

Rejeneratif biyoloji

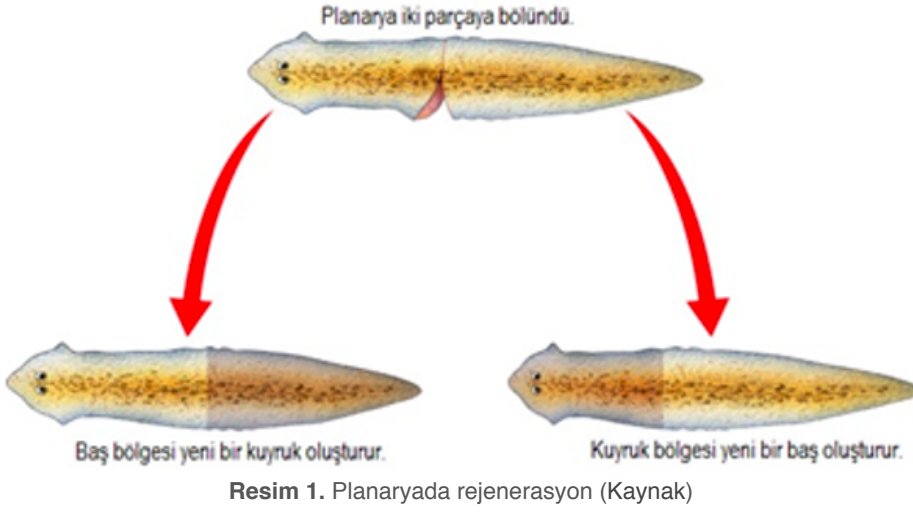
Seden Bedir, Fatih Kocabaş

Yeditepe Üniversitesi Rejeneratif Biyoloji Araştırma Laboratuvarı

Hayatımız boyunca vücudumuz sayısız yaralanma ve zedelenmelere maruz kalır fakat vücudumuzun rejeneratif (yenilenme) kabiliyeti sayesinde bu yaraların çoğu biz fark edene kadar kapanır. İşte bu noktada vücudumuzun rejenerasyon mekanizması devreye girer. Rejenerasyon; kaybedilmiş veya zarar görmüş hücrenin, dokunun, organın veya uzvun yeniden üretilebilme yeteneğidir ve rejenerasyon genellikle değişik dokulara farklılaşabilen kök hücreler sayesinde yürütülür. Bakterilerden insanlara tüm türler belli bir ölçüde rejenerasyon kabiliyetine sahiptir. Bu yetenek organizmaların gelişmişlik seviyesiyle genelde ters orantılıdır; canlı geliştikçe, canlının yenilenme yeteneğinin gittikçe azaldığı görülmektedir.

Yeni bilimsel çalışmaların ve gelişmelerin ışığında; canlıların, rejenerasyon mekanizmasını moleküler, hücresel, doku ve organ düzeyinde inceleyen bir bilim dalı olan rejeneratif biyoloji ortaya çıktı. Rejeneratif biyoloji alanındaki çalışmaların sonucunda elde edilen sistematik bilgilerin pratiğe geçirilmesiyle, hastaların zarar görmüş veya görevini yapamayan organlarının ve dokularının tedavisine yeni bir çözüm arayışından hareketle rejeneratif tıp geliştirildi. Rejeneratif tıp, doku yenilenmesinde rol alan mekanizmaların rejeneratiften yoksun yapılara aktarılarak yenilenme yeteneğinin kazanılmasını amaçlar. Ayrıca, hızla yaşlanan insan popülasyonunda artan organ nakli ihtiyacı, rejeneratif tıp alanındaki çalışmaların hızlanmasına ve gelişmesine ortam hazırlamıştır. Bu çalışmalara ilham kaynağı olan bazı organizmalar ve onlarda gözlemlenen rejenerasyon yeteneklerine birçok örnek bulunmaktadır.

Planaryadaki organizma seviyesindeki rejenerasyon kabiliyeti



Planaryalar, çoğunlukla denizde veya tatlı suda yaşayabilen, yassı solucanlar şubesine ait bir çeşit omurgasızların genel adıdır. Planarya parçalara ayrıldığında her bir parça yeni bir planarya oluşturur, yani tüm vücut rejenerer olur. Böylece planarya ikiye bölünerek eşeysiz olarak çoğalmış olur (Resim 1). Hatta bu yetenek o kadar fazla ki, planaryanın 279 parçaya bölüdüğü deneylerde bile planaryanın yenilenebildiği görülmüştür [2]. Peki nasıl oluyor da bölüdüğümüz her bir planaryanın parçasından genetik olarak aynı özelliklere sahip yeni bir planarya oluşuyor?

Planaryaların yüksek rejenerasyon kabiliyeti yüz yıllardır biliniyordu fakat rejeneratif biyolojinin gelişmesiyle rejenerasyon mekanizması aydınlatılmaya başlandı. Bilimsel araştırmaların sonucunda bilim insanları neoblast adını verdikleri, küçük boyutlu kök hücreler keşfettiler. Bununla birlikte; neoblast hücrelerinin, neredeyse planaryanın tüm vücudunda bulunduğunu, ayrıca değişik hücrelere farklılaşabildiklerini, bölünüp, kesilme sonucundaysa yenilenebildiklerini keşfettiler. Planaryalar vücutlarının bir parçasını kaybettiklerinde veya kuyruklarını eşeysiz üreme için bıraktıklarında neoblastlar aktifleşip kesilen veya kaybedilen bölgeye doğru hareket eder. Neoblastlar orada mitoz bölünme geçirir ve blastema oluşur [3]. Blastema, rejeneratif özellik gösterebilen farklılaşmamış hücre topluluğudur. Blastema çeşitli iç ve dış faktörler sonucunda ihtiyaç duyulan hücreyi oluşturur, böylece planarya aynı zamanda eşeysiz üremeyi ve kaybettiği parçanın yenilenmesini gerçekleştirir.

Deniz yıldızının kollarını rejenerere etme yetisi

Deniz yıldızı, hayvanlar aleminin derisidikenliler şubesinde bulunan bir çeşit omurgasızların genel adıdır (Resim 2). Çoğu deniz yıldızının 5 tane kolu ve bir de kolların birleştiği merkezi diski vardır. Şu ana kadar, fosil kayıtlarına göre 13.000 farklı türde deniz yıldızı keşfedilmiştir [4].

Deniz yıldızı da planarya gibi rejenerasyondan bahsedildiğinde akla gelen ilk canlılardan biridir. Tüm türler olmasa da, bazı deniz yıldızı türleri kopan kolunu tamamen yenileme özelliğine sahiptir. Deniz yıldızındaki bu mekanizmada parçanın koptuğu bölgede coelomocytes adı verilen bağışıklık sistemi hücreleri aktif görev almaktadır [6]. Daha sonra değişik kökenli progenitör hücreler yaralı bölgeye göç ederler. Progenitör hücreler, kök hücrelere benzer ama sınırlı farklılaşma ve bölünme yeteneğine sahip hücrelerdir. Progenitör hücreler orada hücre kaybını telafi etmek amacıyla bölünür ve deniz yıldızının yeni bir kolu oluşur. Ayrıca deniz yıldızında eşeysiz üreme de rejenerasyon sayesinde gerçekleşir; kopan parça aynı şekilde yeni bir deniz yıldızı oluşturur.



Resim 2. Rejeneratif yeteneği yüksek olan bir deniz yıldızı türü, *Asterias rubens* (Kaynak)

Bir diğer rejenerasyon şampiyonu: Aksolotl

Aksolotllar, Meksika civarlarındaki soğuk göllerde yaşayan, kaplan semenderi grubuna ait, başkalaşım geçirmeyen etçil canlılardır (Resim 3). Aksolotllar anatomik olarak semenderlere benzemenin yanında kafalarının yanında solungaçlarının olmasıyla semenderlerden ayrılır.



Resim 3. Aksolotl (*Ambystoma mexicanum*) (Kaynak)

Aksolotlların en dikkate değer özelliklerinden biri oldukça gelişmiş rejenerasyon kabiliyetleridir. Aksolotllar daha önce bahsettiğimiz kertenkele, deniz yıldızı gibi canlılardan çok daha fazla rejeneratif kabiliyete sahiptir. Öyle ki tüm organlarını, tüm vücudunu, hatta -bizim yenileyemediğimiz- beyin hücrelerini bile yenileyebilen canlılardır. Bu sebeple rejeneratif biyoloji çalışmalarında çok önemli bir yere sahiptir. Aksolotlların rejenerasyon organlarına örnek olarak gözleri, kuyrukları ve gözleri verilebilir.

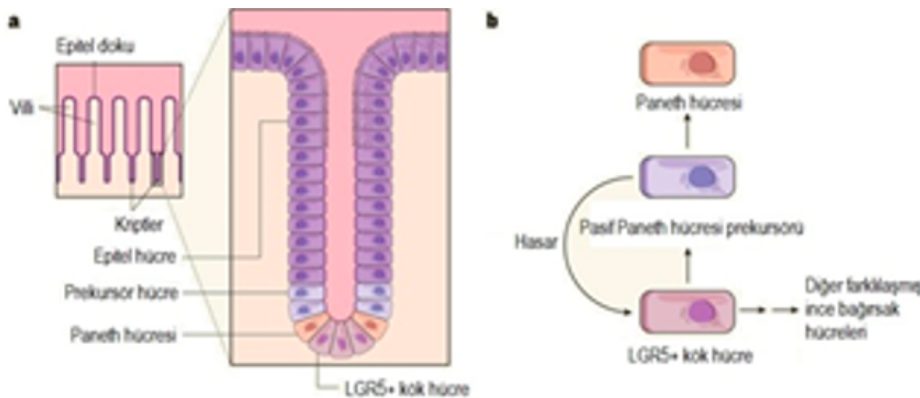
Aksolotllarda göz rejenerasyonu ve lens rejenerasyonu ancak embriyonik veya erken larval evrelerde gözlemlenmektedir. Bununla birlikte; diğer bir semender çeşidi olan newt, ergin halde lensini rejenerasyon kabiliyetine sahip tek semender çeşididir. Gözbebeğindeki pigmentli hücreler, pigmentli hücreleri oluşturmak amacıyla farklılaşır. Daha sonra bu yapı lens kesesini oluşturur, lens kesesi diğer hücre türlerini oluşturmak üzere farklılaşır[8].

Semender türlerinden aksolotllar ve newtler, tetrapod omurgalılarda kol rejenerasyonunu her seviyesinde tamamlayabilme kabiliyeti açısından özel canlılardır. Bu canlılarda kol rejenerasyonu farklılaşmamış hücrelerden blastema adı verilen yapının kesilen bölgede oluşmasıyla başlar. Blastemanın etrafında apikal epidermal kep (AEC) adı verilen, blastemayı koruyan bir yapı oluşturulur. Blastemadaki hücreler apikal epidermal kepten ve sinir hücrelerinden gelen sinyallerin uyarımıyla, kaybedilen dokuya farklılaşır [9]. Bütün bu bahsettiğimiz rejenerasyon kabiliyetinden dolayı aksolotllar ve newtler rejeneratif biyoloji çalışmalarında en çok tercih edilen model organizmalardandır.

İnsan vücudunda rejenerasyon

Vücudumuzun fonksiyonelliğini ve bütünlüğünü sağlamak amacıyla diğer gelişmemiş organizmalara kıyasla daha az oranda olsa da kendi kendini belirli sürelerde yeniler, kimi hücreleri ve dokuları belirli periyotlarda yıkıp tekrar oluşturur. Bu durumla ilgili verilebilecek başlıca en güzel örnekler, bir kısmı alınınca bile kendisini yenileyebilen karaciğerimiz, 5 günde bir epitel dokusunu yenileyen ince bağırsağımız, vücudumuzun taşıma sıvısı kanın yenilenmesi ve her ay endometrium (rahimin iç katmanı) dokunun yenilenmesidir. Her dokunun rejenerasyon kabiliyeti doku çeşidinin gereklerine göre farklılık gösterir ve insan organ ve dokularının bu sınırlı rejenerasyon kabiliyetini artırmak, rejeneratif biyolojinin temel araştırma konularındandır. [10]

Beş günde bir yeni ince bağırsak epiteli

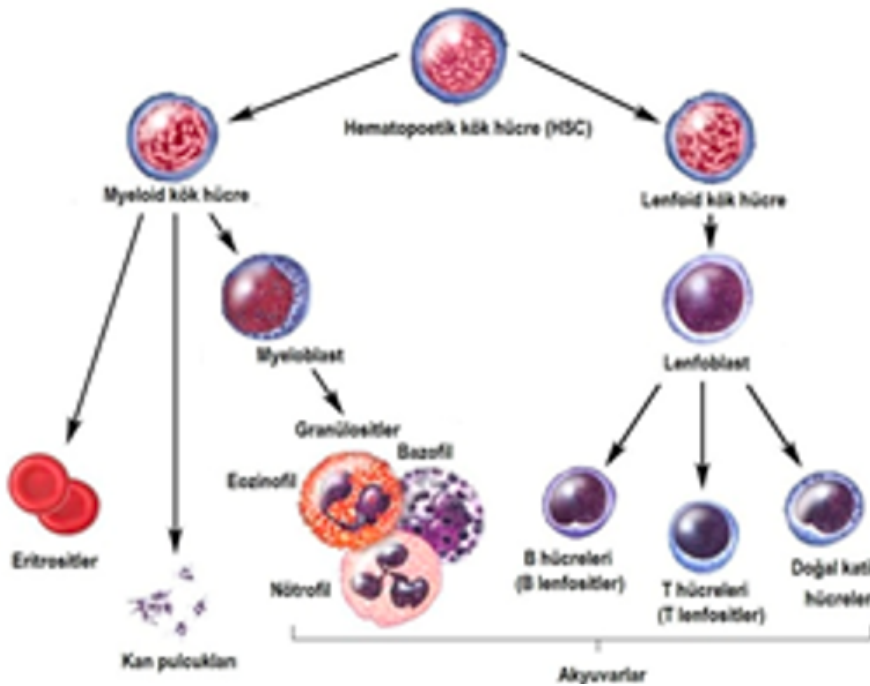


Resim 4. a) İnce bağırsak epiteli birçok villus-kript yapı birimlerinden oluşur. **b)** LGR5+ kök hücreler kript epitel hücrelerine dönüşecek prekürsör hücrelerin üretimini uyarır. (Kaynak)

Rejenerasyon yeteneği ile göze çarpan dokulardan birisi, ince bağırsak epitelidir. Sindirim kanalında kalın bağırsak ve mide arasında kalan bölge ince bağırsak

olarak adlandırılır ve duodenum, ileum ve jejunum adı verilen 3 farklı bölgeden oluşur. İnce bağırsak epitelini her 3-5 günde sürekli yenilenir (Resim 4). Bağırsak epitelinin farklılaşmış hücreleri, kriptomların adı verilen alt kısmındaki bağırsak kök hücreleri (BKH) tarafından üretilir. Ayrıca kriptom hücreleri kimyasal yaralanmalardan sonra epitel dokuyu oluşturabilir. LGR5+ bağırsak kök hücreleri, ilerde farklı çeşitlerde kriptom hücrelerine dönüşecek prekürsör hücreleri oluşturur ve prekürsör hücreler de ihtiyaç duyulan hücreye dönüşür.

Hayat sıvısı kanımız ve sürekli yenilenmesi



Resim 5. Hematopoiesis, kök hücrelerden kan üretme işlemi (Kaynak)

Kan, damarlarımızın içinde dolaşan vücudumuzun taşıma sıvımızdır. Kan plazma ve çeşitli hücrelerden oluşur. Kanı oluşturan bu hücrelerden akyuvarlar vücut savunmasından, kan pulcukları kan pıhtılaşmasından ve akyuvarlarsa oksijen ve karbondioksit naklinden sorumludur.

Vücudumuz neredeyse her saniye milyonlarca kan hücresi üretir. Örneğin kan bağışında bulunduğumuzda vücudumuz kan hücrelerinin bir kısmını kaybeder. Bu durum üzerine böbrekteki bazı özel hücreler kan hücrelerinin seviyesinin düştüğünü kandaki oksijen seviyesinin azalmasından algılar ve buna yanıt olarak kan yapıcı hormonlar salgılar. Bu hormonların kemik iliğine ulaşmasıyla hematopoetik kök hücreler (HKH) uyarılır (Resim 5). HKHler, kan hücrelerinin oluşumundan sorumlu kök hücrelerdir. Diğer kan hücrelerinin oluşumu HKHlerin farklı uyarılar (protein ve hormon benzeri) tarafından uyarılmasıyla gerçekleşir. Bu süreçte kemik

iliğindeki HKHler öncelikle kan progenitör hücrelerini oluştururlar. Bu progenitörler daha sonra farklılaşmış kan hücrelerinden eritrositler, kan pulcukları ve granülositler, monositler, T ve B hücreleri gibi hücreleri oluşturur. Hafıza B ve hafıza T hücreleri dışında, olgun hücrelerinin ömürleri oldukça kısadır ve kanımızdaki bu hücreler sürekli yenilenmektedir [14].

Türkiye’de rejeneratif biyoloji ve tıp çalışmaları

Rejeneratif biyoloji ve tıp tüm dünyada son zamanlarda ivme kazanan bir alandır. Bu konuda Türkiye’de bir çok yatırım yapılmasına ve bilim insanının yetiştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu alanda değişik üniversite ve hastanelerde rejeneratif tıp ve kök hücre merkezleri, rejeneratif biyoloji araştırma laboratuvarları, kök hücre merkezleri kurulmuş ve kurulmaya devam etmektedir. Bunlar arasında Yeditepe Üniversitesi, Genetik ve Biyomühendislik bölümünde kendi kurduğumuz Rejeneratif Biyoloji Araştırma Laboratuvarı ve kurulumu devam etmekte olan GMP standardında üretim ve uygulama yapacak olan Kök Hücre ve Mükemmeliyet Merkezi verilebilir. Rejeneratif Biyoloji Araştırma Laboratuvarı rejeneratif kardiyoloji, rejeneratif küçük moleküllerin belirlenmesi ve ex vivo ortamda kök hücre büyümesi konuları üzerine çalışmalar yapmaktadır (daha fazla bilgi için bakınız <http://regbio.yeditepe.edu.tr/>).

Kaynaklar

- [1] [Gallery Images For Regeneration Reproduction Examples](#)’dan alınmıştır.
- [2] Newmark, P. A., & Alvarado, A. S. (2002). Not your father’s planarian: a classic model enters the era of functional genomics. *[Nature Reviews Genetics, 3, 210-219.](#)*
- [3] Reddien, P. W., & Alvarado, A. S. (2004). Fundamentals of planarian regeneration. *[Annual Review of Cell and Developmental Biology, 20, 725-757.](#)*
- [4] Wray, Gregory A. 1999. Echinodermata. Spiny-skinned animals: sea urchins, starfish, and their allies. Version 14 December 1999. <http://tolweb.org/Echinodermata/2497/1999.12.14> in The Tree of Life Web Project, <http://tolweb.org/>
- [5] Underwater Photography. <http://www.salesjo.com/?id=3018&lang=42>’ den alınmıştır.