FİZYOLOJİDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR: HÜCREDEN SİSTEMLERE

Editörler:
Prof.Dr. Nurcan DÖNMEZ
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ÖZSAN



BİDGE Yayınları

BİDGE Yayınları

Fizyolojide Güncel Yaklaşımlar: Hücreden Sistemlere

Editör: Prof.Dr. Nurcan DÖNMEZ ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ÖZSAN

ISBN: 978-625-5474-69-8

1. Baskı
Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL
Yayınlama Tarihi: 2026-10-25
BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374
Yayın hakları © BİDGE Yayınları
www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com
Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.
Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara

ÖNSÖZ

Fizyoloji bilimi insan ve hayvan organizmasının normal işleyiş mekanizmalarını inceleyen, sağlık bilimlerinin temelini oluşturan önemli bir bilim dalıdır. Moleküler düzeyden hücresel yapılara, organ sistemlerinden organizma bütünlüğüne kadar uzanan geniş çalışma alanı sayesinde fizyoloji tıp, veteriner hekimlik, diş hekimliği ve sağlık bilimlerinin birçok alanına bilimsel katkı sunmaktadır. Günümüzde fizyoloji alanındaki bilimsel gelişmeler, deneysel çalışmalar, klinik araştırmalar ve multidisipliner yaklaşımlarla birlikte daha da önem kazanmıştır. Özellikle nörofizyoloji, kardiyovasküler fizyoloji, egzersiz fizyolojisi, endokrinoloji, hücresel ve moleküler fizyoloji gibi alt alanlarda yürütülen çalışmalar, sağlık alanındaki tanı, tedavi ve koruyucu uygulamalara önemli katkılar sağlamaktadır. Bu kitapta yer alan bölümler, fizyoloji alanında çalışan araştırmacıların güncel bilimsel çalışmalarını bir araya getirerek akademik bilgi paylaşımına katkı sunmayı amaçlamaktadır. Kitabın tıp, veteriner hekimlik, diş hekimliği ve sağlık bilimleri alanlarında eğitim gören öğrenciler, akademisyenler ve araştırmacılar için yararlı bir kaynak olacağına inanıyoruz. Bilimsel çalışmalarıyla kitaba katkı sağlayan tüm yazarlara, değerlendirme sürecinde emeği geçen hakemlere ve yayın sürecinde destek veren tüm paydaşlara teşekkür ederim. Hazırlanan bu eserin bilim dünyasına katkı sağlamasını temenni eder, okuyuculara faydalı olmasını dileriz.

Prof.Dr. Nurcan DÖNMEZ

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ÖZSAN

İÇİNDEKİLER

EGZERSİZ ADAPTASYONUNDA LAKTAT VE LACTYLATİON: METABOLİK SİNYALDEN EPİGENETİK DÜZENLEMEYE 1

DURSUN ALPER YILMAZ

EGZERSİZDE EKSTRASELLÜLER VEZİKÜLLER ARACILI KAS–ORGAN İLETİŞİMİ: YENİ NESİL EXERKİNE SİNYALLEMESİ 29

DURSUN ALPER YILMAZ

NEUROPHYSIOLOGICAL FOUNDATIONS OF THE SENSE OF AGENCY: VOLUNTARY MOVEMENT, SENSORY PREDICTION, AND NEUROMODULATION 60

ALİ YÜCEL KARA

BÖLÜM 1

Egzersiz Adaptasyonunda Laktat ve Lactylation: Metabolik Sinyalden Epigenetik Düzenlemeye

DURSUN ALPER YILMAZ[1]

Giriş

Laktat, egzersiz fizyolojisinin tarihsel gelişimi içerisinde en fazla yeniden yorumlanan metabolitlerden biridir. Uzun yıllar boyunca yoğun kas aktivitesi sırasında oksijen yetersizliğinin bir sonucu olarak oluşan, glikolizin son ürünü niteliğinde bir "metabolik atık" olarak değerlendirilmiş ve kas yorgunluğu ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, özellikle izotopik işaretleyici tekniklerinin ve hücresel metabolizma çalışmalarının gelişmesiyle birlikte bu yaklaşım önemli ölçüde değişmiştir. Günümüzde laktatın yalnızca yetersiz oksijenlenme koşullarında ortaya çıkmadığı, tamamen aerobik koşullarda da sürekli olarak üretilebildiği ve farklı hücre, doku ve organlar arasında taşınarak metabolik enerji akışının düzenlenmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bu nedenle çağdaş egzersiz fizyolojisinde laktat; glikolitik metabolizmanın pasif bir son ürünü olmaktan çok, karbon ve enerji akışını farklı dokular arasında yönlendiren dinamik bir metabolik ara ürün olarak

[1] Araştırma Görevlisi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Hemşirelik Bölümü, Orcid: 0000-0001-8096-5504

değerlendirilmektedir (Brooks, 2018; Brooks, 2020). Laktat oluşumunun temelinde, laktat dehidrogenaz (LDH) tarafından katalizlenen pirüvat–laktat reaksiyonu bulunmaktadır. Bu reaksiyonda pirüvatın laktata indirgenmesine eşlik eden NADH oksidasyonu ile NAD^+ yeniden oluşturulur. NAD^+ rejenerasyonu, özellikle glikolitik akışın hızlandığı koşullarda gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz reaksiyonunun ve dolayısıyla glikolizin devamlılığının sağlanması açısından önemlidir. Dolayısıyla çalışan iskelet kasında laktat üretiminin artması yalnızca oksijen bulunabilirliğiyle açıklanamaz. Egzersiz şiddetinin artmasıyla birlikte glikojenoliz ve glikoliz hızının yükselmesi, pirüvat üretiminin mitokondriyal oksidatif kapasiteye göre daha hızlı gerçekleşmesi, sitozolik redoks durumu ve LDH izoformlarının özellikleri gibi birçok faktör laktat oluşumunu etkiler. Bu nedenle kan laktat konsantrasyonundaki artış, doğrudan dokuda "anaerobik koşulların başladığı" şeklinde yorumlanmamalıdır. Laktat aerobik metabolizma sürerken de oluşabilmekte ve aynı anda başka hücrelerde oksidatif yakıt olarak kullanılabilmektedir (Brooks, 2020; Bartoloni et al., 2024). Laktat metabolizmasına ilişkin bu paradigma değişiminin temelini lactate shuttle yaklaşımı oluşturmaktadır. Brooks tarafından geliştirilen lactate shuttle teorisine göre laktat üretimi ve kullanımı birbirinden bağımsız süreçler değildir; aksine laktat üreten "driver" hücre veya dokular ile laktatı kullanan "recipient" hücre veya dokular arasında sürekli bir metabolik bağlantı bulunmaktadır. Egzersiz sırasında hızlı glikolitik akışa sahip kas liflerinde oluşan laktat hücre dışına taşınabilirken, daha yüksek oksidatif kapasiteye sahip kas lifleri, kalp ve diğer dokular dolaşımdaki laktatı alarak enerji substratı olarak kullanabilir. Böylece laktat, karbonhidrat kaynaklı enerjinin üretildiği bölgeden oksidatif kapasitesi yüksek bölgelere taşınmasını sağlayan bir metabolik taşıyıcı işlevi görür (Brooks, 2018).

Hücre membranından laktat geçişinin önemli bir bölümü monokarboksilat taşıyıcıları (monocarboxylate transporters; MCT) aracılığıyla gerçekleşmektedir. MCT ailesinin özellikle MCT1 ve MCT4 izoformları iskelet kası laktat metabolizması açısından önem taşımaktadır. Bu taşıyıcılar laktat ile protonların membran boyunca birlikte taşınmasını sağlar ve net taşıma yönü hücre içi ve hücre dışı laktat ve proton gradyanları tarafından belirlenir. MCT1 özellikle oksidatif özellikleri belirgin kas liflerinde daha yoğun bulunurken laktatın hücre içine alınması ve oksidatif kullanımına katkıda bulunur. MCT4 ise yüksek glikolitik kapasiteye sahip liflerde daha belirgin olup yoğun glikoliz sırasında üretilen laktatın hücre dışına taşınmasını kolaylaştırır (Halestrap & Wilson, 2012). Bu taşıma sistemleri egzersiz antrenmanına da uyum gösterebilmektedir. İnsan ve hayvan çalışmalarını birlikte değerlendiren güncel bir sistematik derlemede, egzersiz antrenmanının insan iskelet kasında MCT1 protein içeriğini artırmak için güçlü bir uyarı olduğu, MCT4'te de artış görülebildiği ancak yanıtın MCT1'e kıyasla daha değişken olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, kronik egzersize adaptasyonun yalnızca oksidatif enzim aktivitesi veya mitokondri miktarındaki değişikliklerle sınırlı olmadığını; laktatın hücreler arası taşınmasını sağlayan metabolik altyapının da antrenmana uyum gösterdiğini düşündürmektedir (Benítez-Muñoz et al., 2024).

Dolaşıma geçen laktatın kaderi de onun bir “atık ürün” olarak değerlendirilmesini desteklememektedir. Egzersiz sırasında üretilen laktatın önemli bölümü oksidatif dokular tarafından alınarak yeniden pirüvata dönüştürülür ve oksidatif enerji üretimine katılır. Diğer bölümü ise özellikle karaciğer ve böbrekte glukoneogenezin substratı olarak kullanılabilir. İnsanlarda kararlı izotop tracer ve lactate-clamp yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalar bu metabolik esnekliği doğrudan göstermiştir. Miller ve arkadaşlarının (2002) çalışmasında orta şiddetli egzersiz sırasında dolaşımdaki laktat konsantrasyonunun deneysel olarak artırılması, laktat

oksidasyonunu belirgin şekilde artırırken glukoz oksidasyonunu azaltmış; aynı zamanda laktat karbonunun glukoneogeneze katılımı yükselmiştir. Bu bulgu, egzersiz sırasında laktatın kullanılabilir bir karbonhidrat kökenli enerji substratı olduğunu ve glukoz kullanımının düzenlenmesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

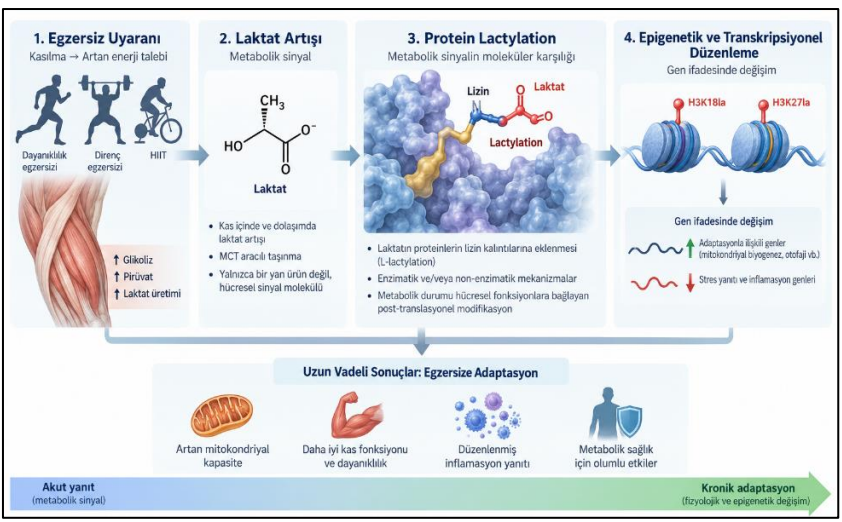
Laktatın metabolik işlevleri yalnızca iskelet kası ile sınırlı değildir. Çalışan iskelet kasından dolaşıma verilen laktat kalp, karaciğer, böbrek ve beyin dahil olmak üzere birçok organa taşınabilmektedir. Özellikle kalp yüksek iş yüklerinde laktatı etkili bir oksidatif substrat olarak kullanabilirken karaciğer ve böbrek laktat karbonunu glukoneogenez aracılığıyla yeniden dolaşıma kazandırabilir. Beyin ise özellikle dolaşımdaki laktat düzeyinin yükseldiği egzersiz koşullarında laktatı hem enerji substratı hem de hücresel bir sinyal olarak kullanabilmektedir. Dolayısıyla lactate shuttle yalnızca kas içindeki farklı lif tipleri arasında gerçekleşen lokal bir olay değil, enerji metabolizmasını organlar arasında bütünleştiren sistemik bir mekanizma olarak görülmektedir (Brooks, 2018; Brooks et al., 2023). Laktat fizyolojisindeki ikinci büyük paradigma değişimi ise bu molekülün bir sinyal molekülü olduğunun anlaşılmasıdır. Güncel yaklaşıma göre laktat yalnızca hücreler arasında karbon taşımamakta; konsantrasyon değişiklikleri aracılığıyla redoks durumunu, substrat seçimini ve çeşitli hücresel sinyal yollarını da etkileyebilmektedir. Bu bağlamda laktatın metabolik etkilerinin bir bölümü kütle etkisi ve laktat/pirüvat oranındaki değişiklikler üzerinden gerçekleşirken, bir bölümü reseptör aracılı mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır. Özellikle hidroksikarboksilik asit reseptörü 1 (HCAR1; GPR81), laktatın reseptör aracılı etkilerinin en iyi tanımlanmış örneklerinden biridir. HCAR1'in aktivasyonu dokunun özelliklerine bağlı olarak lipoliz, enerji substratı seçimi ve hücresel sinyal yollarının düzenlenmesine katılmaktadır (Brooks, 2020; Brooks et al., 2023). Egzersiz kaynaklı

laktatın uzak dokularda sinyal oluşturabileceğine ilişkin önemli deneysel kanıtlardan biri Morland ve arkadaşlarının (2017) çalışmasından gelmektedir. Araştırmacılar HCAR1'in serebral damarlarla ilişkili hücrelerde yoğun olarak bulunduğunu ve reseptör aktivasyonunun vasküler endotelyal büyüme faktörü A (VEGFA) ekspresyonunu ve serebral anjiyogenezi artırabildiğini göstermiştir. Yüksek yoğunluklu interval egzersiz veya egzersizde görülen düzeylere benzer kan laktat artışı oluşturan laktat uygulaması, normal farelerde beyindeki VEGFA düzeyini ve kapiller yoğunluğu artırırken HCAR1 eksik farelerde aynı yanıt gözlenmemiştir. Bu sonuçlar, çalışan iskelet kasında oluşan laktatın dolaşım yoluyla uzak bir organa ulaşıp spesifik reseptör aracılığıyla adaptif bir yanıt başlatabileceğini gösteren güçlü preklinik kanıtlardan biridir. Bununla birlikte, söz konusu mekanizmanın insanlarda aynı büyüklükte ve aynı moleküler yol üzerinden gerçekleştiğinin henüz doğrudan gösterilmiş olmadığı dikkate alınmalıdır (Morland et al., 2017). Bu bulgular doğrultusunda laktatın egzersiz sırasında kas tarafından üretilen ve diğer dokuların fizyolojik yanıtlarını etkileyebilen bir myokine/exerkine olarak değerlendirilmesi önerilmiştir. Brooks ve arkadaşları (2023), laktatın otokrin, parakrin ve endokrin benzeri etkiler gösterebildiğini; enerji substratı dağılımı, redoks düzenlenmesi, mitokondriyal adaptasyon ve nörobiyolojik yanıtlar dahil olmak üzere çok sayıda fizyolojik sürece katılabileceğini vurgulamaktadır. Bununla birlikte laktatın bütün egzersiz adaptasyonlarını tek başına yöneten bağımsız bir “ana sinyal” olarak değerlendirilmesi doğru değildir. Egzersizin oluşturduğu mekanik gerilim, enerji stresi, kalsiyum sinyali, reaktif oksijen türleri, hormonal değişiklikler ve diğer exerkine'lerle birlikte çalışan çok bileşenli bir sinyal ağının parçasıdır.

Laktatın metabolik substrattan hücresel sinyal molekülüne doğru genişleyen bu işlevsel çerçevesi, egzersiz adaptasyonlarının açıklanmasında yeni bir düzeyin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Çünkü

hücre içindeki laktat miktarındaki değişimin yalnızca enerji metabolizmasını değil, proteinlerin fonksiyonlarını ve gen ekspresyonunu da etkileyebileceğine ilişkin kanıtlar giderek artmaktadır. Özellikle laktat kökenli bir post-translasyonel modifikasyon olan lactylation, metabolik durum ile epigenetik düzenleme arasında doğrudan bir bağlantı kurulabileceğini göstermesi açısından dikkat çekmektedir. Böylece egzersizde ortaya çıkan geçici laktat artışlarının yalnızca egzersiz sırasında kullanılan bir yakıt veya kısa süreli bir metabolik sinyal olmayabileceği; belirli koşullarda daha uzun süreli hücresel adaptasyonları düzenleyen moleküler mekanizmaların bir parçası olabileceği düşünülmektedir. Bu yeni yaklaşım, laktat metabolizmasının egzersize bağlı gen ekspresyonu ve doku adaptasyonlarıyla nasıl bağlantı kurduğunu anlamada lactylation mekanizmasını önemli bir araştırma alanı hâline getirmiştir (Brooks, 2020; Bartoloni et al., 2024). Egzersizle başlayan laktat üretiminden protein lactylation'ına, epigenetik düzenlemeye ve fizyolojik adaptasyona uzanan bu süreç Şekil 1'de şematik olarak özetlenmiştir.

Şekil 1. Egzersiz adaptasyonunda laktat–lactylation ekseninin şematik gösterimi.



Not. Şekil, ilgili literatür temel alınarak yazar tarafından kavramsallaştırılmıştır.

2. Lactylation ve Epigenetik Düzenleme

Hücresel metabolizma ile gen ekspresyonu arasındaki ilişki, metabolitlerin yalnızca enerji üretiminde kullanılan ara ürünler olmadığının anlaşılmasıyla birlikte yeni bir boyut kazanmıştır. Asetil-koenzim A, S-adenozilmetiyonin ve nikotinamid adenin dinükleotid gibi metabolik moleküllerin kromatin düzenlenmesinde görev alan enzimlerin substratı veya kofaktörü olduğu uzun süredir bilinmektedir. Laktatın da benzer biçimde metabolik durum ile gen düzenlenmesi arasında bağlantı kurabileceğine ilişkin en önemli kanıt, 2019 yılında Zhang ve arkadaşlarının histonlarda yeni bir post-translasyonel modifikasyon tanımlamasıyla ortaya çıkmıştır. Araştırmacılar, laktattan türeyen bir lactyl grubunun histon proteinlerindeki lizin kalıntılarına bağlanabildiğini göstermiş ve bu modifikasyonu lysine lactylation (Kla) olarak tanımlamıştır (Zhang et al., 2019). Bu bulgu, laktatın metabolik ve reseptör aracılı sinyal özelliklerinin ötesinde, kromatin düzeyinde gen ekspresyonunu etkileyebilecek bir mekanizmaya sahip olduğunu göstermesi açısından önemli bir dönüm noktasıdır.

Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında insan ve fare hücrelerinin çekirdek histonlarında toplam 28 lactylation bölgesi tanımlanmıştır. Hücresel glikolitik aktivitenin ve laktat üretiminin artırılması histon lactylation düzeylerini yükseltirken, laktat üretiminin baskılanması bu modifikasyonu azaltmıştır. Bu ilişki, hücrenin metabolik durumunun histon modifikasyonlarına aktarılabileceğini göstermektedir. Araştırmanın özellikle dikkat çeken yönlerinden biri, M1 makrofajlarında histon lactylation'ın zamansal olarak histon asetilasyonundan farklı bir seyir göstermesidir. Bakteriyel uyarının erken döneminde

proinflamatuvar yanıt baskınken, ilerleyen dönemde artan histon lactylation'ın aralarında Arg1 gibi doku onarımı ve homeostazla ilişkili genlerin de bulunduğu bir transkripsiyon programıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Zhang et al., 2019). Bu gözlem sonucunda araştırmacılar, hücre içinde biriken laktatın zaman içerisinde gen ekspresyonunu değiştiren bir tür metabolik "laktat saati" gibi davranabileceğini ileri sürmüştür.

Lactylation biyokimyasal açıdan, bir lactyl grubunun proteindeki lizin aminoasidinin ε-amino grubuna kovalent olarak bağlanmasıyla ortaya çıkan bir post-translasyonel modifikasyondur. Bununla birlikte, "lactylation" teriminin tek bir kimyasal yapıyı ifade ettiği düşünülmemelidir. Son yıllarda geliştirilen analitik yöntemler L-lactyllysine [K(L-la)], D-lactyllysine ve N-ε-(carboxyethyl)-lysine gibi birbirine kimyasal olarak benzeyen modifikasyonların ayırt edilmesini sağlamıştır. Zhang ve arkadaşlarının daha yeni çalışmasında, glikolitik aktivite ve L-laktat artışıyla ilişkili temel histon modifikasyonunun L-lactylation olduğu gösterilmiştir (Zhang et al., 2025). Bu ayrım önemlidir; çünkü antikor temelli eski çalışmaların bir bölümünde farklı lactylation izomerlerinin birbirinden kesin biçimde ayrıştırılamamış olması, literatürdeki bazı bulguların yeniden değerlendirilmesini gerektirebilir.

Lactylation'ın hücresel laktat konsantrasyonuyla ilişkili olması, metabolik akışın doğrudan protein fonksiyonlarına ve kromatin yapısına aktarılabileceğini düşündürmektedir. Glikolitik aktivitenin yükseldiği koşullarda pirüvatın laktata dönüşümünün artması, hücre içi laktat havuzunu genişletirken lactylation için gerekli metabolik öncüllerin kullanılabilirliğini de etkileyebilir. Bu kapsamda lactyl-CoA, enzimatik L-lactylation için olası bir acyl donörü olarak araştırılmıştır. Güncel bulgular hücre içi lactyl-CoA düzeyleri ile L-lactylation arasında ilişki bulunduğunu desteklemekle birlikte, lactyl-CoA'nın nasıl üretildiği ve farklı hücre

tiplerinde lactylation oluşumuna ne ölçüde katkıda bulunduğu henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (Wang et al., 2024; Zhang et al., 2025). Dolayısıyla lactylation'ın biyokimyasal oluşum mekanizmasının tamamen çözümlenmiş olduğu söylenemez.

Diğer histon modifikasyonlarında olduğu gibi lactylation'ın da dinamik biçimde düzenlenebilmesi için modifikasyonu ekleyen ve uzaklaştıran enzimatik sistemlerin bulunması beklenmektedir. Bu bağlamda lactyl gruplarının proteinlere aktarılmasını sağlayan enzimler genel olarak "writers", lactyl gruplarını uzaklaştıran enzimler ise "erasers" olarak adlandırılmaktadır. Histon asetiltransferaz aktivitesiyle bilinen p300/CBP, lactyl-CoA'yı kullanarak belirli lizin kalıntılarının lactylation'ını katalizleyebilen başlıca aday "writer" enzimlerden biridir (Wang et al., 2024). Bununla birlikte p300'ın tüm hücre ve dokulardaki lactylation'ın tek veya temel kaynağı olarak kabul edilmesi için mevcut kanıtlar yeterli değildir. Enzimatik mekanizmaların yanı sıra reaktif metabolik ara ürünlerin aracılık ettiği enzim dışı lactylation yolları da araştırılmaktadır. Bu nedenle güncel yaklaşım, protein lactylation'ın hücre tipine ve metabolik koşullara bağlı olarak birden fazla mekanizmayla oluşturulabileceği yönündedir (Moreno-Yruela et al., 2022; Wang et al., 2024).

Lactylation'ın geri dönüşümlü bir modifikasyon olduğuna ilişkin kanıtlar da giderek güçlenmektedir. Moreno-Yruela ve arkadaşları (2022), sınıf I histon deasetilazlardan HDAC1, HDAC2 ve HDAC3'ün güçlü delactylase aktivitesine sahip olduğunu göstermiştir. Özellikle HDAC1 ve HDAC3'ün hücresel ortamda histonlardaki L-lactylation işaretlerini azaltabildiğinin gösterilmesi, lactylation'ın yalnızca metabolit birikimine bağlı pasif bir kimyasal olay olmadığını, enzimatik olarak düzenlenebilen dinamik bir post-translasyonel modifikasyon olduğunu desteklemektedir. Aynı çalışmada bazı sirtuinlerin de in vitro delactylase aktivitesi gösterdiği bildirilmiş, daha sonraki çalışmalar farklı sirtuin

üyelerinin belirli histon ve histon dışı proteinlerde lactylation düzeylerini düzenleyebildiğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte bu enzimlerin göreli önemi dokuya, hedef proteine ve hücrenin metabolik durumuna göre değişebilmektedir.

Histon lactylation'ın fonksiyonel öneminin temelinde kromatin yapısını ve transkripsiyonel aktiviteyi değiştirebilme potansiyeli bulunmaktadır. Histonların amino-terminal bölgelerindeki lizin kalıntıları asetilasyon, metilasyon, ubiquitinasyon ve diğer acylasyon türleri gibi birçok post-translasyonel modifikasyona uğrayabilmektedir. Lactylation da bu düzenleyici repertuvara eklenen yeni bir modifikasyondur. Günümüze kadar H2A, H2B, H3 ve H4 histonlarında çeşitli lactylation bölgeleri tanımlanmış; özellikle H3K18la ve H4K12la literatürde yoğun biçimde araştırılan bölgeler arasında yer almıştır (Peng & Du, 2025; Wang et al., 2024). Bu modifikasyonların bazı hücresel modellerde aktif transkripsiyonla ilişkili olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, bütün lactylation bölgelerinin aynı yönde gen düzenlenmesine neden olduğu varsayılmamalıdır. Histon üzerindeki spesifik bölge, hücre tipi, kromatin bağlamı ve metabolik koşullar ortaya çıkan transkripsiyonel sonucun belirlenmesinde etkili olabilir.

Lactylation ile asetilasyon arasındaki ilişki de metabolizma-epigenetik etkileşimin anlaşılması açısından önemlidir. Her iki modifikasyon da lizin kalıntıları üzerinde gerçekleşmekte ve bazı ortak enzimatik düzenleyicilerden etkilenebilmektedir. Bununla birlikte lactylation, asetilasyonun yalnızca farklı bir biçimi olarak değerlendirilmemelidir. Histon lactylation'ın hücresel metabolizma ve özellikle glikolitik aktiviteyle yakın ilişkisi, bu modifikasyona hücrenin metabolik durumuna duyarlı özgün bir sinyal özelliği kazandırmaktadır. Zhang ve arkadaşlarının ilk çalışmasında histon asetilasyonu ile lactylation'ın farklı zamansal kinetikler göstermesi de bu iki modifikasyonun birbirinin yerine geçen mekanizmalar olmadığını desteklemektedir (Zhang et al., 2019). Bununla birlikte

aynı lizin bölgelerinde farklı acyl gruplarının bulunabilmesi ve p300 ile HDAC ailesi gibi bazı ortak enzimlerin bu süreçlerde görev alabilmesi, histon modifikasyonları arasında potansiyel bir rekabet ve çapraz düzenleme olabileceğine işaret etmektedir.

Lactylation alanındaki önemli gelişmelerden biri de bu modifikasyonun histonlarla sınırlı olmadığının anlaşılmasıdır. Proteomik çalışmalar giderek artan sayıda histon dışı lactylated protein tanımlamıştır. Bu proteinler metabolik enzimlerden transkripsiyon faktörlerine, DNA hasar yanıtında görev alan proteinlerden hücresel sinyal moleküllerine kadar geniş bir işlevsel dağılım göstermektedir (Peng & Du, 2025; Wang et al., 2024). Bu nedenle lactylation'ın biyolojik rolü yalnızca epigenetik gen düzenlenmesiyle sınırlandırılamaz. Histon dışı proteinlerde bir lizin kalıntısının lactylation'ı proteinin enzimatik aktivitesini, stabilitesini, hücre içi lokalizasyonunu veya diğer proteinlerle etkileşimini değiştirebilir. Böylece laktat metabolizmasındaki değişikliklerin transkripsiyon dışındaki hücresel süreçlere de doğrudan aktarılması mümkün hâle gelebilir.

Bu durum özellikle egzersiz fizyolojisi açısından dikkat çekicidir. Egzersiz sırasında enerji gereksiniminin artmasıyla birlikte glikolitik akış, hücresel redoks durumu ve laktat turnover'ı kısa süre içerisinde büyük değişiklikler gösterebilir. Yüksek şiddetli egzersizde kas ve dolaşım laktat konsantrasyonlarının birkaç kat artabilmesi, lactylation açısından teorik olarak güçlü ve tekrarlayan bir metabolik uyarı oluşturabilir. Bununla birlikte, kan laktatındaki artışın doğrudan iskelet kasındaki histon veya protein lactylation düzeyini yansıttığı varsayılamaz. Lactylation hücre içindeki laktat üretimi, laktat transportu, lactyl-CoA oluşumu, writer ve eraser enzimlerin aktivitesi ve hedef proteinin özellikleri gibi birçok basamak tarafından düzenlenmektedir. Bu nedenle yalnızca kan laktatı ölçümüyle doku düzeyindeki lactylation yanıtı hakkında kesin çıkarım yapmak metodolojik olarak doğru değildir.

Ayrıca lactylation literatürünün büyük bölümü bugüne kadar kanser biyolojisi, immün hücreler, inflamasyon, hipoksi ve metabolik hastalık modellerinden elde edilmiştir (Peng & Du, 2025; Wang et al., 2024). Egzersiz sonrası insan iskelet kasında lactylation'ın zamansal seyrini, doza yanıt ilişkisini ve kronik antrenman adaptasyonlarındaki rolünü doğrudan araştıran çalışmalar halen oldukça sınırlıdır. Bu nedenle mevcut moleküler bulgular egzersiz fizyolojisine aktarılırken nedensellik konusunda temkinli olunmalıdır. Örneğin yüksek yoğunluklu interval egzersizin oluşturduğu yüksek laktat maruziyetinin daha fazla histon lactylation'a ve dolayısıyla daha güçlü transkripsiyonel adaptasyona yol açacağı biyolojik olarak olası bir hipotezdir; ancak bu ilişkinin insan iskelet kasında sistematik olarak doğrulandığı söylenemez.

Buna rağmen lactylation kavramı, egzersize adaptasyonun moleküler açıklaması için önemli bir teorik çerçeve sunmaktadır. Klasik modelde egzersizin metabolik değişiklikleri AMPK, Ca^{2+}/calmodulin, p38 MAPK, PGC-1α ve diğer sinyal yolları aracılığıyla gen ekspresyonuna aktarılmaktadır. Lactylation bu modele, egzersiz sırasında oluşan bir metabolitin doğrudan protein modifikasyonuna ve kromatin düzenlenmesine katılabileceği yeni bir katman eklemektedir. Böylece laktat, egzersiz sırasında üretilip daha sonra okside edilen geçici bir metabolitten, metabolik stresin hücresel "hafızaya" dönüştürülmesine katkıda bulunabilecek potansiyel bir düzenleyiciye dönüşmektedir. Bu mekanizmanın iskelet kası, mitokondriyal adaptasyon, anjiyogenez, inflamatuvar yanıt ve doku yeniden yapılanmasındaki olası rolü, egzersize bağlı lactylation araştırmalarının temelini oluşturmaktadır.

3. Egzersize Bağlı Lactylation ve Fizyolojik Adaptasyonlar

Egzersiz, organizmada laktat üretiminin fizyolojik olarak belirgin biçimde arttığı başlıca durumlardan biridir. Özellikle yüksek şiddetli egzersiz sırasında glikolitik akışın hızlanması, iskelet kası ve

dolaşımdaki laktat düzeylerinde kısa süre içerisinde önemli artışlara neden olmaktadır. Lactylation'ın hücresel laktat metabolizmasıyla yakından ilişkili olduğunun gösterilmesi, egzersiz sırasında oluşan bu geçici metabolik değişimin yalnızca enerji üretimi ve substrat kullanımını değil, protein fonksiyonlarını ve gen ekspresyonunu da etkileyebileceği düşüncesini ortaya çıkarmıştır. Bu açıdan egzersiz, laktat–lactylation eksenini fizyolojik koşullar altında incelemek için özgün bir model sunmaktadır. Bununla birlikte egzersiz kaynaklı lactylation yanıtının büyüklüğü ve biyolojik sonucu; egzersizin şiddeti, süresi ve türünün yanı sıra incelenen doku, örnekleme zamanı, antrenman durumu ve kullanılan analitik yönteme göre farklılık gösterebilmektedir (Chen et al., 2026).

Egzersiz ile protein lactylation arasındaki doğrudan ilişkiye ilişkin ilk önemli deneysel kanıtlardan biri Huang ve arkadaşlarının (2023) farelerde gerçekleştirdiği çalışmadan gelmiştir. Araştırmacılar, tek bir yüksek yoğunluklu interval egzersiz (HIIT) oturumunun ardından farklı dokulardaki protein lactylation düzeylerini zamana bağlı olarak incelemiştir. HIIT sonrasında özellikle laktatın aktif biçimde alındığı veya metabolize edildiği soleus kası, inguinal beyaz adipoz doku, kahverengi adipoz doku ve karaciğerde protein lactylation düzeylerinin arttığı belirlenmiştir. Dikkat çekici biçimde bu değişiklik egzersizin hemen ardından maksimum düzeye ulaşmamış; birçok dokuda yaklaşık 24 saat sonra en yüksek seviyeye çıkmış ve 72 saat içerisinde başlangıç düzeylerine yaklaşmıştır (Huang et al., 2023). Bu bulgu, lactylation'ın yalnızca egzersiz sırasında yükselen kan laktatının eş zamanlı bir yansıması olmadığını, egzersiz sonrası toparlanma dönemine uzanan daha yavaş bir moleküler yanıt gösterebileceğini düşündürmektedir.

Lactylation yanıtının egzersiz sonrası saatler boyunca devam edebilmesi egzersiz adaptasyonunun zamansal organizasyonu açısından önemlidir. Kan laktat konsantrasyonu egzersiz sonrasında

göreceli olarak kısa bir süre içerisinde azalmasına karşın protein modifikasyonlarının daha geç ortaya çıkabilmesi, metabolik uyarının hücresel düzeyde daha uzun süreli bir moleküler işarete dönüştürülebileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte Huang ve arkadaşlarının (2023) bulgularının farelerden elde edildiği ve bütün dokuların aynı ölçüde yanıt vermediği unutulmamalıdır. Dolayısıyla egzersiz sırasında daha yüksek kan laktatı oluşmasının otomatik olarak bütün organlarda daha güçlü bir lactylation yanıtı meydana getireceği şeklinde doğrusal bir ilişki kurmak mevcut kanıtların ötesine geçmektedir.

İskelet kasında lactylation'ın fizyolojik önemini daha doğrudan gösteren bulgulardan biri, egzersize bağlı otofajinin düzenlenmesiyle ilişkilidir. Otofaji, hasarlı proteinlerin ve organellerin uzaklaştırılması, hücresel kalite kontrolünün sürdürülmesi ve metabolik homeostazın korunması açısından egzersize adaptasyonun önemli bileşenlerinden biridir. Li ve arkadaşları (2025), akut egzersiz sırasında artan laktatın iskelet kasında otofajiyi destekleyen moleküler bir sinyal olarak görev yapabileceğini göstermiştir. Çalışmada laktatın, mechanistic target of rapamycin (mTOR) proteininin lizin 921 bölgesinde lactylation'ı (mTOR-K921la) artırdığı ve bu modifikasyonun mTOR kompleks 1 (mTORC1) aktivitesini baskılayarak otofajiyi uyardığı bildirilmiştir. K921 bölgesinin lactylation'a dirençli hâle getirildiği deneysel modellerde ise mTORC1 aktivitesinin devam ettiği, otofajik yanıtın bozulduğu ve egzersizin iskelet kası üzerindeki bazı yararlı etkilerinin azaldığı gösterilmiştir (Li et al., 2025).

Bu sonuçlar, lactylation'ın egzersiz adaptasyonlarında yalnızca kromatin düzeyindeki histon modifikasyonları aracılığıyla değil, hücresel sinyal proteinlerinin doğrudan modifikasyonu yoluyla da etkili olabileceğini göstermektedir. Başka bir ifadeyle egzersiz sırasında oluşan laktat, belirli proteinlerin fonksiyonunu değiştiren bir post-translasyonel sinyal olarak davranabilir. mTOR

örneği bu açıdan önemlidir; çünkü mTORC1 enerji kullanılabilirliği, protein sentezi, hücresel büyüme ve otofaji arasındaki temel düzenleyicilerden biridir. Laktatın mTOR lactylation'ı üzerinden bu sistemle bağlantı kurması, egzersiz sırasında metabolik akış ile hücresel kalite kontrol mekanizmaları arasında doğrudan bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte hayvan modellerinde elde edilen bu güçlü mekanistik kanıtların insan iskelet kasında henüz aynı ölçüde doğrulanmadığının özellikle vurgulanması gerekir. Mattingly ve arkadaşları (2024), genç yetişkinlerde akut ve kronik direnç egzersizinin yanı sıra akut dayanıklılık egzersizinin vastus lateralis kasındaki global protein lactylation düzeyleri üzerindeki etkilerini incelemiştir. On haftalık tek taraflı direnç antrenmanı uygulanan katılımcılarda akut egzersizin 24 saat sonrasında veya kronik antrenman sonrasında nükleer ya da sitoplazmik protein lactylation düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmamıştır. Benzer biçimde, 60 dakikalık bisiklet egzersizinin ardından 2. ve 8. saatlerde alınan kas biyopsilerinde de global protein lactylation düzeylerinde belirgin bir değişiklik görülmemiştir (Mattingly et al., 2024).

Aynı araştırmada gerçekleştirilen hücre kültürü deneyleri de bu bulguyu desteklemiştir. C2C12 miyotüplerinin fizyolojik olarak olası farklı laktat konsantrasyonlarına maruz bırakılması global nükleer veya sitoplazmik protein lactylation düzeylerini, protein sentezini ya da miyotüp çapını anlamlı biçimde değiştirmemiştir (Mattingly et al., 2024). Bu sonuçlar, "egzersiz laktatı artırır, dolayısıyla kas lactylation'ı da zorunlu olarak artar" şeklindeki basit nedensel modelin yeterli olmadığını göstermektedir.

Hayvan ve insan çalışmaları arasındaki bu farklılığın birkaç olası açıklaması bulunmaktadır. İlk olarak, lactylation oldukça bölgeye özgü bir post-translasyonel modifikasyon olabilir. Belirli birkaç proteinde veya lizin kalıntısında ortaya çıkan önemli değişiklikler, tüm proteinlerin birlikte değerlendirildiği pan-

lactylation ya da global Western blot yöntemleriyle fark edilmeyebilir. İkinci olarak, örnekleme zamanı kritik olabilir. Fare çalışmalarında bazı lactylation yanıtlarının 24 saat civarında en yüksek düzeye ulaşması, yalnızca egzersiz hemen sonrası veya birkaç saat içerisindeki biyopsilerin gerçek yanıt penceresini kaçırabileceğini düşündürmektedir. Üçüncü olarak, egzersiz modu ve oluşturduğu hücre içi laktat yükü farklılık gösterebilir. Son olarak, türler arası metabolik farklılıklar ve kullanılan analitik tekniklerin duyarlılığı da bulgulardaki uyuşmazlığa katkıda bulunabilir (Chen et al., 2026; Huang et al., 2023; Mattingly et al., 2024). Dolayısıyla gelecekte global protein lactylation ölçümleri yerine bölgeye özgü lactylomics ve hedefli kütle spektrometrisi yaklaşımlarının kullanılması daha açıklayıcı olabilir.

Egzersize bağlı lactylation'ın etkileri iskelet kasıyla sınırlı değildir. Dolaşıma geçen laktatın farklı organlara taşınabilmesi, egzersiz sırasında oluşan metabolik sinyalin sistemik adaptasyonlara katkıda bulunmasına olanak sağlamaktadır. Kardiyovasküler sistem bu konuda dikkat çekici örnekler sunmaktadır. Wang ve arkadaşları (2023), aterosklerozlu fare modelinde egzersiz antrenmanının aort endotel hücrelerinde methyl-CpG binding protein 2'nin (Mecp2) lizin 271 bölgesindeki lactylation'ını (Mecp2-K271la) artırdığını göstermiştir. Bu modifikasyon, epiregulin (Ereg) transkripsiyonunun baskılanması ve MAPK sinyal aktivitesinin azaltılmasıyla ilişkili bulunmuştur. Buna paralel olarak vasküler hücre adezyon molekülü-1, intersellüler adezyon molekülü-1 ve çeşitli proinflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonu azalırken endotelyal nitrik oksit sentaz düzeyinin yükseldiği ve aterosklerotik ilerlemenin baskılandığı bildirilmiştir (Wang et al., 2023). Ekzojen laktat uygulanmasının benzer moleküler etkiler oluşturması, laktat kaynaklı lactylation'ın egzersizin vasküler koruyucu etkilerine katkıda bulunabileceğini desteklemektedir.

Bununla birlikte bu bulgunun büyük ölçüde hayvan modeli ve hücre kültürü deneylerine dayandığı göz önünde bulundurulmalıdır. Egzersizin insan endotel dokusunda aynı Mecp2-K271la–Ereg–MAPK eksenini aktive ettiğine ilişkin doğrudan kanıt henüz mevcut değildir. Bu nedenle lactylation'ın egzersizin ateroskleroz üzerindeki bilinen yararlı etkilerinin olası moleküler mekanizmalarından biri olduğu söylenebilir; ancak insanlardaki klinik öneminin belirlenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Egzersiz kaynaklı lactylation'ın merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri ise protein lactylation'ın histon dışı işlevlerine güçlü bir örnek oluşturmaktadır. Yan ve arkadaşları (2024), kronik stres uygulanan farelerde egzersizin medial prefrontal kortekste çeşitli sinaptik proteinlerin lactylation düzeylerini artırdığını göstermiştir. Bu proteinler içerisinde synaptosome-associated protein 91 (SNAP91) özellikle önemli bir hedef olarak belirlenmiştir. Egzersizle artırılan SNAP91 lactylation'ının sinaptik yapı oluşumunu ve nöronal aktiviteyi desteklediği; bu modifikasyonun engellenmesinin ise egzersizin anksiyete benzeri davranışlara karşı koruyucu etkisini azalttığı gösterilmiştir (Yan et al., 2024). Bu bulgular, çalışan kaslardan kaynaklanan metabolik değişimlerin beyin proteinlerinin post-translasyonel düzenlenmesine kadar uzanan bir kas–beyin iletişim mekanizmasına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Lactylation'ın egzersizin immünomodülatör etkilerinde de rol oynayabileceğine ilişkin kanıtlar son dönemde güçlenmiştir. Sun ve arkadaşları (2025), egzersizin monositlerde glikolitik aktiviteyi ve laktat üretimini artırarak histon H3'ün lizin 18 bölgesinde lactylation'ı (H3K18la) desteklediğini göstermiştir. Bu süreçte p300 lactyltransferase işlevi görürken HDAC2'nin karşı düzenleyici rol üstlendiği bildirilmiştir. Artan H3K18la, kalpteki monosit kökenli makrofajların doku onarımıyla ilişkili fenotipe geçişini hızlandırmış

ve deneysel sepsis kaynaklı kardiyomiyopatide kardiyak immün homeostazın korunmasıyla ilişkilendirilmiştir. Çalışmanın translasyonel açıdan önemli yanı, fiziksel olarak aktif insanlardan elde edilen monositlerde hem genel protein lactylation hem de H3K18la düzeylerinin sedanter bireylere göre daha yüksek bulunmasıdır (Sun et al., 2025). Böylece egzersiz-lactylation ilişkisine dair doğrudan insan kanıtı yalnızca iskelet kasından değil, dolaşımdaki immün hücrelerden de elde edilmeye başlanmıştır.

Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde lactylation'ın egzersize verilen tek yönlü ve homojen bir yanıt olmadığı anlaşılmaktadır. Egzersiz, farklı dokularda farklı protein hedeflerini ve farklı zaman pencerelerini içeren bir lactylation profili oluşturabilir. İskelet kasında mTOR lactylation'ı otofaji ve hücresel kalite kontrolüyle ilişkili görünürken, vasküler endotelde Mecp2 lactylation'ı inflamatuvar sinyallemenin baskılanmasına, beyinde SNAP91 lactylation'ı sinaptik plastisiteye ve immün hücrelerde H3K18 lactylation'ı transkripsiyonel yeniden programlamaya katkıda bulunabilmektedir. Bu nedenle lactylation'ın fizyolojik etkisi yalnızca toplam lactylation miktarından değil, hangi proteinin, hangi lizin bölgesinde, hangi dokuda ve hangi zaman aralığında modifiye edildiğinden kaynaklanıyor olabilir.

Bu perspektif aynı zamanda egzersiz şiddeti ile lactylation arasındaki ilişkinin doğrusal olmayabileceğini düşündürmektedir. Yüksek şiddetli egzersiz daha büyük akut laktat artışları oluşturduğu için lactylation açısından güçlü bir uyarıcı olarak düşünülebilir; ancak mevcut çalışmalar belirli bir kan laktat konsantrasyonunun veya belirli bir "laktat dozu"nun lactylation için gerekli ya da yeterli olduğunu göstermemektedir. Dahası, uzun süreli veya patolojik laktat birikimi ile egzersiz sırasında görülen kısa süreli fizyolojik laktat artışlarının hücresel sonuçları birbirinden farklı olabilir. Bu nedenle lactylation'ın egzersiz fizyolojisindeki rolünün şiddet, süre, metabolik bağlam ve toparlanma süresi tarafından belirlenen

zamansal ve dokuya özgü bir düzenleyici mekanizma olarak ele alınması daha uygun görünmektedir (Chen et al., 2026).

Sonuç olarak güncel kanıtlar, egzersiz kaynaklı laktat artışının bazı dokularda histon ve histon dışı proteinlerin lactylation'ını değiştirebildiğini ve bu değişikliklerin otofaji, vasküler inflamasyon, sinaptik plastisite ve immün homeostaz gibi çeşitli fizyolojik süreçlerle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte kanıtların önemli bir bölümü halen deneysel hayvan ve hücre modellerine dayanmaktadır. İnsan iskelet kasındaki mevcut bulguların negatif veya tutarsız olması, lactylation'ın egzersiz adaptasyonundaki rolünün genellenmeden önce daha ayrıntılı biçimde araştırılması gerektiğini göstermektedir. Bu noktada temel araştırma sorusu artık yalnızca "egzersiz lactylation'ı artırır mı?" değildir; hangi egzersiz uyarısının, hangi dokuda, hangi protein bölgesinde ve hangi zaman aralığında işlevsel lactylation oluşturduğu sorusu alanın gelecekteki yönünü belirleyecektir.

4. Mevcut Kanıtlar, Araştırma Boşlukları ve Gelecek Perspektifleri

Lactylation'ın keşfi, egzersiz sırasında ortaya çıkan metabolik değişikliklerin hücresel adaptasyona nasıl dönüştüğünü açıklamak için yeni bir yaklaşım sunmuştur. Bununla birlikte, alan henüz gelişiminin erken dönemindedir. Bugüne kadar elde edilen bulgular, egzersiz ile lactylation arasında biyolojik olarak anlamlı bir ilişki bulunduğunu düşündürse de bu ilişkinin bütün egzersiz türleri, dokular ve bireyler için geçerli olduğu söylenemez. Özellikle deneysel hayvan çalışmalarındaki belirgin lactylation yanıtları ile insan iskelet kasından elde edilen sonuçlar arasındaki farklılık, konuya ilişkin en önemli belirsizliklerden biridir (Wang & Zhu, 2025).

Farelerde yapılan çalışmalar, egzersizin lactylation profilini değiştirebildiğine ilişkin oldukça güçlü kanıtlar sağlamaktadır. Tek

bir HIIT oturumundan sonra soleus kası, karaciğer ve adipoz dokuda protein lactylation düzeylerinin değişmesi ve bu yanıtın saatler boyunca devam etmesi, egzersiz kaynaklı metabolik uyarının toparlanma dönemine taşınabildiğini göstermektedir (Huang et al., 2023). Benzer biçimde, orta şiddette uygulanan altı haftalık egzersizin fare iskelet kasında çok sayıda proteinin lactylation durumunu değiştirdiği bildirilmiştir. Chang ve arkadaşları (2025), 78 proteinde 159 farklı lactylation bölgesinin egzersizden etkilendiğini ve değişikliklerin önemli bir bölümünün mitokondriyal enerji metabolizmasıyla ilişkili proteinlerde bulunduğunu göstermiştir. Dikkat çekici olarak bu çalışmada egzersizin bütün proteinlerde lactylation'ı artırmadığı; bazı mitokondriyal proteinlerde lactylation düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Dolayısıyla egzersiz-lactylation ilişkisini yalnızca "laktat artışı–lactylation artışı" biçiminde yorumlamak yeterli değildir.

Bu durum, lactylation'ın egzersiz adaptasyonunda muhtemelen miktardan çok hedefe özgü bir düzenleyici mekanizma olduğunu düşündürmektedir. Belirli bir proteinin lactylation'ındaki artış işlevini baskılarken, başka bir proteindeki değişiklik farklı bir fizyolojik yanıt oluşturabilir. Örneğin mitokondriyal proteinlerin lactylation'ı oksidatif metabolizmanın kontrolüyle ilişkilendirilmiştir. Mao ve arkadaşları (2024), hipoksi ve laktat metabolizmasının birlikte AARS2 aracılı mitokondriyal protein lactylation'ını artırabildiğini ve PDHA1 ile CPT2'nin belirli lizin bölgelerindeki lactylation'ın asetil-CoA girişini sınırlandırarak oksidatif fosforilasyonu baskılayabildiğini göstermiştir. Egzersiz bağlamında bu mekanizma, yoğun enerji talebi sırasında mitokondriyal metabolizmanın aşırı yüklenmesini sınırlayan geçici bir düzenleyici yanıt olarak yorumlanabilir. Buna karşılık mTOR'un K921 bölgesindeki lactylation'ın akut egzersiz sırasında otofajiyi desteklemesi, aynı post-translasyonel modifikasyonun farklı hedef

proteinlerde farklı işlevler üstlenebildiğini göstermektedir (Li et al., 2025).

İnsan verileri ise çok daha sınırlıdır. Özellikle iskelet kası çalışmalarında egzersiz sonrasında beklenen global protein lactylation artışı henüz tutarlı biçimde gösterilememiştir. Mattingly ve arkadaşları (2024), hem akut ve kronik direnç egzersizi hem de akut dayanıklılık egzersizi sonrasında vastus lateralis kasında nükleer veya sitoplazmik global lactylation düzeylerinde anlamlı değişiklik saptamamıştır. Aynı araştırma grubunun önceki çalışmasında da direnç egzersizi kan laktatını yaklaşık yedi kat artırmasına rağmen kas protein lactylation'ında belirgin bir yükselme görülmemiştir. Bu sonuçlar, dolaşımdaki laktat konsantrasyonunun yükselmesinin tek başına iskelet kasında ölçülebilir bir global lactylation yanıtı oluşturmak için yeterli olmayabileceğini göstermektedir.

Bu noktada ölçüm yaklaşımı önemli bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır. Global lactylation analizleri, farklı proteinlerde aynı anda ortaya çıkan ve yönleri birbirinden farklı olabilen değişiklikleri maskeleyebilir. Bir protein üzerindeki belirli bir lizin bölgesinde lactylation artarken başka bir proteinde azalması durumunda toplam sinyalde belirgin bir değişiklik görülmeyebilir. Bu nedenle egzersiz sonrası lactylation'ın değerlendirilmesinde yalnızca pan-lactylation antikorlarına dayalı Western blot analizlerinin yeterli olmayabileceği düşünülmektedir. Kütle spektrometrisine dayalı lactyl-proteomik yaklaşımlar, hangi proteinin hangi bölgesinin etkilendiğinin belirlenmesine olanak sağladığından bu alanda daha açıklayıcı sonuçlar verebilir (Wang & Zhu, 2025).

Örnekleme zamanı da benzer ölçüde önemlidir. Kan laktatı egzersiz sırasında veya hemen sonrasında hızla yükselirken protein lactylation yanıtı aynı zaman çizgisini izlemek zorunda değildir. Huang ve arkadaşlarının (2023) deneysel modelinde bazı dokulardaki en yüksek lactylation düzeylerinin egzersizden yaklaşık

24 saat sonra ortaya çıkması bunun açık bir örneğidir. Buna karşılık insan çalışmalarında kas biyopsileri çoğunlukla egzersiz öncesi ve egzersizden birkaç saat sonra alınmaktadır. Böyle bir tasarım, gerçek lactylation yanıtının daha geç ortaya çıkması durumunda önemli değişikliklerin gözden kaçmasına neden olabilir. Gelecekte aynı bireyden egzersiz öncesi, hemen sonrası, birkaç saat sonrası ve daha geç toparlanma dönemlerini kapsayan örneklemelerin yapılması lactylation'ın zamansal profilinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Lactylation'ın kimyasal yapısının doğru tanımlanması da mevcut literatürün yorumlanmasını güçleştiren konulardan biridir. L-lactyllysine, D-lactyllysine ve N-ε-(carboxyethyl)-lysine gibi yapısal olarak birbirine benzeyen modifikasyonların geleneksel antikorlarla her zaman güvenilir biçimde ayrıştırılamaması, özellikle eski çalışmalar açısından metodolojik bir sınırlılık oluşturmaktadır. Daha yeni analitik çalışmalar, glikolizle ilişkili temel modifikasyonun L-lactylation olduğunu göstermiştir (Zhang et al., 2025). Egzersiz çalışmalarında da lactylation izomerlerini ayırt edebilen yöntemlerin kullanılması, fizyolojik laktat artışının hangi modifikasyonu oluşturduğunu daha açık biçimde ortaya koyacaktır.

Bir diğer temel soru, egzersizin hangi özelliğinin lactylation yanıtını belirlediğidir. Egzersiz şiddeti ilk bakışta en belirgin adaydır; çünkü yüksek şiddetli egzersiz genellikle daha yüksek laktat üretimine neden olmaktadır. Ancak mevcut kanıtlar lactylation'ın yalnızca ulaşılan maksimum kan laktatıyla ilişkili olduğunu göstermemektedir. Toplam laktat maruziyeti, hücre içindeki laktat üretimi, MCT aracılı laktat taşınması, dokunun oksidatif kapasitesi, glikojen durumu ve toparlanma süresi birlikte belirleyici olabilir. Dolayısıyla HIIT, orta şiddetli sürekli egzersiz ve direnç egzersizinin karşılaştırıldığı çalışmalarda yalnızca egzersiz öncesi ve sonrası kan laktatının ölçülmesi yeterli olmayacaktır. Laktatın oluşum ve

temizlenme kinetiğinin yanı sıra mümkün olduğunda kas içi metabolik değişikliklerin de değerlendirilmesi gerekir.

Aynı sorun kronik antrenman açısından da geçerlidir. Tekrarlanan egzersiz oturumları sonucunda MCT ekspresyonu, mitokondriyal yoğunluk, laktat oksidasyonu ve laktat klirensi değişmektedir. Bu nedenle aynı mutlak iş yükü, antrenmanın başlangıcında ve birkaç hafta sonrasında farklı hücresel laktat yükleri oluşturabilir. Başka bir ifadeyle, egzersize uyum geliştikçe lactylation uyarısının kendisi de değişebilir. Bu durum, akut egzersiz yanıtıyla kronik antrenman adaptasyonunun birbirinden ayrılması gerektiğini göstermektedir. Kronik antrenman sonrasında düşük bazal lactylation düzeyi her zaman azalmış adaptasyon anlamına gelmeyebilir; daha etkin metabolik kontrolün sonucu da olabilir.

İnsan çalışmalarının bir başka eksikliği, mevcut örneklemlerin oldukça dar olmasıdır. Çalışmaların önemli bölümü genç ve sağlıklı erkek katılımcılardan oluşmaktadır. Kadınlarda, farklı yaş gruplarında, sedanter bireylerde, iyi antrene sporcularda ve metabolik hastalığı bulunan kişilerde egzersize bağlı lactylation yanıtının aynı olup olmadığı bilinmemektedir. Özellikle antrenman düzeyi önemlidir; çünkü iyi antrene bir sporcunun aynı relatif veya mutlak egzersiz yüküne verdiği laktat yanıtı ile sedanter bir bireyin yanıtı farklı olabilir. Cinsiyet, yaş, kas lif kompozisyonu, beslenme durumu ve kas glikojen depolarının da bu ilişkiyi etkileyebilecek fizyolojik değişkenler arasında değerlendirilmesi gerekir.

Lactylation'ın egzersiz fizyolojisindeki öneminin anlaşılabilmesi için korelasyonun ötesine geçilmesi de gerekmektedir. Belirli bir egzersizden sonra hem laktatın hem lactylation'ın artması, lactylation'ın meydana gelen adaptasyondan sorumlu olduğunu tek başına göstermez. Daha güçlü bir nedensellik için belirli lactylation bölgelerinin deneysel olarak engellendiği veya artırıldığı modeller ile fizyolojik sonuçların birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. mTOR-K921 lactylation

örneğinde olduğu gibi hedef lizin bölgesinin değiştirilmesi ve buna bağlı fonksiyonel sonucun gösterilmesi, bu açıdan daha güçlü bir deneysel yaklaşım sunmaktadır (Li et al., 2025).

Mevcut bilgiler doğrultusunda lactylation'ın yakın gelecekte egzersiz reçetesinde doğrudan kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğunu söylemek için erkendir. Bununla birlikte konu, kişiselleştirilmiş egzersiz fizyolojisi açısından önemli bir potansiyel taşımaktadır. Farklı bireylerin aynı egzersiz uyaranına farklı moleküler yanıt verdiği düşünüldüğünde, lactylation profilleri ileride egzersizin yalnızca dış yükünü değil, oluşturduğu hücresel yanıtı tanımlayan ölçütlerden biri olabilir. Bunun için öncelikle hangi lactylation bölgelerinin fizyolojik adaptasyon açısından anlamlı olduğunun ve bu değişikliklerin performans, metabolik sağlık veya toparlanma gibi sonuçlarla ilişkili olup olmadığının belirlenmesi gerekir.

Sonuç olarak, lactylation egzersiz fizyolojisinde metabolik yanıt ile daha uzun süreli hücresel düzenleme arasında olası bir bağlantı sunmaktadır. Hayvan çalışmalarında ortaya konan mekanistik bulgular dikkat çekici olmakla birlikte, insanlarda özellikle iskelet kasına ilişkin kanıtlar henüz sınırlı ve yer yer çelişkilidir. Bu nedenle lactylation'ı egzersize adaptasyonun yerleşmiş bir mekanizması olarak değil, güçlü biyolojik temeli bulunan ancak sınırları henüz belirlenmemiş bir düzenleyici süreç olarak değerlendirmek daha uygun görünmektedir. Alanın ilerlemesi, daha fazla lactylation ölçmekten çok; doğru dokuyu, doğru proteini, doğru lizin bölgesini ve doğru zaman noktasını belirleyebilmesine bağlı olacaktır.

Kaynakça

Bartoloni B, Mannelli M, Gamberi T, Fiaschi T. The multiple roles of lactate in the skeletal muscle. *Cells*. 2024;13(14):1177. doi:10.3390/cells13141177.

Benítez-Muñoz JA, Cupeiro R, Rubio-Arias JÁ, Amigo T, González-Lamuño D. Exercise influence on monocarboxylate transporter 1 (MCT1) and 4 (MCT4) in the skeletal muscle: A systematic review. *Acta Physiologica*. 2024;240(3). doi:10.1111/apha.14083.

Brooks GA, Osmond AD, Arevalo JA, Duong JJ, Curl CC, Moreno-Santillán DD, Leija RG. Lactate as a myokine and exerkine: Drivers and signals of physiology and metabolism. *Journal of Applied Physiology*. 2023;134(3):529–548. doi:10.1152/japplphysiol.00497.2022.

Brooks GA. Lactate as a fulcrum of metabolism. *Redox Biology*. 2020;35:101454. doi:10.1016/j.redox.2020.101454.

Brooks GA. The science and translation of lactate shuttle theory. *Cell Metabolism*. 2018;27(4):757–785. doi:10.1016/j.cmet.2018.03.008.

Chang, J., Wu, W., Qian, P., Lu, Z., He, X., Wang, F., & Zhang, T. (2025). Multi-omics study on the effect of moderate-intensity exercise on protein lactylation in mouse muscle tissue. *Frontiers in Cell and Developmental Biology, 12*, 1472338. https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1472338

Chen, B., Xia, J., Wang, C., Hu, M., & Liao, J. (2026). Lactylation and lactate: Insights into muscle cell epigenetic regulators in exercise. *Molecular Medicine, 32*, 118. https://doi.org/10.1186/s10020-026-01506-4

Halestrap AP, Wilson MC. The monocarboxylate transporter family—Role and regulation. *IUBMB Life*. 2012;64(2):109–119. doi:10.1002/iub.572.

Huang, W., Su, J., Chen, X., Li, Y., Xing, Z., Guo, L., Li, S., & Zhang, J. (2023). High-intensity interval training induces protein lactylation in different tissues of mice with specificity and time dependence. *Metabolites, 13*(5), 647. https://doi.org/10.3390/metabo13050647

Li, Y., Xue, L., Wang, F., Wang, Y., Sun, Y., Niu, Z., Liu, S., Yan, Y., Shen, S., Zhang, K., Nie, C., Fan, M., Ma, M., Wu, Y., Yang, B., Du, J., Zhou, B., Zhang, D., Chow, B. K. C., ... Wang, L. (2025). Lactylation of mTOR enhances autophagy in skeletal muscle during exercise. *Cell Chemical Biology, 32*(11), 1367–1380.e5. https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2025.10.007

Mao, Y., Zhang, J., Zhou, Q., He, X., Zheng, Z., Wei, Y., Zhou, K., Lin, Y., Yu, H., Zhang, H., Zhou, Y., Lin, P., Wu, B., Yuan, Y., Zhao, J., Xu, W., & Zhao, S. (2024). Hypoxia induces mitochondrial protein lactylation to limit oxidative phosphorylation. *Cell Research, 34*(1), 13–30. https://doi.org/10.1038/s41422-023-00864-6

Mattingly, M. L., Anglin, D. A., Ruple, B. A., Scarpelli, M. C., Bergamasco, J. G., Godwin, J. S., Mobley, C. B., Frugé, A. D., Libardi, C. A., & Roberts, M. D. (2024). Acute and chronic resistance training, acute endurance exercise, nor physiologically plausible lactate in vitro affect skeletal muscle lactylation. *International Journal of Molecular Sciences, 25*(22), 12216. https://doi.org/10.3390/ijms252212216

Miller BF, Fattor JA, Jacobs KA, Horning MA, Navazio F, Lindinger MI, Brooks GA. Lactate and glucose interactions during rest and exercise in men: Effect of exogenous lactate infusion.

Journal of Physiology. 2002;544(3):963–975. doi:10.1113/jphysiol.2002.027128.

Moreno-Yruela, C., Zhang, D., Wei, W., Bæk, M., Liu, W., Gao, J., Danková, D., Nielsen, A. L., Bolding, J. E., Yang, L., Jameson, S. T., Wong, J., Olsen, C. A., & Zhao, Y. (2022). Class I histone deacetylases (HDAC1–3) are histone lysine delactylases. *Science Advances, 8*(3), eabi6696. https://doi.org/10.1126/sciadv.abi6696

Morland C, Andersson KA, Haugen ØP, et al. Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. *Nature Communications*. 2017;8:15557. doi:10.1038/ncomms15557.

Peng, X.-B., & Du, J. (2025). Histone and non-histone lactylation: Molecular mechanisms, biological functions, diseases, and therapeutic targets. *Molecular Biomedicine, 6*, 38. https://doi.org/10.1186/s43556-025-00275-6

Sun, S., Lai, C., Huang, C., Ren, X., Zhang, T., Zou, J., Tong, Y., Zhou, Q., Lu, J., Shen, Z., Chen, W., Wang, R., Rabrenovic, N., Wang, X., Ma, B., Qian, J., Fu, G., & Shang, M. (2025). Exercise-induced histone lactylation in monocyte-derived macrophages restores cardiac immune homeostasis and function in sepsis-induced cardiomyopathy. *Nature Communications, 17*, 756. https://doi.org/10.1038/s41467-025-67443-8

Wang, J., Wang, Z., Wang, Q., Li, X., & Guo, Y. (2024). Ubiquitous protein lactylation in health and diseases. *Cellular & Molecular Biology Letters, 29*, 23. https://doi.org/10.1186/s11658-024-00541-5

Wang, Y., Chen, L., Zhang, M., Li, X., Yang, X., Huang, T., Ban, Y., Li, Y., Li, Q., Zheng, Y., Sun, Y., Wu, J., & Yu, B. (2023). Exercise-induced endothelial Mecp2 lactylation suppresses

atherosclerosis via the Ereg/MAPK signalling pathway. *Atherosclerosis, 375*, 45–58. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.05.009

Wang, Z., & Zhu, L. (2025). New insights into lactate in exercise adaptations: Does protein lactylation play a role? *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 329*(3), E405–E419. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00225.2025

Yan, L., Wang, Y., Hu, H., Yang, D., Wang, W., Luo, Z., Wang, Y., Yang, F., So, K.-F., & Zhang, L. (2024). Physical exercise mediates cortical synaptic protein lactylation to improve stress resilience. *Cell Metabolism, 36*(9), 2104–2117.e4. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.07.018

Zhang, D., Gao, J., Zhu, Z., Mao, Q., Xu, Z., Singh, P. K., Rimayi, C. C., Moreno-Yruela, C., Xu, S., Li, G., Sin, Y.-C., Chen, Y., Olsen, C. A., Snyder, N. W., Dai, L., Li, L., & Zhao, Y. (2025). Lysine L-lactylation is the dominant lactylation isomer induced by glycolysis. *Nature Chemical Biology, 21*(1), 91–99. https://doi.org/10.1038/s41589-024-01680-8

Zhang, D., Tang, Z., Huang, H., Zhou, G., Cui, C., Weng, Y., Liu, W., Kim, S., Lee, S., Perez-Neut, M., Ding, J., Czyz, D. M., Hu, R., Ye, Z., He, M., Zheng, Y. G., Shuman, H. A., Dai, L., Ren, B., ... Zhao, Y. (2019). Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature, 574*(7779), 575–580. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1678-1

BÖLÜM 2

Egzersizde Ekstrasellüler Veziküller Aracılı Kas–Organ İletişimi: Yeni Nesil Exerkine Sinyallemesi

DURSUN ALPER YILMAZ[1]

Giriş

Egzersizin fizyolojik etkileri yalnızca çalışan iskelet kasında meydana gelen lokal değişikliklerle sınırlı değildir. Tek bir egzersiz oturumu bile kardiyovasküler sistem, karaciğer, adipoz doku, beyin ve immün sistem arasında eş zamanlı bir iletişim ağı oluştururken, düzenli antrenman bu geçici yanıtların bir bölümünü daha kalıcı adaptasyonlara dönüştürür. Uzun yıllar boyunca bu organlar arası iletişimin büyük ölçüde dolaşıma salınan hormonlar, sitokinler, metabolitler ve myokinler aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmüştür. Son yıllarda ise ekstrasellüler veziküllerin (extracellular vesicles; EV) bu iletişim ağının önemli bileşenlerinden biri olabileceği anlaşılmıştır. EV'lerin protein, lipid, nükleik asit ve metabolitleri hücreler arasında taşıyabilmesi, onları klasik çözünür sinyal moleküllerinden farklı bir iletişim aracı hâline getirmektedir (van Niel et al., 2018; Welsh et al., 2024).

[1] Araştırma Görevlisi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Hemşirelik Bölümü, Orcid: 0000-0001-8096-5504

Ekstrasellüler veziküller, hücreler tarafından ekstrasellüler ortama salınan, lipid çift tabakasıyla çevrili ve kendi başına çoğalma kapasitesi bulunmayan partiküllerdir. EV'ler hemen hemen tüm hücre tiplerinden salınabilir ve kan, idrar, tükürük, beyin omurilik sıvısı ve diğer biyolojik sıvılarda bulunabilir. Kaynak hücrenin fizyolojik durumu, vezikülün membran özelliklerini ve taşıdığı moleküler kargoyu etkileyebildiğinden, EV'ler yalnızca hücresel atıkların uzaklaştırıldığı yapılar olarak değil, hücrenin metabolik ve fonksiyonel durumunu başka hücrelere aktarabilen biyolojik taşıyıcılar olarak değerlendirilmektedir (van Niel et al., 2018; Welsh et al., 2024).

EV terminolojisi bu alanın en tartışmalı konularından biridir. Geleneksel sınıflandırmada eksozomlar, mikroveziküller ve apoptotik cisimcikler temel EV grupları olarak tanımlanmıştır. Eksozomlar endozomal sistem içerisinde oluşan intralüminal veziküllerin multiveziküler cisimciklerin plazma membranıyla birleşmesi sonucunda hücre dışına salınmasıyla meydana gelirken, mikroveziküller doğrudan plazma membranından dışarı doğru tomurcuklanarak oluşur. Apoptoz sırasında salınan veziküller ise hücre ölümüne eşlik eden farklı bir EV grubunu oluşturur (van Niel et al., 2018). Bununla birlikte, rutin EV izolasyon yöntemleriyle elde edilen bir vezikülün hücre içindeki biyogenez yolunu kesin olarak belirlemek çoğu zaman mümkün değildir. Bu nedenle International Society for Extracellular Vesicles tarafından yayımlanan MISEV2023 önerileri, biyogenez kökeni doğrudan gösterilmediğinde “eksozom” veya “mikrovezikül” gibi terimlerin dikkatli kullanılmasını; bunun yerine partikül boyutu, moleküler özellikleri veya hücresel kaynağına dayanan operasyonel tanımların tercih edilmesini önermektedir (Welsh et al., 2024).

Bu yaklaşım egzersiz araştırmaları açısından özellikle önemlidir. Egzersiz sonrasında plazmadan izole edilen küçük membranöz partiküllerin belirli tetraspaninleri taşıması, bunların

endozomal kökenli gerçek eksozomlar olduğunu tek başına kanıtlamaz. Bu nedenle güncel egzersiz fizyolojisi literatüründe sıklıkla küçük ekstrasellüler veziküller (small extracellular vesicles; sEV) ifadesi kullanılmaktadır. Boyut temelli sınıflandırmada küçük EV'ler genellikle 200 nm'nin altındaki partikülleri tanımlamak için kullanılsa da MISEV2023 kesin ve evrensel bir boyut sınırı varsaymak yerine kullanılan ölçüm yönteminin ve gerçek boyut aralığının açık biçimde bildirilmesini önermektedir. Bu ayrıntı önemlidir; çünkü nanoparticle tracking analysis, elektron mikroskopisi, akış sitometrisi ve tek vezikül analizleri aynı biyolojik örnekte farklı büyüklük ve EV sayısı tahminleri verebilmektedir (Welsh et al., 2024).

EV biyogenezi, hücrenin metabolik durumu ve içinde bulunduğu çevresel koşullar tarafından düzenlenen dinamik bir süreçtir. Endozomal kökenli küçük EV'lerin oluşumunda erken endozomların olgunlaşması, multiveziküler cisimciklerin gelişmesi ve endozomal membranın içe doğru tomurcuklanması sonucunda intralüminal veziküllerin oluşması temel basamakları oluşturur. Bu süreçte endosomal sorting complexes required for transport (ESCRT) sistemi, tetraspaninler, lipid yapısı ve diğer ESCRT bağımsız mekanizmalar rol oynayabilir. Multiveziküler cisimciklerin lizozomal yıkıma yönlendirilmek yerine plazma membranıyla birleşmesi durumunda intralüminal veziküller ekstrasellüler ortama salınır. Buna karşılık plazma membranından doğrudan dışa doğru tomurcuklanma yoluyla oluşan EV'lerde membran lipidlerinin yeniden düzenlenmesi, sitoskeletal yapı ve hücre içi kalsiyum sinyalleri önem taşımaktadır (van Niel et al., 2018).

EV'lerin biyolojik önemini belirleyen temel özelliklerden biri, hücre içerisindeki materyalin veziküllere rastgele doldurulmamasıdır. Kaynak hücrenin durumuna bağlı olarak belirli proteinler, lipidler, messenger RNA'lar ve özellikle mikroRNA'lar

EV kargosunda zenginleşebilir. Dolayısıyla egzersiz, yalnızca salınan EV miktarını değiştirmekle kalmayıp bu veziküllerin taşıdığı biyolojik mesajın niteliğini de değiştirebilir. Bu özellik EV'leri klasik bir sekresyon mekanizmasından ayırır. Hücre tek bir çözünür molekül yerine, aynı vezikül içerisinde birden fazla düzenleyici molekülü koruyarak uzak dokulara taşıyabilir. Bu nedenle EV'ler, egzersiz sırasında ortaya çıkan çok bileşenli exerkine yanıtının taşınmasında uygun bir biyolojik platform olarak değerlendirilmektedir (Vechetti et al., 2021; Whitham et al., 2018).

Salınan EV'nin fizyolojik etki oluşturabilmesi için hedef hücreyle etkileşime girmesi gerekir. EV yüzeyindeki proteinler, integrinler, tetraspaninler ve lipid bileşenleri hedef hücrenin tanınmasında rol oynayabilir. EV'ler hedef hücre yüzeyindeki reseptörlerle etkileşerek vezikülün hücre içine girmesine gerek kalmadan sinyal oluşturabileceği gibi endositoz, makropinositoz, fagositoz veya membran füzyonu gibi yollarla hücre içine de alınabilir. Hücreye giren vezikülün taşıdığı RNA, protein veya diğer biyolojik moleküllerin işlevsel olarak serbest kalması durumunda hedef hücrenin gen ekspresyonu, metabolizması veya sinyal yolakları değişebilir. Bununla birlikte EV'nin dolaşıma girmesi, belirli bir organa ulaşması ve taşıdığı kargonun o dokuda biyolojik olarak etkili miktarda serbest bırakılması arasındaki basamakların tümü henüz tam olarak aydınlatılmış değildir. Bu nedenle EV aracılı organlar arası iletişimin değerlendirilmesinde yalnızca plazma EV sayısındaki değişikliklerin gösterilmesi yeterli değildir.

Egzersizin dolaşımdaki EV düzeylerini değiştirdiğine ilişkin ilk insan kanıtlarından biri Frühbeis ve arkadaşlarının (2015) çalışmasından elde edilmiştir. Sağlıklı bireylerde kademeli bisiklet ve koşu egzersizi uygulanarak yapılan çalışmada, yaklaşık 100–130 nm büyüklüğündeki küçük EV'lerin dolaşımdaki miktarının egzersiz sonrasında arttığı gösterilmiştir. Bisiklet egzersizinde artış egzersizin hemen sonrasında belirginleşmiş ve 90 dakikalık

toparlanma döneminde başlangıç düzeylerine yaklaşmıştır. Daha da dikkat çekici olarak EV salınımındaki yükselmenin bireysel anaerobik eşikten önce başladığı görülmüştür. Bu bulgu, egzersize bağlı EV salınımının yalnızca yüksek laktat birikimi veya metabolik stresin ileri evrelerinin sonucu olmadığını; egzersizin erken dönemlerinden itibaren devreye giren düzenlenmiş bir yanıt olabileceğini düşündürmüştür (Frühbeis et al., 2015).

Daha sonraki çalışmalar bu hızlı ve geçici EV yanıtını desteklemiştir. Brahmer ve arkadaşları (2019), kademeli bisiklet egzersizi sırasında EV düzeylerinin egzersiz şiddetiyle birlikte arttığını ve en yüksek değerlere maksimal egzersiz düzeyinde ulaştığını göstermiştir. Ancak çalışmanın en önemli bulgularından biri, egzersiz sırasında dolaşıma verilen EV'lerin tek bir hücre tipinden kaynaklanmadığının ortaya konmasıdır. EV yüzey belirteçleri; trombositlerin, endotel hücrelerinin, lenfositlerin, monositlerin ve antijen sunan hücrelerin dolaşımdaki egzersiz EV havuzuna katkıda bulunduğunu göstermiştir (Brahmer et al., 2019). Bu nedenle egzersiz sonrasında plazmada saptanan EV artışını doğrudan “kas kaynaklı EV salınımı” olarak değerlendirmek doğru değildir.

Yüksek yoğunluklu interval egzersizde de benzer bir yanıt görülmektedir. McIlvenna ve arkadaşları (2023), tek vezikül düzeyinde analiz kullanarak 4 × 30 saniyelik yüksek yoğunluklu interval bisiklet egzersizi sonrasında CD9, CD63 ve CD81 pozitif küçük EV'lerin dolaşımda arttığını göstermiştir. Çalışmada platelet-poor plasma ile platelet-free plasma arasında belirgin farklılıklar bulunması, egzersiz EV araştırmalarında örnek hazırlama sürecinin sonuçları doğrudan etkileyebileceğini de ortaya koymuştur. Trombositlerin yeterince uzaklaştırılmadığı plazma örneklerinde, dolaşımdaki EV miktarı olduğundan yüksek tahmin edilebilir. Bu bulgu, egzersize bağlı EV yanıtındaki biyolojik değişimlerle

preanalitik ve analitik etkilerin birbirinden ayrılması gerektiğini göstermesi bakımından önemlidir (McIlvenna et al., 2023).

Egzersiz sırasında salınan EV'lerin yalnızca sayı bakımından değil, taşıdıkları protein profili açısından da değişebildiği gösterilmiştir. Whitham ve arkadaşları (2018), sağlıklı bireylerde bir saatlik bisiklet egzersizinin ardından dolaşımdaki EV ile ilişkili proteinleri proteomik yöntemlerle değerlendirmiş ve egzersizle ilişkili olarak 300'den fazla dolaşımsal proteinde artış belirlemiştir. Deneysel izleme çalışmaları, egzersiz sırasında salınan bazı veziküllerin karaciğere yönelme eğilimi gösterebildiğini ve protein kargosunu hedef dokuya aktarabildiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, EV'lerin egzersiz sırasında oluşan sistemik moleküler iletişimin yalnızca bir göstergesi değil, potansiyel bir taşıyıcısı olabileceği görüşünü güçlendirmiştir (Whitham et al., 2018).

İskelet kası bu iletişim ağı içerisinde özel bir konuma sahiptir. Kas kütlesinin vücuttaki büyüklüğü, egzersiz sırasında metabolik aktivitesinin belirgin biçimde artması ve kas liflerinin çeşitli myokin ve metabolitleri dolaşıma verebilmesi nedeniyle, kas kaynaklı EV'lerin egzersiz adaptasyonlarına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Hücre kültürü ve deneysel modeller, iskelet kası hücrelerinin EV salgılayabildiğini ve kasılma uyarısının EV salınımını ve moleküler kargosunu değiştirebildiğini göstermiştir. Bu veziküller mikroRNA'lar, proteinler ve metabolik düzenleyiciler taşıyarak hem kas içindeki komşu hücrelerle hem de uzak dokularla iletişim kurma potansiyeline sahiptir (Boulestreau et al., 2026; Vechetti et al., 2021).

Buna karşın, insanlarda egzersiz sırasında dolaşıma çıkan toplam EV havuzunun ne kadarının doğrudan çalışan iskelet kasından kaynaklandığını belirlemek halen güçtür. Kas dokusunun EV salgıladığının gösterilmesi, plazmada saptanan belirli bir EV'nin kas kökenli olduğunu kanıtlamaz. Dolaşımdaki EV'ler aynı anda trombositlerden, endotel hücrelerinden, immün hücrelerden ve

başka dokulardan kaynaklanabilir (Brahmer et al., 2019). Üstelik egzersiz hemodinamik stres, sempatik aktivasyon, inflamatuvar sinyal, mekanik gerilim ve metabolik değişiklikleri eş zamanlı olarak tetiklediğinden, kas dışındaki hücrelerde de EV salınımı artabilir. Bu nedenle "exercise-derived EV" ile "skeletal muscle-derived EV" kavramlarının birbirinden ayrılması gerekir.

Bu ayrım, EV'lerin **yeni nesil exerkine taşıyıcıları** olarak değerlendirilmesi açısından da belirleyicidir. Exerkine kavramı egzersize yanıt olarak çeşitli doku ve organlardan salınan biyolojik aktif faktörlerin tümünü kapsarken, EV'ler bu faktörlerin bir bölümünü koruyarak ve birlikte taşıyarak hücreler arası iletişimi düzenleyebilir. Böylece egzersiz sırasında başlayan lokal hücresel yanıt, dolaşım aracılığıyla uzak organlara aktarılabilecek paketlenmiş bir moleküler mesaja dönüşebilir. Bununla birlikte bu mesajın niteliğini yalnızca vezikül sayısı değil, EV'nin hücresel kaynağı ve taşıdığı kargo belirlemektedir. Bu nedenle egzersiz fizyolojisinde asıl soru artık yalnızca "egzersiz EV salınımını artırıyor mu?" değildir; hangi hücrenin hangi egzersiz koşulunda, hangi moleküler kargoyu içeren EV'leri salgıladığı ve bu veziküllerin hangi hedef dokular üzerinde işlev gördüğü daha temel bir araştırma sorusu hâline gelmiştir.

Bu çerçevede egzersiz kaynaklı EV'lerin biyolojik etkilerinin anlaşılması için bir sonraki aşama, bu veziküllerin taşıdığı moleküler içeriğin incelenmesidir. Proteinler, mikroRNA'lar, diğer kodlamayan RNA'lar, lipidler ve metabolik moleküllerden oluşan EV kargosu, vezikülün hedef dokuda oluşturacağı yanıtı büyük ölçüde belirleyebilir. Bu nedenle egzersiz sırasında EV salınımındaki nicel değişiklikler kadar, EV kargosunun egzersiz türü ve şiddetine bağlı olarak nasıl yeniden şekillendiği de organlar arası iletişimin anlaşılmasında temel öneme sahiptir.

2. Egzersizde Kas Kaynaklı Ekstrasellüler Veziküllerin Moleküler Kargosu

Ekstrasellüler veziküllerin organlar arası iletişimdeki önemini belirleyen temel özellik, yalnızca hücre dışına salınmaları değil, kaynak hücrenin fizyolojik durumuna ilişkin moleküler bilgiyi beraberlerinde taşıyabilmeleridir. EV'lerin lipid çift tabakası, proteinler ve nükleik asitler gibi molekülleri ekstrasellüler ortamda parçalanmaya karşı kısmen korurken, bu kargonun uzak dokulara taşınmasına da olanak sağlar. Egzersiz sırasında hücresel enerji durumu, mekanik gerilim, kalsiyum sinyallemesi, redoks dengesi ve hormonal çevre kısa süre içinde değiştiğinden, EV'lere yüklenen moleküllerin bileşimi de sabit değildir. Bu nedenle egzersize bağlı EV yanıtının değerlendirilmesinde yalnızca dolaşımdaki vezikül sayısına değil, veziküllerin taşıdığı moleküler içeriğe de odaklanmak gerekir.

Bugüne kadar egzersiz EV'leri içinde en fazla araştırılan kargo grubu mikroRNA'lardır (miRNA). Yaklaşık 22 nükleotid uzunluğundaki bu kodlamayan RNA'lar, hedef messenger RNA'ların translasyonunu veya stabilitesini düzenleyerek gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel kontrolüne katılır. İskelet kasında yüksek düzeyde bulunan ve kas gelişimi, farklılaşması ve metabolizmasıyla ilişkilendirilen miR-1, miR-133a, miR-133b, miR-206 ve miR-486 gibi moleküller genellikle myomiR olarak adlandırılmaktadır. Egzersiz çalışmalarında bu miRNA'ların hem kas dokusundaki hem de dolaşımdaki düzeylerinde değişiklikler gösterilmiştir. Bununla birlikte dolaşımda saptanan bir myomiR'in mutlaka iskelet kasından salındığı ya da mutlaka EV içinde taşındığı sonucuna varmak doğru değildir. Aynı miRNA farklı hücre tiplerinden kaynaklanabilir ve dolaşımda EV dışında Argonaute proteinleri veya lipoproteinlerle ilişkili biçimde de bulunabilir. Bu nedenle EV-miRNA çalışmalarında vezikül kökeninin ve RNA'nın gerçekten EV ile ilişkili olduğunun gösterilmesi önemlidir (Darragh et al., 2021; Estébanez et al., 2021).

İnsanlarda yapılan çalışmalar, akut egzersizin EV ile ilişkili miRNA profilini kısa süreli olarak değiştirebildiğini göstermektedir. Doncheva ve arkadaşları (2022), fazla kilolu ve farklı glukoz toleransına sahip sedanter erkeklerde akut bisiklet egzersizi ve 12 haftalık egzersiz antrenmanının plazma EV-miRNA profili üzerindeki etkilerini incelemiştir. Akut egzersizden sonra EV preparatlarında saptanabilen miRNA sayısında geçici bir artış gözlenmiş; miR-652-3p gibi bazı miRNA'ların insülin duyarlılığı ve adipozite göstergeleriyle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca miR-32-5p ve miR-339-3p düzeyleri ile adipoz dokudaki makrofaj gen ekspresyon profili arasında güçlü ilişkiler bulunmuştur. Bu bulgular egzersiz sonrası dolaşımdaki EV-miRNA değişikliklerinin yalnızca çalışan kasa özgü olayları değil, sistemik metabolik ve immün yanıtları da yansıtabileceğini göstermektedir.

Bununla birlikte korelasyon, EV içindeki bir miRNA'nın uzak dokudaki fizyolojik değişikliğin nedeni olduğunu göstermez. Egzersiz kaynaklı EV iletişimine ilişkin daha güçlü kanıt için kaynak dokudan çıkan molekülün dolaşımdaki EV ile taşındığının, hedef dokuya ulaştığının ve orada işlevsel bir değişiklik oluşturduğunun gösterilmesi gerekir. Bu açıdan Burke ve arkadaşlarının (2024) insan çalışması önemli bir örnek oluşturmaktadır. Akut direnç egzersizi sonrasında kasla ilişkili **miR-1'in** dolaşımdaki EV'ler aracılığıyla adipoz dokuya taşınabileceğine ilişkin kanıt elde edilmiştir. Kas dokusundaki primer miR-1 transkripti ile dolaşımdaki CD63 pozitif EV sayısı, adipoz dokudaki miR-1 değişimini açıklayan başlıca değişkenler arasında bulunmuştur. Adipoz dokuda miR-1 düzeyi en fazla yükselen bireylerde CAV2 ve TRIM6 gibi potansiyel hedef genlerin ekspresyonunun azalması da bu ilişkinin işlevsel olabileceğini desteklemiştir. Ayrıca insan adipositlerinde miR-1'in deneysel olarak artırılması katekolaminle uyarılan lipolizi güçlendirmiştir (Burke et al., 2024). Bu çalışma, kas–adipoz doku

iletişimini EV aracılı bir miRNA ekseni üzerinden insanlarda doğrudan ele alan az sayıdaki çalışmadan biridir.

Bu örnek aynı zamanda egzersize bağlı EV kargosunun yalnızca kas içindeki adaptasyonları düzenleyen bir mekanizma olmadığını göstermektedir. Çalışan kas tarafından üretilen bir miRNA'nın veziküler taşıma yoluyla başka bir metabolik organa ulaşması, iskelet kasının endokrin işlevine farklı bir boyut kazandırmaktadır. Klasik myokin modelinde kas tarafından sentezlenen bir protein kana salınarak uzak dokuda reseptörüne bağlanırken, EV aracılı iletişimde çok sayıda düzenleyici molekül aynı taşıyıcı içerisinde hedef hücreye ulaşabilir. Bu durum EV'lerin tek bir sinyal molekülünden çok, bileşik bir biyolojik mesaj taşıyabileceğini düşündürmektedir.

Egzersiz türü, EV-miRNA içeriğinin belirlenmesinde önemli görünmektedir. Örneğin düşük yükle uygulanan kan akımı kısıtlamalı direnç egzersizinde EV yüzey profili ile birlikte 12 miRNA'nın anlamlı biçimde değiştiği bildirilmiştir. Egzersiz sonrası elde edilen EV'lerin kas prekürsör hücrelerinin proliferasyonunu artırması, kargo değişikliklerinin yalnızca analitik bir bulgu olmayıp işlevsel bir karşılığının bulunabileceğini düşündürmüştür (Just et al., 2020). Bununla birlikte çalışmada değişen EV'lerin önemli bölümünün kan hücreleriyle ilişkili belirteçler taşıması, bu yanıtın tamamen iskelet kasından kaynaklandığı şeklinde yorumlanamayacağını da göstermektedir. Bu nedenle egzersizin türü yalnızca kas hücresinden EV salınımını değil, dolaşım ve immün sistem hücrelerinin veziküler yanıtını da değiştirebilir.

Kronik antrenman sonrasında EV-miRNA profili akut egzersizden farklı bir görünüm gösterebilir. Akut egzersiz daha çok kısa süreli salınım ve kargo değişikliklerine neden olurken, düzenli antrenman bazal EV profili, EV biyogenez mekanizmaları veya belirli miRNA'ların veziküllere paketlenme eğilimi üzerinde etkili olabilir. Xhuti ve arkadaşları (2023), genç ve yaşlı bireyleri

karşılaştırdıkları çalışmada yaşlanmanın CD9 ve CD81 gibi dolaşımdaki EV belirteçlerini ve kas sağlığıyla ilişkili EV-miRNA'ları azalttığını göstermiştir. On iki haftalık direnç antrenmanı sonrasında ise yaşlı bireylerde bazı dolaşımsal EV-miRNA düzeyleri genç bireylere yaklaşmıştır. Buna karşılık aynı miRNA'ların kas dokusundaki ekspresyonunda antrenmana bağlı belirgin bir değişiklik saptanmaması, hücre içerisindeki miRNA miktarı ile dolaşıma verilen EV-miRNA profilinin aynı şekilde düzenlenmediğini düşündürmektedir. Bir miRNA'nın EV içerisinde artması, kaynak hücredeki toplam ekspresyonunun artmasını zorunlu olarak gerektirmeyebilir; seçici paketleme ve salınım süreçleri de bu profili belirleyebilir.

Egzersiz EV'lerinin protein kargosu da organlar arası iletişim açısından önem taşımaktadır. EV proteinleri iki açıdan işlev görebilir. Vezikül membranında bulunan proteinler hedef hücrenin tanınmasını, bağlanmayı ve vezikülün hücreye alınmasını etkilerken, EV lümenindeki proteinler hedef hücreye ulaştığında enzimatik veya sinyal düzenleyici işlev gösterebilir. Whitham ve arkadaşlarının (2018) çalışması, egzersiz EV proteomu konusunda temel çalışmalardan biridir. Sağlıklı bireylerde bir saatlik bisiklet egzersizi sonrasında dolaşımdaki 300'den fazla proteinin arttığı, bunların önemli bir bölümünün küçük EV'lerle ilişkili protein sınıflarında zenginleştiği gösterilmiştir. Ayrıca deneysel izleme çalışmalarında egzersizle salınan EV'lerin karaciğere ulaşabildiği ve protein kargosunu hedef dokuya aktarabildiğine ilişkin bulgular elde edilmiştir. Bu sonuçlar, egzersiz sırasında dolaşıma verilen proteinlerin tamamının klasik sekresyon yoluyla serbest hâlde taşınmadığını; bir bölümünün EV'ler içerisinde sistemik iletişime katılabileceğini göstermektedir.

Ancak burada da önemli bir metodolojik ayrım bulunmaktadır. Plazmadan elde edilen EV preparatında bir proteinin saptanması, o proteinin mutlaka vezikülün içinde bulunduğunu

göstermez. Proteinler EV membranına bağlanabilir, vezikül yüzeyinde oluşan protein koronasının parçası olabilir veya izolasyon sırasında lipoproteinler ve çözünür proteinlerle birlikte ayrıştırılabilir. Bu nedenle proteomik çalışmalarda EV zenginleştirme yönteminin niteliği ve MISEV önerilerine uygun karakterizasyon yapılması, belirli bir molekülün gerçek EV kargosu olarak tanımlanmasında belirleyicidir.

Egzersize ilişkin EV literatüründe miRNA ve proteinlere kıyasla lipid kargosu çok daha az araştırılmıştır. Oysa lipidler EV'nin yalnızca yapısal bileşenleri değildir; membran eğriliği, stabilite, hücresel hedeflenme ve sinyal iletiminde de görev alırlar. EV membranında fosfatidilserin, sfingomiyelin, kolesterol ve çeşitli gliserofosfolipid sınıfları bulunabilir. Kaynak hücrenin metabolik durumu değiştiğinde EV lipidomunun da değişmesi mümkündür. Bununla birlikte bu varsayımı egzersiz bağlamında doğrudan test eden insan çalışmaları yakın zamana kadar oldukça sınırlı kalmıştır.

Carpenter ve arkadaşları (2026), aynı katılımcıların aerobik egzersiz, direnç egzersizi ve dinlenme koşullarını tamamladığı randomize çapraz tasarımlı çalışmada plazma EV'lerinin lipid profilini incelemiştir. EV konsantrasyonu ve boyutu egzersiz koşulları arasında anlamlı biçimde değişmezken, direnç egzersizinden hemen sonra EV'lerdeki gliserofosfolipid oranında azalma görülmüştür. Aerobik egzersizde aynı değişiklik ortaya çıkmamıştır. Bulgular, egzersiz modalitesinin EV lipid kargosunu farklı biçimde etkileyebileceğini düşündürmekle birlikte, araştırmacılar gözlenen lipid değişikliklerinin egzersiz adaptasyonunun temel taşıyıcı mekanizmalarından biri olduğunu gösterecek yeterli kanıt bulunmadığını belirtmiştir. Dolayısıyla EV lipidomu, miRNA kargosuna kıyasla henüz daha erken aşamadaki bir araştırma alanıdır.

Benzer bir belirsizlik EV'lerin metabolit kargosu için de geçerlidir. EV'lerin amino asitler, enerji metabolizması ara ürünleri

ve diğer küçük molekülleri taşıyabildiği bilinmesine rağmen, egzersiz sırasında bu metabolitlerin seçici olarak EV'lere yüklenip uzak organlara taşındığını gösteren insan verileri sınırlıdır. Egzersiz metabolomunda görülen her dolaşımsal değişimin EV aracılı olduğu varsayılamaz. Metabolitlerin büyük bölümü plazmada serbest, proteinlere bağlı veya lipoproteinlerle ilişkili biçimde taşınmaktadır. Bu nedenle egzersiz-EV metabolomu ilişkisinin değerlendirilmesi, EV fraksiyonlarının serbest dolaşımsal metabolitlerden yüksek saflıkta ayrılmasını gerektirmektedir.

Mevcut çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, egzersizin EV kargosu üzerindeki etkisinin tek yönlü olmadığı görülmektedir. Egzersiz belirli miRNA veya proteinlerin EV içerisinde artmasına neden olabilirken başka kargo bileşenlerini azaltabilir; ayrıca yanıt kullanılan egzersiz protokolüne göre farklılaşabilir. Dayanıklılık egzersizinin oluşturduğu uzun süreli metabolik stres ile direnç egzersizinin oluşturduğu mekanik yük aynı EV profiline yol açmak zorunda değildir. HIIT gibi yüksek şiddetli protokoller de hemodinamik ve metabolik stresin büyüklüğü nedeniyle farklı EV alt popülasyonlarını harekete geçirebilir. Kan akımı kısıtlamalı egzersizde görülen EV-miRNA değişiklikleri, lokal hipoksi ve vasküler stresin de EV yanıtını şekillendirebildiğini göstermektedir (Just et al., 2020).

Bu noktada akut egzersiz yanıtı ile kronik antrenman adaptasyonunu birbirinden ayırmak gerekir. Akut egzersiz sonrasında EV'lerde görülen kısa süreli artış veya kargo değişimi, organizmanın o egzersiz oturumuna verdiği geçici yanıtı temsil edebilir. Kronik antrenman sonrasında dinlenme koşullarında ölçülen EV profili ise kaynak hücrelerin uzun süreli adaptasyonunu yansıtabilir. İki durumun aynı biyolojik anlamı taşıdığı varsayılamaz. Nitekim egzersiz antrenmanı çalışmalarında son egzersiz oturumu ile kan örneği arasındaki sürenin farklı olması,

bazal antrenman etkisi ile akut egzersizin kalıntı etkisinin birbirine karışmasına neden olabilmektedir (Darragh et al., 2021).

Sonuç olarak, egzersize yanıt veren EV'lerin moleküler kargosu protein, miRNA, diğer RNA türleri ve lipidlerden oluşan heterojen bir yapı göstermektedir. Bu bileşenler arasında şu anda en güçlü işlevsel insan kanıtları miRNA'lar için bulunmaktadır. Özellikle direnç egzersizi sonrasında miR-1'in kas–adipoz doku ekseninde taşınması, EV'lerin gerçek bir organlar arası iletişim aracı olabileceğine ilişkin önemli bir örnek sunmaktadır (Burke et al., 2024). Bununla birlikte dolaşımdaki EV havuzunun heterojenliği nedeniyle her egzersize duyarlı kargonun kas kaynaklı olduğu kabul edilemez. Egzersiz fizyolojisi açısından temel mesele, yalnızca hangi moleküllerin EV'lerde bulunduğunun listelenmesi değil; kargonun hangi hücreden paketlendiğinin, hangi hedef organa ulaştığının ve hedef dokuda hangi fizyolojik işlevi değiştirdiğinin ortaya konmasıdır. Bu yaklaşım, EV'lerin kas–organ iletişimindeki gerçek rolünün anlaşılması için gerekli zemini oluşturmaktadır.

3. Ekstrasellüler Veziküller Aracılı Kas–Organ İletişimi

İskelet kası, egzersiz sırasında yalnızca mekanik iş üreten ve enerji tüketen bir doku değildir; aynı zamanda çevresindeki ve uzak organlardaki hücrelerin davranışını etkileyebilen salgılayıcı bir organdır. Myokin kavramı bu endokrin özelliğin anlaşılmasında önemli bir çerçeve sağlamış olsa da ekstrasellüler veziküller, kas kaynaklı sinyallerin nasıl taşındığı konusunda daha farklı bir mekanizma sunmaktadır. Protein, miRNA, lipid ve metabolik moleküllerin lipid çift tabakası içinde paketlenebilmesi, bu moleküllerin dolaşım boyunca korunmasına ve bazı durumlarda belirli hedef hücrelere aktarılmasına olanak verir. Bu nedenle iskelet kası kaynaklı ekstrasellüler veziküller (skeletal muscle-derived extracellular vesicles; SkM-EV), kasın diğer organlarla kurduğu iletişimin olası taşıyıcılarından biri olarak değerlendirilmektedir (Jia et al., 2025).

Bununla birlikte “kas–organ iletişimi” tek bir mekanizmayı ifade etmez. EV'nin hedef dokudaki etkisi kaynak kas hücresinin durumuna, vezikül yüzeyindeki moleküllere, taşınan kargoya ve alıcı hücrenin özelliklerine göre değişir. Ayrıca dolaşımda saptanan egzersize duyarlı EV'lerin tamamı iskelet kasından kaynaklanmaz. Bu nedenle bir molekülün egzersiz sonrasında plazma EV fraksiyonunda artmış olması, tek başına kas–organ iletişiminin kanıtı olarak kabul edilemez. Daha güçlü kanıt için kas kökeninin, hedef dokuya taşınmanın ve hedef hücredeki işlevsel sonucun birlikte gösterilmesi gerekir. Bu ölçütler dikkate alındığında mevcut literatürde kas–adipoz doku ve kas–kemik eksenleri daha ayrıntılı mekanistik kanıtlara sahipken, kas–beyin ve kas–pankreas iletişimine ilişkin veriler son yıllarda hızla gelişmektedir.

3.1. Kas–adipoz doku ekseni

Kas ile adipoz doku arasındaki iletişim, egzersizin bütün vücut enerji metabolizması üzerindeki etkilerinin anlaşılması açısından en iyi çalışılmış EV eksenlerinden biridir. Özellikle miR-1, kas kaynaklı veziküler iletişimin işlevsel olarak gösterildiği önemli bir örnektir. Vechetti ve arkadaşlarının (2021) mekanik aşırı yüklenme modelinde hipertrofik uyarıya maruz kalan iskelet kasının miR-1 taşıyan EV'ler salgıladığı ve bu veziküllerin epididimal beyaz adipoz doku tarafından tercihli olarak alındığı gösterilmiştir. Adipoz dokuya ulaşan miR-1, β3-adrenerjik reseptör ekspresyonunu baskılayan Tfap2α'yı hedefleyerek adrenerjik sinyalleşmeyi ve lipolitik gen ekspresyonunu artırmıştır. EV salınımının deneysel olarak engellenmesi ise adipoz dokudaki miR-1 artışını ve lipolitik yanıtı azaltmıştır.

Bu mekanizmanın egzersiz sırasında insanlarda da işler durumda olabileceğine ilişkin daha doğrudan kanıt Burke ve arkadaşlarının (2024) çalışmasından gelmiştir. Akut direnç egzersizi sonrasında kas dokusundaki primer miR-1 transkripti, dolaşımdaki CD63 pozitif EV sayısı ve adipoz dokudaki miR-1 değişimi birlikte

değerlendirilmiştir. Egzersiz sonrasında adipoz dokuda miR-1 düzeyi en fazla artan bireylerde CAV2 ve TRIM6 gibi olası miR-1 hedeflerinin ekspresyonunun azalması dikkat çekmiştir. İnsan adipositlerinde miR-1'in deneysel olarak artırılması da katekolaminle uyarılan lipolizi güçlendirmiştir. Bu sonuçlar, direnç egzersizi sırasında kasta oluşan moleküler değişikliklerin EV aracılığıyla adipoz doku metabolizmasına aktarılabileceğini desteklemektedir.

Kas–adipoz iletişiminin önemi yalnızca lipolizin artırılmasıyla sınırlı değildir. Adipoz doku, kasın egzersiz sırasında artan enerji gereksinimi için yağ asidi sağlayan temel kaynaklardan biridir. Dolayısıyla kasın metabolik gereksinimine ilişkin bir sinyalin EV aracılığıyla adipoz dokuya taşınması, substrat mobilizasyonunun organlar arasında koordine edilmesini sağlayabilecek bir mekanizma oluşturabilir. Bununla birlikte miR-1 örneğinin bütün egzersiz türlerine genellenmesi için yeterli veri yoktur. Dayanıklılık egzersizi, HIIT ve direnç egzersizi sırasında kas–adipoz EV iletişiminin aynı kargo ve hedef yolaklarla gerçekleştiği henüz gösterilmemiştir.

Bu iletişim ayrıca tek yönlü değildir. Adipoz doku da kas hücrelerinin fenotipini değiştirebilecek EV'ler salgılar. Dolayısıyla fizyolojik açıdan daha gerçekçi yaklaşım, kas ve yağ dokusunu birbirlerine sürekli sinyal gönderen iki metabolik organ olarak değerlendirmektir. Egzersiz bu çift yönlü ağın hem miktarını hem de moleküler içeriğini değiştirerek metabolik homeostazın yeniden düzenlenmesine katkıda bulunabilir.

3.2. Kas–karaciğer ekseni

Karaciğer, egzersiz sırasında glukoz üretiminin sürdürülmesi, lipid metabolizmasının düzenlenmesi ve dolaşımdaki metabolitlerin işlenmesi nedeniyle kasla yakın bir metabolik ilişki içerisindedir. EV'lerin bu iletişime katkıda bulunabileceğine ilişkin

temel kanıtlardan biri, egzersiz sonrasında dolaşıma verilen veziküllerin karaciğerde saptanabilmesidir. Daha önemlisi, kas kökenli EV'lerin karaciğer metabolizmasını işlevsel olarak değiştirebildiği deneysel modellerde gösterilmiştir.

Wang ve arkadaşları (2023), 12 haftalık yüzme antrenmanı uygulanan farelerden elde edilen iskelet kası kaynaklı EV'lerin metabolik etkilerini obez ve ateroskleroza yatkın fare modellerinde incelemiştir. Egzersiz, glukoz toleransını iyileştirmiş, visseral yağ birikimini azaltmış, karaciğer hasarını hafifletmiş ve aterosklerotik lezyon gelişimini baskılamıştır. EV biyogenezinin baskılanması bu yararlı etkilerin bir bölümünü azaltırken, egzersiz yapan farelerin kaslarından elde edilen EV'lerin diğer farelere uygulanması egzersizin metabolik etkilerinin bir kısmını yeniden oluşturmuştur. Veziküllerin özellikle karaciğer ve adipoz doku tarafından alınması, bu iki organın kas kaynaklı EV'lerin başlıca metabolik hedefleri arasında olabileceğini düşündürmüştür.

Proteomik analizler, egzersiz kaynaklı kas EV'lerinin mitokondriyal fonksiyon ve yağ asidi oksidasyonuyla ilişkili proteinlerden zengin olduğunu göstermiştir (Wang et al., 2023). Bu durum kas–karaciğer iletişiminde EV'lerin yalnızca tek bir düzenleyici molekülü taşımadığını, metabolik yeniden yapılanmayı etkileyebilecek bir protein kombinasyonunu hedef organa ulaştırabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte söz konusu çalışma farelerde yapılmıştır. Egzersiz sırasında insan iskelet kasından çıkan belirli EV alt popülasyonlarının karaciğer tarafından alındığını ve burada doğrudan metabolik bir sonuç oluşturduğunu gösteren veri halen sınırlıdır.

Bu nedenle kas–karaciğer EV ekseni için preklinik kanıt oldukça güçlü olmakla birlikte insanlardaki fizyolojik büyüklüğü konusunda temkinli olmak gerekir. Karaciğerin dolaşımdaki partiküllerin temizlenmesinde merkezi rol oynaması da ayrı bir metodolojik sorundur. Deneysel biyodağılım çalışmalarında EV

sinyalinin karaciğerde yoğunlaşması, her zaman seçici bir biyolojik hedeflenme anlamına gelmeyebilir; hepatik ve mononükleer fagosit sisteminin dolaşımdaki partikülleri uzaklaştırma işlevi de bu dağılıma katkıda bulunabilir.

3.3. Kas–beyin ekseni

Kas–beyin iletişimi uzun süre büyük ölçüde çözünür myokinler, metabolitler ve nörotrofik faktörler üzerinden tartışılmıştır. EV'lerin kan–beyin iletişimindeki rolü ise daha yakın zamanda doğrudan araştırılmaya başlanmıştır. Bu alandaki önemli gelişmelerden biri, egzersizle uyarılan kas kaynaklı küçük EV'lerin belirli miRNA'ları beyne taşıyarak sinaptik plastisiteyi etkileyebildiğinin deneysel olarak gösterilmesidir.

Lin ve arkadaşları (2025), kronik serebral hipoperfüzyon oluşturulan farelerde egzersiz sırasında kas kaynaklı küçük EV salınımının arttığını ve bu veziküllerin bilişsel koruyucu etkide rol oynadığını göstermiştir. Veziküllerin miRNA kargosunda miR-17/20a-5p öne çıkmış; kas kaynaklı EV'lerin dolaşımdaki egzersize duyarlı miR-17/20a-5p'nin önemli bir kaynağı olduğu belirlenmiştir. Hedef dokuda bu miRNA'ların DEPTOR'u baskılayarak hipokampal mTOR sinyallemesini artırdığı, sinaptik plastisiteyi desteklediği ve bilişsel bozukluğu azalttığı bildirilmiştir. EV içerisindeki miR-17/20a-5p'nin azaltılması egzersizin bilişsel etkisini zayıflatırken, hipokampal mTOR sinyalinin yeniden aktive edilmesi koruyucu fenotipin geri kazanılmasına katkıda bulunmuştur (Lin et al., 2025). Bu deneysel zincir, kas kaynaklı EV'nin yalnızca beyin dokusunda saptanmasından daha güçlü bir nedensellik kanıtı sunmaktadır.

Kas–beyin ekseni için kanıtlar 2026'da yayımlanan başka bir çalışmayla daha da genişlemiştir. Alzheimer hastalığı modelinde yüzme egzersizinin kas kaynaklı EV salınımını artırdığı ve bu veziküllerin mikroglialar tarafından alındığı gösterilmiştir. Veziküllerde taşınan miR-378a-3p, mikroglial lipid metabolizmasını

düzenleyerek hastalıkla ilişkili mikroglial fenotipi ve amiloid-β plaklarının temizlenmesini etkilemiştir. Kas kaynaklı EV yolunun deneysel olarak değiştirilmesi egzersizin nöroprotektif etkilerini de değiştirmiştir (Lin et al., 2026).

Bu çalışmalar kas–beyin EV iletişimi için etkileyici mekanistik kanıtlar sağlamakla birlikte her ikisi de nörolojik hastalık modellerine dayanmaktadır. Sağlıklı insanlarda tek bir egzersiz oturumu veya kronik antrenman sırasında iskelet kasından çıkan belirli EV'lerin merkezi sinir sistemine ulaştığını ve bilişsel veya nöroplastik yanıtın ölçülebilir bir bölümünden sorumlu olduğunu doğrudan göstermek henüz mümkün olmamıştır. Dolayısıyla mevcut bulgular, fizyolojik kas–beyin iletişimi için güçlü bir biyolojik olasılık ortaya koymakta, ancak insan egzersiz fizyolojisine doğrudan aktarım konusunda henüz son sözü söylememektedir.

3.4. Kas–kemik ekseni

Kas ve kemik arasındaki etkileşim geleneksel olarak mekanik yüklenme üzerinden açıklanmıştır. Kas kasılması kemiğe uygulanan mekanik kuvveti artırır ve bu kuvvet osteojenik yanıtı destekler. Ancak kas ve kemik arasındaki ilişkinin yalnızca mekanik olmadığı, salgılanan moleküllerin de kemik metabolizmasını etkileyebildiği giderek daha açık hâle gelmiştir. SkM-EV'ler bu biyokimyasal kas–kemik iletişiminin önemli adaylarından biridir.

Ma ve arkadaşları (2023), iskelet kası tarafından salgılanan EV'lerin dolaşım yoluyla kemiğe ulaşabildiğini ve kemik iliği mezenkimal kök/stromal hücreleri tarafından alındığını göstermiştir. Kas kaynaklı EV'ler bu hücrelerde osteojenik farklılaşmayı desteklerken, deneysel disuse osteoporoz modelinde kemik kaybına karşı koruyucu etki göstermiştir. Çalışmanın en dikkat çekici yönü EV'nin taşıdığı işlevsel kargonun belirlenmiş olmasıdır. Proteomik analizde glikolitik metabolizmayla ilişkili çok sayıda protein saptanmış ve özellikle laktat dehidrogenaz A'nın (LDHA) hedef

hücrelere taşındığı gösterilmiştir. EV aracılığıyla aktarılan LDHA, kemik iliği stromal hücrelerinde glikolitik akışı artırarak osteojenik farklılaşmaya katkıda bulunmuştur (Ma et al., 2023).

Bu sonuç, EV aracılı exerkine kavramını yalnızca miRNA'larla sınırlandırmamak gerektiğini açık biçimde göstermektedir. Bir metabolik enzimin kas hücresinden ayrılarak EV içinde kemiğe taşınması ve alıcı hücrenin enerji metabolizmasını değiştirmesi, organlar arası iletişimin doğrudan metabolik yeniden programlama biçiminde gerçekleşebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca kas fonksiyonu ile salınan EV miktarı ve biyolojik etkinliği arasındaki ilişkinin gösterilmesi, fiziksel aktivitenin kemik üzerindeki etkilerinin bir bölümünün mekanik yükten bağımsız moleküler sinyallerle de desteklenebileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte bu mekanizmanın insanlarda egzersiz sonrasında aynı biçimde işlediği henüz doğrulanmamıştır.

3.5. Kas–pankreas ekseni

Kas–pankreas EV iletişimine ilişkin kanıtlar diğer eksenlere kıyasla daha karmaşıktır. Daha eski çalışmalar, metabolik stres altındaki kas dokusundan salınan EV'lerin pankreatik β-hücre fonksiyonu ve kütlesini etkileyebileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte bu çalışmaların önemli bölümü egzersiz koşullarından ziyade insülin direnci veya lipid fazlalığı modellerine dayanmaktadır. Dolayısıyla bunları doğrudan "egzersize bağlı kas–pankreas iletişimi" olarak değerlendirmek uygun değildir.

Egzersiz bağlamında yakın zamana kadar daha açık kanıt ters yönden, yani pankreas → kas iletişiminden gelmekteydi. Katayama ve arkadaşlarının çalışmasında dayanıklılık antrenmanı sonrasında serumdaki EV açısından zengin fraksiyonlarda miR-136-3p düzeyinin arttığı ve pankreatik adacıkların bu miRNA'nın olası kaynaklarından biri olduğu gösterilmiştir. İnsan miyotüplerinde miR-136-3p, NRDC'yi hedefleyerek glukoz alımını artırmış, enerji

metabolizmasını daha glikolitik bir yöne kaydırmış ve miyogenezle ilişkili gen ekspresyonunu değiştirmiştir (Katayama et al., 2025). Bu sonuç kas–pankreas ekseninin karşılıklı olabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

Bununla birlikte 2026'da yayımlanan yeni veriler, egzersize bağlı kas → pankreas yönü için de doğrudan mekanistik kanıt sağlamıştır. Tong ve arkadaşları (2026), kronik pankreatit modelinde fiziksel aktivitenin iskelet kasından EV salınımını artırdığını ve bu veziküllerin inflamasyonlu pankreas dokusunda biriktiğini göstermiştir. Özellikle direnç egzersizi kaynaklı EV'lerde zenginleşen PRDX6, pankreasta ferroptozu ve cGAS–STING aracılı doğal immün aktivasyonu baskılayan önemli bir kargo olarak tanımlanmıştır. Kas özgül PRDX6 baskılanmasıyla elde edilen EV'lerin pankreas üzerindeki koruyucu etkisinin büyük ölçüde kaybolması, bu molekülün yalnızca korelasyonel bir belirteç olmadığını göstermiştir (Tong et al., 2026).

Bu çalışma kas–pankreas iletişimine ilişkin önemli bir ilerleme olsa da kronik pankreatit modeli üzerinden elde edilmiştir. Sağlıklı bireylerde egzersiz sırasında aynı PRDX6-EV mekanizmasının pankreatik endokrin veya ekzokrin fonksiyonu düzenleyip düzenlemediği bilinmemektedir. Dolayısıyla kas–pankreas EV ekseninin varlığı artık daha güçlü bir deneysel temele sahip olsa da bunun normal egzersiz adaptasyonundaki payı henüz açıklığa kavuşmuş değildir.

Farklı organ eksenleri birlikte değerlendirildiğinde ortak bir özellik dikkat çekmektedir: EV'ler tek tip bir “egzersiz mesajı” taşımaz. Kas–adipoz doku iletişiminde miR-1, kas–kemik ekseninde LDHA, kas–beyin iletişiminde miR-17/20a-5p ve miR-378a-3p, kas–pankreas ekseninde ise PRDX6 gibi birbirinden farklı moleküler kargolar ön plana çıkmaktadır. Bu durum EV aracılı iletişimin özgüllüğünün, yalnızca vezikülün hangi dokudan

çıktığıyla değil, hangi molekülü hangi hedef hücreye taşıdığıyla belirlendiğini göstermektedir.

Bu açıdan EV'ler klasik myokin kavramının alternatifi olmaktan çok, onu genişleten bir taşıma sistemi olarak değerlendirilebilir. Kas tarafından salgılanan bir protein serbest biçimde dolaşıma geçebileceği gibi EV içerisine paketlenerek de taşınabilir; aynı vezikül içerisinde protein, miRNA ve lipidlerin birlikte bulunması ise hedef hücrede birden fazla sinyal yolunun eş zamanlı olarak etkilenmesine olanak verebilir. Egzersizin sistemik etkilerinin büyüklüğü düşünüldüğünde, böyle çok bileşenli bir haberleşme sistemi fizyolojik açıdan anlamlıdır.

Bununla birlikte mevcut kanıtların önemli bölümü hayvan modellerinden elde edilmiştir. Floresan veya lipofilik boyalarla işaretlenen EV'lerin bir organda saptanması, vezikülün sağlam biçimde hedef hücreye ulaştığını ve kargosunun işlevsel olarak serbest bırakıldığını her zaman kanıtlamaz. Ayrıca karaciğer ve dalak gibi mononükleer fagosit sisteminin yoğun olduğu organlarda yüksek EV sinyali seçici hedeflenmeden çok dolaşımdaki partiküllerin temizlenmesini yansıtabilir. İnsanlarda çalışan iskelet kasına özgü EV'lerin dolaşım içerisinde doğrudan izlenmesi de teknik olarak oldukça güçtür (Boulestreau et al., 2026; Wei et al., 2026).

Bu nedenle kas–organ EV iletişimi için en ikna edici çalışmalar, yalnızca biyodağılımı değil kaynak hücreyi, spesifik kargoyu, hedef organı ve fonksiyonel sonucu aynı deneysel zincir içerisinde gösteren çalışmalardır. miR-1'in kas–adipoz doku eksenindeki rolü, LDHA'nın kas–kemik iletişimindeki etkisi ve son dönemde tanımlanan miRNA temelli kas–beyin mekanizmaları bu yaklaşımın güçlü örnekleridir. Mevcut literatür, EV'lerin egzersizin sistemik adaptasyonlarında rol oynadığını giderek daha güçlü biçimde desteklemektedir; ancak insanlarda bu etkinin büyüklüğü ve

klasik hormon, myokin ve metabolit sinyalleri içerisindeki göreli katkısı henüz tam olarak belirlenmiş değildir.

4. Mevcut Kanıtlar, Metodolojik Sorunlar ve Gelecek Perspektifleri

Egzersiz sırasında dolaşımdaki ekstrasellüler veziküllerin sayısının ve moleküler içeriğinin değişebildiğine ilişkin kanıtlar artık oldukça tutarlıdır. Akut dayanıklılık egzersizi, yüksek yoğunluklu interval egzersiz ve direnç egzersizi sonrasında farklı EV alt popülasyonlarında değişiklikler bildirilmiş; bazı çalışmalarda EV kargosunun hedef dokulara taşınarak işlevsel sonuçlar oluşturabildiği de gösterilmiştir (Brahmer et al., 2019; Burke et al., 2024; Frühbeis et al., 2015; McIlvenna et al., 2023; Whitham et al., 2018). Bununla birlikte, egzersiz sırasında dolaşımda saptanan EV'lerin ne kadarının doğrudan çalışan iskelet kasından kaynaklandığı ve bunların egzersizin sistemik yararlarına ne ölçüde katkıda bulunduğu henüz kesin olarak belirlenmiş değildir (Boulestreau et al., 2026; Jia et al., 2025; Nederveen et al., 2021; Wei et al., 2026).

Bu belirsizliğin önemli bir bölümü EV araştırmalarının yöntemsel özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Plazma, EV'lerle benzer boyut ve yoğunluğa sahip lipoproteinler, protein agregatları ve diğer ekstrasellüler partiküller açısından oldukça karmaşık bir biyolojik örnektir. Ultrasestrifügasyon, boyut dışlama kromatografisi, polimer temelli çöktürme veya immünoafinite yöntemleri aynı EV popülasyonunu aynı saflıkta elde etmez. Benzer şekilde nanopartikül izleme analizi, akış sitometrisi, elektron mikroskopisi ve tek-vezikül analizlerinin her biri EV'nin farklı bir özelliğini ölçmektedir. Bu nedenle farklı izolasyon ve karakterizasyon yöntemleriyle yapılan egzersiz çalışmalarının doğrudan karşılaştırılması güçtür (Brahmer et al., 2020; Darragh et al., 2021; McIlvenna et al., 2023; Welsh et al., 2024). MISEV2023 önerileri bu nedenle bir EV popülasyonunun yalnızca boyut veya tek

bir yüzey belirteciyle tanımlanmaması, biyofiziksel ve moleküler özelliklerin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (Welsh et al., 2024).

Egzersiz çalışmalarında kaynak hücrenin belirlenmesi ayrıca önem taşımaktadır. Trombositler, endotel hücreleri, monositler, lenfositler ve diğer dolaşım hücreleri egzersiz sırasında EV havuzuna önemli katkıda bulunabilir (Brahmer et al., 2019). Bu nedenle egzersiz sonrasında dolaşımdaki miR-1, miR-133 veya başka bir kasla ilişkili molekülün artması, ilgili EV'nin kas kökenli olduğunu tek başına kanıtlamaz. Kas kaynaklı EV iletişimini göstermek için kaynak hücrenin doğrulanması, EV'nin dolaşıma geçişinin izlenmesi, hedef organ tarafından alınması ve spesifik kargonun işlevsel etkisinin gösterilmesi gerekir. Burke ve arkadaşlarının (2024) kas–adipoz doku, Ma ve arkadaşlarının (2023) kas–kemik ve Lin ve arkadaşlarının (2025) kas–beyin çalışmaları bu açıdan daha güçlü deneysel modeller sunmaktadır.

Örnekleme zamanı da sonuçların yorumlanmasını önemli ölçüde etkileyebilir. Egzersiz kaynaklı EV salınımı hızlı ve geçici olabilir; bazı EV popülasyonları egzersiz sırasında yükselip toparlanmanın ilk saatlerinde başlangıç düzeylerine dönebilmektedir (Frühbeis et al., 2015; McIlvenna et al., 2023). Dolayısıyla egzersizden hemen sonra alınan örnek ile 2, 6 veya 24 saat sonra alınan örneğin aynı biyolojik süreci temsil ettiği varsayılamaz. Kronik antrenman çalışmalarında da son egzersiz oturumu ile örnekleme arasındaki süre önemlidir; aksi hâlde antrenmana bağlı bazal adaptasyon ile son egzersiz oturumunun akut etkisi birbirine karışabilir (Darragh et al., 2021). Ayrıca egzersiz türü, şiddeti, süresi, beslenme durumu, yaş, cinsiyet ve metabolik sağlık gibi değişkenlerin EV salınımını ve kargo kompozisyonunu etkileyebilmesi standartlaştırmayı daha da önemli hâle getirmektedir (Carpenter et al., 2026; Doncheva et al., 2022; Xhuti et al., 2023).

Mevcut kanıtların diğer önemli sınırlılığı, organlar arası EV iletişiminin ayrıntılı mekanizmalarını gösteren çalışmaların önemli bölümünün hayvan veya hücre modellerinden gelmesidir. Egzersiz kaynaklı SkM-EV'lerin adipoz doku ve karaciğer metabolizmasını değiştirdiği, kemiğe glikolitik enzim taşıdığı ve beyin fonksiyonlarını düzenleyebildiği deneysel modellerde güçlü biçimde gösterilmiştir (Lin et al., 2025; Ma et al., 2023; Wang et al., 2023). Buna karşılık insanlarda kaynak kas → dolaşımdaki EV → hedef organ → spesifik moleküler etki zincirinin tamamını aynı çalışmada göstermek teknik olarak çok daha zordur. Bu nedenle deneysel modellerde tanımlanan mekanizmaların insan egzersiz fizyolojisinde aynı büyüklükte gerçekleştiği varsayılmamalıdır (Boulestreau et al., 2026; Wei et al., 2026).

Bununla birlikte alanın gelişimi, EV'leri yalnızca egzersiz sonrasında artan biyobelirteçler olmaktan çıkararak gerçek bir exerkine taşıma sistemi olarak değerlendirmeye doğru ilerlemektedir. Tek-vezikül analizleri, yüksek çözünürlüklü proteomik ve lipidomik yöntemler, küçük RNA dizilemesi ve dokuya özgü EV izleme yaklaşımlarının birlikte kullanılması; hangi egzersiz türünün hangi hücrelerden hangi kargoyu taşıyan EV'leri salgıladığının belirlenmesine olanak sağlayabilir (McIlvenna et al., 2023; Welsh et al., 2024). Bu bilgiler ileride EV profillerinin egzersize verilen bireysel moleküler yanıtın değerlendirilmesinde biyobelirteç olarak kullanılmasını ve belirli EV kargolarının terapötik amaçlarla taklit edilmesini mümkün kılabilir. Ancak bu noktaya ulaşılabilmesi için insan çalışmalarında standardize örnekleme, güvenilir doku kökeni tayini ve doğrudan fonksiyonel doğrulama gereklidir.

Sonuç olarak, ekstrasellüler veziküller egzersiz sırasında kas ile uzak organlar arasında moleküler bilgi taşınmasını açıklamak için güçlü bir biyolojik çerçeve sunmaktadır. Mevcut veriler EV aracılı kas–adipoz doku, kas–karaciğer, kas–kemik ve kas–beyin

iletişiminin mümkün olduğunu desteklemektedir; ancak bu mekanizmaların egzersizin sistemik yararları içerisindeki göreli payı henüz bilinmemektedir (Boulestreau et al., 2026; Jia et al., 2025; Wei et al., 2026). Bu nedenle EV'leri klasik myokinlerin veya diğer exerkine'lerin yerine geçen ayrı bir sistem olarak değil, egzersizin oluşturduğu çok katmanlı organlar arası iletişim ağının kargoyu koruyan, birden fazla sinyali birlikte taşıyabilen ve potansiyel olarak hedefe yönlendirebilen yeni bir bileşeni olarak değerlendirmek daha uygun görünmektedir.

Kaynakça

Boulestreau, J., Ferguson, S. K., Nelson, L., & Polgar, N. (2026). Exercise and skeletal muscle-derived extracellular vesicles: Their cargo, release, and role in metabolic regulation. *Journal of Extracellular Biology, 5*(5), e70139. https://doi.org/10.1002/jex2.70139

Brahmer, A., Neuberger, E., Esch-Heisser, L., Haller, N., Jørgensen, M. M., Baek, R., Möbius, W., & Simon, P. (2019). Platelets, endothelial cells and leukocytes contribute to the exercise-triggered release of extracellular vesicles into the circulation. *Journal of Extracellular Vesicles, 8*(1), 1615820. https://doi.org/10.1080/20013078.2019.1615820

Brahmer, A., Neuberger, E., Simon, P., & Krämer-Albers, E.-M. (2020). Considerations for the analysis of small extracellular vesicles in physical exercise. *Frontiers in Physiology, 11*, 576150. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.576150

Burke, B. I., Ismaeel, A., Long, D. E., Depa, L. A., Coburn, P. T., Goh, J., Saliu, T. P., Walton, B. J., Vechetti, I. J., Peck, B. D., Valentino, T. R., Mobley, C. B., Memetimin, H., Wang, D., Finlin, B. S., Kern, P. A., Peterson, C. A., McCarthy, J. J., & Wen, Y. (2024). Extracellular vesicle transfer of miR-1 to adipose tissue modifies lipolytic pathways following resistance exercise. *JCI Insight, 9*(21), e182589. https://doi.org/10.1172/jci.insight.182589

Carpenter, T. K., McCashland, M., Sherrick, R. A., Natarajan, S. K., Mandić, M., Kachman, S. D., von Walden, F., Vechetti, I. J., & Fernandez-Gonzalo, R. (2026). The effects of aerobic and resistance exercise on the lipid profile of extracellular vesicles. *European Journal of Applied Physiology, 126*(3), 1573–1587. https://doi.org/10.1007/s00421-025-05973-1

Darragh, I. A. J., O'Driscoll, L., & Egan, B. (2021). Exercise training and circulating small extracellular vesicles: Appraisal of methodological approaches and current knowledge. *Frontiers in Physiology, 12*, 738333. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.738333

Doncheva, A. I., Romero, S., Ramirez-Garrastacho, M., Lee, S., Kolnes, K. J., Tangen, D. S., Olsen, T., Drevon, C. A., Llorente, A., Dalen, K. T., & Hjorth, M. (2022). Extracellular vesicles and microRNAs are altered in response to exercise, insulin sensitivity and overweight. *Acta Physiologica, 236*(4), e13862. https://doi.org/10.1111/apha.13862

Estébanez, B., Jiménez-Pavón, D., Huang, C.-J., Cuevas, M. J., & González-Gallego, J. (2021). Effects of exercise on exosome release and cargo in in vivo and ex vivo models: A systematic review. *Journal of Cellular Physiology, 236*(5), 3336–3353. https://doi.org/10.1002/jcp.30094

Frühbeis, C., Helmig, S., Tug, S., Simon, P., & Krämer-Albers, E.-M. (2015). Physical exercise induces rapid release of small extracellular vesicles into the circulation. *Journal of Extracellular Vesicles, 4*, 28239. https://doi.org/10.3402/jev.v4.28239

Jia, J., Wang, L., Zhou, Y., Zhang, P., & Chen, X. (2025). Muscle-derived extracellular vesicles mediate crosstalk between skeletal muscle and other organs. *Frontiers in Physiology, 15*, 1501957. https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1501957

Just, J., Yan, Y., Farup, J., Sieljacks, P., Sloth, M., Venø, M. T., Gu, T., de Paoli, F. V., Nyengaard, J. R., Bæk, R., Jørgensen, M. M., Kjems, J., Vissing, K., & Drasbek, K. R. (2020). Blood flow-restricted resistance exercise alters the surface profile, miRNA cargo and functional impact of circulating extracellular vesicles. *Scientific Reports, 10*, 5835. https://doi.org/10.1038/s41598-020-62456-3

Katayama, M., Caria, E., Van Simaeys, D., Yagüe Sanz, A., Barrès, R., Caidahl, K., Wiklander, O. P. B., El Andaloussi, S., Berggren, P.-O., Zierath, J. R., & Krook, A. (2025). Exercise training-induced extracellular miR-136-3p modulates glucose uptake and myogenesis through targeting of NRDC in human skeletal muscle. *Journal of Sport and Health Science*. Advance online publication. https://doi.org/10.1016/j.jshs.2025.101091

Lin, H., Yin, L., Liu, W., Li, R., Jiang, T., Yang, M., Cao, Y., Wang, S., Yu, Y., Chen, C., Guo, X., Wang, W., Liu, H., Dai, Y., Yan, J., Lin, Y., Ding, Y., Ruan, C., Yang, L., ... Chen, L. (2025). Muscle-derived small extracellular vesicles mediate exercise-induced cognitive protection in chronic cerebral hypoperfusion. *Advanced Science, 12*(27), e2410209. https://doi.org/10.1002/advs.202410209

Lin, J., Shao, X., Shi, T., Wang, H., Zhang, P., Zhou, Y., Liu, N., He, Y., Fang, D., Shi, Y., Ma, Y., Liu, B., Gong, W., Wu, W.-S., Peng, R., Wang, C., Shen, T., Jiang, Z., Ben, Y., ... Guo, B. (2026). Exercise alleviates cognitive dysfunction in Alzheimer's disease mice via skeletal muscle-derived extracellular vesicles that enhance plaque clearance by microglia. *Nature Aging, 6*, 579–596. https://doi.org/10.1038/s43587-026-01075-5

Ma, S., Xing, X., Huang, H., Gao, X., Xu, X., Yang, J., Liao, C., Zhang, X., Liu, J., Tian, W., & Liao, L. (2023). Skeletal muscle-derived extracellular vesicles transport glycolytic enzymes to mediate muscle-to-bone crosstalk. *Cell Metabolism, 35*(11), 2028–2043.e7. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.10.013

McIlvenna, L. C., Parker, H. J., Seabright, A. P., Sale, B., Anghileri, G., Weaver, S. R. C., Lucas, S. J. E., & Whitham, M. (2023). Single vesicle analysis reveals the release of tetraspanin positive extracellular vesicles into circulation with high intensity intermittent exercise. *The Journal of Physiology, 601*(22), 5093–5106. https://doi.org/10.1113/JP284047

Nederveen, J. P., Warnier, G., Di Carlo, A., Nilsson, M. I., & Tarnopolsky, M. A. (2021). Extracellular vesicles and exosomes: Insights from exercise science. *Frontiers in Physiology, 11*, 604274. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.604274

Tong, J., Wu, J.-W., Zou, W.-B., Mao, X.-T., Li, Y.-H., Zhu, H.-B., Cao, Q., Zhang, Z., Zhang, Y., Yin, H., Zhang, J.-B., Shen, F.-M., Li, D.-J., Liao, Z., & Wang, P. (2026). Physical activity reshapes intrapancreatic immune and inflammatory programmes to restrain chronic pancreatitis. *Gut*. Advance online publication. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2025-337862

van Niel, G., D'Angelo, G., & Raposo, G. (2018). Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 19*(4), 213–228. https://doi.org/10.1038/nrm.2017.125

Vechetti, I. J., Jr., Peck, B. D., Wen, Y., Walton, R. G., Valentino, T. R., Alimov, A. P., Dungan, C. M., Van Pelt, D. W., von Walden, F., Alkner, B., Peterson, C. A., & McCarthy, J. J. (2021). Mechanical overload-induced muscle-derived extracellular vesicles promote adipose tissue lipolysis. *The FASEB Journal, 35*(6), e21644. https://doi.org/10.1096/fj.202100242R

Vechetti, I. J., Jr., Valentino, T., Mobley, C. B., & McCarthy, J. J. (2021). The role of extracellular vesicles in skeletal muscle and systematic adaptation to exercise. *The Journal of Physiology, 599*(3), 845–861. https://doi.org/10.1113/JP278929

Wang, Y., Liu, Y., Zhang, S., Li, N., Xing, C., Wang, C., Wang, J., Wei, M., Yang, G., & Yuan, L. (2023). Exercise improves metabolism and alleviates atherosclerosis via muscle-derived extracellular vesicles. *Aging and Disease, 14*(3), 952–965. https://doi.org/10.14336/AD.2022.1131

Wei, X., Guo, C., Zhang, W., Wang, G., Li, W., Gao, B., Gao, B., & Zhang, L. (2026). Skeletal muscle-derived extracellular vesicles in multi-organ degenerative disease: Mechanisms and therapeutic delivery perspectives. *International Journal of Molecular Medicine, 58*(3), 232. https://doi.org/10.3892/ijmm.2026.5903

Welsh, J. A., Goberdhan, D. C. I., O'Driscoll, L., Buzas, E. I., Blenkiron, C., Bussolati, B., Cai, H., Di Vizio, D., Driedonks, T. A. P., Erdbrügger, U., Falcon-Perez, J. M., Fu, Q.-L., Hill, A. F., Lenassi, M., Lim, S. K., Mahoney, M. G., Mohanty, S., Möller, A., Nieuwland, R., ... Witwer, K. W. (2024). Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *Journal of Extracellular Vesicles, 13*(2), e12404. https://doi.org/10.1002/jev2.12404

Whitham, M., Parker, B. L., Friedrichsen, M., Hingst, J. R., Hjorth, M., Hughes, W. E., Egan, C. L., Cron, L., Watt, K. I., Kuchel, R. P., Jayasooriah, N., Estevez, E., Petzold, T., Suter, C. M., Gregorevic, P., Kiens, B., Richter, E. A., James, D. E., Wojtaszewski, J. F. P., & Febbraio, M. A. (2018). Extracellular vesicles provide a means for tissue crosstalk during exercise. *Cell Metabolism, 27*(1), 237–251.e4. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.12.001

Xhuti, D., Nilsson, M. I., Manta, K., Tarnopolsky, M. A., & Nederveen, J. P. (2023). Circulating exosome-like vesicle and skeletal muscle microRNAs are altered with age and resistance training. *The Journal of Physiology, 601*(22), 5051–5073. https://doi.org/10.1113/JP282663

BÖLÜM 3

NEUROPHYSIOLOGICAL FOUNDATIONS OF THE SENSE OF AGENCY: VOLUNTARY MOVEMENT, SENSORY PREDICTION, AND NEUROMODULATION

Ali Yucel KARA[1]

Introduction

Voluntary actions involve not only motor commands and their sensory consequences but also the subjective experience of initiating and controlling what happens. This experience, known as the sense of agency (SoA), contributes to how individuals distinguish their own actions from events generated by external causes (Haggard, 2017; Moore, 2016). Although agency is often described as a single feeling, it encompasses partly distinct processes. In particular, the immediate feeling of being an agent should be distinguished from a more reflective judgment that one has caused an event (Synofzik et al., 2008).

From a neurophysiological perspective, agency can be investigated through the interactions among voluntary movement preparation, sensorimotor prediction, and the evaluation of action

[1] Asst. Prof. Dr., Izmir Katip Celebi University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Izmir, Türkiye. ORCID: 0000-0003-3119-8542

consequences. Internal motor models provide a framework for predicting sensory outcomes of actions, while sensory feedback informs the nervous system about what actually occurred. Comparisons between predicted and actual outcomes may contribute to agency, but prediction-based accounts alone cannot explain every aspect of the experience; contextual and inferential information also matters (Haggard, 2017; Synofzik et al., 2008).

Experimental approaches have made these processes accessible to investigation. For example, Haggard et al. (2002) demonstrated that voluntary actions and their sensory effects can be perceived as temporally closer together than they are in physical time, a phenomenon known as intentional binding. However, such indirect measures should not be equated with the entirety of conscious agency (Moore, 2016).

This chapter introduces the neurophysiological foundations of the sense of agency, emphasizing voluntary movement, sensory prediction, distributed neural networks, experimental methods, and non-invasive neuromodulation. Clinical relevance and the limits of extrapolating these findings to philosophical questions about free will are also considered.

Voluntary Movement and the Neurophysiology of Agency

Motor Intention and Action Selection

Voluntary action cannot be defined solely by skeletal muscle contraction. Muscles also contract during reflexes or movements evoked by external stimulation, often without a corresponding experience of initiating the movement. The neurophysiological question is how goals, movement choices, motor commands, and sensory consequences are coordinated to support the experience of control (Haggard, 2017). In experiments, voluntary behavior is commonly distinguished from stimulus-driven responses by its relatively internal initiation. Nevertheless, “internally generated”

does not mean independent of instructions, motivation, or environmental context.

Motor intention and action selection are related but distinguishable processes. Intention refers broadly to a prospective orientation toward performing an action or achieving an outcome; selection specifies which of several possible responses will be implemented. Frontal motor and association regions contribute to these processes within distributed cortico-subcortical networks rather than a single anatomical "will center." Medial frontal areas, including the pre-supplementary motor area (pre-SMA), are implicated in voluntary action organization, whereas the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) contributes to evaluating and selecting response alternatives (Haggard, 2017).

The fluency of action selection may shape subsequent judgments of authorship even when the sensory outcome is unchanged. In a pooled analysis of transcranial direct current stimulation (tDCS) experiments, Khalighinejad et al. (2016) reported a DLPFC-related increase in action binding primarily in tasks requiring endogenous selection among alternatives. This conditional result does not establish that DLPFC activity is sufficient to generate agency.

Motor Preparation and Execution

Movement execution follows preparatory processing but should not be confused with conscious awareness of intention. The readiness potential (Bereitschaftspotential) is a slow negative-going electroencephalographic signal observed before self-initiated movement when neural activity is averaged relative to movement onset. It was traditionally interpreted as evidence of a developing motor plan.

Schurger et al. (2012), however, demonstrated that a stochastic accumulation model can reproduce the characteristic

premovement buildup in tasks without an external timing cue. In this model, spontaneous neural fluctuations contribute to determining when an action threshold is crossed. Thus, the averaged readiness potential does not, by itself, pinpoint the moment of an irrevocable conscious or unconscious decision.

During execution, descending motor commands activate muscles, while proprioceptive and cutaneous feedback informs the nervous system about the movement actually produced. The subjective experience of acting must therefore be distinguished from the physiological generation of movement and from the reception of sensory feedback (Haggard, 2017). Voluntary action and externally elicited movement may involve similar peripheral motor output but differ in the internally available information preceding movement. The timing results of Haggard et al. (2002) illustrate why physiological movement generation cannot be equated with the experience of authorship; predictive sensorimotor mechanisms provide one possible bridge between them.

Sensory Prediction and Action–Outcome Integration

Efference Copy and Forward Models

Sensory prediction provides a physiological link between motor commands and the sensory events that follow them. When the nervous system issues a command to move, a copy of the outgoing motor signal, commonly termed an efference copy, can be used to estimate the movement's likely consequences. A forward internal model uses information about the current state of the body and motor command to predict a subsequent state or sensory outcome before delayed peripheral feedback becomes available. Efference copy is a centrally available representation of motor output, not incoming sensory feedback; its contribution to prediction need not be consciously accessible. These predictions may support rapid movement control, state estimation, and the distinction between

reafferent signals generated by one's own movements and sensory inputs arising from external events (Wolpert et al., 1995).

Wolpert et al. (1995) examined how participants estimated hand position following arm movements performed without vision and under differing external forces. Their findings supported the use of internal motor predictions in combination with sensory information for estimating limb state. Importantly, this was an investigation of sensorimotor integration, not a direct measurement of subjective agency. Its relevance to agency lies in establishing a plausible physiological mechanism by which the consequences of one's actions can be anticipated.

Prediction Error and Multisensory Integration

A prominent consequence of sensory prediction is the attenuation of expected self-generated sensations. In an fMRI study, Blakemore et al. (1998) compared externally generated and self-produced tactile stimulation. Externally produced touch was associated with greater somatosensory cortical activity, while cerebellar activity patterns were consistent with a contribution to the prediction of movement-related sensory consequences. The findings support predictive attenuation, but the imaging design does not demonstrate that the cerebellum alone generates conscious agency.

The difference between expected and incoming sensory information is commonly described as a sensory prediction error. Within sensorimotor control, such discrepancies can help update estimates of limb state and guide corrective adjustments or learning (Wolpert et al., 1995). In agency-related processing, an unexpected delay, spatial displacement, or altered sensory effect may also change how strongly an outcome is experienced as self-produced.

A prediction error relevant to movement control should therefore not be equated with an explicit judgment about who caused the outcome. Nevertheless, a mismatch does not automatically

eliminate agency: individuals can continue to recognize an action as their own despite imperfect correspondence between prediction and feedback.

Agency-related information is not restricted to a single sensory channel. Visual feedback about a moving hand, proprioceptive signals concerning limb position, tactile consequences, and advance knowledge of an intended goal can all inform interpretations of action authorship. Synofzik et al. (2008) proposed that these cues are integrated through a context-sensitive weighting process. The relative influence of visual, proprioceptive, and predictive information may therefore vary with task demands and cue reliability. In their account, sensorimotor comparison contributes to the feeling of agency but does not fully determine the subsequent judgment of who caused an event.

Temporal and Causal Relationships Between Actions and Outcomes

The timing of an outcome provides a cue about its relationship to a preceding action. Haggard et al. (2002) showed that perceived action–effect timing depends on temporal proximity and predictability, thereby linking action-related information to subjective temporal organization. Intentional binding should nevertheless not be taken as proof of an objective causal relationship between an action and its outcome.

These results suggest that temporal contiguity and predictability contribute to the integration of actions with their perceived consequences. However, temporal binding should not be treated as direct proof that a participant consciously experienced control, nor as a complete measure of causal understanding. Together, forward prediction, comparison with sensory feedback, multisensory integration, and temporal context offer complementary mechanisms relevant to the sense of agency. Their relative

contributions depend on the task and circumstances, rather than defining a single obligatory pathway from motor command to conscious authorship.

The Multidimensional Nature of the Sense of Agency

Prospective and Retrospective Agency

Several partially distinct processes contribute to the experience and evaluation of agency. Three distinctions are especially important for interpreting the experimental literature: prospective versus retrospective information, explicit versus implicit assessments, and agency versus body ownership.

Prospective contributions to agency arise before sensory consequences become available. The ease or difficulty of selecting an action, for instance, may provide information about the likelihood that the resulting event will be experienced as self-caused. Experiments manipulating action-selection fluency have shown that conflicting response cues can reduce subsequent ratings of control, even when the participant is unaware of the manipulation. In a pooled analysis of seven experiments, Sidarus et al. (2017) found a contribution of selection fluency to agency ratings that was not reducible to outcome monitoring, although its influence also varied with task context and learning.

Retrospective contributions depend on information available after the action, including the timing, identity, and correspondence of actual outcomes with expectations. A mismatch may reduce perceived control, while an expected outcome can support self-attribution. These terms describe when informative cues become available, rather than two completely separate neural systems. In everyday action, prospective and retrospective information may be combined, with their relative weight depending on reliability and context (Moore, 2016; Sidarus et al., 2017).

Explicit and Implicit Agency

Synofzik et al. (2008) distinguish a nonconceptual feeling of agency from a conceptual judgment of agency. The former concerns the immediate experience of acting; the latter involves explicitly judging whether the individual or another agent caused an event. This theoretical distinction is related to, but should not be equated with, the methodological distinction between explicit and implicit measures.

Explicit paradigms ask participants to report their control or authorship, often using ratings or self–other judgments. Implicit paradigms instead measure action-related perceptual phenomena, such as temporal binding or sensory attenuation, without requesting direct agency reports (Moore, 2016). These implicit measures are indirect indicators, not interchangeable readouts of a single underlying state.

Dewey and Knoblich (2014) found that intentional binding, sensory attenuation, and explicit agency ratings were largely uncorrelated in their experimental sample, although one task-order-specific association between the two indirect measures was reported. Hughes (2018) likewise observed a dissociation between explicit ratings and intentional binding under right temporoparietal stimulation. These findings caution against treating an isolated perceptual effect as conclusive evidence of increased or decreased conscious control, but they do not imply that the measures never share underlying mechanisms.

Sense of Agency and Body Ownership

Body ownership refers to experiencing a body or body part as one's own; agency concerns initiating or controlling an action. The experiences usually coexist during purposeful movement but are distinguishable. A passively moved hand may still feel like one's own without a corresponding sense of having initiated its movement.

Conversely, a person may experience control over a cursor or tool without experiencing that external object as part of the body.

Multisensory illusions involving artificial limbs demonstrate that ownership depends partly on the integration of visual, tactile, and proprioceptive information. Active movement adds motor prediction and action–outcome information, which can interact with ownership without making it identical to agency (Braun et al., 2018). Keeping these constructs separate is important when interpreting bodily agency tasks, altered sensory feedback, and neurological symptoms. Together, the distinctions show why no single questionnaire, timing measure, or sensorimotor mechanism can capture every dimension of the sense of agency.

Neural Networks Underlying the Sense of Agency

Medial Frontal Regions and the Pre-Supplementary Motor Area

The sense of agency depends on coordinated activity across motor, parietal, and associative networks rather than a discrete cortical center responsible for conscious control. These circuits contribute different information: preparation and selection of actions, anticipation of sensory consequences, monitoring of discrepancies, and evaluation of whether an outcome was self-produced (Haggard, 2017). Neuroimaging and brain-stimulation findings consequently need to be interpreted according to the specific agency component measured. Anatomical involvement does not necessarily imply functional exclusivity: a change in perceptual timing may arise from a circuit that also serves movement preparation or attention.

The pre-supplementary motor area (pre-SMA), within medial frontal cortex, participates in organizing internally generated actions and linking action preparation to anticipated outcomes. Its contribution is therefore relevant before the sensory feedback from

an action becomes available. Moore et al. (2010) applied continuous theta-burst stimulation to investigate its contribution to intentional binding. Disruption of pre-SMA reduced the perceived temporal linkage between voluntary keypresses and subsequent electrocutaneous stimuli, whereas stimulation of a sensorimotor control site produced no significant comparable effect.

Using transcranial direct current stimulation (tDCS), Cavazzana et al. (2015) also observed reduced intentional binding following pre-SMA stimulation, with an auditory cortical control site. Together, these results support a contribution of medial frontal preparatory processes to action–effect timing. They do not show that the pre-SMA alone generates the conscious feeling of agency: the dependent variable was an indirect temporal measure, and stimulation affects interconnected circuitry.

Parietal and Temporoparietal Regions

Posterior parietal areas integrate information about intended movements, bodily state, and sensory feedback, making them plausible contributors to judgments about action outcomes. The inferior parietal cortex can also participate before an outcome occurs. Chambon et al. (2015) combined subliminal action priming with time-specific transcranial magnetic stimulation (TMS). Stimulation of left inferior parietal cortex during action selection altered the prospective influence of selection fluency on perceived control; stimulation at outcome presentation did not produce the same effect. This supports a role for parietal processing in evaluating selection-related information, rather than exclusively detecting errors after movement.

The temporoparietal junction (TPJ) is particularly relevant when observed action outcomes differ from expectations. In a whole-brain meta-analysis of neuroimaging studies using visuomotor agency manipulations, Zito, Wiest, and Aybek (2020)

identified bilateral temporoparietal clusters associated with reduced agency, while finding no consistent activation clusters for normal agency. These findings concern specific experimental contrasts, not a universal brain signature of lost control; the absence of a significant cluster for normal agency does not mean that normal agency lacks a neural basis.

Complementary stimulation experiments provide causal evidence, with important qualifications. Zito, Anderegg, et al. (2020) found that inhibitory stimulation of the right TPJ reduced agency scores during a cursor-control task. Hughes (2018) reported that right TPJ tDCS altered the effect of action–outcome congruency on explicit agency ratings, without changing intentional binding. Thus, parietal and temporoparietal contributions vary with task, stimulation protocol, hemisphere, and whether agency is assessed through explicit reports or indirect timing effects.

Prefrontal and Cerebellar Contributions

Lateral prefrontal regions may shape agency through decisions preceding action. The pooled tDCS findings of Khalighinejad et al. (2016) indicate a context-dependent contribution of the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), particularly when tasks require endogenous selection. This supports a role for action-selection circuitry rather than a generalized increase in agency following prefrontal stimulation.

The cerebellum contributes to predictive sensorimotor processing, but direct evidence concerning conscious agency needs to be distinguished from related bodily phenomena. Blakemore et al. (1998) linked cerebellar responses to prediction of self-generated tactile consequences. In a moving-rubber-hand paradigm, Marotta et al. (2021) found that premotor-cortex tDCS reduced subjective agency in an active, congruent condition, whereas cerebellar stimulation increased proprioceptive drift rather than showing an

equivalent effect on agency ratings. Overall, agency is best understood as an emergent judgment and experience supported by interacting circuits, not as the output of any single region.

Experimental Assessment of the Sense of Agency

Intentional Binding and Temporal Judgment Paradigms

Experimental studies operationalize agency through tasks that capture different aspects of action and outcome processing. Intentional binding is one frequently used indirect measure. In a classical rotating-clock procedure, participants report when a voluntary action occurred or when its auditory consequence was presented. Timing judgments are obtained both for isolated events (baseline trials) and for actions followed by effects (operant trials). The difference between these conditions estimates the perceptual shift associated with their causal and temporal relationship. Action binding refers to the perceived shift of action time toward the effect, whereas outcome binding refers to the perceived shift of the effect toward the action (Haggard et al., 2002).

In the original experiments, voluntary keypresses followed by tones produced temporal attraction, whereas TMS-induced involuntary movements produced shifts in the opposite direction. Binding also depended on action–effect interval and its predictability (Haggard et al., 2002).

Other paradigms ask participants to estimate the duration between an action and an outcome, rather than report individual event times. These approaches are related but methodologically distinct; scores obtained with different procedures should not automatically be treated as equivalent. Moreover, timing estimates may depend on attention, temporal expectations, and the nature of the outcome. Intentional binding is therefore informative about action–effect integration without serving as a direct or

comprehensive report of felt control (Haggard et al., 2002; Hughes, 2018).

Explicit Agency Judgments

Explicit paradigms assess agency more directly by asking participants whether they caused an event or how strongly they experienced control. Participants may press a key to produce a tone, steer an on-screen cursor, or act while visual or auditory consequences are experimentally altered. Researchers can manipulate correspondence between intended and observed outcomes, including their timing, spatial trajectory, or identity, and then collect ratings or self-versus-external attribution responses.

Hughes (2018) used keypresses intended to increase or decrease sound volume, followed by congruent or incongruent auditory outcomes. Participants reported the sound's perceived onset and rated their agency on each trial. Outcome incongruency reduced explicit agency ratings, whereas intentional binding did not show a corresponding congruency effect. Moreover, right temporoparietal junction stimulation altered the sensitivity of explicit ratings to outcome congruency without significantly altering binding. This within-study dissociation shows why subjective reports and temporal indices should be examined separately.

Explicit judgments can nevertheless reflect beliefs about task contingencies and perceived success, not solely immediate sensorimotor experience. An informative design may therefore collect separate ratings of performance and control, as in the cursor-based paradigm of Zito, Anderegg, et al. (2020).

Self–Other Discrimination and Action–Outcome Monitoring

Self–other discrimination tasks ask whether sensory feedback originates from the participant's own movement or from another source. Preston and Newport (2008) used reaching

movements represented by a virtual hand whose trajectory could be covertly displaced while temporarily occluded. Participants classified the subsequently visible movement as their own or computer-controlled. Single-pulse stimulation of the right inferior parietal lobe increased external attributions, illustrating that attribution errors can be studied by manipulating both feedback and neural processing. However, such responses can also reflect uncertainty or shifts in decision criteria, rather than a complete loss of subjective agency.

Action–outcome monitoring is also tested by introducing variable delays between movements and their sensory effects and asking participants to detect temporal discrepancies. Straube et al. (2017) compared active and passive keypress conditions with delayed visual feedback, highlighting effects of frontal stimulation and hemispheric differences in delay detection. Detection accuracy, false alarms, explicit attribution, and binding capture different behavioral quantities. Their joint assessment, together with well-matched control conditions, helps distinguish sensorimotor prediction, mismatch detection, and conscious authorship without presuming that any single task measures the whole sense of agency.

Non-Invasive Neuromodulation of the Sense of Agency

Transcranial Magnetic Stimulation

Non-invasive brain stimulation provides a means of testing whether neural circuits involved in movement preparation, sensory monitoring, and action attribution contribute causally to agency-related behavior. Transcranial magnetic stimulation (TMS) induces electric currents in cortical tissue through a rapidly changing magnetic field. Single pulses can transiently alter processing at selected task stages, whereas repetitive TMS and theta-burst stimulation (TBS) can produce aftereffects whose direction and duration depend on stimulation parameters and network state.

Accordingly, physiological labels such as “inhibitory” and “excitatory” describe protocol tendencies, not guaranteed effects on every cortical circuit. These interventions do not selectively activate or suppress a single psychological function.

The effect of magnetic stimulation depends jointly on circuit, protocol, and task. Pre-SMA continuous TBS reduced intentional binding with an electrocutaneous outcome in Moore et al. (2010), whereas right-TPJ continuous TBS reduced explicit agency scores in a cursor-control task in Zito, Anderegg, et al. (2020).

In contrast, one application of 50-Hz continuous TBS over the right posterior parietal cortex produced no significant agency change in Zito et al. (2021). The latter investigators contrasted this result with earlier findings from two applications of a 30-Hz protocol, obtained in a different sample; this was not a randomized head-to-head comparison of those two protocols.

Transcranial Direct and Alternating Current Stimulation

Transcranial direct current stimulation (tDCS) delivers weak direct current through scalp electrodes and can alter membrane polarization and network responsiveness. Nevertheless, the effects of anodal and cathodal stimulation cannot universally be equated with excitation and inhibition, especially outside primary motor cortex. In agency research, pre-SMA tDCS was associated with reduced intentional binding (Cavazzana et al., 2015), whereas the pooled DLPFC findings depended on endogenous action selection (Khalighinejad et al., 2016). Right-TPJ tDCS altered the contribution of action–outcome congruency to explicit agency ratings without a significant parallel change in intentional binding (Hughes, 2018). These findings concern different experimental endpoints and do not establish a common physiological effect.

Transcranial alternating current stimulation (tACS) applies periodically varying currents to probe frequency-dependent neural

processing; transcranial random noise stimulation (tRNS) uses fluctuating currents across a frequency range. Behavioral effects alone do not establish oscillatory entrainment. Venskus et al. (2021) found that occipital 14-Hz tACS, compared with an 8-Hz condition, was associated with narrower multisensory temporal-binding and agency windows. These windows were derived from temporal judgments and explicit control reports, not classical intentional-binding scores.

Bečev et al. (2025) reported improved detection of externally manipulated action feedback following 60-Hz tACS over the right inferior parietal lobule, whereas high-frequency repetitive TMS impaired this discrimination and reduced overall agency scores. These protocol-specific findings suggest a contribution of temporally organized parietal processing without proving that a particular oscillatory rhythm constitutes agency itself.

Experimental Evidence and Methodological Limitations

Across studies, interpretation is constrained by electrode montage, coil localization, stimulation dose and timing, sham procedures, participant characteristics, and the particular agency endpoint. Null findings are informative: Bonuomo et al. (2025) reported no significant intentional-binding modulation in three tDCS experiments, including an attempted angular-gyrus replication. In a sham-controlled study involving 104 participants, Pryke et al. (2025) found that stimulation of left prefrontal or left temporoparietal targets increased the difference in outcome binding between rewarding and punishing outcomes; the valence effect was not exclusive to one stimulation site.

Therefore, altered temporal binding does not establish a parallel change in explicitly experienced control. Stimulation-related differences may also reflect temporal attention, response selection, or mismatch detection. The evidence supports contributions from

distributed circuits while leaving clinically meaningful neuromodulation effects unestablished.

Clinical and Philosophical Implications

Altered Agency in Neurological and Psychiatric Conditions

Alterations in the sense of agency offer a useful framework for studying neurological and psychiatric symptoms, but agency disturbances are not uniform across diagnoses. In schizophrenia spectrum disorders, passivity experiences and some hallucinations have been associated with impaired monitoring of self-generated actions and their sensory consequences. In a sham-controlled crossover experiment, Straube et al. (2020) studied 19 patients and 26 healthy controls using delayed visual feedback after active or passive keypresses. Frontal transcranial direct current stimulation (tDCS) improved selected delay-detection outcomes in patients, with patterns differing across symptom subgroups. These findings concern task performance and do not establish treatment of hallucinations or restoration of a normal sense of agency.

Functional neurological disorder (FND) provides another context in which action attribution and neural activity can diverge. Bühler et al. (2024) studied 23 patients with FND and 19 controls using a manipulated visuomotor agency task and right temporoparietal junction (TPJ) theta-burst stimulation. Patients showed poorer detection of reduced agency and lower task-related right-TPJ activation at baseline. Stimulation modified regional activation in the patient group but did not significantly improve behavioral agency measures in either group. Thus, these findings support mechanistic investigation, not established therapeutic efficacy. Clinical translation requires adequately powered trials assessing symptoms, daily functioning, durability, and adverse effects.

Implications for the Free Will Debate

The distinction between agency and free will is equally important. Neuroscience can investigate how intentions, predictions, and feedback contribute to the experience of causing an action. It cannot, from a readiness potential, a temporal binding effect, or a stimulation-induced change alone, settle whether persons possess metaphysical freedom or moral responsibility (Haggard, 2017; Moore, 2016). The experimental constructs are more restricted than the philosophical claims sometimes drawn from them.

Conclusion

The sense of agency emerges from interactions among voluntary action preparation, motor selection, internal prediction, sensory feedback, and the interpretation of action outcomes. Forward models and efference-copy signals provide a neurophysiological account of how consequences can be anticipated, but they do not fully explain subjective authorship. Prospective selection-related information and retrospective outcome-related cues contribute in different proportions across situations.

Evidence from neuroimaging and non-invasive stimulation implicates medial frontal, parietal, temporoparietal, prefrontal, and cerebellar systems. These findings support a distributed, component-sensitive architecture rather than a single neural center of agency. Importantly, explicit control ratings, intentional binding, sensory attenuation, and mismatch detection are not interchangeable outcomes. Their dissociations help explain why stimulation results can differ across targets, protocols, and tasks.

The most productive direction is therefore to combine well-defined behavioral measures with physiological recordings and carefully controlled causal interventions, while accounting for interindividual variability and replication limits. Clinical research may eventually clarify whether modulating selected circuits

produces meaningful improvements in particular disorders, but current experimental changes in agency-related measures should not be mistaken for validated treatment effects. A physiologically grounded understanding of agency is valuable precisely because it connects motor control to conscious experience without claiming to resolve the philosophical problem of free will.

References

Bečev, O., Laskov, O., Bakštein, E., Štrobl, J., Hubený, J., Biačková, N., Schlezingerová, N., Novák, T., Mohr, P., & Klírová, M. (2025). High-frequency neurostimulation of the right inferior parietal cortex alters the sense of agency: Results from tACS/tRNS and rTMS-EEG studies. *NeuroImage, 318*, 121364. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2025.121364

Blakemore, S.-J., Wolpert, D. M., & Frith, C. D. (1998). Central cancellation of self-produced tickle sensation. *Nature Neuroscience, 1*(7), 635–640. https://doi.org/10.1038/2870

Bonuomo, M., Perrotta, D., Di Filippo, G., & Perri, R. L. (2025). Neurostimulation and sense of agency: Three tDCS experiments on the modulation of intentional binding. *Brain Sciences, 15*(2), 176. https://doi.org/10.3390/brainsci15020176

Braun, N., Debener, S., Spychala, N., Bongartz, E., Sörös, P., Müller, H. H. O., & Philipsen, A. (2018). The senses of agency and ownership: A review. *Frontiers in Psychology, 9*, 535. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00535

Bühler, J., Weber, S., Loukas, S., Walther, S., & Aybek, S. (2024). Non-invasive neuromodulation of the right temporoparietal junction using theta-burst stimulation in functional neurological disorder. *BMJ Neurology Open, 6*(1), e000525. https://doi.org/10.1136/bmjno-2023-000525

Cavazzana, A., Penolazzi, B., Begliomini, C., & Bisiacchi, P. S. (2015). Neural underpinnings of the ‘agent brain’: New evidence from transcranial direct current stimulation. *European Journal of Neuroscience, 42*(3), 1889–1894. https://doi.org/10.1111/ejn.12937

Chambon, V., Moore, J. W., & Haggard, P. (2015). TMS stimulation over the inferior parietal cortex disrupts

prospective sense of agency. *Brain Structure and Function, 220*(6), 3627–3639. https://doi.org/10.1007/s00429-014-0878-6

Dewey, J. A., & Knoblich, G. (2014). Do implicit and explicit measures of the sense of agency measure the same thing? *PLOS ONE, 9*(10), e110118. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110118

Haggard, P. (2017). Sense of agency in the human brain. *Nature Reviews Neuroscience, 18*(4), 196–207. https://doi.org/10.1038/nrn.2017.14

Haggard, P., Clark, S., & Kalogeras, J. (2002). Voluntary action and conscious awareness. *Nature Neuroscience, 5*(4), 382–385. https://doi.org/10.1038/nn827

Hughes, G. (2018). The role of the temporoparietal junction in implicit and explicit sense of agency. *Neuropsychologia, 113*, 1–5. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.03.020

Khalighinejad, N., Di Costa, S., & Haggard, P. (2016). Endogenous action selection processes in dorsolateral prefrontal cortex contribute to sense of agency: A meta-analysis of tDCS studies of 'intentional binding'. *Brain Stimulation, 9*(3), 372–379. https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.01.005

Marotta, A., Re, A., Zampini, M., & Fiorio, M. (2021). Bodily self-perception during voluntary actions: The causal contribution of premotor cortex and cerebellum. *Cortex, 142*, 1–14. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2021.05.012

Moore, J. W. (2016). What is the sense of agency and why does it matter? *Frontiers in Psychology, 7*, 1272. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01272

Moore, J. W., Ruge, D., Wenke, D., Rothwell, J., & Haggard, P. (2010). Disrupting the experience of control in the human brain: Pre-supplementary motor area contributes to the sense of agency. *Proceedings of the Royal Society B:*

Biological Sciences, 277(1693), 2503–2509. https://doi.org/10.1098/rspb.2010.0404

Preston, C., & Newport, R. (2008). Misattribution of movement agency following right parietal TMS. *Social Cognitive and Affective Neuroscience, 3*(1), 26–32. https://doi.org/10.1093/scan/nsm036

Pryke, A., Jayachandran, K., & Martin, A. K. (2025). The causal neural substrates underpinning prospective and retrospective sense of agency. *Cortex, 188*, 53–67. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2025.04.014

Schurger, A., Sitt, J. D., & Dehaene, S. (2012). An accumulator model for spontaneous neural activity prior to self-initiated movement. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 109*(42), E2904–E2913. https://doi.org/10.1073/pnas.1210467109

Sidarus, N., Vuorre, M., & Haggard, P. (2017). Integrating prospective and retrospective cues to the sense of agency: A multi-study investigation. *Neuroscience of Consciousness, 2017*(1), nix012. https://doi.org/10.1093/nc/nix012

Straube, B., Schülke, R., Drewing, K., Kircher, T., & van Kemenade, B. M. (2017). Hemispheric differences in the processing of visual consequences of active vs. passive movements: A transcranial direct current stimulation study. *Experimental Brain Research, 235*(10), 3207–3216. https://doi.org/10.1007/s00221-017-5053-x

Straube, B., van Kemenade, B. M., Kircher, T., & Schülke, R. (2020). Transcranial direct current stimulation improves action-outcome monitoring in schizophrenia spectrum disorder. *Brain Communications, 2*(2), fcaa151. https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa151

Synofzik, M., Vosgerau, G., & Newen, A. (2008). Beyond the comparator model: A multifactorial two-step account of

agency. *Consciousness and Cognition, 17*(1), 219–239. https://doi.org/10.1016/j.concog.2007.03.010

Venskus, A., Ferri, F., Migliorati, D., Spadone, S., Costantini, M., & Hughes, G. (2021). Temporal binding window and sense of agency are related processes modifiable via occipital tACS. *PLOS ONE, 16*(9), e0256987. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256987

Wolpert, D. M., Ghahramani, Z., & Jordan, M. I. (1995). An internal model for sensorimotor integration. *Science, 269*(5232), 1880–1882. https://doi.org/10.1126/science.7569931

Zito, G. A., Anderegg, L. B., Apazoglou, K., Müri, R. M., Wiest, R., Grosse Holtforth, M., & Aybek, S. (2020). Transcranial magnetic stimulation over the right temporoparietal junction influences the sense of agency in healthy humans. *Journal of Psychiatry & Neuroscience, 45*(4), 271–278. https://doi.org/10.1503/jpn.190099

Zito, G. A., Wiest, R., & Aybek, S. (2020). Neural correlates of sense of agency in motor control: A neuroimaging meta-analysis. *PLOS ONE, 15*(6), e0234321. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234321

Zito, G. A., Worbe, Y., Lamy, J.-C., Kälin, J., Bühler, J., Weber, S., Müri, R. M., & Aybek, S. (2021). Behavioral differences across theta burst stimulation protocols: A study on the sense of agency in healthy humans. *Frontiers in Neuroscience, 15*, 658688. https://doi.org/10.3389/fnins.2021.658688


BİDGE