

Podositlerin Embriyolojik Gelişimi, Mikroskopik ve Fonksiyonel Özellikleri

Embryologic Development, Microscopic and Functional Features of Podocytes: Review

Aslı ÇETİN,^a
Mukaddes EŞREFOĞLU^b

^aHistoloji-Embriyoloji AD,
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Malatya

^bHistoloji ve Embriyoloji AD,
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 26.12.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 28.05.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Aslı ÇETİN
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji-Embriyoloji AD, Malatya,
TÜRKİYE/TURKEY
aslicetin1@yahoo.com

ÖZET Podosit olarak da adlandırılan glomerüler visseral epitelyal hücreler, glomerüler bazal membranın dış yüzünü kaplayan oldukça özelleşmiş hücrelerdir. Metanefrik mezenşimden köken alan bu hücreler sırasıyla renal vezikül dönemi, S-şekilli gövde dönemi, kapiller loop dönemi ve olgunlaşan glomerüler dönemini takiben morfolojik ve fonksiyonel olarak olgunlaşırlar. Bu dönemlerde podositlerin proliferatif kapasitesi ve ifade ettikleri proteinler değişmektedir. Podositler uzantılı hücrelerdir. Yuvarlak bir çekirdek çevresinde yer alan sitoplazmik organeller içeren hücre gövdesinden primer uzantılar çıkar. Bu yapılar daha sonra çok sayıda sekonder çıkıntılara dallanır. Sekonder çıkıntılar daha küçük dallara ayrılabilirler. Podositlerin kapillerler üzerinde sonlanan ayaksı çıkıntılarına "pedisel" adı verilir. Pedisellerin aralarında filtrasyon yarıkları bulunur. Filtrasyon yarıkları ince bir filtrasyon yarık membranı ile örtülüdür. Pediseller aktin, miyozin, α -aktinin, vinculin ve talin gibi kontraktıl moleküller içermektedir. Bunlar $\alpha\beta 1$ -integrin kompleksi ile glomerüler bazal membranla ilişki kurarlar. Podositler glomerüler filtrasyon bariyeri boyunca büyüklüğe ve negatif yüke bağlı olan geçirgenliğe katkıda bulunurlar. Podositlerin hücre iskeletini oluşturan aktin bağımlı proteinlerden olan sinaptopodin az miktarda sinir sistemi hücrelerinde de bulur. Sinaptopodin, filtrasyon yarık membranlarının oluşmasında önemli bir role sahiptir. Podositlerin glomerüler bazal membranda bulunan Tip IV kollajen, laminin, entaktin ve agrin gibi matris moleküllerini sentezledikleri bilinmektedir. Podositler birçok zararlı ajanın hedefidir. Son çalışmalar podositlerin glomerüler hasarda anahtar rolü oynadığını göstermektedir. Podositler glomerüllerin proteinlere karşı seçici geçirgenliğini belirleyen hücrelerdir. Podosit hasarı veya kaybı proteinüri ile sonuçlanmaktadır. Hasarlayıcı ajan ne olursa olsun podosit kaybı glomerüloskleroza yol açar. Podositler membranöz glomerüloskleroz, diabetes mellitus ve lupus nefritis gibi pek çok glomerüler hastalıkta hasar görmektedir. Bu kısa çalışma, podositlerin gelişimsel, mikroskopik ve fonksiyonel özelliklerini özetlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek; glomerüler bazal membran; nefronlar; podositler

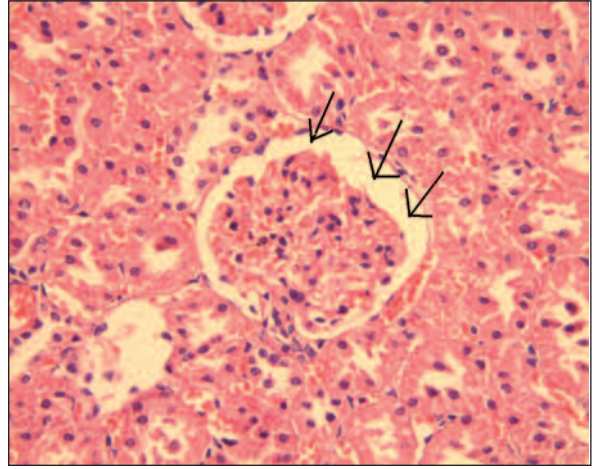
ABSTRACT Glomerular visceral epithelial cells, known as podocytes, are highly specialized epithelial cells that cover the outer surface of the glomerular basement membrane (BM). These cells derived from metanephric mesenchyme become morphologically and functionally mature subsequent to renal vesicular, S-shape body, capillary loop and maturing glomerular developmental stages, respectively. During these stages, proliferative capacity and expressed proteins change. Podocytes have cytoplasmic processes. Primary processes emerge from the cell body containing cytoplasmic organelles around the nucleus. These processes branch out many secondary processes which may branch out smaller processes. The food-processes of podocytes expand on the capillary are called as "pedicel". Filtration splits, covered with a thin filtration split membrane, are located between pedicels. Pedicels contain contractile molecules such as actin, myosin, α -actinin, vinculin and talin. These molecules interconnect with glomerular basement membrane via $\alpha\beta 1$ -integrin complex. Podocytes contribute to size and negative charge related permeability of BM. Small amount of sinaptopodin, an actin dependent protein constituting cytoskeleton of podocytes, is present in neurons. It has important role in construction of the filtration split membranes. It has been known that podocytes synthesis type IV collagen, laminin and entactin which are located at glomerular BM. Recent studies have reported that podocytes play a key role in glomerular injury. Podocytes determine the selective permeability of glomerules. Podocyte damage or loss causes proteinuria. Whatever the damaging agent is podocyte loss results in glomerulosclerosis. Podocytes are damaged in the course of glomerulosclerosis, diabetes mellitus and etc. The mini-review summarizes the developmental morphological and functional features of podocytes.

Key Words: Kidney; glomerular basement membrane; nephrons; podocytes

Fasulye şeklinde solid organlar olan böbrekler retroperitoneal bölgede yerleşirler. Kalpten pompalanan kanın 1/5'ini aldıklarından dolayı diğer parankimal organlara göre daha çok kanlanırlar.^{1,2} İnce bir fibröz bağ dokusu kapsül ile sarılıdır. Böbrek parankimasının kapsüle yakın dış bölümü korteks, iç bölümü ise medulla olarak bilinir. Korteks, renal korpüskülleri, kıvrımlı ve düz toplama tübüllerini ve kanalları içerir. Renal korpüskül içermeyen medullada ise düz tübüller, henle ansı ve toplama kanalları bulunur. Böbreğin medial kenarı hilum adı verilen derin, vertikal bir çukur içerir. Kan damarları, sinirler ve üreterler bu bölgeden organa girip, yine bu bölgeden organı terk ederler.³⁻⁵

Böbreğin renal korpüskülleri plazmanın filtrasyonundan sorumludur.³ Çapları yaklaşık 200 µm olan küresel şekilli bu cisimcikler böbreğin sadece korteksinde bulunur.⁶ Renal korpüsküller, kapiller damarların kıvrılıp bükülerek oluşturduğu yumak şeklindeki yapı olan glomerül ve glomerülü saran çift tabakalı bir membran olan Bowman kapsülünden oluşur.³

Bowman kapsülü, cisimciğin dış kabuğunu yapar.⁶ Bu epitelyal yapı pariyetal ve visseral olmak üzere iki tabakaya ayrılmıştır. Pariyetal tabaka bazal membrana yaslanmış tek sıra yassı epitel hücrelerinden oluşur (Resim 1). Glomerülün üzerini saran visseral yaprağın hücreleri ise yıldız şekilli uzantılı hücrelerdir. Bu hücrelere "podosit" denir.³ "Glomerüler visseral epitelyal hücreler" olarak da adlandırılan podositler oldukça özelleşmiş hücrelerdir.^{7,8} Podositler, hücre gövdesi, ana çıkıntılar ve ayaklı çıkıntılar olmak üzere üç bölümden oluşur.⁹ Podositler ve ayaklı çıkıntıların yüzeyleri negatif yüklü siyaloproteinlerle kaplıdır. Bu güçlü negatif elektrik yükü ayaklı çıkıntıların birbirine yapışması da engellenmiş olur.¹⁰ Ayakçıkların aralarında filtrasyon yarıkları yer alır.⁷ Filtrasyon yarıkları, proteinlerin büyüklüğüne göre seçici bir bariyer olarak rol oynamaktadır. Podositler, glomerüler bazal membranda bulunan Tip IV kollajen, laminin, entaktin ve agrin gibi matriks moleküllerini sentezler.⁷



RESİM 1: Böbrek korteksinde glomerül çevresinde Bowman mesafesi görülmüyor (oklar) (HE, x40).

PODOSİTLERİN GELİŞİMİ

Podositlerin farklılaşması ve özelleşmesinde, ayakçıkların oluşumu ve yarık diagramlarının gelişmesi özel önem taşımaktadır. Bu hücreler, glomerüler gelişim boyunca endotelial ve mezengial hücrelerin o bölgeye göçünü de etkilemektedir. Pax2, WT1 (Wilms tumor suppressor gene), Pod1 (capsulin, epicardin), Kreisler (maf-1), Imx1b ve mf2 gibi bazı transkripsiyon faktörleri podosit özelleşmesi ve farklılaşmasının düzenlenmesinde görev almaktadır.¹¹

Podositlerin kökeni metanefrik mezenşimdir.⁴ Glomerüler gelişim, ardarda gerçekleşen çeşitli olayları içeren farklı dönemlerle karakterizedir. Bu dönemlerde podositlerin proliferatif kapasitesi değişmektedir.^{5,12}

Glomerüler gelişim dört dönemde incelenmektedir:

1. Renal vezikül dönemi,
2. S-şekilli gövde dönemi,
3. Kapiller loop dönemi,
4. Olgunlaşan glomerüler dönem.

Polarize hücrelerin ve bu hücreleri çevreleyen bazal membranın oluşturduğu ilk epitelyal yapı renal veziküldür. Üreter tomurcuğunun çevre mezenşimi stimüle etmesi renal vezikülün oluşmasını da uyarır. Renal vezikül daha sonra uzayarak önce virgül şeklini, daha sonra S harfi şeklini alır. Bu dö-

neme artık “S-şekilli gövde dönemi” denir. Bu yapının bir bölümü Bowman kapsülünü oluşturur. Çok geçmeden endotel hücreleri alanı kaplayarak glomerülü yaparlar. Podositlerden oluşacak olan paralel yaprak ise endotelial yaprakla yakın komşuluktur. Bu dönemde podositler desmozomal membran proteinlerinin yanı sıra ZO-1’i ifade eder.^{13,14}

S-şekilli gövde döneminden kapiller loop dönemine geçiş evresi podositlerin farklılaşması için oldukça önemlidir. Kapiller loop evresine giren podositler mitotik aktivitelerini kaybedip karakteristik morfolojik ve fonksiyonel hücre yapısını kazanmaya başlar. Ayakçıklar ve yarık membranı bu evrede gelişir. Ayakçıkların ve hücreler arası bağlantıların oluşumu filtrasyon yarığının ortaya çıkmasına yol açar. Bu dönemde desmozomal proteinler kaybolur.¹³ ZO-1 proteini apikalden, yarık membranının geliştiği bazal bölgeye doğru göç eder.^{15,16}

Erken glomerülogeneziste podosit prekürsörleri biraraya gelerek mitotik hücre siklusuna girerler. İleri kapiller loop evresinde ise podositlerin proliferasyonu durur, terminal olarak farklılaşmış bir fenotip kazanırlar.⁵

Olgun podositler oldukça farklılaşmış hücrelerdir. Normalde bölünme yeteneğine sahip olmayan bu hücreler herhangi bir hasara yanıt olarak mitoz bölünmeye girebilirler. Human immün yetmezlik virüsüne (HIV) bağlı nefropati, idiyopatik glomerülopati gibi durumlarda podositlerin hasar gördüklerinde proliferere oldukları gösterilmiştir.¹⁷ Proliferasyon, siklinler, sikline bağımlı kinazlar (CDK) ve inhibitörleri gibi hücre siklusu proteinleri ile düzenlenmektedir.¹⁸ Podositler p27, p57 gibi sikline bağımlı kinazları da ifade etmektedir.¹⁹

Glomerül farklılaşmasının erken evreleri boyunca var olan glomerüler bazal membran, Tip 4 kollajenin α -1 ve α -2 zincirlerini içerir. Daha ileri evrelerde α -3, α -4 ve α -5 zincirlerini içeren Tip 4 kollajen de bazal membran yapısına eklenir.²⁰⁻²⁵

PODOSİTLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

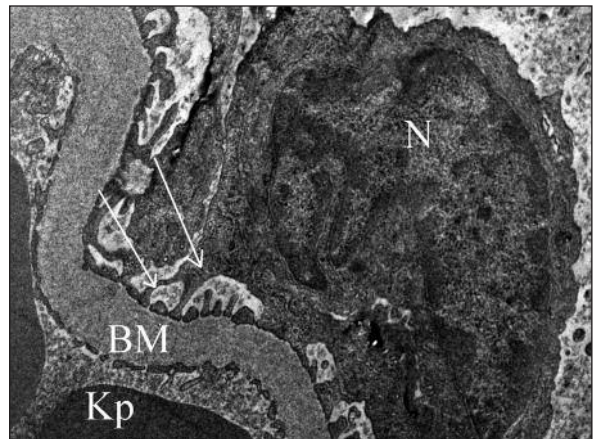
“Visseral glomerüler epitelyal hücreler” olarak da bilinen podositler, glomerüler bazal membranın dışı boyunca uzanan farklılaşmış hücrelerdir. Bow-

man kapsülünün visseral tabakasını oluşturan bu hücreler endoteli de dıştan sararlar. Scanning ve transmisyon elektron mikroskopik çalışmalar, damar kutbu etrafında da pariyetal podositlerin yerleştiğini göstermektedir. Pariyetal podositler lateral hücre yüzeylerinde desmozom ve zonula adherens benzeri bağlantı komplekslerini içerirler.²⁶ Podositler protein kaybını önlemek için bir bariyer oluşturdukları için podosit hasarı proteinüriye yol açar.²⁷

Podositler uzantılı hücrelerdir. Her hücre gövdesi, yuvarlak bir çekirdek, çevresinde yer alan sitoplazmik organeller içerir. Podositlerin, 3-6 arasında değişen kalın primer çıkıntıları çok sayıda daha küçük sekonder çıkıntılara dallanır. Sekonder çıkıntılar daha küçük dallara ayrılabilirler. Bazen de glomerül kapillerlerinin dış duvarına tutunan, ince son ayaklar şeklinde doğrudan sonlanabilirler (Resim 2). Podositlerin kapillerler üzerinde sonlanan ayakları çıkıntılarına “pedisel” adı verilir.³

Her podosit, pedisellerinin bitişik podositin pediselleri arasına girmesiyle kapilleri kuşatan bir ahtapota benzemektedir.^{6,27} Pediseller, glomerüler kapillerlerin adlüminal yüzünü tamamen kuşatarak bazal membranla temas kurar (Resim 3).^{3,6}

Pedisellerin aralarında 20-25 nm genişliğinde filtrasyon yarıkları bulunur (Resim 4). Filtrasyon



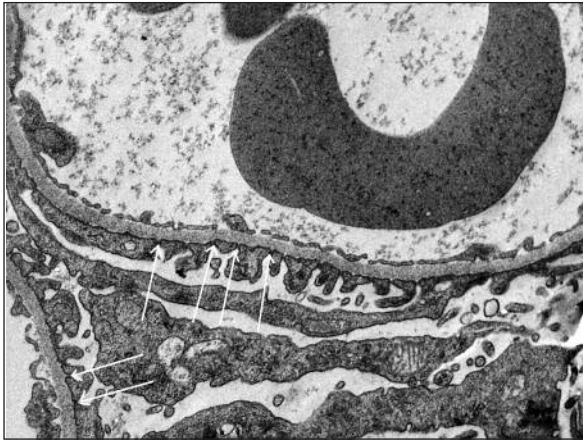
RESİM 2: Ökromatik nükleuslu (N) podositten dallanarak uzanan sitoplazmik çıkıntılarının (oklar) kapiller (Kp) bazal membranının (BM) üzerinde sonlandığı görülüyor (TEM- Uranil asetat- kurşun sitrat, x12.500).

(Yazarlar tarafından Leica QWin Image Analiz Sistemi ve Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM-Zeiss Libra 120 Transmisyon Elektron Mikroskobu) kullanılarak çekilmiştir).



RESİM 3: Kapiller dışında bulunan bir podositin sitoplazmik uzantısının ilerleyerek (oklar) kapiller bazal membranının (BM) üzerinde sonlandığı görülüyor (TEM- Uranil asetat- kurşun sitrat, x10.000).

(Yazarlar tarafından Leica QWin Image Analiz Sistemi ve Transmisyon Elektron Mikroskopu (TEM-Zeiss Libra 120 Transmisyon Elektron Mikroskopu) kullanılarak çekilmiştir).



RESİM 4: Pediseller arasında filtrasyon yarıkları izleniyor (oklar) (TEM-Uranil asetat- kurşun sitrat, x12.500).

(Yazarlar tarafından Leica QWin Image Analiz Sistemi ve Transmisyon Elektron Mikroskopu (TEM-Zeiss Libra 120 Transmisyon Elektron Mikroskopu) kullanılarak çekilmiştir).

yarıkları ince bir filtrasyon yarık membranı ile örtülüdür. Yedi-on nm kalınlığındaki bu membran eşsiz bir filamentöz yapıya sahiptir.

Morfolojik ve biyokimyasal çalışmalar, podositlerin nöronlarla bazı yönlerden benzediklerini ortaya çıkarmıştır. Her iki hücrede de oldukça dalgıç, yaygın bir hücre iskeleti bulunur.²⁸ Her iki hücrenin nefrin, densin, glomerüler epitelyal protein 1 (GLEPP1), CAT3 ve EAAT2 gibi aminoasit

taşıyıcıları, sinaptopodin gibi hücre iskeleti proteinleri, drebrin ve Sam-68 benzeri memeli proteini 2 gibi nadir görülen birçok protein içerdikleri görülmüştür.^{18,29-35}

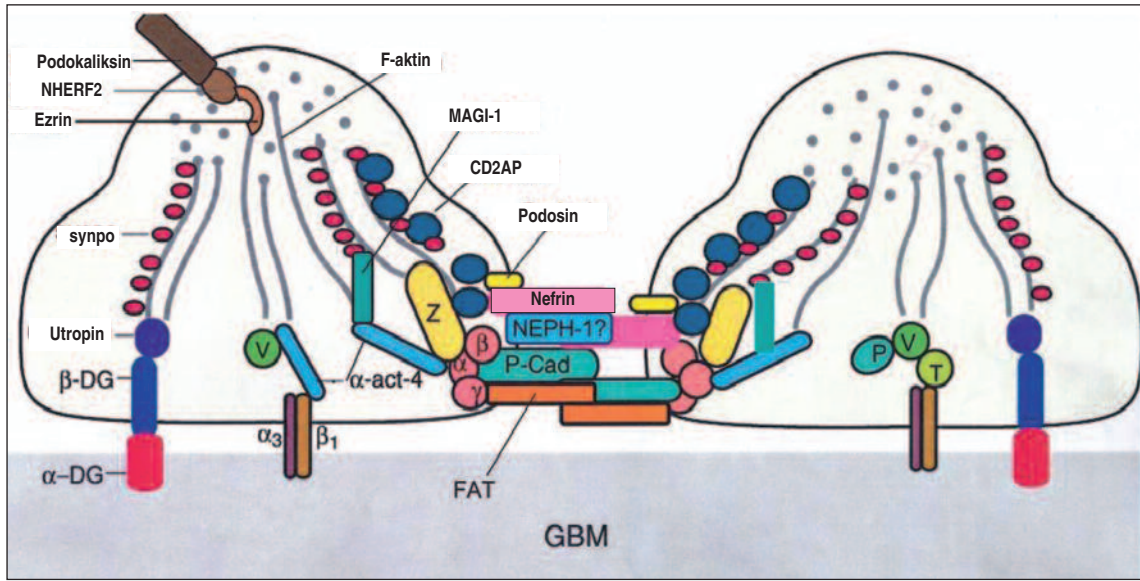
Podositler periferde kalan hücre gövdeleri ve damar duvarına uzanan uzantıları ile polarite gösteren hücrelerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla Par 3 (partitioning defective 3), Par 6 (partitioning defective 6) ve aPKC (atypical protein kinase C) gibi protein kompleksleri ile polaritenin sağlandığı gösterilmiştir. Bu kompleksler podosit morfolojisi içinde gerekli olan regülatör ajanlardır.³⁶

Şekil 1'de podosit ayakçı çıkıntılarının moleküler yapısı görülmektedir.²⁷

Podositlerin ayakçıları aktin, miyozin, α -aktinin, vinculin ve talin gibi kontraktıl moleküller içermektedir. Bunlar $\alpha\beta1$ -integrin kompleksi aracılığı ile glomerüler bazal membranla ilişki kurarlar.⁸

Elektron mikroskopik olarak podositlerin ayakçılarında çeşitli veziküller gözlenmiştir.^{37,38} Bu veziküllerde immünohistokimyasal yöntemlerle Rab3a ve glutamat pozitifliği gösterilmiştir.^{38,39} Hücre kültürlerinde podositlerde spesifik aminoasit taşıyan glutamat transport sisteminin olduğu saptanmıştır.³² Rastaldi ve ark.nın yaptığı bir çalışmanın sonucunda, podositlerin glutamat için taşıyıcı veziküllere sahip olabileceği düşünülmüştür.³⁹

Cisplatin verilen deneklerde podosit ayakçılarının kendi aralarında kaynaşması sonucunda filtrasyon yarıklarının daraldığı gözlenmiştir.⁴⁰ Podositler WT1 (Wilms tumor protein) ve nefrin gibi podosite özgü pek çok molekülü ifade etmektedir. Bunlardan dikkat çekenler WT1, Lmx1b, Pod1 ve Kreisler transkripsiyon faktörleridir.⁴¹ WT1, böbrek gelişiminin başlangıcında metanefrik mezenşimde ifade edilir. S-şekilli gövde dönemindeki podositlerde WT1 ifadesi sınırlıdır. Erişkin döneminde ise glomerül gelişim döneminden daha az seviyelerde olduğu saptanmıştır.^{42,43} Lmx1b, LIM-homedomain transkripsiyon faktörüdür.^{44,45} Pod1, (epicardin, kapsülün) temel bir helix-loop-helix transkripsiyon faktörüdür. Böbrek gelişiminin erken dönemlerinde ifade edilir. Podositlerin S-şe-



ŞEKİL 1: Podosit ayakası çıkıntılarının moleküler yapısı.

killi evresinde görülür. Erişkinlerde de ifadesi devam etmektedir.^{46,47} Bu transkripsiyon faktörü kalp, akciğer ve sindirim sistemine ait organlarda da oldukça yüksek oranda ifade edilmektedir.⁴⁸ Kreisler ise kapiller loop evresinde salınan bir transkripsiyon faktörüdür.⁴⁹

Podositlerin hücre iskeletini oluşturan proteinden synaptopodin, podositlerde ve az miktarda sinir sistemi hücrelerinde bulunan aktin bağımlı proteindir.⁵⁰ α-aktininin bir izoformu olan α-aktinin 4'de podositlerden ifade edilmektedir.⁵¹

Podositler glomerüler gelişim potansiyelini etkileyen VEGF-A ve anjiyopietin gibi büyüme faktörlerini ifade ederler. Bunlar glomerüler kapillerlerin gelişimini etkilemektedir.⁵²⁻⁵⁴ VEGF genellikle kapiller gelişiminin uyarılmasında, anjiyopietin-1 ise kapillerlerin yeniden oluşmasında ve olgunlaşmasında rol alırlar.^{54,55}

GLOMERÜLER FİLTASYON BARIYERİ

Glomerüler kapiller duvar (GKD), yüksek ultrafiltrasyon kapasitesine sahip bir membrandır. Membran, küçük moleküllere ve suya oldukça geçirgendir, ancak büyük moleküllerin geçişini engeller.⁵⁶ GKD, vasküler endotel hücreler, glomerüler bazal membran (GBM), podositler ve aralarındaki yarık membranlarından oluşur.^{46,47,56}

GBM ile direkt ilişkide bulunan podositlerin ayakları çıkıntıları komşu hücrelerin ayakları çıkıntıları ile birlikte filtrasyon yarıklarını oluştururlar. Bu yarıklar diyafram ile bağlanırlar.^{46,57-59}

Glomerüler filtrasyon bariyeri üç tabakadan oluşmaktadır:

- İçte pencereci kapiller endoteli,
- Ortada glomerüler bazal membran,
- Dışta podosit tabakası.⁶⁰

Moleküller filtrasyon bariyerinden büyüklükleri, yükleri ve şekilleri doğrultusunda değişik oranlarda geçebilirler.^{61,62} Makromoleküllerin GKD'den filtre olması büyük ölçüde glomerüler bariyerin büyüklük ve yük ayırt etme gücüne göre belirlenmektedir.⁶³

Glomerüler filtrasyon, glomerüler podositler arasındaki iyi düzenlenmiş hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimine gereksinim duyar. Podosit-matriks etkileşiminin α(3)β(1)-integrin heterodimerleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{64,65} İn vitro çalışmalar, integrin matriks etkileşimindeki bozukluğun podositlerde ayrılmaya, ayakçıklarda büzülme ve GBM'de hasarlara yol açtığını göstermiştir. Distroglükalin aracılıklı matriks bileşiminin de ayakçık yapılarının oluşumunda kritik bir rol oynadığı bilinmektedir.⁶⁴

Yarık membranının ana komponentleri nefrin, NPHS1 gen ürünü, podosin ve NPHS2 gen ürünüdür. GBM, fibrillerden oluşan bir ağ şeklindedir, temel yapısını kollajen tip IV, nidogen, laminin, heparan sülfat gibi proteoglikanlar oluşturur.⁶⁶ İç içe geçen fibriller, ufak delikli bir filtre işlevi gören fonksiyonel porlar içerir. GBM büyüklük seçici bariyerin en önemli kısmını oluşturmasına karşın, son yıllarda yapılan çalışmalar, podositlerin ayaklı çıkıntılarının (foot processes) arasını kapatan yarık membranı üzerinde yoğunlaşmaktadır. Podositler, glomerüler filtrasyon bariyerinin en dış kısmını oluşturarak glomerüler kapilleri tarak dişleri şeklinde sarar. Yarık membranı, ayaklı çıkıntıların birbiri ile ilişkisini sağlar. Filtrasyon delikleri içeren bir köprü olan yarık membranı, GBM ile yakın ilişkili bir membrandır, glomerül filtrasyon bariyerinin biyolojik aktif bileşenidir. Günümüzde yarık membranının moleküler yapısı ve fonksiyonu ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Yarık membranında varlığı gösterilen proteinlere (nefrin, CD2AP, podosin, NepH-1) her gün bir yenisi eklenmektedir.^{10,67}

PATOLOJİK OLAYLARLA İLİŞKİSİ

Son çalışmalar, podositlerin glomerüler hasarda anahtar rolü oynadığını göstermektedir. Podositler böbrekteki proteinler için glomerüler seçici geçirgenlikten sorumlu olan özelleşmiş hücreler oldukları için podosit hasarı veya kaybı proteinüriye neden olmaktadır.^{8,68,69} Proteinüri, filtrasyon yarığında ve iskelet yapısında bozulmaya neden olmaktadır.^{70,71} Son 15 yılda yapılan genetik çalışmalarda nefrin, podosin, fosfolipaz C ve koenzim Q10 kodlayan genlerdeki mutasyonlar proteinüriye ortaya çıkarmaktadır.⁷²

Podositlerin en şartırtıcı özelliklerinden biri de, yarık membranını oluşturabilme yetenekleridir. Yarık membranı proteinleri podosit biyolojisi, proteinlerin seçici geçirgenliği, hücre sinyali ve hücre hasarında önemli bir rol oynamaktadır.^{8,68,69}

Podosit gen değişimleri (nefrin, podosin, α -aktinin), podosit membran antijenlerine karşı oluşan antikolarlar, hemodinamik değişiklikler (diyabet), toksinler (steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar), en-

feksiyonlar (HIV) podositlerde hasar oluşturabilmektedir.⁷³ α -aktinin 4'ün aşırı eksprese edilmesi HDAC'nin negatif regülatuar etkisini azaltarak östrojen reseptör α aracılıklı transkripsiyonuna yol açmaktadır.⁷⁴

Elektron mikroskopik olarak podositlerin ayakçıklarında çeşitli veziküller gözlenmiştir.^{37,38} Bu veziküllerde immünohistokimyasal yöntemlerle Rab3a ve glutamat pozitifliği gösterilmiştir.^{38,39} Beyinlerinde Rab3a eksikliği bulunan farelerde glutaminerjik sinapslarda yaygın defektler oluşmaktadır.⁷⁵

Glomerüler hastalıklarda ortadan kalkma, apoptoz ve proliferasyon olmak üzere üç temel podosit değişikliği tanımlanmıştır. Sinyal kaskadlarındaki bu aksaklıkların patolojik değişimlere neden olduğu gösterilmiştir. p38 mitojen aktif protein kinaz ve transforme edici büyüme faktörü β 1'in aktivasyonu podosit apoptozuna neden olur. Fosfoinozitol 3-kinaz ise podositleri apoptozdan korur.⁷⁶

Böbrek hasarı ne olursa olsun, podosit kaybı glomerüloskleroz ile sonuçlanmaktadır.²⁷ Nefrin, podosin, α -aktinin gibi podosit proteinlerini kodlayan genlerdeki değişimlerin doğumsal ve ailevi nefrotik sendromlardan sorumlu olduğu gösterilmiştir.⁴⁶

NPHS1'deki mutasyonlar konjenital nefrotik sendroma, NPHS2'deki mutasyonlar ise fokal segmental glomerüloskleroza (FSGS) yol açmaktadır.⁷⁶

Lmx1b, LIM-homedomain transkripsiyon faktörüdür. Mutasyonlarında tırnak-patella sendromu ortaya çıkar. Yeni çalışmalarda, Lmx1b eksikliği olan farelerde podositlerin ayakçıklarında ve CD2AP, podosin ve Tip 4 kollajenin α -3 ve α -4 zincirlerinin ifadesinde azalma gözlenmiştir.^{44,45}

Podositlerin diyabetik nefropatinin erken evrelerinde fenotipik değişikliklere uğradığı gösterilmiştir.⁷⁷ Ayrıca, klinikte "bucillamine" ile yapılan tedavi çalışmalarında böbreklerde proksimal tübül hasarı ve podositlerin ayakçıklarında kayıp gözlenmiştir.⁷⁸

İn vitro çalışmalarda anjiyotensin II'nin podosit apoptozunda artışa neden olduğu gösterilmiştir. Anjiyotensin II infüzyonu sıçanlarda hipertan-

siyon ve proteinüriye yol açar. Anjiyotensin II infüzyonu yapılan sıçanlarda yarık diogramında daralma gözlenmiştir.

Hasarlanma durumlarında podositlerde şekil ve fonksiyonun kaybedilmesi, hipertrofi, apopitoz veya nekroz gibi çeşitli hücresel değişiklikler gözlenir.⁷⁹ Renal hasara bağlı olarak oluşan bu sonuç-

lara karşı hücre siklusu seviyesinde bazı düzenlemeler yapılmaktadır. Pozitif regülatörler (siklinler ve siklin bağımlı kinazlar) ve negatif regülatörler (siklin bağımlı kinaz inhibitörleri) hücre siklusunu koordine etmektedir. Yeni çalışmalar, podositlerdeki hücre siklusu regülatuar proteinleri üzerinde yoğunlaşmaktadır.⁷⁹

KAYNAKLAR

- Tanagho EA. Anatomy of the genitourinary tract. In: Tanagho EA, Mc Aninch JW, eds. *Smith's General Urology*. 13th ed. New Jersey: Prentice-Hall International Inc; 1992. p.1-7.
- Herzlinger D. Inductive interactions during kidney development. *Semin Nephrol* 1995;15(4): 255-62.
- Eşrefoğlu M. Üriner Sistem. Özel Histoloji. 1. Baskı. Malatya: Medipress Yayıncılık; 2009. p.158-9.
- Saxen L. *Organogenesis of the Kidney*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1987. p.1-20.
- Griffin SV, Petermann AT, Durvasula RV, Shankland SJ. Podocyte proliferation and differentiation in glomerular disease: role of cell-cycle regulatory proteins. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl 6):vi8-13.
- Ovalle WK, Nahirney PC. *Netter's Essential Histology*. 1st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p.493.
- Li JJ, Kwak SJ, Jung DS, Kim JJ, Yoo TH, Ryu DR, et al. Podocyte biology in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2007;(106):S36-42.
- Bollain-Y-Goytia JJ, González-Castañeda M, Torres-Del-Muro F, Daza-Benitez L, Zapata-Benavides P, Rodríguez-Padilla C, et al. Increased excretion of urinary podocytes in lupus nephritis. *Indian J Nephrol* 2011;21(3): 166-71.
- Asanuma K, Yanagida-Asanuma E, Takagi M, Kodama F, Tomino Y. The role of podocytes in proteinuria. *Nephrology (Carlton)* 2007;12 (Suppl 3):S15-20.
- Mir S. [Proteinuria mechanism, which has led to the nephrotic syndrome]. *Journal of Current Pediatrics* 2006;4(Suppl 1):34-5.
- Quaggin SE. Transcriptional regulation of podocyte specification and differentiation. *Microsc Res Tech* 2002;57(4):208-11.
- Faul C, Asanuma K, Yanagida-Asanuma E, Kim K, Mundel P. Actin up: regulation of podocyte structure and function by components of the actin cytoskeleton. *Trends Cell Biol* 2007;17(9):428-37.
- Garrod DR, Fleming S. Early expression of desmosomal components during kidney tubule morphogenesis in human and murine embryos. *Development* 1990;108(2):313-21.
- Schnabel E, Anderson JM, Farquhar MG. The tight junction protein ZO-1 is concentrated along slit diaphragms of the glomerular epithelium. *J Cell Biol* 1990;111(3):1255-63.
- Kawachi H, Kurihara H, Topham PS, Brown D, Shia MA, Orikasa M, et al. Slit diaphragm-reactive nephritogenic MAb 5-1-6 alters expression of ZO-1 in rat podocytes. *Am J Physiol* 1997;273(6 Pt 2):F984-93.
- Schnabel E, Dekan G, Miettinen A, Farquhar MG. Biogenesis of podocalyxin--the major glomerular sialoglycoprotein--in the newborn rat kidney. *Eur J Cell Biol* 1989;48(2):313-26.
- Barisoni L, Kriz W, Wiggins RC, Mundel P, d'Agati V. Podocyte (P) dedifferentiation predicts glomerulosclerosis (GS) in nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:532A, (abstr).
- Shankland SJ, Wolf G. Cell cycle regulatory proteins in renal disease: role in hypertrophy, proliferation, and apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278(4):F515-29.
- Shankland SJ, Eitner F, Hudkins KL, Goodpaster T, D'Agati V, Alpers CE. Differential expression of cyclin-dependent kinase inhibitors in human glomerular disease: role in podocyte proliferation and maturation. *Kidney Int* 2000;58(2):674-83.
- Butkowski RJ, Wieslander J, Kleppel M, Michael AF, Fish AJ. Basement membrane collagen in the kidney: regional localization of novel chains related to collagen IV. *Kidney Int* 1989;35(5):1195-202.
- Harvey SJ, Zheng K, Sado Y, Naito I, Ninomiya Y, Jacobs RM, et al. Role of distinct type IV collagen networks in glomerular development and function. *Kidney Int* 1998;54(6): 1857-66.
- Miner JH, Sanes JR. Collagen IV alpha 3, alpha 4, and alpha 5 chains in rodent basal laminae: sequence, distribution, association with laminins, and developmental switches. *J Cell Biol* 1994;127(3):879-91.
- Ninomiya Y, Kagawa M, Iyama K, Naito I, Kishiro Y, Seyer JM, et al. Differential expression of two basement membrane collagen genes, COL4A6 and COL4A5, demonstrated by immunofluorescence staining using peptide-specific monoclonal antibodies. *J Cell Biol* 1995;130(5):1219-29.
- Peissel B, Geng L, Kalluri R, Kashtan C, Rennke HG, Gallo GR, et al. Comparative distribution of the alpha 1(IV), alpha 5(IV), and alpha 6(IV) collagen chains in normal human adult and fetal tissues and in kidneys from X-linked Alport syndrome patients. *J Clin Invest* 1995;96(4):1948-57.
- Yoshioka K, Hino S, Takemura T, Maki S, Wieslander J, Takekoshi Y, et al. Type IV collagen alpha 5 chain. Normal distribution and abnormalities in X-linked Alport syndrome revealed by monoclonal antibody. *Am J Pathol* 1994;144(5):986-96.
- Pedrycz A, Wiecezorski M, Czerny K. Histological and histochemical assessment of the effects of a single dose adriamycin on fetal rat kidney. *Acta Histochem* 2005;107(3):215-20.
- Mundel P, Shankland SJ. Podocyte biology and response to injury. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(12):3005-15.
- Kobayashi N, Gao SY, Chen J, Saito K, Miyawaki K, Li CY, et al. Process formation of the renal glomerular podocyte: is there common molecular machinery for processes of podocytes and neurons? *Anat Sci Int* 2004;79(1):1-10.
- Putala H, Soininen R, Kilpeläinen P, Wartiovaara J, Tryggvason K. The murine nephrin gene is specifically expressed in kidney, brain and pancreas: inactivation of the gene leads to massive proteinuria and neonatal death. *Hum Mol Genet* 2001;10(1):1-8.

30. Ahola H, Heikkilä E, Aström E, Inagaki M, Izawa I, Pavenstädt H, et al. A novel protein, densin, expressed by glomerular podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7):1731-7.
31. Beltran PJ, Bixby JL, Masters BA. Expression of PTPRO during mouse development suggests involvement in axonogenesis and differentiation of NT-3 and NGF-dependent neurons. *J Comp Neurol* 2003;456(4):384-95.
32. Gloy J, Reitingner S, Fischer KG, Schreiber R, Boucherot A, Kunzelmann K, et al. Amino acid transport in podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278(6):F999-F1005.
33. Mundel P, Heid HW, Mundel TM, Krüger M, Reiser J, Kriz W. Synaptopodin: an actin-associated protein in telencephalic dendrites and renal podocytes. *J Cell Biol* 1997;139(1):193-204.
34. Peitsch WK, Hofmann I, Endlich N, Prätzel S, Kuhn C, Spring H, et al. Cell biological and biochemical characterization of drebrin complexes in mesangial cells and podocytes of renal glomeruli. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(6):1452-63.
35. Cohen CD, Doran PP, Blattner SM, Merkle M, Wang GQ, Schmid H, et al. Sam68-like mammalian protein 2, identified by digital differential display as expressed by podocytes, is induced in proteinuria and involved in splice site selection of vascular endothelial growth factor. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):1958-65.
36. Simons M, Hartleben B, Huber TB. Podocyte polarity signalling. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18(4):324-30.
37. Kerjaschki D, Farquhar MG. Immunocytochemical localization of the Heymann nephritis antigen (GP330) in glomerular epithelial cells of normal Lewis rats. *J Exp Med* 1983;157(2): 667-86.
38. Rastaldi MP, Armelloni S, Berra S, Li M, Pesarasi M, Poczewski H, et al. Glomerular podocytes possess the synaptic vesicle molecule Rab3A and its specific effector rabphilin-3a. *Am J Pathol* 2003;163(3):889-99.
39. Rastaldi MP, Armelloni S, Berra S, Calvaresi N, Corbelli A, Giardino LA, et al. Glomerular podocytes contain neuron-like functional synaptic vesicles. *FASEB J* 2006;20(7):976-8.
40. Kanter M, Tarladaçalısır YT, Uygun M. [Protective effects of vitamin E on cisplatin nephrotoxicity: a light and electron microscopic study]. *Journal of Medical Investigations* 2007;5(3):83-90.
41. Scharnhorst V, van der Eb AJ, Jochemsen AG. WT1 proteins: functions in growth and differentiation. *Gene* 2001;273(2):141-61.
42. Armstrong JF, Pritchard-Jones K, Bickmore WA, Hastie ND, Bard JB. The expression of the Wilms' tumour gene, WT1, in the developing mammalian embryo. *Mech Dev* 1993;40(1-2):85-97.
43. Pelletier J, Schalling M, Buckler AJ, Rogers A, Haber DA, Housman D. Expression of the Wilms' tumor gene WT1 in the murine urogenital system. *Genes Dev* 1991;5(8):1345-56.
44. Rohr C, Prestel J, Heidt L, Hosser H, Kriz W, Johnson RL, et al. The LIM-homeodomain transcription factor Lmx1b plays a crucial role in podocytes. *J Clin Invest* 2002;109(8):1073-82.
45. Miner JH, Morello R, Andrews KL, Li C, Antignac C, Shaw AS, et al. Transcriptional induction of slit diaphragm genes by Lmx1b is required in podocyte differentiation. *J Clin Invest* 2002;109(8):1065-72.
46. Özçakar ZB, Yalçınkaya F, Ekim M. [Inherited podocyte diseases]. *Turkish Nephrology, Dialysis and Transplantation Journal* 2004;13(3):125-9.
47. Pavenstädt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003;83(1):253-307.
48. Quaggin SE, Schwartz L, Cui S, Igarashi P, Deimling J, Post M, et al. The basic-helix-loop-helix protein pod1 is critically important for kidney and lung organogenesis. *Development* 1999;126(24):5771-83.
49. Sadl V, Jin F, Yu J, Cui S, Holmyard D, Quaggin S, et al. The mouse *Kreisler* (*Krml1/MafB*) segmentation gene is required for differentiation of glomerular visceral epithelial cells. *Dev Biol* 2002;249(1):16-29.
50. Mundel P, Heid HW, Mundel TM, Krüger M, Reiser J, Kriz W. Synaptopodin: an actin-associated protein in telencephalic dendrites and renal podocytes. *J Cell Biol* 1997;139(1):193-204.
51. Kaplan JM, Kim SH, North KN, Rennke H, Correia LA, Tong HQ, et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000;24(3):251-6.
52. Osathanondh V, Potter EL. Development of human kidney as shown by microdissection. V. Development of vascular pattern of glomerulus. *Arch Pathol* 1966;82(5):403-11.
53. Woolf AS, Yuan HT. Angiotensin growth factors and Tie receptor tyrosine kinases in renal vascular development. *Pediatr Nephrol* 2001;16(2):177-84.
54. Yuan HT, Suri C, Yancopoulos GD, Woolf AS. Expression of angiotensin-1, angiotensin-2, and the Tie-2 receptor tyrosine kinase during mouse kidney maturation. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(8):1722-36.
55. Woolf AS, Cale CM. Roles of growth factors in renal development. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997;6(1):10-4.
56. Pavenstädt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003;83(1):253-307.
57. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;362(9384):629-39.
58. Somlo S, Mundel P. Getting a foothold in nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000;24(4):333-5.
59. Ichihara A. (Pro)renin receptor and autophagy in podocytes. *Autophagy* 2012;8(2):271-2.
60. Ruotsalainen V, Ljungberg P, Wartiovaara J, Lenkkeri U, Kestilä M, Jalanko H, et al. Nephin is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(14):7962-7.
61. Bohrer MP, Baylis C, Humes HD, Glasscock RJ, Robertson CR, Brenner BM. Permeability of the glomerular capillary wall. Facilitated filtration of circulating polycations. *J Clin Invest* 1978;61(1):72-8.
62. Remuzzi A, Remuzzi G. Glomerular permselective function. *Kidney Int* 1994;45(2):398-402.
63. Camici M. Renal glomerular permselectivity and vascular endothelium. *Biomed Pharmacother* 2005;59(1-2):30-7.
64. Kretzler M. Regulation of adhesive interaction between podocytes and glomerular basement membrane. *Microsc Res Tech* 2002;57(4):247-53.
65. Schordan S, Schordan E, Endlich K, Endlich N. AlphaV-integrins mediate the mechanoprotective action of osteopontin in podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300(1): F119-32.
66. Miner JH. Renal basement membrane components. *Kidney Int* 1999;56(6):2016-24.
67. Aoudjit L, Jiang R, Lee TH, New LA, Jones N, Takano T. Podocyte Protein, Nephin, Is a Substrate of Protein Tyrosine Phosphatase 1B. *J Signal Transduct* 2011;2011: 376543.
68. Moreno JA, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Lassila M, Holthofer H, Blanco-Colio LM, et al. A slit in podocyte death. *Curr Med Chem* 2008;15(16):1645-54.
69. Su J, Li SJ, Chen ZH, Zeng CH, Zhou H, Li LS, et al. Evaluation of podocyte lesion in patients with diabetic nephropathy: Wilms' tumor-1 protein used as a podocyte marker. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87(2):167-75.
70. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med* 2006;354(13):1387-401.
71. Chiang CK, Inagi R. Glomerular diseases: genetic causes and future therapeutics. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(9):539-54.

72. Greka A, Mundel P. Cell biology and pathology of podocytes. *Annu Rev Physiol* 2012;74: 299-323.
73. Musiał K, Zwolińska D. [Structure and function of the glomerular filtration barrier]. *Pol Merkur Lekarski* 2005;18(105):317-20.
74. Khurana S, Chakraborty S, Cheng X, Su YT, Kao HY. The actin-binding protein, actinin alpha 4 (ACTN4), is a nuclear receptor coactivator that promotes proliferation of MCF-7 breast cancer cells. *J Biol Chem* 2011;286(3):1850-9.
75. Castillo PE, Janz R, Südhof TC, Tzounopoulos T, Malenka RC, Nicoll RA. Rab3A is essential for mossy fibre long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1997;388(6642): 590-3.
76. Chuang PY, He JC. Signaling in regulation of podocyte phenotypes. *Nephron Physiol* 2009;111(2):p9-15.
77. Dai HY, Zheng M, Tang RN, Ni J, Ma KL, Li Q, et al. Effects of angiotensin receptor blocker on phenotypic alterations of podocytes in early diabetic nephropathy. *Am J Med Sci* 2011; 341(3):207-14.
78. Fujiwara Y, Tsuchiya H, Sakai N, Shibata K, Fujimura A, Koshimizu TA. Proximal tubules and podocytes are toxicity targets of bucillamine in a mouse model of drug-induced kidney injury. *Eur J Pharmacol* 2011;670(1): 208-15.
79. Marshall CB, Shankland SJ. Cell cycle regulatory proteins in podocyte health and disease. *Nephron Exp Nephrol* 2007;106(2):e51-9.