

## DOKU KÜLTÜRÜNDE HÜCRELER ARASI İLİŞKİ . I

— I —

Yazanlar :

Doğan ANIL

Ertan ÜÇER

Çekmece Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi

Günlük yaşantımızda nasıl bazen toplum, bazen birey önem kazanırsa, biyologlar da inceleme konularına göre hücreyi veya bir metazoon'u tüm olarak dikkate alırlar. Biyologların zaman zaman bir hücreye, yerine göre çok hücreli birliğe önem vermeleri canlılık olayının her yönüyle ışığa kavuşmasını sağlayamamıştır. Ne var ki, hücrenin birey olarak yaşantısını, bütün içindeki yaşantısı ile birlikte aynı zamanda inceleyebilmek pek kolay iş değildir.

Metazoon hücreleri salgı, duyum, kasılma gibi fonksiyonların gerçekleşmesi amacı ile özellikler kazanmıştır. Bu yüzden her grup özel hücre varlığının devamı için diğerine ihtiyaç duyar. Bir protozoon ise bu işleri kendi başına yapabilir.

Metazoon hücrelerinin, komşularının, daha fazlası bütünün kişiliğine bağlı olarak fonksiyonlarına yön vermeğe alışmış olmaları, onların bütünden ayrılıp birer birer incelenmelerini güçleştirir. Bu güçlükler titizlikle bir seri şartları yerine getirmekle ortadan kaldırılabılır, örneğin, araştırmacılar doku parçalarını Krebs-Ringer ortamında bir saat kadar yaşatarak hücrelerin metabolik ve enzimatik fonksiyonları hakkında bilgi edinebilirler. Ancak bu kısa süre, hücrelerin karşılıklı ilişkilerini, ortamın, hormon ve vitaminlerin büyüme üzerindeki etkilerini anlayabilmemiz için yeterli olamaz. Hücrelerin yapay ortamda uzun zaman yaşatılarak hayatsal fonksiyonların incelenmesi doku kültürü tekniğinin uygulanması ile mümkün olur.

Yirminci yüzyılın ilk yarısında gelişen doku kültürü tekniği iki doğal prensibinin uygulanması ile gerçekleşmiştir. Bu prensipler, bireyin kişiliğinin bütün içerisinde korunması ve determinizmdir.

Genel anlamda doku kültürü metazoon hücrelerinin bütünden ayrılıp yapay ortamda yaşatılması tekniğidir. Hücrelerin içinde bulunduğu ortamın önemini ilk gösteren Claude BERNARD'dır. «Milieu intérieur» deyiimiyle *C. Bernard* hücrelerin çevresindeki sıvının doku metabolizması ürünleri olmaktan çok, dokuya tesir eden ortam olduğunu belirtmiştir. Fakat bu konuda ilk çalışma Von RECKLINGHOUSEN tarafından yapılarak amfibi kan hücreleri otuzbeş gün kadar canlı tutulmuştur. İlk organize doku kültürünü ise 1885 de Wilhelm ROUX yapmağı başarmış, gelişmekte olan piliç embriyosundan «Neural Palte»i ılık tuz çözeltisine transfer ederek neural tüpün kapanmasını göstermiştir. Sonraları LJUNEGREN, HABERLANDT, LOEB, JOLLY, BEEBE ve diğer başka araştırmacılar ilgi çekici kültür çalışmaları yapmışlarsa da, bugünkü anlamda doku kültürünün temeli 1907 de Amerikalı biyolog HARRISON tarafından atılmıştır.

HARRISON asılı damla metoduyla kurbağa yavrusu omur iliğini kısa bir süre, sonra da sinir hücrelerini bir miktar lenf içinde büyütmeğı başarmış ve HARRISON'un çalışmaları BURROWS tarafından sıcak kanlılara da uygulanmıştır. BURROW'un hücreleri, ortam olarak kullandığı kan plazması içinde bir kaç günden fazla yaşamıyordu. Bu sıralarda BURROW çalışmalarını güçlü bir araştırmacı ile birleştirdi. BURROW'un yeni çalışma arkadaşı kuvvetli bir teorici olan CARREL di. İki araştırmacı embriyo ekstraktını plazmaya ilâve ederek o zaman için en iyi ortamı temin ettiler. CARREL kendi adını taşıyan şişelerde piliç embriyosundan alınan hücreleri çok uzun zaman yaşatmayı başardı. Artık biyoloji araştırma metodlarına yeni ve son derece ilgi çekici bir yol daha kesin olarak eklenmiş oluyordu. Doku kültürü bundan sonra sür'atle gelişti, yeni metodu uygulayan araştırmacıların sayısı çığ gibi büyüdü. LEWIS, MAXIMOV, LEVI, CHIMPY, STRANGWAYS ve diğerlerinin gayretleri epitel, sinir, kas, kemik, kemik iliğı hücrelerinin uzun süre yaşamasını sağladı. Organ parçalarının kültürü yapıldı.

EARLE ve arkadaşlarının DULBECCO'nun virüs kültürlerinde kullandığı bir metodu, tripsinasyonu doku kültüründe uygulamaya başlaması ile yeni bir adım daha atılmış oldu. Böylece şu işler kolaylıkla yapılabilir hale geldi : Hücre Süspansiyonları ve Klon Kültürü.

Nihayet PARKER, EARLE, WHITE, WAYMOUTH yapay ortam-

ları uzun dikkatli çalışmalarla geliştirerek doku kültürünü —belki biraz iddialı olacak— sanayi haline getirdiler. Bugün ileri ülkelerde kültür ortamı hazırlayan firmalar her sene binlerce lira kazanmaktadır. Doku kültürü dernekleri, yayınları sadece bu metodu kapsayan dergiler faaliyet halindedir.

Yapay ortamların bu kadar gelişmesine rağmen, bu günkü bilgimize göre bütünden ayrılmış bir hücre için tam olarak kullanışlı yapay ortam şimdiye kadar sağlanamamıştır. Hücrelerin içinde bulunduğu ortama %5-10 serum katılmasıyla büyüme, çoğalma olaylarında büyük değişiklikler olmaktadır. Bunun içindir ki yapay kimyasal ortamlara daima ve her tip hücre için uygun kan serumu gibi doğal unsurları katmak gerekir.

Hücrelerin yetiştiği ortamın önemini özellikle, hücre transformasyonundaki rolünü, ileride doku kültürünü tutan ve tutmayan görüşleri tartışırken tekrar ele alacağız.

Doku kültürü konusuna girenken kısaca sözünü ettiğimiz gibi hücrelerin bütünden ayrılıp kendi kişilikleri yönetiminde fonksiyonlarını yapabilmeleri hücre kültürü tekniğinin en dikkate değer problemidir. Biz bir hücreyi yeni ortama aldığımızda onu alışmış olduğu denge ve kontrol şartlarından da ayırmış olmaktadır. Her ne kadar hücreyi yeni şartlarda büyümeye alıştırmışsak da, onun, bütündeki prototip'inden uzaklaşmış olacağız. Hücrelerin alıştıkları bu yeni ortamda uzun zaman değişmeden kalacağını düşünmek doğru değildir. Gerçekten de birbirinden habersiz olarak iki araştırmacı, GAY ve EARLE, kendi gözlemlerine göre uzun zaman kültürü yapılan hücrelerde spontan malignan değişiklikler meydana gelebileceğini bildirmişlerdir. Bu değişikliklerin yanısıra dikkate alınması gereken ve özellikle bizi ilgilendiren önemli bir nokta da, bir hücre bütün içerisindeyken nasıl komşu hücrelerle bir ilişki —diyelimki konuşma— durumunda iseler aynı konuşmanın kültür içerisinde de gerçekleştiğidir.

Sınırlandırılmış kontrol edilebilir şartlarda hücreler arası konuşma veyahut başka deyişle hücreler arası ilişkilerin kültürde araştırılması ABERCROMBIE, HEAYSAN, AMBROSE tarafından fibroblast, epitel ve tumor hücrelerinde başarılmıştır.

Hücreler arası ilişki söz konusu olduğunda, ilk önce bilgi sahibi olmamız gereken morfolojik yapı hücre membranıdır. Hücre membranının fosfolipid ve protein kompleksi bir yapısı olup ilk ödevi hücrenin çevresi ile kendi arasındaki osmotik basıncı düzenlemektir; demek ki hücre membranı, iyon ve metabolitlerin giriş çıkışından sorumludur. Sinir hücre membranlarının ek görevi de vardır : Impulsların taşınma işi.

Membranın bizim bakımımızdan ilgi çeken diğer görevi büyüme kontrolündeki rolüdür. Bilindiği gibi hücre membranının bir sıra özelliklerini kaybetmesi anormal büyümeye ve bazı hallerde de malignan formasyonların görünmesine sebep olur.

Hücre membranlarının ortama dönük olan yüzeyinin, hücreler arası ilişkiyi gözden geçirirken üzerindeki ilk duracağımız sıra olması gerekmektedir; Özellikle hücre yüzeyinin birim bölgesinin elektrik yükü tumor hücreleri için karakteristik değişiklikler gösterir.

Hücre yüzeyini ilgilendiren bilgilerin toplanmasında en fazla uygulanan metodlar, immunolojik ve elektroforetik metodları, yani fiziko-kimyasal metodlardır.