



Balıkesir Medical Journal
 e-ISSN: 2564-6664
 B Med J 2024;8(1):35-56
 DOI: 10.33716/bmedj.1444256



Yetişkin Memeli Beyninde Nörogenez ve Koku Duyusu ile İlişkisi

Neurogenesis in the Adult Mammalian Brain and Its Relationship to the Sense of Smell

Oğuzhan EKİCİ^{1*} Gönül ŞİMŞEK¹

¹İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Geliş Tarihi / Received: 28.02.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 05.04.2024

Özet

Amaç: Bu derlemenin amacı; beyindeki nörogenez merkezleri, bu merkezlerin mikro mimarisi, nörogenezi etkileyen faktörleri, nöroblastların göç etmeleri, farklılaşmaları ve olgun nöron oluşturma mekanizmaları hakkında bilgiler sunmaktır. İnsan ve diğer memeliler arasındaki farklılıklara değinilerek nörogenez ve koku duyusu arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, yetişkin memeli beyinde nörogenez ve koku duyusu hakkında literatür taraması yapılarak derlenmiştir.

Bulgular: Nörogenez, kök hücrelerin bölünüp farklılaşarak yeni nöron üretmesidir. Yetişkin memeli beyinde nörogenezin varlığı gösterilmiştir. Beyinde, Subventriküler zon (SVZ) ve Subgranüler zon (SGZ) iki ana nöral kök hücre topluluğu olarak bilinmektedir. Bu bölgelerdeki nöral kök hücreler bölünüp farklılaşarak nöroblastları meydana getirmektedir. Nöroblastlar göç ederek hedef bölgelerinde olgun nöron haline almaktadırlar. SVZ’de üretilen nöroblastlar olfaktör bulbusta, SGZ’de üretilenler ise hipokampusun granüler katmanında olgun nöron olarak işlev görmektedir. Koku duyusu, burunda olfaktör epitelde başlamaktadır. Olfaktör epitelde koku molekülleri, kendilerine özgü reseptörlerine bağlanarak, olfaktör duyu nöronlarında sinirsel uyarıyı başlatmaktadır. Sinirsel uyarı beyinde önce olfaktör bulbusta işlenmekte daha sonra koku merkezlerine iletilmektedir. Koku bilgisinin iletiği yapılar arasında; piriform korteks, ön koku alma çekirdeği, koku alma tüberkülü, amigdala, hipotalamus, orbitofrontal korteks, entorinal korteks ve hipokampus bulunmaktadır.

Sonuç: Yetişkin memeli beyinde nörogenez ile meydana gelen yeni nöronlar, koku duyusu alanları ile doğrudan veya dolaylı olarak bağlantı kurmaktadır. Yeni nöronlar olfaktör bulbusta ara nöron haline alarak doğrudan koku duyusuyla ilişki kurarken, hipokampustaki yeni nöronlar koku hafızası oluşumunda dolaylı olarak katkı sağlamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Nörogenez; Koku Alma Sistemi; Beyin, Kök Hücre

Abstract

Objectives: The aim of this review is to provide information about neurogenesis centers in the brain, microarchitecture of these centers, factors affecting neurogenesis, migration and differentiation of neuroblasts and mechanisms of mature neuron formation. It is aimed to examine the relationship between neurogenesis and the sense of smell by mentioning the differences between humans and other mammals.

Material and Methods: This study was compiled by reviewing the literature on neurogenesis and the sense of smell in the adult mammalian brain.

Results: Neurogenesis is the production of new neurons by stem cells dividing and differentiating. The existence of neurogenesis has been demonstrated in the adult mammalian brain. In the brain, Subventricular zone (SVZ) and Subgranular zone (SGZ) are known as two main neural stem cell populations. Neural stem cells in these regions divide and differentiate to form neuroblasts. Neuroblasts migrate and become mature neurons in their target areas. Neuroblasts produced in the SVZ function as mature neurons in the olfactory bulb, and those produced in the SGZ function as mature neurons in the granular layer of the hippocampus. The sense of smell begins in the olfactory epithelium in the nose. In the olfactory epithelium, odor molecules bind to their specific receptors and initiate neural stimulation in olfactory sensory neurons. The neural stimulus is first processed in the olfactory bulb in the brain and then transmitted to the olfactory centers. Among the structures through which odor information is transmitted, pyriform cortex, anterior olfactory nucleus, olfactory tubercle, amygdala, hypothalamus, orbitofrontal cortex, entorhinal cortex and hippocampus.

Conclusion: New neurons formed through neurogenesis in the adult mammalian brain establish direct or indirect connections with olfactory areas. While new neurons become interneurons in the olfactory bulb and directly establish a relationship with the sense of smell, new neurons in the hippocampus indirectly contribute to the formation of olfactory memory.

Key Words: Neurogenesis; Olfactory System; Brain; Stem Cell

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Oğuzhan EKİCİ, İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye **E-mail:** oguzhan.ekici@iuc.edu.tr



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

GİRİŞ

Canlılar, yaşamsal faaliyetlerini dengeli bir şekilde sürdürebilmek için iç ve dış ortamdaki bilgi almak zorundadır. Beyin; iç ve dış çevreden alınan bilgilerin toplandığı, işlendiği ve yanıtların oluşturulduğu sinir sistemi parçasıdır. Beyin ve diğer sinir sistemi bölümlerinin fonksiyonel birimi nöronlardır. Nöronlar ile bilgi taşınmakta, depo edilmekte, bağlantı kurulmakta ve uyarı oluşturulmaktadır. Bu sebeple nöron yaşamı, beyin sağlığı için önem arz etmektedir. Nörogenез, kök hücrelerden yeni nöronların üretilmesine verilen isimdir. Doğumdan önce, yüksek nörogenез faaliyetleriyle beyin ve sinir sistemi yapıları oluşturulmaktadır. Üretilen nöronlar çok sayıda sinaps yaparak bağlantı kurmaktadır. Doğumdan sonra, yaşamın ilk yıllarında nöronlar yüksek bağlantı sayısına ulaşmaktadır ancak yetişkinliğe kadar kullanılmayan bağlantılar budanmaktadır (Sakai, 2020).

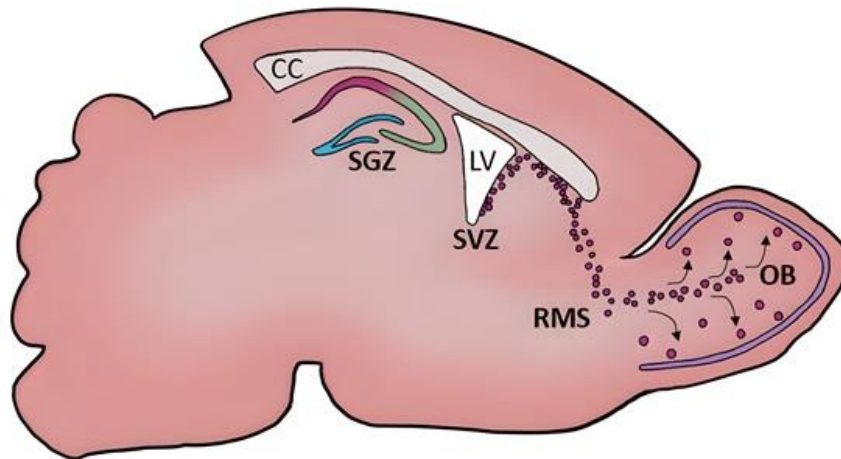
Uzun yıllar yetişkin memeli beyinde yeni nöron üretiminin yapılamadığı düşünülmüştür. Ancak son 60 yılda yapılan çalışmalar yetişkin beyinde de yeni nöron üretiminin gerçekleştiğini göstermiştir. Lateral ventrikül duvarında bulunan Subventriküler zon (SVZ) ve hipokampusta yer alan Subgranüler zon (SGZ) yetişkin beyinde nörogenезin devam ettiği yerlerdir (Lim ve Alvarez-Buylla, 2016). Nöral kök hücre (NKH)'ler, bu bölgelerde bulunan multipotent kök hücrelerdir. Dış ve iç uyaranlara bağlı olarak NKH'ler bölünmeye başlayarak yeni nöronları oluşturabilmektedir. SVZ ve SGZ'de oluşturulan olgunlaşmamış nöronlar (nöroblastlar), hedef bölgeye göç ederek olgun nöron haline gelmekte ve fonksiyonel olarak görev yapmaya başlayabilmektedir. SVZ'de üretilen nöroblastlar, rostral göç yolu (RGY) olarak adlandırılan bölgeyi takip ederek olfaktör bulbus (OB)'a ulaşmaktadır. Burada olgun nöron halini almakta ve inhibitör ara nöron olarak işlev görmektedir. SGZ'deki nöroblastlar daha kısa bir yol izleyerek hipokampusun granüler katmanında olgun nöron halini almaktadır (Kaneko ve ark., 2017).

Koku duyusu, burun olfaktör epitelinde koku moleküllerinin reseptörlerine bağlanmasıyla başlamaktadır. Koku bilgisi, olfaktör duysal nöron aracılığı ile kribriform tabakayı delerek beyne giriş yapmaktadır. Olfaktör bulbus; olfaktör duysal nöron ile mitral ve tiftik hücrelerinin sinaps yapması nedeniyle koku bilgisinin beyinde işlendiği ilk yerdir. Koku bilgisinin beyin üst merkezlerine ulaşmadan bu bölgede düzenlenmesi önem arz etmektedir. Mitral ve tiftik hücrelerin aksonları; priform korteks, ön koku alma çekirdeği, koku alma tüberkülü, entorinal korteks ve amigdala gibi bölgelere ulaşmaktadır. Bu bölgelerden hipotalamus, orbitofrontal korteks ve hipokampus gibi diğer beyin bölgelerine koku bilgisi aktarılmaktadır (Price, 2009).

Yetişkin memeli beyindeki SVZ ve SGZ bölgeleri sürekli olarak yeni nöron üretebilmektedir. Beyinde sadece belirli bölgelerde germinal alanların bulunması ve üretilen nöronların az sayıda başarılı olarak hayatta kalabilmesi, nöroblast hedef noktalarının canlı için önemli olabileceğini düşündürmüştür. OB ve hipokampus koku duyusunun işlendiği ve bağlantılı olduğu bölgelerdir. Bu derlemede yetişkin memeli beyindeki nörogenez detaylı olarak incelenecek ve koku duyusu ile bağlantısı tartışılacaktır. Ayrıca nörogenezle koku duyusu arasındaki ilişkide, insan ile diğer memelilerdeki benzer ve farklı yönleri değinilecektir.

Beyinde Nörogenez

Yetişkin vücudunda ömrünü tamamlamış birçok hücrenin yerine yenileri getirilebilmektedir. Sinir hücrelerinin bu özellikte olmadığı düşüncesi uzun yıllar devam etmiş, embriyogenezde meydana gelen nörogenezin doğumdan sonra devam etmediği fikri savunulmuştur. Son yıllarda yapılan birçok çalışma, doğumdan sonraki yıllarda hatta yetişkinlikte yeni sinir hücrelerinin üretilebileceğini göstermiştir (Azadian ve George, 2023). Beyinde nörogenezin devam ettiği başlıca iki bölge mevcuttur: lateral ventrikülün duvarında bulunan en geniş germinal bölge SVZ ve hipokampusun dentat girusunda yer alan SGZ (Şekil 1). Bazı çalışmalar; serebral korteks, priform korteks, amigdala, substansiya nigra, striatum ve hipotalamusta da yeni nöronların olduğunu göstermiştir (Jurkowski ve ark., 2020). Bu bölgelerde görülen nöronların buldukları bölgelerden mi üretildiği yoksa SVZ'de üretilen nöroblastların bu alanlara göç etmesinden mi kaynaklandığı tartışma konusudur.



Şekil 1: Beyinde Nörogenez Bölgeleri. Beyin Sagittal Kesit. SGZ (Subgranular Zon), SVZ (Subventriküler Zon), RMS (Rostral Göç Yolu), OB (Olfaktör Bulbus), LV (Lateral Ventrikül), CC (Corpus Callosum).

SVZ'de üretilen nöroblastlar, astrositlerin zincir halinde meydana getirdiği RGY olarak tanımlanan yol boyunca göç etmektedir. RGY sonunda olfaktör bulbusa ulaşan nöroblastlar burada radyal olarak göç ederek OB katmanlarına ulaşmaktadır. Nöroblastlar OB'de olgunlaşarak granül ve periglomeruler (PG) ara nöronlar halini almaktadır (Breton-Provencher ve Saghatelian, 2012). Bu ara nöronlar inhibitör özellikte olup mitral hücrelerle dendrodendritik sinaps yapmaktadır. Mitral hücrelerin inhibisyonu gereksiz sinyalleri sönmülendirerek asıl uyarana odaklanmayı sağlamaktadır. Koku uyarana odaklanma, koku ayırımının yapılmasında önemlidir. Ara nöronların azlığı veya yokluğu, mitral hücre uyarımını artırarak koku ayırımının bozulmasına neden olmaktadır.

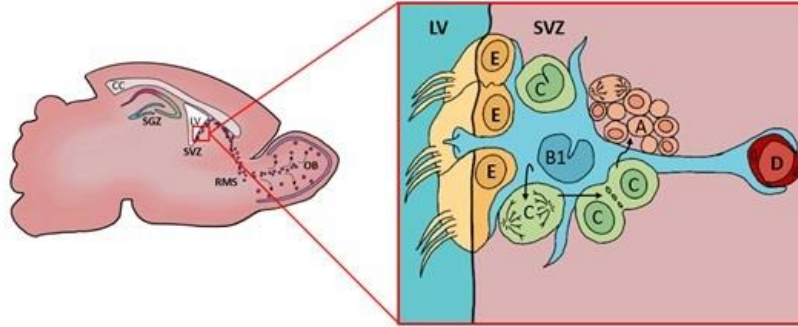
Yetişkin hipokampusunda meydana gelen nöroblastlar, SGZ'den dentat girusun granüler bölgesine göç etmekte ve granüler bölgede olgunlaşan nöronlar hipokampusun nöronal bağlantılarını oluşturmaktadır. Limbik sistemin bir parçası olan hipokampus, birçok beyin bölgesiyle sinaptik bağlantıya sahiptir. Hipokampus, ruh hali ve duygusal davranışların düzenlenmesine yardımcı olmakla birlikte asıl olarak hafıza ve öğrenme gibi bilişsel işlevlerde rol almaktadır (Chen ve ark., 2023). Yeni üretilen nöronlar hipokampusun sinirsel ağına eklenerek, hipokampusun karmaşık işlevlerini yerine getirmesine destek olmaktadır.

SVZ'de Nörogenез

NKH'ler; nöron, astrosit veya oligodendrosit oluşturabilen multipotent kök hücrelerdir. SVZ'de bulunan NKH'ler, B1 tipi hücre olarak da isimlendirilmektedir. Embriyoda radyal glialar hem nöron hem de glia üretebilmektedir. Bu hücrelerin somaları ventriküler alanda bulunmaktadır. Doğumdan sonra radyal gliaların B1 tipi hücrelere dönüştüğü ileri sürülmüştür. B1 tipi hücreler hareketsiz veya aktif durumda olabilmektedir. Yetişkin farenin lateral ventrikül duvarında yaklaşık 7000 B1 tipi hücre bulunduğu bildirilmiştir (Mirzadeh ve ark., 2008). Çeşitli uyarımlar ile aktive olan B1 tipi hücrelerin, kendi kendini yenilemek veya C tipi hücre olarak adlandırılan ara progenitör hücreleri oluşturmak için bölündüğü, C tipi hücrelerinin de bölünmeler gerçekleştirerek A tipi hücre olarak bilinen nöroblastları meydana getirdiği belirtilmektedir (Şekil 2) (Obernier ve Alvarez-Buylla, 2019).

Yetişkin beyinde nörogenезin düzenlenmesini sağlayan faktörler, araştırma konusu olarak ilgi çekici bulunmaktadır. Zira nörogenезi düzenleyen etmenlerin bilinmesi, hem yeni nöron üretimine dair fizyolojik bilgilerimize katkı sağlayacak hem de nörodejeneratif hastalıklar gibi patolojilerde tedavi seçeneklerinin oluşmasına imkan verecektir. B1 tipi hücreler, hangi

durumlarda çoğalmaya başlamaktadır, hangi bölgelerden bilgi almaktadır ve nasıl denetlenmektedir? Bu soruların kesin yanıtları ve mekanizmaları bilinmese de aşağıda bilinen etmenlerden bazıları verilmiştir.



Şekil 2: SVZ'deki Hücre Tipleri. LV (Lateral Ventrikül), SVZ (Subventiküler Zon), E (Ependimal Hücre), B1 (B1 Tip Hücre), C (C Tipi Hücre), A (A Tipi Hücre), D (Damar).

Lateral ventrikül, içerisinde beyin omurilik sıvısı (BOS) bulunan ve diğer ventriküllerle bağlantılı olan bir yapıdır. Lateral ventrikül ependimal hücreleri, bariyer görevi görerek beyin parankimine sıvının geçmesini engellemektedir. B1 tipi hücreler, birbirleri ile sıkı bağlantılı olan ependimal hücrelerin arasından uzanarak BOS'a temas etmektedir (Johansson ve ark., 1999). Ependimal hücreler çok sayıda hareketli silialara sahipken, B1 tipi hücreler merkezi çift mikrotübülden yoksun hareketsiz bir silyuma sahiptir. B1 tipi hücre silyumunun BOS ile teması nörogenezin düzenlenmesinde rol aldığı ileri sürülmektedir. BOS içerisinde bulunan insülin benzeri büyüme faktörü-2, sonik kirpi (sk) proteini, Wnt sinyal yolu, retinoik asit ve kemik morfogenetik proteini gibi maddelerin B1 tipi hücrelerin çoğalmasını etkileyerek nörogenezi düzenlediği belirtilmektedir (Lehtinen ve ark., 2011). BOS ile temasa bağlı olarak dış çevreden gelen bilgilerin kullanılması, nörogenezin dış ortamdan etkilendiğini göstermektedir.

B1 tipi hücrelerin apikal kısımları BOS ile temas ederken, bazal uçları ise kan damarları ile bağlantılı ve dinamik bir yapı oluşturmaktadır. Vasküler bağlantı nöroblastların göçü için zemin oluştururken, damar endotel hücreleri tarafından salınan faktörlerin de SVZ'de nöral üretimi düzenlediği belirtilmektedir (Mercier ve ark., 2002).

Nörogenez, yakın bağlantılara ek olarak uzak nöronal bağlantılarla da düzenlenmektedir. Rafe nükleusundan çıkan serotonerjik nöronlar, B1 tipi hücrelerle yoğun temas kurmaktadır. Serotonerjik nöronlardan oluşan bu pleksus, B1 tipi hücrelerin çoğalmasında kritik öneme sahiptir. Substantia nigra ve ventral tegmental alandan çıkan dopaminerjik nöronlar da SVZ'de sinaps yapmaktadır (Tong ve ark., 2014). Dopaminerjik nöronların kaybı nörogenezin azalmasına neden olmakla beraber D2 antagonistinin nörogenezi arttırdığı gösterilmiştir (Kippin ve ark., 2005). Hipotalamustan kaynaklanan proopiomelanokortin (POMK) nöronlarının SVZ'de uzun mesafeli innervasyon yaptığı gösterilmiştir. POMK nöronlarının aktivasyonu, B1 tipi hücrelerinin proliferasyonuna neden olarak nörogenezi artırdığı belirtilmiştir (Paul ve ark., 2017). POMK nöroendokrin uyarımının dışında hormonal etkileşim ile de SVZ nörogenezini düzenlemektedir. Hamileliğin erken dönemlerinde ve emzirme döneminde üretilen prolaktin hormonu da SVZ'de nörogenezi tetikleyerek yeni nöron üretimini desteklemektedir (Shingo ve ark., 2003).

İn vitro ve in vivo çalışmalar, B1 tipi nöral kök hücrelerin çoğalması ve farklılaşmasında gerekli maddelerin tanımlanmasına yardımcı olmuştur. İn vitro ortamda kültürlenmiş astrositlerden salınan fibroblast büyüme faktörü-2 ve epidermal büyüme faktörü'nün B1 tipi hücreleri çoğalttığı gösterilmiştir (Morita ve ark., 2005). Siliyer nörotrofik faktör, vasküler endotelial büyüme faktör ve beyin türevli nörotrofik faktörü (BTNF)'nün in vivo uygulamaları SVZ nörogenezini artırdığı belirtilmiştir (Ge ve ark., 2022; Tan ve ark., 2021). Ayrıca sk, bazı Wnt sinyal yolağı ailesi üyeleri (Wnt3A, Wnt5A) ve Notch reseptörü uyarılması gibi sinyal yolları SVZ proliferasyonuna neden olduğu belirtilmiştir (Nachtergaele ve ark., 2013; Ables ve ark., 2011). Bu uyarımlara ek olarak bazı faktörler SVZ nörogenezini sınırlandırmaktadır. Endotel hücrelerinden salınan nörotrofin-3 (NT-3), endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS)'ın fosforilasyonunu sağlayarak nitrik oksit (NO) üretimine neden olmaktadır. NO'nun, SVZ nörogenezini sınırlandırarak kontrol altına aldığı belirtilmektedir (Delgado ve ark., 2014).

Koku duyusu aksonlarının kesilmesi, OB'nin çıkarılması ve RGY'nin hasarlanması SVZ nörogenezini değiştirmiştir. Koku duyusu aksonlarının kesilmesi ile meydana getirilen koku duyusu bozukluğu SVZ'de nörogenezi arttırmaktadır. Bu durum SVZ'nin, koku duyusu kaybına karşı yanıt oluşturduğunu göstermektedir (Mandairon N ve ark., 2003).

SVZ B1 tip hücrelerinin genel amacı OB'ye nöroblast göndermek olsa da, beynin farklı bölgelerinde meydana gelen nöron kayıplarına da yanıt oluşturabilmektedir. Beyinde meydana gelen hasar sonrası SVZ'de yeni nöroblastlar oluşturulmaktadır (Chang ve ark., 2016). Oluşturulan nöroblastlar normal RGY'den çıkarak yaralanma bölgesine göç etmektedir. Hasarlı

bölgedeki fonksiyonel nöronlara olgunlaşarak işlevlerine devam etmektedir. Ancak tamamen iyileşme için yeterli sayıda yeni nöron işlev kazanamamaktadır. Bu nedenle SVZ'deki nörogenez, hasarlı bölgede sınırlı ölçüde yenileme sağlayabilmektedir (Lindvall ve Kokaia, 2015).

Göç ve RGY

Nöroblastların nasıl göç ettiği ve göç için gerekli sinyallerin neler olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen henüz tanımlanmayan sistemlerin olması muhtemeldir. SVZ'deki B1 tipi hücreler A tipi hücreleri yani nöroblastları oluşturmaktadır. Üretilen nöroblastlar 15 gün içerisinde OB'ye ulaşarak olgun ara nöronlara dönüşmektedir (Petreanu ve Alvarez-Buylla, 2002). Nöroblastlar SVZ'den OB'ye gitmek için, uzun ve kıvrımlı bir yol izlemeleri gerekmektedir. Nöroblastlar, üç aşamalı sıçramalı tipte hareketle göç etmektedir. İlk aşamada nöroblast öncü uzantılar oluşturarak göç yoluna yönelmektedir. Öncü uzantıların ucunda filamentöz aktin (F-aktin) birikir ve bu mikrotübüler yönelim için gereklidir. Öncü uzantılar oluştuktan sonra öncü uzantıların proksimalinde sitozolik genişleme meydana gelmektedir. Sitozolik genişlemenin içerisinde; sentrozom, golgi aygıtı ve mitokondri gibi hücre içi organeller bulunmaktadır. Son aşamada somanın taşınması gerçekleşmektedir (Kaneko ve ark., 2017). F-aktin ve miyozin II birikimi ile aktomiyozin kasılmalar somanın taşınmasını sağlamaktadır.

Nöroblastların göç yönünün belirlenmesi ve yönlendirilmesi birçok mekanizmayla sağlanmaktadır. Bu mekanizmalar; nöroblastların kendi özellikleri, bulunduğu çevrenin fiziki yapıları ve ortamdan salgılanan molekülleri kapsamaktadır. Nöroblastlar, zincir adı verilen uzun kümeler oluşturmaktadır. Bu zincirdeki nöroblastlar yapışık bağlantılar oluşturarak birbirlerini takip eden göç yolağı oluşturmaktadır. SVZ'de üretilen nöroblastlar, nöral hücre yapışma molekülü ve N-kadherini eksprese etmektedir. Bu moleküllerin ekspresyonunun yapılamaması zincir oluşumunu bozmaktadır (Yagita ve ark., 2009). Bu nöroblastlar birbirlerini göç iskelesi gibi kullanmalarına rağmen in vitro yapılan çalışmalarda birbirinden bağımsız göçün meydana geldiği bildirilmiştir (Shinohara ve ark., 2012). Bu durum nöroblastların sıçramalı hareketleri için zincir oluşumunun gerekli olmadığını göstermektedir. Zincir oluşumunun fizyolojik önemi belirsiz olsa da nöroblastların koordineli hareketini sağladığı düşünülmektedir.

Hücre dışı matriksi (HDM), nöroblastların hareket edebilmeleri için gerekli zemini meydana getirmektedir. RGY; tenascin, proteoglikanlar ve laminin gibi çeşitli HDM proteinleri ile zenginleştirilmiştir. Nöroblastlarda eksprese edilen integrinler, çeşitli HDM proteinlerini bağlayarak kendilerine göç için zemin oluşturmaktadır (Dityatev ve ark., 2010).

Göç eden nöroblastların yönlendirilmesinde damar yapılarından ve astrositlerden destek alınmaktadır. Astrositler, RGY boyunca nöroblast zincirlerini çevreleyen tüneller oluşturmaktadır. Düzensiz astrosit tünelleri, nöroblastların OB'ye göçünü bozmaktadır (Kaneko ve ark., 2010). RGY'deki astrositler, kollajen tip1 A1 ve trombospondin 1 gibi çeşitli yapışma proteinlerini salgılayarak HDM'ye teması artırmakta, böylece nöroblast göçünü desteklemektedir (García-Marqués ve ark., 2010). Ayrıca astrositler, çeşitli uyarıların etkisiyle nöroblast göçünü modüle etmektedir. Astrositler tarafından salgılanan glutamat, nöroblastlardaki N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerine bağlanarak nöroblastların hayatta kalmasını ve göçün düzenlenmesini desteklemektedir. BTNF de hücre hayatta kalınımını destekleyerek nöroblast göçünü modüle etmektedir. Gama aminobütirik asit (GABA)'in, hücre içi kalsiyum mekanizmasını etkileyerek nöroblast göçünü azalttığı düşünülmektedir (Platel ve ark., 2010).

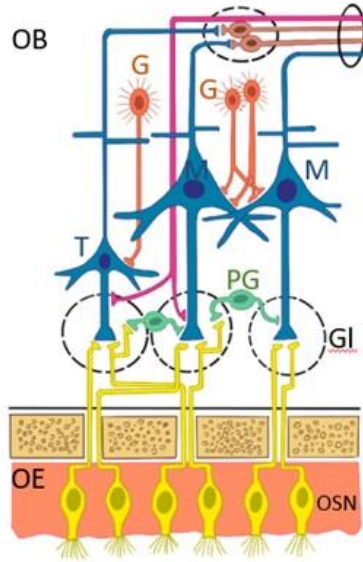
Nöroblastların göçü, itici ve çekici sinyallerle de desteklenmektedir. Nöroblastların hedef yeri olan OB, nöroblastlar için kimyasal çekici moleküller olan prokineticin-2 ve netrin1 üretmektedir (Ng ve ark., 2005). Bu moleküller nöroblastların yönlendirilmesinde rol aldığı düşünülse de, OB'nin ablasyonunda nöroblastların yönünün değişmediği gösterilmiştir (Kirschenbaum ve ark., 1999). Bu durum OB'den salgılanan kimyasal çekici moleküllerin rolünü belirsizleştirmektedir. Nöroblastlar için kimyasal itici sinyaller, Slit-Robo sinyal yolağıyla sağlanmaktadır. SVZ ve RGY'deki astrositler Robo2 reseptörünü eksprese etmektedir. Nöroblastlar, Robo2 reseptörüne bağlanan Slit'leri üretmektedir. Slit2, koroid pleksus ve medial septumda üretilerek BOS'a salgılanmaktadır. Ependimal hücreler silia hareketiyle BOS'da Slit2 akışını oluşturmaktadır. Lateral ventrikül ve çevre dokuda Slit2 konsantrasyon farkı oluşturularak nöroblastlarda itici bir güç meydana getirmektedir (Iversen ve ark., 2020).

SVZ'de üretilen nöroblastlar, beyin hasarında yaralı bölgeye de göç edebilmektedir. Hasarlı alanda meydana gelen değişiklikler nöroblastların göçünü düzenlemektedir. Hasar alan bölgede mikroglia ve astrositler aktive olmakta ve monosit kemo-çekici protein 1'i üretmektedir (Yan ve ark., 2007). Aktive olan mikroglialardan salgılanan osteopontinin de bu süreçte rol aldığı gösterilmiştir. Nöroblastlar hasarlı bölgeye göç edebilmek için mikro çevreyi keşfetmeleri

gerekmektedir. Nöroblastlar, tekrar tekrar öncü uzantılar oluşturup geri alarak yön değiştirmektedir. Hasarlı bölgeye göç eden nöroblastların, mikro çevreyi keşfetmesi ve göç yönünü belirlemesi nedeniyle RGY'ye göç eden nöroblastlara göre daha fazla vakit harcamasına neden olmaktadır.

Yeni Nöronların Olfaktör Bulbus'a Ulaşması

Nöroblastlar, olgun nöron haline geldikleri bölgeye ulaştığında göçlerini tamamlamaktadır. RGY ile OB'ye gelen nöroblastların, göç etmek için oluşturdukları zincir yapılarından ayrılmaları gerekmektedir. Reelin, Tenascin-R ve Prokineticin-2 gibi çeşitli HDM proteinleri, nöroblastların zincir yapılarından ayrılmasını düzenlediği belirtilmiştir (Ng ve ark., 2005). Ayrılan nöroblastlar, OB katmanlarına radyal olarak yerleşmektedir. OB katmanlarına yerleşen nöronların yaklaşık %95'i granül hücrelerine, kalanların büyük çoğunluğu ise PG hücrelere farklılaşmaktadır (Li ve ark., 2018). Bu nöronlar çoğunlukla GABAerjik veya dopaminerjik ara nöronlardır ve SVZ'de köken aldıkları hücrelere göre ara nöron alt tiplerini oluşturmaktadır. Nöronlar alt tiplerine göre çeşitli belirteçleri üreterek sinaptik bağlantılarını sağlamaktadır. OB'deki ara nöronlar; dokunun her katmanında bulunan, gelen ve giden uyarıların merkezinde yer alan işlevsel hücrelerdir.



Şekil 3: OB Nöronları ve Sinapları. OE (Olfaktör Epitel), OSN (Olfaktör Sensör Nöronu), OB (Olfaktör Bulbus), Gl (Glomerul), M (Mitral Hücre), T (Tiftik Hücre), G (Granular Ara Nöron), PG (Periglomerular Ara Nöron).

PG ara nöronlar, glomerulleri çevreleyen ve glomeruller arasında sinaps yapan GABAerjik nöronlardır. Görevleri tam olarak bilinmemesine rağmen, PG ara nöronların glomerullere gelen uyarıları komşu glomerullere aktardığı düşünülmektedir. PG ara nöronlar, mitral ve tiftik hücreler ile sinaps yapmaktadır. Üst beyin bölgelerinden çıkan kolinerjik, noradrenerjik ve serotoninerjik nöronlar davranışla ilgili bilgileri PG ara nöronlara da iletmektedir (Lledo ve Valley, 2016).

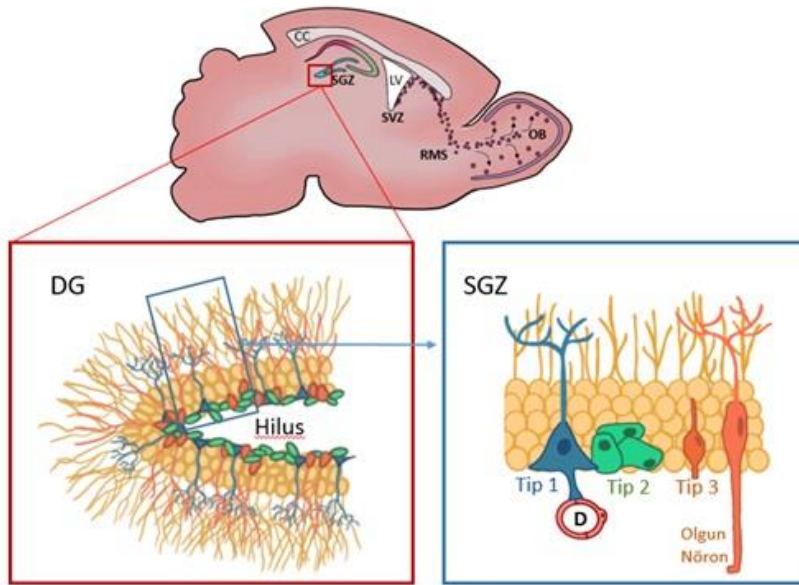
Granül ara nöronlar, mitral ve tiftik hücreler ile dendrodendritik sinaps yapmaktadır (Şekil 3). Bu benzersiz sinapsta hem presinaptik hem de postsinaptik özellikler bulunmaktadır (Lepousez ve Lledo, 2013). Böylece mitral veya tiftik hücreden uyarı alan granül ara nöronları, komşu sinapstan GABA salgılabileceği gibi aynı sinaps üzerinden de GABA serbestleyebilmektedir. Granül hücreleri ayrıca piriform korteks, ön koku alma çekirdeği, entorinal korteks, bazal çekirdekler ve lokus seruleus gibi üst merkezlerden bolca girdi almaktadır. Üst merkezlerden inhibitör ara nöronlara gelen uyarılar mitral hücrelerin aktivitesini modüle etmektedir (Lledo ve Valley, 2016). Bu girdiler, koku bilgisini çeşitli davranışsal yanıtlara göre biçimlendirmektedir.

Granül ara nöronlar, olfaktör bulbusun ana nöronları sayılan mitral hücrelerin inhibisyonunu gerçekleştirmektedir. Bu inhibisyon arka plan sinyallerini susturarak koku bilgisinin keskinleşmesine olanak sağlamaktadır. Koku bilgisinin keskinleşmesi, ince koku ayırımının yapılabilmesine yardım etmektedir (Imamura ve ark., 2020). Doğumdan sonra meydana gelen nörogenез ile OB'ye gelen genç ara nöronların, ince koku ayırımında oldukça önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Ara nöronların hem genç hem de olgun formları morfolojik olarak dinamiktir. Bu durum ara nöronların plastisite yeteneklerinin zamana bağlı olmadığını düşündürmektedir.

SVZ'de üretilen nöroblastların yalnızca %0,2'si olgun nöron halini alabilmektedir (Kaneko ve ark., 2017). OB'de olgunlaşan ara nöronların hayatta kalabilmesi için çeşitli girdilerin alınması gerekmektedir. Ara nöronların ölüm-yaşam kontrolü duysal aktiviteyle bağlantılıdır. Koku alma aktivitesinin kısıtlandığı veya ortadan kaldırıldığı durumlarda ara nöronların hayatta kalma oranlarının azaldığı gösterilmiştir (Adams ve ark., 2019). Aksine, koku ayırımının öğrenilmesi ile yeni üretilen ara nöronların apoptoz yoluyla ortadan kaldırılması azalmıştır.

SGZ'de Nörojeniz ve Hipokampus

Subgranular zon; hipokampusun dentat girus bölgesinde, granüler hücre katmanı ile hilus arasında kalan germinal tabakadır. Bu bölge, Tip 1 hücreler olarak da anılan nöral kök hücrelerden oluşmaktadır. Tip 1 hücreler, SVZ'deki B1 hücreler gibi bölünerek yeni nöron üretimini sağlamaktadır. Tip 1 hücreler bölünerek Tip 2 hücreleri meydana getirmektedir. Tip 2A hücreler, doublekortin ekspres etmemiş az farklılaşmış hücreler iken, Tip 2B hücreler doublekortin sentezleyen daha fazla farklılaşmış hücrelerdir. Tip 2 hücreler farklılaşarak Tip 3 hücrelere (nöroblastlara) dönüşmektedir (Şekil 4) (Oddi ve ark., 2023).



Şekil 4: SGZ'de Bulunan Hücre Tipleri. DG (Dentat Girus), SGZ (Subgranular Bölge), D (Damar).

Nörojeniz başladıktan sonra üç gün içerisinde hücre popülasyonu dört-beş kat artmaktadır. Yeni nöronların yaklaşık %20'si hayatta kalarak fonksiyonel hale gelmektedir. Kalan nöronlar yoğun apoptoz nedeniyle hızla ortadan kaldırılmaktadır (Kuhn ve ark., 2005). Hayatta kalan yeni nöronlar fonksiyonel bağlantılar kurduktan sonra çeşitli sinyallere ve trofik faktörlere ihtiyaç duymaktadır. Olgunlaşma aşamasında yeterince uyarı almayan nöronlar apoptoza sürüklenebilmektedir.

Tip 1 hücrelerin bölünmesini düzenleyen iç ve dış faktörler mevcuttur. Cinsiyet belirleme bölgesi Y – box2 olarak bilinen transkripsiyon faktörü, sk proteini ve Wnt sinyal yolağı üzerinden hücre çoğalmasını düzenlemektedir (Favaro ve ark., 2009). Tip 1 hücre çoğalmasını

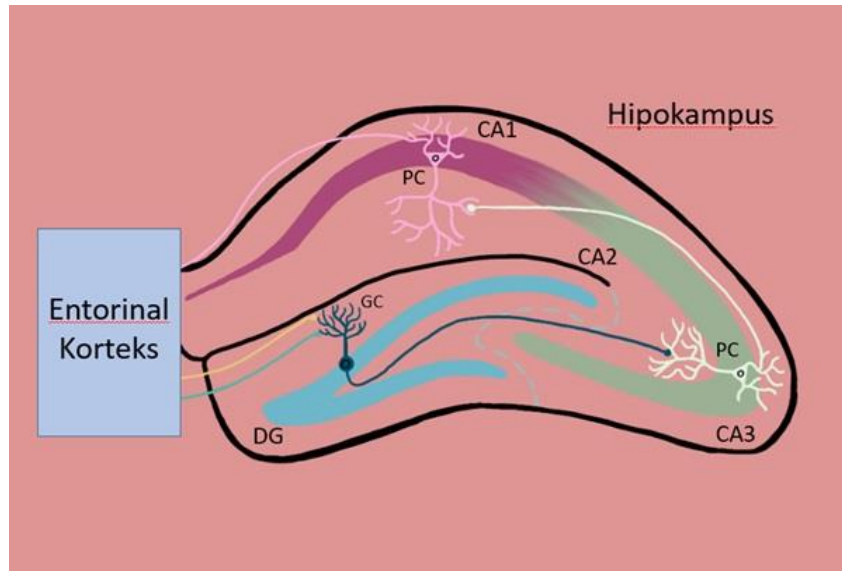
takiben hücre sağkalımı için de bazı süreçlere ihtiyaç duyulmaktadır. BTNF, hücre yaşamı ve hücre göçü için gerekli proteinlerin aktifleştirilmesinde rol oynamaktadır. Wnt sinyal yolağı üzerinden nöronal farklılaşma 1 protein ekspresyonu, nöronal hücre farklılaşmasında görev almaktadır. Nöronal olgunlaşma ve farklılaşmada cAMP yanıt elemanı bağlayıcı proteini (CYEBP) bir diğer önemli faktördür. CYEBP, GABAerjik sinyallerle düzenlenerek nöron büyümesini ve dendrit dallanmasını arttırmaktadır (Karalay ve ark., 2011).

SGZ nörogenезini düzenleyen başka faktörler de bulunmaktadır. Hipotalamus-hipofiz-adrenal bez aksı'nın aktivasyonu kandaki glukokortikoid seviyesini yükselterek hipokampal nörogenезi etkilemektedir. Çeşitli psikiyatrik durumlarda kronik stresin şekillenmesi, beyinde nörogenезin azalmasına neden olabilmektedir (Ye ve ark., 2024). Ayrıca proinflatuar faktörler, çeşitli farmakolojik ajanlar ve yaşlanma nörogenезi olumsuz etkileyen etmenler arasındadır. Serotonin geri alım inhibitörlerinin, kalori kısıtlamasının, fiziksel egzersizin ve çevresel zenginleştirmenin SGZ nörogenезini artırdığı gösterilmiştir (Jurkowski ve ark., 2020; Ryan ve Kelly, 2016).

NKH'lerin uyarılması ile başlayan nörogenез, Tip 3 hücre olarak adlandırılan nöroblastların olgun nöron haline gelmesiyle son bulmaktadır. Tip 3 hücreler, kısa bir göç ile SGZ'den granül katmanına geçiş yapmaktadır. Burada olgunlaşabilen nöroblastlar, dendritlerini dentat girusun moleküler katmanına, aksonlarını ise cornu ammonis 3 (CA3) bölgesine uzatmaktadır. Olgun nöronlar, hem uyarıcı hem de baskılayıcı tipteki nöronlarla sinaps yapmaktadır. Entorinal korteksten çıkan lifler ile yosunsu hücreler uyarıcı tipteki nöronlar iken, parvalbumin eksprese eden ve kolesistokininin eksprese eden ara nöronlar baskılayıcı tipteki nöronlardır (Miao ve ark., 2017). Uyarıcı ve baskılayıcı tipteki nöronlardan alınan girdiler olgun nöronların hipokampal etkinliğini belirlemektedir.

Hipokampus; limbik sistemin bir parçasıdır ve amigdala, nükleus akumbens, hipotalamus ve entorinal korteks gibi diğer limbik sistem yapılarıyla bağlantıları bulunmaktadır. Hipokampusun ventral kısmı limbik sistem ile ilişkiliyken, dorsal kısmı çeşitli kortikal alanlar ile bağlantılıdır. Hipokampusun ventral bağlantıları duygusal davranışlarda, dorsal bağlantıların ise öğrenme, hafıza ve mekânsal yer bulmada rol oynadığı düşünülmektedir. Hipokampus nöronlarının sinaptik bağlantı yapabilme yetenekleri yüksektir. Yeni oluşturulan nöronların bu yüksek plastisite özelliğine uyum sağlayabilmesi için dinamik yapıda olmaları gerekmektedir. Böylece hafıza ve öğrenme gibi canlı için önem arz eden işlevleri üstlenen nöronların yerine yeni nöronlar dahil olduğunda uyum sağlayabilmektir.

Entorinal korteks ile hipokampus arasında sıkı bağlantılar mevcuttur. Hipokampusa gelen ve giden uyarıların birçoğu entorinal korteks üzerinden gerçekleşmektedir. Entorinal korteks, hipokampus ve diğer beyin bölgeleri arasında kapı görevi görmesi nedeniyle hipokampal işlevlerde önemli rol oynamaktadır. Entorinal korteksten çıkan uyarıcı tipteki bağlantılar, granül hücrelerinin dendritlerine ulaşmaktadır. SGZ’de üretilen yeni nöronlar olgunlaşarak granül hücrelerine dönüşmektedir. Olgun granül hücrelerinin aksonları CA3 bölgesindeki piramidal hücrelere uzanmaktadır. CA3 bölgesindeki piramidal hücrelerden çıkan aksonlar cornu ammonis 1 (CA1) bölgesindeki piramidal hücreler ile sinaps yapmaktadır (Şekil 5). CA1 bölgesinden de entorinal kortekse sinir lifleri ulaşmaktadır. Hipokampusun bu belirgin yolağına trisinaptik devre ismi verilmektedir (Ünal, 2019). Trisinaptik devre, entorinal korteks aracılığıyla dış dünyadan duysal bilgilerin toplanıp hipokampusta işlenmesini sağlamaktadır. Entorinal korteks, dış çevrenin algılanması için korteks alanlarından ve asosiyasyon alanlarından sinyaller almaktadır. Olfaktör merkezlerle entorinal korteks arasında çok sayıda sinirsel bağlantı mevcuttur. Koku bilgisi entorinal korteks aracılığıyla hipokampusa ulaştırılmaktadır (Persson ve ark., 2022).



Şekil 5: Entorinal Korteks ve Hipokampus Bağlantıları. DG (Dentat Girus), GC (Granüler Hücre), PC (Piramidal Hücre), CA1 (Cornu Ammonis 1), CA2 (Cornu Ammonis 2), CA3 (Cornu Ammonis 3).

İnsan ve Diğer Memelilerde Nörogenez

Nörogenez ile ilgili yapılan çalışmalarda çoğunlukla kemirgen ve primatlar kullanılmıştır. İnsan beynindeki nörogeneze dair bilgilerimizin birçoğu diğer memeliler ile yapılan çalışmalardan elde edilmiş olsa da ölüm sonrası ve cerrahi işlemler ile insan beyininin kullanılmasıyla yapılan çalışmalarla da desteklenmeye çalışılmıştır (Nogueira ve ark., 2022). Ancak ölüm sonrası işlemlerde dokuların kısa sürede fikse edilememesi ve cerrahi işlemlerin genellikle hastalıklı beyinlerde yapılması nedeniyle sahip olduğumuz bilgilerde eksiklikler olma olasılığı mevcuttur. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda beyin görüntüleme yöntemleri, bromodeoksiüridin boyaması ve karbon-14 işaretlemesi gibi teknikler kullanılmıştır (Moreno-Jiménez ve ark., 2021). Farklı yöntem ve işlemler nedeniyle tartışmalı sonuçlar elde edilebilmektedir. Yine de gerek insanlarda gerek diğer memelilerde yapılan çalışmalardan yola çıkılarak doğumdan sonra insan beyninde nörogenezin devam ettiği gösterilmiştir (Gault ve Szele, 2021). Doğumdan sonra nörogenez devam etmektedir ancak doğumdan 2 yıl sonra nörogenez hızı giderek azalmaktadır. Yenidoğan nörogenezinde SVZ'den göç etmeye başlayan nöroblastlar, RGY ile OB'ye gitmenin yanı sıra mediyal göç yolu ile prefrontal kortekse ve radyal olarak frontal loba gitmektedir (Yang ve ark., 2011). İnsan beyninde diğer memelilerden farklı olarak mediyal göç yolunun bulunması, gelişmiş frontal bölge ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir.

Embriyogenez ve doğumdan sonra beyinde nörogenezin devam ettiği gösterilmesine rağmen, yetişkinlerde nörogenezin meydana gelip gelmediği uzun süre tartışılmıştır. İnsanlarda NKH'lerin tanımlanmasıyla birlikte nörogenezin hangi bölgelerde devam ettiği sorusu ortaya çıkmıştır. Diğer memelilere benzer şekilde iki nörojenik bölgenin (SVZ ve SGZ) varlığı savunulmuştur (Nogueira ve ark., 2014). Yetişkin insan SVZ'sinde üretilen nöronların RGY ile OB'ye ulaşmadığı düşüncesi kabul görmektedir. RGY'nin, yenidoğanlarda mevcut olduğu ancak yetişkinlerde aktif olmadığı düşünülmektedir. SVZ'de üretilen nöronların, hipotalamus ve bazal gangliyonlar gibi beyin bölgelerinde işaretlendiği gösterilmiştir. Bu durum SVZ nörogenezinin insanlarda başka yapıları desteklediğini düşündürmektedir (Bartkowska ve ark., 2023).

Uzun yıllar insan hipokampusunda diğer memelilere benzer şekilde nörogenezin meydana geldiği, yeni nöronların hafıza ve öğrenmede rol aldığı düşünülmüştür. Alzheimer hastalığı gibi bazı nörodejeneratif hastalıklarla bağlantılı olabileceği varsayılmıştır. Ancak insanlarda SGZ nörogenezinin varlığı hala tartışmalıdır. Çok sayıda çalışma insanlarda SGZ nörogenezini tanımlarken bazı çalışmalar nörogenezin olmadığını, olsa bile çok az sayıda nöron üretildiğini

iddia etmektedir (Sorrells ve ark., 2018). Çalışmalardaki farklı sonuçlar günümüzde SGZ’de nörogeneze şüpheyle yaklaşılmasına neden olmuştur. Kullanılan metot ve işlem farklılıklarının sonuçların değişkenlik göstermesine neden olabileceği belirtilmektedir. Bu sebeple standart bir yöntem ve daha fazla araştırma yapılınca kadar, SGZ nörogenezinin varlığı belirsizliğini koruyacak gibi gözükmemektedir.

Koku Duyusu ve Nörogenez Bağlantısı

Koku duyusu, burundaki olfaktör epitelde koku moleküllerinin yakalanmasıyla başlamaktadır. Koku moleküllerinin kendilerine özgü reseptörlerine bağlanmasıyla olfaktör sensör nöronları (OSN) aksiyon potansiyeli üretmeye başlamaktadır. OSN aksonları kribriiform tabakayı geçerek olfaktör bulbusa bilgiyi iletmektedir. Olfaktör bulbusta işlenen bilgi; ön koku alma çekirdeği, priform korteks, koku alma tüberkülü, amigdala ve entorinal kortekse ulaştırılmaktadır. Bu beyin bölgeleri birincil koku merkezleri olarak adlandırılmaktadır. Koku bilgisi birincil merkezlerden ikincil merkezlere gitmektedir. Aralarında insula, hipotalamus, hipokampusun bulunduğu ikincil koku merkezlerinden diğer beyin bölgelerine bilgi aktararak koku duyusu işlenmektedir (Kharlamova ve ark., 2023).

Koku duyusu, diğer duylardan farklı özelliklere sahiptir. Koku duyusu dışındaki tüm duylar kortekse iletilmeden önce talamusa uğramaktadır. Koku duyusunun aferent lifleri talamusa uğramadan doğrudan olfaktör kortekse iletilmekte, böylece koku bilgisinin talamus kontrolüne takılması engellenmektedir (Price, 2009). Talamustan filtrelenmeden geçen duysal bilgi, koku hafızasının oluşmasına olanak sağlamaktadır. Koku duyusunu farklı kılan özelliklerden birisi de nöral kök hücreler ile bağlantılı olmasıdır. Olfaktör epitelde, horizontal ve globoz kök hücre adı verilen kök hücreler mevcuttur. Bu kök hücreler, nörogenez ile bölünüp farklılaşarak yeni OSN meydana getirebilmektedir. Böylece periferde koku duyusunun bozulması nörogenez ile desteklenerek düzenlenebilmektedir.

Koku duyusu yalnızca periferde değil beyinde de nörogenez ile desteklenmektedir. Beyinde iki ana kök hücre kaynağından biri olan SVZ, nörogenez ile yeni nöronlarını OB’ye göndermektedir. OB’de olgun ara nöron halini alan yeni nöronlar, kokunun ayırt edilmesinde rol alarak koku duyusuna doğrudan katkıda bulunmaktadır. Diğer yandan koku bilgisi, koku merkezlerinden entorinal kortekse yoğun olarak iletilmektedir. Entorinal korteks lifleri hipokampustaki granül hücreleri ile sinaps yapmaktadır. SGZ’de üretilen yeni nöronlar granül

hücrelerinin yerini almaktadır (Chen ve ark., 2023). Böylece SGZ nörogenezi, koku duyusunun hipokampusta işlenmesine yardımcı olmaktadır.

Koku alma bozuklukları ve nörogenez patolojileri de birbirleri ile ilişkili gözükmemektedir. Nörodejeneratif hastalıklar, nöron yapısını bozarak nöron kaybına yol açan rahatsızlıklardır. Birçok nörodejeneratif hastalık; SVZ ve SGZ’de nörogenezi azaltmakta, oluşan nöroblastların farklılaşmasını bozmakta veya olgunlaşmasını engellemektedir (Coelho ve ark., 2022). Nörodejeneratif hastalıklarda koku alma bozuklukları çok sık görülen bir durumdur. Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi bazı nörodejeneratif hastalıklarda; koku bozukluğunun hastalığın semptomlarından önce ortaya çıktığı belirtilmektedir. Bu durumun; nörodejeneratif hastalıkların koku duyusu nöronlarını daha hızlı hasarlamasından mı, yoksa nörogenez ile desteklenemeyen koku duyusunun bozulmasından mı kaynaklandığı bilinmemektedir.

SONUÇ

Memeli sinir sistemi yapısı, nörogenez süreçleriyle doğumdan önce oluşturulmaya başlanır. Doğumdan sonra kısa bir süre nörogenezin devam ettiği ancak yetişkinlikte nörogenezin meydana gelmediği savunulmuştur. Birçok çalışma ile artık yetişkin beyninde nörogenezin sürdürüldüğü gösterilmiştir. Nörogenezi başlatan nöral kök hücrelerin, SVZ ve SGZ bölgelerinde bulunduğu görüşü yaygın olsa da başka beyin bölgelerinde de mevcut olduğu düşünülmektedir. SVZ ve SGZ’de nörogenezi, nöroblast göçünü ve olgun nöron oluşumunu etkileyen çeşitli faktörler bulunmaktadır. Nörogenezi düzenleyen etmenlerin bilinmesi tedavi seçeneğine olanak sağlayabilecektir. İnsan ve diğer memeli nörogenezi arasında birçok benzerlik bulunmasına rağmen farklı özellikler de bulunmaktadır. Yetişkin insan beyninde nörogenezin anlaşılması için ileri düzeyde çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Koku duyusunun hem periferde hem de beyinde nöral kök hücreler ile bağlantılı olması, koku duyusunu diğer duylardan farklı kılan özelliklerdendir. Özellikle diğer memelilerde belirgin olan SVZ nörogeneziyle üretilen nöroblastların OB’de olgunlaşması, koku duyusuna direkt katkıda bulunmaktadır. Yeni üretilen OB ara nöronları, koku ayırımı ve koku bilgisinin düzenlenmesinde rol almaktadır. Ayrıca koku bilgisi beyinde koku merkezlerine iletilmektedir. Koku merkezleri arasında entorinal korteks ve hipokampus da bulunmaktadır. Koku bilgisi, entorinal korteks aracılığıyla çok sayıda sinirsel ağ ile hipokampusa iletilmektedir. Entorinal korteks lifleri hipokampusta granül hücreleriyle bağlantılıdır. Granül hücreler, SGZ nörogenezi ile üretilen olgun nöronlardır. SGZ’de üretilen granül hücreleri; koku bilgisinin hipokampusta

işlenmesine yardımcı olarak, koku duyusuna dolaylı katkı sağladığı düşünülmektedir. Ek olarak, nörodejeneratif hastalıkların nörogenez üzerinde negatif etkisinin olması ve bu hastalıklarda koku duyusunun da bozulması, koku duyusu ile nörogenezin bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir.

Koku duyusunun nörogenez ile sürekli desteklenen bir sistem içerisinde olmasının esas nedeni bilinmemektedir. Koku sistemi nöronlarının daha kolay hasarlanabildiği varsayılmıştır. Periferde koku duyu nöronları, dış ortamla direkt temasta olmaları nedeniyle kolayca hasarlanabilmektedir. Bu nedenle olfaktör epitelde yeni nöron oluşturabilen kök hücrelerin bulunma nedeninin yüksek tehlike potansiyelini engellemek olduğu varsayılabilir. Ancak beyindeki nörogenez ile koku duyusunun bağlantılı olması, tek nedenin koku yollarının tehlikeye karşı korumak olmadığını düşündürmektedir. Esas neden ne olursa olsun yetişkin memeli beyinde nörogenez ile koku duyusu birbirini destekleyen sistemlerdir. Gelecekte bu iki sistem arasındaki bağlantı daha fazla araştırılarak, farklı hastalıklar için tanı ve tedavi yönteminin geliştirilebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Ables, J. L., Breunig, J. J., Eisch, A. J., & Rakic, P. (2011). Not(ch) just development: Notch signalling in the adult brain. *Nature reviews. Neuroscience*, *12*(5), 269–283. <https://doi.org/10.1038/nrn3024>
- Adams, W., Graham, J. N., Han, X., & Riecke, H. (2019). Top-down inputs drive neuronal network rewiring and context-enhanced sensory processing in olfaction. *PLoS computational biology*, *15*(1), e1006611. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006611>
- Azadian, M. M., & George, P. M. (2023). Neurogenesis. Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology. Elsevier. doi.org/10.1016/B978-0-12-820480-1.00040-1.
- Bartkowska, K., Turlejski, K., Koguc-Sobolewska, P., & Djavadian, R. (2023). Adult neurogenesis in the mammalian hypothalamus: impact of newly generated neurons on hypothalamic function. *Neuroscience*, doi.org/10.1016/j.neuroscience.2023.02.012.
- Breton-Provencher, V., & Saghatelian, A. (2012). Newborn neurons in the adult olfactory bulb: unique properties for specific odor behavior. *Behavioural brain research*, *227*(2), 480–489. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.08.001>
- Carvalho, M. M., Tanke, N., Kropff, E., Witter, M. P., Moser, B., & Moser, E. I. (2020). A Brainstem Locomotor Circuit Drives the Activity of Speed Cells in the Medial Entorhinal Cortex. *Cell Reports*, *32*(10). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108123>
- Chang, E. H., Adorjan, I., Mundim, M. V., Sun, B., Dizon, M. L., & Szele, F. G. (2016). Traumatic Brain Injury Activation of the Adult Subventricular Zone Neurogenic Niche. *Frontiers in neuroscience*, *10*, 332. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00332>
- Chen, P., Guo, Z., & Zhou, B. (2023). Insight into the role of adult hippocampal neurogenesis in aging and Alzheimer's disease. *Ageing research reviews*, *84*, 101828. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101828>
- Coelho, P., Fão, L., Mota, S., & Rego, A. C. (2022). Mitochondrial function and dynamics in neural stem cells and neurogenesis: Implications for neurodegenerative diseases. *Ageing research reviews*, *80*, 101667. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101667>
- Delgado, A. C., Ferrón, S. R., Vicente, D., Porlan, E., Perez-Villalba, A., Trujillo, C. M., D'Ocón, P., & Fariñas, I. (2014). Endothelial NT-3 delivered by vasculature and CSF promotes quiescence of subependymal neural stem cells through nitric oxide induction. *Neuron*, *83*(3), 572–585. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.06.015>
- Dityatev, A., Seidenbecher, C. I., & Schachner, M. (2010). Compartmentalization from the outside: the extracellular matrix and functional microdomains in the brain. *Trends in neurosciences*, *33*(11), 503–512. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.08.003>
- Favaro, R., Valotta, M., Ferri, A. L., Latorre, E., Mariani, J., Giachino, C., Lancini, C., Tosetti, V., Ottolenghi, S., Taylor, V., & Nicolis, S. K. (2009). Hippocampal development and neural stem cell maintenance require Sox2-dependent regulation of Shh. *Nature neuroscience*, *12*(10), 1248–1256. <https://doi.org/10.1038/nn.2397>
- García-Marqués, J., De Carlos, J. A., Greer, C. A., & López-Mascaraque, L. (2010). Different astroglia permissivity controls the migration of olfactory bulb interneuron precursors. *Glia*, *58*(2), 218–230. <https://doi.org/10.1002/glia.20918>

- Gault, N., & Szele, F. G. (2021). Immunohistochemical evidence for adult human neurogenesis in health and disease. *WIREs mechanisms of disease*, 13(6), e1526. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1526>
- Ge, H., Hu, Q., Chen, T., Yang, Y., Zhang, C., Zhong, J., Yin, Y., Jiang, X., Zhou, X., Wang, S., Hu, R., Li, W., & Feng, H. (2022). Transplantation of layer-by-layer assembled neural stem cells tethered with vascular endothelial growth factor reservoir promotes neurogenesis and angiogenesis after ischemic stroke in mice. *Applied Materials Today*, 28, 101548. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2022.101548>
- Imamura, F., Ito, A., & LaFever, B. J. (2020). Subpopulations of Projection Neurons in the Olfactory Bulb. *Frontiers in Neural Circuits*, 14. <https://doi.org/10.3389/fncir.2020.561822>
- Iversen, K., Beaubien, F., Prince, J. E., & Cloutier, J. (2019). Axon guidance: Slit–Robo signaling. *Cellular Migration and Formation of Axons and Dendrites (Second Edition)*, 147–173. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814407-7.00007-9>
- Johansson, C. B., Momma, S., Clarke, D. L., Risling, M., Lendahl, U., & Frisén, J. (1999). Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. *Cell*, 96(1), 25–34. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80956-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80956-3)
- Jurkowski, M. P., Bettio, L., Patten, A., & Yau, S. (2020). Beyond the Hippocampus and the SVZ: Adult Neurogenesis Throughout the Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14, 576444. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.576444>
- Kaneko, N., Marín, O., Koike, M., Hirota, Y., Uchiyama, Y., Wu, J. Y., Lu, Q., Tessier-Lavigne, M., Alvarez-Buylla, A., Okano, H., Rubenstein, L. R., & Sawamoto, K. (2010). New Neurons Clear the Path of Astrocytic Processes for Their Rapid Migration in the Adult Brain. *Neuron*, 67(2), 213. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.06.018>
- Kaneko, N., Sawada, M., & Sawamoto, K. (2017). Mechanisms of neuronal migration in the adult brain. *Journal of neurochemistry*, 141(6), 835–847. <https://doi.org/10.1111/jnc.14002>
- Karalay, O., Doberauer, K., Vadodaria, K. C., Knobloch, M., Berti, L., Miquelajauregui, A., Schwark, M., Jagasia, R., Taketo, M. M., Tarabykin, V., Lie, D. C., & Jessberger, S. (2011). Prospero-related homeobox 1 gene (Prox1) is regulated by canonical Wnt signaling and has a stage-specific role in adult hippocampal neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(14), 5807–5812. <https://doi.org/10.1073/pnas.1013456108>
- Kharlamova, A. S., Godovalova, O. S., Otyga, E. G., & Proshchina, A. E. (2023). Primary and secondary olfactory centres in human ontogeny. *Neuroscience research*, 190, 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2022.12.005>
- Kippin, T. E., Kapur, S., & van der Kooy, D. (2005). Dopamine specifically inhibits forebrain neural stem cell proliferation, suggesting a novel effect of antipsychotic drugs. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(24), 5815–5823. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1120-05.2005>
- Kirschenbaum, B., Doetsch, F., Lois, C., & Alvarez-Buylla, A. (1999). Adult subventricular zone neuronal precursors continue to proliferate and migrate in the absence of the olfactory bulb. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 19(6), 2171–2180. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-06-02171.1999>

- Kuhn, H. G., Biebl, M., Wilhelm, D., Li, M., Friedlander, R. M., & Winkler, J. (2005). Increased generation of granule cells in adult Bcl-2-overexpressing mice: a role for cell death during continued hippocampal neurogenesis. *The European journal of neuroscience*, 22(8), 1907–1915. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04377.x>
- Lehtinen, M. K., Zappaterra, M. W., Chen, X., Yang, Y. J., Hill, A. D., Lun, M., Maynard, T., Gonzalez, D., Kim, S., Ye, P., D'Ercole, A. J., Wong, E. T., LaMantia, A. S., & Walsh, C. A. (2011). The cerebrospinal fluid provides a proliferative niche for neural progenitor cells. *Neuron*, 69(5), 893–905. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.01.023>
- Lepousez, G., & Lledo, P. M. (2013). Odor discrimination requires proper olfactory fast oscillations in awake mice. *Neuron*, 80(4), 1010–1024. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.025>
- Li, W. L., Chu, M. W., Wu, A., Suzuki, Y., Imayoshi, I., & Komiyama, T. (2018). Adult-born neurons facilitate olfactory bulb pattern separation during task engagement. *eLife*, 7, e33006. <https://doi.org/10.7554/eLife.33006>
- Lim, D. A., & Alvarez-Buylla, A. (2016). The Adult Ventricular–Subventricular Zone (V–SVZ) and Olfactory Bulb (OB) Neurogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(5). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018820>.
- Lindvall, O., & Kokaia, Z. (2015). Neurogenesis following Stroke Affecting the Adult Brain. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 7(11), a019034. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019034>
- Lledo, P. M., & Valley, M. (2016). Adult Olfactory Bulb Neurogenesis. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 8(8), a018945. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018945>
- Mandaïron, N., Jourdan, F., & Didier, A. (2003). Deprivation of sensory inputs to the olfactory bulb up-regulates cell death and proliferation in the subventricular zone of adult mice. *Neuroscience*, 119(2), 507–516. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(03\)00172-6](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(03)00172-6)
- Mercier, F., Kitasako, J. T., & Hatton, G. I. (2002). Anatomy of the brain neurogenic zones revisited: fractones and the fibroblast/macrophage network. *The Journal of comparative neurology*, 451(2), 170–188. <https://doi.org/10.1002/cne.10342>
- Mirzadeh, Z., Merkle, F. T., Soriano-Navarro, M., Garcia-Verdugo, J. M., & Alvarez-Buylla, A. (2008). Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic regions of the adult brain. *Cell stem cell*, 3(3), 265–278. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2008.07.004>
- Moreno-Jiménez, E. P., Terreros-Roncal, J., Flor-García, M., Rábano, A., & Llorens-Martín, M. (2021). Evidences for Adult Hippocampal Neurogenesis in Humans. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 41(12), 2541–2553. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0675-20.2020>
- Morita, M., Kozuka, N., Itofusa, R., Yukawa, M., & Kudo, Y. (2005). Autocrine activation of EGF receptor promotes oscillation of glutamate-induced calcium increase in astrocytes cultured in rat cerebral cortex. *Journal of neurochemistry*, 95(3), 871–879. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03430.x>
- Nachtergaele, S., Whalen, D. M., Mydock, L. K., Zhao, Z., Malinauskas, T., Krishnan, K., Ingham, P. W., Covey, D. F., Siebold, C., & Rohatgi, R. (2013). Structure and function of the Smoothed extracellular domain in vertebrate Hedgehog signaling. *ELife*, 2. <https://doi.org/10.7554/eLife.01340>

- Ng, K. L., Li, J. D., Cheng, M. Y., Leslie, F. M., Lee, A. G., & Zhou, Q. Y. (2005). Dependence of olfactory bulb neurogenesis on prokineticin 2 signaling. *Science (New York, N.Y.)*, 308(5730), 1923–1927. <https://doi.org/10.1126/science.1112103>
- Nogueira, A. B., Sogayar, M. C., Colquhoun, A., Siqueira, S. A., Nogueira, A. B., Marchiori, P. E., & Teixeira, M. J. (2014). Existence of a potential neurogenic system in the adult human brain. *Journal of Translational Medicine*, 12, 75. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-75>
- Nogueira, A. B., Hoshino, H. S. R., Ortega, N. C., Dos Santos, B. G. S., & Teixeira, M. J. (2022). Adult human neurogenesis: early studies clarify recent controversies and go further. *Metabolic brain disease*, 37(1), 153–172. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00864-8>
- Obernier, K., & Alvarez-Buylla, A. (2019). Neural stem cells: origin, heterogeneity and regulation in the adult mammalian brain. *Development (Cambridge, England)*, 146(4), dev156059. <https://doi.org/10.1242/dev.156059>.
- Oddi, S., Fiorenza, M. T., & Maccarrone, M. (2023). Endocannabinoid signaling in adult hippocampal neurogenesis: A mechanistic and integrated perspective. *Progress in lipid research*, 91, 101239. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2023.101239>
- Paul, A., Chaker, Z., & Doetsch, F. (2017). Hypothalamic regulation of regionally distinct adult neural stem cells and neurogenesis. *Science (New York, N.Y.)*, 356(6345), 1383–1386. <https://doi.org/10.1126/science.aal3839>
- Persson, B. M., Ambrozova, V., Duncan, S., Wood, E. R., O'Connor, A. R., & Ainge, J. A. (2022). Lateral entorhinal cortex lesions impair odor-context associative memory in male rats. *Journal of neuroscience research*, 100(4), 1030–1046. <https://doi.org/10.1002/jnr.25027>
- Petreau, L., & Alvarez-Buylla, A. (2002). Maturation and death of adult-born olfactory bulb granule neurons: role of olfaction. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(14), 6106–6113. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-14-06106.2002>
- Platel, C., Dave, K. A., Gordon, V., Lacar, B., Rubio, M. E., & Bordey, A. (2010). NMDA receptors activated by subventricular zone astrocytic glutamate are critical for neuroblast survival prior to entering a synaptic network. *Neuron*, 65(6), 859. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.009>
- Price, J. L. (2009). Olfactory Higher Centers Anatomy. In *Encyclopedia of Neuroscience* (pp. 129-136). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.01692-2>
- Ryan, S. M., & Kelly, Á. M. (2016). Exercise as a pro-cognitive, pro-neurogenic and anti-inflammatory intervention in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Ageing research reviews*, 27, 77–92. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.03.007>
- Sakai J. (2020). Core Concept: How synaptic pruning shapes neural wiring during development and, possibly, in disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(28), 16096–16099. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010281117>
- Shingo, T., Gregg, C., Enwere, E., Fujikawa, H., Hassam, R., Geary, C., Cross, J. C., & Weiss, S. (2003). Pregnancy-stimulated neurogenesis in the adult female forebrain mediated by prolactin. *Science (New York, N.Y.)*, 299(5603), 117–120. <https://doi.org/10.1126/science.1076647>

- Shinohara, R., Thumkeo, D., Kamijo, H., Kaneko, N., Sawamoto, K., Watanabe, K., Takebayashi, H., Kiyonari, H., Ishizaki, T., Furuyashiki, T., & Narumiya, S. (2012). A role for mDia, a Rho-regulated actin nucleator, in tangential migration of interneuron precursors. *Nature neuroscience*, *15*(3), 373–S2. <https://doi.org/10.1038/nn.3020>
- Sorrells, S. F., Paredes, M. F., Cebrian-Silla, A., Sandoval, K., Qi, D., Kelley, K. W., James, D., Mayer, S., Chang, J., Auguste, K. I., Chang, E. F., Gutierrez, A. J., Kriegstein, A. R., Mathern, G. W., Oldham, M. C., Huang, E. J., Garcia-Verdugo, J. M., Yang, Z., & Alvarez-Buylla, A. (2018). Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*, *555*(7696), 377–381. <https://doi.org/10.1038/nature25975>
- Tan, X. D., Liu, B., Jiang, Y., Yu, H. J., & Li, C. Q. (2021). Gadd45b mediates environmental enrichment-induced neurogenesis in the SVZ of rats following ischemia stroke via BDNF. *Neuroscience letters*, *745*, 135616. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135616>
- Tong, C. K., Chen, J., Cebrián-Silla, A., Mirzadeh, Z., Obernier, K., Guinto, C. D., Tecott, L. H., García-Verdugo, J. M., Kriegstein, A., & Alvarez-Buylla, A. (2014). Axonal control of the adult neural stem cell niche. *Cell stem cell*, *14*(4), 500–511. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.01.014>
- Ünal, G. (2019). The Cortico-hippocampal Circuit: The Brain's Center for Mapping and Declarative Memory, *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, *72*(1), 13-23. <https://doi.org/10.4274/atfm.galenos.2019.58077>
- Yagita, Y., Sakurai, T., Tanaka, H., Kitagawa, K., Colman, D. R., & Shan, W. (2009). N-cadherin mediates interaction between precursor cells in the subventricular zone and regulates further differentiation. *Journal of Neuroscience Research*, *87*(15), 3331-3342. <https://doi.org/10.1002/jnr.22044>
- Yan, Y. P., Sailor, K. A., Lang, B. T., Park, S. W., Vemuganti, R., & Dempsey, R. J. (2007). Monocyte chemoattractant protein-1 plays a critical role in neuroblast migration after focal cerebral ischemia. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *27*(6), 1213–1224. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600432>
- Yang, D., Li, Q., Fang, L., Cheng, K., Zhang, R., Zheng, P., Zhan, Q., Qi, Z., Zhong, S., & Xie, P. (2011). Reduced neurogenesis and pre-synaptic dysfunction in the olfactory bulb of a rat model of depression. *Neuroscience*, *192*, 609–618. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.06.043>
- Ye, Z., Wang, J., Fang, F., Wang, Y., Liu, Z., Shen, C., & Hu, Y. (2024). Zhi-Zi-Hou-Po decoction alleviates depressive-like behavior and promotes hippocampal neurogenesis in chronic unpredictable mild stress induced mice via activating the BDNF/TrkB/CREB pathway. *Journal of ethnopharmacology*, *319*(Pt3), 117355. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117355>