

PAPER DETAILS

TITLE: Yaslanmanın moleküler temelleri

AUTHORS: Muhammed Ismail CAN, Abdullah ASLAN

PAGES: 107-112

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/236083>



Erciyes University Journal of the Institute of Science and Technology
Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi

ISSN 1012-2354

Cilt (Volume): 30, Sayı (Issue): 2, Mart/March-2014

<http://fbe.erciyes.edu.tr/>



Yaşlanmanın moleküler temelleri

Muhammed İsmail CAN¹, Abdullah ASLAN¹

¹Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, TÜRKİYE

ÖZET

Anahtar

Kelimeler:

Gen, yaşlanma, telomeraz enzim aktivitesi, biyolojik yaş, oksidatif hasar.

İlk insanlardan itibaren her zaman merak konusu olmuş ve günümüzde de üzerinde halen birçok araştırmanın yapıldığı yaşlanma ve nedenleriyle ilgili 200'den fazla teori bulunmaktadır. Yaşlanma üzerinde en çok etkili olan faktörlerin bilinmesi ve bunlarla ilgili bazı önlemlerin alınması, yaşlanmanın tamamen önüne geçilemese bile daha sağlıklı ve uzun bir ömür sürmek adına önemli bir adım atılmasına neden olacaktır. Son yıllarda özellikle genetik biliminin geldiği seviye de dikkate alındığında, yaşlanma konusunda gelinen nokta ümit vericidir. Yaşlanma üzerinde genetik ve genetik olmayan faktörlerin birlikte değerlendirildiği çalışmalar, gelecekte ömür uzunluğu konusunda önemli adımlar atılmasına yol açabilecektir.

Molecular basis of aging

ABSTRACT

Key

Words:

Gene, aging, telomerase enzyme activity, biological age, oxidative damage.

There are more than 200 theory related to aging and its reasons which always been a subject of curiosity and today is still a lot of research done on, since the first people. If find out the most effective factors and given some of measures related to these on aging will not eliminate the aging even more healthy and long life will be result in a significant step in on behalf of the rides. Given that the level of genetic science in recent years, especially, the point reached in about aging are promising. When studies evaluated genetic and non-genetic factors together on the aging, may lead to important steps on the longevity in the future.

1. Giriş

İnsanoğlu, yüzyıllardan beri “Neden yaşıyoruz?” sorusunu kendisine sormuş ve bu soruya cevaplar bulmaya çalışmıştır. Günümüzde halen yaşlanma nedenleri araştırılmakta ve yaşlanmanın nedenleriyle ilgili birçok yeni teori üretilmektedir [1].

Yaşlanma, vücut fonksiyonlarında geri dönüşümsüz ve ilerleyici bir azalma ve bu sırada yeniden şekillenme ile giden, doğum ile ölüm arasında yer alan kompleks yaşam sürecinin doğal bir parçasıdır. Yaşlanmayla beraber metabolizma yavaşlar, vücut, detoksifikasyonu eskisi gibi yapamaz, vücutta zararlı etkilere neden olan serbest radikallerde artış görülür, hücre yenilenmesi yavaşlar, hücre ölümlerinde artış olur ve sonuç olarak yaşlanma süreci ilerler [2].

Yaşlanma, strese uyum cevabında azalmaya neden olan ve yaşla bağlantılı hastalıkların riskinin arttığı, fonksiyonlarda ilerleyici ve yaygın bir bozukluktur. Yaşlanan bir bireyin dışarıdan gelen uyarılara karşı homeostasiyi koruması gittikçe zorlaşır [3].

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)’ne göre yaşlanma, çevresel faktörlere uyum sağlama yetisinin zamanla giderek azalmasıdır. Yaşlanma, büyüme ve gelişme tamamlandıktan sonra organlarda oluşan yıpranma sürecidir. Bir başka tanıma göre yaşlanma, organizmada hücre, doku, organ ve sistemler düzeyinde zamanla meydana gelen, geri dönüşümsüz, yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin tümüdür [27].

Yaşlanma, engellenemeyen, biyolojik, kronolojik, sosyal ve psikolojik boyutları olan bir süreçtir ve ölüm riskini artıran değişikliklerin birikimidir. Yaşlanma, yaşama gücünün azalması ve zedelenebilirliğin artması ile seyredir ve yaşı ilerlemesi ile ölüme ihtimalinin artışı olarak ortaya çıkmaktadır. Gerçek biyolojik yaşlanma, farklı bireylerde değişik hızlarda olmaktadır. Çünkü, genetik özellikler, yaşam tarzı, hastalıklar ve kişilerin fizyolojik başa çıkma yolları farklılıklar göstermektedir [12].

Hayat boyunca birçok süreç değişik seviyede fizyolojik ve patolojik hasara sebep olarak yaşlanmaya katkıda bulunmaktadır. 1990 yılında yaşlanmayla ilgili yapılmış bir derlemede 300’den fazla teorelin bulunduğu tespit edilmiştir [23].

Yeryüzündeki tüm çok hücreli canlıların doğal olarak maruz kaldıkları bir süreç olan yaşlanma ve yaşlanmanın nedenleri, bilimin gelişmediği dönemlerden, modern bilimin geliştiği günümüze kadar insanoğlunun en büyük merak konularından birisi olmuştur. Günümüzde, yaşlanma ve beraberinde meydana gelen çeşitli rahatsızlıklar, artan sağlık harcamalarıyla birlikte ele alındığında, belki de her zamankinden daha fazla dikkat çekmektedir. Yaşlanma süreci durdurulamazsa bile, en azından daha kaliteli ve uzun bir yaşam için yapılan birçok araştırma gelecek açısından ümit vermektedir [4].

2. Biyogerontoloji

Yaşlanmanın organizmaya etkilerini inceleyen bilim dalına gerontoloji (geron=yaşlı); yaşlılık süresinde oluşan değişiklikler, yaşlılıkla ilgili sorunlar ve hastalıkların tedavisiyle ilgilenen bilim dalına ise geriatri denir [27].

Son 30 yılda yaşlanma araştırmaları çok ciddi bir boyutta ilerlemektedir. Basit hayvan modelleri üzerinde yapılan genetik çalışmalar, yaşlanma mekanizmalarının açıklanmasında ve yaşlanmaya müdahale testlerinin uygulanmasında büyük bir güç sağlamıştır. Ancak, yaşlanmaya neden olan faktörlerde, moleküler genetik bilginiz ile hayvan yaşlılığının biyokimyasal mekanizmalarındaki halen yeterli seviyede olmayan bilgilerimiz arasındaki bu dengesizlik, günümüz biyogerontolojisinde potansiyel bir zayıflığa neden olmaktadır. Fakat yine de, son birkaç yılda yapılan bazı çalışmalar incelendiğinde, yaşlanma konusunda eskiye oranla çok yol kat edildiği görülmektedir [22].

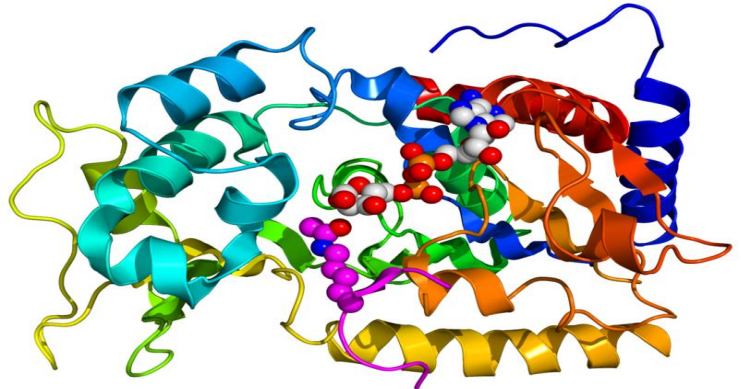
3. Yaşlanma üzerinde etkili olan genetik faktörler

3.1. Deneysel Modellerde Belirlenen Genler

Yaşlanmada genetik faktörlerin etkili olduğuyla ilgili birçok delil vardır. *Saccharomyces cerevisiae* (ekmek mayası), *Caenorhabditis elegans* (bir nematod) ve *Drosophila melanogaster* (meyve sineği), yaşlanma genetiği çalışmalarında sıkça kullanılan organizmalardır ve bu organizmalar üzerinde yapılan araştırmalarda yaşam süresinin genetik kontrolü hakkında birçok genetik mekanizma bulunmuştur [9]. Bu konuda memelilerde çok fazla bilgi olmamakla beraber, bu organizmalarda, TOR (Target of Rapamycin) sinyalinin yaşlanmayı hızlandırdığı; sirtuin genlerinin yaşam süresini uzattığı; AMPK (adenozin monofosfata bağımlı protein kinaz) aktivitesinin yaşlanmayı yavaşlattığı gösterilmiştir [22].

Massachusetts Teknoloji Enstitüsü profesörlerinden Leonard Guarente, yaşlanma mekanizmalarıyla ilgili yaptığı deneylerde, kolay ve ucuz olması nedeniyle ilk olarak ekmek mayalarıyla çalışmıştır. Zaten insan genlerinin çalışmalarıyla ilgili ilk bilgilerimiz, maya ile yapılan moleküler biyoloji çalışmalarına dayanır. 2 haftalık yaşam süresi olan ekmek mayası, bu süre içinde yaklaşık 20 defa bölünür. Ancak bazen insanlarda olduğu gibi, bazı mayalar ortalamadan daha uzun süre yaşar ve 25 ya da 30 kez bölünürler. İşte Guarente ve çalışma arkadaşları, ortalamadan daha çok bölünen bu maya hücrelerini izlemeye aldılar. Şayet bu hücrelerin bölünmeye devam etme sebebini bulurlarsa uzun ömürlülüğün mekanizmasını çözmede ilk adımı atmış olacaklardı [19].

Guarente ve arkadaşları ancak 8 yıl sonra uzun süre yaşayan maya hücrelerini yalıtırlar ve onların uzun süre yaşamasını sağlayan bir grup geni, “sirtuinler”i keşfettiler. Bu ailenin bir üyesi olan SIR-2 (Silent Information Regulator-2) geninin özellikle yaşlanmayı engelleme işlevi var. Normal bir maya hücresini alıp SIR-2 genini bozdukları zaman, mayanın ömrü % 50 daha uzun oldu [1].



Şekil 1. Sirtuinler [30]

Genel olarak şimdiye kadar *S. cerevisiae* üzerinde yapılan çalışmalarda, Ras2 geninin kopyasında meydana gelen artışın, Ras1 genindeki mutasyonların, TOR sinyalinde azalmanın, AMPK sinyalinde artışın ve SIR-2 geninin yaşam süresinde uzama yaptığı belirlenmiştir [22].

İlk olarak mayaların kullanılması ardından, özellikle farelerle yapılan sonraki çalışmalarda görülmüştür ki, sirtuinler stres ortamlarında organizmayı korumak amacıyla devreye giren genlerdir [19]. Yiyeceğin az olduğu zamanlarda, bu genler devreye girer ve organizmayı yavaşlatır, ayrıca onu, DNA'sını tamir etmeye yöneltir ve üremesini durdurur. Bu genleri aktifleştiren en tetikleyici faktör ise kalori sınırlamasıdır. Daha sonra yapılan araştırmalarda, benzer işlevlere sahip yedi farklı sirtuin geni olduğu belirlenmiştir [1].

Kaliforniya Üniversitesi profesörlerinden Cynthia Kenyon, genetik çalışmaları için mükemmel bir organizma olan mikroskobik bir nematod *Caenorhabditis elegans* ile, ömür uzatıcı genler konusunda çok önemli çalışmalar yapmıştır. Bu yuvarlak solucanın en önemli özelliklerinden biri, dışarıdan bakıldığında iç organlarının görülebilmesidir [19].

Bu mikroskobik organizmanın insanlara çok benzeyen organ sistemleri ve hücreleri vardır. İnsanlar gibi sindirim ve dolaşım sistemleri ve insanlar gibi sinir sistemleri (302 sinir hücresinden oluşan en basit sinir sistemi) vardır [19]. Kenyon ve grubu, yaptıkları çalışmada bu organizmanın DAF-2 genini nakavt ederek *C. elegans*'ın yaşam süresini 2 katına çıkardılar. DAF-2, sayıları yaklaşık 100 kadar olan ve yaşam süresinin belirlenmesinde rol alan diğer genleri kontrol etmektedir. DAF-2 tarafından kontrol edilen bir grup gen, hücrenin DNA'sına zarar veren serbest radikallerin ortaya çıkmasını engellemektedirler. Kenyon ve çalışma grubu, DAF-2 geninin *C. elegans*'ın hücrelerinde, insan vücudundaki insülin hormonuna benzer bir hormonla etkileşim sağladığını buldu [1].

Farelerde ve insanlarda DAF-2'ye benzer genlerin bulunması ve bu genlerin insan insülini ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-I) hormonlarıyla hücreler arası iletişim sağlaması dikkat çekicidir. Kenyon ve çalışma grubu, 2004 yılında, ortalama 2-3 hafta yaşamı olan *C. elegans*'ın yaşam süresini 125 güne kadar çıkarmayı başardılar [6].



Şekil 2. *Caenorhabditis elegans* [31]

Türk bilim insanı Gizem Dönmez, Massachussets Teknoloji Enstitüsü'nde sirtuin konusunda öncü profesörlerden biri olan Leonard Guarente ile yaşlanmanın genetiği üzerine araştırma yaparken, ekip arkadaşlarıyla beraber sirtuin proteininin alzyamır hastalığının tedavisi üzerinde etkili olduğunu ortaya çıkardı. Dönmez ve ekibi fareler üzerinde yaptıkları deneyde, sirtuin proteinini harekete geçirmenin alzyamır büyük ölçüde yavaşlattığını; yok etmenin ise, bu hastalığa sahip farelerde hastalığın aşırı derecede ilerlemesine neden olduğunu kanıtladılar [28].

3.2. Telomer-Telomeraz Aktivitesi

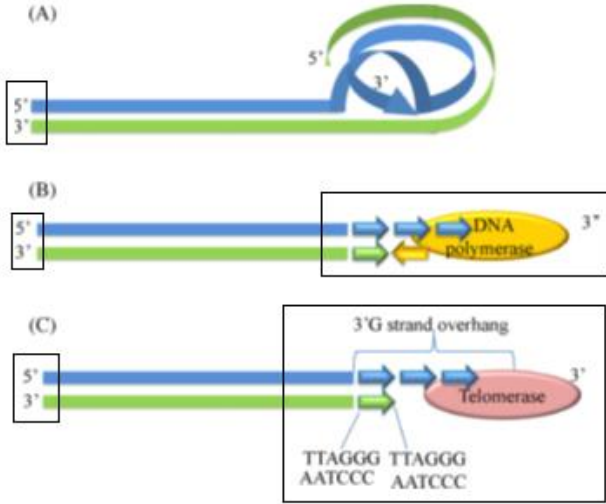
Ökaryot hücre kromozomlarının her iki ucunda bulunan telomerler özel kromatin yapıda olan deoksiribonükleik asit dizileridir. Kromozomal stabilitenin devam ettirilmesinden sorumlu olan telomerler özgül DNA dizi tekrarından (TTAGGG) oluşan heterokromatik bölgelerdir ve kromozomların uç kısımlarını oluştururlar [7]. Telomerler, kromozomal replikasyonda, kromozom stabilitesinde, gen ekspresyonunda, hücre bölünmesinde, tümör oluşumunda ve yaşlanmada rol oynarlar. Telomeraz enzimi ise kendisine ait RNA ve proteinlerden oluşan bir ters transkriptaz enzimidir. Bu enzim, telomer boyunun kontrolünden sorumludur [16].

Telomerler, kromozomların bütünlüğünü ve stabilitesini sağlar. Telomerler, kromozomların son kısımlarını, meydana gelebilecek yıkım ve füzyon gibi olaylardan korur. Ayrıca, kromozomların çekirdek membranına tutunarak belirli bir pozisyonu korumasını sağlar. Yine, replikasyonda lineer kromozomal DNA'nın son kısmının tamamlanmasında fonksiyonu vardır [8].



Şekil 3. Telomerlerin Temsili Gösterimi [33].

Ribonükleoprotein yapısında bir enzim olan telomeraz kendi RNA'sını kalıp olarak kullanıp sentezlediği hegzamerik yapıları (TTAGGG) kromozomal uçlara ekleyerek kromozom uçlarındaki kaybı dengeler [26]. Bu enzimler, germ hücreleri, embriyonik kök hücreler, tek hücreli ökaryotlar ve kanser hücrelerinde bulunurlar. Bu enzim, erişkin kök hücreleri ve embriyonik hücrelerde aktiftir; ancak normal somatik hücrelerde saptanamamaktadır. Öldürülemeden kanser hücrelerinde ise yeniden aktive olabilmektedirler [16].



Şekil 4. Telomerin Yapısı [26]

Her hücre bölünmesinin ardından telomerler kısalır ve kritik bir kısalığa ulaştığı zaman yaşlanmayla ilgili mekanizmalar tetiklenmiş olur. Normal hücreler belirli sayıda bölündükten sonra çoğalmaları durur, buna “Hayflick sınırı” denir. Somatik hücrelerin telomerleri üreme hücrelerinin telomerlerine göre daha fazla kısalır. Yaşa ve hücre tipine göre değişen telomer uzunlukları yaklaşık 6-12 kb uzunluğundadır. Her replikasyonda telomer bölgeleri 50-100 kadar baz çiftini kaybeder. Telomerlerin kısaltmalarını, 1961 yılında yaptığı doku kültürü çalışmasıyla ilk kez keşfeden Hayflick, insan fibroblastlarıyla yaptığı çalışmada, hücrelerin belirli bir bölünme sayısından sonra artık bölünmediğini; ama metabolik aktivitelerini sürdürdüklerini gözlemlemiştir [18-25].

Cawthon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 143 kişinin DNA örnekleri incelenerek telomer boyu ölçülmüştür. Bu çalışmada, telomeri daha kısa olanların kalp hastalıklarından ölme oranının 3 kat fazla olduğu anlaşılmıştır. Yine aynı çalışmada, daha kısa telomeri olanların enfeksiyon hastalıklarından ölme oranlarının 8 kat daha fazla olduğu anlaşılmıştır [11].

Kaliforniya Üniversitesi’nde bir biyolog olan Elizabeth Helen Blackburn, gerçekleştirdiği çalışmalar ile telomerleri yenileyen, tekrar üreten enzimleri keşfetti. Bu çalışması, kendisinin 2009 Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü’nü Carol W. Greider ve Jack W. Szostak ile paylaşmasını sağladı. Blackburn, bu enzimleri baz alarak “biyolojik yaş testi” ismini verdiği bir testi satışa sundu. Bu testte, telomerlerin boyutu ölçülüyor. Ölçüm sonunda birçok unsura bağlı olarak değişen tek bir sayısal değer elde ediliyor ve bu telomer uzunluğu kişinin sağlık durumu hakkında önemli ipuçları verebiliyor [29].

3.3. Epigenetik Düzenleme

Epigenetik, DNA dizisindeki değişikliklerden kaynaklanmayan; fakat aynı zamanda kalıtsal olan, gen ifadesi değişikliklerini inceleyen bilim dalıdır. X kromozomunun inaktivasyonu ve genomik “imprinting” (basımlama), epigenetik düzenlemeye örnek verilebilir. Imprinting, genetik materyalin anneden ya da babadan kalıtılmış olmasına bağlı olarak, farklı ekspresyonudur. Genomik imprinting epigenetik bir olaydır [5]. Epigenetik düzenlemede, histon modifikasyonu ve DNA metilasyonu önemlidir [14].

Epigenetik hakkında elde edilen bilgiler, epigenetik yapının yaşam boyu değiştiğini göstermesinin yanı sıra, bu değişikliklerin insan yaşamının iyileştirilmesi amacıyla kullanılabileceğini de kanıtlamıştır [14]. Şayet, yaşam süresince epigenomda oluşan normal değişiklikler belirlenebilirse, bu değişiklikler yönlendirilerek, mesela durdurularak, hızlandırılarak ya da tersine çevrilerek çok daha uzun ve sağlıklı bir yaşam sürmemiz söz konusu olabilir. Mesela, yaşlanmaya neden olan epigenetik değişiklikler belirlenebilir ve önlenilebilirse, en azından yaşlanmanın hızı azaltılabilir ya da gençliğin süresi uzatılabilir. Bu olayın başarılması, hücrelerin yeniden programlanabilmesi demektir. Eğer bunu gerçekleştirebilirsek, vücut hücrelerimizden herhangi birini alıp onu yeniden programlayarak kök hücre haline getirebilir, ardından da hastalık ya da yaşlılıktan ötürü zarar görmüş dokularımızın hücrelerine dönüştürüp onları söz konusu dokuları tamir etmek amacıyla kullanabiliriz. Uzun yıllar alacağı düşünülen bu aşamalara günümüzde ulaşılmıştır ve bu alandaki çalışmalar devam etmektedir [19].

3.4. Somatik Mutasyon Teorisi

Somatik hücrelerde, yani vücut hücrelerinde yaşam boyunca biriken mutasyonlar birçok hastalığa sebep olurlar. Örneğin, yaş ilerledikçe somatik hücrelerde onkogenik mutasyonların birikmesi kanser görülme sıklığını artırır. Somatik mutasyon teorisi, mitokondriyal DNA mutasyonlarını da kapsayacak şekilde genişletilmiştir [12].

Somatik mutasyon teorisinde, DNA hasarına hücresel cevap kapasitesinin yaşlanmada önemli bir belirleyici olduğu tespit edilmiştir. DNA hasarına verilen cevap, DNA’da meydana gelen hasarların tespiti ve tamiri ve apoptozis ile hücre döngüsünün kontrolü aşamalarından oluşmaktadır [7].

3.5. Apolipoprotein E Alleli

Kandaki lipoproteinlerde bulunan belli başlı apolipoproteinlerden biri olan apolipoprotein E (ApoE), yüksek trigliserit içerikli lipoproteinlerin (şilomikronlar, VLDL, LDL ve bazı HDL alt gruplarının) normal katabolizması için gereklidir. ApoE proteini 299 amino asit uzunluğundadır. ApoE’nin işlevi, lipoproteinlerin [karaciğer](#) ve diğer organlara alımından sorumlu olan LDL ve ApoE reseptörleri için ligand olmaktır. Apolipoprotein E, en başta lipid metabolizması ve kalp hastalıklarında oynadığı rolden dolayı önem kazanmıştır; ancak sonraki zamanlarda lipoprotein metabolizmasıyla doğrudan ilgili görülmeyen, alzheimer hastalığı, immün regülasyon ve biliş gibi biyolojik süreçlerle olan ilişkisi olduğu da gösterilmiştir. ApoE bozuklukları, şilomikron ve VLDL artıklarının yavaş atılmasına yol açtığından, bu durum kolesterol ve trigliserit düzeylerinin yüksek olduğu kalıtsal disbetalipoproteinoma veya tip 3 hiperproteinoma’da görülür [30].

Nüfusun büyük bir kısmı en az bir ε3 alleli taşır. ε2 alleli, tip 3 hiperlipoproteinoma ile ve diyabet ya da obezitenin de olması durumlarında, hiperlipidemi ile ilişkilidir. ε4 alleli ile ateroskleroz, alzheimer, zayıf düşünsel yetenek ve sinir hücrelerinde yeni uzantıların (nörit) oluşmasında yavaşlama arasında ilişki olduğu saptanmıştır. ε2 ya da ε4 homozigot insanlarda bu bozuklukların görülme olasılığı, heterozigot olan kişilere göre daha fazladır [3].

3.6. Erken Yaşlanma Sendromları

DNA tamir mekanizmasında meydana gelen bozukluklar sonucu oluşan segmental erken yaşlanma (progeri) sendromları, yaşlanmanın genetik kontrolüyle ilgili önemli delillerden biridir (3).

LMNA genindeki mutasyondan dolayı lamin A protein üretimindeki bozukluk ile tanımlanan Hutchinson-Gilford, diğer adıyla progeri sendromunda (HGPS), saçkıran ve erken damar sertliği görülür. Hastalar genellikle 12-13 yaşlarında yaşamlarını yitirirler. Bu gen mutasyonunun ardından oluşan progerin isimli protein, özellikle damar düz kas hücrelerinde birikir ve damar sertliğinde meydana gelen hızlanmadan sorumludur [24].

Birçok araştırmada, erken yaşlanma sendromlarındaki hücresel değişikliklerin, normal yaşlanma sürecindeki benzerlik gösterdiği anlaşılmıştır. HGPS'li hastaların hücrelerinde bulunan progerin proteininin normal yaşlanma sürecinde de hücrelerde bulunduğu gösterilmiştir [24].

Progeride; saçkıran, ince deri yapısı, deri altı yağ dokusu kaybı, eklem yapısında problemler, diş çıkarmada gecikme, iskelet gelişmesinde bozukluk, damar sertliği, metabolik değişiklikler ve çene bozuklukları rapor edilmiştir. Bu hastalığa sahip çocuklarda, iskelet-kas sistemine ait bir patoloji olan periartiküler fibrozis, 1-2 yaş arası başlayıp çocukta "at binicisi" duruşuna yol açar. 5 yaş gibi erken bir yaşta damar sertliği başlar. Kahverengi benekli, buruşuk, kuru, gergin ve ince deri, yüzeysel damarların belirgin oluşu, terleme azalması, kirpik ve kaşların yokluğu, gaga tipi burun, ince ve çıkıntılı dudaklar da sık rastlanan belirtilerdir [20].



Cockayne sendromu, nadir görülen; ancak hastayı erken yaşta ölüme götüren ağır bir genetik hastalıktır. Cockayne sendromu, otozomal resesif geçiş gösterdiği için, akraba evliliği oranının fazla olduğu veya izole bir yaşam sürdüren topluluklarda daha fazla görülmektedir. Hastalığın temel bulguları, güneş ışığına hassasiyet, cücelik ve erken yaşlanma belirtileridir (21).

WRN geninde oluşan mutasyon neticesinde DNA tamir ve DNA helikaz sistemlerinde bozukluk ile tanımlanan Werner sendromu otozomal resesif kalıtım gösterir. Erken yaşta ateroskleroz, saçlarda beyazlaşma ve saç kaybı, katarakt gibi yaşlanma belirtilerinin görüldüğü bu hastalıkta, aynı zamanda erken yaşta çeşitli kanserler meydana gelmektedir [24].

Erken yaşlanma sendromlarından Wiedemann-Rautenstrauch sendromunda çekik ve içe katlanık göz kapağı, hipoplastik yüz kemikleri, belirgin büyük el ve ayak yapısı, uzun parmaklar ve kare şeklinde iliak kemiklerden oluşan, daha çok iskelet sistemini içeren bir morfolojik bozukluk söz konusudur [20].

4. Yaşlanma üzerinde etkili olan diğer faktörler

4.1. Oksidatif Stres (Serbest Radikal) Teorileri

Oksidatif stres teorileri, günümüzün en çok itibar gören teorilerindendir. Reaktif oksijen ürünleri (ROÜ) ve reaktif nitrojen ürünleri (RNÜ) oksidan maddeler olarak bilinirler ve bunlar birincil olarak mitokondrilerde üretilirler. İşte bu oksidan maddeler hücrelerde oksidatif hasara neden olmaktadır. Oksidan maddeler, hem alzaymır ve ateroskleroz gibi yaşlılıkla ilgili dejeneratif hastalıkların gelişiminde hem de doku küçülmesi gibi yaşlanmanın sonucu olan durumlarda rol oynamaktadırlar [23]. Aynı zamanda ROÜ ve RNÜ, büyüme, apoptozis ve nörotransmisyonla görevli sinyal molekülleri olarak fizyolojik görevler yaparlar [3].

Yaşlanmayla bağlantılı oksidatif strete en önemli hedeflerden biri de DNA'dır. Bir yandan DNA bazları ROÜ tarafından modifikasyona uğratılırken, diğer yandan DNA tamir enzimleri bu enzimleri tamir etmek için uğraşırlar. Fakat tamir edilemeyen lezyonlar yaşın ilerlemesiyle beraber birikirler. DNA'da oksidatif hasar, tek ve çift zincir kırılmaları, baz modifikasyonları, şeker hasarları ve abazik bölge oluşumu gibi sorunların meydana gelmesine neden olabilir ya da protein ile DNA arasında çapraz bağlanma oluşturabilir. DNA, oksidatif modifikasyon neticesinde antijenik karakter kazanır ve anti-DNA antikorları oluşur [10].

Oksidan maddelerin miktarı yaşlanmayla beraber artar ve bunların hasarını önlemek için gerekli antioksidan sistemler yetersiz kalır. Hem yararlı hem de zararlı etkileri olan oksidan maddelerin regülasyonunun yaşlanmayla beraber bozulması, yaşlılıktaki temel sorun olabilir. Oksidatif değişiklikler daha çok çoğalma yeteneği olmayan nöronlar ve kardiyakmiyositlerde görülmektedir. Bunun sebebi ise, bu hücrelerin oksidan hasarı hücre bölünmesi yoluyla azaltamamaları olabilir [17].

Erken yaşlanmada model hastalıklardan biri olan alzaymırda, diyabette, damar sertleşmesinde, hepatitte, romatoid artrit ve kanserde oksidatif hasarın arttığını gösteren birçok çalışma yapılmıştır [10].

Vücudun birçok kısmını etkileyen, ağır sakatlıklara sebep olan ve nörodejeneratif bir hastalık olan ataksi telenijektazi; genelde erkek çocukları etkileyen kalıtsal multisistem bir hastalık olan Cockayne sendromu; otozomal resesif, erken yaşlanma sendromu olan Werner sendromu gibi hastalıklar DNA onarım enzimlerinin bozukluklarından kaynaklanmaktadır [13].

Günümüze kadar yapılmış olan araştırmalar, fizyolojik yaşlanma, erken yaşlanma semptomları; diyabet, kalp yetersizliği, alzhaymır hastalığı, sağırılık, kanser gibi yaşlanmaya bağlı olarak sıklıkları artan hastalıkların, mutasyonlu DNA'ya sahip bozuk fonksiyonlu mitokondrilerle alakalı olduğunu ortaya koymuştur [10].

Yapılan çalışmalarda, memelilerde mitokondriyal peroksit üretimi ile yaşam süresi arasında ters orantı olduğu anlaşılmıştır. Bir araştırmada, yaşlı farelerin fibroblastlarından mitokondri izole edilip genç farelerin hücrelerine enjekte edildiği zaman hızlı bir yaşlılık sürecinin meydana geldiği tespit edilmiştir [22].

Organizma tarafından düzenlenen enerji bağımlı, programlı hücre ölümü olan apoptozis ile yaşlanma arasında birçok ortak nokta bulunmaktadır. Apoptozis veya senesensi indükleyen p53 tümör supresör proteininin eksik olması, kanserden dolayı ölüm oranının artmasına ve yaşam süresinin kısalmasına sebep olmaktadır [15].

4.2. Çevresel Faktörler ve Kalori Kısıtlaması

Ortam sıcaklığı ve diyet gibi faktörlerin yaşlanma konusunda önemli yeri olduğuna dair birçok bilgi vardır. 1929 yılında yapılan bir çalışmada *Drosophila*'da yaşam uzunluğunun ortam sıcaklığı ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber, ortam sıcaklığı azaltıldığı takdirde, homoioterm organizmalarda, vücut sıcaklığının sabit tutulabilmesi amacıyla ısı üretiminin artmasına neden olacak ve böylece yaşam süresi artmayacak, bilakis azalmasına neden olabilecektir. Metabolizma, vücut sıcaklığı azaltıldığı zaman yavaşlamakta ve yine vücut sıcaklığı düştüğünde enerji tüketimi de azalmaktadır. Metabolizma yavaşladığı zaman ise, yaşlanmada önemli rolü olan reaktif oksijen ürünleri (ROÜ) üretimi de azalmaktadır [3-22].

Besin alımı kısıtlanmasının, *S. cerevisiae*, *D. melanogaster*, *C. elegans*, kemirgenler ve köpekler üzerinde yapılan birçok çalışmada, ömür uzunluğunda bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, besin alımı kısıtlanmasında, üreme üzerinde yapılan manipülasyonlar dikkate alınmadığında, bütün dişi sineklerde yaşam süresinin arttığı gösterilmiştir [9].

5. Sonuç

Günümüzde yaşlanmayla ilgili bilgiler içeren yüzlerce yayın bulunmaktadır. Burada bahsedilen yaşlanma mekanizmalarına zamanla birçok yeni mekanizma ve teori ilave edilmesi muhtemeldir [22]. Her geçen gün, yaşlanmayı etkileyen genetik ve epigenetik faktörler daha iyi anlaşılmakta, bu iki faktör dışında yaşlanma üzerinde etkileri olan unsurlar hakkında sahip olunan bilgiler de artmaktadır. Öğrenilen bu bilgiler ışığında, yaşlanmanın tamamen önüne geçmek mümkün görünmemekle beraber, muhtemelen yaşlanma hızı azaltılabilecek ve daha sağlıklı bir hayat sürmek söz konusu olabilecektir.

Kaynaklar

1. Guarente, L., Kenyon, C., 2000. Genetic Pathways That Regulate Ageing in Model Organisms, *Nature*, 408 (2000); 255-262.
2. Şekeroğlu, Z.A. Oksidatif Mitokondrial Hasar ve Yaşlanmadaki Önemi, *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 2 (2009); 69-74.
3. Karan, M.A., Tufan., F. Yaşlanma Mekanizmaları, *Ege Tıp Dergisi*, 49 (2010); 11-17.
4. Yılmaz, Drosophila melanogaster'de Anasal Yaşın Yavru Döl Ömür Uzunluğu Üzerine Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, (2006) Ankara.
5. Akın, H., Özknay, F. Genomik Imprinting, Uniparental Dizomi, Mikrodelesyon Sendromları, *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Dergisi*, 1 (2005); 61-67.
6. Alcedo J., Kenyon, C. Regulation of *C. elegans* Longevity by Specific Gustatory and Olfactory Neurons, *Neuron*, 41 (2004); 45-55.
7. Al-Wahiby, S., Wong, H., Slijepcevic, P. Shortened Telomeres in Murine Scid Cells Expressing Mutant hRAD54 Coincide With Reduction in Recombination at Telomeres, *Mutation Research*, 578 (2005); 134-142.
8. Atlı, K., Bozcuk, A.N. Telomer ve Hüresel Yaşlanma, *Geriatrici*, 5(2002); 111-114.
9. Bishop, N. A., Guarente, L. Genetic Links Between Diet And Lifespan: Shared Mechanism From Yeast to Humans, *Nature*, 8 (2007); 835-844.
10. Burçak, G., Andican, G. Oksidatif DNA Hasarı ve Yaşlanma, *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 35 (2004); 159-169.
11. Cawthon, R.M., Smith, K.R., O'Brien, E., Sivatchenko, A., Kerber, R.A. Association Between Telomere Length in Blood and Mortality in People Aged 60 Years or Older, *Research Letters*, 361 (2003); 393-395.