

SPERMATOGENEZİS VE DİNAMİK KÖK HÜCRELER

SPERMATOGENESIS AND DYNAMIC STEM CELLS

Şamil ÖZTÜRK

Çanakkale Onsekiz Mart University, Vocational School of Health Services

E-mail: samilozturk16@hotmail.com

Suat ÇAKINA

Çanakkale Onsekiz Mart University, Vocational School of Health Services

E-mail: suatacakina@gamil.com

Hayrunnisa YEŞİL

Manisa Celal Bayar University, Faculty of Health Sciences Obstetrics Department

E-mail: nisalisayy@hotmail.com

M. İbrahim TUĞLU

Manisa Celal Bayar University, Faculty of Medicine, Department of Histology-Embryology

E-mail: mituglu@yahoo.com

MAKALE BİLGİSİ	ÖZET
<p>Anahtar Kelimeler: Germ kök hücreleri, Spermatogonyum, Spermatogenezis</p>	<p>Kök hücreler kendilerini sürekli yenileyebilme yetenekleri ve vücudumuzda bulunan hemen tüm erişkin hücrelere dönüşebilme yetenekleri ile muazzam bir terapötik potansiyele sahiptirler. Erkek üreme sisteminde dinamik bir kök hücre grubu sürekli çoğalarak infertilite oluşumunu engellemektedir. Bu süreç memelilerde spermatogenezis olarak adlandırılır ve testis seminifer tübüllerinde gerçekleşir. Germ kök hücreleri (GKH) olarak adlandırılan testis kök hücreleri, erişkinlik hayatı boyunca kendini yenileme ve hasarlanma sonrası hızlı rejenerasyon yeteneğine sahiptirler. Erkek üreme sisteminin vazgeçilmez unsuru olan ve bir sonraki neslin devamı için gerekli olan süreçte spermatogenezin dinamik bir şekilde yaşlılığın ilerleyen dönemine kadar nasıl gerçekleştiği? Her zaman sorulan ve yanıtı aranan soru olmuştur. Derleme çalışmamızda seminifer tübüllerde mitozla çoğalan spermatogonyumların mayozla spermatid oluncaya kadar ki değişimleri ve kök hücre rezervleri ele alınmıştır.</p>
<p>DOI: 10.26809/joa.2018548697</p>	

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p>Keywords: Germ stem cells, Spermatogonium, Spermatogenesis.</p>	<p>Stem cell shave a tremendous therapeutic potential with their ability to continually renew themselves and their ability to transform into almost all mature cells in our body. In the male reproductive system, a dynamic group of stem cells proliferates and prevents in fertility. This process is called spermatogenesis in mammals and the testis occurs in seminiferous tubules. Testicular stem cells, called germ stem cells (GKH) are capable of rapid regeneration after self-renewal and injury during adult life. How did spermatocytes occur dynamically in the later stages of old age? which is an indispensable element of the male reproductive system and is necessary for the continuation of the next generation. There has always been a question I asked and the answer was sought. In our review study, the changes of spermatogonium proliferating with mitosis in seminiferous tubules up to spermatozoa with meiosis and stem cell reserves are discussed.</p>
<p>DOI: 10.26809/joa.2018548697</p>	

*Bu çalışma 13-15 Aralık 2018 tarihlerinde Çanakkale/TÜRKİYE’de gerçekleşen “2. Uluslararası Rating Academy Kongresi: Farkındalık” temalı kongrede sunulmuş aynı isimli bildirinin gözden geçirilmiş halidir.

1. GİRİŞ

İnsan vücudu hayatı boyunca aktif kalan çok sayıda kök hücre kaynaklarına sahiptir. Bu kök hücreler (KH) erişkin organizmada farklılaşarak dokuların yenilenmesinden sorumludurlar. Özellikle kemik iliği, testis, over ve deri başta olmak üzere diğer birçok dokuda yüksek dönüşüm kabiliyeti olan kök hücreler çok fazla bulunur. Kendini yenileme özelliğindeki KH, vücutta ve laboratuvar ortamlarında, uygun uyaranlarla birçok özelleşmiş hücre tipine dönüşebilen hücreler olarak tanımlanmaktadır. Asıl önemli olan durum ise bu hücrelerin farklılaşmamış hücre formunda elde edilebilmeleridir. KH, “işlevsel olarak farklılaşmamış ve heterojen çoğalma potansiyeli olan” hücreler olarak tanımlanmaktadır. Başka tanımlara göre KH, bölünerek kendini yenileyen (self-renewal), sayılarını sürekli sabit tutan, özelleşmiş görevleri yerine getiren organları oluşturan ve farklılaşma yeteneği maksimum seviyede olan öncü hücrelerdir (Ullah ve diğ., 2015; Weissman, 2000:11).

KH'in bir vücut hücresi gibi belirli bir amaca yönelik farklılaşmamış olmaları önemli bir KH belirteci olsa da, belirli uyaranlarla diğer hücrelere dönüşebilme yetenekleri bilimsel araştırmalar açısından daha çok dikkat çeker. ‘Plastisite ya da Differansiyasyon’ bir hücrenin farklı hücrelere dönüşebilme yeteneğine; değişik hücrelere dönüşme potansiyelinde “Farklılaşma Kapasitesi” denilir. Farklılaşma; hücre iletişimlerinin sonucunda ortaya çıkan büyüme ve farklılaşma faktörlerinin, sitokinlerin birlikte etkisiyle geçirdikleri değişimi tanımlar. Farklılaşmadan önce KH devamlı bölünerek sayılarını artırmaya çalışırlar. Kendilerini yenileme olayıyla KH'in belirli bir sayıda sabit tutulmasına olanak tanınır (TUBA, 2004). Kendini yenileme ve farklılaşma yeteneğine sahip KH'de iki farklı bölünme görülür;

➤ **Simetrik bölünme;** bu tip bölünmede hücreler köken aldıkları hücrenin bütün özelliklerine sahip iki yavru hücre meydana gelir. Bu bölünmeyle hücreler özelliklerini değiştirmeden sayılarını çoğaltırlar. KH havuzunu sabit tutabilmek için asimetrik bölünme gerekli olsada embriyonun gelişim sürecinde ve doku tamirinde gerekli olan yeni hücrelerin oluşabilmesi için simetrik bölünmede olmalıdır. Özellikle dokularda fonksiyonel harabiyet durumu ortaya çıktığında bu mekanizmayla öncü hücreler oluşturularak en kısa zamanda onarımının garantisi alınır. Bu sırada KH'ler de simetrik olarak bölünerek yeni KH'ler oluşturulur (Can, 2014:110).

➤ **Asimetrik bölünme;**bu bölünme sonucu iki farklı hücre oluşur. Bu hücrelerden biri ana hücrenin tüm özelliklerini korumaya devam ederken, diğeri projenitör hücreyi meydana getirir. Projenitör hücre ard arda geçirdiği bölünmelerle terminal farklılaşmaya uğrar ve esas işlevsel olacak olgun hücreye farklanır. KH'in kendi kendilerine çoğalma veya farklılaşmalarında diğer kök hücreler ve farklanmamış hücreler arasındaki ilişki; sitokinler, ekstraselüler matriks bileşenleri, adezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve mikroçevrenin fizyolojik-kimyasal koşulları (pH, iyonik ortam vb.) etkili olmaktadır. Farklanmayı uyaran etkenler kaldırılırsa, birçok hücrede bölünme döngüsü tekrar başlayabilir. İn vitro olarak KH'in belirlenmiş bir hücre hattında farklılaşmasına “yönlendirilmiş farklılaşma” adı verilir. Bu olayın gerçekleşmesi için ya hücrenin genetik programı değiştirilir ya da mikroçevresinin fiziksel ve kimyasal özellikleri değiştirilir. Bir KH'nin farklılaşması için dört alternatif yol vardır (Martin-Rendon ve Watt, 2003:14).

Asimetrik bölünmede, hem intraselüler hem de ekstraselüler etkenler birlikte çok sıkı kontrol edilmesiyle sağlanır. Farklı nişlerdeki hücrelerin kaderleri de farklı olmaktadır. Mikroçevre kök hücrelerin sayısını, hücre dışı matriks bileşenleri, komşu hücreler ve ekspres edilen proteinlerle kontrol eder. Örneğin Drosophila'da overlerde KH'in bölünme eksenini niş tarafından belirlenir; mitoz mekiği nişe dik açıyla şekillenir. Bu durum nişe yakın taraftaki hücrelerin, kök hücre özelliğini korurken uzaktakilerin farklanmasına neden olur. Hücredeki asimetri bazı protein gruplarının, organellerin ve RNA'nın yavru hücrelerden sadece birine

aktarılmasıyla başarıya ulaşır. DNA'nın asimetrik dağıldığını bildiren çalışmalarda mevcuttur. Bölünmenin sonunda esas DNA, yavru hücrelerden birisine geçerken, prekürsör hücreye dönüşecek olanda ise yeni DNA sentezi gerçekleşir. Bu mekanizma KH'i yeni sentezlenen DNA'da oluşacak mutasyonlardan korunmakta ve sahip olduğu genomu bozulmadan koruyabilmektedir. Özellikle doku işlevlerinin harabiyet durumlarında bu mekanizmayla kök hücrelerin öncü hücrelere dönüşerek kısa zamanda onarımı garanti altına alır (Can, 2014:110). Hücrelerin bölünme kapasiteleri kromozomların uç kısmında bulunan, telomerdenilen DNA zincirleriyle belirlenir. Telomer ne kadar uzun olursa hücreler o kadar çok sayıda bölünme geçirir. Bunu sağlayacak olanda telomeraz enziminin aktivitesidir. KH'de bu enzimin aktivitesi çok fazladır, bu sebeple çok sayıda bölünebilirler (Matur ve Solmaz, 2011:18).

Yetişkin dokularının bakımı ve onarımındaki döngü genellikle kendi kendini yenileme yeteneğine sahip olan yetişkin kök hücreler olarak adlandırılan küçük bir hücre popülasyonu tarafından sağlanır. Bu hücreler bir taraftan sayılarını korurken diğer taraftan eksilmiş hücrelere farklılaşırlar (Fuchs ve Chen, 2013:9). Kendini yenileme kapasitesi, yetişkin kök hücrelerinin belirleyici özelliği olarak kabul edilmiştir. Homeostazı elde etmek için kök hücre çoğalması ve farklılaşması mükemmel bir şekilde dengelenmelidir, bölünme sonrasında ortalama bir tane yavru hücre kök hücre bölmesinde kalır, diğeri ise doğrudan ya da sınırlı bir dizi bölünme ile ayrılır. Bu kader asimetrisi, her bir kök hücre bölünmesinin değişmez sonucu olarak elde edilebilir ("değişmez asimetri"). Alternatif olarak, kader asimetrisi popülasyon seviyesinde ("popülasyon asimetrisi" olarak adlandırılır) düzenlenebilir, böylece her bir kök hücre bölünmesini izleyen hücre kaderi tahmin edilemez veya "stokastik" olabilir ve sadece bazı tanımlanmış olasılıklar belirtilir (**Şekil 1A**) (Klein ve Simons, 2011:8).

Son yıllarda in vivo canlı görüntüleme platformlarını kullanan öncü çalışmalar, sürekli-zamana ait soy verilerine erişim sağlamaya başlamışken, tek hücreli derin dizilemeye dayalı yöntemler, insan dokularında bile bireysel filogenileri çözümleme potansiyeli sunmaktadır (Ritsma ve diğ., 2013). Bu soy izleme yaklaşımlarını statik marker tabanlı analizlerle birleştirerek, zamanla klonal evrimin anlık görüntüleri, kök ve projenitör hücrelerin doku bakımına nasıl katkıda bulunduğunu ortaya çıkarmak için popülasyon seviyesi ölçümleriyle entegre edilebilir (Treutlein ve diğ., 2014). Gelişim ve doku bakımında projenitör hücre kaderi stratejilerini çözebilen istatistiksel ve matematiksel yöntemler geliştirmek için yoğun çabalar harcanmaktadır (Amoyel ve diğ., 2014). İnsan ve model organizmalarda epidermis, özofagus, bağırsak ve germ hattı dahil olmak üzere yetişkin dokuları aktif olarak sürekli döngü içerisinde dirler. Bu çalışmalar, kök hücrelerin asimetrik kendini yenilemeyle sürekli ve stokastik olarak kaybolan komşularının yerine geçerek popülasyonu sağladığını göstermektedir. Bu kendini yenileme özelliği "nötr sapma" dinamiğiyle, sürekli farklılaşan ve stokastik klon kayıplarında diğer tüm kök hücrelerin genişlemesiyle dengelenir ve böylece tüm kök hücre popülasyonunun sabit kalmasıyla sonuçlanır (Simons ve Clevers, 2011:11).

Kök hücrelerin kimliğini göz önüne alırsak iki anahtar varsayım genellikle sunulur. İlk olarak, kök hücreleri hücre projenlerinden ayıran daha fazla farklılaşmış moleküler belirteçlerin tanımlandığı varsayılmaktadır. İkincisi doku dönüşümü sırasında kök hücrelerin ve bunların projenitör hücre projenisinin bir farklılaşma hiyerarşisi ile geri dönüşümsüz olarak hareket ettiği düşünülmektedir. Ancak daha saf soy izleme yaklaşımlarının ortaya çıkışıyla, bu varsayımların her ikisi de sorgulanmıştır. Artan kanıtlar, kaderi belirleyen temel ekspresyon düzeylerinin sabit olmadığını, ancak zamanla sapan veya dalgalanan transkripsiyonel aktivitedeki cevaplar ve lokalmikroçevreninekstrinsik faktörlerden etkilendiğini göstermektedir (**Şekil 1B**) (Imayoshi ve diğ., 2013).

Bu bulgularla birlikte, yetişkin kök hücre popülasyonlarının eşdeğer hücrelerin fonksiyonlarında içeren farklılıklarının olduğu geleneksel görüşünde kuşku vardır. Bunun

yerine, toplanan kanıtlar gösteriyor ki, bazı dokularda, kök hücrelerin belirli kaderlere yönelik geçici olarak önyargılı hale geldikleri bu nedenle farklılaşmış veya bölünmemiş halleri arasında geri dönüşümlü olarak geçebileceğini, ancak nihai kararın hücresel dışsal faktörler tarafından lokal olarak veya rastlantısal olarak yönetildiğini ileri sürmektedir (Chalancon ve diğ., 2012). Bu şekilde transkripsiyonel olarak heterojen bir hücre popülasyonu, uzun süreli olarak tek bir eş merkezli kök hücre havuzu olarak işlev görebilir (**Şekil 1C**).

Memelilerde Spermatogenez

Memelilerde spermatogenezis testisin seminifer tübüllerinde gerçekleşir. Testislerde ki germ kök hücre (GKH) hatları olarak adlandırılan testiserişkin kök hücreleri diğer erişkin doku döngüleriyle ortak olarak erişkin hayatı boyunca kendini yenileme ve dokuda oluşan hasar sonrası hızlı rejenerasyon yeteneğine sahiptirler. Germ hücreleri gelişiminin tüm aşamalarında seminifer tübülün bazal ve adluminal bölümlerini ayıran sıkı bir bağlantı ağını destekleyen büyük somatik Sertoli hücreleri tarafından beslenirler. Spermatogonialar (GKH'ler içeren mitotikgerm hücreleri) seminifer tübülün bazal membranı ile yakın ilişki içinde bulunur ve bazal germ hücre bölmesini oluştururlar (**Şekil 4A**). GKH'si neredeyse tamamen nükleer malzemedir. Bu hücreler, mitoz olarak bilinen hücre çoğaltma işleminde çoğalarak işlemlerine başlarlar. Mitozla oluşan ilk üründen yeni hücrelerin yarısı gelecekteki sperm hücrelerine dönüşür ve diğer yarısı da kök hücreler olarak kalır ve böylece ek bir germ hücre kaynağı sabit kalır. Mayoz başladığında spermatogonialar bazal membrandan ayrılırlar ve sıkı bağlantılardan geçerler. I. Mayozun başında diploid (2n) kromozomlu iken I. mayozun sonunda haploid (n) kromozom sayısı olur. Haploid kromozoma sahipken diploid miktarda DNA'ya sahiptir. Daha sonra sekonder spermatositin II. mayozu geçirmesi ile de spermatit adı verilen hücreler oluşur. II. mayozda kromozom sayısı değişmez ancak DNA sayısı yarıya iner. Daha sonra spermiyogenez başlar ve spermatidler sperme dönüşürler (de Rooij ve Russell, 2000:22).

Spermatogonia bazal membrandan lümeneye doğru göç ederken bir farklılaşma hiyerarşisi yoluyla ilerler (**Şekil 4B**). Seminifer tübüllerin farklılaşmamış bölmesinde, spermatogonialar tek başına izole edilmiş hücreler (A_{single} veya A_s olarak adlandırılan) veya sinsityal zincirleri olarak iki (A_{pair} veya A_{pr}), dört ($A_{aligned-4}$ veya A_{al-4}), sekiz (A_{al-8}), 16 (A_{al-16}) hücre olarak bulunabilirler (de Rooij ve Russell, 2000:22). Farklılaşmamış spermatogonia, glial cell - derived neurotrophic factor family receptor $\alpha 1$ (GFR $\alpha 1$) ve transcription factor neurogenin 3 (Ngn3)'ün heterojen ve tamamlayıcı ekspresyonu ile karakterize edilir, A_s ve daha küçük sinsityal zincirler GFR $\alpha 1$ ekspresyonuna yönelmiştir. Ngn3'ün yukarı regülasyonunu takiben spermatogonia periyodik seminifer döngü ile uyumlu olarak farklılaşmış Kit + bölmesine transfer edilir. Farklanmamış A_s spermatogonialar Kit negatif kompartmanda bulunurlar. Seminifer tübüllerde klonal indüksiyondan 14 gün sonra GFR $\alpha 1$ ifadesinin arttığı gösterilmiştir. Bir A_{al-4} sinsityal zincirinin parçalanması iki A_{pr} zinciriyle sonuçlanır (Hara ve diğ., 2014). GFR $\alpha 1$ 'in down regülasyonu ile kök hücrelerin farklılaşma şansı kaybolur, komşu GFR $\alpha 1$ + sinsitya hücrelerinin parçalanması yoluyla kök hücre kendini mükemmel bir şekilde eşleme fırsatı elde eder. Kök hücrelerin kendini yenileme ve farklılaşma sürecini kaybetmesiyle kök hücre-kaynaklı klonlar, seminifer tübül boyunca komşuların genişlemesi ile “nötr sapma” şeklindeki “yarı” tek boyutlu izleme modeli ile telafi edilebildikleri bildirilmiştir (Nakagawa ve diğ., 2010).

Bu konuya ilişkin ilk çalışmalarda, sabit örneklerin ayrıntılı analizleri ile varsayılan kök hücre aktivitesinin spermatogonia popülasyonu ile sınırlı olduğuydu, oysaki birbirine bağlı A_{pr} ve A_{al} sinsityasının, geri dönüşümsüz farklılaşmaya bağlı olduğu şeklinde “ A_s modeli” (Huckins, 1971) bilinen bir hipotezdi. Bu model ile uyumlu olarak, transplantasyon sonrası koloni oluşumu ve rejenerasyon analizleri kök hücre aktivitesinin büyük çoğunluğunun farklılaşmamış (Kit-negatif) spermatogonia popülasyonu ile sınırlı olduğunu doğrulamıştır

(Shinohara ve diğ., 2000). Daha yakın zamanlarda, tanımlanan genetik faktörler gösteriyor ki, As hücrelerinin potansiyelini artıran veya kısıtlayan markerları içeren transkripsiyonel represör ID4, polycomb kompleks protein Bmi1 ve Pax7' de dahil olmak üzere bir çok yeni marker tanımlanmıştır (Aloisio ve diğ., 2014; Komai ve diğ., 2014). Bu çalışmalar A_s hücrelerinin en azından bir kısmının uzun vadeli kendini yenileme potansiyelini koruduğunu ve A_s model paradigmasına daha fazla destek sağladığını teyit etmektedir.

2. SONUÇLAR

İnsanoğlunun var oluşundan günümüze kadar gelen hastalıkları yenme ve yaşlanmayı önleme çabaları şüana kadar tıbbın çekici gücü olmuştur. Sağlık ve biyoteknoloji alanında yeni bir çağın başlangıcındayız ve geçen on yıllarda hayal bile edilemeyen çok fazla tıbbi uygulama günümüz gelişmelerinde hayata geçmiş bir kısımda geçmek üzeredir. Bu uygulamalardan bugün yürürlükte olan ve yakın gelecekte etkisini daha çok gösterecek en dikkat çekici gelişmeler hücre ve hücreyel uygulamalar alanında olmaktadır. Araştırmaların sayısındaki ve neticesindeki olumlu gelişmeler tedavide kullanılabilir insan hücre çeşit ve kaynaklarına her gün bir yenisini eklemekte ve gittikçe artan talepler bu hücre ve dokulara olan ihtiyacı göstermektedir.

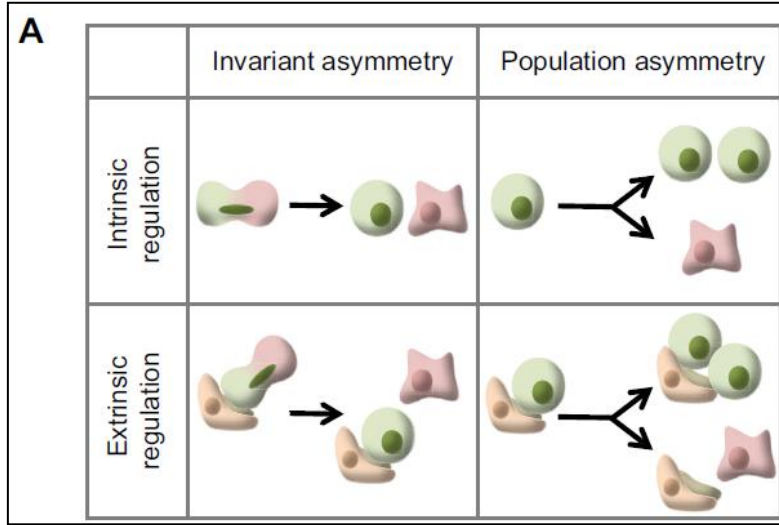
KAYNAKLAR

- Aloisio, G.M, Nakada, Y., Saatcioglu, H.D., Peña, C.G., Baker, M.D., Tarnawa ED, Mukherjee, J., Manjunath, H., Bugde, A., Sengupta, A.L., et al., 2014, PAX7 expression defines germ line stem cells in the adult testis, *J Clin. Invest.*, 124, 3929-3944.
- Amoyel, M., Simons, B.D., and Bach, E.A., 2014, Neutral competition of stem cells is skewed by proliferative changes downstream of Hh and Hpo, *EMBO J*, 33, 2295-2313.
- Can, A., 2014, Kök Hücre: biyolojisi, türleri ve tedavide kullanımları, Akademisyen Tıp Kitabevleri, Ankara.
- Chalancon, G., Ravarani, C.N.J., Balaji, S., Martinez-Arias, A., Aravind, L., Jothi, R. and Babu, M.M., 2012, Inter play between gene expression noise and egulatory network architecture, *TrendsGenet.*, 28, 221-232.
- de Rooij, D.G. and Russell, L.D., 2000, All you wanted to know about spermatogonia but were afraid to ask. *J. Androl.*, 21, 776-798.
- Fuchs, E. and Chen, T., 2013, A matter of life anddeath: self-renewal in stem cells. *EMBO Rep.*, 14, 39-48.
- Hara, K., Nakagawa, T., Enomoto, H., Suzuki, M., Yamamoto, M., Simons, B. D. and Yoshida, S., 2014, Mouse spermatogenic stem cells continually interconvert between equipotent singly isolated and syncytial states. *Cell Stem Cell*, 14, 658-672.
- Huckins, C., 1971 The spermatogonial stem cell population in adult rats, I. Their morphology, proliferation and maturation. *Anat. Rec.*, 169, 533-557.
- Imayoshi, I., Isomura, A., Harima, Y., Kawaguchi, K., Kori, H., Miyachi, H., Fujiwara, T., Ishidate, F., and Kageyama, R., 2013, Oscillatory control of factors determining multipotency and fate in mouse neural progenitors. *Science*, 342, 1203-1208.

- Klein, A.M., and Simons, B.D., 2011, Universal patterns of stem cell fate in cycling adult tissues. *Development*, 138, 3103-3111.
- Komai, Y., Tanaka, T., Tokuyama, Y., Yanai, H., Ohe, S., Omachi, T., Atsumi, N., Yoshida, N., Kumano, K., Hisha, H., et al., 2014, Bmi1 expression in long-term germ stem cells. *Sci. Rep.*, 4, 6175.
- Krieger, T., and Simons, B.D., 2015, Dynamic stem cell heterogeneity, *Development*, 142, 1396-1406.
- Martin-Rendon, E., Watt, S.M., 2003, Stem cell plasticity. *Br J Haematol.*, 122, 877-91.
- Matur, İ., Solmaz, S., 2011, Kök Hücre Üretiminde Güncel Yaklaşımlar. *Arşiv*, 168-186.
- Nakagawa, T., Sharma, M., Nabeshima, Y., Braun, R.E., and Yoshida, S., 2010, Functional hierarchy and reversibility with in the murine spermatogenic stem cell compartment, *Science*, 328, 62-67.
- Ritsma, L., Steller, E.J.A., Ellenbroek, S.I.J., Kranenburg, O., Borel Rinkes, I.H.M., and vanRheenen, J., 2013, Surgical implantation of an abdominal imaging window for intravital microscopy. *Nat. Protoc.*, 8, 583-594.
- Shinohara, T., Orwig, K.E., Avarbock, M.R., and Brinster, R.L., 2000, Spermatogonial stem cell enrichment by multi parameter selection of mouse testis cells, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 97, 8346-8351.
- Simons, B.D., and Clevers, H., 2011. Strategies for homeostatic stem cell self renewal in adult tissues. *Cell*, 145:851-862.
- Treutlein, B., Brownfield, D.G., Wu, A.R., Neff, N.F., Mantalas, G.L., Espinoza, F.H., Desai, T.J., Krasnow, M.A., and Quake, S.R., 2014, Reconstructing lineage hierarchies of the distal lung epithelium using single-cell RNA-seq, *Nature*, 509, 371-375.
- TUBA, 2004, Kök hücre araştırmalarında güncel kavramlar, Türkiye Bilimler Akademisi Raporları, Ankara, 7.
- Ullah, I., Subbarao, R.B., Rho, G.J., 2015, Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective, *Biosci Rep.*, 35(2). pii: e00191. doi:10.1042/BSR20150025.
- Weissman, I.L., 2000, Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution, *Cell*, 100, 157-168.

ŞEKİLLER:

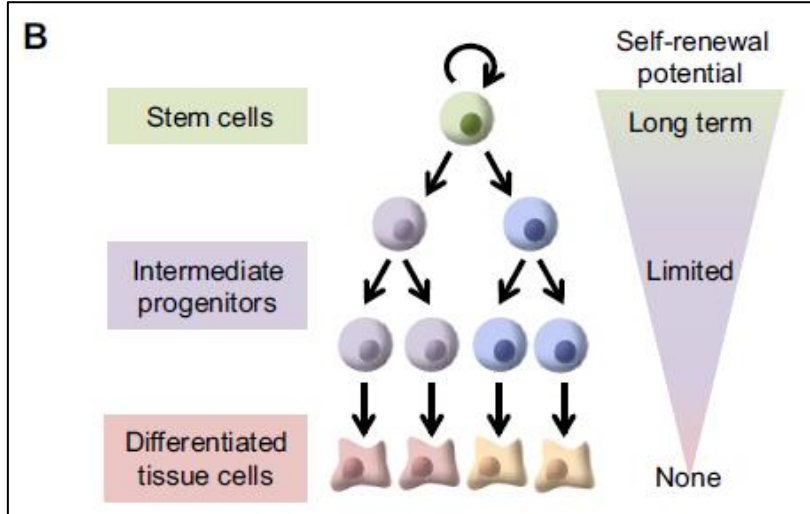
Şekil 1A. Proliferatif hiyerarşi ve kök hücrelerin kendini yenileme modelleri



Şekil 1A: Doku homeostazı sırasında, yetişkin kök hücre kendini yenileme paternleri aşağıdakilere bağlı olarak dört jenerik sınıfa ayrılabilir: kök hücre kaderinin içsel faktörlerle düzenlenmiş olup olmadığı (hücre-otonom olarak) veya niş / mikroçevre ile ilişkili dışsal sinyallere dayanıp dayanmadığı; ve kader asimetrisinin her bir kök hücre bölünmesinde mi yoksa sadece popülasyon düzeyinde mi gerçekleştiğinin belirlenmesi.

Kaynak: Simons, B.D., and Clevers, H., 2011. Strategies for homeostatic stem cell self renewal in adult tissues. *Cell*, 145:851-862.

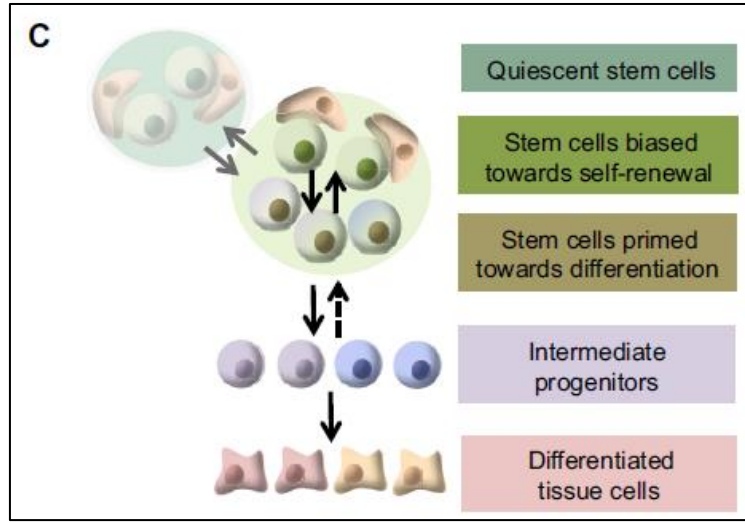
Şekil 1B. Proliferatif hiyerarşi ve kök hücrelerin kendini yenileme modelleri.



Şekil 1B: Geleneksel olarak, yetişkin kök hücre popülasyonlarının, proliferatif hiyerarşilerin tepesindeki hücrelerin bir veya daha fazla tipte transit-çoğalan hücre projesine yol açtığı ama sınırlı çoğalma potansiyellerinin olduğu düşünülmektedir.

Kaynak: Simons, B.D., and Clevers, H., 2011. Strategies for homeostatic stem cell self renewal in adult tissues. *Cell*, 145:851-862.

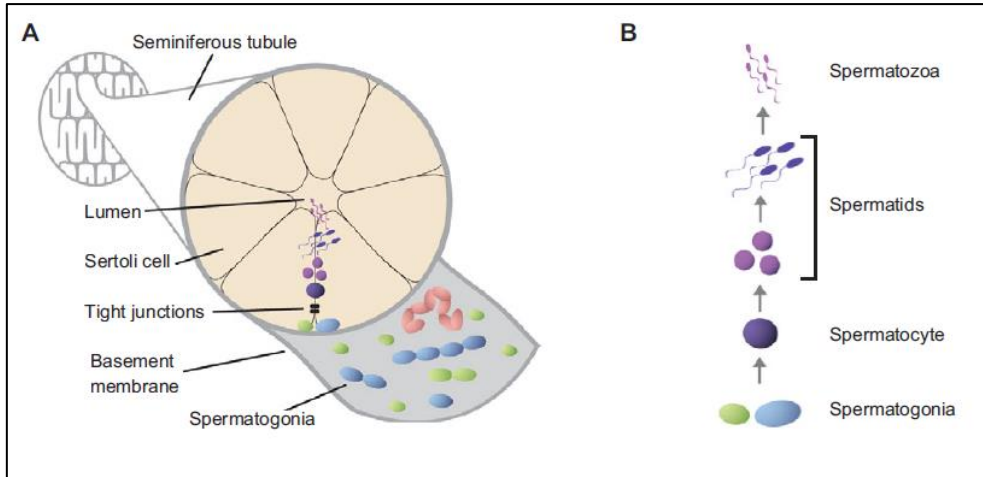
Şekil 1C. Proliferatif hiyerarşi ve kök hücrelerin kendini yenileme modelleri.



Şekil 1C: Son çalışmalar, uzun süreli kendini yenileme potansiyeli, kader önyargısı ve proliferatif aktivitenin niş konumu ve / veya transkripsiyonel aktivitede dinamik değişiklikler tarafından yönetilebileceği daha esnek bir organizasyon önermektedir. Bu şemada, kök hücreler değişken hayatta kalma ve kader durumu potansiyeli arasında tersinir şekilde transfer edilebilen hücre havuzunda "dinamik heterojenite" formlarını oluştururlar. Ek olarak, progejintörler kendilerini normalde farklılaşmaya adanmış olsa da niş faktörlerine maruz kalmasıyla kriz veya yaralanmada uzun vadeli kendini yenileme potansiyelini yeniden kazanabilirler.

Kaynak: Simons, B.D., and Clevers, H., 2011. Strategies for homeostatic stem cell self renewal in adult tissues. *Cell*, 145:851-862.

Şekil 4. Memeli spermatogenezinde kök hücre dinamiği.



Kaynak: Krieger, T., and Simons, B.D., 2015, Dynamic stem cell heterogeneity, *Development*, 142, 1396-1406.