

# Hücrenin Su Kanalları Akuaporinler

**Yaşamın varlığı suya bağlı, devamı ise ancak suyun hareketiyle mümkün. Suyun kontrollü hareketi olmadan hücrelerin uzun süre yaşaması pek mümkün değil. Suyun hareketi yalnızca yaşamın kendisi için değil aynı zamanda uygarlığın devamı için de gerekli.**

**S**u, yaşamın hem varlığı hem de devamı için gerekli. Suyun organizma içindeki düzenli hareketi olmadan hiçbir canlı uzun süre yaşamını sürdüremez. En hızlı su taşıyan kanallar, bilinen aksine dev sulama kanalları olmayıp, hücrelerdeki minyatür su kanallarıdır. Öyle ki böbrek hücrelerinde bulunan bazı su kanalları saniyede 3 milyar su molekülü taşıyabiliyor. Bu kanallar protein yapıda olan akuaporinlerdir.

Su kanalları sadece hücreler için değil aynı zamanda uygarlığın devamı için de gerekli. Suyun istenilen yere taşınması, insanoğlunun tırmadığı uygarlık merdiveninin ilk basamakları olan ateşin bulunması ve tekerleğin icadı kadar önemli bir yere sahip. Su, ilk hücrelerin oluşumunda ne kadar önemli olduysa, ilk uygarlık kolonilerinin gelişiminde de o denli önemli olmuştur. Avcı-toplayıcı veya göçebelikten yerleşik hayata geçen insanlar yerleşim yeri olarak su kaynaklarının bulunduğu bölgeleri tercih ediyorlardı. Ancak suyun belli bölgelerde bulunması yeterli olmuyordu. Çünkü yerleşik hayatın devamı için tarımsal uğraş öncelikliydi. Tarla ve bahçelerin sulanması için suyun kaynağından taşınması gerekiyordu. Böylece ilk su kanalları inşa edildi. Su kanallarının sağlamlığı ve mimarisi onları inşa eden toplumların gelişmişlik düzeyini yansıtıyordu.

Dünyanın bilinen en eski su kanalları MÖ 4000'li yıllarda Mezopotamyada inşa edildi. Urartular zamanında inşa edilen Menua su kanalı en görkemli kanallardan biriydi. 51 km uzunluğundaki kanal, içme suyu ve tarımda kullanılmak üzere suyu Gürpınar ovasından Van ovasına taşıyordu. Urartuların başkenti olan Van'da (Tuşba) kanalların getirdiği suyla sulanan çok sayıda asma bahçe yapılmıştı. Eski çağda hiçbir uygarlık Urartular kadar baraj, gölet ve sulama kanalı inşa etmediler.

Su kanalları sadece içme suyu ve tarımda kullanılmak üzere suyun taşınması amacıyla inşa edilmediler, aynı zamanda taşımacılık amacıyla da kullanıldılar. Çin Seddi gibi çok sayıda ölümsüz esere imza atmış olan Çinliler, taşımacılık ve sulama amacıyla, dünyanın en uzun su kanalı olan Büyük Çin Ka-

nalını (*Beijing-Hangzhou Grand Canal*) inşa ettiler. 1794 km uzunluğundaki bu kanalın tamamlanması da oldukça uzun zaman aldı. MÖ 5. yüzyılda (MÖ 486'da) yapımına başlanan kanal ancak MS 7. yüzyılda (MS 609'da) tamamlanabildi. Panama, Süveyş gibi bazı kanallar ise okyanusları ve denizleri birleştirerek deniz ulaşımında adeta çığır açtılar. Hazar Denizi ile Karadeniz'i birbirine bağlayan kanal sayesinde Hazar Denizi'ndeki gemiler kolaylıkla açık denizlere ve okyanuslara çıkabiliyorlar. Suyun hareketiyle elde edilen yararlar kuşkusuz bunlarla sınırlı olmayıp yaşamımızın hemen her alanında etkisini hissettiriyor. Örneğin dünyanın enerji ihtiyacının büyük bir kısmını karşılayan hidroelektrik santralleri suyun kontrollü hareketiyle çalışıyor.

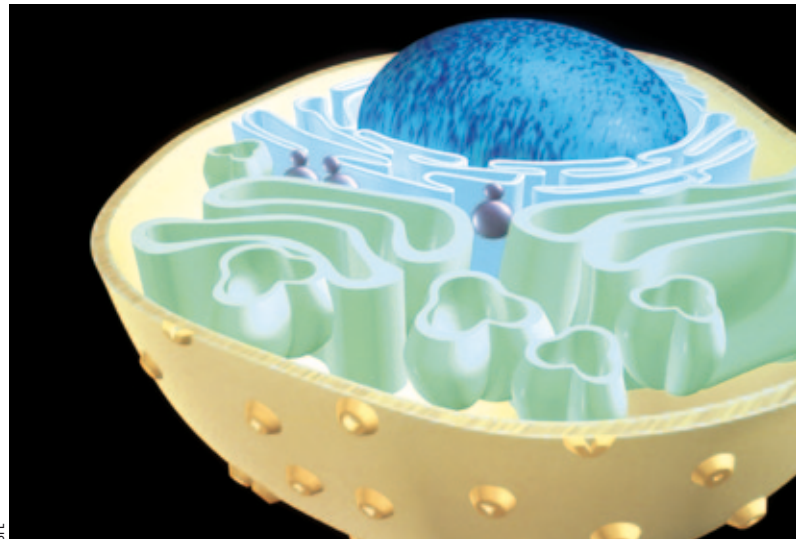
Su kanallarının varlığı yerleşik yaşam ve uygarlıkla o denli özdeşleştirildi ki yapılan çeşitli astronomik çalışmalarda gezegenlerdeki bazı görüntüler su kanallarına benzetildi. İtalyan astronom Giovanni Schiaparelli (1835 – 1910) 1877 yılında yaptığı teleskopik gözlemlere dayanarak Mars yüzeyinde doğal su kanalları olduğunu iddia etti. Aslında Schiaparelli doğal su kanallarından söz etmişti fakat bu ifadesi yanlış çeviri sonucu yapay su kanalları şeklinde anlaşıldı. Başka astronomlarda bu gözlemleri teyit edince Mars'ta yaşam olabileceği iddia edilmeye başlandı. Mars'taki su kanalları ve yaşam sonraları çok sayıda bilim kurgu eserde ve radyo programlarında işlendi.

Görülüyor ki suyun kontrollü hareketini sağlayan su kanalları adeta uygarlığı besleyen damarlardır. Ancak canlılığın en küçük birimi olan hücrelerde bulunan akuaporinler insan eliyle yapılan tüm kanallardan hem daha mükemmel, hem de daha hızlı su taşıyabiliyor. Akuaporinlerin ne kadar mükemmel olduklarını gelin birlikte görelim.



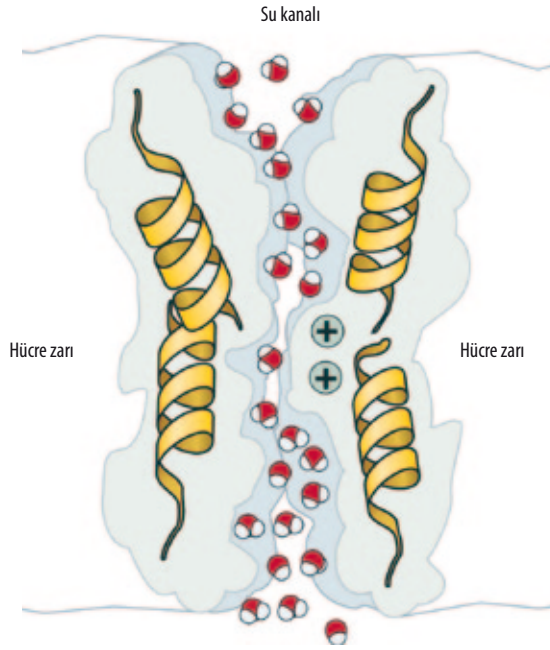
Abdurrahman Coşkun, 1994 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2000 yılında biyokimya ve klinik biyokimya uzmanı, 2003 yılında yardımcı doçent ve 2009'da doçent oldu. Uluslararası hakemli dergilerde (*SCI ve SCI expanded*) yayımlanmış 32 makalesi var. Özel olarak laboratuvarında 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.

Hayvan hücresi (basit çizim). Hücre zarı farklı maddelerin geçişini kolaylaştıran çok sayıda özel kanallar içeriyor.



## Suyun Hücre Zarında Hareketi

Canlı organizmada en çok bulunan bileşik kuşkusuz sudur ve diğer tüm bileşiklerin toplamından daha fazladır. Canlılardaki su oranı yaşadıkları ortam ve metabolizmalarına göre farklılık gösterebiliyor, ancak çok sayıda canlının yaklaşık %70'i veya daha fazlası sudan oluşuyor. İlginç bir benzerlik, şimdiki bilgilere göre evrende yaşamın bulunduğu tek gezegen olan Dünya'nın da %70'inden fazlası denizlerle kaplı. Canlılardaki su durgun değil. Çünkü yaşamın devamı su ve suyun taşıdığı maddelerle mümkün. Bu nedenle su, yaşamın en küçük birimi olan hücrelere gerektiğinde kolaylıkla girip çıkabilmelidir.



Hücre zarında akuaporin. Su kanaldan ancak tek sıra halinde geçebiliyor.

Tüm hücrelerin etrafını çevreleyen hücre zarı, lipit (yağ) ve proteinlerden oluşuyor. Eğer zarın bir tarafında suyun derişimi düşük ise, su zarı geçerek derişimi dengede tutmaya çalışır. Suyun derişim farkından kaynaklanan bu hareketi pasif difüzyon olarak bilinir. Ancak pasif difüzyonla suyun hücre zarından geçişi nispeten yavaştır. Çünkü zar yapısında bulunan ve suyla pek etkileşime girmeyen lipitler suyun geçiş hızını azaltabiliyor. Suyun hızlı hareketinin gerekli olmadığı çok sayıda hücre için pasif difüzyon yeterli oluyor. Ancak böbrekler gibi suyun hızla geri emilmesi gerekli olan organlarda pasif difüzyon tek başına yeterli olmuyor. Bu durumda suyu çok hızlı taşıyabilen özel kanallar olan akuaporinler devreye giriyor. Akuaporinler (Aqua: su - Latince; Poros: geçit, gözenek - Yunanca) hü-

re içinde veya hücre zarında bulunan bir grup protein olup suyun hücre zarından çok hızlı hareketini sağlamak amacıyla özelleşmişler.

Akuaporinlerle ilgili çalışmalar çok eskiye dayanmıyor. Yaklaşık 100 yıldan beri bilim insanları suyun hücre zarından sadece pasif difüzyonla geçtiğini düşünüyorlardı. Bu düşünce doğru olmakla beraber suyun hızla geçebildiği durumları açıklamıyordu. Akuaporinlerle ilgili ilk ciddi çalışmaların 1990'lı yıllarda yapıldığını görüyoruz. Johns Hopkins Üniversitesi'nden (Baltimore, ABD) Peter Agre'nin (1949 - ) kan grupları ile ilgili moleküler çalışmaları sırasında tesadüfen bulduğu akuaporinler, su metabolizmasında yeni bir dönemin başlangıcı oldu. Peter Agre'nin sabırla devam eden çalışmaları Nobel komitesinin gözünden kaçmadı ve 2003 yılında Rockefeller Üniversitesi'nden Roderick MacKinnon (1956 - ) ile birlikte Nobel Ödülü ile onurlandırıldılar. Roderick MacKinnon hücre zarındaki potasyum kanalları ile ilgili çalışmalarından dolayı ödüle ortak edildi. Akuaporinler ve potasyum kanalı hücrelerin en hızlı taşıma kapasitesine sahip kanallarıdır.

## Akuaporinler

Hücre zarında çok sayıda farklı iyon kanalı bulunuyor. Bu kanallar kapaklı olup iyonlara özgüdür. İyonlar hücrenin içine veya dışına taşınacağı zaman kanalın kapısı açılıyor, bunun dışında ise kapalı durumda bekliyor. Akuaporinler ise işleyiş açısından iyon kanallardan farklılık gösteriyor. Bunlar açık kanallar olmakla birlikte suyun geçişini çok özel bazı yöntemlerle kontrol altında tutuyorlar. Yani bu kanallar açık gibi görünmekle birlikte aslında suyun geçişini çok sıkı kontrol ediyorlar. Memeliler, amfibiler, bitkiler, bakteriler, böcekler ve bilinen tüm yaşam biçimlerinde akuaporinler bulunuyor.

Organizmada çok farklı hücre tipleri bulunduğundan akuaporinlerin de tek tip olması elbette beklenemezdi ve gerçekten de yapılan çalışmalar akuaporinlerin çok farklı tipleri olduğu göstermiştir. Şimdilik sadece insanlarda beyin, böbrek, göz, kan hücreleri gibi farklı organ ve dokularda 13 farklı akuaporin tipi tespit edilmiş durumda ve bu sayı daha da artabilir. Bunlar hücre tipine ve taşıdıkları maddeye göre değişiklik gösteriyorlar. Tüm akuaporinleri iki temel alt gruba ayırabiliriz: sadece su taşıyan akuaporinler ve suyun yanında gliserol, üre, nitrat, arsenit gibi bazı küçük molekülleri de taşıyabilen akuaporinler (akuagliseropinler).

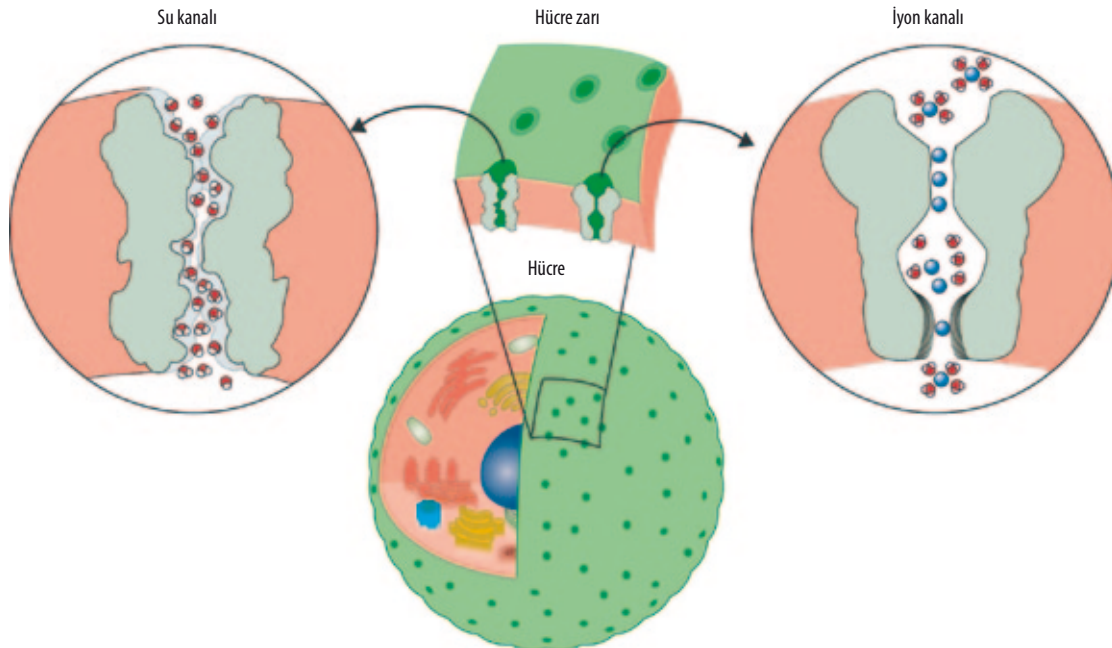
Sadece suyun geçişine izin veren akuaporinler diğer maddelerin ve hatta protonların kanaldan geçişini durdurabiliyor. Yani sudan daha küçük olan protonlar bu kanallardan geçemiyor. Peki, nasıl oluyor da bu kanallar su moleküllerini geçirdiği halde ondan çok daha küçük olan protonların geçişini engelleyebiliyor? Akuaporinler çok dar kanallar olup suyun geçişi için özelleşmiştir. Kanalın iç kısmı o kadar mükemmel inşa edilmiştir ki buradan sadece bir tek su molekülü geçebiliyor. İki su molekülü yan yana kanaldan geçemiyor. Hatta tek başına hidronyum iyonları ( $H_3O^+$ ) bile geçemiyor. Akuaporinleri oluşturan proteinlerin yapısındaki amino asit dizilişi büyük önem taşıyor. Örneğin, kanalın iç kısmına bakan arjinin isimli amino asidinin oluşturduğu pozitif yük protonları iterek geçmelerine engel oluyor. Kanalda bulunan asparajin amino asitleri de su ile hidrojen bağları oluşturarak geçmelerini kolaylaştırıyor. Su ile birlikte protonların geçmemesi çok mu önemli? Kuşkusuz çok önemli. Çünkü su ile birlikte protonlar geçebilseydi organizmanın asit ve baz dengesinin düzenlenmesinde büyük sorunlar yaşanırdı.

Tek bir hücre zarında çok sayıda akuaporin bulunuyor. Bunlar bazen özel yapılar oluşturmak üzere organize olabiliyor. Örneğin 4 akuaporin bir dörtgen içinde olacak şekilde bir araya geldiğinde merkezlerinde yeni bir kanal oluşuyor. Bu kanalların fonksiyonları henüz tam olarak bilinmiyor. Ancak bu merkezi kanallardan  $O_2$  ve  $CO_2$  gibi gazların geçtiği biliniyor. Önümüzdeki yıllarda akuaporinlerin yeni üyeleri ve bunların oluşturdukları kanalların çok sayıda yeni fonksiyonları gün ışığına çıkmayı bekliyor.

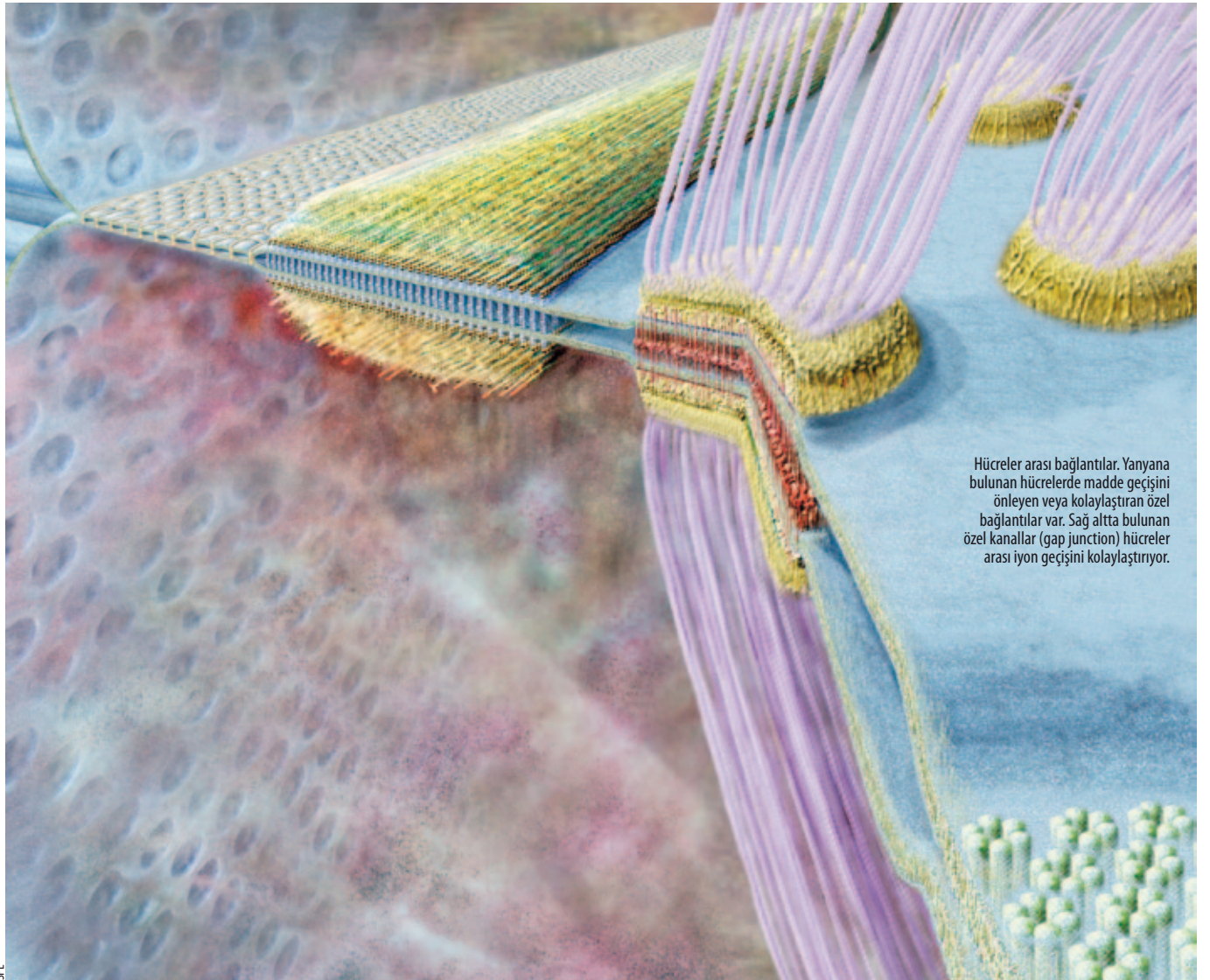
## Böbrekler ve Akuaporinler

Organizmada su dengesi denilince kuşkusuz ilk önce böbrekler aklı gelir. Böbrekler, organizmanın ihtiyacına göre suyun atılması veya tutulmasını sağlayan en önemli organdır. Yetişkin bir insanın günlük idrar hacmi yaklaşık 1-1,5 litre iken böbreklerden süzülen sıvı miktarı yaklaşık 180 litredir. 180 litre sıvıdan 1-1,5 litre idrar oluşturmak ancak böbrek gibi su konusunda uzmanlaşmış bir organ tarafından gerçekleştirilebiliyor. Vücudumuzun hiçbir bölgesinde durağan sıvıya rastlanmaz, vücudumuzdaki tüm sıvılar fizyolojik fonksiyonların belirlediği oranlarda hareket halindedir. Su böbreklerden süzülükten sonra büyük bir kısmı tekrar geri alınır. Sadece vücuttan atılması gereken maddelerin çözünebileceği ve kolaylıkla atılabileceği oranda su idrarla atılır. İdrarda bulunan su vücudumuzdan atılan zararlı maddelerin çözünebileceği en uygun düzeydeki su miktarıdır. Vücut, atılması gereken maddeleri 500 mL veya 24 L su ile atabilir. Kuşkusuz bu iki uç değer de istenilen durumlar değil.

Böbreklerde bulunan ve idrar oluşturma yetenekleri olan birimlere nefron diyoruz. İnsanda her bir böbrekte yaklaşık 1 milyon nefron bulunuyor. Her nefronun iki ana bölümü var: 1) Kandaki sıvının süzüldüğü bölüm, buna glomerül diyoruz, 2) Süzülen sıvının idrara dönüştüğü uzun ve özel kıvrımları olan borucuk. Bu borucuğun son kısmına toplayıcı kanal diyoruz. Bu kanal özellikle vücuttaki su miktarının dengelenmesinde önemli bir role sahiptir.



Hücre zarında su ve iyon kanalları



Hücreler arası bağlantılar. Yanyana bulunan hücrelerde madde geçişini önleyen veya kolaylaştıran özel bağlantılar var. Sağ altta bulunan özel kanallar (gap junction) hücreler arası iyon geçişini kolaylaştırıyor.

## Hücre Zarında Taşıma

Hücreleri çevreleyen zar, lipit (yağ) ve proteinlerden oluşuyor. Size ilginç gelebilir, ancak hücre zarı yapı olarak katı değil, sıvı formdadır. Hücre zarındaki lipitlerin çoğunluğu fosfolipitlerdir. Az miktarda kolesterol de bulunuyor. Fosfolipitler baş ve kuyruk olmak üzere iki kısımdan oluşuyor ve bu kısımlar farklı özelliklere sahip. Baş kısmı *hidrofilik* yani su ile etkileşime girebiliyor, oysa kuyruk kısmı *hidrofobik* yani su ile etkileşime giremiyor. Fosfolipitler hidrofilik kısımları dışarıya bakacak şekilde iki tabaka halinde organize olup hücre zarını oluşturuyor. Bu durumda zarın hücre içine ve dışına bakan yüzeyleri hidrofilik yapıda iken iç kısmı hidrofobik yapıda oluyor. Ve zarın iç kısmı hidrofobik olduğundan suyun ve çok sayıda iyonun geçişini engelleyebiliyor. Hücrenin ihtiyacı olan maddelerin taşınması için lipit tabaka içinde çok sayıda kanal ve pompa proteinleri bulunuyor.

Hücre zarının iki temel taşıma sistemi var: aktif ve pasif taşıma. Maddenin düşük derişimden daha yüksek derişime geçmesi

aktif taşıma sistemiyle gerçekleştirilir. Örneğin hücre içinde sodyum düzeyi, dışına göre daha düşüktür. Eğer sodyum iyonları hücre içinden dışına taşınacaksa bunu aktif taşıma sistemi ile gerçekleştirebilir. Bu amaçla hücre enerji harcamak zorundadır. Ve enerji olarak genellikle ATP (Adenozin trifosfat) harcar. Özellikle sodyum/potasyum pompası hücrenin ürettiği enerjinin büyük bir kısmını kullanır.

Pasif taşıma sisteminde ise genellikle yüksek derişimden düşük derişime doğru bir taşıma gerçekleşir. Buradaki taşıma işlemi için hücrenin enerji harcamasına gerek yok. Pasif taşıma iki şekilde gerçekleşiyor:

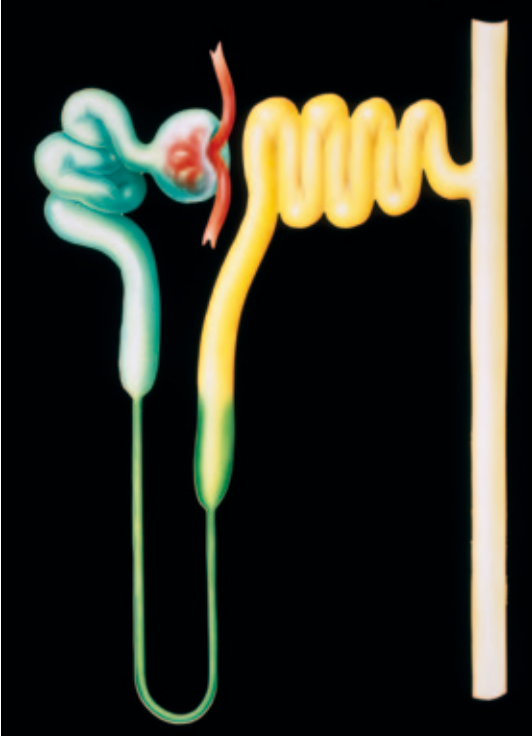
**Pasif difüzyon:** Hücre zarını geçen madde herhangi bir taşıyıcı proteinin yardımına gerek duymaz.

**Kolaylaştırılmış difüzyon:** Hücre zarından geçen madde özel bir taşıyıcı protein kullanır.

Kolaylaştırılmış difüzyon pasif difüzyona göre çok daha hızlıdır.

Toplayıcı kanallarda bulunan akuaporinlerin çok ilginç yerleşim ve hareket yöntemleri var. Genellikle iyon kanalları veya pompalar hücre zarında bulunuyor. Ancak toplayıcı kanallardaki akuaporinler ihtiyaç duyulmadığı zaman hücre zarında bulunmazlar. Bunlar hücre içinde vezikül olarak bilinen özel baloncuklarda depolanmış olarak bekletiliyor. Vücuttaki su miktarı azalmaya başladığı zaman beyinde sentezlenen bir hormon (Antiüretik hormon, ADH) kana karışarak böbreklere gelir ve toplayıcı kanallarındaki hücreleri uyarır. Sinyali alan hücreler, veziküllerin açılarak içindeki akuaporinlerin hücre zarına geçmesini sağlıyor. Çok sayıda akuaporinin zara geçmesi sonucu su hızlıca hücre içine geçiyor ve oradan kana karışıyor. Öyle ki böbreğin toplayıcı kanallarında bulunan hücrelerin zarındaki bir tek akuaporin saniyede 3 milyar su molekülünün hücre içine geçmesini sağlayabiliyor. Burada vurgulanması gereken çok önemli bir nokta; suyun akuaporin içindeki akış şeklidir. Su akuaporin içinde tek sıra halinde hareket ediyor. Yani 1 saniyede 3 milyar su molekülü tek sıra halinde bu kanaldan geçebiliyor. Akuaporinlerde suyun akış hızı bilinen tüm kanallardan daha yüksektir. İyon kanalları içinde akışın en hızlı olduğu kanal potasyum kanalıdır ve saniyede 100 milyon potasyum iyonu (K<sup>+</sup>) kanaldan geçebilir. Bu iki hız karşılaştırıldığında suyun akuaporinlerde 30 kat daha hızlı geçebildiğini görüyoruz.

Nefronun şematik gösterimi



Kuşkusuz tüm akuaporinler aynı hızla suyu taşıyor. Farklı dokularda bulunan aquaporinlerin su taşıma kapasiteleri farklılık gösteriyor. Kısacası, akuaporinler ilgili dokunun fizyolojik ihtiyacına göre su taşıyorlar. Örneğin göz merceğinde bulunan akuaporin, suyu pasif difüzyona göre sadece 4-5 kez daha hızlı taşıyor. Canlılarda şimdiye kadar akuaporinlerin 13 tipi tanımlanmış olmakla birlikte sadece 4 tipi (akuaporin-1, -2, -3, -4) böbreklerde önemli işlevlere sahip. Akuaporinlerin hücrede yerleşimi de farklılık gösteriyor. Böbreklerin toplayıcı kanallarında bulunan akuaporin-2 dışındaki diğerleri genellikle hücre zarında bulunuyorlar.

Su glomerüllerden süzülüp toplayıcı kanalları geçtikten sonra %99'dan fazlası geri emilip tekrar kana karışıyor. Bazı canlılarda idrarın derişimi daha yüksektir. Örneğin köpeklerde iki kat ve bazı çöl kemiricilerinde ise dört kat daha derişik olabiliyor. Suyun sadece toplayıcı kanallardan geri emilimi söz konusu olmasaydı yetişkin bir insan günde yaklaşık 24 litre idrar çıkarırdı.

## Sonuç

Vücutumuzdaki her hücre aynı zamanda bir bireydir. Bu hücrelere düzenli olarak besin maddelerinin ulaştırılması ve atıkların da uzaklaştırılması lazım. Bu da ancak trilyonlarca hücreye ulaşabilen su ile mümkün. Atık maddelerin vücuttan atılması için kanın sıvı kısmı her gün böbreklerden yaklaşık 60 kez süzülüyor. Atıklardan temizlenen sıvının aynı hızda geri emilimi ancak suyu etkili biçimde taşıyabilen akuaporinlerle mümkün. Akuaporinlerin yapısal veya işlevsel bozukluğu ciddi hastalıklara neden olabiliyor. Bu minyatür su kanallarının yapısını ve işlevlerini öğrendiğimiz sürece bunları daha iyi kontrol etme imkânımız olacak ve beyin ödemi, hipertansiyon, kalp yetmezliği, inme gibi çok sayıda hastalığın tedavisi için yeni stratejiler geliştirme imkânı doğacaktır.

### Kaynaklar

Agre, P., 'The Aquaporin Water Channels', *Proceedings of the American Thoracic Society*, Cilt 3, s. 5-13, 2006.

Barret K.E., Barman SM, Boitano S, Brooks HL. *Ganong's Review of Medical Physiology*. McGraw Hill/Lange, 2010.