

Yaşamın Saatini Geriye Doğru Kurmak Rejenerasyon



Eski Yunan mitolojisinde Prometheus'un tanrılardan çalıp insanlara verdiği ateş, kendisine pahalıya mal olmuştur. Zeus Prometheus'u zincire vurdurur ve karaciğerini yemesi için bir kartal gönderir. Prometheus'un karaciğeri her gün kendini yenilemektedir, kartal da her gün tekrar gelip Prometheus'un karaciğerini yer. Herkül tarafından kurtarılan Prometheus sürekli bir acı içinde kıvrılır. Eski Yunanlar, insan vücudunda kendini yenileme konusunda çok etkin bir organ olan karaciğerin bu özelliğini fark etmiş olsalar ki, rejenerasyon Prometheus'un hikâyesine konu olmuş.

Işte bunun gibi antik çağ hikâyelerine ve günümüzde yapılan fantastik filmlere esin kaynağı olan rejenerasyon olgusu, bugünlerde bilimsel çalışmalarda büyük gelecek vaat eden bir konu olarak tekrar dikkat toplamaya başlıyor. Diğer bir deyişle doğanın canlı bireylerini yenileme mekanizması, bilim çevrelerinin dikkatleri önünde kendini rejenera ediyor, yani yenileniyor. Günümüzde, Prometheus'un hikâyesinin anlatılmasından iki bin yılı aşkın süre sonra, bilim doğanın bu etkileyici mekanizmasının önündeki sır perdelerini aralıyor.

Rejenerasyon kelimesi, İngilizcede “yeniden üretme/oluşturma” anlamına gelen “regeneration” kelimesinden geliyor. Biyolojide, zarar görmüş hayvan dokularındaki yenilenmeyi tanımlamak için kullanılan rejenerasyon kelimesinin bu anlamıyla ilk kez kullanılmasının MS 1541'e kadar geri götürülebilmesi, bilim insanlarının rejenerasyon olgusunu ne kadar uzun zamandır gözlemlediğinin bir kanıtı. Fakat bu gözlemin son 500 senedir aynı hızda devam ettiği söylenemez. Rejenerasyon yani doku yenilenmesi, ilk önemli etkisini 200-300 yıl önce deneysel biyolojiyi başlatan gözlemcilerde uyandırdığı büyük merak ve hayranlıkla gösterdi.

İsviçreli bilim insanı Abraham Trembley, Fransız René-Antoine Ferchault de Réaumur, ve İtalyan Lazzaro Spallanzani'nin 18. yüzyılda farklı hayvanlar üzerinde yaptıkları deneyler, şu anki deneysel araştırma ve bilimsel veri tartışmalarının standartlarını belirledi. Bu erken dönem rejenerasyon araştırmalarında çok ilginç hipotezler de ortaya atılmıştı. Örneğin René-Antoine Ferchault de Réaumur, üzerinde çalıştığı bir tür deniz böceği olan kerevitin kırılan bacaklarını yenileyebilmesini, bacaklarının eklem yerlerinden çok kolay kırılmasına bağlamıştı. İnsanların eklemeleri ise çok daha güçlü olduğu için, doğa insanlarda bu tür bir rejenerasyonun gelişmesine gerek görmemişti. Bugünlerde 200. doğum yılı kutlanan Charles Darwin'in, günümüzden 150 yıl önce yayımladığı *Türlerin Kökeni* adlı kitabında bahsettiği evrim teorisinin henüz ortalıkta olmadığı bu zamanlarda, Réaumur'un açıklamaları tabii ki evrim ve rejenerasyon arasındaki bağa çok vurgu yapmıyordu. Fakat onun da açıklamaya çalıştığı gibi, evrimin insanlardan bu özelliği esirgemesinin bir sebebi olmalıydı. Neden insanlar da kolları ve bacakları kopunca bunların yerine yenilerini getiremiyordu? Hangi hayvanlar bunu yapabiliyordu? İnsanların da dahil olduğu memeliler sınıfında rejenerasyon gerçekten mümkün değil miydi? Bu soru-



ların cevaplarının kısmen ya da tamamen bulunması için uzun yılların geçmesi ve Réaumur'un deneylerinin üstüne birçok başka gözlemin eklenmesi gerekti. Bilim insanlarının izledikleri yol, rejenerasyonu en belirgin şekilde gerçekleştiren hayvanları incelemek ve böylece elde ettikleri bilgilerle insanınki gibi daha karmaşık sistemlere uygun sorular sormak oldu.

Doğada Gözlemlenen Rejenerasyon Tek Tip Bir Mekanizmanın Ürünü mü?

Rejenerasyon, aslında sanılandan çok daha fazla hayvan türünde görülen bir biyolojik tepki. Canlıların, dokuları zarar gördüğünde bunları yeniden kullanılabilir düzeye getirebilmelerini sağlayan ve üzerlerindeki evrimsel baskıya rağmen hayatta kalıp yok olmamalarına yardım eden bir olgu. Genel bir bakışla vücut yapısı daha basit olan canlılarda, örneğin omurgalılara kıyasla omurgasız hayvanlarda daha sık görülüyor. Omurgasız ve derisidikenlilerden olan deniz yıldızının kesilen bacakları tekrar uzarken, bu canlıya kıyasla çok daha karmaşık bir anatomik yapıya sahip olan omurgalı bir hayvanın, örneğin aslanın böyle bir özelliği yok. Bu gözlem, yine evrimsel süreçte, hayvanların karmaşıklaşan yapıya sahip olurken, rejenerasyon gibi hayatta kalmalarına çok yardım eden bazı özellikleri yavaş yavaş kaybetmiş olabileceğini düşündürüyor. Diğer bir deyişle, aslanlar daha karmaşık vücut yapıları sayesinde artan hayatta kalma şanslarını, kopan bir uzuvlarını rejenera etme yeteneğiyle değiş tokuş etmiş olabilir. Fakat birçok gözlem aslında omurgalılar içinde de rejenerasyon yeteneğine sahip hayvanlar olduğunu gösterir. İlkel omurgalılardan olan semender ailesinin birçok üyesinin vücutlarındaki birçok organı yenileme yeteneği var. Bunun da ötesinde, omurgalılar arasında en



Solda Herkül'ün mitolojik hidrayla mücadelesini, sağda da ince sapının altına doğru yeni bir hidra oluşturan canlı bir hidrayı görmek mümkün.



Bulent Goccelioglu

Deniz yıldızlarında kopan bir parça (kol vb.) rejenerasyonla yeniden tamamlanır.

gelişmiş vücut yapılarından birine sahip olan biz insanlarda bile rejenerasyon özelliği tamamen yok olmuş değil. Hatta örneğin karaciğerimizin rejenerasyon özelliği şaşırtıcı derecede yüksek.

Rejenerasyon farklı hayvanlarda ve dokularda daha fazla incelendiğinde aslında bu olayın gerçekleşmesini sağlayan tek tip bir biyolojik mekanizma olmadığı görüldü. Bunun sonucunda, araştırmacılar günümüzde rejenerasyon olgusunu üç farklı başlık altında topluyor.

Bunlardan ilki "telafi edici rejenerasyon" adı verilen rejenerasyon. Bu tür rejenerasyona verilecek örnek, insanda da gerçekleşen ve Prometheus'un hikâyesinden antik çağlardan beri bilindiği anlaşılan karaciğer rejenerasyonu. İnsan karaciğeri üç-

te ikisi kesilip çıkarıldığında dahi kaybedilmiş % 60-70'lik bölümü geri büyütebilen bir organ. İnsanın başka organlarındaki rejenerasyon yeteneğinin çok kısıtlı olduğu düşünülünce karaciğerin bu yeteneği çok etkileyici geliyor. Peki nedir karaciğere bu özelliği veren? Günümüzde daha iyi açıklanabilen bu olay sırasında gerçekleşen şudur: Karaciğerde en sık bulunan ve kök hücre yeteneği bulunan hücre tipi, dokuya gelen zarar sırasında aldığı sinyallerle bölünmeye başlar. Yani karaciğerin görevleri için özelleşmiş hücreler, kendilerinin aynılarından üretmek için bölünmeye başlar ve karaciğer eski büyüklüğüne ulaştığında, yine aldıkları sinyallerle, bu bölünmeyi durdurur.

İkinci bir rejenerasyon türü ise "morfalaksis" adıyla bilinir. Buna verilebilecek en iyi örneklerden biri, omurgasız bir canlı türü olan hidrada görülen rejenerasyondur. Birkaç milimetre uzunluğunda olan, ince bir sapın üstüne eklenmiş püsküllere benzeyen ince uzantılara sahip bu küçük canlı, onlarca parçaya ayrıldığında, her bir parça ana sap ve püskül bölgelerini geliştirerek kendi büyüklüğünde yeni bir hidra oluşturur. Burada gerçekleşen karaciğer rejenerasyonunda olduğu gibi hücre çoğalması değil; her bir parçanın içindeki hücrelerin yer değiştirerek yeni bir birey oluşturması. Örneğin kesilen bir parçada kalan 500 hücre, birbirleriyle etkileşime geçip hareket etmeye başlıyor ve yeni fakat küçük bir hidra oluşturuyor. Hidra Eski Yunan mitolojisinde de görülen, abartılı büyüklükte fakat anatomik açıdan bu küçük canlıya benzeyen bir canavar. Herkül'ün rejenerasyona ilgisinin sadece Prometheus'u karaciğer azabından kurtarmasıyla sınırlı olmadığını gösteren bir hikâyesi var. Herkül, tek bir gövdeden çıkan birçok başı olan, ama bu başlardan biri kesildiğinde yerine yenisinin çıkması yüzünden öldürülmesi çok zor olan Hidra'yı, kestiği başların boyunlarını yakarak öldürmeyi başarmıştır. Aynı şekilde, tatlı su hidralarını da keserek öldürmek hayli zordur.

Sonuncu rejenerasyon tipi de "epimorfik rejenerasyon" olarak adlandırılıyor. Deniz yıldızı, kelevit, planarya (bir çeşit yassı solucan) gibi omurgasızlarda görüldüğü gibi, bazı balıklar, semenderler ve hatta geyikleri de içeren geniş yelpazeli bir omurgalı grubunda da görülebilen bir rejenerasyon tipi. Epimorfik rejenerasyonda, yaralanan bölgede hücre bölünmesi gerçekleşiyor. Bu özelliği bakımından hidrada görülen rejenerasyondan ayrılıyor. Epimorfik rejenerasyonu karaciğerde gerçekleşen rejenerasyondan da ayıran çok önemli bir özellik var. Geçtiğimiz 20-30 yıl içinde yapılan de-



neylerin gösterdiği kadarıyla, yaranın olduğu bölgede çoğalan hücrelerin bir kısmı halihazırda kök hücreler iken, bir kısmı oradaki özelleşmiş değişik doku hücrelerinin kök hücre yeteneği kazanmasıyla oluşmuş hücreler. Omurgasızlara inanması güç bir rejenerasyon yeteneği veren bu sistem, örneğin 1cm'den daha küçük bir solucan olan planaryanın 200'den fazla parçaya ayrıldıktan sonra bile yaralarını kapatarak, ayrılan parça sayısı kadar planaryaya (bu örnekte 200) oluşturabilmesine olanak veriyor. Benzer şekilde, bir omurgalı olan geyiğin sık sık zarar görebilen boynuzlarının tekrar büyümesini sağlayan da yine epimorfik rejenerasyon. Bu mekanizmayı insanlar açısından çok ilginç kılan ise, evrimsel ve dolayısıyla genetik açıdan bizlere uzak olmasına rağmen, planaryadaki rejenerasyondan sorumlu 240 civarındaki genin çoğunun insanlarda da bulunması.

Semenderin Sırrı

Gün geçtikçe incelenen hayvan türlerinin sayısı artsa da, epimorfik rejenerasyonla ilgili birçok çalışma semenderler üzerinde yapıldı. Semenderler tıpkı kurbağalar gibi, omurgalıların hem karada hem suda yaşayabilen amfibi sınıfına giren hayvanlar. Bunların arasında kendini kara yaşamına daha çok adapte etmiş olanların yanı sıra aksolotl gibi tamamen su içinde yaşayanlar da var. Almanya Dresden'deki Max Planck Enstitüsü'nden Prof. Elly Tanaka'nın da söylediği gibi, semenderler omur-

galıların rejenerasyon şampiyonları. Bu yakıştırmanın sebebi ise, aksolotlların (ve başka birkaç semenderin de) bacaklarını, kuyruklarını, dışarı bakan solungaçlarını, kalplerinin ve gözlerinin bir kısmını ve çenelerini epimorfik rejenerasyonla yenileyebilme yeteneği.

Bacaklarından biri kesilen veya kopan bir aksolotl önce kesğin uç bölgesinde bir yara dokusu oluşturuyor. Bu yara dokusunun içi, kesik civarında bulunan dokulardaki (kemik, kas, sinir, deri dokuları) kısıtlı kök hücre havuzundan gelen hücrelerin yanı sıra, kas ve deri dokuları başta olmak üzere özelleşmiş doku hücrelerinin kök hücre yeteneklerini geri kazanmasıyla oluşan hücrelerle doluyor. Yaranın olduğu bölge, kanserli bir doku gibi bir süre biçimsiz olarak büyüyor. Bir süre sonra, bu biçimsiz doku uzayarak kolun geri kalanını ve hayvanın parmaklarını oluşturuyor. Bu inanılmaz yenilenme sürecini bütün bir bacak için yaklaşık 40 günde gerçekleştiren semender, bir bakıma zamanda geriye gidip embriyonik gelişim sürecine çok benzer mekanizmalarla kendine yeni bir bacak yapıyor.

Hücre Gelişimini Tersine Çeviren Çark

Epimorfik rejenerasyonun en ilginç sırlarından biri, halihazırda özelleşmiş olan doku hücrelerinin, buldukları dokuları oluşturan özelliklerini kaybedip bir çeşit kök hücre karakterine bürünmeleri. Yani yara bölgesinde bulunan bir kas hücresinin, artık bir kas hücresi gibi değil de kök hücre gibi davranmaya başlaması. Semenderlerin bilinmezlerle dolu bu olayı nasıl gerçekleştirdiğini ve bu olayın biyolojideki geleneksel gelişim kurallarına neden aykırı olduğunu daha iyi anlamak için, hücrelerin normal gelişim sürecinde ne gibi değişikliklere uğradığına bakmak gerek. Kök hücre çalışmalarının büyük bir hızla ve beraberinde şiddetli tartışmalar da getirerek devam ettiği günümüzde, canlı gelişimini daha ayrıntılı inceleyebiliyoruz. Memelilerde gelişim yumurta hücresinin sperm tarafından döllenmesiyle oluşan tek bir hücreden başlıyor ve farklı dokular için gerekli olan 220 çeşit farklı hücre tipinin kurduğu bir ağa doğru ilerliyor. Tek bir hücreden başlayıp 220 farklı türde hücre yaratmanın kritik noktası, hücrenin merkezinde bulunan çekirdekteki DNA'nın üzerindeki izleri değiştirmek ve her aşamada geri dönüşü imkânsız olduğu düşünülen işaretler bırakarak hücrenin daha da özelleşmesini sağlamak. Bir örnek vermek gerekir-

Aksolotl Nedir?

Aksolotl, bilimsel adıyla *Ambystoma mexicanum*, anavatanı Meksika'nın başkenti Mexico City'nin yakınlarındaki göller olan bir çeşit semender. Yüksek rejenerasyon yeteneği ve embriyonlarının büyüklüğü nedeniyle araştırmalarda sıkça tercih edilmiş bir hayvandır. Karada da yaşayabilen öteki semender türlerinin aksine, aksolotlların larvaları karaya uyum için gereken metamorfoza uğramadan büyüyor, yetişkin hallerinde de dışarı doğru yele gibi sarkan solungaçlarıyla tamamen su içinde yaşıyor. Yani bir anlamda bebek vücuduna hapsedilmiş yetişkinler haline geliyorlar. Yüksek rejenerasyon yetenekleri de bu özelliklerine bağlamak mümkün; çünkü birçok canlının gelişimlerinin erken evrelerindeki rejenerasyon yetenekleri yetişkinliklerinde olduğundan daha baskındır.

Su canavarı veya Meksikalı yürüyen balık adları ile de anılan aksolotl, Aztekler için bir efsane olduğu kadar bir besin kaynağıydı da. Efsaneye göre, Azteklerin ölümün, şimşegin ve canavarların tanrısı olarak gördüğü köpek başlı tanrı Ksolotl, öteki tanrıların kendisini öldüreceğinden korkarak kendini bir aksolotla çevirir ve Meksika'nın ortasındaki

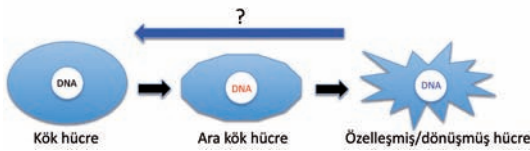
Xochimilco gölüne kaçar. Mexico City'nin içindeki, Venedik benzeri kanalları olan bu gölde hâlâ az da olsa aksolotla rastlamak mümkün. Ne var ki, uzun yıllardır süren su kirliliği aksolotlların yaşamını tehlikeye atıyor. Günümüzde sadece % 5'i anavatanında yaşayan aksolotlların geri kalan % 95'lik kısmı, laboratuvarlarda ve koleksiyoncuların bakımı altında yaşıyor. Yani aksolotl, nesli tükenme tehlikesi altında olan hayvanlardan biri. Laboratuvarlara ve koleksiyonculara dağılmış durumda olan %95'lik bu büyük koloni, yaklaşık 200 yıl önce ilk kez Amerika kıtasından Avrupa'ya, Paris'e getirilen 10 adet aksolotlun çiftleştirilip dünyanın değişik laboratuvarlarına yayılmasıyla oluşmuş. Xochimilco gölünün kanallarında, artık bu ilginç suratlı hayvanı görmek için çok şanslı olmak gerekiyor. 1970'lerden beri devam eden kirliliğin yarattığı büyük değişiklik, binlerce yıldır orada barınmakta olan hayvanları evlerinden atmak üzere. Bunun en büyük kanıtını da, o bölgenin yerlilerinin gençliklerinde aksolotlu bir yiyecek olarak kullandıklarını hatırlayıp şimdilerde hayvana çok nadir rastladıklarını ve artık böyle bir şeyin mümkün olmadığını anlatan konuşmalarında görmek mümkün.



se, birçok hücreye dönüşebilecek bir kök hücre, aldığı sinyallerle DNA'sı üzerinde değişiklikler yaparak artık sadece kas veya deri hücresine dönüşebilecek ara bir kök hücreye dönüşebilir. Bu ara kök hücre, bu aşamadan sonra eklenen başka sinyallerle, kas veya deri hücresine dönüşme kararını verecektir. Uzun zaman boyunca, bu dönüşümlerin sonunda ortaya çıkan hücrenin, örneğin bir kas hücresinin, geriye yani kök hücre veya ara kök hücre özelliği taşıyan hücre düzeylerine geri dönemeyeceği düşünülüyordu. İşte hücre gelişimindeki geleneksel çarkı tersine çeviren bu olay, doğal yollarla semender rejenerasyonunda görülüyor.

Hücreyi Yeniden Programlamak

Bu noktadaki can alıcı soru, biz insanlarda veya semenderden daha gelişmiş omurgalılarda gelişimin tersine çevrilmesinin mümkün olup olmadığı. Aksolotl ve öteki semenderlerden öğrendiklerimiz bunun mümkün olabileceği yolunda işaretler veriyor. Aksolotl rejenerasyonunda aktive olan genlerin hangi genler olduğu gün geçtikçe ortaya çıkarılırken, bir yandan da bu genlerin birçoğunun insanda da var olduğu gerçeği fark ediliyor. Aksolotlda, yara dokusundaki hücrelerin dönüşümü değişik sinyallerle iptal edilip de bu hücreler kök hücre olarak yeniden programlandıktan sonra gerçekleşen organ büyümesinin, embriyonik gelişimdeki büyümeye çok benzediğinden bahsetmiştik. İnsanların embriyonik gelişme bilgisini DNA'larında sakladığı düşünülürse, bu tür bir rejenerasyonu insanlarda gerçekleştirmek için yapılması gereken, hücreleri yeniden programlamak için gerekli mekanizmaları bulmaktır.



Tam da bu noktada bilim dünyasından iyi haberler var. Son iki yılda, Japonya'da Kazutoshi Takahashi ve Shinya Yamanaka önderliğinde gerçekleştirilen araştırmalarda, dönüşümü gerçekleşmiş fare ve insan hücrelerine eklenen 4 genin, bu hücreleri özelleşmiş durumlarından çıkarıp birer kök hücre haline getirdiği gözlemlendi. Kök hücre düzeyinde aktif olan bu genlerin kullanımı, gelişimin ileri aşamalarında hücreler özelleştikçe DNA üzerine konan işaretlerle durduruluyor. Özelleşmiş bir hücreye (örneğin bir deri hücresi) dışarıdan eklenmelerinde ise, bu hücrenin tekrar bir kök hücre gi-

bi davranmasını sağlıyorlar. Bilim dünyasında ve özellikle kök hücre alanında çok ses getiren bu çalışmanın anlamı büyük. Öncelikle, embriyo kullanımını gerektiren klasik kök hücre çalışmalarına kıyasla büyük bir üstünlük sağlıyor. Çünkü kök hücre yaratmak için gereken tek şey, vücudunuzdan alınacak herhangi bir hücre. Sözgelimi bu 4 genin laboratuvar ortamında derinizden rahatlıkla alınabilecek özelleşmiş bir deri hücresine eklenmesiyle, kendi kendine bölünebilen ve bir hastalık duru-

Rejenerasyon farklı hayvanlarda ve dokularda daha fazla incelendikçe aslında bu olayın gerçekleşmesini sağlayan **tek tip** bir biyolojik mekanizma **olmadığı** görüldü.

Bunun sonucunda, araştırmacılar günümüzde **rejenerasyon olgusunu** “telafi edici rejenerasyon”, “morfalaksis” ve “epimorfik rejenerasyon” olarak üç farklı başlık altında topluyor.

munda gerekebilecek yeterli miktarda hücreyi oluşturabilecek bir kök hücre elde edilebilir. Örneğin, akciğeri zarar görmüş bir hastanın kendi deri hücrelerini kök hücre düzeyine yeniden programlayıp akciğer hücrelerine dönüştürerek hastanın tedavisi sağlanabilir. Bu şekilde, yani yeniden programlama yöntemiyle kişiye özel kök hücre üretilerek milyonlarca hasta kendi hastalıklarından kendi hücreleriyle kurtarılabilir. Bunun yanında, aksolotllarla ilgili hâlâ süren çalışmalardan elde edilen bilgilerle, belki bir gün yeniden programlama için gereken ve hücreyi dışardan etkileyen sinyaller belirlenecek ve uzuvlarını kaybeden insanlar için geliştirilecek özel ilaç-sinyal kokteylleriyle, bu insanların uzuvlarını tekrar büyütmeleri ve geri kazanmaları sağlanacak. Bilim kurgu filmlerini hatırlatan bu değişimler gerçekleşirse, birçok hasta ve kazazede için yaşamın saati de geriye doğru kurulmuş olacak.

Kaynaklar

McGann, J. et al., “Mammalian Myotube Dedifferentiation Induced by Newt Regeneration Extract”, *Ulusal Bilimler Akademisi Bildiriler Kitabı (PNAS)*, Cilt 98, Sayı 24, s. 13699-13704, 2001.
Odelberg, S. J. et al., “Dedifferentiation of Mammalian Myotubes Induced by msx1”, *Cell*, Cilt 103, s. 1099-1109, 2000.
Kondo, T. et al., “Oligodendrocyte Precursor Cells Reprogrammed to Become Multipotential CNS Stem Cells”, *Science*, Cilt 289, s. 1754-1756, 2000.

Lechner, A. et al., “Redifferentiation of Insulin-Secreting Cells After in Vitro Expansion of Adult Human Pancreatic Islet Tissue”, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Cilt 327, s. 581-588, 2005.
Tanaka, E. M., “Regeneration: If They Can Do It, Why Can't We?”, *Cell*, Cilt 113, s. 559-562, 2003.
Bonner-Weir, S. et al., “New sources of pancreatic beta-cells”, *Nature Biotechnology*, Cilt 23, Sayı 7, s. 857-861, 2005.