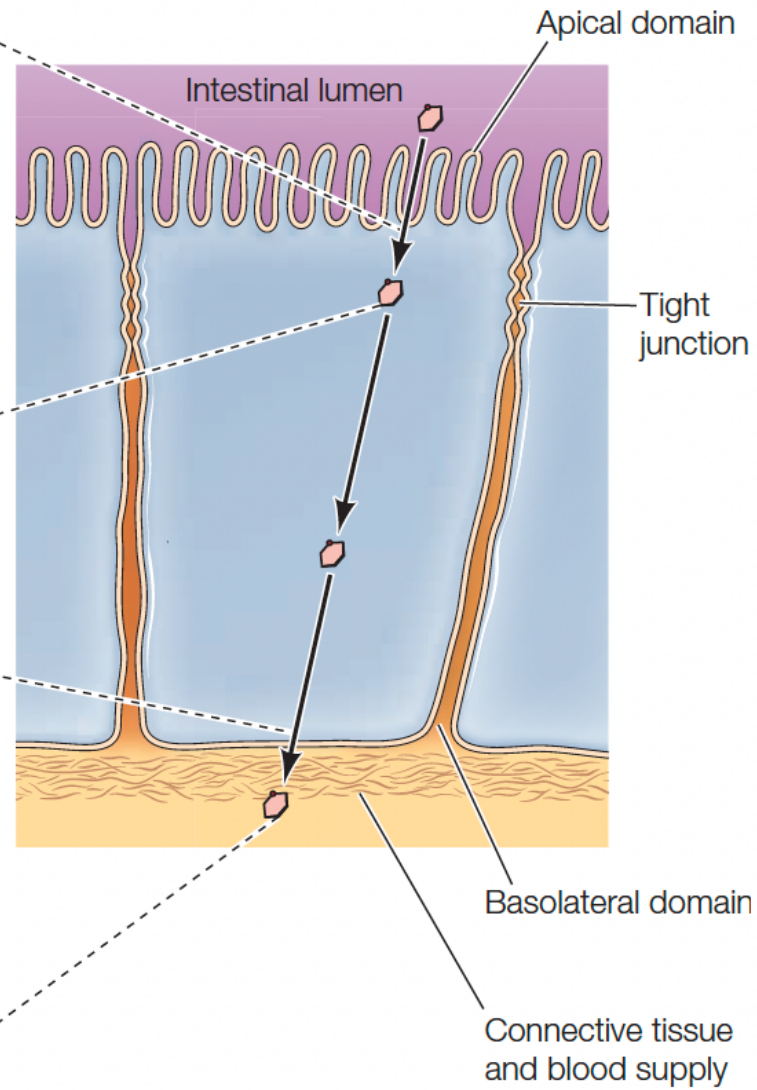
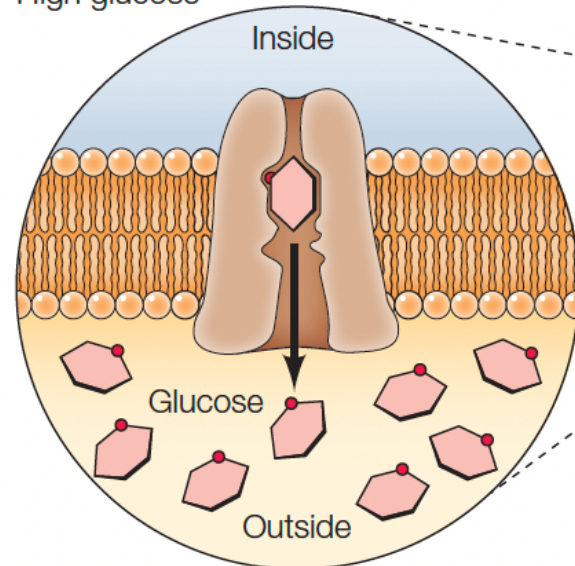
Active transport

Low glucose
High Na^+



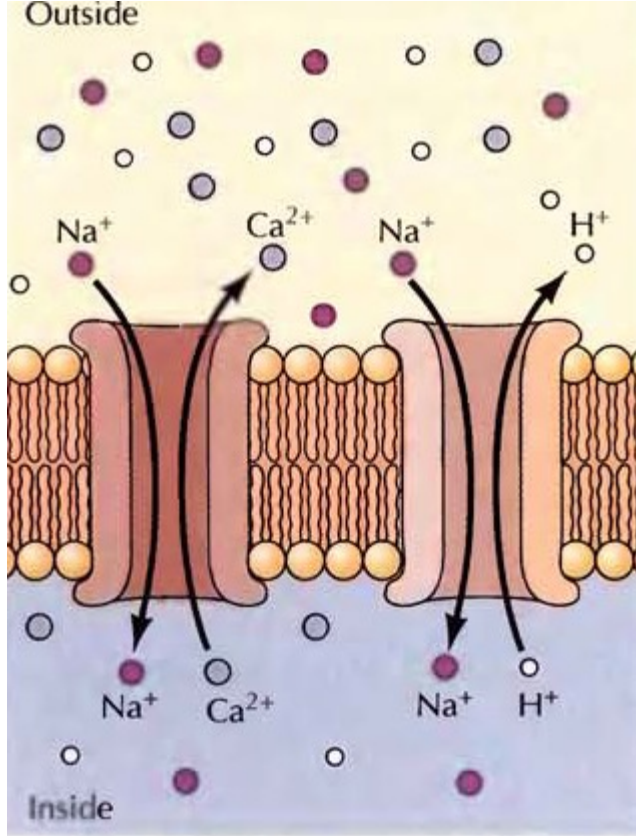
Facilitated diffusion

High glucose



- Glukozun barsak lümeninden alımı ve dolaşıma bırakılması epitel hücrelerinin, aktif taşıma ve kolaylaştırılmış difüzyon taşıyıcılarının özellikle plazma zarının, sırasıyla, apikal ve bazoletaral kısımlarına yerleşmesinden kaynaklanan, polarize fonksiyonuna güzel bir örnektir.
- Glukoz ile Na^+ 'un eşgüdümlü alınımı, iki molekülün aynı yönde taşınması anlamına gelen simport'a örnektir.
- Bunun aksine, glukozun kolaylaştırılmış difüzyonu uniport yani tek molekülün taşınmasına örnektir.
- Aktif taşıma, iki molekülün zıt yönlerde taşınması antiport olarak adlandırılır.

Antiport örnekleri



- Örneğin, Ca^{2+} hücreden, sadece Ca^{2+} pompasıyla değil, ayrıca Na^+ 'u hücre içine alırken Ca^{2+} 'u dışarı taşıyan bir $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ antiporterleri ile çıkartılır.
- Diğer bir örnek hücre içi pH'nın kontrolü ile görevli olan Na^+-H^+ değiş tokuş proteinidir. Na^+-H^+ antiporterleri, Na^+ 'un hücre içine alınımı H^+ 'un hücre dışına gönderilmesiyle birleşir ve böylece, metabolik reaksiyonlarda oluşan H^+ 'nun fazlasını uzaklaştırarak sitoplazmanın asitleşmesini önler.

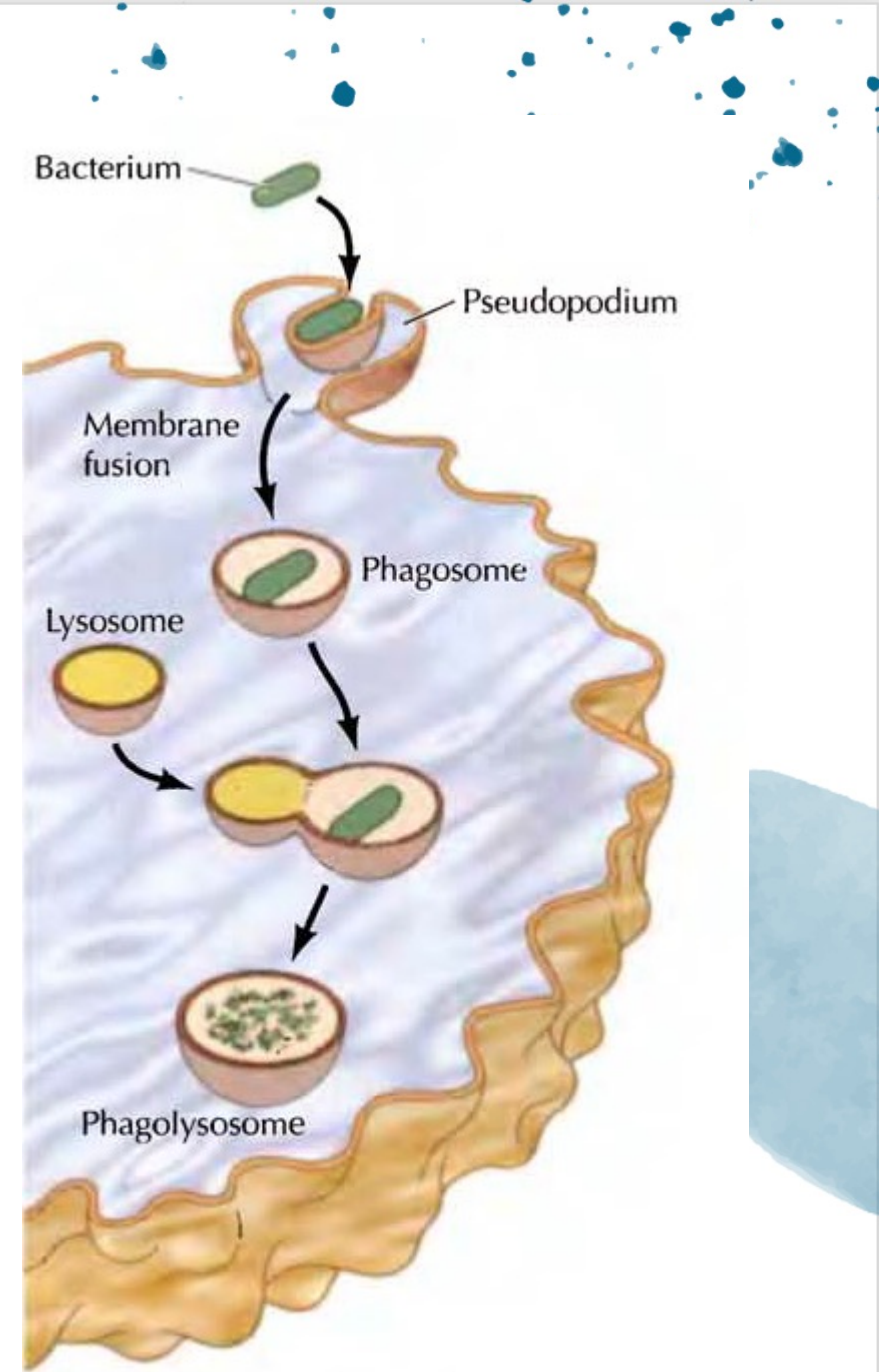
Endositoz

1. Fagositoz
2. Makropinositoz
3. Klatrin-aracılı Endositoz

- Endositozla içeri alınacak madde plazma zarının bir bölümü tarafından kuşatılır ve zar alınan maddeyi de kapsayan bir vezikül oluşturmak üzere hücre içine doğru tomurcuklanır.
- Fagositoz hücrenin yemesi
- Pinositoz hücrenin içmesi olarak bilinmektedir.

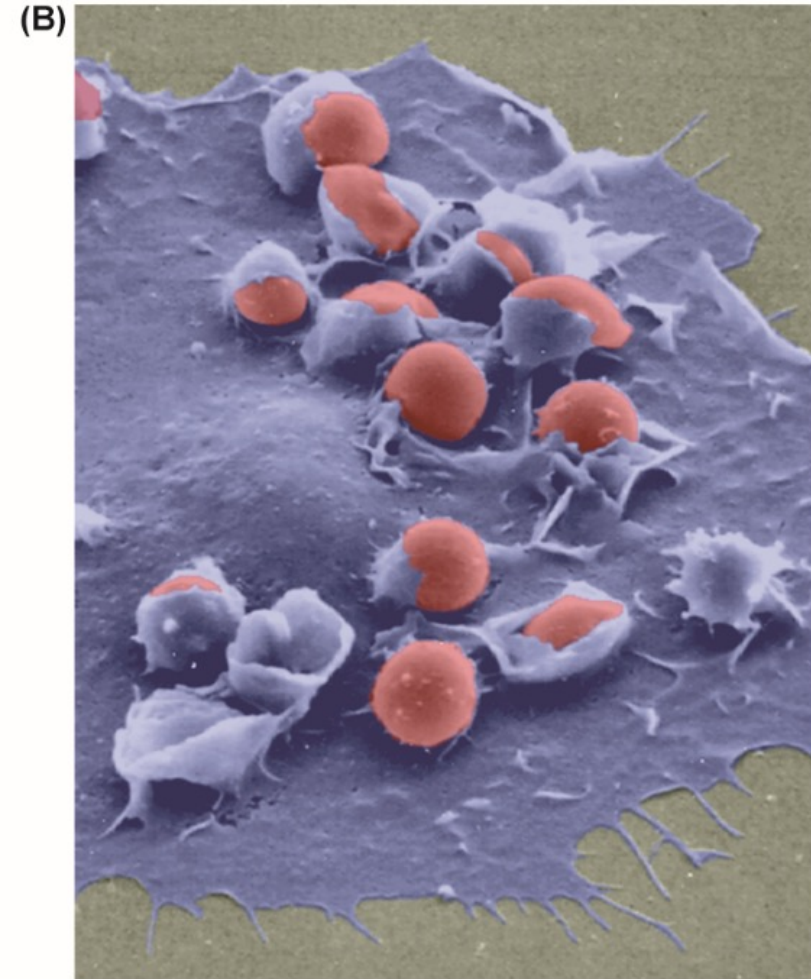
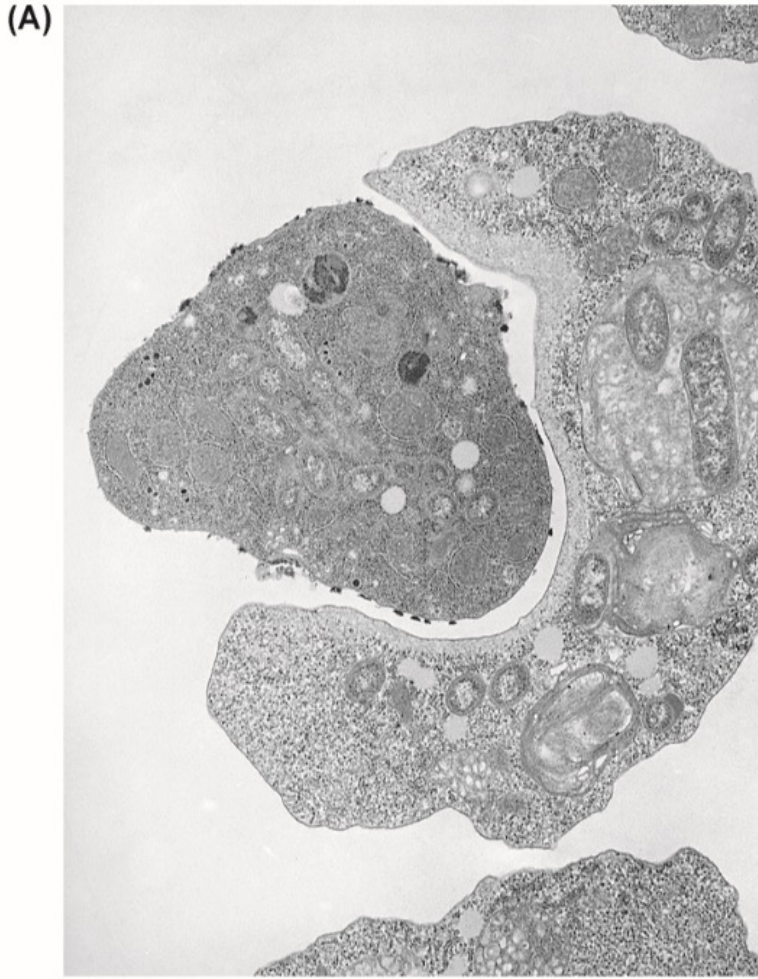
Fagositoz

- Hücre fagositoz sırasında bakteri, hücre kalıntıları ve hatta bütün bir hücre gibi büyük partikülleri içine alır.
- Partikülün fagositik hücre yüzeyindeki reseptöre bağlanması, sonunda bakteriyi saracak olan bir **psödopodun** gelişimini uyarır.
- Psödopod zarlarının birbirine kaynaşması sonucunda büyük bir hücre içi vezikül (**fagozom**) oluşur.
- Fagozomlar daha sonra lizozomlarla birleşerek içeride kalan partikülün asit hidrolazlarla sindirildiği **fagolizozomları** oluşturular.



Fagositoz

- Büyük partiküllerin fagositozla hücre içine alınması farklı tip hücrelerde farklı roller oynar.
- **Amiplerin** çoğu fagositozu, bakteri veya diğer protozalar gibi **besin partiküllerini yakalamak için** kullanırlar.
- **Çok hücreli hayvanlarda** fagositozun en önemli rolü, **istilacı mikroorganizmalara karşı savunma veya, yaşlı ya da hasarlı hücrelerin vücuttan uzaklaştırılmasıdır.**
- Memelilerde fagositoz genellikle 'profesyonel fagositler' olarak adlandırılan üç beyaz kan hücresinin-makrofaj, nötrofiller ve dendritik hücrelerin fonksiyonudur. Bu hücreler **enfekte dokudan mikroorganizmaları uzaklaştırarak**, vücudun savunma sisteminde önemli rol oynarlar. Makrofajlar ayrıca, vücuttaki dokulardan yaşlı ve ölü hücreleri temizlerler.



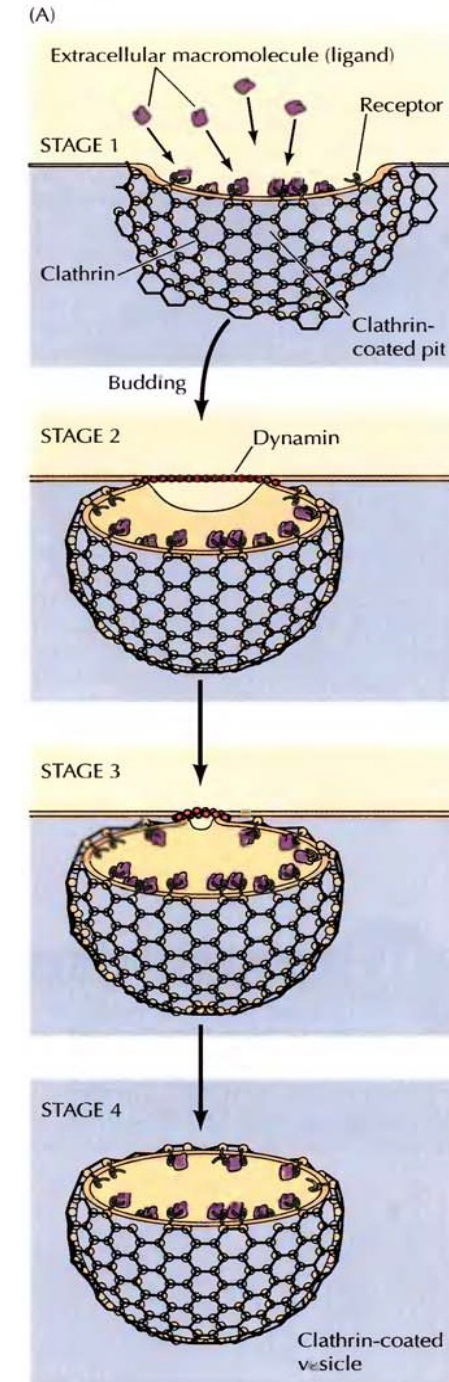
Fagositotik hücrelere örnekler: (A) Bir başka protisti yutan amibe ait elektron mikroskop görüntüsü (B) Kırmızı kan hücrelerini sindiren makrofaja ait tarayıcı elektron mikroskobu görüntüsü

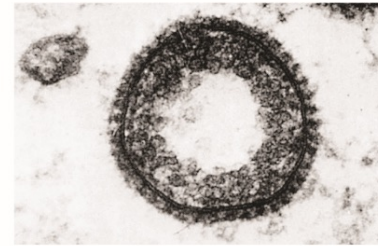
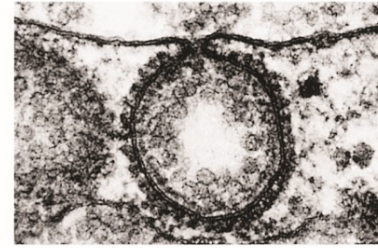
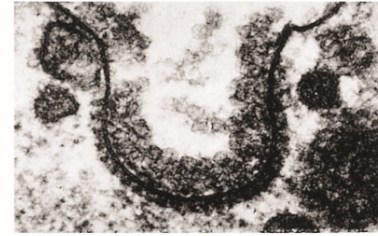
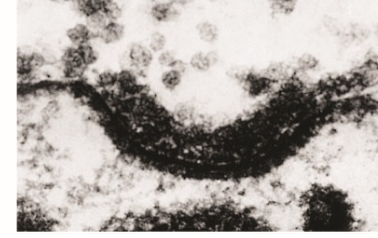
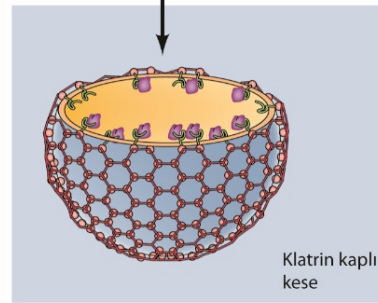
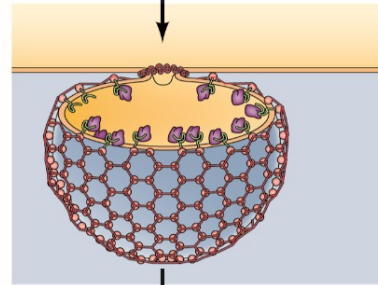
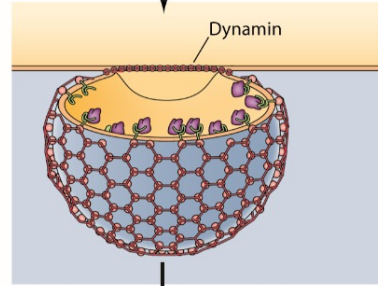
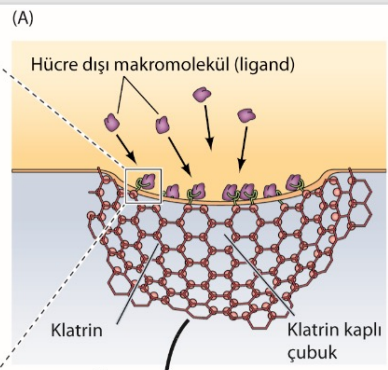
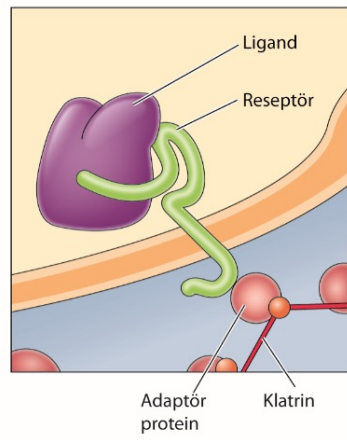
Makropinositoz

- Büyük veziküller (0,2-10 μm $\text{\AA}$ apında) içerisinde bulunan partikül yerine **hücre dışı sıvıların içeri alımıdır**.
- Fagositoz gibi, makropinositoz da plazma zarının aktine dayalı hareketinin bir sonucudur ve **lamellipodia** (plazma zarının tabaka şeklinde uzantıları) yol açar.
- Lamellipodia sitoplazmaya geri çekilir bazen de plazma zarında açık kupalar şeklinde katlanır ve daha büyük veziküller oluşturmak üzere membran füzyonuna yol açarlar.

Klatrin-Aracılı Endositoz

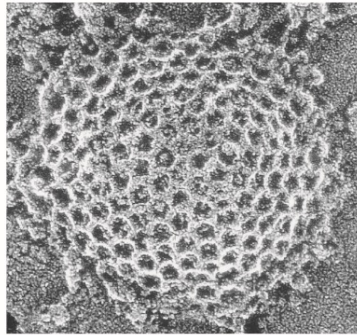
- Endositozun en çok çalışılan tipi klatrin-aracılı endositoz ile **spesifik makromoleküllerin seçici olarak alımı** sağlanır.
- Hücre içine alınacak olan makromoleküller önce plazma zarındaki **klatrin-kaplı çukurlar** denilen özelleşmiş bir bölgede yoğunlaşmış spesifik hücre yüzey reseptörlerine bağlanır.
- Bu reseptörlerin üzerinde bulunan içeri alma sinyalleri sitozolik adaptör proteinlerine bağlanır. Adaptör proteinler hem klatrine hem de reseptörün sitoplazmik kuyruklarındaki internalizasyon sinyallerine bağlanır.
- GTP-bağlayan bir protein olan **dinaminin** yardımı ile bu çukurlar hücre içi **klatrin-kaplı veziküller** oluşturmak üzere plazma zarından ayrılır.





0.2 μm

(B)



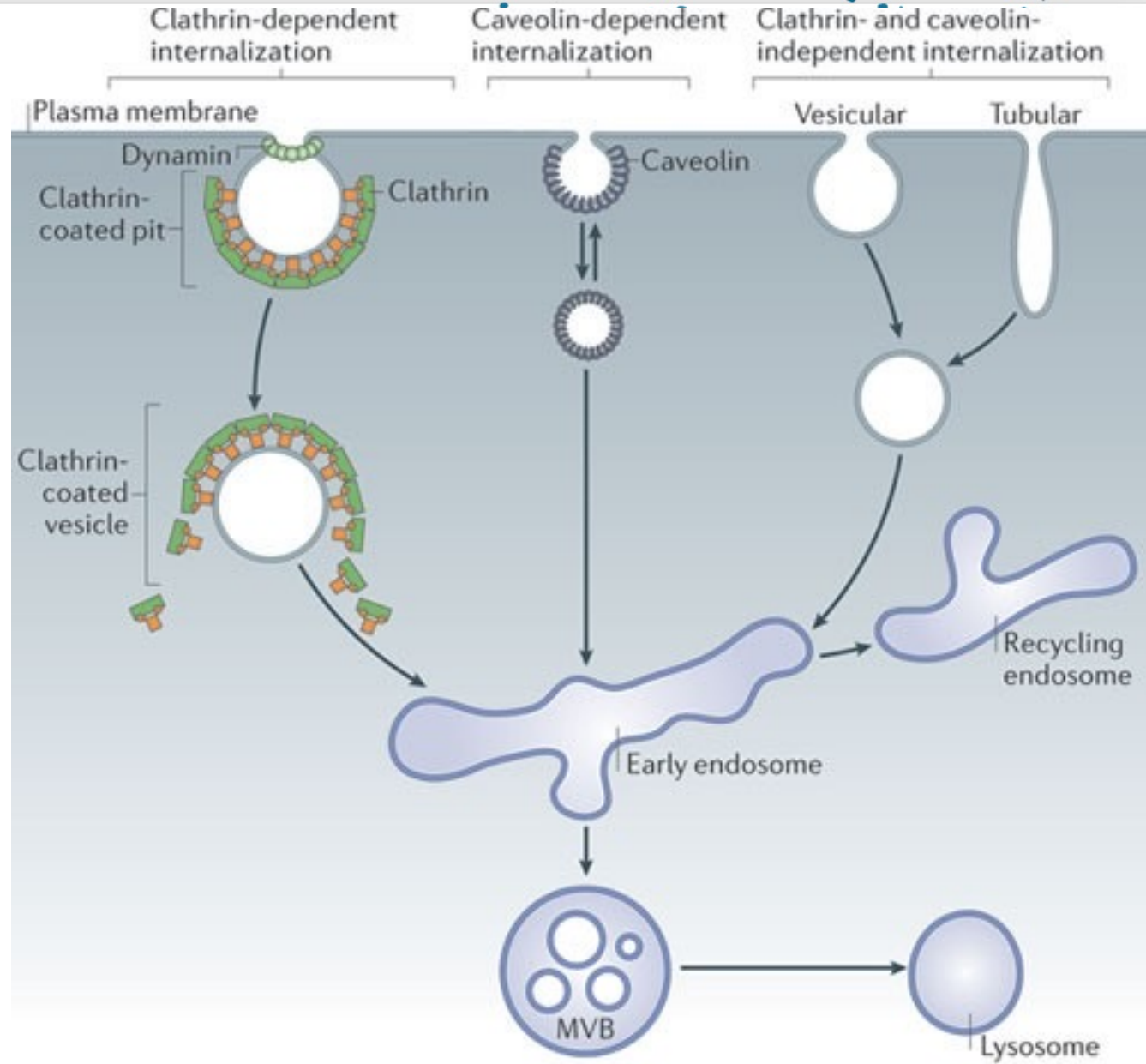
0.1 μm

Clathrin-Coated Pits and Vesicles

© Oxford University Press

Klatrin-Bağımsız Endositoz

- Klaritden bağımsız endozitozda özelleşmiş plazma zar proteinlerinin seçilimi ya da kaplı vezikül oluşumu gözlenmez.
- Kaveolin içerisinde taşıma klaritden bağımsız endositozun mekanizmasıdır.



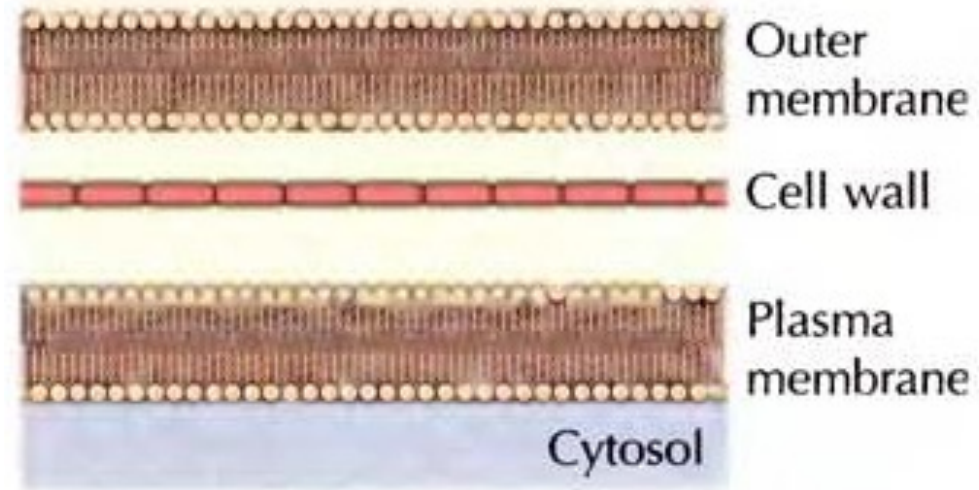
Hücre Duvarları ve Hücre Dışı Matriks

- Hücre sınırlarının plazma zarıyla belirlenmesine karşın birçok hücre, salgılanan makromoleküllerden oluşan bir çözünmez katmanla kuşatılmıştır.
- Bakteri, mantar, alg ve yüksek bitkilerin hücreleri, hücreye dahil bir kısım olan sert bir duvarla çevrilidirler.
- Hücre dışı matriks; protein ve polisakkaritlerden oluşur, hücre ve dokulara destek sağlar ve hücre davranışlarının düzenlenmesinde rol oynar

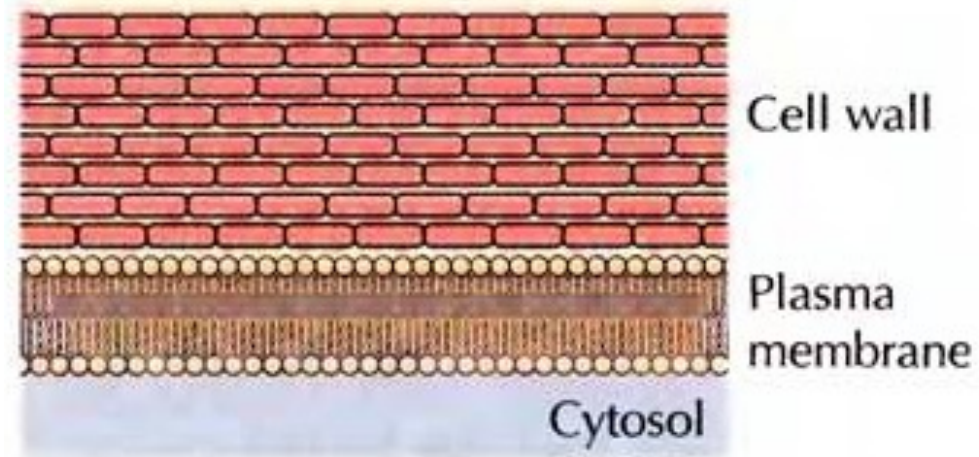
Bakteri Hücre Duvarları

- Bakteriler duvarlarının yapısına göre iki büyük gruba ayrılırlar ki, bunlar, 1884'te Hans Christian Gram tarafından geliştirilmiş olan ve **Gram boyası** olarak bilinen boyama işlemiyle ayırt edilirler.
- **Gram negatif** bakteriler (*E. coli* gibi), plazma zarının geçirgen bir dış zarla çevrildiği **çift zar** sistemine sahiptirler. Bu bakteriler, iç ve dış zarlarının arasına yerleşmiş ince bir hücre duvarına sahiptirler.
- Buna karşın **Gram pozitif** bakteriler (yaygın insan patojeni *Staphylococcus aureus* gibi) çok daha kalın bir hücre duvarıyla çevrilmiş **tek bir plazma zarına** sahiptirler.

Gram-negative



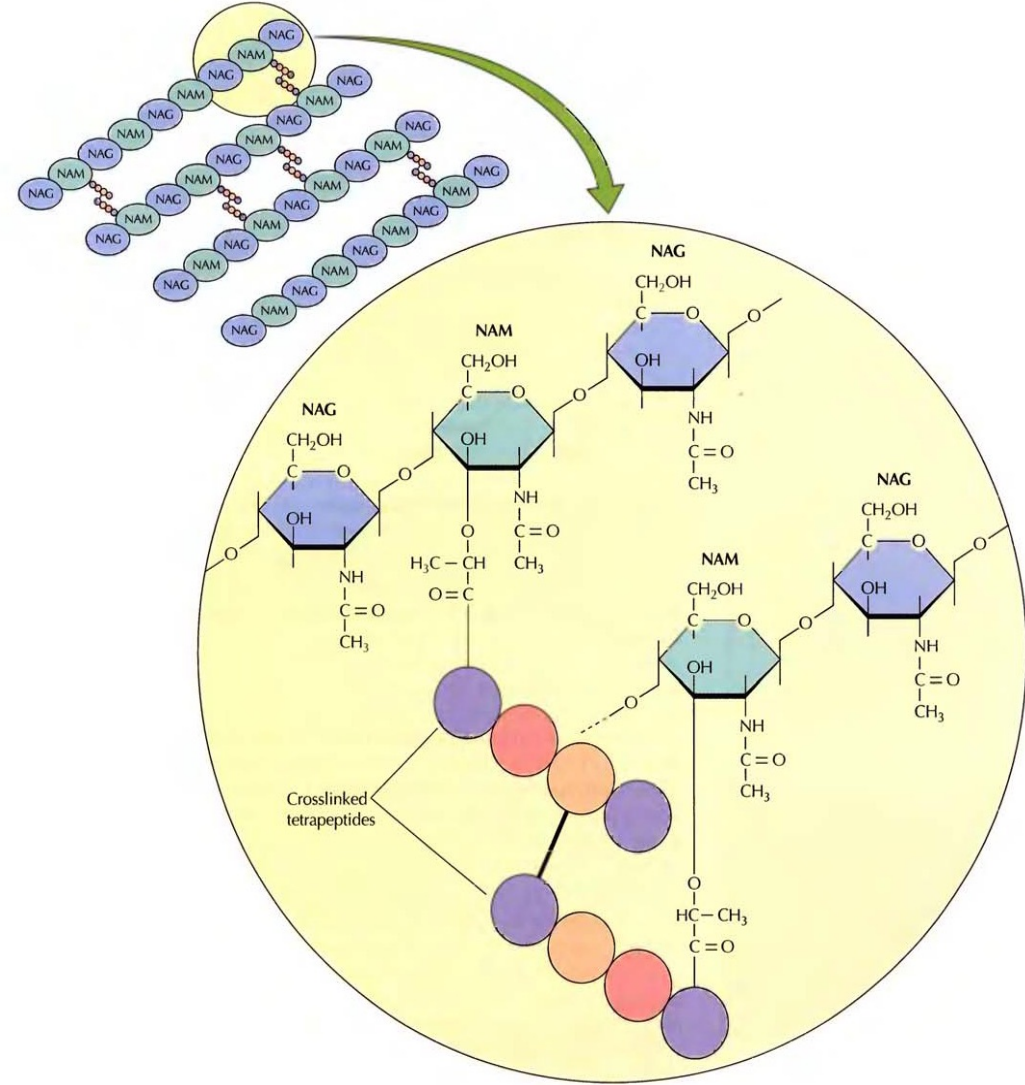
Gram-positive



- Bu yapısal farklılıklara karşın Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilerin her ikisinin de hücre duvarlarındaki ana bileşen, kısa peptidlerle birbirine bağlı doğrusal polisakkarit zincirlerinden oluşan bir **peptidoglikandır**.
- Çapraz bağlı bu yapı nedeniyle peptidoglikan, tüm bakteri hücresinin çevresinde, güçlü, kovalent bir kabuk oluşturur.
- İlginç bir şekilde, hücre duvarlarının farklı yapısı bakterileri bazı antibiyotiklere duyarlı kılar.
 - Örneğin penisilin, ayrı peptidoglikan zincirleri arasında çapraz bağlantıları kuran enzimi engelleyerek hücre duvarı yapılanmasını ve bakteri üremesini durdurur.

E. coli peptidoglikanı:

Polisakkarit zincirleri birbirine $\beta(1-4)$ glikozidik bağlarıyla bağlanmış, değişimli, N-asetilglukozamin (NAG) ile N-asetilmuramik asit (NAM) monomerlerinden oluşur.

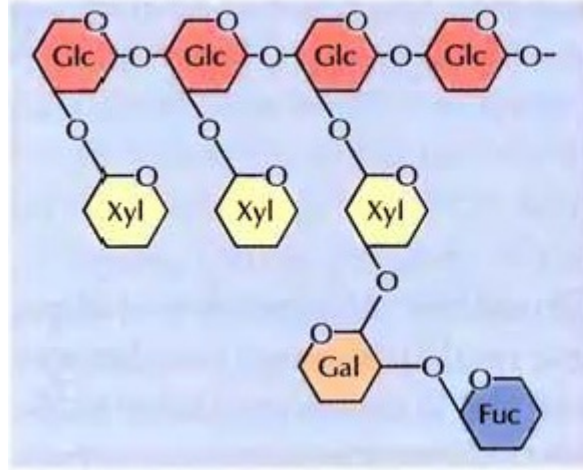


Bitki Hücre Duvarları

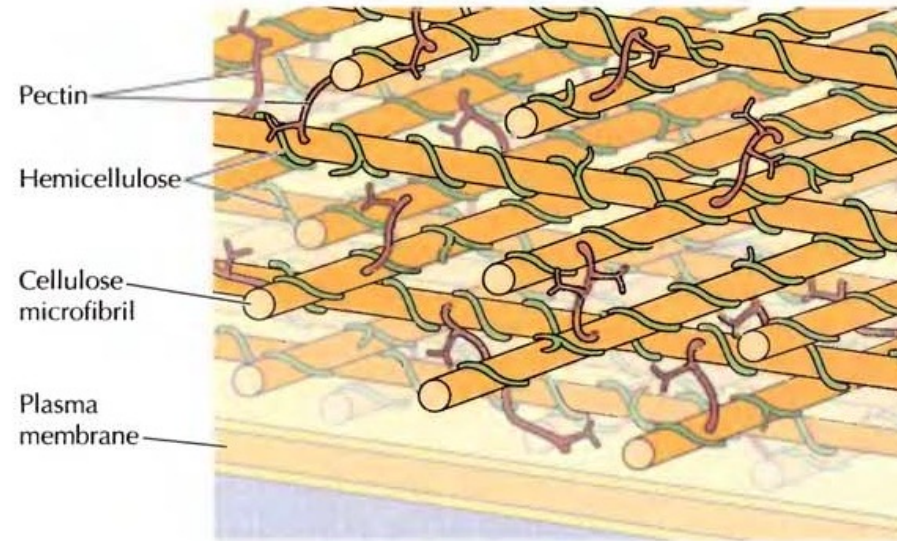
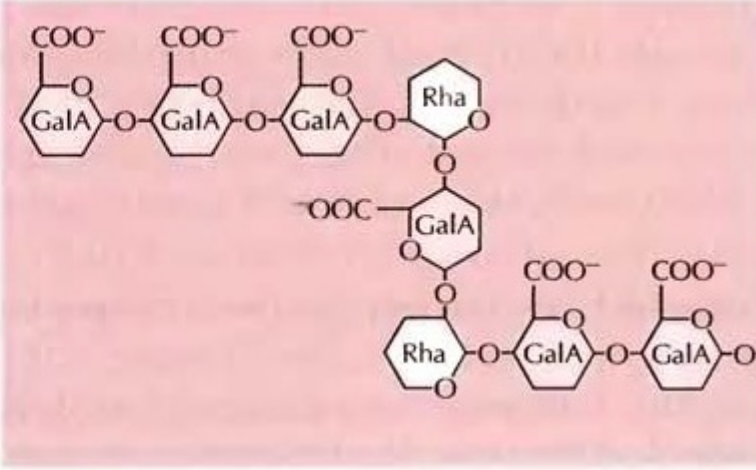
- Bakterilerin aksine ökaryotların (mantar, alg ve yüksek bitkiler dahil) hücre duvarı temel olarak polisakkaritlerden meydana gelmiştir.
- Mantar hücre duvarının temel polisakkariti kitindir.
- Alglerin ve yüksek bitkilerin hücre duvarları temel olarak selülozdan oluşmuştur.

Hücre duvarının içinde selüloz fibrilleri, proteinlerden ve hemiselüloz ve pektin adı verilen diğer iki polisakkarit türünden oluşan bir matriks içerisine gömülüdürler.

Hemicellulose



Pectin



Bitki Hücre Duvarları

- Büyümekte olan bitki hücrelerinin duvarları **birincil hücre duvarları**dır ve selüloz, hemiselüloz ve pektinden oluşur.
- Hücre büyümesi durunca genellikle plazma zarı ile birincil hücre duvarı arasında **ikincil hücre duvarı** oluşur.
 - İkincil hücre duvarı lignince zengindir. Lignin odunun sağlamlığından ve yoğunluğundan büyük ölçüde sorumludur.

Hücre-Hücre Etkileşimleri

- Hücreler arasındaki doğrudan etkileşimler, hücre ile hücre dışı matriks arasındakiler gibi, çok hücreli canlıların gelişim ve fonksiyonları için son derece önemlidir.
- Bağışıklık sistemi hücreleri arasındaki etkileşimler ya da akyuvarları enfeksiyonlu doku bölgesine yönlendiren etkileşimler gibi bazı hücre-hücre etkileşimleri kısa sürelidir.
- **Kararlı hücre-hücre bağlantıları, hücrelerin doku içinde düzenlenmesinde anahtar rol oynar.**
- Örneğin; epitel hücre tabakalarının devamlılığı ve işlevleri için, birkaç farklı tip kararlı hücre-hücre bağlantısı büyük önem taşır.
- Bitki hücrelerinde ise sadece hücre duvarı arasındaki etkileşimler değil, aynı zamanda plazma zarları arasındaki özel bağlantılarla da birleşirler.

Hücre-Hücre Etkileşimleri

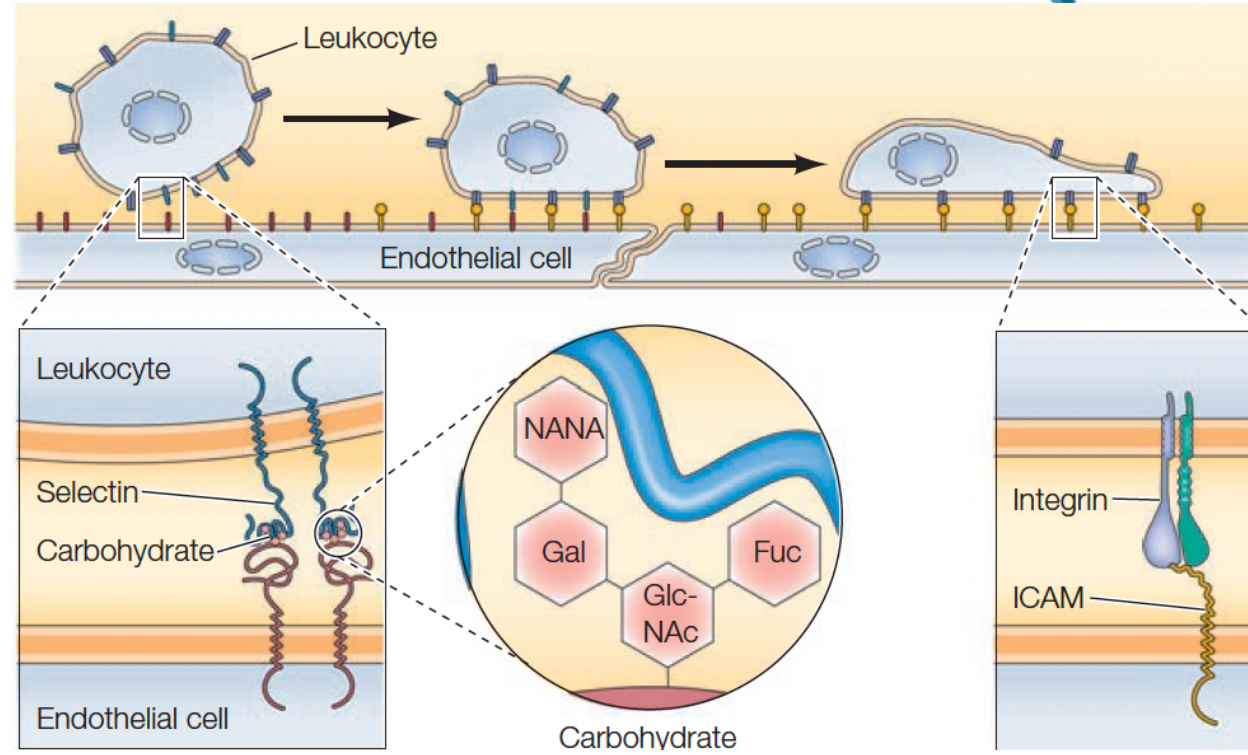
1. Adezyon Bağlantıları
2. Sıkı Bağlantılar
3. Aralık Bağlantılar (Gap junctions)
4. Bitki Hücresi Adezyonu ve Plazmodezmata

1. Adezyon bağlantıları

- Hücre-hücre adezyonu seçici bir işlemdir, yani belirli tipteki diğer hücrelere tutunurlar.
- Bu seçicilik, bir dokuya ait hücrelerin (örn; karaciğer) farklı bir dokuya ait hücrelere değil (örn; beyin) özgül olarak, aynı dokunun hücrelerine tutunmaktadır.
- Seçici hücre-hücre etkileşimleri **dört büyük adezyon protein grubu** tarafından organize edilir:
 - selektinler,
 - integrinler,
 - immünglobulin süper ailesi üyeleri ve
 - kaderinler.
 - Kaderinler, hücre-hücre bağlantılarında bitişik hücrelerin hücre iskeletlerini birbirine bağlar.

- **Selektinler, lökositler** ile endotel hücreleri veya kan trombosit hücreleri arasında geçici bağlantılara aracılık ederler.
- Selektinler, **hücrelerin yüzeyindeki karbonhidratları tanır**. En önemli görevlerinden biri, lökositlerin, kandan enfeksiyonlu doku bölgesine göçü sırasında, lökositler ile endotel hücreleri arasında etkileşimi başlatmasıdır.
- Selektinler, lökositlerin endotel hücrelerine ilk yapışmasını sağlar.
- Lökositlerin yüzeyindeki **integrinlerin**, endotel hücrelerinin yüzeyinde sergilenen ve Ig süper ailesi üyesi olan hücreler arası adezyon molekülerine (ICAM) bağlanarak, daha kararlı bir bağlantı oluşturmalarını izler.
- Sıkıca tutunmuş olan lökositler, artık, endotel hücreleri arasından kapiller duvarlarını geçerek alttaki dokuya girebilirler.

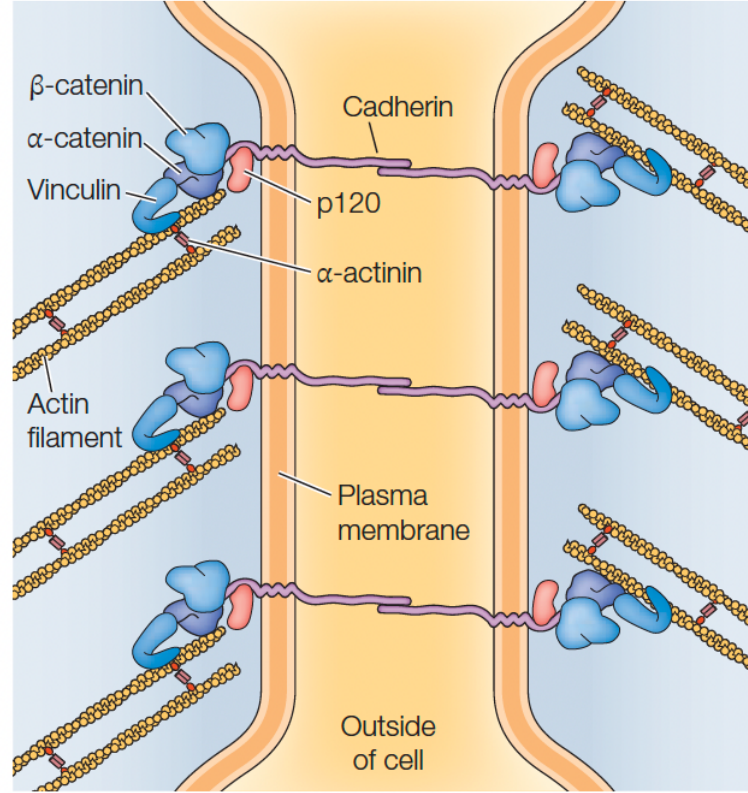
Örneğin;



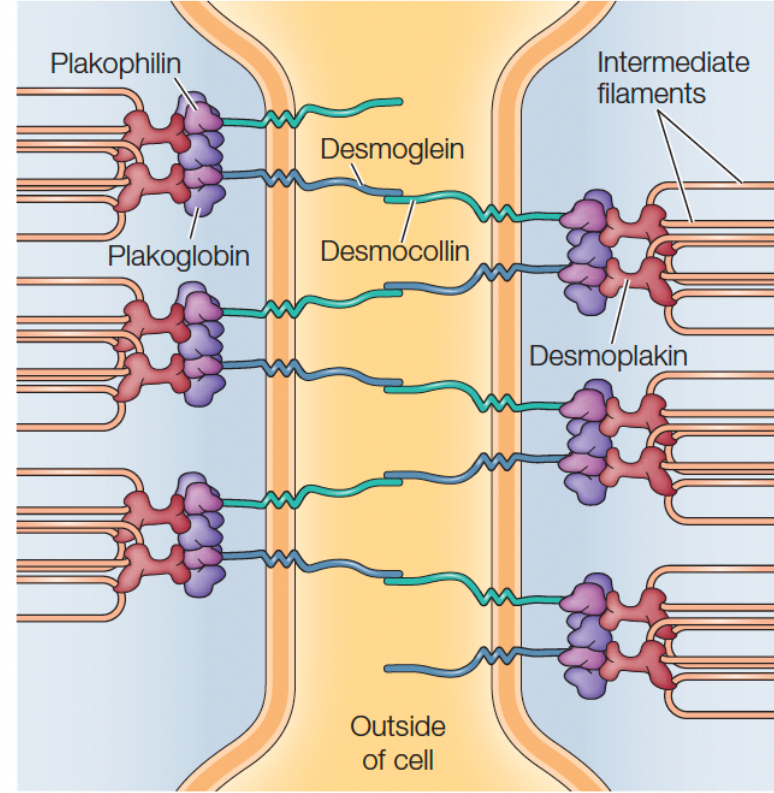
- Lökositler, doku yangısı olan bölgelerde, kapiler duvarlarındaki endotel hücrelerine tutunarak dolaşımı terk ederler. Bu etkileşimin ilk aşaması, lökosit selektinlerinin, endotel hücrelerinin yüzeyindeki karbohidrat ligandlara bağlanmasıdır.
- Bu aşamayı, lökosit integrinleri ile, endotel hücrelerinin üzerindeki **lg süper ailesi üyesi** hücreler arası yapışma molekülleri (ICAM) arasında gerçekleşen, çok daha kararlı bağlantıları izler.
- ICAM-integrin ilişkisi **heterofilik etkileşime** örnektir. Çünkü bir adezyon molekülü (ICAM) farklı bir molekülü (integrin) tanımaktadır.

- **Kaderinler**, embriyonik hücreler arasındaki seçici yapışmalarda sinir sisteminde özel sinapsların oluşmasında rol oynayan, dokuları oluşturan hücreler arasında kalıcı bağlantıların oluşumundan sorumlu proteinlerdir.
- Kaderinler, homofilik etkileşimlerde görev alan ortak bir hücre dışı işlevsel bölümü paylaşan büyük bir protein ailesidir.
- **Homofilik etkileşim**, aynı tipten hücreler arasında yapışmayı sağlar.
 - Örneğin; sinir hücresi adezyon molekülleri (N-CAM'lar), sinir hücresi üzerinde bulunan Ig süper ailesi proteindir ve N-CAM'lar arasındaki homofilik bağlanmalar, gelişim sürecinde sinir hücreleri arasında seçici topluluklarının oluşmasına katkı sağlar.

Adherens junction



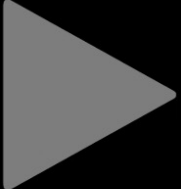
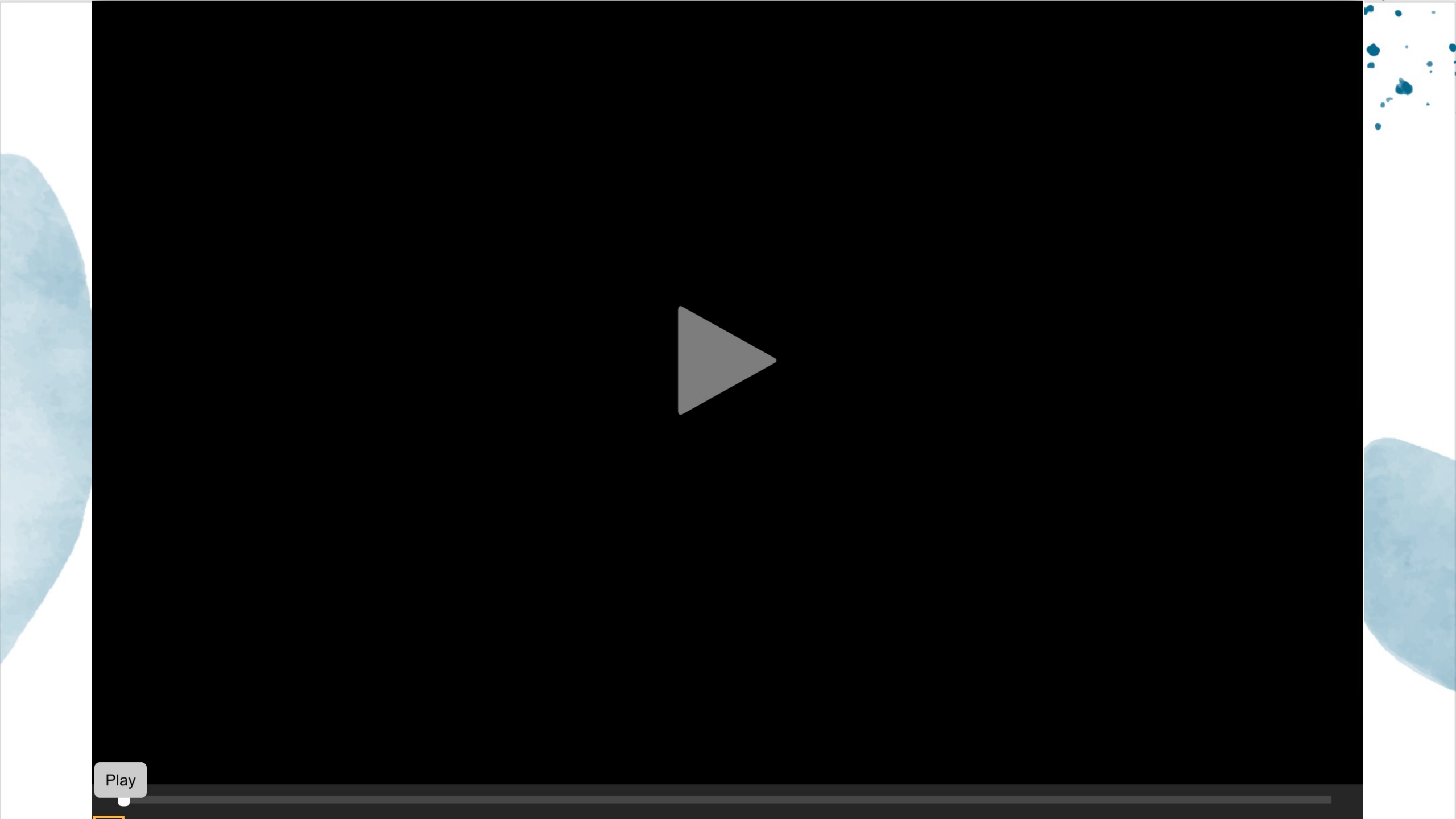
Desmosome



Kaderinlerin aracılık ettiği, kararlı hücre-hücre etkileşimleri

Kaderinler arasındaki homofilik etkileşimler, iki tip, kararlı hücre-hücre bağlantısı sağlar. Aderen bağlantılarda, kaderinler, kateninler aracılığıyla aktin flaman demetlerine bağlanırlar.

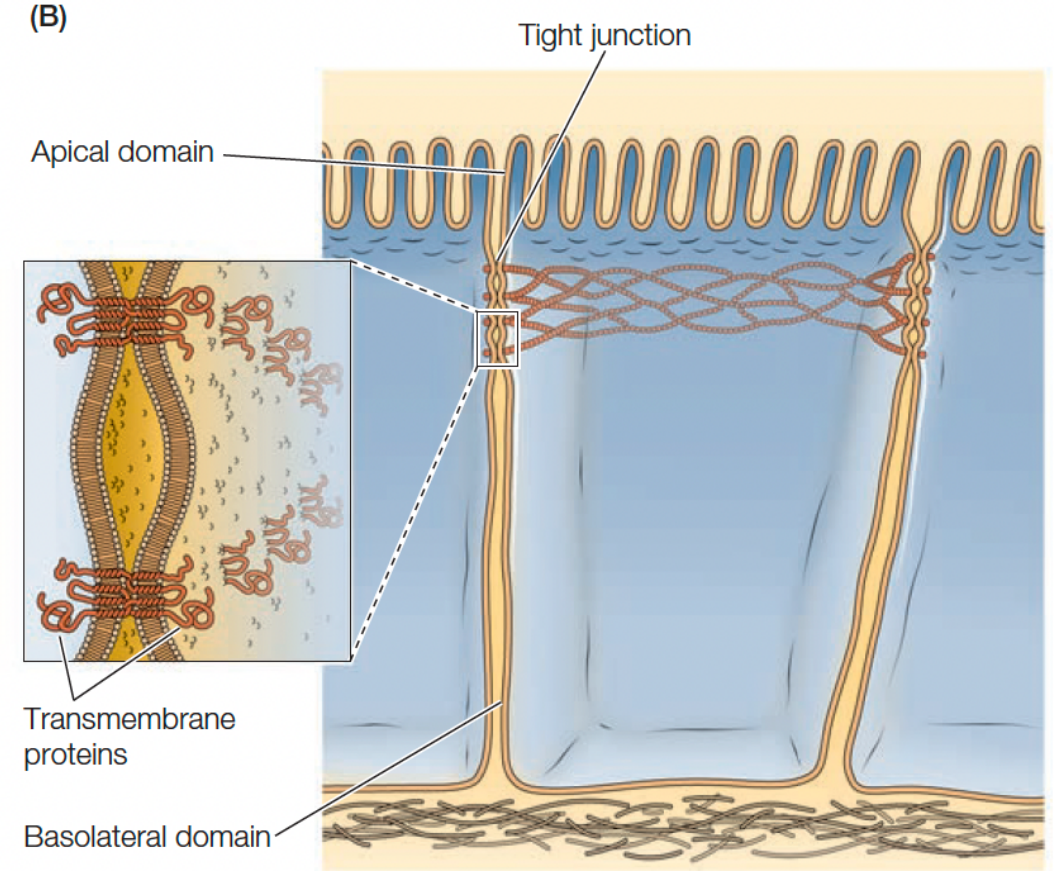
Dezmozomlarda, dezmozomal kaderinler (desmogleinler ve desmokoliner) ara komşu hücrelerin ara filamentlerine bağlanır.



Play

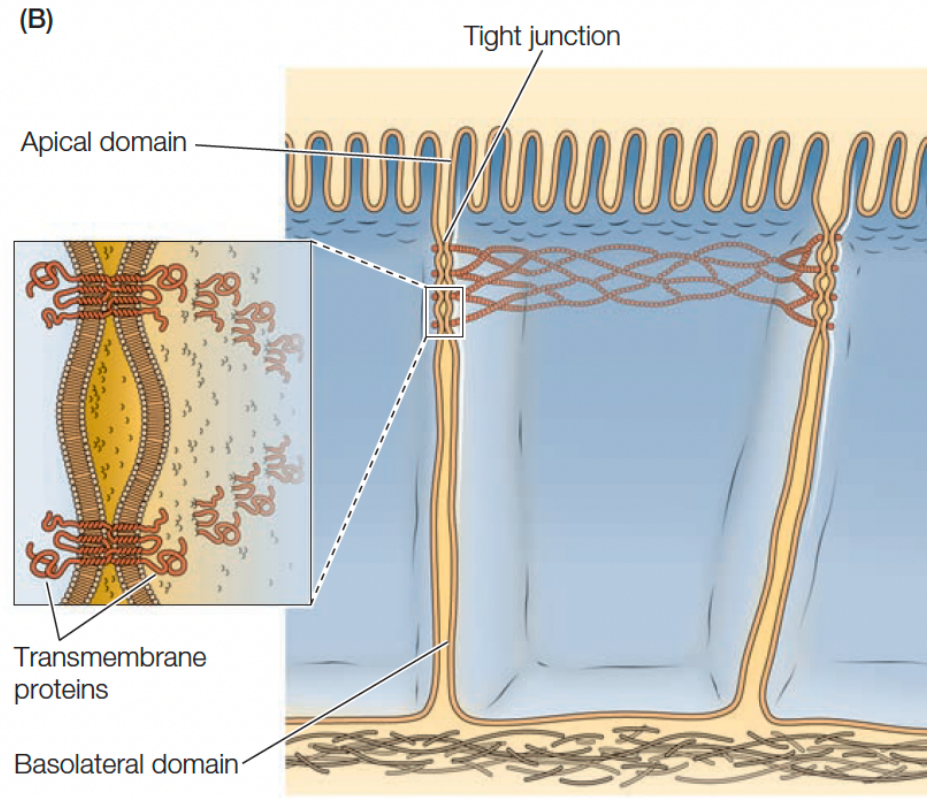
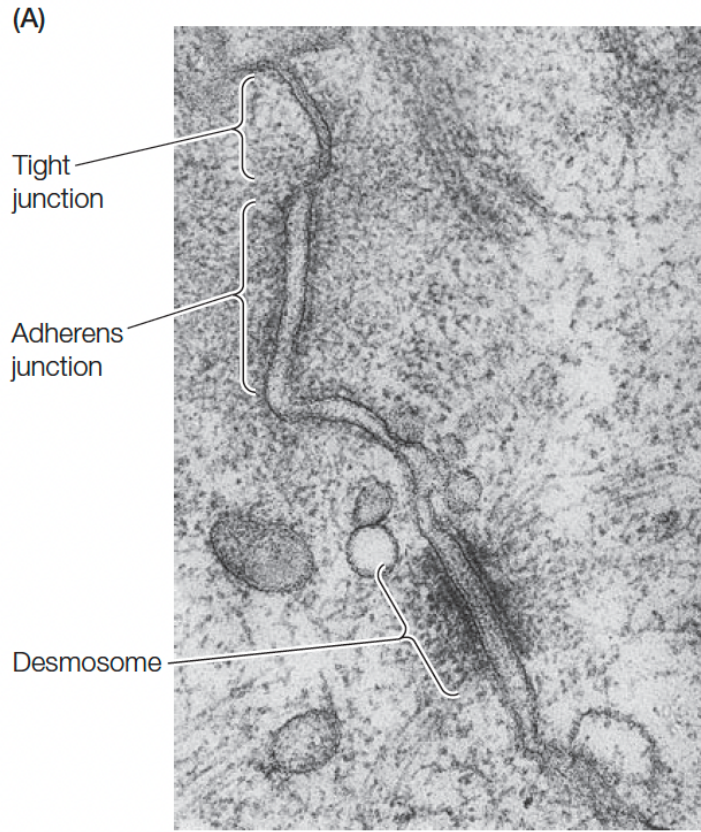
2. Sıkı Bağlantılar

- Hayvan dokularında, kaderinlerin aracılık ettiği yapışma bağlantılarına ek olarak, iki tip özelleşmiş hücre-hücre bağlantısı anahtar rol oynar.
- Genellikle, aderen bağlantılar ve desmozomlar ile, bağlantı komplekslerini oluşturan sıkı bağlantılar, **epitel hücre tabakalarının sıvı bölmeleri arasındaki engelleyici görevi için son derece önemlidir.**
- **Sıkı bağlantılar**, epitel hücreleri arasında moleküllerin serbest geçişini önler ve **plazma zarının apikal ve bazolateral bölgelerini birbirinden ayırır.**



2. Sıkı Bağlantılar

- Bağırsak epiteli, bağırsak lümenini, kan kapillerleri içeren alttaki bağ dokusundan ayırır.
- Sıkı bağlantılar, epitelilerin bu gibi engelleme işlevlerini yerine getirmesini sağlayan iki rol oynar.
 1. İlk olarak, sıkı bağlantılar, epitel tabakasının hücreleri arasından molekülerin serbestçe geçmesini engelleyen bariyerler oluştururlar.
 2. İkinci olarak, sıkı bağlantılar, aralarında lipidlerin ve zar proteinlerinin serbest difüzyonunu engelleyerek, plazma zarlarının apikal ve bazolateral bölümlerini ayırır. Böylece, apikal ve bazolateral bölgelerdeki özelleşmiş transport sistemleri, farklı ekstraselüler bölmeler arasındaki membran trafiğini kontrol edebilir.
- Sıkı bağlantılar, bitişik hücreler arasında, bilinen en yakın temastır.



Bağlantı kompleksi

(A) Bir sıkı bağlantıyı, bir aderen bağlantıyı ve bir dezmozomu kapsayan bağlantı kompleksi ile birleşmiş epitel hücrelerine ait elektron mikroskop görüntüsü

(B) Sıkı bağlantılar, bitişik hücreler üzerindeki transmembran protein iplikleri (okludinler ve klodinler) arasındaki etkileşimlerle olur.

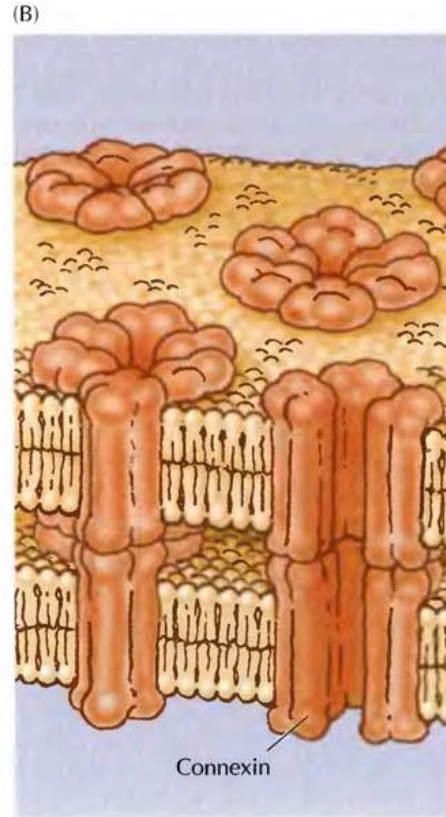
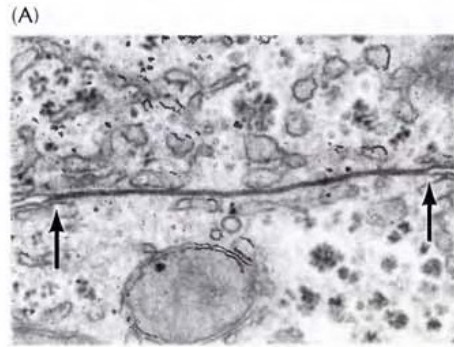
3. Aralık bağlantılar

- Aralık bağlantılar, bitişik hücrelerin sitoplazmalarını bağlayan açık kanallardır.
- İyonların ve küçük moleküllerin komşu hücreler arasında serbestçe geçmesine olanak veren, ancak, proteinlerin ve nükleik asitlerin geçişini engelleyen, plazma zarlarını kat eden, açık kanallar oluşturur.
- Aralık bağlantılar, birleştirdikleri hücrelerin hem metabolik aktivitelerini hem de elektrik yanıtlarını eşlerler.
- Epitel hücreleri, endotel hücreleri, kalp kası ve düz kas hücreleri gibi, hayvan dokularındaki hücrelerin çoğu, aralık bağlantılar yoluyla haberleşirler.
- Kalp kası hücreleri gibi elektrikle uyarılabilen hücrelerde aralık bağlantılarından iyonların doğrudan geçişi, komşu hücrelerin de kasılmasını uyarır ve senkronize eder.

3. Aralık bağlantılar

(A) İki karaciğer hücresi arasındaki aralık bağlantıların elektron mikroskop görüntüsü

(B) aralık bağlantılar, altı adet konneksinin, bitişik hücre zarları içerisinde açık kanallar oluşturacak biçimde bir araya gelmesiyle oluşur.

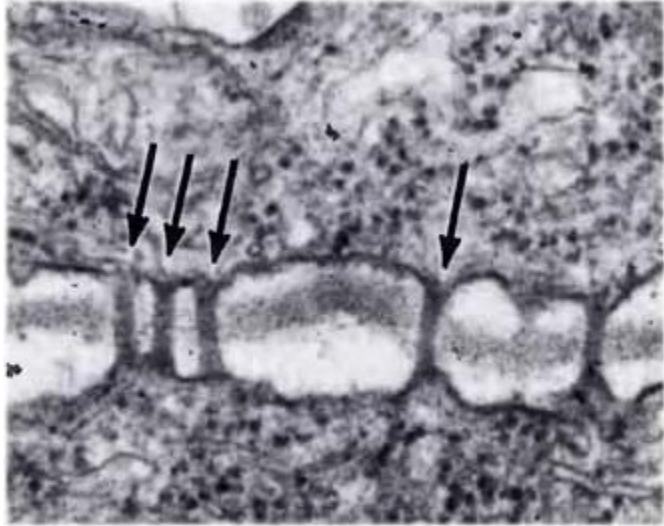


Aralık (gap) bağlantılar

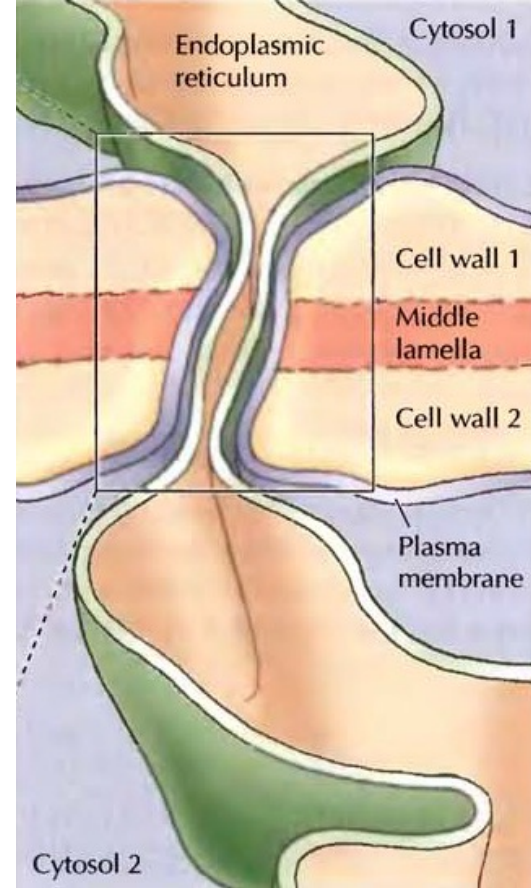
4. Bitki Hücresi Adezyonu ve Plazmodesmata

- Bitki hücreleri arasındaki adezyon transmembran proteinlerle değil **hücre duvarlarıyla** gerçekleşirler.
- Özellikle, hücre duvarındaki **pektince zengin, orta lamel** denilen özel bir bölge, bitişik hücreleri bir arada tutan bir **yapıştırıcı gibi davranır**.
- Bitki hücrelerinin duvarları sert olması nedeniyle, bitki hücreleri arasındaki kararlı bağlantılar, hayvan hücrelerindeki desmozomlar ve aderen bağlantılardaki gibi hücre iskeletleri arasında bağlantı oluşumunu gerektirmez.
- Ancak, bitişik bitki hücreleri hayvan hücrelerindeki aralık bağlantılara benzer şekilde, plazmodesmata denilen sitoplazma bağlantıları aracılığıyla birbirleriyle iletişim kurarlar.
- Her plasmodesmata bir hücrenin plazma zarı komşu hücreninkiyile devam eder ve böylece iki sitozol arasında açık bir kanal oluşur.

4. Bitki Hücresi Adezyonu ve Plazmodesmata



0.1 μm



Plazmodesmatada komşu hücrelerin plazma zarları, bitişik hücre duvarları içerisinde sitoplazmik kanallar oluşturacak şekilde, kesintisiz uzar. Genellikle bir endoplazmik retikulum uzantısı bu kanaldan geçer.