ISSN: 2148-9815

Kök Hücre E-Bülteni

DORA destekleriyle...

www.kokhucrebulteni.com
info@kokhucrebulteni.com

Sayı: 58
Nisan-Mayıs-Haziran 2026

Editör'den

Alp Can

Konumuz; Zigottan Yaşlanmaya Kök Hücreler!

Kök Hücre Bülteni'nin 58. sayısıyla tekrar merhaba. Bu sayıya sürekli yazarlarımızdan **Dr. Hakan Coşkun**'un başarılı araştırmalarının son ürünü olan Nat Com'da yayınladığı çalışmanın haberiyle başlıyoruz. Kalbin gelişiminde en önemli rolü alan Nkx2.5$^+$ hücrelerin seyrini izleyen Dr. Coşkun ver ark. kardiyovasküler sistemin erken dönemdeki gelişimi hakkında yeni bir kavramsal çerçeve sunmakta. Ardından bir embriyolog olarak size erken dönem hücrelerin davranış modelleri üzerine pragmatik bir yazı kaleme aldım. Bunu yaparken yakından severek takip ettiğim Çağrı Mert Bakırcı'nın O_2'de yayınlanan bir yazısından esinlendiğimi de belirtmeliyim. Daha sonra **Dr. Remziye Ada Katırcı KHB**'nin 56. sayısında yer alan "Programlanmış Hiperfonksiyon – Yaşla İlerleyen Etkinlik Artışı!" başlıklı yazıyı okuyunca kendi çalışmalarında da hücresel yaşlanmanın belirli dokular ve fizyolojik süreçler üzerinden deneysel olarak test edilebilen bir biyolojik yaklaşım olduğu önermesinden yola çıkarak kendi çalışmalarından elde ettikleri görüşlerini **KHB** kanalıyla sizlere iletmek istedi. Dördüncü sırada hücrede protein üretim ve işleme süreçlerinde en önemli rolü alan endoplazma retikulumunun (ER), yaşlanmadan etkilenen bir organel olduğunu, sürecin dinamik biçimde şekillenmesinde rol oynayan merkezi bir yapı olarak karşımıza çıktığını vurgulayan bir yazıyı **Dr. Ömer Eriş** kaleme aldı. Bilindiği üzere ER, protein sentezi, katlanması ve kalite kontrolü açısından hücresel proteostazın sürdürülmesinde kritik bir organeldir. Son veriler ER'nin üretim stresi karşısında şekil değiştirdiğini ortaya koyuyor. İlkine **KHB**'nin 53. sayısında yer verdiğimiz İlham Veren Bilim İnsanları serisinde bu kez beşinci ismi olarak **Dr. Ewa Paluch**'ü sizler için seçtik. Cambridge Üniversitesi'nden Ewa Paluch, hayvan hücresi morfogenezinin ve mekanobiyolojisinin altında yatan temel ilkeleri araştırmaya yönelik çalışmalarıyla tanınıyor. Röportajı sizler için **Dr. Ezel Erkan** çevirdi.

Her zamanki gibi son olarak **Ayın Fotoğrafı**'na yer vererek bültenimizi sonlandırdık. **KHB**'nin 59. sayısında buluşuncaya kadar mutlu ve sağlıklı kalın...

Haber-Yorum

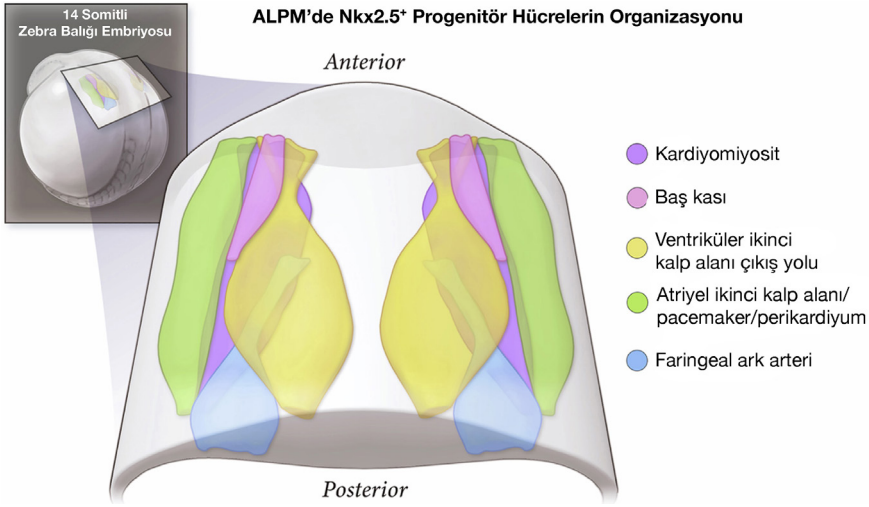
Hakan Coşkun

Kalp Gelişiminin Üç Boyutlu Haritası: Nkx2.5$^+$ Progenitör Hücrelerin Mekânsal Organizasyonu

Kalbin embriyonik gelişimi, farklı hücre popülasyonlarının doğru zamanda ve doğru konumda organize olmasını gerektiren son derece karmaşık bir süreçtir. Gelişim biyolojisinin temel sorularından biri, erken embriyonik dönemde ortaya çıkan progenitör hücrelerin nasıl organize olduğu ve ilerleyen aşamalarda hangi kardiyovasküler yapılara katkı sağladığıdır. Bu çalışmamızda zebra balığı modelini kullanarak kalp alanındaki Nkx2.5$^+$ progenitör hücrelerin üç boyutlu mekânsal organizasyonunu ortaya koymayı amaçladık [Coskun ve ark, Nat Commun 16, 2025]. Bulgularımız, kalp gelişiminin yalnızca genetik programlarla değil, aynı zamanda hücrelerin erken embriyonik konumlarıyla da şekillendiğini göstermektedir.

Nkx2.5, omurgalılarda kalp gelişiminin en erken ve en önemli transkripsiyon faktörlerinden biri olup antero-lateral plaka mezoderminde bulunan kardiyak progenitör hücrelerde güçlü şekilde ifade edilir. Uzun yıllar boyunca Nkx2.5$^+$ hücrelerin büyük ölçüde homojen bir popülasyon oluşturduğu düşünülmekteydi. Ancak gelişen tek hücre ve uzaysal genomik teknolojileri bu varsayımı yeniden değerlendirmemizi mümkün kıldı.

Bu çalışmada, tek hücre RNA dizileme (*scRNA-seq*) ile MERFISH tabanlı uzaysal transkriptom yaklaşımını bir araya getirerek zebra balığı embriyosunda erken kalp alanının hem moleküler hem de mekânsal bir atlasını oluşturduk. Bu iki teknolojinin entegrasyonu sayesinde yalnızca hücrelerin hangi genleri ifade ettiğini değil, aynı zamanda embriyo içindeki tam konumlarını da belirleyebildik. Böylece gelişmekte olan kalp alanının üç boyutlu organizasyonunu yüksek çözünürlükte haritaladık.



Analizlerimiz, Nkx2.5$^+$ hücrelerin aslında tek tip bir popülasyon olmadığını, aksine moleküler olarak farklı alt popülasyonlardan oluştuğunu ortaya koydu. Daha da önemlisi, bu alt popülasyonların embriyonun erken dönemlerinde belirgin bir mekânsal düzen içinde organize olduğunu gözlemledik. Üç boyutlu analizler, bu progenitör hücrelerin embriyonik eksen boyunca belirli bölgelerde konumlandığını ve gelişimin ilerleyen aşamalarında farklı dokulara katkıda bulunduğunu gösterdi.

Çalışmamızda Nkx2.5$^+$ progenitörlerin dört ana gelişimsel gruba ayrıldığını belirledik. Birinci grup, embriyonun orta hattına göç ederek atriyum ve ventrikül miyokardını oluşturan kardiyak fraksiyonu meydana getirmektedir. İkinci grup, faringeal ark bölgesinin anterior kısmında konumlanmakta ve daha sonra bazı yüz kasları ile kalbin kan akışını çıkış yolundaki (*outflow tract*) yapılarına katkı sağlayan faringeal fraksiyonu oluşturmaktadır. Üçüncü grup, daha lateral bölgelerde yer almakta ve atriyumun iç akış (inflow) bölgesi, uyarı doğurucu (*pacemaker*) kardiyomiyositleri ve perikardiyal dokulara katkıda bulunan lateral fraksiyonu temsil etmektedir. Son grup ise faringeal ark bölgesinin posterior kısmında yer almakta olup ileride kalbin ana arterlerini oluşturacak olan faringeal ark arterlerine katkı sağlamaktadır.

Bu gözlemlerin fonksiyonel olarak doğrulanması için kader haritalama (*fate mapping*) ve genetik analizler gerçekleştirdik. Bu deneyler, erken embriyonik dönemde belirlenen progenitör alt popülasyonlarının gerçekten farklı kardiyovasküler yapılara katkıda bulunduğunu doğruladı. Böylece kalp alanındaki hücre kaderinin büyük ölçüde erken embriyonik dönemde belirlenen mekânsal organizasyonla ilişkili olduğunu ortaya koyduk. Elde ettiğimiz bulgular, konjenital kalp hastalıklarının kökenini anlamak açısından da önemli ipuçları sunmakta. Farklı progenitör popülasyonlarının belirli kardiyovasküler yapılara katkıda bulunduğunu göstererek, gelişim sırasında hangi hücre popülasyonlarındaki bozuklukların belirli kalp anomalilerine yol açabileceğine dair yeni bir perspektif sağlamakta.

Sonuç olarak bu çalışma, zebra balığı modelinde kalp alanının üç boyutlu hücresel ve moleküler organizasyonunu ortaya koyarak kardiyovasküler gelişim hakkında yeni bir kavramsal çerçeve sunmakta. Nkx2.5$^+$ progenitör hücrelerin erken embriyonik dönemde uzaysal olarak organize olması, kalp ve ilişkili dokuların gelişimini önceden şekillendiren temel bir mekanizma olarak görünmekte. Uzaysal transkriptomik yaklaşımların bu tür gelişimsel süreçlerin anlaşılmasında güçlü bir araç olduğunu ve gelecekte diğer organ sistemlerinin gelişimi ile konjenital hastalıkların kökenini araştırmak için önemli fırsatlar sunacağını düşünüyoruz.

Yorum

Alp Can

Gelişim Sürecinde Hücreler Neye Dönüşeceklerini Nasıl Biliyorlar?

Kanımca bu soru 19. Yüzyılın başında doku kavramının ortaya atılmasından bu yana biyolojinin en merak edilen konularından birisidir. Gelişim biyolojisi alanı tam da bu nedenle ortaya çıkmış bir disiplindir. Uzman beyinler son 200 yıldır bu sorunun yanıtının peşine düşmüştür ve bu konudaki çaba halen sürmektedir. Kuşkusuz embriyonun ve fetusun gelişimi bunun en yoğun olduğu süreçlerdir. Ancak insan söz konusu olduğunda postnatal yaşamın özellikle ilk birkaç yılı da yeni hücre ve dokuların ortaya çıkmasının söz konusu olduğu süreçtir.

Bu kısa yorum yazısında herkesin anlayacağı dille bu soruya yanıtlar vermeye çalışacağım. Öncelikle bilinmesi gereken, hücrelerin beyni, aklı, bilinci ve benliğinin olmadığıdır. Hücreler tıpkı yamaçtan akan bir nehir gibi, tamamen bilinçsiz bir şekilde fizik kurallarını, kimyasal (biyokimyasal) ve biyolojik makromoleküllerin aralarındaki ilişkileri yerine getirecek bir program izler. Akan bir nehir nasıl milyonlarca yılda Büyük Kanyon gibi bir mucize yaratabiliyorsa, hücreler de aynen bunu yapar.

Tarih içinde bir yolculuk yapacak olursak "şuursuz hücreler şuurlu organizmaları yaratamaz" iddiasıyla karşılaşırız. Bu önerme aslında bir mantık hatasına dayanır. Buna felsefede "parça/bütün safsatası" diyoruz. Bu, özetle bir sistemi oluşturan parçaların her birinin, o sistemin bütün özelliklerini taşıması gerektiğini varsayma hatasıdır. Örneğin bir otomobilin motorunu kendi başına bırakacak olsak ileri gidemez; ama buna rağmen otomobil, bir bütün olarak ileri gitme yeteneğine sahip olan bir sistemdir; zaten adı da oradan gelir (oto; kendiliğinden; mobil; hareketli). Benzer şekilde, 1 kilogram demirin içindeki atomların her biri gözle görünmeyecek kadar küçük diye demir külçesinin kendisi de çıplak gözle görünmez demek değildir. Görebileceğiniz gibi, sistemler parçalarının, parçalar da sistemin bütününün niteliklerini taşımak zorunda değildir. Yani, insanın "bilinçli" olabilmesi için, hücrelerinin de "bilinçli" olması zorunlu değildir.

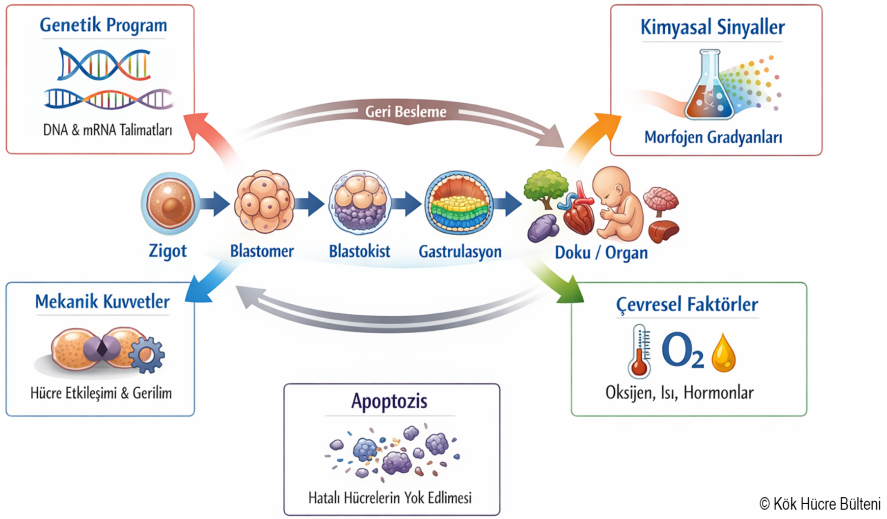
Yine de tek bir hücreden karmakarışık organizmaların gelişebiliyor olması baş döndürücü çok sayıda şaşırtıcı olayın bir bütünüdür! Spermatozoon ile ovositin birleşmesi sayesinde oluşan ve "zigot" denen ilk hücremiz (ve o hücreden üretilen trilyonlarca diğer hücreler) nasıl oluyor da gidecekleri yönü biliyorlar, dönüşecekleri hücreleri biliyorlar ve bunları inanılmaz derecede hassas şekilde yapabiliyorlar? Hemen şunu belirtmek gerekir ki, özellikle dönüm noktalarına karşılık gelen süreçlerde (örneğin, gastrulasyon, nöral krista farklılaşması) hata payı çok düşüktür.

Aslında hücrelerimiz, vücudu oluştururken doğru yerlere gidebilmek ve oralarda doğru hücrelere dönüşebilmek için hem genlerinde yazılı olan bilgileri, hem o bilgiler sayesinde üretilen (ve hücrelerin anne-babalarından miras aldığı) biyokimyasal kompozisyonu, hem de çevresel ve fiziksel faktörlerin tamamını bir arada kullanırlar. Burada "kullanırlar" terimi yanıltıcı olabilir (bu, biyolojide çok sık yapılan bir hata); çünkü aslında hücreler "Hımm, ben bunu kullanayım!" diyerek bir şeyler yapmaz. Daha ziyade, elektriğin elektrik telleri boyunca akması gibi, suyun yüksek yerlerden alçak yerlere hareket etmesi gibi, hidrojenin oksijenle bağ kurmak zorunda olması gibi, hücreler de tamamen bilinçsiz bir şekilde fizik, kimya ve genetik yasalarını izler. Tıpkı, "suyun yukarıdan aşağıya akması gerektiğini nereden biliyor?" diye sormadığımız gibi. Ama dışarıdan bakıldığında hücreler bu unsurları "kullanıyormuş" gibi gözüktüğü için, biraz da olaya insansı bir bakış katarak "hücre şunu yapar!", "hücre bunu kullanır!" gibi ifadeler kullanırız. Dolayısıyla bilinçsiz hücrelerin nasıl olup da bilinçli organizmalar yarattığını anlamanın önündeki bilişsel engellerden biri de dilin bu şekilde kullanılmasından kaynaklanır.

İlk Hücrenin Programı Önceden Bellidir!

Pekala, nedir bu genetik, kimyasal ve fiziksel unsurlar? Örneğin, daha bir zigotun bölünmeye ve ilk birkaç hücreyi oluşturmaya başlamasından önce bile döllenmiş yumurtanın içinde anneden miras kalan asimetrik bir mRNA, protein ve organel dağılımı bulunuyor. Bir diğer deyişle, zigot dediğimiz o ilk hücre bile aslında yaşamına tamamen sıfırdan başlamıyor. Milyarlarca yıllık evrimsel bir biyomoleküler geçmişi miras alıyor. Genlerimizde yazılı olan ve bize çok eski atalarımızdan kalan DNA geçmişini saymıyorum bile. Ve sırf bu moleküler asimetri bile, hücrenin sonraki saatlerde-günlerde embriyo ile plasenta gelişiminin hangi bölgede olacağını, embriyonun ön-arka ve karın-sırt eksenlerinin ayırt edebilmesini sağlıyor. Yani bu eksenler, ebeveynlerden bize hazır şablon olarak geliyor. Hücreler de bu eksenler etrafında şekilleniyorlar ve başın, sırtın, karnın, ayakların nerede oluşacağı belirleniyor. Gerçekten de ilk 110 hücre, bu asimetrik moleküler dağılım sayesinde "blastomer" adını verdiğimiz birbirinden ayrı bölümleri oluşturacak şekilde öbekleniyorlar. "Blastokist" evresindeyse içi sıvı dolu bir top gibi olan embriyonun hücreleri, anneden miras kalan faktörler ve hücreler arası temasta meydana gelen ufacık farklılıklardan faydalanarak konumlarını gözden geçiriyorlar.

Zigottan Organizmaya: Hücre Kaderini Belirleyen Etkenler



© Kök Hücre Bülteni

Bu noktadan sonra embriyonik hücreler "morfojen" adını verdiğimiz genler ve bunların ürünleri (en meşhurları arasında parmaklarımızı birbirinden ayıran Sonik Kirpi Proteinleri bulunur) bazı sinyaller üretmeye ve böylece diğer hücreleri uyarmaya başlar. Ama her hücre bunlardan farklı miktarlarda ürettiği için ve o hücrelerden yayılan moleküller, hücreye daha yakın kısımlarda daha yoğun, daha uzak kısımlarda daha seyrek olduğu için, yani bir gradyant oluşturacak şekilde saçıldığı için, hücreler de bu moleküler yoğunluk farkından faydalanarak kendilerinin o sinyalin kaynağına olan mesafelerini anlayabiliyorlar. Sonrasında da o gradyantları izleyerek gelişimin o anında bulundukları durumla uyumlu pozisyonlara ulaşabiliyorlar ve oralarda çoğaldıklarında, kendilerine benzer hücreler oluşturarak, dokuları ve organları inşa etmeye başlıyorlar. Dahası, bu sinyallerin şiddeti (yani hücrelerin diğer hücrelerden olan uzaklığı), bazı hücrelerin genlerinin farklı kısımlarının okunmasını sağlayarak, örneğin omuriliğin oluşacağı hattın belirleneceği biçimde dönüşümlere sebep oluyor. Keza bu sinyaller, vücudu oluşturan sınırların da belirlenmesini sağlıyor: Örneğin ellerimiz, önce en basit şekil olan parmaksız bir tomurcuk şeklinde gelişiyor. Ama sonradan, Sonik Kirpi Proteinlerinin bir salgılanıp bir salgılanmaması sayesinde parmaklar teker teker oluşuyorlar. Eğer bu döngü, genlerle belirlenen sayıdan fazla kez tekrar ederse 6 parmaklılık (polidaktili), eksik tekrar ederse 4 parmaklılık (oligodaktili) oluşuyor.

Mekanik Kuvvetler Başrolde!

Her bir hücre çekirdeğinin içinde birbiriyle karmaşık bir ağ oluşturan protein yapısındaki transkripsiyon faktörleri bulunur. Bu ağın bazı kısımları gelen sinyalleri güçlendirecek, bazılarıysa zayıflatacak biçimde, bazıları çapraz uyarılmaları tetikleyecek biçimde birbirleriyle etkileşirler. Bu etkileşimler de o türün milyonlarca yıllık evrimsel tarihi sayesinde belirlenir ve şekillenir. İşte bu etkileşimler, "stabil hücre kaderi" adını verdiğimiz bir süreci başlatarak, bazı hücrelerin kaslara, diğerlerinin nöronlara, diğerlerinin kan hücrelerine dönüşmesini tetikler. Bir başka deyişle, hücrelerin bu sayede kazandığı kimlik sayesinde, değişime neden olan orijinal

sinyaller ortadan kalkmış olsa bile, zaman içinde ve hücre bölünmeleri boyunca korunur. Yani hücre bir kez farklılaşırsa (örneğin, bir sinir hücresine veya kas hücresine), genellikle kalıcı olarak o haliyle kalır. Ayrıca hücreler, buraya kadar değindiğimiz mekanizmaları farklı zamanlarda ve sıralarda işleterek de çok farklı işlevler kazanabilir. Blastokist adı verilen hücre yumağı gastrulasyon dediğimiz evrede, tüm bu değişimler sonucunda, "ektoderm", "mezoderm" ve "endoderm" adını verdiğimiz üç katmana sahip olacak şekilde biçim değiştirir. Örneğin bu biçim değiştirme süreçlerinde mekanik kuvvetler ve hücrelerin birbirine farklı şiddetlerde yapışıyor olmasından doğan kuvvetler başrolü oynar. Yani yine fiziksel temas kuvvetleri bile bir hücrenin neye dönüşeceğine ve nasıl davranacağına karar verebilir; tıpkı nehrin nereye akması gerektiğini belirleyen şeyin fiziksel kuvvetler olması gibi...

Hücreler karmaşıklaşıp sayıca arttıklarındaysa ortaya yeni etkileşimler ve kuvvetler çıkmaya başlar. Örneğin belli hücrelerden oluşan dokuların sertliği veya yumuşaklığı, ortamdaki sıvıların belli hücre grupları arasından ne miktarda akabildiği ve hatta hücreler arası matris dediğimiz boşlukta biriken kimyasalların türü "hücre kaderini" etkiler. Örneğin bu etkileşimlere bağlı olarak hücrelerimizdeki mekanik sensörler hücre zarı üzerindeki iyon kanallarını açıp kapatabilir. Bu da hücre içine neyin girip hücre içinden neyin çıktığını etkileyerek hücrenin kaderine yön verir. Veya bu kuvvetler çekirdek zarı üzerindeki kanalları sündürüp gevşeterek hangi genlerin ne kadar okunacağını etkileyebilir.

Bunun haricinde ortamdaki oksijen miktarı da hücrelerin ne yapacağını belirler. Örneğin %5 gibi düşük oksijen seviyelerinde bulunan hücrelerde metabolizma hızlanır ve reaktif oksijen ürünleri azalır. Öte yandan oksijen düzeyi aşırı artarsa gelişim yavaşlar. Sıcaklık da önemli bir faktörtür. Sadece 1-2 °C'lik değişimler bile hücre döngüsünün hızını değiştirebilir veya hangi hücrelerin ortadan kaldırılacağını belirleyebilir. Bu da özellikle memelilerde ve sürüngenlerde hangi eksenler boyunca hangi organların gelişeceğine karar verir. Gelişimini anne vücudu içinde tamamlayan memeli türlerinde annenin vücut sıcaklığı bu açıdan çok belirleyicidir. Annenin salgıladığı hormonlar (örneğin tiroid hormonu ve glukokortikoidler) ve aldığı gıdalar (örneğin retinoik asit, folat ve glikoz/şeker), embriyonun gelişiminde zamanlamaları ve örüntüleri köklü biçimde şekillendirir.

Şunu da belirtmeliyim ki, gelişim, sadece "inşa etmek" anlamına gelmez. Aynı zamanda "yıkım" da gerekir. Çünkü genelde ders kitaplarında ve popüler anlatımlarda hep gelişimin "kusursuz" ve "ideal" bir kopyası üzerinde durulsa da, evren sonuç olarak tamamen kusurlu ve hataya açık bir yerdir; hele ki söz konusu biyolojiyse, hatalar çok yaygındır! Haliyle bu hataların düzeltilmesi gerekir; yoksa canlılığın kendini sürdürmesi mümkün olamazdı. İşte burada "apoptosis" (yani "programlı hücre ölümü") dediğimiz çok kritik bir süreç karşımıza çıkar. Bu mekanizma sayesinde yanlış yerde yanlış görevler üstlenmiş hücreler yok edilebilir. Örneğin insan, anne rahmindeyken ilk 7-8 haftaya kadarki gelişimi sürecinde primat atalarından kalma kuyruğa benzer bir yapı geliştirir. Ancak insanlar, "kuyruksuz maymunlar" (Hominoidea) süperailesinin bir türü oldukları için, apoptosis sayesinde bu kuyruğa benzer yapı ilerleyen haftada yok olur. "Kuyruklu doğum" gibi anomaliler de bu süreçler sırasında yaşanan hatalar nedeniyle meydana gelir.

Şanslı Embriyologlar!

Özetleyecek olursak; hücreler kalıtsal moleküler ipuçları, yerel olarak üretilen sinyaller, mekanik kuvvetler ve çevresel koşullar arasındaki yinelemeli bir diyalog yoluyla ne inşa edeceklerini "bilirler". Bu iletişimin her turu, bir hücrenin potansiyel kader patikalarını daraltır ve daha özgün bir konuma ve göreve erişmesini sağlar, hücrelerin etkilenebileceği gen düzenleyici durumları kısıtlar ve morfogenez dediğimiz "biçim üretimini" koordine eder. Böylece milyarlarca hücre, kendi içinde tutarlı bir organizma üretebilir.

Bunlar kulağa inanılmaz geliyor olsa da, embriyologlar olarak bu adımların her birini bizzat, kendi gözlerimizle görüp izleyebiliyoruz. Ve dediğim gibi, ders kitaplarında da genelde yapıldığı üzere hep "kusursuz süreçlere" odaklandığımızda bunların müthiş bilinçli süreçler olduğu izlenimine kapılmak işten bile değil; ama aslında ne kadar bilinçsiz ve mekanik olduğunu vurgulamaya çalışıyoruz. Örneğin, kulağa dönüşecek hücreleri yapay olarak oradan alıp karın veya ayak bölgesine taşıdığımızda, zeki bir organizma "Aaa! Beni kandıramazsın!" deyip bu hatayı düzeltecekken, biyolojik organizmalar olan biteni anlamaksızın ayakta kulak, kafada kolda kulak üretebiliyorlar. Çünkü yüzeysel olarak bakıldığında ve böyle anlatıldığında hiç öyle gibi gelmese de, hücrelerin ne yaptıklarına dair en ufak bir fikirleri yok. Çünkü hücrelerin beyni, aklı, bilinci, benliği yok. Hücre dediğimiz yapılar, tıpkı bir yamaçtan akan nehir gibi, tamamen bilinçsiz bir şekilde fizik, kimya ve biyolojik yasaları yerine getiriyorlar.

O yüzden "gerçeğin sihre büyüye ihtiyacı yok". Gerçek, en sade haliyle bile, en çılgın hayallerinizden kat kat daha fazla baş döndürücü. Sadece onu görmesi ve anlaması emek ve yıllar yılı çabalamayı gerektiriyor. Eh, bilim de o nedenle var zaten. İyi ki de var!

Haber-Yorum

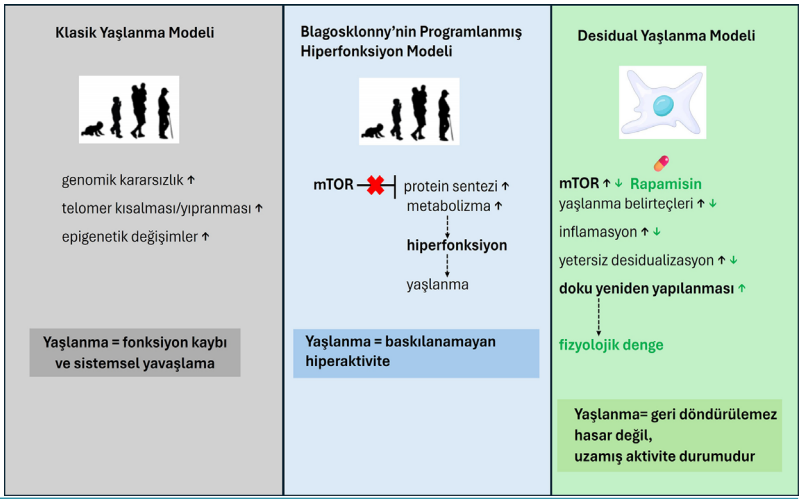
Remziye Ada Katırcı

Yaşlanma: Yavaşlayan Bir Sistem mi, Durdurulamayan Bir Program mı?

Yaşlanma uzun yıllar boyunca genomik kararsızlık, telomer kısalması/yıpranması, epigenetik değişimler, mitokondriyal DNA mutasyonları gibi sebeplerle hücrelerin kaçınılmaz sonu olarak tanımlandı. Bu yaklaşımda yaşlanma, biyolojik sistemlerin yavaş yavaş işlevini kaybettiği bir çöküş süreci olarak ele alınır [López-Otín et al., 2013]. Ancak **Dr. Mikhail Blagosklonny** tarafından ortaya atılan "**programlanmış hiperfonksiyon**" teorisi, bu bakış açısına alternatif bir görüş sunmaktadır [Blagosklonny, 2006]. **KHB**'nin 56. sayısında Dr. Alp Can'ın kaleme aldığı "Programlanmış Hiperfonksiyon – Yaşla İlerleyen Etkinlik Artışı!" başlıklı yazıda da belirtildiği üzere bu teoriye göre yaşlanma, hücresel işlevlerin azalmasından ziyade, gelişim ve büyüme için faydalı olan biyolojik programların zamanında baskılanamaması sonucu, hücrelerin aşırı aktif kalmasıyla ortaya çıkar. Her iki teoriye göre de yaşlanma, hücrelerde zamanla biriken pek çok değişikliğin organizma bazında ortaya çıkan sonucudur. **Hücresel yaşlanma** (**hücresel senesens**) ise yaşlanmanın kendisi değil, yaşlanmaya katkıda bulunan önemli mekanizmalardan sadece biridir [Yamauchi & Takahashi, 2025].

Programlanmış hiperfonksiyon, büyüme, metabolizma ve protein sentezi gibi süreçlerin yaşamın erken dönemlerinde organizma için avantaj sağlarken, ileri yaşlarda aynı yoğunlukla devam etmesinin patolojik sonuçlara yol açtığını öne sürer [Blagosklonny, 2022]. Bu durum, programlanmış hiperfonksiyonun sadece patolojik değil; aktifliğe, süreye ve baskılanabilirliğe bağlı bir süreç olduğunu da göstermektedir. Bu bağlamda yaşlanma, biyolojik programların "fazla" çalışmasının bir yan etkisi olarak yorumlanır.

Blagosklonny'nin programlanmış hiperfonksiyon yaklaşımı uzun süre marjinal bir görüş olarak değerlendirilmiş olsa da son yıllarda dokuya özgü yaşlanma modelleri bu görüşün deneysel olarak test edilebilir olduğunu göstermektedir. Desidua gibi yüksek metabolik aktiviteye sahip bir doku, programlanmış hiperfonksiyon teorisinin somut biçimde gözlemlenebileceği bir dokudur. **Desidual yaşlanma** (**desidual senesens**), fizyolojik sınırlar içinde gerçekleştiğinde doku yeniden yapılanması ve embriyo implantasyona olanak sağlar [Lucas et al., 2020]. Ancak bu süreç aşırıya kaçtığında veya yeterince baskılanamadığında, inflamatuvar mikroçevrenin güçlenmesi ve doku bütünlüğünün bozulması sonrasında yetersiz desidualizasyona bağlı, çeşitli plasental ve gebelik patolojileri görülür [Cha et al., 2012]. **Kendirci-Katirci ve ark**.'nın yakın zamanda yayımlanan çalışması, hücresel yaşlanmanın belirli dokular ve fizyolojik süreçler üzerinden deneysel olarak test edilebilen bir biyolojik yaklaşım olduğunu göstermektedir [Kendirci-Katirci et al., 2024]. Bu çalışmada, mTOR (*Mechanistic Target of*



Rapamycin) yolunun baskılayıcısı olan rapamisinin, desidual yaşlanma belirteçlerini ve inflamatuvar yanıtı azalttığı ve bu yolla doku yeniden yapılanmasını desteklediği gösterilmiştir. Gelişim ve doku yenilenmesi sırasında yüksek mTOR aktivitesi fizyolojik olarak gereklidir; ancak bu aktivitenin gebeliğin ilerleyen fazlarında veya doku olgunlaşması tamamlandıktan sonra yeterince baskılanamaması, Blagosklonny'nin tanımladığı yarı-programlanmış hiperfonksiyon kavramıyla doğrudan örtüşmektedir [Blagosklonny, 2022].

Bu noktada, Blagosklonny'nin ortaya attığı "yaşlanma başarısızlık değil, aşırı başarıdır" önermesi, desidual yaşlanma üzerinden yorumlandığında, üreme için yaşamsal öneme sahip bir dokuda "aşırı başarının" işlevsel bozulmalara yol açabileceğini göstermektedir. Özellikle, rapamisinin mTOR sinyalini baskılayarak bu süreci modüle etmesi, hücresel yaşlanmanın hasar birikiminden ziyade, zamanında baskılanamayan ve devam eden biyolojik programların sonucu olduğu fikrini güçlendirmektedir. Bu perspektif, hücresel yaşlanmayı "yavaşlayan bir sistem" olarak değil, zamanında baskılanamayan bir biyolojik makine olarak tanımlar. Ve belki de yaşlanma karşıtı çalışmaların asıl hedefi, bu makineyi onarmaktan çok, doğru zamanda yavaşlatmayı öğrenmek olmalıdır.

Kök Hücre Biyolojisi

Ömer Eriş

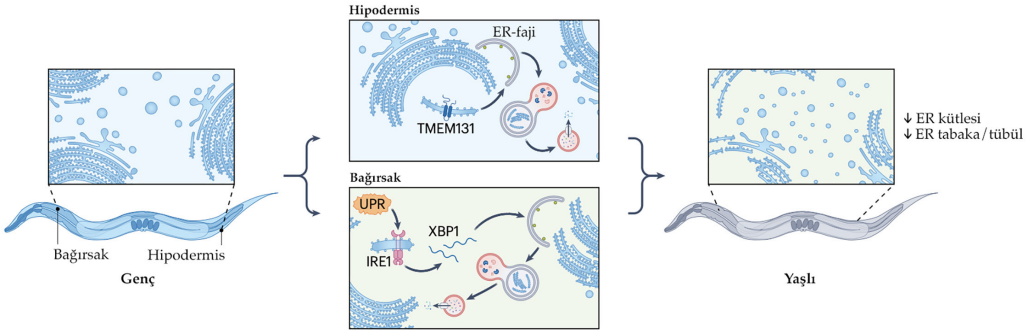
Yaşlanmayla Birlikte ER'nin Şekli Bozuluyor!

Yaşlanma biyolojisi uzun yıllardır hücresel hasarın birikimi ve işlev kaybı üzerinden tanımlansa da, güncel veriler bu sürecin yalnızca pasif bir dejenerasyondan ibaret olmadığını, aynı zamanda aktif bir yeniden yapılanmayı içerdiğini göstermektedir. Bu bağlamda endoplazma retikulumu (ER), yaşlanmadan etkilenen bir organel olmanın ötesinde, sürecin dinamik biçimde şekillenmesinde rol oynayan merkezi bir yapı olarak öne çıkmaktadır. ER, protein sentezi, katlanması ve kalite kontrolü açısından hücresel proteostazın sürdürülmesinde kritik bir organeldir.

Nature Cell Biology dergisinin 2026 Mart sayısında yayımlanan Lapenta ve ark.'nın yorum yazısı [Lapenta ve ark, Nat Cell Biol, 2026], Donahue ve ark.'nın *Caenorhabditis elegans* üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmayı [Donehue ve ark. Nat Cell Biol 2026] ele almakta ve yaşlanma sırasında ER'nin hem miktarında hem de mimarisinde belirgin değişiklikler meydana geldiğini ortaya koymaktadır. Bu değişimlerin yalnızca ileri yaşta değil, yaşlanma sürecinin erken dönemlerinden itibaren başladığı ve farklı türlerde de benzer biçimde gözlenmesi, söz konusu sürecin evrimsel olarak korunmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Yaşlanma ile birlikte ER kütlesinde belirgin bir azalma gözlenmekte ve bu azalma özellikle ribozomdan zengin, tabakalı yapıdaki "ER sheet" kaybı ile karakterize olmaktadır. Buna karşılık, tübüler yapıdaki "smooth ER" ağı nispeten korunmakta ve göreceli olarak baskın hale gelmektedir. Bu değişimler, ER tabaka ve tübül yapılarının sırasıyla Sec61β ve RET-1 gibi belirteçlerle floresan olarak işaretlenmesi ve canlı görüntüleme yöntemleriyle analiz edilmesiyle ortaya konmuştur. Bu durum, ER'nin fonksiyonel önceliklerinin protein işleme ve kalite kontrolünden lipid metabolizmasına doğru yeniden programlandığını düşündürmektedir.

Bu yeniden yapılanmanın büyük ölçüde seçici otofaji mekanizmalarından biri olan ER-faji aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir. Otofajinin temel bileşenleri olan ATG-1 (memelilerde ULK1) ve ATG-8 (memelilerde LC3) proteinlerinin inhibisyonu, yaşa bağlı ER kaybını belirgin biçimde engellemekte ve bu durum ER kütlesindeki azalmanın aktif bir yıkım süreci ile gerçekleştiğini desteklemektedir.



Moleküler düzeyde bu sürecin dokuya özgü olarak düzenlendiği görülmektedir. Evrimsel olarak korunmuş bir transmembran protein olan TMEM131, özellikle hipodermiste ER-fajiyi teşvik eden bir düzenleyici olarak tanımlanmış ve bu proteinin inhibisyonu ile ER tabakalarının kısmen geri kazanılabildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, tüm dokular aynı mekanizmaları kullanmamaktadır. Örneğin bağırsakta ER yeniden şekillenmesinin, katlanmamış protein yanıtının (UPR) IRE1–XBP1 kolu ile ilişkili olduğu ve bu yolun baskılanmasının yaşlanmaya bağlı ER kaybını geri çevirebildiği gösterilmiştir. Bu durum, ER homeostazının düzenlenmesinde farklı dokuların farklı moleküler stratejiler benimsediğine işaret etmektedir.

İlginç olarak, insülin/mTOR sinyal yolunun baskılanması veya translasyonun azaltılması gibi ömrü uzattığı bilinen müdahaleler de benzer biçimde ER-faji aracılı yeniden yapılanmayı tetiklemektedir.

Kavramsal çerçevede bu çalışma, ER yeniden şekillenmesinin yaşlanmanın pasif bir sonucu olmaktan ziyade erken dönemde hücresel stres direncini destekleyen adaptif bir yanıt olduğunu düşündürmektedir. Ancak ilerleyen yaşlarda, özellikle protein sentezi ve kalite kontrolünden sorumlu ER tabakalarının kaybı, proteotoksik stresin artmasına ve hücresel işlev kaybına katkıda bulunarak bu sürecin maladaptif hale gelmesine yol açabilmektedir. Bu çift yönlü etki, yaşlanma biyolojisinde adaptasyon ve dejenerasyon süreçlerinin iç içe geçtiğini göstermektedir.

Tüm bu bulgular ışığında, endoplazma retikulumunun yaşlanma sürecindeki yeniden yapılanması, yalnızca organel düzeyinde bir değişim değil, aynı zamanda hücresel metabolik önceliklerin yeniden programlanmasını yansıtan temel bir süreç olarak değerlendirilebilir. Bu veriler, ER-faji ve organel mimarisinin hedeflenmesinin, yaşlanma ve yaşa bağlı hastalıkların modülasyonunda potansiyel bir strateji olabileceğine işaret etmektedir.

İlham Veren Bilim İnsanları

Ezel Erkan

İlkine **KHB**'nin 53. sayısında sayısında yer verdiğimiz İlham Veren Bilim İnsanları serisinde günümüzde aktif olarak bilimle uğraşan ve yaşı henüz 50'lilere ulaşmamış olan "genç" bilim insanlarının kısa öykülerine ve **Cell Press**'in onlarla yapmış olduğu röportajları **KHB** okurlarına sunmaya devam edeceğiz. Bu kişiler Cell Press'in çeşitli konulardaki dergi editörleri tarafından aday gösterildiler. Editörler bu seçimi yaparken araştırmaları ve kariyerlerinde yenilikleri teşvik eden, sınırları aşan ve geleceğin liderlerine ilham verebilecek bilim insanlarını aday gösterdi.

Bu serinin beşinci ismi olarak **Dr. Ewa Paluch**'ü sizler için seçtik. Cambridge Üniversitesi'nden Ewa Paluch, hayvan hücresi morfogenezinin ve mekanobiyolojisinin altında yatan temel ilkeleri araştırmaya yönelik çalışmaları nedeniyle Cell Press'in İlham Veren 50 Bilim İnsanı listesine seçildi. Dr. Paluch, uluslararası bilim kariyerine Lyon'daki École Normale Supérieure'de fizik ve matematik eğitimi alarak başladı. Paris'teki Curie Enstitüsü'nde tamamladığı doktorasında aktin ağlarının in vitro ve hücre içindeki mekanik özelliklerini inceledi. 2006'da kendi araştırma grubunu kurmak üzere Dresden'e taşındı ve Max Planck Moleküler Hücre Biyolojisi ve Genetiği Enstitüsü ile Varşova'daki Uluslararası Moleküler ve Hücresel Biyoloji Enstitüsü'nde ortak bir görev üstlendi. 2013'te MRC Moleküler Hücre Biyolojisi Laboratuvarı'na katılarak UCL'de hücre biyofiziği profesörü ve MRC program lideri oldu. 2019'da Cambridge Üniversitesi Fizyoloji, Gelişim ve Sinirbilimi bölümünde 19. anatomi profesörü olarak göreve başladı ve halen Trinity College üyesi ile Cambridge Merkezi Fiziksel Biyoloji Merkezi'nin eş başkanıdır.

Bu röportajda Dr. Paluch, Soğuk Savaş dönemi Polonya'sında büyümenin bilimsel merakını nasıl şekillendirdiğini ve eleştirel bir akademik ortamda pozitif geri bildirimin önemini vurguluyor.

Cell Press: Bilimde yenilik sizin için ne anlama geliyor?

Dr. Paluch: Bilimsel yenilik büyük ölçüde teknolojiyle ilerlese de beni en çok heyecanlandıran şey disiplinlerin kesişiminde ortaya çıkan kavramsal yeniliktir. Disiplinler arası iş birliği, normalde birbirleriyle iletişim kurmayan alanların fikirlerini bir araya getirir. Bu süreçte tarafların birbirinin "dilini" öğrenmesi zaman zaman zorlayıcı olabilir; ancak hücreler bizim çizdiğimiz disiplinlerin sınırlarını umursamaz. Hücreler fiziksel bir ortamda evrimleşmiş, çevrelerinin fiziksel özelliklerinden etkilenmiş ve fizik kurallarıyla şekillenmiştir. Dolayısıyla hücre davranışını gerçekten anlamak için dar disiplin tanımlarının ötesine geçmek gerekir. Fizik ve biyolojiyi buluşturan iş birliklerindeki deneyimlerim, en verimli tartışmaların fizikçi ve biyoloğun birbirine "naif" görünen sorular sorduğu anlarda çıktığını gösteriyor. Çünkü bu tür sorular çoğu zaman temel varsayımlarımızı yeniden düşünmemizi sağlar ve yeni içgörüler doğurur. Bu etkileşimler bizi alışılmış kalıpların dışına çıkararak eski sorulara yeni bir bakış açısıyla yaklaşmamıza ve daha önce hiç sorulmamış sorular geliştirmemize olanak tanır.

Cell Press: Sizi bilim insanı olmaya sizi motive eden neydi?

Dr. Paluch: Akademik bir evde, kitaplarla çevrili bir ortamda büyüdüm ve çocukluğum boyunca birçok yazar, sanatçı ve akademisyenle tanıştım. Babam insan olmanın anlamını araştıran bir sosyal antropologdu; annem ise Soğuk Savaş dönemi Polonya'sında siyasi gazetecilik yapıyordu. Devlet sansürü nedeniyle yazdıklarının çoğu yasa dışıydı; metinler Barbara adında bir kadının bodrumunda basılır ve elden dağıtılırdı. Bu nedenle erken çocukluğum oldukça sıra dışıydı: telefonumuz dinleniyor, takip ediliyor ve annem zaman zaman gizli polis tarafından gözaltına alınıp sorgulanıyordu. 1986'da siyasi mülteci olarak Paris'e taşındık ve o dönemden sonra, ara sıra uğrayan Polonyalı muhalifler dışında, yaşamımız daha "normal" hale geldi. Belki de bu yoğun deneyimler nedeniyle daha sakin bir kariyere yöneldim. Okulda beşeri bilimleri severdim ama daha güven verici göründükleri için matematik ve fiziği tercih ettim. Ancak parçacık fiziği alanındaki kariyer seçeneklerine bakarken aslında ilgimin canlı dünyanın nasıl işlediğini anlamaya yöneldiğini fark ettim. Bu dönemde fiziksel biyolojiye odaklanan ilk yüksek lisans programlarından birine katılma şansı buldum ve Frank Jülicher ile André Adoutte gibi öncü bilim insanlarından ilham verici dersler aldım. Bu program sayesinde Curie Enstitüsü'nü keşfettim ve kendimi hemen oraya ait hissettim. Doktoramı parlak fizikçi Cécile Sykes ve hücre biyoloğu Michel Bornens'in ortak danışmanlığında tamamladım. 2000'lerin başında Curie'de bulunmak, fiziksel hücre biyolojisinin doğuşuna tanıklık etmek gibiydi.

Cell Press: Bize kariyerinizdeki unutulmaz bir keşif anınızdan söz eder misiniz?

Dr. Paluch: En sevdiğim dönüm noktalarından biri, yakın zamanda hücre şeklinin doğal rastlantısal dalgalanmalarının şekil değişimini nasıl yönlendirdiğine ilişkin yaptığımız keşiftir. Bu tür dalgalanmaların fiziksel ve kimyasal geçişleri kolaylaştırdığı bilinse de biyolojide genellikle transkripsiyon veya popülasyon dinamikleri bağlamında incelenmiş, hücre şekli değişimleri ise çoğunlukla deneyleri "bozan gürültü" olarak görülmüştür. Biz ise hücre şekli dalgalanmalarının şekil değişiminde gerçek bir rolü olup olmadığını anlamak için epitel–mezenkim geçişi sırasında hücresel yayılımı inceledik. Hücre morfolojisini nicel olarak değerlendirmek için, birçok morfolojik özelliği tanımlayıp bunları düşük boyutlu bir "morfouzay"a yansıtan morfometrik analiz yöntemini kullandık. Bu çerçeve, epitel–mezenkim geçişini bir "şekil çekicisinden" diğerine geçiş olarak tanımlamamıza ve hücre şekli gürültüsündeki bir artışın bu geçişi kolaylaştırdığını göstermemize imkân tanıdı.

Projeye altı yıl önce başladığımızda hücre şekli gürültüsünü ölçmek için güvenilir araçlar bulabileceğimizden emin değildik. Öncelikle, hücre şekli dinamiklerini yeterli hassasiyetle analiz edebilen ve hücreye özgü gürültüyü ayıklayabilen bir analiz hattı oluşturmak gerekiyordu. Bu uzun ve riskli çalışma, teorisyen Wolfram Pönisch ve deneysel biyolog Iskra Yanakieva tarafından, teorisyen Guillaume Salbreux ile yakın iş birliği içinde yürütüldü. Analizin bu kadar iyi çalışması hepimizi şaşırttı. Şekil gürültüsünü şekil trajektorilerinden ilk kez çıkardığımız ve bu gürültünün geçiş sırasında belirgin şekilde arttığını gördüğümüz an, hepimiz için bilime neden tutkuyla bağlı olduğumuzu hatırlatan gerçek bir keşif anıydı.

Cell Press: Şu anda kendi alanınızda sizi en çok heyecanlandıran konu nedir?

Dr. Paluch: Biyolojiye fiziksel yaklaşımların giderek daha fazla entegre edilmesi beni çok heyecanlandırıyor. 2006'da laboratuvarımı kurduğumda hücresel mekanik oldukça niş bir alandı ve seminerlerime, hücresel davranışı anlamak için neden mekanik özelliklere bakmamız gerektiğini uzun uzun anlatarak başlamak zorunda kalıyordum. Bugün ise çoğu hücre ve gelişim biyolojisi toplantısında bir "mekanik" oturumu yer alıyor ve mekanobiyoloji artık hücre biyolojisinin temel araçlarından biri hâline geldi. Yine de mekanobiyoloji, tek bir sinyal yoluna indirgenemeyen mekanik kavrayış, karmaşık fiziksel ölçümler ve hücrelerin çok çeşitli mekanosensör mekanizmalarını inceleme gerekliliği nedeniyle kendine özgü zorluklar barındırıyor. Buna rağmen günümüz doktora öğrencileri bu alana ilgi duyuyor ve hücre mekaniğini alanın bir bileşeni olarak görüyor; bu da heyecan verici ilerlemelere imkân sağlıyor. Hücrelerin büyük ölçüde moleküler düzeyde yapılan tanımını, hücre şekli ve mekaniğini de içerecek şekilde genişletme olasılığı beni son derece heyecanlandırıyor. Özellikle hücre şekli araştırmalarındaki dönüşüm beni çok etkiliyor.

Cell Press: Bilimde kariyer düşünen öğrencilere söyleyebileceğiniz bilgece sözler — ya da gençliğinize vereceğiniz bir tavsiye var mı?

Dr. Paluch: Bilimde kariyer zaman zaman acımasız görünebilir; çünkü değerlendirme sistemlerimizin çoğu kabulden çok reddiye üretir ve ayrıca hepimiz kendi işimize - ve dolayısıyla başkalarının işine - karşı oldukça eleştirel olmayı öğrenmişizdir. Eleştiri, bilimin yüksek standartlarını korumak için son derece önemli olsa da, bunun farkında olmak ve meslektaşlarımızla ve öğrencilerimizle olan iletişimimize biraz nezaket ve olumlu geri bildirim katmayı unutmamak da aynı derecede kritik. Genç halime vereceğim tavsiyeye gelince, ona iletmek istediğim birkaç ana nokta var. Kendini akranlarınla kıyaslama; herkes farklıdır ve bilimde birden fazla yol vardır. Ayrıca suçluluk duygusunu bırak. Akademide genç bir araştırma liderinin yapması beklenen her şeyin üstesinden gelmek aslında mümkün değildir; bu yüzden elinden gelenin en iyisini yap. Suçluluk duygusu sadece seni yavaşlatır. Ve tüm öğrenciler için bir şey daha: bir bilim insanı olarak konfor alanımızın dışına çıkmaya çalışmalıyız; çünkü heyecan verici sorular genellikle oradadır.

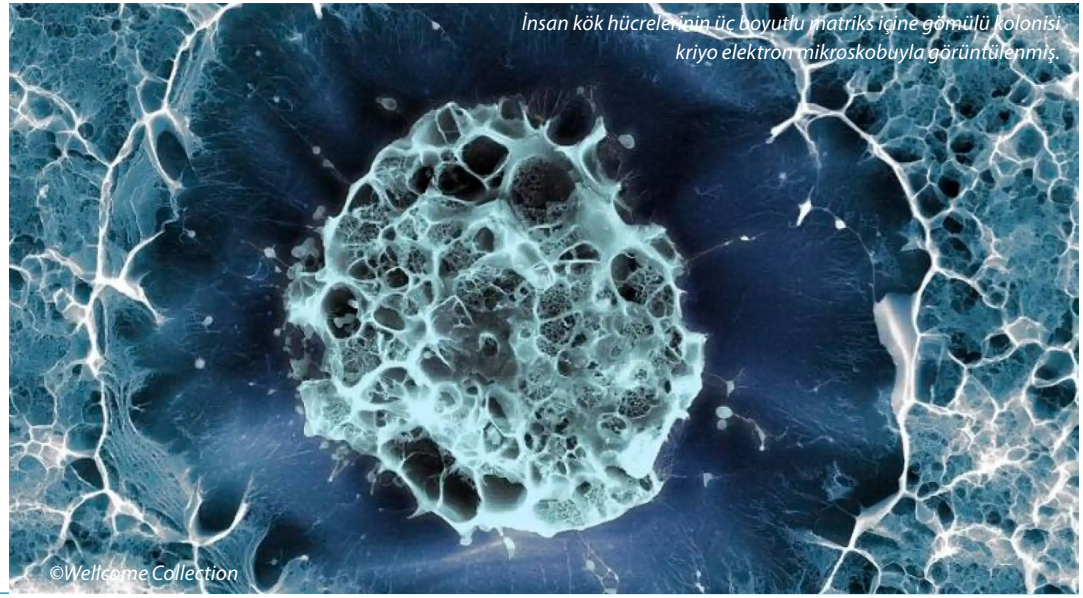
Kök Hücre E-Bülteni Sayı: 58 (Nisan, Mayıs, Haziran 2026)

Üç ayda bir yayınlanır. www.kokhucrebulteni.com
Yayınlananların sorumluluğu yazarlarına aittir.
Editör: Prof.Dr. Alp Can (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.)

Bu sayıya katkıda bulunanlar; *(yazıların geliş sırasına göre)*

Dr. Ezel Erkan (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)
Dr. Hakan Coşkun (Harvard Üniversitesi, Çocuk Hastanesi Boston, ABD)
Dr. Remziye Ada Katırcı (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Antalya)
Dr. Ömer Eriş (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)

AYIN FOTOĞRAFI



İnsan kök hücrelerinin üç boyutlu matriks içine gömülü kolonisi kriyo elektron mikroskobuyla görüntülenmiş.

©Wellcome Collection