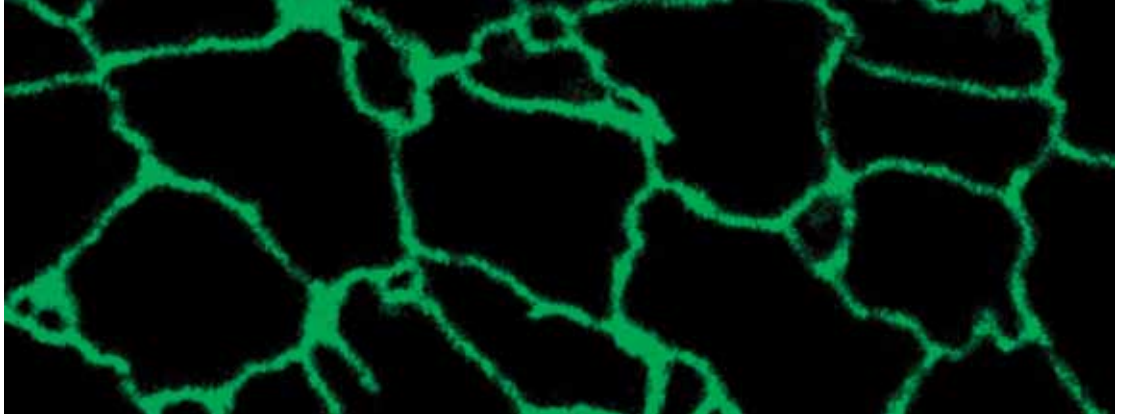


Endoplazmik Retikulum

Hücrenin belli işlevleri gerçekleştirmek üzere özelleşmiş organellerinden biri de hem kendine has yapısıyla hücre şemalarında hemen dikkat çeken hem de bir tekerlemeyi andıran ismiyle biyoloji derslerinden hatırlayıverdiğimiz endoplazmik retikulum. Birbiriyle bağlantılı kanal ve kese biçimindeki yapılardan oluşan bu organel hücrenin gereksinim duyduğu proteinlerin ve lipidlerin (yağların) üretimi, karbonhidratların ve steroidlerin metabolize edilmesi ve kalsiyumun depolanması gibi pek çok işlev üstleniyor.



Endoplazmik retikulum birbirleriyle bağlantılı kanal ve kese biçimindeki yapılardan meydana gelmiştir.

Canlılığın en temel özelliklerinden biri canlı sistemin bir bariyerle çevreden ayrılmış olması. Tüm canlılar hücrelerden oluşur ve tüm hücreler bir zarla çevrilidir. Ancak bir zar aracılığıyla çevresinden ayrılma özelliği sadece hücrenin bütününde değil çeşitli işlevleri üstlenen alt birimler olan organellerinde de görülebilen bir özelliktir. Hatta ökaryot hücrelerdeki toplam zar yüzeyinin çok büyük bir kısmını organeller oluşturur. Bu oranda en büyük paya sahip organel de hücrenin dış ve iç zarları toplamının yaklaşık yarısını oluşturan endoplazmik retikulum. İzole bir yapı olmayan endoplazmik retikulum çekirdek zarı ile birleşerek adeta kapalı bir alan oluşturuyor.

Endoplazmik retikulum çekirdek zarı ile birleşik durumdadır ve sitoplazma içinde çok kıvrımlı yapıda, kapalı bir alan oluşturur.

Elektron mikroskopuyla incelendiğinde endoplazmik retikulumun sitoplazmaya bakan tarafında bazı bölgelerde granüllü yapılar olduğu görülür. Bu görüntüye dayanarak endoplazmik retikulum granüllü ve granülsüz (düz) olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Bu iki yapının dış görünüşleri farklı olduğu gibi işlevleri de farklıdır.

Yüzeyinde tutunmuş halde ribozomlar bulunan granüllü endoplazmik retikulumda ağırlıklı olarak protein sentezi gerçekleşirken düz endoplazmik retikulumda daha çok lipidler sentezlenir. Düz ve granüllü endoplazmik retikulum oranı hücrenin protein veya lipid sentezleme durumuna göre değişir. Örneğin böbrek üstü bezi hücreleri gibi steroid sentezleyen hücrelerde sitoplazmanın büyük bir bölümünü düz endoplazmik retikulum kaplar.



Granüllü endoplazmik retikulum. Koyu yeşil renkli noktalar protein sentezleyen ribozomları göstermektedir.

Granüllü Endoplazmik Retikulum

Özellikle protein sentezinin yoğun olduğu hücrelerde daha fazla bulunur. Sitoplazmaya bakan yüzünde çok sayıda granül vardır. Bu yapılar protein sentezleyen ribozom gruplarıdır. Burada sentezlenen proteinler sitoplazmadan yalıtılmış durumdadır.

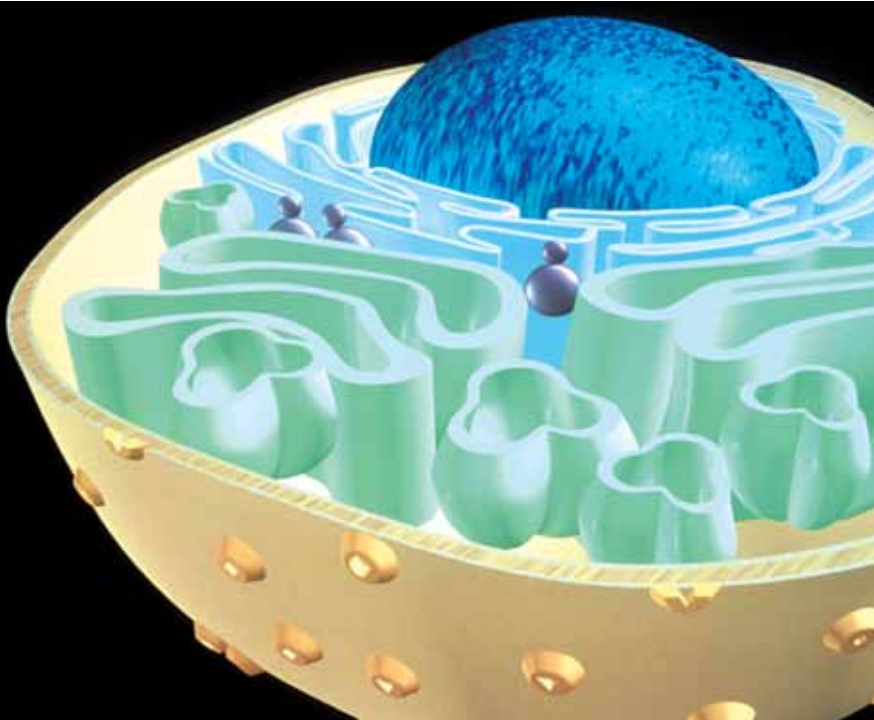
Hücrede proteinler ya serbest ribozomlarda ya da endoplazmik retikuluma bağlanan ribozomlarda sentezlenir. Bir proteinin hangi ribozomlarda sentezleneceği önemlidir. Çünkü sentez yeri aynı zamanda proteinin gideceği yer ve işlevleriyle de ilişkilidir. Sitoplazmadaki serbest ribozomlarda daha çok hücre içi işlevleri olan proteinler sentezlenirken, endoplazmik retikuluma bağlanan ribozomlarda ise genellikle hücre dışına gönderilen veya hücre zarında ve bazı organellerde görev alan proteinler sentezlenir. Endoplazmik retikuluma yönlendirilecek proteinlerin şifresini taşıyan mRNA'ların bir ucunda proteinin gideceği yeri belirten ek bir baz dizisi var. Bu baz dizisine sahip mRNA'ları okuyan ribozomlar endoplazmik retikulumdaki özel bir bölgeye bağlanır ve sentezlediği proteinler endoplazmik retikulumun iç kısmına geçer. Sentezlenen proteinler burada bazı işlemlerden geçirilir ve daha sonra gerekli yere gönderilir.

Ancak söz konusu protein olunca iş sentezle bitmez. Çünkü yaşamın devamı hücrelerdeki proteinlerin doğru işlev görmesine bağlıdır. Proteinlerde doğru işlev için doğru üç boyutlu yapı ön koşuldur. Dolayısıyla yaşamın varlığı ve devamı proteinlerin istenilen üç boyutlu yapıda olmasına bağlıdır. Bu tıpkı bir otomobilin parçalarındaki uyuma benzer. Eğer bir parça istenilen özelliklere sahip değilse ya da şekli bozursa, işlev görmesi mümkün olmaz. Proteinlerde sentez sonrası aşama bu nedenle çok önemlidir. Zincir şeklinde sentezlenen proteinlerin sentez sırasında veya sentezden sonra kıvrılıp istenilen üç boyutlu yapıya geçmesi gerekir. Bu kıvrılma işlemi için genellikle şaperon denilen yardımcı proteinlere gereksinim duyulur.

Proteinlerin katlanma işlemleri çok karmaşıktır ve hata olasılığı oldukça yüksektir. Çünkü zincir biçimindeki bir yapının üç boyutlu uzayda katlanabileceği sayısız şekil var ve bunların pek çoğu işlevsel değil. Ayrıca oksidatif stres, enfeksiyonlar, hidrojen iyon konsantrasyonu, ortamın sıcaklığı gibi çok sayıda farklı etken de proteinlerin doğru katlanması üzerinde etkilidir. Yanlış katlanan proteinler hücreye zarar verebilir, hatta yanlış katlanan proteinlerin hücrede birikmesi kanser ve Alzheimer gibi ciddi hastalıklara neden olabilir. Bu durumda protein katlanması sırasında şaperonların yardımı çok önemlidir.

Ancak şaperonların yardımına rağmen, olumsuz etkenlerden dolayı yine de endoplazmik retikulumda sentezlenen proteinlerin bir kısmı istenilen üç boyutlu şekilde katlanmayabilir. Bu durumda katlanamayan veya yanlış katlanan proteinlerin birikmesi hücre tarafından sıkı bir şekilde izlenmelidir. Peki nasıl? Katlanan proteinleri kontrol eden, katlanamayanları ve yanlış katlananları tespit eden ve ortamdan uzaklaştırılmasını sağlayan iyi organize olmuş bir “kalite kontrol sistemi” vardır. Bu sistem endoplazmik retikulumdaki tüm proteinleri kontrol ederek bir uyumsuzluğun veya şekil bozukluğunun olup olmadığını belirler. Yapılan kontrol sonucu eğer proteinin yapısında bir anormallik saptanmazsa görev yapacağı yere gönderilir. Eğer kontrol sırasında proteinin yapısının istenilen özelliklere sahip olmadığı görülürse protein sitozole geri gönderilir ve burada parçalanarak temel yapıtaşları olan amino asitlere ayrılır. Açığa çıkan amino asitler hücrenin ihtiyacına göre farklı amaçlar için kullanılır. Yani yanlış imalat sonucu oluşan proteinler “çöpe atılıp” israf edilmez, yeniden kullanıma sunulur. Eğer herhangi bir bölgede yanlış katlanan proteinlerin miktarında artış varsa hücre bunları sadece ortamdan uzaklaştırmakla kalmaz, daha ciddi ek tedbirler de alır. Tüm bu işlemler protein biyokimyasının sadece sentezden ibaret olmadığını ve sentez sonrası işlemlerin de en az doğru sentez kadar önemli olduğunu bir göstergesidir.

Çekirdek etrafında kıvrımlı şekilde dizilmiş endoplazmik retikulum



Peki yanlış katlanan proteinlerin miktarında artış olması durumunda ne tür önlemler alınır? Gerekli tüm önlemlerin alındığını söyleyebiliriz. Bunlardan bazıları:

- Yanlış katlanan proteinlerin üretiminin azaltılması veya durdurulması
- Proteinlerin doğru katlanmasına yardımcı olan şaperonların sentezinin artırılması
- Yanlış katlanan proteinlerin görev yapacakları yerlere gönderilmesinin durdurulması
- Yanlış katlanan proteinlerin yıkılmak üzere hızla ortamdan uzaklaştırılması
- Yanlış katlanan proteinleri endoplazmik retikulumdan sitozole gönderen proteinlerin sentezinin artırılması
- Sitozolda yıkımı gerçekleştiren proteinlerin sentezinin artırılması

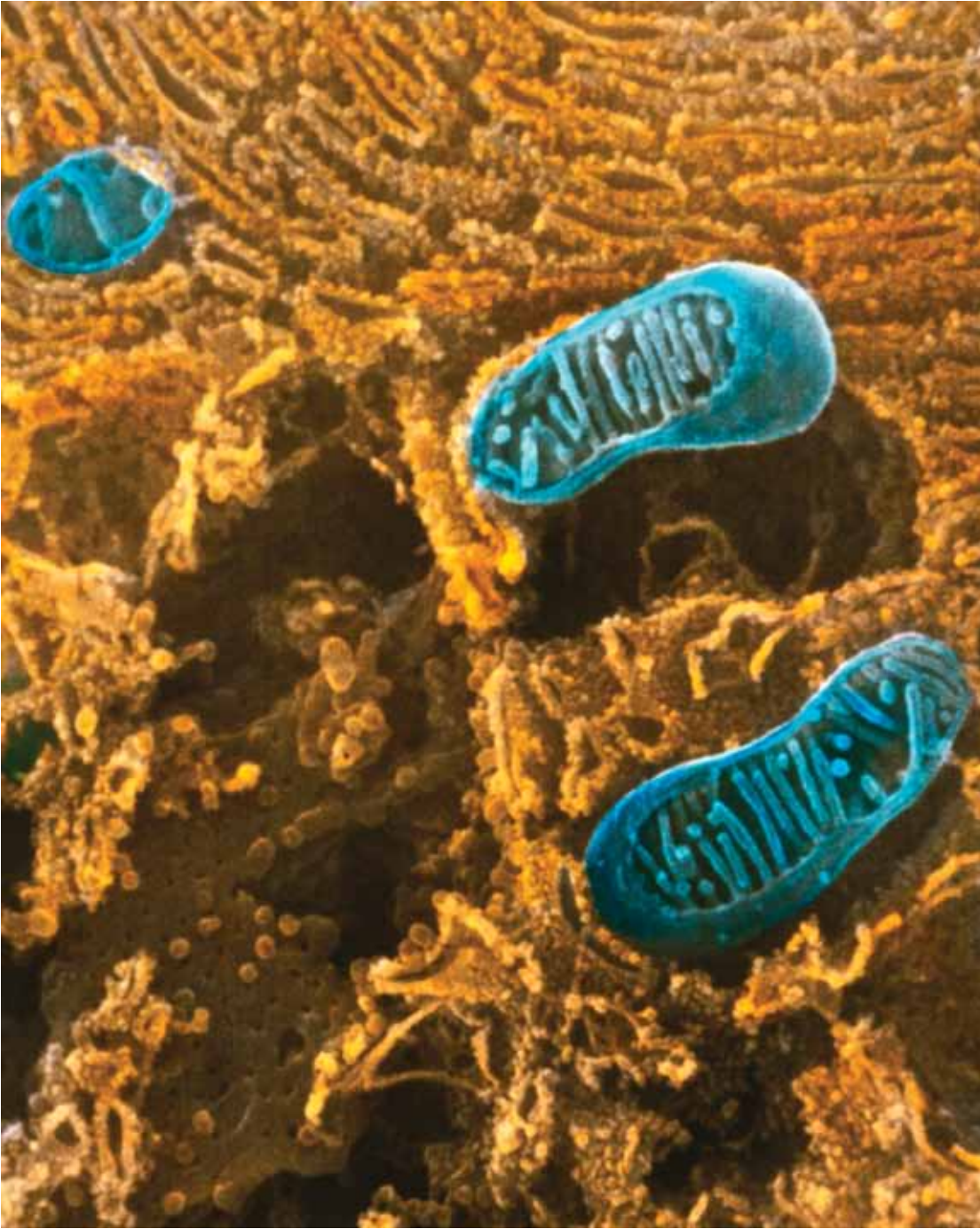
Protein endoplazmik retikulumda uzun süre “bekleyemez”. Sentezlenen bir proteinin en kısa sürede görev yapacağı yere gönderilmesi gerekir, aksi takdirde işe yaramaz protein muamelesi görür ve bulunduğu yerden parçalanmak üzere sitoplazmaya alınır.

Düz Endoplazmik Retikulum

Endoplazmik retikulumun bu bölgesi, ribozomlar bulunmadığı için, granülsüz veya düz endoplazmik retikulum olarak bilinir. Hücreyi ve organelleri çevreleyen zarların yapısında bulunan lipidlerin büyük çoğunluğu düz endoplazmik retikulumda sentezlenir. Hücre dışına gönderilen proteinler granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenirken karaciğerde sentezlenen lipoproteinlerde olduğu gibi, hücre dışına gönderilen lipidler de düz endoplazmik retikulumda sentezlenir.

Düz endoplazmik retikulumda sadece lipid sentezi gerçekleşmez. Örneğin karaciğer hücrelerinde, düz endoplazmik retikulumda bazı ilaçların ve yabancı maddelerin zararsız hale getirilmesi işlemleri de yürütülür.

Endoplazmik retikulumun çok önemli bir işlevi de hücre içi kalsiyum deposu olarak işlev görmesidir. Ancak bu depolama işlevi dinamik bir biçimde gerçekleşir ve aslında hücre içi kalsiyum yoğunluğunun ayarlanmasını sağlar. Yani gereksinime göre sitozole kalsiyum verilir veya depolanmak üzere sitozolden kalsiyum geri alınır. Endoplazmik retikulumun bir bölümü kalsiyum depolayabilecek, özel bir yapıya sahiptir. Kalsiyum hücre içine ve-



Doç. Dr. Abdurrahman Coşkun, 1994 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2000 yılında biyokimya ve klinik biyokimya uzmanı, 2003 yılında yardımcı doçent ve 2009'da doçent oldu. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanmış 32 makalesi var. Özel olarak laboratuvarında kalite kontrol, standardizasyon ve protein biyokimyası konularında araştırmalar yapıyor. Halen Acıbadem Labmed Klinik Laboratuvarları'nda klinik biyokimya uzmanı ve Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak çalışıyor.

Granüllü endoplazmik retikulum (kahverengi) ve mitokondrinin (mavi) elektron mikroskopik görüntüsü. Kıvrımlı yapıya sahip olan endoplazmik retikulum üzerinde çok sayıda ribozom (granüllü yapılar) bulunmaktadır.

rildiğinde birçok metabolik olay tetiklenir, bu nedenle hücre içine verilen kalsiyumun gereksinim olmadığında tekrar geri alınması gerekir.

Düz ve granüllü endoplazmik retikulum başta şeker metabolizması olmak üzere daha pek çok biyokimyasal süreçte görev alır. Ayrıca kanser, şeker hastalığı, Alzheimer gibi pek çok hastalık yanlış katlanan proteinlerle, damar sertliği ve obezite gibi bir takım hastalıklar da lipid metabolizmasıyla ilişkili olduğu için endoplazmik retikulum tüm bu hastalıkların odağında yer alır. Bu hastalıkların 21.

yüzyılda da insanoğlunu epey uğraştıracağını söyleyebiliriz. Etkin tedaviler geliştirebilmek için endoplazmik retikulumda meydana gelen moleküler ve biyokimyasal süreçleri daha iyi anlamak durumdayız.

Kaynaklar

Stolz, A., Wolf, D.H., "Endoplasmic reticulum associated protein degradation: A chaperone assisted journey to hell", *Biochimica et Biophysica Acta* 1803, s. 694-705, 2010.
Albert, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P., *Molecular Biology of the Cell*, 5. Basım, Garland Science, Taylor and Francis Group, 2008.

Hoseki, J., Ushioda, R., Nagata, K., "Quality Control of the Cellular Protein Systems. Mechanism and components of endoplasmic reticulum associated degradation", *Journal Of Biochemistry*, 147, s. 19-25, 2010.
Nelson, D.L., Cox, M.M., *Lehninger Principles of Biochemistry*, 3 Basım, Worth Publishers, 2003.