

# ***Moleküler Hücre Biyolojisi I***

***Hafta 14:***

***Özelleşmiş dokular, kök hücreler ve doku yenilenmesi***

***Doç Dr Arzu ATALAY***

Epidermiş ve kök hücreler tarafından yenilenmesi:

Memeli derisi, Epidermis ve dermis ve hipodermis (bağ doku)'den oluşur

Saç folikülü:

Saç teli büyümek için epidermis gibi kök hücreye ihtiyaç duyar

Epidermisin fare modelindeki çok katlı yapısı.

Epidermal hücreler çok katlı su geçirmez bir engel oluştururlar

Farklılaşmakta olan epidermal hücreler olgunlaşırken bir dizi farklı keratin sentezler.

Dikenli hücreler epidermis yenilenmesini göstermektedir. Bazı bazal hücreler bölünerek bazal katmana eklenir, diğerleri bazal hücre katmanından dikenli hücreler katmanına kayarak dışa doğru yolculuğa başlar. Tanecikli hücre katmanına vardıklarında apoptoz düzeneğinin kısmi etkinleştirilmesini gerektiren yıkıcı mekanizmalar yoluyla, çekirdek ve sitoplazmik organellerini kaybetmeye başlarlar, hücreler böylece keratinli katmandaki skeumlara dönüşür. Sonunda bunlar derinin yüzeyinden pul pul dökülür. Bu süre bir ay kadardır.

Epidermis bazal katmanında yer alan kök hücreler tarafından yenilenir:

Bir kök hücre üretildiğinde üretilen her yavru ya kök hücre olarak kalabilir ya da farklılaşmaya gidebilir.

Kök hücre yazgısı ve farklı yavrular üretmesinin iki yolu

Bazal katmanda hem kök hücreler hem de geçici amplifiye olan hücreler bulunur.

Geçici amplifiye olan hücreler:

1 kök hücreden 10 tane son farklılaşmayı geçirmiş hücre oluşur

Geçici amplifikasyon büyüme kontrolü stratejisinin parçasıdır:

Bir organın büyüklüğü bu şekilde belirlenir

Bazı dokuların kök hücreleri selektif olarak orjinal DNA iplikçiklerini tutar:

Ölümsüz iplikçik (immortal strand hypothesis)

**Meme bezleri gelişme ve gerileme döngüleri geçirir:**

Bebek süttten kesilip emmeyi bıraktığında salgı hücreleri apoptozla ölür ve alveollerin çoğu ortadan kaybolur. Makrofajlar ölü hücreleri hızla temizler ve bez dinlenme konumuna geri döner

**Duyu epiteli:**

Koklama duyusu nöronları sürekli yeniler. Koklama epiteli (solda), koklama nöronları (ortada), Aynı koku almacını ifade eden tüm koklama nöronlarının aksonları beynin sağ ve sol soğanlarında simetrik olarak yerleşmişlerdir (sağda)

**İşitsel tüy hücreleri ömür boyu dayanmalıdır:**

İşitmeden sorumlu duyu epiteli tüm dokular arasında en kusursuz ve ayrıntılı yapılandırılmış organdır.

## İşitsel tüy hücresinin çalışması:

Hücre corti orgunu sallayarak steryosillerin eğilmesine neden olan ses titreşimlerine yanıt olarak, elektrik sinyali üreten bir dönüştürücü işlevi görür. Düzenek şaşırtıcı biçimde hassastır, işitilen en güçsüz seslerin iplikçikleri ortalama 0.04 nm gerdiği hesaplanmıştır

## En kalıcı hücreler kendi parçalarını yeniler:

Retinanın fotoalmaç hücreleri. Fotoalmaçların ışıkla uyarılması, uyarılan nöronlar aracılığıyla sinyali beyne taşıyacak olan ganglion hücrelerine aktarılır. Nöral retinada nöronlar ve fotoalmaçlar arasındaki alanlar, özelleşmiş bir destek hücre topluluğu tarafından doldurulur.

## Solunum yolları:

Akciğer alveollerinde bitişik hücre tipleri işbirliği yapar, çok sayıda hava dolu alveolden oluşan süngerimsi doku oluşturur. Surfaktan yüzey gerilimini azaltan ve eğer çökerse alveolun tekrar şişmesini kolaylaştıran fosfolipit açısından zengin bir maddedir.

## Solunum epiteli

# Bağırsak:

İnce bağırsağın iç epiteli kendini diğer tüm dokulardan daha hızlı yeniler

İnce bağırsak epitel örüntüsünde bulunan 4 ana farklılaşmış hücre tipi

Apc genindeki kalıtlanan mutasyon Wnt yolağını sürekli aktif tutacağı için adenoma yol açar

Wnt ve notch yolakları, kök hücreden farklılaşmış hücrelerin üretimini kontrol eder.

Ephrin-Eph sinyal yolağı kript ve villi hücrelerinin farklılaşmasını sağlar

Wnt, hedgehog, PDGF ve BMP sinyal yolakları kök hücre nişini düzenler

Karaciğer sindirim kanalı ile kan arasında bir arayüzey olarak işlev görür.

Hepatositler kan akımından, arasına makrofaj benzeri kupffer hücreleri serpilmiş ince ve tek bir endotel hücre katmanı ile ayrılır. Endotel katmandaki fenestrae (pencere) hepatositlerle kan akımı arasında moleküllerin ve parçacıkların değiş tokuşuna izin verir

Pankreasta insulin sağlayan bir langerhans adacığı

(insülin salgılayan hücre yeşil, DNA pembe, çevreleyen pankreatik exocrine hücrelerin sadece çekirdeğı boyanmıştır)

Kan damarları, lenfatik sistem ve endotel hücreler

Endotel hücreler tüm kan damarlarını ve lenf yollarını kaplar

Perisitler damar duvarı embriyonik hücreleridir. Perisitler kendilerini küçük damarların etrafına saran damar düz kas hücreleri ile ilişkilidir

Anjiogenez (Damarlanma)

## Yaralanmaya yanıt olarak yeni kılcal damar oluşumu

(Korneanın kenarını çevreleyen kan damar sistemi, kemotaktik etmen sayesinde aynı yöne büyürler)

## Dokunun oksijen gereksinimine göre kan damarı gelişimini kontrol eden düzenleyici mekanizma

Oksijenin yokluğu damarlanmayı uyaran VEGFin salgılanmasını tetikler

## Multipotent kök hücreler ile yenilenme:

Kan hücresi oluşumu

(Kan pıhtısında tutulmuş memeli kan hücrelerinin TEM fotoğrafı, alyuvar ve akyuvarlar)

## Akyuvarların üç ana kategorisi:

Granülositler, monositler, lenfositler

A) nötrofil, B) bazofil, C) eozinofil, D) monosit

Yangısal bir yanıt sırasında beyaz kan hücreleri kan akımı dışına göç eder

Kemik iliğinde kan yapıcı kök hücreler vardır

Kemik iliğindeki diğer hücrelerin arasında bir megakaryosit  
(yaklaşık 10000 kan pulcuğu oluşturabilir)

Işınlanmış bir farenin kemik iliği nakli ile kurtarılması  
Benzer işlem lösemi tedavisinde uygulanır

Multipotent kök hücre her tür kan hücrelerini yapabilir  
Adanma (commitment) aşamalı bir süreçtir

Kök hücreler stromal hücrelerden gelen temas sinyallerine bağımlıdır

Eritropoiesis eritropoietin hormonuna bağımlıdır:  
Gelişen bir kırmızı kan hücresi

Çok sayıda CSF nötrofil ve makrofajların yapımını etkiler

Özel tipte kan hücrelerinin üretimini düzenlediği düşünülen bazı parametreler (CSFler tarafından)

İskelet kasının oluşumu, ayarlanması ve yenilenmesi  
Bir memelide kas hücrelerinin 4 sınıfı

Kültürde myoblast kaynaşması  
(syncytium: many nuclei, common cytoplasm  
Sarcomeres: actin and myosin filament alignments  
Myo D family and Pax3 Pax7 is responsible for myoblast formation )

Hızlı ve yavaş kas lifleri

İskelet kası lifleri kendi büyümelerini sınırlandırmak için miyostatin sağlar

Bazı miyoblastlar erişkinde devinimsiz kök hücre olarak kalır:  
Kas zarar görürse bu uydu hücreler çoğalmak için etkinleşir

# Fibroblastlar ve dönüşümleri

Bağ doku ailesi

Fibroblastlar kimyasal sinyallere yanıt olarak karakter değiştirir

Fibroblast kültürde yassılaşıırken dokuda uzantılara sahip bir morfolojidedir

Osteoblastlar kemik matriksini salgılayan osteoklastlar aşındırır.  
Matriks biriktirildikten sonra hemen kireçleşir

Gelişim sırasında kemiğe yol açmak için kırıkta osteoklast tarafından aşındırılır:

Uzun kemiğin gelişiminde osteoblastlar kemik matrisi salgılayan osteoklastlar kırıkta ve matrisi aşındırır. Tüm kemikler bu şekilde gelişmez.

## Akondroplazi

FGFR3 380. aa nokta mutasyonu. FGF sinyal iletimindeki hata uzun kemiklerin oluşumunu engeller

## Osteoclast enine kesit

Buruşuk kenar asitleri v ve hidrolazların salgılandığı bir alandır, hareketli özelleşmiş makrofaj olarak görülebilir (monositlerden gelişmişlerdir)

## Yoğun kemiğin yeniden biçimlenmesi

Osteoklastlar günde 50 um hızla ilerler, ardından osteoblastlar tünele girer

## Yağ hücreleri fibroblastlardan gelişebilir.

C/EBP ve PPAR gen ailesi

Yağ hücrelerinden salgılanan leptin yemek yemeyi engelleyen eksi yönde geri besleme yapar

Aşırı şişmanlarda kanda leptin düzeyi sürekli yüksektir

# Kök hücre mühendisliği

(Nöral kök hücreler merkezi sinir sistemini yenileyebilir, erişkin fare beyinde sürekli nöron yapımı)

Doku onarımı için epidermal kök hücre toplulukları kültürde geliştirilebilir  
Nöral kök hücreler

Erişkindeki kök hücreler doku spesiktir:

Embriyonik kök hücreler vücudun her dokusunu oluşturabilir:

Fare ES hücrelerden farklılaşmış hücreler oluşturulması

Kişiyeye özel ES hücreler immün yanıtı etkileyerek tedaviye olanak sağlar

ES hücreler ilaç keşfi ve hastalığın patolojisi anlamak için kullanışlıdır