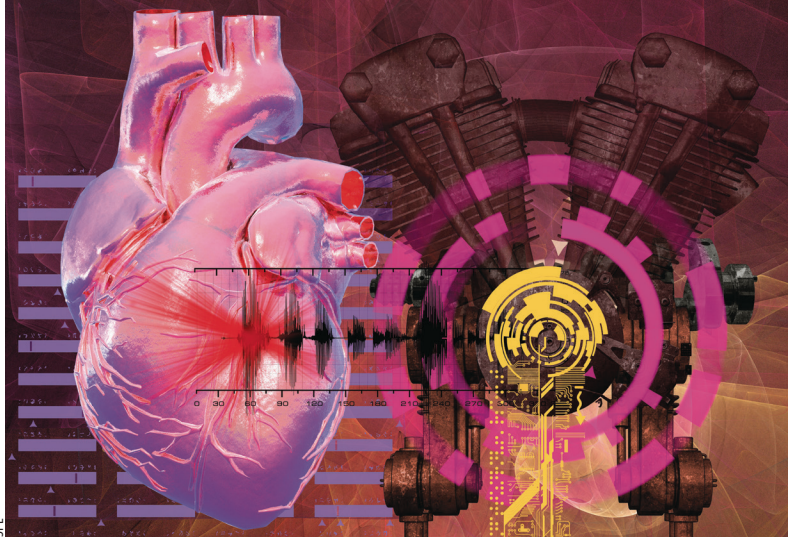


İçimizdeki Pompalar

Tekerlek ve pompa, yerleşik hayata geçen insanların yaşamını kolaylaştıran devrim niteliğinde, büyük buluşlar. Tekerleğin özellikle Sanayi Devrimi'yle birlikte etkin bir şekilde kullanılmaya başlanması, ancak pompaların geliştirilmesiyle mümkün olmuştur. Günümüzde otomobiller, uçaklar ve gemiler pompalar yardımıyla daha hızlı yol alıyor. İlk pompaların 5000 yıl önce Mezopotamya'da kullanıldığını biliyoruz. Ancak bu pompalardan çok daha küçük ve işlevsel olanları milyarlarca yıldır yaşamın devamı için kullanılıyor. Tek hücreli bakteriden yüz trilyon hücreli insana kadar tüm canlılar, farklı farklı pompalar kullanarak yaşamlarını sürdürüyor. Tek bir insanın vücudunda, tüm dünyada kullanılan mekanik pompalardan daha çok pompa var.



Bir pompa olarak kalbimiz, saatte 300 litre kan pompalar. Gerekliğinde bu miktarı daha da artırabilir.

Yiyecek, giyecek, odun, taş gibi katı cisimlerin taşınmasını kolaylaştırmasının yanı sıra tekerleğin esas katkısı insanların yerleşik hayata geçmesini sağlamak oldu. Ancak yerleşik hayat için bu yeterli değildi; tarlaların, bağların ve bahçelerin sulanması da gerekiyordu, yani su da taşınmalıydı. Bunun için sulama kanalları inşa edildi. Yerleşik hayata geçen insanlar tekerlek ve sulama kanalları ile taşımacılıkta adeta bir devrim yaptı. Ancak kanallar her zaman işe yaramıyordu, özellikle suyun daha yüksek bir noktaya çıkarılmasının gerekli olduğu yerlerde. Bunun için tıpkı ilkel tekerlekler gibi ilkel pompalar geliştirildi. Bu pompalarla su, belli bir yüksekliğe çıkarılıp daha sonra kanallarla taşınabiliyordu. Tekerleğin ne zaman keşfedildiğini tam olarak bilmiyoruz, ancak ilk pompaların MÖ üç binli yıllarda Mezopotamya'da kullanıldığı düşünülüyor.

Bu pompalar daha çok su kaldırıcı şeklindeydi. Pistonlu pompaların geliştirilmesinde ise 13. yüzyılın başlarında Cizre'de yaşayan El-Cezeri ve 16. yüzyılda İstanbul'da yaşayan Takiyüddin Rasid'in büyük katkısı oldu.

Tekerleğin etkin bir şekilde kullanılması ancak pompaların varlığı ile mümkün oldu. Pompalar sadece gaz ya da sıvıların bir yerden başka bir yere taşınmasını sağlamakla kalmadı aynı zamanda insanların ulaşım araçlarıyla çok hızlı hareket etmesinin yolunu da açtı. Günümüz kara, deniz ve hava ulaşımı pompalar sayesinde çok yüksek hızlarda gerçekleşiyor.

Sadece ulaşımda değil, enerji hammaddelerinin taşınmasında da pompalar vazgeçilmez araçlar. Yine pompalar sayesinde boru hatları ile petrolü ya da doğal gazı binlerce kilometre uzağa gönderebiliyoruz; Petrolün ya da doğalgazın boruların içinde taşınabilmesi için belli istasyonlardan pompalanması gerekiyor. Mutfaklarımızda binlerce kilometre öteden pompalarla bize gönderilen doğal gazı kullanıyoruz. Kilometrelerce derinlikteki ham petrolü yine pompalarla yeryüzüne çıkarıyoruz.

Pompalar sadece tarımsal alanların sulanması, akaryakıtların taşınması ya da motorların çalıştırılması için değil biyolojik sistemlerin çalışması için de vazgeçilmez ve temel unsurlar. Pompalar olmasaydı gezegenimizde yaşam olmasını bekleyemezdik. Sadece bir insanın vücudunda, tüm dünyada kullanılan mekanik pompalardan daha çok pompa bulunuyor. Vücudumuzda yaklaşık yüz trilyon civarında hücre ve her hücrenin de çok sayıda pompası var. Bunlar yapı ve organizasyon olarak bilinen mekanik pompalardan daha karmaşık yapılar.

İnsan vücudu açısından düşündüğümüzde pompaların iki temel işlevi var. Birincisi kanın tüm vücuda taşınmasını sağlamak, ikincisi de hücrelerin iç ve dış ortamlarının iyon derişimleri arasında fark yaratmak.

Pompaların varlıkları kadar sorunsuz çalışmaları da çok önemli. Pompalarda yaşanan sorunlar, ölüm nedenleri arasında ne yazık ki ilk sırayı alıyor. Bir pompa olan kalbin çalışmasındaki sorunlar bireyin ölümüyle sonuçlanabildiği gibi hücre zarındaki pompalarda yaşanan sorunlar da hücre için sonun başlangıcı.

Bir Pompa Olarak Kalp

Tüm hayatımız boyunca hiç durmadan çalışan, vücudumuzun en büyük pompası: Kalp. Yüzlerce yıl durmadan çalışabilir. Vücudumuzda sadece bir tane olması ne yazık ki en büyük dezavantajımız. Yaşam boyu durmadan çalışması gerekir. İstirahat sırasında bile kalbin bir saatte pompaladığı kan miktarı 300 litre civarındadır. Kalp tüm yaşamımız boyunca (ortalama 70 yıl) yaklaşık 200 bin ton kan pompalar.

Kalbimiz seçiciliği olmayan bir pompadır. Yani tüm kan hücrelerini ve sıvıyı birlikte pompalar. Kanda çok sayıda farklı hücre ve yüz binlerce farklı molekül vardır. Kanın içinde ne olursa olsun akışkan olduğu sürece kalp tarafından pompalanır. Dışarıdan verilen ilaçlar ya da gıdalarla alınan besin maddeleri kana karıştığında kalp tarafından pompalanarak tüm vücuda gönderilir.

Yani kalp bir pompa olarak, molekül ayrımı yapmaz. Oysa molekül ayrımı yapan pompalar da var, hem de tüm hücrelerimizde. Bunlar hücre içi ya da hücre dışı sıvıda bulunan iyonları (pozitif ya da negatif yüklü atomlar ve moleküller) özenle seçerek pompalar.

Kalp kası kendine has, özel hücrelerden oluşur. Nasıl kalbimiz bize yaşam boyu lazımsa, bu hücrelerin her biri de kalbe yaşam boyu lazımdır. Kalbimiz işlevini yitirdiğinde yerine yenisini koyamayışımız gibi, kalbimizi oluşturan hücreler öldüğünde de yerlerine yenileri konulamı-

yor. Kalbin pompa olarak işlevlerini sağlıklı yapabilmesi için onu oluşturan hücrelerdeki minik pompaların da kusursuz çalışması gerekiyor. Büyük pompanın işlevi küçük pompalara bağlıdır.

Hücrelerimizdeki Pompalar

Bizleri oluşturan moleküllerin çoğu iyondur. Yani pozitif ya da negatif yüklüdür. Yaşamımız bu iyonların hareketine bağlıdır. Organizmanın pek çok yaşamsal gereksiniminin, yani hücreler arası haberleşme (sinyal iletimi), hareket (kas kasılması), enerji üretimi, hücrenin bütünlüğünün sağlanması gibi gereksinimlerinin karşılanması ancak iyonların hareketi ile mümkün. Yükleri sayesinde iyonları seçmek ya da hareket ettirmek kolay. Bazı iyonlar, örneğin kalsiyum, sodyum, potasyum ve hidrojen iyonları diğerlerine göre daha hareketlidir. Bilinen tüm yaşam biçimlerinde iyonların hareketi kontrol altındadır. İstedikleri gibi hareket edemezler. Onlar için özel taşıyıcılar vardır.

İyonların hücre içi ve hücre dışı derişimleri çok farklıdır. İyonlar yüksek derişimden düşük derişime kendiliğinden geçebilirken tersi için enerji gerekir. Yani bu iyonları kendiliğinden düşük derişimli bir ortamdan yüksek derişimli bir ortama göndermek mümkün değil. O zaman iyonları tanıyan ve sadece onlara özgü pompalara gereksinim var. Yapısında pompa bulunmayan hiçbir hücre yok. Vücudumuzdaki tüm hücreler en az bir çeşit pompa içeriyor. Hücre pompaları her şeyi pompalamaz, çok seçicidir. Yüz binlerce farklı iyon ve molekül içinde, pompalanacak olanları tanır ve seçerek pompalar.

Yapısal olarak iyon pompalarının en az iki kapısı vardır ve bu iki kapı aynı anda açık olamaz. Kapıların açılıp kapanması iyonların akış hızını etkiler. Tipik bir pompanın kapıları saniyede yüzlerce kez açılıp kapanabilir.

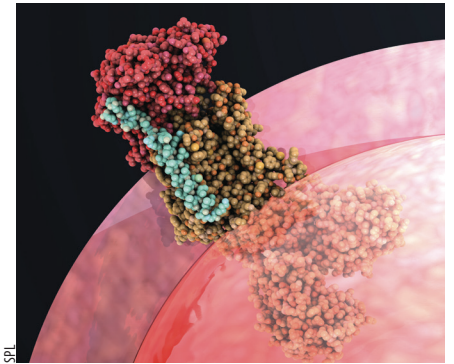
Pompalar hücre içinde rastgele dağılmamıştır. Her birinin bulunduğu belli yerler vardır. Sadece hücreyi çevreleyen zarda değil hücre içindeki zarlarda da bulunurlar. Hücrenin içi ile dışı farklı oldu-

ğu gibi, hücrenin içindeki yapıların yani organellerin de içi ve dışı farklıdır. Yaşam ancak farklı ortamlar yaratmakla mümkündür. Farklı ortamların yaratılmasında pompalar vazgeçilmez araçlardır. Bunlardan özellikle sodyum/potasyum, proton (H^+) ve kalsiyum pompaları ön plana çıkar. Bu, diğer pompalar önemsiz demek değildir. Ancak bu üç pompa farklı hücrelerde yaygın olarak bulunur.

Sodyum/potasyum (Na/KATPaz olarak da bilinir) pompası, vücudumuzdaki tüm hücrelerde var. Hücre zarının iki yüzeyi arasında derişim farkı olmazsa hücrenel yaşamı sürdürmek kolay olmaz. Bu pompa adeta hücrenin kalbi gibidir. Durması veya etkinliğinin azalması hücre için sonun başlangıcıdır. Hücre ölümünde ilk etkilenen yapılardan biri bu pompadır. Özellikle ATP temininin sağlanmasında yaşanan sıkıntılar en çok bu pompayı etkiler. Bu pompanın etkilenmesi de Pandora'nın kutusunun açılmasına benzer. Olaylar zincirleme başlar ve erken dönemde önlem alınmadığı zaman işlemin geri dönüşsüz bir noktaya gelmesi pek de uzun zaman almaz.

Kuşkusuz pompaların kendiliğinden çalışması söz konusu değil, bu termodinamik yasalarına aykırı. Pompaların çalışması için dışarıdan enerji verilmesi gerekir. Mezopotamyalı çiftçilerin kullandığı pompalar da enerji kaynağı olarak hayvan gücünden yararlanmıştı.

Yaşam devam ettiği sürece hücredeki pompalar iş başındadır. Sürekli enerjiye ihtiyaç duyarlar. Hücre varlığını sürdürürebilmek için pompalara durmadan enerji yetiştirmek zorundadır.



Sodyumu hücre dışına, potasyumu da hücre içine pompalayan hücre zarındaki sodyum potasyum pompası

Tükettiğimiz günlük enerjinin en az üçte birini pompaları çalıştırmak için kullanırız. Hücrelerimizde çok farklı pompalar bulunmasına rağmen hepsinin ortak bir yönü var. Enerji kaynağı olarak aynı kimyasal yapıyı kullanıyorlar: ATP (adenozin trifosfat). ATP pek çok pompanın ortak enerji paketi.

Tüketilen ATP'ler sadece pompaları çalıştırmakla kalmaz aynı zamanda vücudun sıcaklığının devamına da katkıda bulunur. Her ATP'nin parçalanmasında pompayı çalıştıran enerjinin yanı sıra bir miktar ısı enerjisi de açığa çıkar. Günlük ATP tüketimini göz önüne aldığımızda pompaların ne kadar ATP tükettiğini ve bu arada vücut sıcaklığının sürdürülmesinde de ne kadar etkin olduğunu görmek mümkün. Hücre pompalara ATP yetiştirmek zorunda. Her hücre yaşamak için kendi enerjisini yani ATP'yi kendisi üretir. ATP üretimi hücrenin yaşam sigortasıdır. Hücrelerimizde enerji gereksiniminin yaklaşık %95'i mitokondriler tarafından yine pompalar kullanılarak karşılanır. ATP'yi en çok tüketen yapı pompalar olduğu gibi, üreten yapılar da yine pompalardır.

Mitokondrilerde Pompalar

Vücudumuzun tüm hücreleri enerji olarak ATP kullanır. Günlük ATP ihtiyacımız yaklaşık ağırlığımız kadardır, yani yetişkin bir insan için 70 kg kadar. Bu miktar fiziksel etkinliklerimizle orantılı

olarak çok artabilir. Oysa vücudumuzda bulunan ATP miktarı sadece 100 gram civarında. Ancak çok etkin bir ATP dönüşü var. ATP'lerin yıkım ürünleri atılmaz, yeniden ATP yapımında kullanılır.

Böylece tüketilen her ATP'nin yıkım ürünleri tekrar tekrar ATP yapımında kullanılarak günde ağırlığımız kadar ATP üretmek mümkün oluyor. O zaman şu soruyu sormamız lazım. Bu kadar ATP nerede ve nasıl üretiliyor? Bu sorunun yanıtı enerji santrallerimiz olan mitokondriler ve onların içerdiği pompalarda saklı. Mitokondriler enerji üretim santrallerimiz. Enerji ihtiyacımızın yaklaşık %95'i mitokondrilerden sağlanıyor. Geri kalan %5'i bazı biyokimyasal tepkimelerden doğrudan elde ediliyor. Peki, neden mitokondriler? Mitokondrilerin rolünü daha iyi anlamak için şu örneği verebiliriz. Evlerimizi, işyerlerimizi aydınlatmak için elektrik enerjisi kullanıyoruz. Elektrik enerjisini bir pilden elde edebileceğimiz gibi bir hidroelektrik santralinde elde edebiliyoruz. Ancak evlerimizi pillerle aydınlatmanın ne kadar zor olacağı malum. Oysa hidroelektrik santralinden elde edilen enerji ile evleri ve işyerlerini istediğimiz gibi aydınlatabiliriz. İşte doğrudan biyokimyasal tepkimelerle enerji elde etmek pilden enerji elde etmeye benzer, yani son derece kısıtlıdır. Oysa mitokondriler tıpkı hidroelektrik santralleri gibi bol miktarda enerji elde etmemizi sağlar. Mitokondriler ATP üretimi için özel pompalar kullanır. Bunlar sayesinde her gün kendi ağırlığı-

mız veya ihtiyaç duyduğumuz kadar, hatta ondan çok daha fazla ATP üretebiliyoruz.

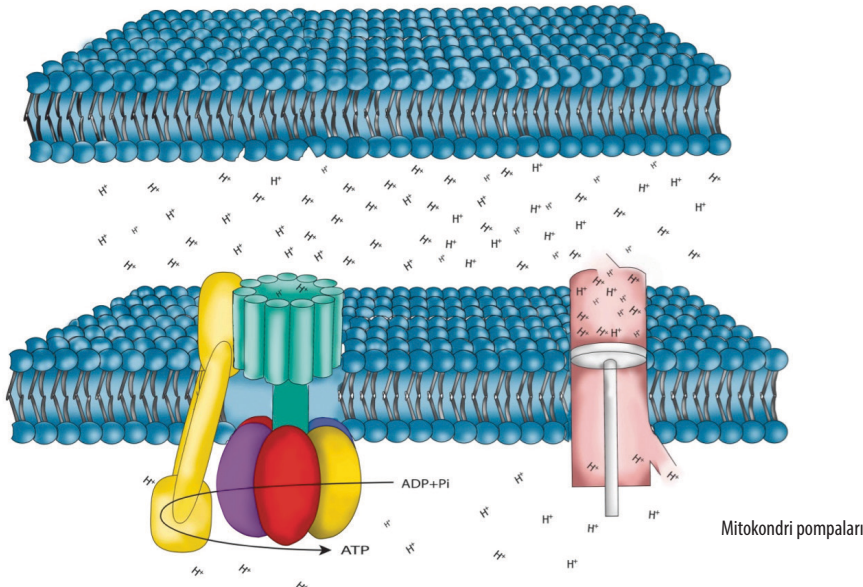
Mitokondrilerde ATP üretiminden sorumlu pompaların farklı bir yönü var. Bunlar çalışırken ATP tüketmezler, aksine ATP üretmek için çalışırlar. Peki, enerjilerini nereden sağlıyorlar? Diğer pompalar çalışırken gerekli enerjiyi ATP'den elde eder, ATP de birkaç istisna dışında tüm organizmanın temel enerji birimidir. Mitokondri pompaları ise enerjilerini mitokondri iç zarındaki elektron akışı sırasında açığa çıkan enerjiden karşılar. Nasıl bir kablodaki elektrik akımı bir motoru çalıştırabiliyor ya da bir lambayı yakabiliyorsa, mitokondri iç zarındaki elektron akışı da mitokondrideki pompaları çalıştırır. Elektrik akımının bir su pompasını çalıştırması gibi, mitokondrilerdeki elektron akışı da mitokondri pompalarını çalıştırır.

Benzer şekilde, bazı bakterilerde (bakterilerde mitokondri yoktur) ATP üretmek için özel pompalar kullanır. Ancak bu bakteriler mitokondrilerden farklı olarak pompaları elektron akışı sırasında açığa çıkan enerji yerine ışık enerjisi kullanarak çalıştırır. Yaşam bir bakıma elektron akışıdır. İçimizdeki fizik ile çevremizdeki fizik arasında hiçbir fark yok. Temel ilkeler aynı. İçimizdeki fizik olaylarını biraz daha yakından incelediğimizde çok eğlenceli olduğunu göreceğimizi rahatlıkla söyleyebiliriz.

Pompalar sayesinde mitokondride bol miktarda ATP üretebiliyoruz. Pompaları çalıştırmak için elektronların akışı sırasında açığa çıkan enerjiyi kullanıyoruz. Elektronların kaynağı da besinlerimiz. Ancak elektronların kullanılabilmesi için besinlerin sindirilmesi gerekiyor. Sindirim için de yine pompalara gereksinim var.

Midemizdeki Pompalar

Pompalar sadece hücre içinde ve dışında değil, organların içinde de yüksek derişimde iyon bulunmasını sağlar. Bunun en tipik örneği midemizdir. Midemizin iç kısmı yani besinlerin sindirildiği yer asitli bir ortamdır. Burada pH hayli düşüktür. Yani hidrojen iyonlarının derişimi çok yüksektir. Asit ortam mide-



mizde hem sindirime yardımcı olur hem de yabancı konukların (yani mikroorganizmaların) daha fazla ilerleyip bağırsağa geçmesini engeller. Böylece bağırsaklarımız besinlerle alınan mikroorganizmalardan korunmuş olur. Ancak bu ortamda hiçbir bakteri yaşayamaz dersiniz, acele etmiş olursunuz. Yaşam konusunda adeta sınır tanımayan bakteriler her zaman bilim insanlarını şaşırtmıştır. Durum mide de aynıdır. Avustralyalı bilim insanları Barry J. Marshall ve J. Robin Warren çalışmaları sırasında tesadüfi olarak mide dokusunun iç yüzeyine tutunmuş bakteri benzeri yapılar gördü. Daha sonraki çalışmalarda bu bakteri (*Helikobakter pilori*) izole edildi ve tedavi yöntemleri geliştirildi. *Helikobakter pilori* bakterisinin başta mide ülseri olmak üzere pek çok mide hastalığının nedeni olduğu düşünülmektedir. *Helikobakter pilori* bakterisiyle ilgili çalışmalarından dolayı Barry J. Marshall ve J. Robin Warren 2005 yılında Nobel Tıp veya Fizyoloji Ödülü ile ödüllendirildi.

Midemizdeki hücreler midenin iç yüzüne hidrojen iyonları pompalar. Böylece mide içindeki sıvının pH değeri düşer ve asitli bir ortam hazırlanmış olur. Hidrojen iyonlarını (H^+) pompaladıkları için mide-deki pompalara proton pompası da denir.

Sindirim sadece mideye özgü değildir, hücrelerin de dışarıdan aldıkları maddeleri sindirecek donanımları vardır. Onlar da midede olduğu gibi asit kullanır. Akuyuvarlarımız, içine aldıkları bakterileri ve diğer zararlı etkenleri yok etmek için güçlü asitler kullanır. Kısacası güçlü asit ortam, sadece midemiz için değil hücrelerimiz için de gerekli. Bu ortamı hazırlamak için de pompalara gereksinim var.

Lizozomlardaki Pompalar

Hücrelerimizde sindirim konusunda uzmanlaşmış özel bir yapı var: Lizozom. Lizozomlar dışarıdan hücre içine alınan bakterileri, yabancı cisimleri ve bazı proteinleri parçalar. Ortamın asitli olması parçalama işini kolaylaştırır. Eğer hücrenin iç kısmı tümüyle asitli bir ortam olsaydı hücreyi oluşturan temel yapılar bo-

zular, hücre bütünlüğünü kaybederdi. Demek ki sadece belli bir yapının içi asitli olmalıdır. Bu yapılar da lizozomlardır. Peki, hücre içinde minik bir organelin içi nasıl asitli hale gelir? Bunun için yine pompaların yardımına ihtiyaç var. Lizozom zarında bulunan özel pompalar dışarıdan içeriye hidrojen iyonları pompalar. Böylece organelin iç kısmındaki pH değeri düşer ve ortam asidik olur. İşin ilginç yönü lizozomlar asitlik derecesini gereksinimlerine göre ayarlayabilir. Lizozom zarındaki pompalar içeriye hidrojen iyonlarını pompalarken enerjiye gereksinim duyacaktır. Bu amaçla ATP kullanırlar. Asidik ortam sadece parçalamayı kolaylaştırmakla kalmaz aynı zamanda parçalamayı gerçekleştiren enzimler için de uygun çalışma ortamı sağlar. Çünkü (birkaç istisna dışında) lizozom enzimleri (biyolojik katalizörler) ancak asitli ortamda etkindir.

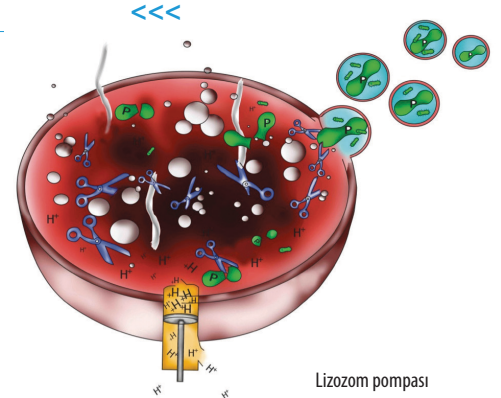
Biyolojik sistemlerde pompaların daha pek çok işlevi var. Ancak bu saydıklarımız bile onların ne kadar önemli olduğunu göstermeye yeterli.

Tedavide Önemli Hedefler

Bir pompa olan kalbin çalışmasındaki aksamaları tam olarak giderdiğimizde ölümlerin önemli bir kısmını önlemiş oluruz. Günümüzde modern kardiyo-lojideki hızlı gelişmeler ölümleri önemli oranda azaltmışsa da yine de kalp ve damar sisteminden kaynaklanan hastalıklar önemli bir sorun. Maalesef kalbimizin kendini yenileme yeteneği yok. Kalp kasının yıkımı ya da ölümü durumunda orijinal hücre ile onarım yapılmıyor; bağ doku denilen ve kalp kası gibi kasılma yeteneği olmayan bir doku (yama) ile onarım yapılıyor. Bu durum kalbin işlevselliğini önemli oranda azaltıyor. Kalp kası çeşitli nedenlerle işlevini yapamaz hale geldiğinde en etkili çözüm

Kaynaklar

Morth, J. P., Pedersen, B. P., Buch-Pedersen, M. J., Andersen J. P., Vilsen, B., Palmgren, M. G., Nissen, P., "A structural overview of the plasma membrane Na⁺, K⁺-ATPase and H⁺-ATPase ion pumps", *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, Cilt 12, Sayı 1, s. 60-70, Ocak 2011. (doi: 10.1038/nrm3031)
Toyoshima, C., "How Ca²⁺-ATPase pumps ions across the sarcoplasmic reticulum membrane", *Biochimica et Biophysica Acta*, Cilt 1793, Sayı 6, s. 941-946,



kalp nakli yapılması. Gelecekte kök hücrelerin ve doku mühendisliğinin yardımıyla üretilen organların hastalara nakledilmesi mümkün olacaktır.

Pompalar hücrenin iç ve dış ortamı arasında iyon derişiminin farklı olmasını sağlar. Pek çok durumda bu pompaların işleyişine müdahale etmek gerekebilir. Günümüz tıbbında kullanılan ilaçların büyük bir kısmı hücre zarındaki pompaların işlevlerini etkileyerek tedavi sağlıyor. Tipik örneklerden biri mide-deki pompaların etkinliğini azaltan ilaçlar. Mide duvarının koruyucu tabakası zayıfladığında duvar asitle doğrudan temas edip büyük zarar görebilir. Örneğin aspirin veya benzeri ilaçlar alındığı zaman mide duvarının koruyucu tabakası zayıflayabilir. Bu durumda mide asidi nedeniyle duvar zarar görür ve hatta mide kanaması bile görülebilir. Mide ülserinde midenin bir bölgesinde yara vardır; buraya asit teması ciddi sorunları beraberinde getirir. O zaman belli bir süre, mide içeriğinin asit oranını azaltmak yararlı olabilir. Bu durumda mide-deki proton pompaları iyi bir hedefdir. Bu pompaların çalışmasını yavaşlatan ilaçların kullanılmasıyla mide içindeki asit derişimi düşürülür. Her hücrede pek çok işlevi olan pompaların etkinliğini kontrol altında tutabildiğimiz zaman pek çok hastalık için de sonun başlangıcı olacaktır.

Haziran 2009. (doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.10.008. Epub 2008 Oct 29)

Csanády, L., Mindell, J. A., "The twain shall meet: channels, transporters and things between. Meeting on Membrane Transport in Flux: the Ambiguous Interface Between Channels and Pumps", *European Molecular Biology Organization Reports (EMBO Rep)*, Cilt 9, Sayı 10, s. 960-965, Ekim 2008. (doi: 10.1038/embo.2008.172. Epub 2008 Sep 5)