

## **AKTİF TRANSPORT\***

**Hayati Çamaş\*\***

### **Aktiver Transport**

**Zusammenfassung:** Die Zelle steht in einem ständigen Materieaustausch mit ihrer Umgebung. Jede Substanz, die die Zelle erreichen soll, und jedes Stoffwechselprodukt, das die Zelle verlässt, muss die Zellmembran passieren. Bei diesen Prozessen wird der Transport von Stoffen durch zwei Hauptvorgänge ermöglicht. 1- Passiver Transport, 2- Aktiver Transport.

Die treibende Kraft beim passiven Transport, die einer Substanz das Durchdringen der Membran ermöglicht, ist die Diffusionskraft. Bei der freien Diffusion ist der Fluss der Teilchen proportional der Konzentrationsdifferenz.

Der aktive Transport unterscheidet sich vom passiven Transport dadurch, dass ein Teil der von der Zelle zur Verfügung gestellten freien Energie in eine vektorielle Pumparbeit verwandelt wird. Auf diese Weise kann ein Transport auch gegen ein Konzentrationsgefälle ermöglicht werden.

Aktive Transportmechanismen kennt man für sehr viele Stoffe. Verschiedene Ionen und organische Substanzen werden aktiv transportiert. Der aktive Transport ist eine Voraussetzung für die Funktion von Nerven und Muskel.

Der molekulare Mechanismus des aktiven Transports kann durch zwei Hauptmodelle erklärt werden. 1- Das Carriermodell, 2- Das Permeasenmodell.

Beim Carriermodell handelt es sich um die Anwesenheit eines Trägers (Carriers), der sich unter ATP-Aufwand mit dem zu transportierenden Ion oder Molekül verbindet.

---

\* 19.4.1979 günü verilen deneme dersi notlarından yararlanılarak hazırlanmıştır.

\*\* A.Ü. Veteriner Fakültesi Biyokimya Kürsüsü Doçenti, Ankara-Türkiye.

*Beim Permeasenmodell scheint es aber wahrscheinlich, dass der Eintritt des gelösten organischen Substanzen und mineralischen Ionen in eine Zelle von spezifischen gerichteten Enzymsystemen katalysiert wird. So sind verschiedene spezifische Proteine bei den Mikroorganismen, die als "Permeasen" bezeichnet werden, gefunden.*

**Özet:** *Hücre sürekli olarak çevresi ile madde alışverişi içinde bulunur. Hücreye ulaşmak zorunda olan her madde, ve hücreyi terk eden her metabolizma ürünü, hücre zarını geçmeye mecburdur. Burada maddelerin taşınması başlıca iki olayla mümkün olmaktadır. 1- Pasif transport, 2- Aktif transport.*

*Pasif transportta, bir maddenin zarı geçmesini sağlayan itici kuvvet, difüzyon kuvvetlidir. Serbest difüzyonda, parçacıkların akışı konsantrasyon farkı ile orantılıdır.*

*Aktif transport; hücrenin kullanımına hazır serbest enerjinin bir bölümünün, yönlendirilmiş bir pompalama içinde harcanması ile pasif transporttan ayrılır. Bu şekilde yüksek konsantrasyona karşı da bir transport gerçekleşebilir.*

*Pek çok maddeler için aktif transport mekanizmaları bilinmektedir. Çeşitli iyonlar ve organik maddeler aktif olarak taşınırlar. Sinir ve kas dokusunun işlevi için aktif transport şarttır.*

*Aktif transportun moleküler mekanizması, başlıca iki modelle açıklanabilir. 1- Taşıyıcı model, 2- Permeaz modeli.*

*Taşıyıcı modelde, ATP harcamak suretiyle taşınacak iyon ya da molekül ile bağlanan bir taşıyıcının varlığı söz konusudur.*

*Permeaz modelinde ise, çözülmüş organik maddelerin ve metal iyonlarının bir hücreye girişinin yönlendirilmiş, spesifik enzim sistemleri tarafından katalize edildiği sanılmaktadır. Nitekim mikroorganizmalarda "Permeazlar" diye isimlendirilen çeşitli spesifik proteinler bulunmuştur.*

### **Aktif Transport**

*Metabolizma faaliyetlerinin sürdürülmesi için canlı hücreler sürekli olarak, çevreleri ile madde alışverişi içinde bulunurlar. Hayvansal organizmada, besin maddelerinin bağırsaklardan emilmesi, vücut içinde dağılması, metabolizma sonucu oluşan zararlı maddelerin vücuttan dışarı atılması, alınan ilaçların çeşitli hücrelere ulaşması ve birçok maddenin değişik organ ve dokularda farklı konsantrasyonlarda biriktirilmesi önemli iki transport sistemi ile mümkün olmaktadır. Pasif transport. 2- Aktif transport (3,14).*

Basit diffüzyonla gerçekleştirilen pasif transportta, madde akışı spontan bir olaydır ve biyolojik bir membranla ayrılmış iki kompartıman arasında konsantrasyon farkı mevcut olduğu zaman meydana gelmektedir. Maddenin akışı, yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğrudur ve her iki kompartımanda konsantrasyon eşit oluncaya kadar sürer. Konsantrasyon farkı ortadan kalktığında diffüzyon durur. Halbuki aktif transportta basit diffüzyonun tersi bir durum görülür. Maddenin akışı düşük konsantrasyonlu kompartımandan yüksek konsantrasyonlu kompartımana doğrudur. Maddele-  
rin konsantrasyonlarının düşük olduğu bir kompartımandan, konsantrasyonlarının yüksek olduğu bir kompartımana doğru taşınması, termodinamik bakımdan spontan bir olay değildir. Metabolik enerji gereksinme gösterir (13).

Diffüzyon yolu ile maddelerin dağılımı termodinamik kurallarla açıklanabilir. Bilindiği gibi tüm fiziksel ve kimyasal olaylar termodinamiğin iki temel ilkesine bağlıdır. Bunlar termodinamiğin birinci ve ikinci kuralları diye bilinmektedir. Termodinamiğin ilk kuralına göre evrenin total enerjisi sabittir. Termodinamiğin ikinci kuralına göre ise evrenin entropisi daima artmaktadır (13, 14, 16, 17).

Evrendeki tüm sistemler, serbest enerjilerini daima azaltmaya da entropi'yi daima artırma eğilimi gösterirler. O halde tüm fiziksel ve kimyasal olayların itici kuvveti evrenin entropisini artırma eğiliminden doğmaktadır (8, 13, 17).

Bir sistemin serbest enerji, entropi ve entalpi değişiklikleri arasındaki ilişki şöyle gösterilir:

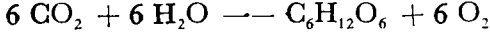
$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$$

$\Delta G$  Sistemin serbest enerji değişikliğini,  $\Delta H$  sistemle çevre arasındaki ısı alışverişini (entalpi değişikliği),  $\Delta S$  sistemin entropi değişikliğini ve  $T$  ise mutlak ısı derecesini göstermektedir.

Güneşte H atomlarının He atomlarına dönüşmesi suretiyle açığa çıkan enerjinin bir bölümü, ışık enerjisi olarak yeşil bitkilere ulaşır. Gerek yeşil bitkiler tarafından ışık enerjisinin kimyasal enerjiye dönüştürülmesi ve gerekse bu kimyasal enerjinin hayvansal organizmada kullanılması sırasında enerjinin bir bölümü yararsız enerji şeklinde evrene geri verilmekte ve böylece evrenin entropisi artmaktadır.

Serbest enerji, entropi ve entalpi değişikliği kavramlarını açıklayabilmek için glukozun bitkiler tarafından sentez edilmesini ve hayvansal organizma tarafından oksitlenmesini örnek olarak gösterebiliriz.

Glukozun  $\text{CO}_2$  ve  $\text{H}_2\text{O}$  dan bitkilerdeki sentezinin termodinamik denklemi şöyledir:



$$\Delta G = + 686 000 \text{ Cal/mol}$$

$$\Delta H = + 673 000 \text{ Cal/Mol}$$

$$\Delta S = - 43.6 \text{ Cal/Mol. Derece}$$

Glukozun hayvansal organizma tarafından oksitlenmesinin termodinamik denkleminin ise, sentez olayının tamamen tersi olduğu görülür:



$$\Delta G = - 686 000 \text{ Cal/Mol}$$

$$\Delta H = - 673 000 \text{ Cal/Mol}$$

$$\Delta S = + 43.6 \text{ Cal/Mol. Derece}$$

Denklemlerden anlaşıldığı gibi, sentez olaylarında sistemin serbest enerji değişikliği artarken, entropi değişikliği azalmaktadır. Oksidasyon olaylarında ise bunun tam tersi görülmektedir.

O halde entropi kullanılmayan (yararsız) enerji iken, serbest enerji kullanılabilen (yararlı) enerjidir. (8, 13, 14).

Hayvansal organizmanın çeşitli sistemlerinde, birçok maddeler farklı konsantrasyonlarda dağılmışlardır (1, 9, 10). Bu farklılıklar yaşam boyu sürer gider. Ölümden sonra ise, sistemler arasındaki konsantrasyon farkları tamamen ortadan kalkar. Öyle ise canlı organizmalarda, evrenin entropisini artırma eğilimine karşı çıkan bazı sistemler gelişmiştir.

Hücre içinde  $\text{K}^+$  iyonları  $\text{Na}^+$  iyonlarından ve  $\text{Mg}^{++}$  iyonları da  $\text{Ca}^{++}$  iyonlarından daha yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Hücreler arası sıvıda ise tam tersi söz konusudur. Yani  $\text{Na}^+$  iyonlarının konsantrasyonu  $\text{K}^+$  iyonlarından ve  $\text{Ca}^{++}$  iyonlarının konsantrasyonu ise  $\text{Mg}^{++}$  iyonlarından daha yüksektir. Hücre içindeki ve hücre dışındaki bu farklı iyon konsantrasyonu sürekli olarak enerji (ATP) kullanılması suretiyle sürdürülür (1).

Canlı organizmaların maddeleri taşımak ve çeşitli sistemlerde farklı konsantrasyonlarda biriktirmek için yapmış oldukları iş göze çarpan bir olay değildir. Oysa hücre için çok önemli olan bu olayda büyük miktarda metabolik enerji kullanılmaktadır.

Metabolik enerji sarfı ile gerçekleştirilen bu taşıma olayına aktif transport adı verilmektedir. Besin maddelerinin solunum yolu ile oksitlenmesi sonucu oluşan ATP enerjisinin yaklaşık 1/3 ü biyosentez olaylarında, 1/3 ü mekanik iş yapımında kullanılırken, 1/3 ü de aktif transport işi için harcanmaktadır. (13).

Hayvansal organizmada, birçok maddeler için aktif transport mekanizmaları tanınmaktadır. Çeşitli organik ve anorganik maddelerin aktif olarak taşındıkları bilinmektedir. Örneğin  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{H}^+$  iyonları aktif olarak taşınırlar (7, 10, 11, 13, 14, 19). Keza İyodun tiroid bezine girişi yine aktif transportla gerçekleştirilir (6). Birçok monosakkaridler (3), amino asitler (3, 9, 21) ve hatta vitamin A (15) gibi bazı vitaminler aktif olarak taşınırlar. Özel bazı organların (sinir ve kas dokusu) görevi için aktif transport şarttır (12, 13, 23, 24). Kaslarda ve sinir dokularında aktif transport sona ererse, artık onların uyarılabilme yetenekleri ortadan kalkar (13).

### Aktif transportun özellikleri (13)

1. Aktif transportun birinci özelliği, taşıma mekanizmalarının, belirli çözülmüş maddeler için spesifik olmalarından ibarettir. Bazı hücreler amino asitler için spesifik olan ve fakat glukozu taşımayan mekanizmalara sahip iken, diğer bazı hücreler ise aksine glukozu taşıyan ve fakat amino asitleri taşımayan mekanizmalara sahiptirler. Bilindiği üzere  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  iyonları aynı zamanda, fakat zıt yönde, muhtemelen tek ve aynı pompa ile taşınırlar. Halbuki  $\text{H}^+$  iyonları,  $\text{Ca}^{++}$  iyonları ve fosfat iyonları için ayrı ve spesifik pompalar mevcuttur.

2. Aktif transportun ikinci bir özelliği, vektöriyel oluşudur. Yani aktif transportla maddeler belirli bir yöne pompalanırlar. Örneğin  $\text{Na}^+$  ve  $\text{H}^+$  iyonları, hücreden dışarı pompalanırlarken, amino asitler ve glukoz bilindiği üzere, hücre içine pompalanırlar.

3. Aktif transportun üçüncü bir özelliği, tıpkı enzimler gibi, spesifik olarak inhibe edilebilmeleridir. Örneğin glukozun böbreklerdeki transportu, armut ağacı kabuğundan elde edilen bir glikozid olan Phlorrhizin maddesi ile zehirlenir. Yani inhibe edilir. Bunun sonucu olarak da, glukoz geri emilemediğinden idrarla dışarı atılır.

4. Aktif Transportun dördüncü bir özelliği, ekstrasellüler ortamdaki büyük değişikliklere rağmen, hücre içinde çözülmüş maddelerin ve iyonların konsantrasyonlarının sabit tutulabilmeleridir. Örneğin bazı mayalar, pH değeri 3-10 arasında değişen, bir besi ortamında gelişebilirler.

5. Aktif transportun başka bir özelliği metabolik enerjiye gereksinme göstermesidir. Metabolik enerjinin yokluğunda aktif transport olayı meydana gelmez.

6. Aktif transportun diğer bir özelliği de doyum kinetiği göstermesidir (14). Yani taşınma hızı taşınacak maddenin konsantrasyonu ile artmaz, aksine konsantrasyon arttıkça, artık aşılamayan bir maksimuma ulaşılır.

Aktif transportun iyi anlaşılması için, önce hücre ve dokularda mevcut aktif transport olaylarının çeşitli tiplerini ve bunların termodinamik kurallara bağlılığını, hücre zarlarının yapısı ve özelliklerini, daha sonra aktif transportun moleküler mekanizmasını ve en sonunda da aktif transportun bir sonucu olarak, sinir hücrelerinde plusus iletimine eşlik eden aksiyon potansiyelini göreceğiz.

Aktif transportun başlıca üç tipi tanınmaktadır (13, 14).

1. Homosellüler aktif transport
  2. Transsellüler aktif transport
  3. Intraselüler aktif transport
- 1- Homosellüler Aktif Transport.

Homosellüler aktif transport her hücre tarafından uygulanır. Başka bir deyişle, her hücre belirli maddeleri, örneğin  $K^+$  iyonlarını ve glukozu çevresinden alabilir ve biriktirebilir. Böylece bu maddelerin hücre içi konsantrasyonları, hücrenin dışına göre daha yüksektir. Bunun aksi olarak da hücre bazı maddeleri, örneğin  $Na^+$  iyonlarını aktif olarak dışarı atabilir. Böylece  $Na^+$  iyonları hücre içinde, hücre dışına göre daha düşük konsantrasyonda bulunurlar. Bu olayda gerekli olan metabolik enerji, hücrenin türüne göre, fermantasyonla, solunumla ya da ATP'in hazır bulunmasıyla sağlanır.

Homosellüler aktif transportun basit ve canlı bir örneğini eritrositler göstermektedir. Kimyasal analizler, eritrositler içinde  $K^+$  iyonlarını kan plazmasındakinden daha yüksek konsantrasyonda, buna karşın  $Na^+$  iyonlarının ise daha düşük konsantrasyonda bulduklarını göstermiştir. Eritrosit membranının her iki tarafındaki farklı  $K^+$  ve  $Na^+$  iyonları konsantrasyonu, iyonların zarı geçemediği ve bir dengenin oluşamadığı şeklinde yorumlanabilir. Fakat eritrositlerin zarları her iki iyon için de geçilebilir niteliktedir. Radioaktif  $Na$  ve  $K$  la yapılmış araştırmalar, Potasyumun aktif olarak hücre içine pompalandığını, Sodyumun ise yine aktif olarak hücreden

dışarı atıldığını göstermiştir. Her iki iyonun da, hücre zarı kendileri için geçirgen olduğundan, basit diffüzyonla geri dönme eğilimleri vardır. Birbirlerine karşı yönde meydana gelen  $K^+$  ve  $Na^+$  iyonları akışı, bir denge içinde bulunmakta ve böylece adı geçen iyonların hücre içindeki konsantrasyonları sabit tutulmaktadır.

$Na$  ve  $K$ 'un eritrositlerdeki karakteristik dağılımının, gerçekten aktif ve metabolik enerjiye bağımlı bir taşıma mekanizması ile meydana geldiği, basit bir deney ile gösterilebilir. Bilindiği gibi, memelilerin eritrositleri tüm enzimlerini, glukozun glikolitik olarak laktik aside yıkılması suretiyle alırlar. Bu da, her bir glukoz molekülü için 2 mol ATP'in oluştuğu bir olayla meydana gelmektedir. Glukoz olayı bozulmadan, yani düzenli bir şekilde sürdükçe, eritrositlerdeki  $K$ 'un  $Na$ 'a olan oranı sabit tutulur. Oysa glikoliz enziminin (Enolaz) inhibitörü olan florid ilavesi suretiyle, glikoliz bloke edildiğinde, hücre zarının her iki tarafında mevcut farklı  $K^+$  ve  $Na^+$  iyonları konsantrasyonu tamamen eşit hale gelir. O halde, bu farklı iyon konsantrasyonlarının, enerjiye bağımlı bir olayla, muhtemelen ATP'ı gerektiren bir olayla sürdürdükleri kuşku göstermez. Diğer hücrelerde aktif transportu işler halde tutmak için, glikoliz değil, aksine solunum ve ona eşlik eden oksidatif fosforilasyon gereklidir. Bir solunum zehiri örneğin Cyanid, ya da oksidatif fosforilasyonun inhibitörü olan 2,4-Dinitrofenol kullanılırsa, bu durum deneysel olarak kolayca gösterilebilir.

Aktif transportu canlandırmak için "pompalama" sözcüğünün kullanılması adet haline gelmiştir. Ancak bu sözcük aktif transportun türü ve mekanizması hakkında fikir vermez. Aslında aktif transportta maddeler hiçbir zaman pompalanmazlar, aksine aşağıda değineceğimiz, moleküler bir mekanizma ile taşırlar.

Homosellüler aktif transportun başlıca üç görevi vardır:

1. Hücre içindeki pH değerini ve iyonların konsantrasyonunu sabit tutmak ve böylece enzimlerin bozulmadan (arızasız) çalışabilmelerini sağlamak,

2. Besin maddelerini, uygun konsantrasyonlarda, hücrenin kullanımına sunmak,

3. Hücreyi artık ve toksik maddelerden arıtmaktır.

Kural olarak, fazla potasyum ve az sodyumu kapsayan, hücre içindeki iyon bileşiminin, içinde ilk canlıların geliştiği eski denizin iyon bileşimine uyduğu kabul edilmektedir. Ayrıca evrim esnasında, deniz suyundaki değişen madde bileşimine karşı, hücre içindeki eski

iyon bileşimini sürdürmek için, aktif transport sistemlerinin oluştuğu kabul edilmektedir.

## 2- Transsellüler Aktif Transport

Bu tür aktif transport, homosellüler aktif transportun daha sonraki gelişimini temsil eder ve aktif transport sisteminin biraz kompleks şeklini oluşturur. Transsellüler aktif transport, tüm bir hücre, ya da hücre tabakası aşılma suretiyle gerçekleştirilen bir madde transportu şeklindedir. Bu tür aktif transportu sadece çok hücreli organizmalarda, yani başlıca yüksek hayvanlarda ve bitkilerde görmekteyiz. Bunun canlı bir örneğini, böbrek tubuluslarını kuşatan epitel tabakası vermektedir. Bu tabaka, artık maddelerin ya da Na, K, PO<sub>4</sub>, H, OH iyonları gibi gereğinden fazla maddelerin idrara boşaltılmasından sorumludur (3, 10). Birçok maddeler idrarda, köken aldıkları kan plazmasındakinden, geniş ölçüde daha yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar. Ayrıca glukoz ve amino asitler gibi organik maddeler, tubuluslardan aktif olarak geri emilirler (3, 11).

Transsellüler aktif transportun başka bir örneğini miğde mukozasının epitel hücrelerinde yapılan HCP'nin miğdeye salgılanması teşkil eder (3, 7, 13). Miğde suyu yaklaşık 0.1 molarlık, yani pH değeri olan, en asit vücut sıvısıdır. Miğde suyunun 10<sup>-7</sup> molarlık, yani pH değeri 7 olan kan plazmasından yapıldığı dikkate alınırsa pH değeri 1 in çok büyük olduğu görülür. O halde miğde sıvısında, kan plazmasındakine nazaran 10<sup>6</sup> defa daha yüksek H iyonları konsantrasyonu mevcuttur.

Gerek kan ve tubulus sıvısı gerekse kan ve miğde arasındaki taşıma işi epitel tabakası aşılma suretiyle yapılmakta ve böylece tamamen farklı bileşimdeki sıvıları içeren iki kompartıman birbirine bağlanmaktadır. Her iki epitel hücresi sulu kompartımanları sınırlayan, karşılıklı her iki tarafta, bileşimleri itibariyle taban tabana zıt, iki ayrı sıvı tarafından yıkanmaktadır. Her iki sıvının karakteristik bileşimlerini sürdürmeleri için karşı karşıya bulunan, hücre zarının iki tarafındaki pompaların etki tarzları, spesifikleri ve pompalama yönleri bakımından birbirlerinden büyük ölçüde ayrılmalı zorunludur.

Böylece epitel hücresi aktif transporttaki işlevi açısından polarize olmuştur. Ayrıca bu hücrelerin, her iki tarafta tamamen başka bileşimde bir ortam tarafından kuşatılmış olmalarına rağmen maddesel bileşimlerinin sabit tutulması zorunludur.



### 3. Intraselüler aktif transport

Yeni araştırmalar, hücre çekirdekleri, mitokondrionlar ve kloroplastlar gibi bazı hücre organellerinin de çözünmüş maddeleri biriktirebildiklerini ya da salgılayabildiklerini göstermiştir. Bu organellerin her biri, özel bir zar tarafından kuşatılmıştır. Çözünmüş maddelerin bu zar arasından pompalandığı tahmin edilmektedir. Örneğin izole edilmiş mitokondrionlar Ca, Mn, Mg gibi belirli katyonlarla, fosfat gibi anyonları süspansiyon ortamından alarak biriktirebilirler. Burada alınan Ca iyonları sayısı ile solunumda harcanan oksijen atomlarının sayısı arasında doğrudan doğruya bir ilişki mevcuttur. Şayet solunum cyanid ile inhibe edilir ya da ATP'in oluşumu 2,4 Dinitrofenol ile bloke edilirse mitokondrionlar tarafından Ca iyonlarının alınması durur. Tıpkı hücreler gibi hücre içi organeller de iç boşluklarındaki maddelerin bileşimini sabit tutmak için membranları içinde transport sistemleri tesis etmek zorundadırlar. Böylece organel içinde iyonlar, sitoplazmadaki konsantrasyonlarına bağlı olmaksızın, birikebilirler. İntraselüler bir organel, hücre içinde adeta bir hücre gibi davranır.

### Hücre zarlarının yapısı ve özellikleri

Zarlar, hücrelerde ya da dokularda, kompartımanlar arasında engeller oluştururlar ve ATP enerjisini aktif transportun ozmotik işine dönüştürebilen moleküler sistemleri içerirler. Canlı hücrelerin tüm membran sistemleri kimyasal kuruluşları, yapıları ve özellikleri bakımından birbirlerine çok benzerler. Bunların hepsi yaklaşık olarak % 60 oranında protein ve % 40 oranında da lipid içerirler. Lipidlerin büyük bir bölümünü fosfolipidler oluşturur. Farklı membran sistemleri elektron mikroskopla ya da optik metodlarla incelenirse, homojen olarak tabakalanmış moleküler bir organizasyonla kendilerini gösterirler. Bu yüzden canlı hücrelerdeki tüm zarların, yapıları bakımından aynı oldukları kabul edilmektedir. Bir membran "hidrofob" yani suyu iten hidrokarbon zinciri ile birbirini iten iki monomoleküler fosfolipid tabakasından ibarettir. Bu iki tabaka her iki taraftan, tekrar monomoleküler protein tabakaları tarafından örtülmüştür. Daha yeni araştırmalarda protein moleküllerinin hücre zarına mozaik görünümü verdikleri saptanmıştır (2, 11, 13, 14, 20). O halde, böyle bir zar, basit yapısı bakımından sadece dört molekül tabakasının kuvvetine sahiptir. Bununla beraber, olağanüstü fiziksel dayanıklılığı ve izole edilme özelliği vardır.

Hücre zarları geçirgenlikleri bakımından, çeşitli çözünmüş maddeler için çok karakteristiktir. Elektriksel yükü sahip olmayan yani nötr moleküller, çoğu membranları diffüzyon yolu ile geçebilirler. Bir zarın iç bölümü, bizzat hidrokarbonlar tabakasından ibaret olduğu için, bu tabakayı kolayca çözebilen maddelerin, zarı da çok çabuk geçtiği kolayca anlaşılır. Su ise, muhtemelen zarlar nitratize olduklarından zarı çok kolay geçebilir. Glukoz da bir çok zarı yüksek bir hızla geçmektedir. Sebep olarak, hidrokarbonlarda çok cüzi olarak erimeleri gösterilebilir. Glukozun membranı kolaylaştırılmış diffüzyonla geçtiği kabul edilmektedir. Glukoz molekülü, zar içerisinde kimyasal gruplarla reaksiyona girer, bu gruplar daha sonra onun geçişini kolaylaştırır. Hücre zarlarının yaklaşık 90 Å'lık gözenekleri glukoz moleküllerinden çok küçük olduğu için, glukozun hücre zarını serbest diffüzyonla geçmesine olanak yoktur (3).  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{OH}^-$  ve  $\text{HPO}_4^-$  gibi yüklü moleküller, hidrokarbonlar içinde güç çözündüklerinden ve sulu ya da polar bir fazı tercih ettiklerinden, genellikle zarları böylesine çabuk geçemezler. Büyük protein molekülleri normal olarak hücre zarlarını hiç geçemezler.

Hücre zarları ayırıcı (selektif) bir geçirgenlikle kendilerini gösterirler. Bu geçirgenlik "ya hep ya da hiç" kuralına uymayan, aksine çözünmüş maddenin yapısına ve fiziksel özelliğine farklı olarak bağlı olan bir geçirgenliktir.

### **Aktif transportun enerjisi (13, 14).**

Su ilavesi suretiyle bir çözelti seyreltilirse sistemin serbest enerjisi azalır ve çözünmüş moleküllerin entropisi artar. Çünkü moleküller birbirlerinden daha çok uzaklaşmışlardır ve böylece moleküller birbirlerinden daha çok uzaklaşmışlardır ve böylece moleküller daha düzensiz bir duruma geçmişlerdir. Aksine seyreltik bir çözelti yoğunlaştırılırsa ister, biyolojik bir işlemle, isterse biyolojik olmayan bir işlemle olsun, sistemin serbest enerjisi artarken entropisi azalır. Çünkü çözünmüş moleküller birbirlerine daha yakın bir duruma getirilmişlerdir. Bir çözeltiyi konsantre etmek ve böylece onun entropisini azaltmak için kuşkusuz enerji gereklidir. Çözünmüş bir maddenin molekülü, bir kompartımandan başka bir kompartımana hareket ederse, her iki bölümdeki konsantrasyonlarının bilinmesi koşulu ile, o maddenin kimyasal potansiyeli, ya da daha basit bir deyişle serbest enerji değişikliği hesaplanabilir. Termodinamik temel denklem şöyledir:

$$\Delta G^\circ = R \cdot T \cdot \ln \frac{C_2}{C_1}$$

Burada  $\Delta G^\circ$  serbest enerji değişikliğini, R gaz sabitesini (1.987 Cal/Mol  $\times$  Derece), T mutlak ısı derecesini, ln tabii logaritmayı,  $C_2$  ve  $C_1$  ise maddenin her iki kompartımandaki termodinamik konsantrasyonlarını göstermektedir.

Şimdi bir atom gram hidrojenin, hidrojen iyonları konsantrasyonu  $1 \times 10^{-7}M$  olan bir kompartımandan hidrojen iyonları konsantrasyonu 0,1 Molarlık başka bir kompartımana taşındığı zaman serbest enerjinin ne miktar arttığını hesaplayalım. Bu yaklaşık olarak,  $20^\circ C$  de, hidrojen iyonlarının kandan, miğde sıvısına salgılanması için gerekli olan işe tekabül etmektedir.

$$\begin{aligned} \Delta G^\circ &= 2.3 \times 1.987 \times 293 \times {}^{10}\log \frac{10^{-1}}{10^{-7}} \\ &= 2.3 \times 1.987 \times 293 \times 6 \\ &= 8000 \text{ Cal/Mol} \end{aligned}$$

Bir atom gram hidrojenin, verilen yoğunluk farkına karşı, taşınması için gerekli olan 8000 Cal'lık enerji, yaklaşık olarak bir Mol ATP'nin hidrolizi ile sağlanan enerjiye tekabül ettiğini görmekteyiz. Örneğimizden de anlaşılacağı gibi organizmada, belirli kimyasal maddelerin biriktirilmesi ya da salgılanması için gerekli olan enerji saptanabilir. Ancak termodinamik hesaplamalar sınırlı değere sahiptir. Çünkü bu hesaplamalar bize sadece hücrenin, bir maddeyi belirli bir konsantrasyon farkına karşı taşıması için kullanmak zorunda olduğu minimum enerji miktarını vermektedir. Halbuki aktif transport olayı ile zıt çalışan, taşınan maddenin geri diffüzyonu her zaman için söz konusudur. Belirli bir konsantrasyon farkını sürdürmek için, geri diffüzyon hızı ne kadar yüksekse, aktif transport sistemleri o nisbette daha çok çalışmak zorundadır. O halde, çözünmüş bir maddenin bir hücredeki ya da bir doku içindeki yoğunluk farkı, kritik faktörleri hız ve zaman olan bir denge içinde sabit tutulur. Bu durum, hücre tarafından yapılan ozmotik çalışmada gerekli olan enerjiyi doğru olarak tayin etmek için klasik termodinamik hesaplamaların yeterli olmadığını göstermektedir. Genellikle hücreler, ozmotik çalışmada, hesaplama saptanan değerden daha fazla enerji harcamak zorundadırlar.

### **Aktif transportun moleküler mekanizması**

Aktif transportta asıl sorun, madde taşıma işi için, ATP enerjisinin kullanıldığı moleküler mekanizmadır. Bir maddeyi, verilen bir konsantrasyon farkına karşı taşımak için belirli bir miktar ATP enerjisinin gerektiği söylenirse, bu yeterli değildir. Aynı zamanda ATP enerjisini başarı ile, arzı edilen tarzda, faydalı hale getiren her hangi bir sistemin mevcut olması zorunludur. Böyle bir mekanizmanın, cinsi ve etki tarzının ne olduğu sorusu, uzun zamandan beri bir problemdir ve bu problem hücre fizyologlarını çok uğraştırmıştır. Hatta bugün bile, sayısız transport sistemlerinden bir tanesinin işlevi dahi, tüm ayrıntıları ile doğru olarak bilinmemektedir. Bu araştırma alanının tarihi, aktif transportun mekanizması hakkında hayal gücüne dayanan ve kısmen de yanıltıcı sonuçlarla doludur (13).

Uzun araştırmalar sonucunda, aktif transportun mekanizmasını en iyi bir biçimde açıklayabilen iki görüş ortaya çıkmıştır. Bunlardan birisi taşıyıcı modeli, diğeri ise, permeaz'lar denilen vektöriyel enzim modelidir (11, 14).

### **Taşıyıcı modeli**

Aktif transportu açıklayabilmek için, ileri sürülen taşıyıcı model görüşünde, taşınacak iyon ya da molekülle bağlanabilen ve muhtemelen ATP harcayan bir taşıyıcının varlığı söz konusudur.

Taşınacak A maddesi, örneğin bir amino asit, enerji yüklü taşıyıcı  $\times$  ile reaksiyona girer ve membranın iç tarafında A ve enerjiden yoksun taşıyıcı  $\times$  'e parçalanarak A  $\times$  bileşimini meydana getirir. ATP'ı ya da benzer enerjice zengin fosfatı gerektiren endergonik bir reaksiyonla X rejenere olur (11). Bugüne dek en iyi bir şekilde araştırılmış olan bir taşıyıcı protein civcivlerin bağırsak mukozasından izole edilmiştir. Bu 28000 molekül ağırlığına sahip olup,  $Ca^{++}$  iyonlarının taşıyıcısı olarak görev yapar (18).

Hücre zarlarında taşınma belirli noktalarda yapılmaktadır. Eritrositlerin zarlarında yaklaşık olarak 1000 kadar transport yerinin mevcut olduğu saptanmıştır.

### **Vektöriyel enzim katalizi ile aktif transport (Permeaz modeli)**

Aktif transport mekanizmasını, en verimli ve en kapsamlı bir biçimde açıklayabilen görüş, madde transportunun hücre zarında lokalize olmuş, yönlendirilmiş enzimler tarafından katalize edildiği.

görüşüdür. Bu enzimler substrat spesifitesi gösterirler, katalizlerinin hızı substrat konsantrasyonuna bağlıdır ve spesifik kimyasal maddelele inhide edilebilirler. Fakat en önemli nokta, tüm bu enzimlerin vektöriyel olarak, yani bir yöne doğru, etki etme yeteneğine sahip olmalarıdır.

Her enzim, katalize edilen reaksiyonun meydana geldiği bir aktif merkeze sahiptir. Bu enzim substratı ile reaksiyona girdiği zaman, önce enzim-substrat-kompleksi şeklinde onunla birleşir. Bu komplekse enzimin diğer bir kimyasal grubu, örneğin H-yada OH-iyonları tarafından hücum edilir. Bu esnada substrat molekülü parçalanır ve reaksiyon ürünleri, aktif merkez tarafından kendisini çevreleyen ortama bırakılır. Bu ürünler diffüzyon yolu ile dağılırlar. Olay sürekli olarak tekrarlanır.

Enzim substrat kompleksi çok spesifik bir bileşiktir. Herşeyden önce substratın enzime bir anahtar gibi uyması gerekir. Örnek olarak Adenozin Trifosfaz enzimini alırsak, ATP molekülünün bu enzimin aktif merkezine sadece bir yönden anahtar gibi uyduğunu görürüz. Bu enzimi aktif merkeze, başlıca üç bağlanma noktası taşımaktadır. Bunlardan birisi Adenin halkası, diğeri Riboz ve üçüncüsü de terminal Fosfat grupları içindir. Substrat parçalandığı zaman reaksiyon ürünleri diffüzyon suretiyle aktif merkezin belirli bir yerinde çözünürler. Çoğu enzimlerin aktif merkezleri asimetriktir. Örneğin ATP, Adenozin Trifosfaz enziminin molekülüne sadece bir yönde uymaktadır. Bir enzim reaksiyonu bir çözelti içinde cereyan ederse, çözeltideki tüm moleküller ve bunlarla birlikte aktif merkezler tamamen düzensiz olarak dağıldıklarından, bu asimetri ya da substrat molekülleri enzimde homojen olarak yönlendirilemezler.

Şimdi bir enzim molekülünün, örneğin ATP'az molekülünün, bir membran içinde, yönünü serbestce değiştiremeyecek, substratı yani ATP'i sadece hücre zarını iç tarafından kabul edebilecek biçimde ve aktif merkezi membran düzlemine dikey olarak yönlendirilmiş şekilde tesbit edilmesi halinde, nasıl bir olay meydana geldiğini görelim.

Enzimin aktif merkezi asimetrik olduğundan, ATP molekülü iki reaksiyon kompartımanının sadece bir tarafından kabul edilir. Enzim ATP'ı hidrolize ettiği zaman, OH iyonları harcanır. Bu hidrokسيل iyonları ATP gibi hücrenin iç tarafından gelmezler aksine sadece hücre zarının dış tarafından aktif merkeze ulaşabilirler. Hidrokسيل iyonları, ATP'tan oluşan fosfor atomu ile reaksiyona girer ve diffüzyon yolu ile aktif merkezi terk eden ADP ve  $HPO_4^{2-}$  iyonları

teşekkül eder. ADP ancak, başlangıçta ATP'nin aktif merkez içine göç ettiği, hücre içine diffüze olabilir. Keza fosfat iyonu da yine iç reaksiyon bölümüne diffüze olmak zorundadır ve dışa ulaşamaz. Şayet enzim, katalizini birkaç kez tekrar eder ve her defasında hücre içinden bir ATP molekülü, hücre dışından da bir OH iyonu kullanmak suretiyle parçalanırsa, hücrenin dışındaki bölüm OH iyonlarının sürekli olarak uzaklaştırılması nedeniyle daima asit olmak zorundadır. Ekseri nötral membranlarda olduğu gibi, şayet zar H iyonları için geçirgen değilse, iki kompartıman arasında zamanla yükselen pH farkı oluşacaktır. Hücre içinde pH sabit kalırken, dış kompartımanda H iyonları konsantrasyonu yükselecektir. Belirtilen şekilde, belirli bir tarafa doğru yönlendirilmiş olarak cereyan eden bir kimyasal olay vektörel reaksiyon diye isimlendirilir.

Şimdi bir zarın, tamamen aynı tarzda yönlendirilmiş olan çok sayıda Adenozin Trifosfataz molekülü içerdiğini düşünürsek, çabuk ve spesifik bir transport mekanizmasının nasıl meydana geldiği kolayca anlaşılır. İşte bu mekanizma ile ATP enerjisinin kullanılması suretiyle, H iyonları konsantrasyonu farkı elde edilir. Hücre içinde parçalanan her ATP molekülü için, hücre dışında ilave olarak bir H iyonu oluşur. Hücre içinde mitokondrionlar oksidatif fosforilasyon suretiyle, sürekli olarak ADP'dan ATP rejenere ederler. ATP diffüzyon yolu ile hücre zarına ulaşır ve orada asimetrik membrana ATP' azı tarafından parçalanır. Böylece dış ortamda H iyonları konsantrasyonu artar. Bu şekilde, hücre tarafından H iyonları salgılandığı izlenimi uyanmaktadır. ADP tekrar diffüzyonla mitokondrionlara ulaşır ve solunum enerjisi kullanmak suretiyle yeniden ATP'a fosforile olur. Böylece miğde mukozası epitel hücreleri tarafından HCl sekresyonu mekanizmasının bir modeli elde edilmiş olur. Daha önce görmüş olduğumuz termodinamik denklem yardımı ile bu mekanizmanın serbest enerji değişikliği de saptanabilir (4,5,11,13,17).

Daha yeni araştırmalar, ATP'in ADP ve fosfata hidrolizi suretiyle, Na ve K'un da hücre zarından vektörel bir transportla taşındıklarını göstermiştir. Bu taşınma olayının, yukarıda anlatılan modeldeki gibi tamamen benzer tarzda cereyan ettiği sanılmaktadır. Membran ATP'az aktivitesinin, Na ve K iyonları tarafından kuvvetli derecede stimüle edildiği tesbit edilmiştir. ATP'in parçalanma hızı ve Na ile K transportu faaliyeti tamamen adı geçen iyonların konsantrasyonlarına bağlıdır. Na ve K'un transportu, hücre içindeki en önemli mekanizmalardan birisidir. Bununla beraber, enzimatik Na ve K transportunun ayrıntıları henüz bilinmemektedir. Kuşkusuz bu

sistemler vektörel enzim katalizi ilkesine göre çalışmaktadırlar. Enzim hücre zarına öyle bağlanmıştır ki, bir taraftan Potasyumu, diğer taraftan ise Sodyumu alabilmekte ve sıra ile karşılıklı taraflara yeniden verebilmektedir. Muhtemelen, membran enzimlerinin çalışma tarzı, tüm transport olaylarının temelinde yatan moleküler ilkedir.

### **Aktif Transportun Biyoelktiriksel Etkisi (12,13,14,22,23,24)** **(Aksiyon potansiyeli)**

Na ve K'un hücre zarından taşınmasında, iş yapılması için, kimyasal ATP enerjisinin değerlendirilmesi, sinir hücrelerinde elektrik impluslarının iletilmesinde yararlanılan ikinci bir etki ile bağlıdır. ATP enerjisi tarafından yapılan transport faaliyeti ile bir Na ve K iyonları konsantrasyonunun farkı meydana gelirse, membranda bir potansiyel farkı oluşur.

Intrasellüler boşluk ekstrasellüler boşlukla karşılaştırıldığında, elektro negatiftir. Yani negatif elektrik yüküdür. Bu potansiyel farkının ölçüsü her iki taraftaki iyon konsantrasyonlarının oranına bağlıdır. Şöyleki, K iyonları konsantrasyonu hücre zarının iç yüzeyinde, dış yüzeyine nazaran 10-20 defa daha yüksektir. Buna uygun olarak, hücre dışı boşlukta ise, hücre içine nazaran Na iyonları konsantrasyonları daha yüksek bulunmaktadır. K ve Na, iyon yarı çapları ve buna bağlı olarak da yük kesafeti bakımından birbirlerinden ayrılmaktadırlar. (K iyonlarının yarı çapı, Na' unkilerden daha küçüktür). Bu nedenle, aktif transport olayı ve pasif olarak geri diffüzyonla oluşan denge durumunda, hücre zarı içinde negatif yük bakımından küçük bir fazlalık hasil olmaktadır. Bu fazlalık elektiksel potansiyelin sebebini teşkil eder. Tabii membranlar son derece iyi izolatörler olduklarından, çoğu membranların 50-70 mV arasında potansiyel değerleri vardır.

Sinir hücrelerinde membranlar, Na ve K transportu mekanizmaları bakımından son derece gelişmişler ve uzmanlaşmışlardır. Uzun sinir iplikleri üzerinde implus iletimi işini mümkün kılan özelliklere sahiptir. Sinir hücresi dinlenme durumunda düşük ve stabil bir elektiksel potansiyel ile kendini gösterir. Bu dinlenme potansiyeline, az önce değindiğimiz, elektiriksel eşitsizlik sebebiyet vermektedir. Bu eşitsizliğe Na ve K iyonlarının hücre içinde ve hücre dışında farklı dağılımı olmalarına neden olduğunu belirtmiştik.

Elektirik akımı ile sinir hücresi tenbih edildiğinde ya da bir komşu sinir hücresinden implus alındığında bu tenbih dalgasının sinir

ipliği içinde, yüksek bir hızla ilerlediği saptanmıştır. Bu implus dalgası, potansiyel farkının ani bir değişikliği ve çabucak başlangıç durumuna dönüşü ile kendini gösterir. Aksiyon potansiyeli diye isimlendirilen potansiyel değişikliği, saniyede 10 metreden büyük bir hızla sinir ipliği boyunca geçmektedir. Tenbih dalgasının, membranın içerisinde Na ve K dağılımının çabuk bir değişimi ile meydana geldiğine inanılmaktadır.

Bir kurama göre, sınırlı bir membran bölgesi tenbih edildiğinde, Na ve K için permeabilitesi (geçirgenliği) yükselecek şekilde, membranın lipid ve protein molkeülleri, kısa süreli olarak değişik biçimde tertiplenirler. O zaman iyonlar membranda eşit olarak dağılıbilirler ve böylece potansiyel farkı ortadan kalkabilir. Yani membran depolarize olur. Depolarize olmuş, bölge, ateşlenen dinamit fitili gibi, zar boyunca geç eder. Bundan sonra Na ve K'uma ait aktif transport mekanizmasının işlenmesi ile, başlangıçtaki potansiyel farkı yeniden oluşur. İşte bu tenbih dalgası, sinir lifleri boyunca implus faaliyetinden sorumlu olmalıdır. Kuşkusuz böyle bir mekanizma, sinir hücreleri içinde çok zengin olarak bulunan ATP tarafından enerji sağlanması ile yöneltilen, Na ve K transportunun yüksek derecede uzmanlaşmasını gerektirmektedir.

Na ve K transportunun çok etkili bir sonucunu elektirikli alabalıklarda görmekteyiz. Bu balıklarda çok sayıda membran plakalarının birbiri ardı sıra açılması suretiyle sinir membranının düşük potansiyeli 200 volta hatta daha fazlasına kadar yükselebilir.

Biyolojik bir membranın her iki tarafındaki iyon konsantrasyonu bilindiğinde, bu membranın elektiriksel potansiyeli hesap edilebilir. Örneğin bir kedinin motor nöronunda hücre dışı  $[K^+]$  5,5 mVal/1 hücre içi  $[K^+]$  ise 150 mVal/1 olduğu saptanmıştır. Buna göre Nernst eşitliğinden elektiriksel potansiyel şöyle hesaplanır:

$$E = \frac{R.T}{F.n} \cdot \ln \frac{C_1}{C_2}$$

E denge potansiyelini R gaz sabitesini T mutlak ısı derecesini, F Faraday sayısını, n valansı,  $\frac{C_1}{C_2}$  ise konsantrasyonların birbirine oranı görmektedir.

$$E_K = 61.5 \log \frac{K^+_{dış}}{K^+_{iç}} = -90 \text{ mV}$$



## Literatür

- 1- **Aebi, H.** (1971)- *Einführung in die praktische Biochemie*. 2. Auflage, Medizinisch-Chemisches Institut der Universität Bern. x + 385.
- 2- **Bretscher, M.S.** (1973)- *Membrane structure: Some general principles*. Science, 181, 622-629.
- 3- **Buddecke, E.** (1971)- *Grundriss der Biochemie*, 2. Auflage, Walter de Gruyter, Co. Berlin. XXXII + 498.
- 4- **Cohen G.N. and Monod, J.** (1957)- *Bacterial permeases*. Bact Revs 21, 169-194.
- 5- **Cohen, G.** (1972)- *Der Zellstoffwechsel und seine Regulation*. Friedr. Vieweg + Sohn. Braunschweig. XI + 229.
- 6- **Ersoy E. ve Ertürk, K.** (1972)- *Biyokimya*. A.Ü. Veteriner Fakültesi yayınları. Ders kitabı. 187. Ankara. 541.
- 7- **Hall, K.J.** (1970)- *Salivary and gastric secretions*. 376-390. In: (Ed. M.J. Swenson) *Dukes Physiology of Domestic Animals*. 8. Edition, Cornell University Press, Ithaca and London. XV + 1463.
- 8- **Hofmann, E.** (1970)- *Enzyme und energieliefernde Stoffwechselreaktionen*. Dynamische Biochemie II, 2. Auflage. Akademie Verlag. Berlin, 182.
9. **Hofmann, E.** (1971)- *Intermediärstoffwechsel*. Dynamische Biochemie, Teil III, 2. Auflage, Akademie. Berlin. 238.
- 10- **Haupt, T.R.** (1970)- *Water, electrolytes and-acid base balance*. 743-766. In: (Ed. M.J. Swenson). *Dukes Physiology of Domestic Animals*. 8. Edition, Cornell University Press, Ithaca and London. XV + 1463.
- 11- **Karlson, P.** (1970)- *Kurzes Lehrbuch der Biochemie* 7. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart. XII + 381.
- 12- **Kolb, E.** (1974)- *Allgemeine Nervenphysiologie*. 843-883. In: (Herausgeber, E. Kolb) *Lehrbuch der Physiologie der Haustiere*, Teil II, 3. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart.
- 13- **Lehninger, A.** (1970)- (*Übersetzung von T. Hartmann*)- *Bioenergetik*. Molekulare Grundlagen der biologischen Energieumwandlungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. VIII + 220.
- 14- **Lehninger, A.L.** (1976)- *Biochemistry*. 2. Edition. Worth Publishers Inc. 444 Bark Avenue South New York NY 10016, XXIII + 1104.

- 15- **Loran, M.R., Altmausen, T.L., Spicer, F.W and Goldstein, W.I.** (1971)- *Transport of vitamin A across human intestine in vitro.* J. Lab. Clin. Med. 58, 622-626.
- 16- **Saracoğlu, S.** (1969)- *Temel kimya.* Çağlayan Kitabevi, Beyoğlu, İstanbul. VIII + 429.
- 17- **Sauer, F.** (1971)- *Einführendes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Biologen.* J.F. Lehmanns. Verlag. München. VII + 44.
- 18- **Schole, J., Erbersdobler, H. und Tiews, J.** (1976)- *Die Vitamine,* 269-299. In: (Herausgeber, A. Scheunert und A. Trautmann) -*Lehrbuch der Veterinär-Physiologie,* 6. Auflage, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, XXIV + 988.
- 19- **Schultz, S.G. and Curran, P.F.** (1970)- *Coupled transport of sodium and organic solutes.* Pysiol. Rev. 50 (4), 637-718.
- 20- **Singer, S.J. and Nicolson, G.L.** (1972)- *The fluid mosaic models of the structure of membranes.* Science, 175, 720-731.
- 21- **Sloane, N.H., York, J.L.** (1969)- (*Übersetzt von U.C. Knopf und E. Rosenbaum Biochemisches Arbeitsbuch.* Springer Verlag, Berlin Heidelberg, New York. VIII + 278.
- 22- **Spörri, H.** (1976)- *Blutkreislauf.* 467-591. In: *Herausgeber. A. Scheunert, A. Trautman) Lehrbuch der Veterinär- Physiologie.* Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg. XXIV + 988.
23. **Wittke, G.** *Physiologie biologischer Membranen.* 11-17. In: (*Herausgeber, A. Scheunert, A Trautmann) Lehrbuch der Veterinär-Physiologie,* Verlag Paul Pare. Berlin und Hamburg. XXIV + 988.
- 24- **Wittke, G.** (1979)- *Physiologie des Nervensystems und der Sinnesorgane.* 833-953. In: (*Herausgeber, A. Scheunert, A. Trautmann).* *Lehrbuch der Veterinär-physiologie.* Verlag Paul Parey. Berlin und Hamburg. XXIV + 998.