

# BÖLÜM 1

## VÜCUT SIVILARI VE HÜCRE ZARINDAN MADDE TAŞINMASI

Seval MÜSÜROĞLU KELOĞLAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

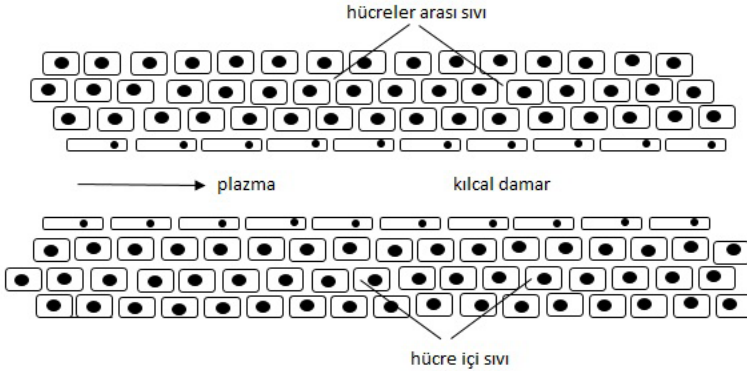
Su insan vücudunun ana bileşenidir ve yaşamsal öneme sahiptir (1). Su dengesinin düzenlenmesi, sağlığın ve yaşamın sürdürülmesi için esastır (2). Yetişkin erkekler için 3.7 L, kadınlar için 2.7 L günlük su alımı, insanların büyük çoğunluğunun günlük su ihtiyacını karşılamaktadır (3). Vücut suyunun %1'lik bir kaybı genellikle 24 saat içinde hassas bir şekilde telafi edilmektedir. Plazma ozmolaritesinde dakikalar içinde gerçekleşen değişiklikler, homeostatik mekanizmaları tetikleyen ana etkenlerden biridir. Sağlıklı yetişkinler su dengesini hassas bir şekilde düzenler, ancak küçük bebekler ve yaşlılar daha büyük dehidratasyon riski altındadır (2). İnsan vücudunda su, en çok kas, beynin gri maddesi, deri, karaciğer ve kanda, en az oranda kıkırdak, kemik ve yağ dokusunda bulunur (4). Toplam vücut suyu, vücut yağı ile ters orantılıdır. Toplam vücut suyu, vücut yağı düşük olduğunda vücut ağırlığının daha yüksek bir yüzdesini, vücut yağı yüksek olduğu zaman ise daha düşük bir yüzdesini oluşturur. Kadınlar, erkeklerden daha yüksek oranda yağ dokusuna sahip olduklarından, daha az vücut suyuna sahip olma eğilimindedirler (5).

Suyun insan vücudunda sayısız rolü vardır: Su kolay ısınmaz ve kolay soğumaz. Suyun sıcaklığını değiştirebilmek için verilmesi ya da alınması gereken enerji görece olarak yüksektir. Bu termal stabilite tüm vücutta sıcaklığın sabit sürdürülmesinde önemli bir faktördür. İyi bir çözücüdür. Bir çözücü olarak su, kanda oksijen, karbondioksit, hormonlar ve besin öğeleri gibi birçok maddeyi taşır (6). Su, damar hacmini korur ve vücudun tüm organ ve dokularının işlevi için gerekli olan kan dolaşımına izin verir (7). Vücutta birçok kimyasal reaksiyon için gereklidir. Vücudun farklı bölümlerini korur (örneğin, beyin omirilik sıvısı beyin dokusu için tampon görevi yapar), yaşamsal organları çevreler, organların birbirlerine sürtünerek zedelenmelerini önler (örneğin, kalp ve akciğer). Herhangi bir fiziksel hareket için su gerekir; su hareket sırasında eklem sıvısında olduğu gibi kemiklerin birbirine sürtünmesine engel olur (6).

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziyojji AD., sevallkeloglan@hotmail.com

## İNSAN VÜCUDUNDA SUYUN DAĞILIMI

Ortalama 70 kilogram ağırlığında yetişkin bir insanın vücudunda yaklaşık olarak 42 litre su bulunur (8). Toplam vücut sıvısının 2/3'ü (yaklaşık 28 Litre) hücre içindedir ve bu sıvıya hücre içi / intrasellüler sıvı denir. Hücre içi sıvı hücre organellerinin bulunduğu, çok sayıda biyokimyasal tepkimenin gerçekleştiği bir ortamdır. Toplam vücut sıvısının 1/3'ü (yaklaşık 14 Litre) hücrenin dışında bulunur ve bu sıvıya hücre dışı / ekstrasellüler sıvı adı verilir (9). Hücre içi ve hücre dışı sıvı, hücre zarıyla birbirinden ayrılır (5). Hücre dışı sıvı, hücreler arası/interstisyel sıvı (yaklaşık 10.5 Litre), plazma (yaklaşık 3 Litre) ve transsellüler sıvıdan (yaklaşık 0.5 Litre) oluşur (10). Hücreler arası sıvı, hücreleri çevreleyen sıvı boşluğudur, iyonların, besinlerin hücre zarı boyunca hareket etmesi için ortam sağlar. Kılcal damar duvarı, plazma proteinleri gibi büyük moleküller için neredeyse hiç geçirgen olmadığından, hücreler arası sıvı çok az protein içerir (5). Hücreler arası boşlukta fazla sıvı biriktiğinde ödem meydana gelir. Plazma damar sisteminde bulunan sıvıdır (Şekil 1). Hücre dışı sıvı içerisinde değerlendirilen transsellüler sıvı, beyin omirilik sıvısı, göz içi sıvısı, eklem sıvısı, plevra sıvısı ile mide, pankreas, safra salgıları gibi vücudun çeşitli bölümlerinde epitel hücreleri ile döşenmiş boşluklarda bulunan sıvıdır. Transsellüler sıvı toplam vücut sıvısının yaklaşık olarak %1'ini oluşturmasına rağmen, klinik açıdan öneme sahiptir (10).



Şekil 1. Hücre içi ve hücre dışı sıvının dağılımı (Marshall P, Gallacher B, Jolly J, Rinomhota S. (2017)'den alınmıştır ve yeniden çizilmiştir. ISBN 978 1 904842 95 8).

Hücrenin hayatta kalması ve canlılığını sürdürebilmesi, hücre içi ve hücre dışı sıvının karışmamasına, su ve suda çözünen kimyasalların hücre içi ve hücre dışı

sıvıda uygun miktarlarda olmasına bağlıdır. Hücre içi ve hücre dışı sıvının iyon ve madde konsantrasyonu birbirinden farklıdır (4,10). Hücre içi ve hücre dışı sıvı arasındaki iyonların konsantrasyon farklarına kimyasal gradyan, hücre içinin hücre dışına göre daha negatif olmasına elektriksel gradyan denir (6). Hücre dışı sıvının ana katyonu sodyumdur ( $\text{Na}^+$ ), dengeleyici anyonları klor ( $\text{Cl}^-$ ) ve bikarbonattır ( $\text{HCO}_3^-$ ). Hücre içindeki ana katyonlar potasyum ( $\text{K}^+$ ) ve magnezyumdur ( $\text{Mg}^{2+}$ ), dengeleyici anyonlar proteinler ve organik fosfatlardır. Hücre içi ve hücre dışı sıvının bileşimdeki benzer önemli farklılıklar  $\text{Ca}^{2+}$  ve pH konsantrasyonlarında da görülür. Hücre içi sıvı çok düşük  $\text{Ca}^{2+}$  konsantrasyonuna ( $\approx 10^{-7}$  mol/L) sahiptir, oysa hücre dışı sıvının  $\text{Ca}^{2+}$  konsantrasyonu çok daha yüksektir. Hücre içi sıvının pH'sı, hücre dışına göre daha düşüktür (Şekil 2). Genel olarak hücre dışında yüksek konsantrasyonda bulunan maddeler hücre içinde düşük konsantrasyonda bulunur ve bunun tersi durumda geçerlidir. Hücre içi ve hücre dışı sıvının iyon ve madde konsantrasyonundaki bu farklılıklar, hücre zarında enerji tüketen taşıma mekanizmaları tarafından yaratılır ve korunur (5).

Hücre içi ve hücre dışı sıvının iyon konsantrasyonundaki farklılıklar, hücre içi enzimlerin düzgün işlev yapabilmesi ve bazı fizyolojik işlevler için önemlidir. Örneğin, hücre içi yüksek potasyum konsantrasyonu ribozomlar tarafından üretilen protein sentezi için gereklidir (11). Sinir ve kasın dinlenme zar potansiyeli kritik olarak hücre zarı boyunca potasyum konsantrasyonu farkına bağlıdır. Uyarılabilir hücrelerde aksiyon potansiyelinin depolarizasyon safhası, ince bağırsakta glukoz emilimi ya da renal proksimal tübülde glukozun geri emilimi, sodyum konsantrasyonu farkına bağlıdır. Kas hücrelerinde uyarılma-kasılma eşleşmesi, hücre zarı ve sarkoplazmik retikulum zarı boyunca kalsiyum konsantrasyonu farkına bağlıdır (5).

## **HÜCRE ZARI**

Canlılarda zarlar, hücreleri ve organelleri çevrelerinden ayıran bir engel oluştururlar (12). Hücre zarı, sitoplazma ile hücre dışı ortam arasında fiziksel ve kimyasal bir bariyerdir. Hücre zarı seçici geçirgen özelliğe sahiptir ve bu şekilde bazı çözünen maddelerin hareketine izin verirken, diğerlerinin hareketini engeller (10,13). Hücrenin kimliğini tanımlayan hücre zarı hücrenin çevreyi algılaması için gereklidir. Hücresel homeostazı düzenler, hücre içi ve hücre dışı sinyaller için bir merkez olarak işlev görür (14).

Hücre dışı sıvı		Hücre içi sıvı	
Na <sup>+</sup>	142 mEq/L		10 mEq/L
K <sup>+</sup>	4 mEq/L		140 mEq/L
Ca <sup>++</sup>	2.4 mEq/L		0.0001 mEq/L
Cl <sup>-</sup>	103 mEq/L		4 mEq/L
Mg <sup>++</sup>	1.2 mEq/L		58 mEq/L
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	28 mEq/L		10 mEq/L
Fosfatlar	4 mEq/L		75 mEq/L
Proteinler	5 mEq/L		40 mEq/L
pH	7.4		7.0

Şekil 2. Hücre dışı ve hücre içi sıvıların kimyasal bileşimi. (Değerler Hall JE, Hall ME (2021)'den alınmıştır. ISBN: 978-1-4160-4574-8).

Hücre zarı esas olarak çift katlı yağ (lipit) tabakasından oluşur. Hücre zarında lipitlere ilaveten proteinler ve karbonhidratlar da bulunur (8). Hücre zarı bileşiminin, yaklaşık %42'sini lipitler (%25 fosfolipit, %13 kolesterol, %4 diğer lipitler), %55'ini proteinler ve %3'ünü karbonhidratlar oluşturur (15). Hücre zarında kolesterolün önemli bir özelliği zar stabilizasyonunu sağlamasıdır (16). Hücre zarında bulunan lipitlerin suyu sevmeyen (hidrofobik) kısımları birbirine bakar, suyu seven (hidrofilik) fosfat kısımları ise sulu çevreye yani hücre dışı sıvıya ya da sitoplazmaya bakar (17). Hücre zarında proteinler, zara gömülü ya da zarı boydan boya geçen şekilde bulunurlar. Bazı hücre zarı proteinleri ise zarın iç ya da dış yüzeyine tutunurlar (16). Çift katlı lipit zar içindeki proteinlerin birçoğu bir kez ya da birçok kez hücre zarını boydan boya kat eden integral proteinlerdir (17). İntegral proteinler, iyon kanalı ya da taşıyıcı protein olarak görev yaparlar. Hücre zarının içine ve dışına tutunmuş halde bulunan diğer proteinlere periferel proteinler denir (8). Periferel proteinler reseptör olarak görev yaparlar. Hücre zarında bulunan karbonhidratlar protein ve lipitlere tutunarak glikoprotein ya da glikolipitleri oluşturur. Hücrenin dış yüzeyinde bulunan bu karbonhidratlar hücreyi dıştan bir örtü gibi kaplar bu örtüye glikokaliks denir (4). Glikokaliks tabakası, hücrelerin birbirlerini tanımada, negatif yükleri nedeniyle hücre agregasyonunun önlenmesinde ve çoğalma sırasında temas inhibisyonu oluşturarak tümör gelişiminin önlenmesinde rol alırlar (16).

## **Hücre Zarı Taşıyıcıları**

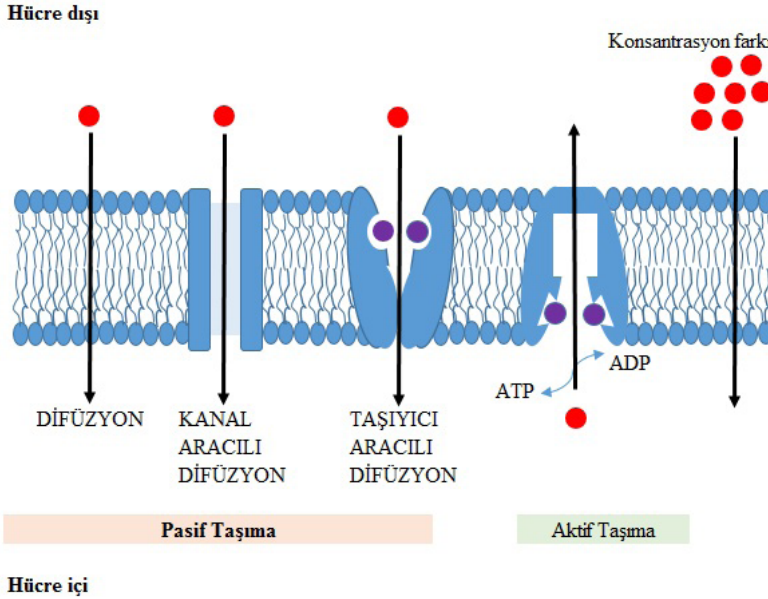
Hücre, hayatta kalması için kritik olan besinler ve tuzlar gibi anahtar molekülleri bu fiziksel bariyerin ötesine nasıl taşır? Bu sorumluluk hücre zarında bulunan, pasif iyon kanallarına, uniport taşıyıcılara, primer ve sekonder aktif taşıyıcılara aittir. Tüm bu taşıma proteinleri farklı amaçlar için birlikte çalışırken, hücrenin pilleri olarak görev yapan aktif taşıyıcılar elektrokimyasal gradyan oluşturmanın yokuş yukarı savaşında yer alırlar. Kanallar, taşıyıcılar ve pompalar arasındaki bu denge, her hücrenin fizyolojik işlevini büyük ölçüde etkiler (18).

Hücre zarında bulunan çoğu taşıyıcı, organa özgü bir şekilde ifade edilir ve maddelerin içeri ve dışarı akışını kolaylaştırır. Taşıyıcılar, endojen maddelerin homeostazında ve ksenobiyotiklerin emiliminde, dağılımında ve atılımında, ilaçlar dahil, endojen ve ekzojen maddelerin taşınmasında önemli rol oynarlar. Spesifik ligandlara bağlanan enzimler ve reseptörler gibi proteinlerin aksine taşıyıcılar, farklı maddelerin tanınmasını sağlar ve bir taşıyıcı birden fazla maddeyi taşıyabilir. Hücre zarında bulunan taşıyıcılar ABC (ATP-binding Cassette Family – ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı ailesi) ve SLC Süper Ailesi (Solute Carrier Family – Çözünmüş madde taşıyıcı ailesi) olmak üzere iki büyük gruba ayrılır (19). ABC taşıyıcıları, zar proteinlerinin en büyük ailelerinden biridir ve çok sayıda fizyolojik işlevin temelini oluştururlar (20). İnsanlarda gen yapıları, amino asit dizileri, alan organizasyonu ve filogenetik analizlerine göre 7 alt aileye (ABCA'dan ABCG'ye) ayrılan 40'tan fazla ABC taşıyıcısı tanımlanmıştır (21). SLC taşıyıcı ailesinin 50'ye yakın alt tipi vardır (9). Hücre yüzeyinde, SLC proteinleri, farklı metabolik durumlara dinamik olarak yanıt veren hücresel ortamın kapı bekçileri olarak rol alırlar (22).

## **Hücre Zarından Madde Taşınması**

Hücrenin hayatta kalabilmesi ve işlevini sürdürebilmesi için hücrenin içeriğini yakından izlemesi ve kontrol etmesi gerekir. Hücre zarında bulunan taşıyıcılar, metabolitler ve iyonlar gibi spesifik moleküllerin hücre zarının çift katlı lipid tabakasından geçerek hücreye girmesine ya da hücreden ayrılmasına izin verir. Böylece, hücrenin besin ihtiyacının kontrol edilmesinde, atık maddelerin uzaklaştırılmasında ve hücre hacminin düzenlenmesinde görev alırlar (22,23). Bunun hücre hacmi ve hücrenin bütünlüğü için önemli sonuçları vardır. Örneğin, intravenöz infüzyon uygulamalarında, bu işlevler klinik öneme sahiptir (13).

Bir maddenin hücre zarından geçişini belirleyen etkenler, maddenin molekül boyutu, maddenin elektrik yükü, lipitte çözünürlüğü ve elektrokimyasal gradyanıdır (6). Hücre zarından madde taşınması temel olarak üç şekilde gerçekleşir (Şekil 3). Bunlar; pasif taşıma, aktif taşıma ve veziküler taşımadır (4).



Şekil 3. Hücre zarından madde taşıma yolları. Pasif taşıma, hücre zarında konsantrasyon gradyanına göre gerçekleşir. Difüzyon, polar olmayan ve yağda çözünen küçük molekülleri içerir. Kanal aracılı difüzyon, küçük polar molekülleri içerir. Taşıyıcı aracılı difüzyon, daha büyük, polar molekülleri ve küçük organik molekülleri içerir. Aktif taşıma, konsantrasyon gradyanlarına karşı hücre zarı boyunca gerçekleşir. Bu süreç enerji gerektirir ve enerjiye bağlı taşıma proteinleri tarafından yürütülür, enerji, ATP hidrolizinden elde edilir (Marshall P, Gallacher B, Jolly J, Rinomhota S. (2017)'den alınmıştır ve yeniden çizilmiştir. ISBN 978 1 904842 95 8).

## Pasif Taşıma

Maddelerin enerji harcanmadan konsantrasyon farkından dolayı hücre zarındaki kanallardan ya da fosfolipit tabakasından yüksek konsantrasyonda olduğu bölümden düşük konsantrasyonda olduğu bölüme doğru taşınmasıdır (4). Hücrelerde pasif taşıma, basit difüzyon, kolaylaştırılmış difüzyon, ozmoz şeklinde gerçekleşir (4,10).

**Basit difüzyon**, bir maddenin konsantrasyonunun yüksek olduğu bölümden düşük olduğu bölüme doğru hareketidir (4). Moleküllerin difüzyonla hareketi sıvılarda ve gazlarda meydana gelir. Bir odanın bir kısmında bulunan duman difüzyonunun anlatımı için güzel bir örnektir. Duman parçacıklarının rastgele hareketi ile duman, odanın tüm bölümlerine eşit bir şekilde dağılır. Bu durum, duman parçacıklarının yüksek konsantrasyonda olduğu bölgeden daha düşük konsantrasyonda olduğu bölgeye doğru hareket etmesi ile gerçekleşir. Duman parçacık-

larının bu rastgele hareketi denge durumuna ulaşıldığında da devam eder. Son aşamada, duman parçacıkları odanın etrafında eşit olarak dağılmış olur. Benzer şekilde, oksijen nispeten yüksek konsantrasyonda olduğu atmosferden, akciğerlere, akciğerlerden kan damarlarına geçer ve eritrositlerin içinde hemoglobine bağlanarak dokulara taşınır. Böylece, oksijen periferdeki düşük oksijen konsantrasyonuna sahip hücrelere basit difüzyon yoluyla ulaştırılmış olur (10).

Basit difüzyon hücre zarında bulunan kanallar aracılığı ile ya da doğrudan hücre zarındaki çift katlı lipit tabakasından geçiş ile gerçekleşir. Hücre zarındaki kanallardan geçiş için, maddenin kanallardan geçecek büyüklükte olması gerekir. Lipitte çözünen maddeler hücre zarının herhangi bir yerinden molekül büyüklüğünden etkilenmeksizin geçebilir (4). Örneğin, oksijen, karbondioksit, azot ve alkollerin lipitteki çözünürlükleri yüksektir ve çift katlı lipit tabakada çözünerek sudaki eriyikleri gibi difüzyona uğrarlar (15). Daha büyük moleküllerin zardan geçişi ise transport proteinleri ya da veziküler taşıma ile gerçekleşir. Transport proteinleri bir transmembran proteini olup iyon kanallarını oluştururlar. Hücre zarında bulunan iyon kanallarının bazıları sürekli açıktır, bunlara difüzyon kanalları ya da sızma kanalları denir. Hücre zarında bulunan bazı iyon kanalları ise kapalıdır. Bu kapılar zara uygulanan bir voltaj ya da zar reseptörüne bağlanan bir ligand (nörotransmitter ya da hormon) ile açılır ve kapanırlar. Bazı iyon kanalları ise mekanik gerilme ile açılırlar (16).

Çözünen maddenin net difüzyonu konsantrasyon gradyanı, difüzyon katsayısı, zarın kalınlığı ve difüzyon için uygun yüzey alanı gibi bazı değişkenlere bağlıdır. Konsantrasyon gradyanı, hücre zarının içi ve dışı arasındaki maddenin konsantrasyon farkıdır. Difüzyon katsayısı, çözünen molekülün boyutu ve ortamın viskozitesi gibi özelliklere bağlıdır. Difüzyon katsayısı, çözünen maddenin moleküler yarıçapı ve ortamın viskozitesi ile ters orantılıdır. Hücre zarı ne kadar kalınsa, çözünenin yayılması gereken mesafe o kadar büyük ve difüzyon hızı o kadar düşük olur. Mevcut zarın yüzey alanı ne kadar büyük olursa, difüzyon hızı o kadar yüksek olur (5).

**Kolaylaştırılmış difüzyon**, taşıyıcı proteinler aracılığıyla ya da kanallar aracılığıyla gerçekleşen difüzyondur (23). Taşınacak madde hücre zarında bulunan kısıtlı sayıda taşıyıcı proteinle birleşir. Bu birleşme taşıyıcı proteinde şekil değişikliğine neden olur ve kanal zarın diğer tarafına doğru açılır. Kanalı boydan boya geçen madde zarın diğer tarafına ulaşmış olur. Madde geçişi gerçekleştirildikten sonra taşıyıcı protein tekrar önceki şeklini alır. Taşıyıcı proteinlerin hepsi taşınacak madde bağlayınca daha fazla taşıma imkanı kalmaz. Bu özellik, kolaylaştırılmış difüzyon için maksimum taşıma sınırını oluşturur (4).



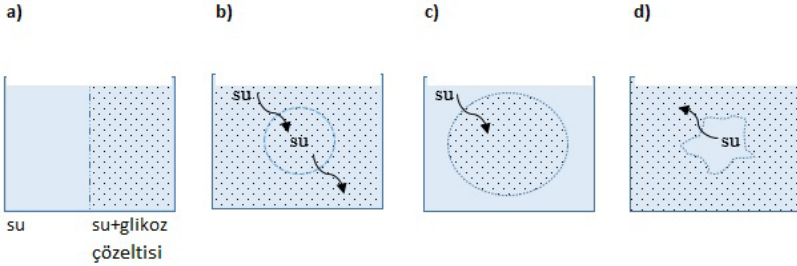
Su ve yağda erimeyen maddeler ile glukoz, galaktoz, fruktoz gibi şekerler ve amino asitler hücre zarından kolaylaştırılmış difüzyon ile geçerler (4). Sodyum glukoz taşıyıcı (SGLT) aile üyesi glukoz taşıyıcı proteinlerin (GLUT) 14 alt tipi vardır (9). Bu alt tiplerden, GLUT1-GLUT12 alt tipleri kolaylaştırılmış difüzyonu kullanır. GLUT 2, 5, 7, 8, 9, 11 alt tipleri fruktozu da taşıyabilir (24). GLUT3 beyinde, GLUT4, iskelet, yağ ve kas dokusunda bulunur (9). Kanda glukoz konsantrasyonu, hücre içi glukoz konsantrasyonundan daha yüksek olduğu ve taşıyıcılar doymuş olmadığı sürece, glukoz taşınması devam eder (5).

**Ozmoz**, suyun konsantrasyon farkı sayesinde taşınmasını sağlayan pasif taşıma mekanizmasıdır (Şekil 4a). Bir maddenin konsantrasyonu, birim hacimdeki tanecik sayısını ifade eder. Suyun yüksek konsantrasyonda olduğu çözeltide (solüsyonda) düşük konsantrasyonda çözünen madde (solüt ya da eriyen madde) bulunur. Suyun düşük konsantrasyonda olduğu çözeltide ise yüksek konsantrasyonda çözünen madde vardır. Ozmoz, hücre zarı gibi seçici geçirgen bir zardan suyun yüksek (çözünen maddenin düşük) konsantrasyonda bulunduğu bölümden, suyun düşük (çözünen maddenin yüksek) konsantrasyonda bulunduğu bölüme doğru net hareketidir (4). Örneğin, bu iki çözeltinin tatlı su ve deniz suyu olduğunu ve bu iki çözeltinin yalnızca suya geçirgen bir zarla ayrılmış olduğunu kabul edelim. Bu durumda su, daha az konsantre olan çözelti (tatlı su) tarafından, daha fazla konsantre olan çözelti (deniz suyu) tarafına doğru akar. Bu akış, zarın her iki tarafındaki su konsantrasyonu eşitlenene ya da konsantre çözelti tarafındaki basınç, daha fazla akışı durduracak kadar yüksek olana kadar devam eder. Akış koşullarının olmadığı durumlarda bu basınç, çözeltinin ozmotik basıncına eşit olur. Bu nedenle, belirli bir çözeltinin ozmotik basıncı, çözeltinin kendisinin uyguladığı bir basınç değil, sadece ozmotik akışı önlemek için çözeltiye (çözücüye değil) dışarıdan uygulanması gereken bir basınçtır (25).

Bir sıvının içerdiği toplam ozmotik olarak aktif çözünen parçacık sayısı ozmolarite olarak adlandırılır. Ozmolaritenin ölçü birimi ozmol / Litredir. Vücut sıvıları için kritik olan bu değer 280-295mOsm/L dir (9). Bir çözeltinin plazmaya göre ozmolaritesini belirlemek için tonisite terimi kullanılır (4). Canlı hücrelerin, hücre içi yoğunlukları, içinde buldukları çözeltinin yoğunluğuna eşit olduğu zaman su molekülü konsantrasyonu da eşit olur. Bu tür çözeltilere izotonik çözelti denir. İzotonik çözeltide su molekülleri hücreden içeri ve dışarı aynı oranda hareket eder, böylece su moleküllerinin net hareketi sıfır olur (Şekil 4b). Hücreler, hipotonik çözelti olarak tanımlanan, kendi yoğunluklarından daha az yoğun bir çözelti içinde buldukları zaman, hücre dışından hücre içine doğru suyun net geçişi hücrenin şişmesine (deplazmoliz) neden olur (Şekil 4c). Hücrenin aşırı şişmesi eritrositlerin ozmotik hemolizinde olduğu gibi hücre zarının patlamasına



ve bütünlüğünü kaybetmesine sebep olur. Hücreler kendi yoğunluklarından daha yoğun yani hipertonik bir çözeltide bulduklarında, yukardaki olayların tersi meydana gelir, su hücreden ayrılır (Şekil 4d). Bu durum, hücrenin büzülmesine (plazmoliz), kurumasına belki de ölümüne neden olur (10,26).



Şekil 4. Osmoz. a) İki sıvı bölmesi arasındaki zar suya geçirgen ama glikoza geçirgen olmadığı durumda net hareket, glikoz zardan geçemediği için suyun yüksek konsantrasyonda olduğu bölümden daha az konsantrasyonda olduğu bölüme doğru hareket etmesidir. b) Hücre içi yoğunluğu, içinde bulunduğu çözeltinin yoğunluğuna eşit olduğu zaman su moleküllerinin hücre içine giren miktarı ve hücre dışına çıkan miktarı eşit olur, hücre hacminde değişiklik olmaz (izotonik çözelti). c) Hücreler kendi iç yoğunluklarından daha az yoğunluğa sahip bir çözelti (hipotonik çözelti) içine konulduğunda su molekülleri hücre içine doğru hareket eder, hücre şişer (deplazmoliz). d) Hücreler kendi iç yoğunluklarından daha yoğun bir çözelti (hipertonik çözelti) içine konulduğunda su hücreden ayrılır, hücre su kaybeder ve büzülür (plazmoliz). (Marshall P, Gallacher B, Jolly J, Rinomhota S. (2017)'den alınmıştır ve yeniden çizilmiştir. ISBN 978 1 904842 95 8).

Hücre zarı aynı zamanda aquaporin denilen özel su kanallarına da sahiptir ve bu kanallar suyun hücre zarından hızlı geçişini düzenlerler (10). Böbrek, beyin, tükürük bezi, eritrositler gibi su geçişinin çok önem kazandığı dokularda aquaporin kanalları bol miktarda bulunur (16). Aquaporinlerin memelilerde 13 alt tipi belirlenmiştir. Aquaporin 1-4 alt tipleri en yaygın bulunanlardır (9). Memeli aquaporinlerinin birçoğu (örneğin AQP1, AQP2, AQP4 ve AQP5) suyun geçişi için oldukça seçici iken diğerleri gliserol (örneğin, AQP3 ve AQP8) ve daha büyük çözünenleri de (örn. AQP9) taşır (27). Çok hızlı su geçişinin olduğu böbrek hücrelerinde farklı aquaporin kanalları bulunur. Antidiüretik hormon böbrek toplayıcı kanallarında AQP2'yi hedefler (11).

**Filtrasyon** (süzülme) maddelerin zardan mekanik basınç yoluyla geçmesidir (6). Filtrasyon başlıca kapiller duvar boyunca gerçekleşir. Filtrasyon sırasında, küçük iyon ve moleküller kapiller duvardan geçer ancak plazma proteinleri geçemez (17). Plazmayı hücreler arası sıvıdan ayıran kapiller duvar ile hücreler arası sıvıyı hücre içi sıvıdan ayıran hücre zarından farklıdır. Bu durum, iki taraf arasında-

ki basınç farkının neden olduğu filtrasyonu mümkün kılar (8). Örneğin, kapiller damarlardan sıvı filtrasyonla damar dışına hareket eder. Benzer biçimde böbrek glomerül kapillerinde de filtrasyon görülür. Plazmada bulunan daha büyük moleküllerin filtrasyon ile damar dışına çıkması kapiller endotel hücreleri arasındaki porların büyüklüğüne bağlıdır. Böbrek glomerül kapillerinin büyük porlar içermesi (fenestralı, pencereci) periferik kapillerlerden geçemeyen daha büyük moleküllerin glomerül filtrasyona geçmesine ve idrarla atılmasına neden olur (6).

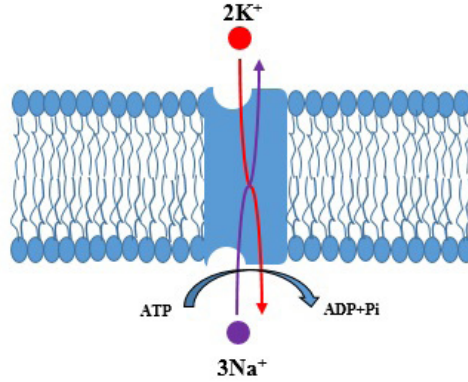
### **Aktif Taşıma**

Maddelerin düşük konsantrasyonda olduğu bölümden, yüksek konsantrasyonda olduğu bölüme doğru, enerji harcanarak taşınmasına aktif taşıma denir. Bir maddenin konsantrasyon farkına karşı taşınması metabolik bir enerjinin kullanılmasını gerektirir (4). Enerji, ATP (adenozin trifosfat) formundan sağlanır. Taşıyıcı protein, ATP'nin ADP'ye (adenozin difosfat) ve inorganik fosfata dönüşümünü katalize eden ATPaz enzim aktivitesine sahiptir (10). Aktif taşımada kullanılan taşıyıcılara iyon pompası adı verilir ve bütün hücrelerde sodyum, potasyum, kalsiyum iyon pompası gibi farklı iyon pompaları bulunur (6). Aktif taşıma, taşımada kullanılan enerjinin kaynağına göre iki gruba ayrılır: Primer aktif taşıma ve sekonder aktif taşıma (4).

**Primer aktif taşıma**, doğrudan bir enerji kaynağına bağlı olan taşımadır. Primer aktif taşımada, taşıma için gereken enerji ATP'nin hidrolizinden sağlanır (4). Burada enerji bir iyon pompası aracılığıyla doğrudan iyon transportunda kullanılır. Bu tip iyon pompaları ATPaz adını alır (17). Hücre zarında ve sarkoplazmik retikulum zarında  $Ca^{2+}$ -ATPaz pompası, mide paryetal hücrelerinde ve renal toplama kanalında  $H^+$ - $K^+$ -ATPaz pompası ve bütün hücrelerde bulunan  $Na^+/K^+$ -ATPaz pompası primer aktif taşımaya örneklerdir (4,5).  $Na^+/K^+$ -ATPaz pompası beynin toplam enerjisinin yaklaşık %60'ını kullanır (9). Normal şartlarda sodyum hücre dışında, potasyum da hücre içinde yüksek konsantrasyonda bulunur.  $Na^+/K^+$ -ATPaz pompası ile sodyum hücre dışına, potasyum da hücre içine yani konsantrasyon farklarına zıt yönde taşınır. Taşıyıcı protein sodyum iyonlarının bağlanması için hücre zarının iç tarafında üç, potasyum iyonlarının bağlanması için hücre zarının dış tarafında iki reseptör bölgeye sahiptir. Taşıyıcı proteinin iç tarafına üç sodyum, dış tarafına iki potasyum bağlanır ve taşıyıcı proteinin ATPaz enzimi aktifleşir (Şekil 5). ATP'nin parçalanması ile enerji serbestlenir. Serbestlenen bu enerji taşıyıcı proteinde şekil/yapı değişikliğine neden olarak üç sodyumun hücre dışına, iki potasyumun hücre içine geçişini sağlar. Bu nedenle pompanın her hareketinde hücre bir pozitif yük kaybeder, hücre içi daha negatif olur (4).  $Na^+/K^+$ -ATPaz pompası hücre içinin hücre dışına göre daha negatif olmasına katkı sağlar (15).

$\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaz pompası, hücrede sodyum ve potasyum konsantrasyonunun korunmasından sorumlu birincil taşıma sistemidir.  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaz pompası, katalitik bir  $\alpha$  alt biriminden, şaperon görevi gören bir  $\beta$  alt biriminden ve taşıma özelliklerini değiştiren FXYD proteininin oligomerik bir kompleksinden oluşur (28).  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaz pompasının, 4 alfa izoformu, 3 beta izoformu, 7 FXY izoformu vardır. Alfa alt birim izoformlarını kodlayan  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaz genlerindeki mutasyonlar, sıklıkla nörolojik hastalıklara neden olur. Kalp hastalarında tedavi amaçlı kullanılan digital ilaçlar etki mekanizmasını  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaz pompası üzerinden gösterir. Kardiyomiyositlerde  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaz inhibisyonu sodyum-kalsiyum değiştiriciyi inhibe ederek sitoplazmik kalsiyum seviyelerini yükseltir. Sitoplazmik kalsiyum seviyesinin yükselmesi kalbin kontraktilitesi üzerinde doğrudan etki gösterir (29).

#### Hücre dışı



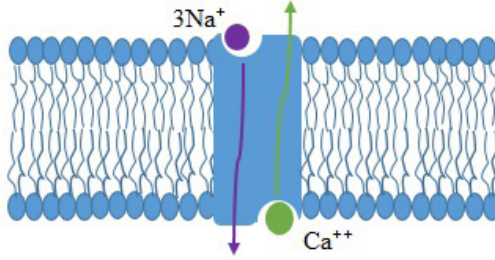
#### Hücre içi

Şekil 5.  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaz pompası. Pompa  $3\text{Na}^+$  iyonunu hücre dışına,  $2\text{K}^+$  iyonunu hücre içine taşır. Taşıma için gerekli olan enerji doğrudan ATP'nin hidrolizinden elde edilir (Hall JE, Hall ME (2021)'den alınmıştır ve yeniden çizilmiştir. ISBN: 978-0-323-59712-8).

**Sekonder aktif taşıma**, bir enerji kaynağına dolaylı olarak bağlı olan taşımadır (4). Sekonder aktif taşıyıcılar, maddelerin konsantrasyon farkına karşı, yokuş yukarı taşınmasını sağlar (30). Bu taşıyıcılar ligandlarını zarın bir tarafında bağlar ve bunları zarın diğer tarafında serbest bırakmak için küresel konformasyonel bir değişime uğrarlar (31). Sekonder aktif taşıyıcılar, sodyum ya da hidrojen gibi bir "sürücü" iyonun konsantrasyon farkından kaynaklanan hareketini taşıyacak maddenin hareketi için birleştirir (32). Örneğin, "sürücü" sodyum iyonu için, konsantrasyon farkı  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaz pompası tarafından oluşturulur. Bu nedenle, sekonder aktif taşıma bu pompanın yeterli düzeyde metabolik enerji sağlamasına bağlıdır (11).

Taşıma, iki ayrı maddenin birlikte aynı yönde taşınması (ko-transport ya da simport) ya da iki ayrı maddenin zıt yönde taşınması (counter transport ya da antiport) şeklinde gerçekleşebilir (9). İnce bağırsakta ve renal proksimal tübül hücrelerinde sodyumla birlikte glukoz taşınımı ve sodyumla birlikte amino asitlerin taşınımı simporta örnektir (5). Antiporta örnek mekanizmalarından biri sodyum/kalsiyum ( $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ) taşıyıcısıdır. Burada üç sodyum hücre içine taşınırken, bir kalsiyum hücre dışına taşınır (Şekil 6). Bazı taşıyıcılar simport ve antiportu aynı anda kullanır. Örneğin sinaptik aralıktaki glutamat nörotransmitteri hücre içine sodyum ve hidrojen ile birlikte (simport) taşınırken, potasyum hücre dışına (antiport) taşınır (9).

### Hücre dışı



### Hücre içi

Şekil 6. Sekonder aktif taşımaya örnek antiport taşıyıcı. Pompa  $3\text{Na}^+$  iyonu hücre içine taşırken  $\text{Ca}^{2+}$  iyonunu hücre dışına taşır (Hall JE, Hall ME (2021)'den alınmıştır ve yeniden çizilmiştir. ISBN: 978-0-323-59712-8).

## Veziküler Taşıma

Veziküler taşıma hücre zarını, hücre iskeletini içeren karmaşık, enerji gerektiren bir taşıma işlemidir (10). Hücrenin şekil ve hacmini düzenleme yeteneği, birçok hücre fonksiyonu için kritik öneme sahiptir. Hücre hacminin ve zar geriliminin düzenlenmesinde veziküler taşıma kritik rol oynar (33). Veziküler taşıma endositoz ve ekzositoz olmak üzere iki şekilde gerçekleşir (10).

## Endositoz

Hücre zarının dış yüzeyi her hücrenin çevresiyle iletişim kurduğu yüzeydir ve bu yüzeyinin bileşimi, hücrenin çevresine uygun şekilde tepki verebilmesi ya da çev-

reyi etkileyebilmesi için hücre tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. Endositozda bir madde hücre zarı üzerinde oluşan bir cep hücre tarafından yutulur (34). Endositoz, hücre zarından geçemeyecek kadar olan büyük moleküllerin (yağ, nişasta, glikojen, protein gibi) taşınacak molekülü saran küçük bir zara bağlı yapı olan vezikül içinde hücre zarı boyunca enerji harcayarak taşınmasıdır (4,10).

Endositoz, hücrenin çift katlı lipid tabakasında iç zarın “de novo” (yeniden inşa) üretimini tanımlar. Bunu yaparken, hücre zarı lipidleri, integral proteinler ve hücre dışı sıvı hücre içine tamamen içselleşir. Endositoz, iç zarın tamamen hücre zarı ile kaynaşması tanımı ile ekzositozun morfolojik olarak karşıtı kabul edilebilir (34).

Memeli hücrelerinde bir arada bulunan on farklı endositik yol tanımlanmıştır. Herhangi bir endositik mekanizma, yüksek derecede kavisli endositik ara ürünler üretmek için hücre zarını deforme edebilen proteinlerin ve bu ara ürünlerin hücre zarından ayrılmasını indükleyebilen proteinlerin koordineli hareketini gerektirir (34). Endositoz mekanizması ve boyutlarına göre temel olarak dört şekilde gerçekleşir: Reseptör aracılı endositoz, kovuklarla olan endositoz, pinositoz ve fagositoz (9).

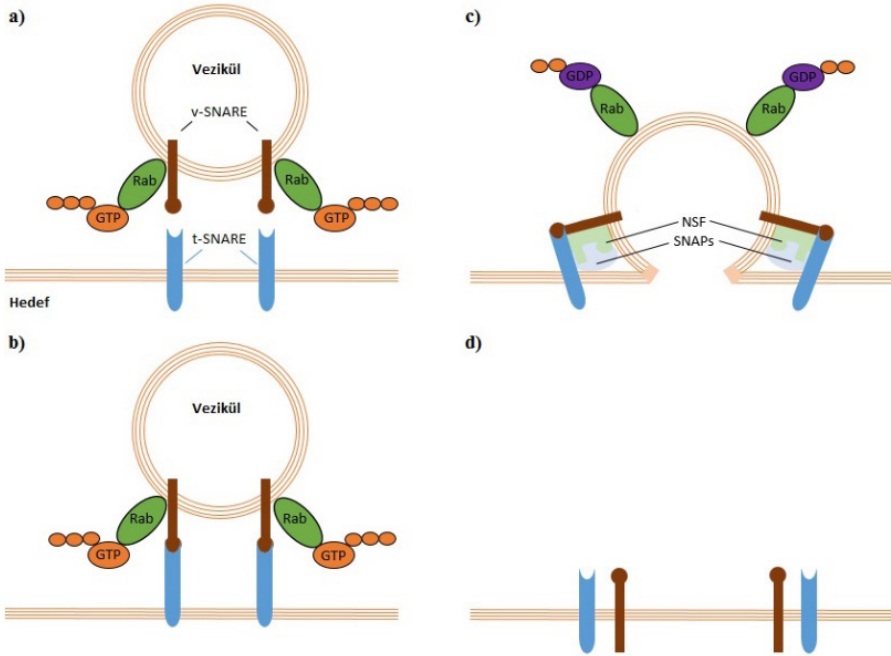
Reseptör aracılı endositoz kltrin proteini bağımlı gerçekleşir. Kovuklarla olan endositoz kltrin eş değeri kaveolin proteini ile gerçekleşir (9). Suda çözünen moleküllerin alınması pinositoz (hücrenin içmesi), tanecik halindeki maddelerin alınması ise fagositoz (hücrenin yemesi) olarak adlandırılır (4,35). Pinositoz lipidlerin endositozunda sıklıkla kullanılan bir mekanizmadır fakat seçiciliği yoktur (9). Pinositoza göre nispeten daha büyük boyutta gerçekleşen, hücre zarı kıvrımlarının kullanılarak, hücre dışı sıvının alımını tanımlamak için makropinositoz tanımı yapılmıştır (9,36,37). Makropinositoz bağışıklık sistemi tarafından antijen sunumuna önemli ölçüde katkıda bulunur. Ayrıca makropinositoz hücre sel istila ve bağışıklık gözetiminden kaçınmak için bir dizi patojen tarafından da kullanılır (38). Nötrofiller ve makrofajlar gibi hücreler bakterileri fagositoz ile yutarlar. Bu hücreler yutulan patojenlerin hücre içi sindirimini gerçekleştirirler (26). Hücre sitoplazmasına alınan endositik vezikül ya lizozomlarla kaynaşarak içerikleri sindirilir ya da sitoplazmayı boydan boya geçerek ekzositoz ile hücre dışına taşınır (4).

## **Ekzositoz**

Ekzositoz, hücre zarı ile salgı veziküllerinin zarı arasındaki füzyonu içeren bir süreçtir (39). Bu süreç, vezikül içeriğinin hücre dışı boşluğa boşaltılması ve yeni proteinlerin ve lipidlerin hücre zarına dahil edilmesi ile sonuçlanır (40). Ekzositoz, vezikülün yavaşması, füzyonu dahil olmak üzere birden fazla adımı içeren dinamik, hızlı ve mekansal olarak sınırlı bir süreçtir. Ekzositoz süreci, vücutta ki hücre sinyalleşmesinin temel bir bileşenidir ve çeşitli temel fizyolojik yolların temelini oluşturur (39). Ekzositoz, yapıcı (tüm hücreler) ya da düzenlenmiş

(nöronlar, endokrin ve ekzokrin hücreler gibi özel hücreler) şekilde olabilir. Düzenlenmiş ekzositoz, her zaman olmasa da genellikle sitozolik serbest kalsiyum konsantrasyonundaki bir artışla tetiklenir (40).

Ekzositoz, hücresel sekresyonun birincil yoludur. Ekzositoz sırasında hücre zarı ve salgı veziküllerindeki proteinlerin yanı sıra sitoplazmadaki ek proteinler ekzositoza aracılık eder (41). Ekzositoz, nöronlar, nöroendokrin/endokrin hücreler, ekzokrin hücreler gibi farklı birçok hücrede, nörotransmitterlerin, hormonların, enzimlerin ve diğer bazı salgı veziküllerinin hücre dışına taşınmasını sağlar (42). Ekzositozun üç ayrı çeşidi tanımlanmıştır: (1) Yapısal salgı yolağı, (2) ayarlı salgı yolağı ve (3) lizozomal salgı yolağı. Yapısal salgı yolağı golgi organelinde vezikül içine paketlenen lipit ve proteinlerin düzenli olarak zara taşınmasıdır. Ayarlı salgı yolağı, hormon ve nörotransmitterlerin bir uyarı ile özelleşmiş hücreler tarafından salınmasıdır. Lizozomal salgı yolağı ise moleküler ve parçacık yıkım atıklarının hücreden uzaklaştırılmasıdır (9).



Şekil 7. Ekzositozda SNARE proteinlerinin rolü. Vezikül füzyonuna, sırasıyla vezikül ve hedef zarlar üzerindeki spesifik v-SNARE çiftleri ve t-SNARE çiftleri arasında bağlanma aracılık eder. v-SNARE/t-SNARE komplekslerinin oluşumunu kolaylaştırmak için Rab GTP bağlayıcı proteinler gereklidir. Zar füzyonunu takiben, NSF/SNAP proteinleri SNARE kompleksini parçalar. (Cooper GM (2000)'den alınmıştır ve yeniden çizilmiştir. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9886/#A1517>).

Ekzositoz sırasında SNARE (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor - çözünür N ethylmaleimide duyarlı faktör ek protein reseptörü) proteinleri anahtar rol oynar (43). SNARE proteinleri vezikül ve hedef zarlara (sırasıyla genellikle v- ve t-SNARE olarak adlandırılır) lokalizedir (44). Vezikül SNARE'leri, sinaptobrevin ve homologları, hedef SNARE'leri sintaksin/SNAP-25 ve homologları oluşturur (40). Vezikül ve hedef SNARE proteinleri zarları birbirine bağlayan ve nihayetinde kaynaştıran bir kompleks oluştururlar (44). Vezikül taşıma sürecini tamamlamak için iki ek proteinden oluşan bir kompleks (NSF/SNAP kompleksi) gereklidir (Şekil 7). NSF/SNAP proteinleri, v-SNARE/t-SNARE komplekslerinin oluşumunu takiben zarlara alınır ancak vezikül/hedef eşleştirmesi ya da eşleştirilmiş zarların füzyonu için doğrudan gerekli değildir. Bunun yerine, NSF/SNAP proteinleri, zar füzyonundan sonra SNARE kompleksinin ayrılması için hareket eder. Böylece SNARE'ler sonraki vezikül taşımasında tekrar kullanılır (45). Ekzositozdan sonra boşalmış veziküller klatrin aracılı endositozla hücre içine geri alınırlar (9).

## **EPİTEL HÜCRELERİNDEN TAŞIMA**

Çok hücreli organizmalarda, epitel, besinlerin çevreden ya da alınan gıdalardan emilimini sağlarlar, hücre dışı hacmin ve elektrolit homeostazının temelini oluştururlar ve sindirim, solunum, üreme ve sıcaklık düzenlemesi için gerekli sıvıların salgılanmasını sağlar (46). Epitel hücreleri yoğun madde alışverişinin gerçekleştiği bir tabaka oluştururlar (9). Bu tabakada yan yana dizilmiş hücreler arasında bulunan sıkı bağlantılar hücreleri apikal (lümen ile temasta olan) ve bazolateral (kan damarları ile ilişkili olan) olmak üzere iki fonksiyonel kısma ayırır (9,11). Bu bölgelerin kendilerine özgü kanal ve taşıyıcı sistem içerikleri, hücrenin bir tarafından hücreye giren bir maddenin hücrenin diğer tarafından hücreyi terk etmesini sağlar (9). Transepitelyal taşımının gerçekleşebilmesi için hücrelerin sıkı bağlantılara sahip olmasının yanında, hücre zarının değişik bölümlerinde farklı tipte iyon kanallarının ve taşıyıcı proteinlerin olması gerekir (8). Örneğin, bağırsak epitelinde sodyum kanalları sadece apikal zarı,  $Na^+/K^+$ -ATPaz pompası ise bazolateral kısımda bulunur. Bu şekilde sodyumla birlikte apikal zarıdan alınan besin maddesi hücreye taşınır, bazolateral zarıdan da hücre dışına sodyum pompalanır (9).

## **SONUÇ**

İnsan vücudunun temel bileşeni olan su yaşamın sürdürülmesi için hayati öneme sahiptir. Hücre zarı, hücre içi ve hücre dışı sıvıların birbirine karışmasını önleyen seçici geçirgen bir bariyerdir. Hücre zarından madde taşınması hücrenin yaşa-



mını sürdürebilmesi için şarttır. Hücre zarından madde taşınması temel olarak enerji gereksinimine göre pasif ve aktif taşıma olarak iki şekilde gerçekleşir ve her biri için çok sayıda iyon kanalı, taşıyıcı protein ve iyon pompası birlikte çalışır.

## KAYNAKÇA

1. Zhou SG, Chen W. Human body water composition measurement: methods and clinical application. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. Acta Academiae Medicinae Sinicae*. 2018;40(5):603–609. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.10661.
2. Jéquier E, Constant F. Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2010;64(2): 115–123. doi: 10.1038/ejcn.2009.111.
3. Sawka MN, Cheuvront SN, Carter R 3rd. Human water needs. *Nutrition Reviews*. 2005;63(6 Pt 2): S30–39. doi: 10.1111/j.1753-4887.2005.tb00152.x.
4. Köylü H. Klinik anlatımlı tıbbi fizyoloji. (2. Baskı). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi. 2016. p. 7–19. ISBN: 978-605-4949-63-2.
5. Costanzo LS. Physiology. 6th ed. Philadelphia; Elsevier. 19103-2899. 2018. p. 1-14. ISBN: 978-0-323-47881-6 2018 1-14.
6. Kalyani P. Anatomi ve Fizyoloji. (Prof.Dr. Arzu Razak Özdinçler Çev. Ed.). (1. Baskı). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi. 2015. ISBN: -978-605-4949-12-0.
7. Ritz P, Berrut G. The importance of good hydration for day-to-day health. *Nutrition Reviews*. 2005;63(6 Pt 2):S6–13. doi: 10.1111/j.1753-4887.2005.tb00155.x.
8. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Ganong'un tıbbi fizyolojisi. (Prof. Dr. Hakkı Gökbel Çev. Ed.). (23. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2011. p. 31–61. ISBN: 978-975-420-826-9.
9. Öztürk G. Hücre zarı ve zardan madde taşınması. Açar E (Ed. Kurulu Başkanı). İnsan Fizyolojisi. Türk Fizyoloji Bilimler Derneği. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi. 2021. p. 27–52. ISBN: 978-605-7607-79-9.
10. Marshall P, Gallacher B, Jolly J, Rinomhota S. Anatomy and physiology in healthcare. Scion Publishing. Banbury, UK 2017. p. 29–57. ISBN 978 1 904842 95 8.
11. Rodney A. Rhoades, David R. Bell. Tıbbi fizyoloji klinik tıbbın temelleri. (Prof.Dr. Erdal Açar Çev. Ed.). (1. Baskı). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi. 2017. p. 24–42. ISBN: -978-605-9528-03-0.
12. Tsay YF, Blatt MR, Gilliam M, Maurel C, von Wirén N. Integrating membrane transport, signaling, and physiology. *Plant Physiology*. 2022;188(2):921–923. doi:10.1093/plphys/kiab585.
13. Goodhead LK, MacMillan FM. Measuring osmosis and hemolysis of red blood cells. *Advances in Physiology Education*. 2017;41(2): 298–305. doi: 10.1152/advan.00083.2016.
14. Wymann MP, Simons K. Membrane dynamics in physiology and disease. *Federation of European Biochemical Societies Journal*. 2013;280(2):2729. doi: 10.1111/febs.12322.
15. Hall JE, Hall ME. Tıbbi fizyoloji Guyton ve Hall. (Prof.Dr. Berrak Çağlayan Yeğen Çev. Ed.). (14. Baskı) İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri. 2021. p. 51–58. ISBN: 978-0-323-59712-8.
16. Pınar L. Sinir sistemi ve kas fizyolojisi temel bilgileri. (7. Baskı). Ankara: Akademisyen Kitabevi. 2020. p. 3–10. ISBN: 978-605-258-632-7.
17. Silbernagl S, Despopoulos A. Renkli Fizyoloji Atlası. (Prof.Dr. Zeynep Solakoğlu Çev. Ed.). (1. Baskı). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi. 2012. p. 2–42. ISBN: 978-605-4499-12-0.
18. Ernst M, Robertson JL. The role of the membrane in transporter folding and activity. *Journal of Molecular Biology*. 2021;433(16):167103. doi: 10.1016/j.jmb.2021.167103.
19. Yamaguchi H, Mano N. Analysis of membrane transport mechanisms of endogenous substrates using chromatographic techniques. *Biomedical Chromatography: BMC*. 2019;33(6): e4495. doi: 10.1002/bmc.4495.
20. Theodoulou FL, Kerr ID. ABC transporter research: going strong 40 years on. *Biochemical Society Transactions*. 2015;43(5): 1033–1040. doi: 10.1042/BST20150139.
21. Liu X. ABC family transporters. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019;1141:13–100. doi: 10.1007/978-981-13-7647-4\_2.

22. Pizzagalli MD, Bensimon A, Superti-Furga G. A guide to plasma membrane solute carrier proteins. *Federation of European Biochemical Societies Journal*. 2021;288(9):2784–2835. doi: 10.1111/febs.15531.
23. Berne RM, Levy MN, Koopen BM, Stanton BA. Fizyoloji. (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği Çev.). (5. Baskı). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. 2008. ISBN: 9789752771659.
24. Mueckler M, Thorens B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Molecular Aspects of Medicine*. 2013;34(2-3):121–38. doi: 10.1016/j.mam.2012.07.001.
25. Helfera F, Lemckerta C, Anissimov YG. Osmotic power with Pressure Retarded Osmosis: Theory, performance and trends – A review. *Journal of Membrane Science*. 2014;453:337–358. doi: 10.1016/j.memsci.2013.10.053.
26. Solomon EP. İnsan Anatomi ve Fizyolojisine Giriş. (Prof. Dr. L. Bikem Süzen Çev. Ed.). (4. Baskı). İstanbul: Birol Basın Yayın Dağıtım ve Ticaret Ltd. Şti. 2012. ISBN: 975-7179-02-7.
27. Verkman AS, Mitra AK. Structure and function of aquaporin water channels. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*. 2000;278(1):F13–28. doi: 10.1152/ajprenal.2000.278.1.F13.
28. Fedosova NU, Habeck M, Nissen P. Structure and function of Na,K-ATPase-the sodium-potassium pump. *Comprehensive Physiology*. 2021;12(1):2659–2679. doi: 10.1002/cphy.c200018.
29. Clausen MV, Hilbers F, Poulsen H. The structure and function of the Na,K-ATPase isoforms in health and disease. *Frontiers in Physiology*. 2017;8:371. doi: 10.3389/fphys.2017.00371.
30. Bosshart PD, Fotiadis D. Secondary active transporters. *Sub-cellular Biochemistry*. 2019;92:275–299. doi: 10.1007/978-3-030-18768-2\_9.
31. Boudker O, Verdon G. Structural perspectives on secondary active transporters. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2010;31(9):418–426. doi: 10.1016/j.tips.2010.06.004.
32. Beckstein O, Naughton F. General principles of secondary active transporter function. *Biophysics Reviews (Melville)*. 2022;3(1): 011307. doi: 10.1063/5.0047967.
33. Mao F, Yang Y, Jiang H. Endocytosis and exocytosis protect cells against severe membrane tension variations. *Biophysical Journal*. 2021;120(24):5521–5529. doi: 10.1016/j.bpj.2021.11.019.
34. Doherty GJ, McMahon HT. Mechanisms of endocytosis. *Annual Review of Biochemistry*. 2009;78:857–902. doi: 10.1146/annurev.biochem.78.081307.110540.
35. Michl J. Receptor mediated endocytosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1980;33(11 Suppl):2462–2471. doi: 10.1093/ajcn/33.11.2462.
36. Palm W. Metabolic functions of macropinocytosis. *Philosophical Transactions of The Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. 2019;374(1765):20180285. doi: 10.1098/rstb.2018.0285.
37. Kay RR. Macropinocytosis: Biology and mechanisms. *Cells & Development*. 2021;168:203713. doi: 10.1016/j.cdev.2021.203713.
38. Kerr MC, Teasdale RD. Defining macropinocytosis. *Traffic*. 2009;10(4):364–71. doi: 10.1111/j.1600-0854.2009.00878.x.
39. Thorn P, Zorec R, Rettig J, et al. Exocytosis in non-neuronal cells. *Journal of Neurochemistry*. 2016;137(6):849–859. doi: 10.1111/jnc.13602.
40. Morgan A. Exocytosis. *Essays in Biochemistry*. 1995;30: 77–95. PMID: 8822150.
41. Augustine GJ, Burns ME, DeBello WM et al. Exocytosis: proteins and perturbations. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1996;36:659–701. doi: 10.1146/annurev.pa.36.040196.003303.
42. Burgoyne RD, Morgan A. Secretory granule exocytosis. *Physiological Reviews*. 2003;83(2):581–632. doi: 10.1152/physrev.00031.2002.
43. Mohrmann R, Sørensen JB. SNARE requirements en route to exocytosis: from many to few. *Journal of Molecular Neuroscience: MN*. 2012;48(2):387–94. doi: 10.1007/s12031-012-9744-2.
44. Yoon TY, Munson M. SNARE complex assembly and disassembly. *Current Biology*. 2018;28(8):R397–R401. doi: 10.1016/j.cub.2018.01.005.
45. Cooper GM. The Cell: A Molecular Approach. Chapter 9. Protein Sorting and Transport - The Endoplasmic Reticulum, Golgi Apparatus, and Lysosomes: The Mechanism of Vesicular Transport. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9886/#A1517>
46. Palmer LG. Epithelial transport in The Journal of General Physiology. *The Journal of General Physiology*. 2017;149(10): 897–909. doi: 10.1085/jgp.201711828.