

Biyolojik Yaşlanma Teorileri: Oksidatif Stresin Rolü

Theories of Biological Aging: Role of Oxidative Stress

Dr. Çimen KARASU^a

^aFarmakoloji AD,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
ANKARA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Çimen KARASU
Gazi Üniversitesi Farmakoloji AD,
ANKARA
karasu@gazi.edu.tr

ÖZET Yaşlanma, bir organizmada moleküler, hücre, organ ve sistem düzeyinde ortaya çıkan karmaşık bir süreçtir. Darwin'e göre ölüm hızı evrimleşme kapasitesinin bir faktörü olarak ortaya çıkmakta, yaşam süresi sınırlandırılarak tasarlanmış organizmalar -aging-by-design-ın ana temasını oluşturmakta ve genetik olarak hayvanların ölüme programlanmış olduklarını öne süren kuramlar olmakla birlikte, yaşlanma teorileri en çok üzerinde durulduğu şekilde iki ana başlık altında toplanabilir: 1. "Hatalar" ile oluşan "tesadüfi" yaşlanma teorileri. 2. Üreme sağlığını arttırmak için seçilmiş genetik etkilerin toplamı ile indüklenen "programlanmış" yaşlanma teorileri. Yaşlanmada serbest radikal teorisi, ki yaşlanmada gerek hasar verici gerekse sinyal molekülleri olarak serbest radikallerin önemini vurgulamaktadır, ilk kez 1956'da Denham Harman tarafından öne sürülmüş ve önemli kanıtların ışığında en fazla destek gören teori olmuştur. Oksidatif stres penceresinden bakıldığında, yaşlanma teorileri birbirlerini dışlamamaktadırlar. Hücrelerin stres oluşturan koşullara adaptasyonlarının ortadan kalkması ve genomik stabilitenin bozulması yaşlanmanın önemli karakteristikleridir. Makromoleküllerde ortaya çıkan hasarlar hücrede geri dönüşümsüz bir şekilde yığıldıklarında, mitotik hücreler replikasyondan kaçınırlar ve kalıcı bir şekilde hücre siklusunu durdururlar (hücre senesens) ya da hücrede ölüm programları (apoptoz) tetiklenir. Hücre senesens aşırı proliferasyonu sınırlayarak in vivo tümör supresyon mekanizması olarak çalışmakla birlikte oldukça yeni bulgular, bu özellikten bağımsız olarak, normal organizmal yaşlanmada fizyolojik süreçlere eşlik ettiğini göstermiştir. İleri yaşlarda senesent hücrelerin dokularda biriktiği ve bu hücrelerin içinde buldukları ekstraselüler mikro çevreye adaptasyonlarının azalması gibi bazı karakteristiklerinin yaşlanma ve ilişki patolojilerde rol oynadıkları gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hücre senesens; serbest radikal; oksidatif stres; evrim; DNA

ABSTRACT Aging is a complex process that is manifested within an organism at genetic, molecular, cellular, organ, and system levels. Two principal types of aging theories have been developed: Theories of "accidental" aging produced by "errors" represented by random deleterious mechanisms that induce progressive damage of various levels; and theories of "programmed" aging induced by the collection of by products of gene action selected to increase reproductive fitness. The oxidative hypothesis of senescence (free radical theory of aging), since its origin in 1956 by Denham Harman, has garnered significant evidence and growing support among scientists for the notion that free radicals play an important role in ageing, either as "damaging" molecules or as signaling molecules. These two principle types of aging theories are not mutually exclusive, especially when oxidative stress is considered. Many features of aging result from the incapacity of cells to adapt to stress conditions leading to genomic instability. When damage of macromolecules accumulates irreversibly, mitotic cells from renewable tissues rely on either of two mechanisms to avoid replication. They can permanently arrest the cell cycle (cellular senescence) or trigger cell death programs. Evidence suggests that cellular senescence acts as an in vivo tumor suppression mechanism by limiting aberrant proliferation. It has also been postulated that cellular senescence contribute to the physiological processes of normal organismal aging. Recent data have demonstrated the in vivo accumulation of senescent cells with advancing age. Some characteristics of senescent cells, such as the ability to modify their extracellular environment, could play a role in aging and age-related pathology.

Key Words: Cell aging; free radicals; oxidative stress; evolution; DNA

NEDEN YAŞLANIYORUZ?

Her canlıda görülen son derece kompleks, çok faktörlü ve evrensel bir süreç olan yaşlanma, organizmanın molekül, hücre, doku, organ ve sistemler düzeyinde, zamanın ilerlemesi ile ortaya çıkan, geriye dönüşü olmayan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin tümü olarak tanımlanabilir. Genetik özellikler, yaşam tarzı alışkanlıkları, yaşamın sürdürüldüğü çevresel koşulların farklılığı ve bu koşullara karşı gelişen biyokimyasal, metabolik ve immünolojik (savunma) yanıtların farklılığı, bireylerde biyolojik yaşlanma hızını ve biçimini belirleyen önemli faktörlerdir. En önemlisi, yaşlanmanın fenotipi ve ilerleme hızının, farklı türlerde, bir türün dahilindeki farklı organizmalarda, bir organizmanın içindeki dokularda, bir dokudaki hücre tiplerinde ve bir hücredeki makromoleküllerde oldukça değişkenlik göstermesidir.

Hayflick yaşla ilişkili değişiklikleri sadece iki önemli yolla açıklamaktadır: ya genlerle ilgili amaçlı bir program ya da rastlantısal olaylar. Birçok araştırmacıya göre yaşlanma yaşamın başlangıcından reproduktif olgunluğa kadar devam eden, biyolojik süreçlerin tümünde yürütülen amaçlı genetik programla ilgilidir. Ne var ki, reproduktif olgunluğa bir kez erişildikten sonra yaşlanma proseslerinin genetik programın bir devamı mı yoksa molekül bütünlükte (aslına uygunluk, molecular fidelity) rastgele oluşan telafisi imkansız kayıpların bir sonucumu olduğu konusu hala tartışmalıdır ve bu konu hakkındaki görüşler ikiye ayrılmaktadır.^{1,2}

Amaca yönelik mevcut bir program olmaksızın, evrensel ya da yaşla ilintili değişiklikler de her şeyi tesadüfi gören inanışa karşı, yaşa bağlı değişikliklerin genlerle yürütüldüğüne, adaptif genetik mutasyonlara, hormetik etkilere ilişkin literatür sayısı giderek artmaktadır. Araştırmacıların çoğuna göre, yaşlanmanın karakteristiklerini belirleyen rastlantısal (stochastic) süreçler dışında, ömür uzunluğu tayini random bir süreç değildir. Hayflick'e göre, ömür uzunluğunun belirlenmesi genomun ana amacı için üreme olgunluğuna erişene kadar tesadüfidir ta ki bu nedenle genom insan ömrünün belirlenmesine sadece dolaylı hükmeder. Ömür uzunluğunun saptanması genomla-güdülen anabolik bir süreçtir ve şu soruyu yöneltir: Niçin olduğu kadar uzun yaşıyoruz? (niye daha fazlası olmasın?). Yaşlanma ise tesadüflerle-güdülen katabolik bir süreçtir ve şu soruyu yöneltir: Niçin bazı işler sonuç olarak kötü gidiyor?³⁻⁴

Yaşla ilişkili değişiklikler, molekülde aslına uygunluğun (bütünlüğün) rastlantısal kaybıyla sonuçlanan, artan entropi ile karakterizedir. Biyolojik yaşlanmanın modern teorilerinde altı çizilen ortak payda molekül yapıda dolayısıyla fonksiyondaki değişmedir. Bu değişiklikler entropik değişikliklerin sonucudur.^{3,4} Entropi, sistemin açık ya da kapalı olup olmadığına bakmaksızın engellenemeyen, yayılmak için konsantre olmuş enerjiye bir eğilimdir (molekül düzeyde mikro hallerin sayısındaki artışa eğilim). Entropik değişikliğin engeli, kimyasal bağların rölatif dayanma gücüdür; kimyasal bağlar yaşam için dayanıklı olmalıdır. Evrim boyunca doğal seleksiyon, reproduktif olgunluğa kadar pek çok molekülde aslına uygunluğun (bütünlüğün) sürmesini sağlayacak tercih olunan enerji konumlarına sahipti. Enerjinin yayılması, biyolojik olarak inaktif ve işe yarmaz moleküllerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Enerji yayılımı asla tamamen ortadan kaldırılmamakla birlikte bazı zamanlar tamir ve yerine koyma süreçleri ile kısmen engellenebilir. Bu tamir ve yerine koyma süreçlerinin mevcudiyeti yaşayan ve cansız formlar arasındaki önemli farkı tasvir eder. Bir fizikçinin bakış açısından, zayıflatılmış bir enerji düzeyi karışıklığa ve bozulmaya gerek duymaz. Bu düşük enerji düzeyindeki molekül fizikçilere göre değil ama biyologlara göre inaktif olmalıdır. Yaşlanma olur çünkü biyomoleküllerdeki değişmiş enerji düzeyleri onları inaktif ya da arızalı duruma getirmektedir. Daha yaşlanma fenotipi gözükmeden önce molekülde bu olaylar gerçekleşir, fakat tamir ve yerine koyma mekanizmaları fonksiyon sahibi moleküllerin düzeyini diğerleriyle dengelemek için devreye girer, zaten bunlar olmasaydı türler ortadan kalkardı. Üreme olgunluğundan sonra, bu denge yavaşça moleküllerin biyolojik olarak aktif enerji düzeylerini kaybettikleri ve tamir ve yerine koyma mekanizmalarının daha az gerçekleştiği tarafa doğru kaymaya başlar. Tamir ve yerine koyma mekanizmalarındaki azalma zamanla artar. Molekülde aslına uygunluğun bozulması, tamir ve devir (turnover) hızını aştığında, patolojilere karşı savunmasızlık gelişir ve yaşla ilişkili hastalıklar görünmeye başlar. Ölümsüz biyolojik sistemler olmadığı gibi, bir biyolojik soyun başlangıcındaki moleküllerin değişmeden kalması da olası değildir. Moleküllerde aslına sadakatin kaybolması rastlantısal bir süreç olduğu halde, hatalar önce benzer hücre, organ ya da ob-jelerde en çok hasar görmüş moleküllerin olduğu yerde meydana gelir. Zayıf bir sistemin hasarlı moleküllerle donatılmış komponentleri yaşlı fenotiplerdeki benzerliklerden de sorumludur ve bu durum türün örnekleri arasında gelişme de gösterir. Benzer olaylar yaşlı cansız objeler için de geçerlidir. Bütün kompleks varlıkların

benzer komponentlerinde kaçınılmaz şekilde ilk önce çökme olasılığına sahip zayıf bir nokta (ilişki-bağlantı) vardır. Gelişmiş toplumlardaki insanların, en zayıf bağlantı noktaları, örneğin vasküler sistemi oluşturan hücreler ve kanser hücreleridir. Moleküler dengesizlik ya da yaşlanma süreci, en zayıf bağlantıya sahip bu hücrelerde oluşur, ölüme götüren savunmasızlıklar artar. Yaşlanma kısmen mutasyonlara eşlik eden mtDNA hasarı (ROMlar burada fazla üretilmektedir) ile ilişkilidir hipotezi, yaşlanma sürecinin önemli karakteristiği olan “moleküler sadakatte (orijinal yapıya uygunluk) bozulmanın”, çok sayıda olası aktif sebeplerinden biri için mükemmel bir örnektir. Aktif ve spontan entropik süreçler, üretim başarısı gerçekleşene kadar türlerin hayatta kalma güvenesi olarak, tamir ve turnover mekanizmalarıyla dengelenmek zorundadır. -Hasarlanmış proteinler yaşla ilişkili değişikliklerin sebebidir- tezi, bakterilerde yapılan araştırmalarla desteklenmektedir. E. coli fizyon ile bölündükten sonra ortaya çıkan iki evlattan bir tanesi hasar zenginiyken diğeri daha az hasarlıdır. Birinin kültürü yapılamaz genetik olarak ölüdür, diğeri ise üremeyi gerçekleştirecek olan komponenttir. Caulobacter crescentus’da, E. coli’de ve S. cerevisiae’de normal insan hücresinde 45 yıl önce gösterilmiş olan, replikatif senesens gözlemlenmiştir. Normal hücrelerde replikatif senesensin oluşması evrensel biyolojik fenomen olarak gözükmemektedir.¹⁻⁴

EVİRİM PENCERESİNDEN YAŞLANMA

Darwin’den önce (~1850), özel bir hayvan türünün karakteristikleri ve ömür uzunluğu arasındaki farkı ayırt etmek için çok az neden vardı. Her ne sebepten olursa olsun koca gözlü ve uzun kuyruğa sahip olmak (türler ve bireyler arasındaki çeşitlilik) bir sıçanı muhtemelen belli bir yaşam süresinin de sahibi yapıyor yani yaşam süresinin belirleyicisi oluyordu. Yani hayvanlar mantıksal bir dizayn çerçevesinde belli karakteristikler ile donatılmış gibi görünüyordular. Darwin’in “doğal seleksiyon” teorisi, evrimleşmiş herhangi bir özellik, sağkalm ve bir organizmanın üreme yeteneğinin devamı için yani hayatta kalabilmek için faydalı-avantajlı olmayı gerektiriyordu. Ne var ki, yaşlanma sağlık ve yeterli için zararlı ve ömür uzunluğu süresiz olarak yararlı olduğundan, gözlemlenen ömür uzunluğu ve yaşlanma, evrimleşmiş bir karakteristik için, doğal seleksiyonun kuralları ile uyuşmamaktaydı. Darwin, ömür uzunluğunun evrimleşmiş bir karakteristik olduğuna inanmayı sürdürdü ve ömrün sınırlandırılmış olması bazı türler için bir avantajdır gerçeğine inandı. O, yaşlanma için avantaj sağlayacak bir özelliğin de evrimleşebileceğini göz ardı etti.

Yani, türlerin ısrarlı evrimleşme eğilimine ters düşen yaşlanma için spesifik bir avantaj ileri süren bir mekanizma ortaya koymadı. Darwin’in teorisi, tüm organizmaların evrimleşebileceği üzerine kuruluydu. Bu evrimleşme kapasitesi yani evrimleşebilme, yaşamın değişmez ısrarlı bir özelliği idi; ve herhangi bir evrimleşmiş özellikten etkilenemeyebilirdi. Doğal seleksiyon teorisi aynı zamanda, türlerin popülasyonlarında, bireyler arasındaki karakteristiklerde doğal varyasyonları da, bu ısrarlı evrimleşebilme eğiliminin esansiyel bir komponenti olarak görüyordu. Darwin’e göre ölüm hızı evrimleşme kapasitesinin bir faktörü olarak ortaya çıkıyordu. Bu durumda evrimleşemeyen hipotetik bir hayvan ölmemeliydi. Darwin’in teorisinde evrimleşen türlerde her başarılı jenerasyon ortama daha iyi adapte olmuştur. Bu durumda, orijinal türle kıyaslandığında kısa ömürlü olan tür kompetitif bir avantaja sahip olacaktır¹⁻⁵

Yaşlanmanın evrimsel prensiplerine baktığımızda, evrim yaşlanmayı, acil durum fenomeni olarak tanımlar. Türlerin doğal ömürleri (essential life span) ya da garanti süresi, jenerasyonlarının devamı için başarılı üremeleriyle ilgili olarak, yaşamın Darwinsel amaçlarını icra etmek için gerekli olan süredir. Hızlı gelişen olgunlaşan, kısa sürede çoğalan, erken üreyen ve fazla üreme potansiyali taşıyan türler genellikle kısa ömürlüdürler. Keza bunun tersi de söz konusudur. Örn. *Drosophila*nın ömrü, ortalama 50 yıl yaşayan *Homo sapiens*le kıyaslandığında, 1 haftadan daha az olacak şekilde oldukça kısadır. 1859’da yayımlanan Darwin teorisi –The Origin of Species- iki elemente sahiptir:

- Evrim gerçeği (Fact of evolution): Evrim oldu mu? Bu günkü türler genellikle daha basit olanlar geçmişten mi geliyor? Buna göre gerçek olan şu ki, evrim muntazam bi şekilde meydana geldi ve muntazam olarak çoğaldı. Gerçekte bilimsel bir uyumsuzluk yoktu.

- Evrim mekanikleri (Mechanics of evolution): Evrim nasıl çalışıyor? Bir organizmanın tasarımında hangi özelliklerin katıştırılacağına belirlenmesinde hangi faktörler önemlidir? Darwin’in mekanikleri arasındaki ilişkilerin bir kısmı hemen diğerleri ise daha sonraları ortaya çıktı. Buradaki gerçek ise Darwin mekaniklerinin zamanla değerini yitirmiş olmasıdır. Sonrasında Darwin’in mekaniklerine alternatif olarak ya da iyileştirme olarak, “aging-by-design- önerildi. Darwin’in çıkmazları-ikilemleri: Darwin’in “doğal seleksiyonu” ya da “en güçlü olanın yaşamını sürdürme ilkesi” açıkça yaşlanmanın özellik teorilerine ters düşmekteydi. Yaşlanmada ya da yaşam süresi sınırlandırılarak tasarlanmış bir durum bireysel hayatta kalma ve üremeyi destekleme-

mekteydi. Bu anlamda Darwin teorisi doğru değildi. Klasik Darwinizm’de, tüm organizmalar aynı evrimleşme kapasitesine sahip kabul edilirler. Ne var ki, genetikteki gelişmeler kompleks organizmaları önermektedir ki bunlar zaten yeteneklerini geliştirerek evrimleştiler. Evrimleşebilme ise 1996’lara dayanan daha yeni bir konu ve klasikler üzerinde major değişikliklere neden olacağı görünüyor. Aging-by-design ve biyolojik intihar çok sayıda evrimleşebilme ajantajı sunuyor.⁶

Çevresine en iyi adapte olabilen genetik yapıya sahip bireylerin doğal seleksiyonla belirlenmeleri ve genetik yapı ile çevresel koşulların etkileşimiyle ömür uzunluğu ve yaşlanma biçiminin ortaya çıktığını açıklamaya çalışan “Evrimsel Yaşlanma Teorisi” Austad’ın 1980deki araştırmalarıyla boyut kazanmıştır. Buna göre, eğer çevresel koşullara bağlı olarak ölüm olasılığı yüksekse, doğal seleksiyon, en erken dönemde üremeyi yapabilen bireylerin genlerini tercih ediyor. Çevresel koşullar uygun olduğunda ise doğal seleksiyon, etkin bir bağışıklık sistemini oluşturabilen, hasarları daha süratli tamir edebilen ve serbest radikallerle en iyi basa çıkabilen bireyleri tercih ederek, bu özelliklere sahip bireylerin daha uzun yaşamasını sağlıyor.⁵

1882’de Avusturyalı biyolog Weismann bir özellik teorisi önerdi ve buna göre hayvanlar genetik olarak ölüm programlanmışlardı. Amaç, evrim sürecini geliştirmektir. “Programlanmış ölüm” teorisi bilimsel olarak çok destek görmedi çünkü Darwin’in teorisi ile çelişiyordu. Bu teorinin iki problemi vardı: 1. Türün hayatta kalabilmesine yönelik avantajlar evrim sürecinde dezavantajların (kusurların) üstesinden gelebilmeliydi ama bu teori türün yararına-avantajına yönelik bir karakteristiğin evrimleşmesine izin veren bir mekanizma belirtmiyordu. Bu teoriye göre bir tür kandise özgü kusurları ifade edebilmek için ortadan kalkmaya ya da tersi halinde yaşamaya mı programlanmalıydı. İkinci olarak, Weisman tarafından önerilen spesifik karakteristik “programlanmış ölüm”dü. Çok az sayıda hayvan vahşi yaşam koşullarında yaşlanarak ölmek için yeterince ömre sahipti, bu durumda programlanmış ölüm, organizmaların anlamlı bir çoğunluğu için ifade edilemezdi ayrıca doğal seleksiyonun da bir sonucu olamazdı. Weisman’ın teorisi umulanı yansıtmayınca, teoristler, yaşlanmanın evrimleşmiş bir adaptasyon olmadığı görüşü üzerinde durmaya başladılar. Yani yaşlanma sanki daha çok random bir süreç olarak görünüyordu. Bununla birlikte, basit, “hasar birikimi teorileri”, türler arasındaki ömür uzunluklarında gözlemlenen geniş farklılıkları açıklamaya muktedir olmadılar. 1952’de Medavar, mutasyon akümülyasyonu te-

orisini önerdi; bu random akümülyasyonların bir sonucuuydu. Mutasyon akümülyasyonu teorisiyle birlikte 1952’nin başında, iki tane daha “evrimsel defekt” teorisi literatürde görüldü. Bunlar, antagonistik pleiotropi (bir genetik kusurun birden fazla özelliği etkilemesi) ve “disposable soma” teorileriydi.⁷⁻⁹

Biyologların penceresinden bakıldığında üzerinde önemle durulan gözlemsel kanı, kompleks organizmaların sınırlı ve türe özgü ömre sahip olacak bir biçimde tasarlanmış olmalarıdır. Tasarımsal yaşlanmaya inananlar, yaşlanmanın önlenmesi ve geciktirilmesinin başarılabilirliğine oldukça sıcak bakarlar, çünkü tasarım modifiye edilebilir ve antiaging tıp bu konuda mükemmel işler başarabilir. Pek çok farmasötik kuruluş, insan tasarımının bazı özelliklerini kompanse etmeye ya da değiştirmeye çoktan niyet etmiştir. Asıl sorun, Darwin’in evrim teorisinin, ömrü sınırlanmış şekilde tasarlanmış bir organizmanın evrimini dışarıda bırakmasıdır.³

1990’da Medvedev’in bir makalesinde, yaşlanma teorilerinin ilk kez rasyonel bir klasifikasyonu yapılmıştır. Medvedev bu makalesinde 300’ün üzerinde teoriden bahsetmiş olmakla birlikte bunların çoğu “hipotez” ya da “teorimsi” verilerdi.⁹

OKSİJEN VE YAŞLANMA

Max Rubner’in 1908 yılında yayımlanan ve vücut kütlesi ile metabolizma hızı (oksijen tüketimi) arasındaki ilişkiyi bahsettiği literatürü, şimdilerde oldukça iyi bilinen, memelilerde oksijen tüketim hızı ile ömür uzunluğu arasında ters orantı olduğunu ortaya koyan ilk bilimsel kayıttı.¹⁰ Bu gözlem sonrasında Pearl ve arkadaşları tarafından 1928’de “rate-of-living” hipotezi olarak genişletilmiştir.¹¹ Bu hipoteze göre, yaşam süresince enerji tüketimi sınırlıdır ve ömür bunun ne kadar hızlı tüketildiği ile belirlenmiştir. Diğer bir deyişle, ömrümüz, oksijen tüketiminin ya da metabolizma hızımızın ters bir fonksiyonudur. Bu hipotez uzun süre kabul görmese de, yaşlanma ile ilgili araştırmaları oksijen metabolizması üzerine yönlendirmesi ve dikkatleri metabolizma hızına yoğunlaştırması bakımından önemlidir. Aslında “rate-of-living” teorisi, atmosferde bulunan %21’lik oranın üzerindeki konsantrasyonlardaki oksijenin hemen hemen tüm hayvanlar için toksik ve %100 oksijenin tüm memeliler için fatal olması gözlemlenmesiyle uyum göstermektedir.^{7,8} 1930’ların ortalarında, hiperoksik ölüm ile metabolik hızın birbiriyle tamamen ilişkili olduğu, sıçanlarda hiperoksi ile yüksek metabolizma hızının (hipertiroidi’de olduğu gibi) ölümü çabuklaştırdığı, düşük metabolizma hızının ise (hipotiroidi’de

olduğu gibi) ölümü geciktirdiği bildirilmiştir.¹² Biyolojik yaşlanmada “serbest radikal teorisi”nin orijinleri 20. yy’ın ortalarına uzanmaktadır. Bu yıllarda oksijen serbest radikalleri keşvedilerek, biyolojik sistemlerde oldukça reaktif oldukları, radyasyon varlığında ve oksijen zehirlenmesinde in situ olarak oluştukları ve ciddi toksik etkilere sahip oldukları ortaya konmuştur.^{13,14} Bu sürecin sonunda 1956 yılında yayımladığı makalesinde Denham Harman, serbest oksijen radikallerin (özellikle hidroksil ve hidroperoksil radikallerinin) oksijen kullanan organizmalarda biyokimyasal ve metabolik süreçlerin sonucunda oluştuğunu ve hücresele bileşenlerle reaksiyona girerek yaşlanmaya eşlik eden değişiklikleri başlattığını ve ömrün asıl belirleyicileri olduklarını ortaya koymuştur.^{15,16}

Biyolojik yaşlanmada “serbest radikal teorisi”, ilk kez 1956’da Harman tarafından öne sürülmekle birlikte, bir yandan da biyolojik sistemlerde oksijen serbest radikallerinin varlığına ilişkin kuşkulu bulgular nedeniyle oldukça sınırlandırılmış ve kısıtlanmıştı. Ta ki Gerschman¹⁷ ve Commoner ve arkadaşlarının¹⁸ çalışmalarının sonuçları yayımlanana kadar. Süperoksit dismutazın McCord ve Fridovich tarafından keşfi¹⁹, Chance tarafından in vivo olarak H₂O₂’nin mevcudiyetinin gösterilmesi²⁰ Harman tarafında ortaya atılan hipotezin profilini genişleterek kredisinin artmasına neden olmuştur. Sonrasında, hasara neden olan söz konusu moleküllerin hepsinin radikal olmamakla birlikte oldukça reaktif oksijen türleri-metabolitleri (ROM) olduklarının anlaşılması, ROMlara ilişkin bulguların artması, daha modern olarak tanımlanan ve yaşlanmanın “oksidatif stres teorisi” olarak bilinen teorinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Harman o yıllarda yaşla birlikte hücre ve dokularda biriken çeşitli değişikliklerin hastalık ve ölüm reskini arttırdığını vurgularken, yaşlanma sürecinin iki önemli karakteristiğinin de altını çiziyordu: 1. yaşlanma zamana bağlı olarak biyolojik fonksiyonlarda progresif azalmayla karakterizedir, 2. yaşlanma, çeşitli formlarda strese direncin azalması ve hastalıklara eğilimin artmasıyla sonuçlanır.^{17,18}

1972 yılında Harman, mitokondriye merkezi bir rol verdiği modifiye serbest radikal teorisini önerdi, çünkü mitokondri çok fazla ROM üretiyordu.²¹ İlerleyen yıllarda, Harmanın teorisini destekleyen çok sayıda bulguya ulaşıldı ve çalışmaların büyük bir çoğunluğunda Harman’ın hipotezi yani –yaşlanma süresince oksidatif hasar artar- onaylandı.^{14,22} Harmanın modifiye teorisine uygun olarak bu gün gelinen nokta, mtDNA delesyonlarının ve mtDNA’da nokta mutasyonların oksidatif stres

ile indüklendiği ve bunların solucanlardan insana kadar olan canlı çeşidinde yaşla dramatik olarak biriktikleri gerçeğidir.^{14,23}

Reaktif oksijen türleriyle ilişkili teorilere kısaca baktığımızda: Yaşlanmada mitokondrinin rolünü vurgulayan teoriye göre, elektron transport zincirinden sızan elektronlar ROM üretmektedirler ve bunlar elektron transport zinciri komponentlerini ve mtDNA’yı bozmaktadırlar; bu durum hücre içi ROM düzeylerinde ilave bir artış ve mitokondriyal fonksiyonlarda azalmayla sonuçlanmaktadır.^{22,24} Mitokondriyal DNA hasarlarının yaşla birlikte artığının deneysel olarak gösterilmesi, teoriyi destekleyen önemli bulgulardandır.^{24,25} Öte yandan “hücresele senesens” teorisinde ise, hasarın şiddetine, birikmesine ve oluşturduğu baskıya verilen hücresele sinyal yanıtının önemi vurgulanmaktadır.²⁶ Hücre düzeyinde ROMlar, mitogenez ve prematüre hücresele senesensi kolaylaştıran çok sayıda sinyalin modülasyonunda rol alırlar. Daha yeni dönemde ortaya atılan, yaşlanmada “moleküler inflamatuvar” teoriye göre, yaşla ilintili olarak artan oksidatif stresin sonucu olarak aktive olan redoksa duyarlı transkripsiyonel faktörler, proinflamatuvar gen ekspresyonunu arttırdılar ve çok sayıda proinflamatuvar molekülün tetiklediği inflamasyon süreci bir çok doku ve organı olumsuz etkiler. Bu inflamatuvar kaskad yaşla artar ve kanser, artrit, nörodegeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar gibi çok sayıda patolojiye eşlik eder.²⁷

Bu günlerde PubMed’e, “senescence”, “aging”, “oxidative stress” ve “free radicals” kelimeleri verilerek tarama yapıldığında, yaşlanmanın oksidatif hasar teorisine ilişkin 2000’in üzerinde makaleye ulaşılmaktadır.

Öte yandan, “oksidatif stres” teorisi kabul gördükten sonra, teoriye ilişkin iki farklı versiyon ve bu versiyonların yandaşları grupları oluşmuştur: “Oksidatif hasar yaşam süresini ve kalitesini belirler” teorisinin güçlü versiyonunu oluştururken, diğer zayıf grup, oksidatif hasar yaşla ilişkili hastalıklara eşlik eder görüşünü ve versiyonunu benimsemektedir.

YAŞLANMANIN TEMEL MOLEKÜLER KARAKTERİSTİĞİ: MAKROMOLEKÜLLERDE ROM’LA İLİNTİLİ PROGRESİF HASARLARIN BİRİKMESİ

Yaşlanmanın “oksidatif stres” teorisi ya da “oksidatif hasar” teorisi temel olarak, aerobik organizmalarda, normal fizyolojik koşullarda dahi hücrelerde üretilen ROMlarla, prooksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dalgalanmalar nedeniyle, redoks dengenin her

zaman sağlanmadığı ve kronik dönemde oksidatif stresin mevcudiyeti esasına dayanır. Bu dengesizlik, organizmadaki çok sayıdaki makromolekülde oksidatif hasara neden olur ve hasarların nispeten dengeli ve kararlı bir biçimde birikimi yaşla artar. Makromoleküllerde oksidatif hasar, çok sayıda hücrenel sürecin fonksiyonel yeterliğini bozar ve giderek fonksiyonel kayıplar meydana gelir.^{28,29}

Makromoleküllerde progresif hasarların birikmesi, yaşlanmanın temel moleküler karakteristiğidir. Farklı hücrelerde, farklı boyutlarda ve oranlarda farklı tiplerde moleküler hasar birikimi söz konusu olsa bile, gerçek olan, moleküler heterojenitenin yaşla birlikte artmasıdır.

Poliansatüre yağ asitleri çifte bağlı yapıları nedeniyle ROMların atağına oldukça açıktır ve peroksidasyon başladıktan sonra nihai ürünler oluşana dek reaksiyon zincir şeklinde kolayca ilerleyebilir. Lipid peroksidasyonun sonuç ürünlerinden olan malondialdehid (MDA), 4-hidroksi nonenal (4-HNE) ve F2-izoprostanlar biyolojik sistemlerde birikerek.¹⁴ DNA bazları da ROM oksidasyonlarına oldukça yatkındır ve DNA bazlarında en fazla saptanan oksidasyon ürünü 8-hidroksi-2-deoksiguanozin'dir. DNAda baz oksidasyonları hem nükleer hem de mitokondriyal DNAda mutasyonlara ve delesyonlara denir. Öte yandan bütün aminoasit rezidüleri, ROMlarla okside olabilirler ve sistin rezidülerinde disülfid köprülerinin oluşması, karbonil türevlerinin ve metyonin sülfoksitlerin oluşması önemli örneklerdir. Bu oksidatif modifikasyon gerek yapısal gerekse fonksiyonel öneme sahip proteinlerin fizyolojik işlevlerini bozar.^{30,31} Örn: çok sayıda kinaz, fosfataz ve transkripsiyon faktörü hücre içi redoks dengenin oksidanlar lehine dönmesinden olumsuz etkilenir. GTP-bağlayıcı protein Rac gibi sadece birkaç transkripsiyon faktörü NADPH oksidazı aktive ederek ROM oluşumunu stimüle eder. Yaşlanmayla ilişkili ve redoksla düzenlendiği gösterilmiş transkripsiyon faktörlerinden biri, hücre apoptozu, senesens ve hücre siklusu durdurma işlemlerini kontrol eden tümör supresör p53 proteini'dir.³² Ayrıca Forkhead transkripsiyon faktörü, apoptoz, longevity ve strese hücrenel yanıtı ayarlayan redoksa duyarlı bir proteindir.³³ Benzer şekilde, aktivatör protein-1 (AP-1) ve NF-kappaB apoptozu baskılar, hücrenel transformasyonu, proliferasyonu, strese direnci ve inflamasyonu indükler. Adrenovirus verilerek AP-1'in *in vivo* aktivasyonu redoksla değiştirilmektedir ve burada reoks faktör-1 olaya iştirak eder. Ref-1 iki farklı enzim fonksiyonu olan tek moleküldür: DNA tamir enzimi ve redoks

TABLO 1

Makromolekül	Hasar örnekleri
DNA (nükleer ve mitokondriyal)	Mutasyonlar, epimutasyonlar, baz modifikasyonları, dizilerin kopması ya da yer değiştirmeleri
RNA	Baz modifikasyonları, yanlış kodlama, yanlış ekleme
Protein	Amino asit modifikasyonlarıyanlış inkorporasyon, yanlış katlanma, agregasyon
Karbohidrat, lipidler ve moleküler konjugatlar	İleri glikasyon son ürünleri (AGEs), lipofussin oluşumu, proteozom disfonksiyonu agrezomların oluşması

düzenleyici transkripsiyon faktörü olarak davranır. Oksidatif stres altında Ref-1, NH₂ terminalindeki (Cys65 and Cys93) iki kritik sisteinlerinden (Cys65 and Cys93) majör konformasyonel değişime uğrar ve sonuçta AP-1 aktivasyonu uyarılmış olur. ROMlar p53 bağlanmasını inhibe ederken Ref-1, oksitlenmiş p53'ün DNA'ya bağlanmasını yeniden aktive eder.^{14,34}

Farklı organ, doku ve hücrelerde, makromoleküllerde yaşla ilintili hasarların başlıcaları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Makromolekül Hasar örnekleri DNA (nükleer ve mitokondriyal) Mutasyonlar, epimutasyonlar, baz modifikasyonları, dizilerin kopması ya da yer değiştirmeleri RNA Baz modifikasyonları, yanlış kodlama, yanlış ekleme, Protein Amino asit modifikasyonlarıyanlış inkorporasyon, yanlış katlanma, agregasyon Karbohidrat, lipidler ve moleküler konjugatlar ileri glikasyon son ürünleri (AGEs), lipofussin oluşumu, proteozom disfonksiyonu agrezomların oluşması

Hücre içinde hasara neden olan kaynaklar başlıca üç kategoriye ayrılabilir:²²

1. Reaktif oksijen türleri ve serbest radikaller (hücredeki metabolik faaliyetlerle oluşabildikleri gibi, UV gibi çevresel indükleyicileri de vardır),

2. Besinlerle alınan glukoz ve metabolitleri, ve bunların ROM'larla reaksiyonu,

3. Biyokimyasal süreçlerde spontan hatalar (DNA duplikasyonları, DNAda transkripsiyon, transkripsiyon sonrası süreçlerde, transkripsiyon ve transkripsiyon sonrası süreçlerde modifikasyonlar).

Aslında biyolojik yaşlanma ile ilişkili teorileri “oksidatif stres” ilintisiyle birlikte başlıca iki kategoride inceleyebiliriz: 1. Çeşitli random mekanizmalarla ifade edilen “hata”lar ile oluşan “accidental yaşlanma”. Örn: Yaşlanmada protein hasar teorisi (*Protein error theory of aging* PETA) -ki bu hata felaketi (error catastrophe) olarak da bilinmektedir-, DNA ve diğer fonksiyonel proteinlerde oluşan kümülatif hasarlar felaket boyutuna ulaştığında hücre ölümünün erken habercisi olduklarını bildirir, 2. reproduktif yeterliği arttırmak için seçilmiş genetik faaliyetlerin sonuçlarıyla ilişkili “programlanmış yaşlanma”. En önemlisi: Oksidatif stres dikkate alındığında bu iki teori birbirini dışlamamaktadır.²²⁻²⁴

Şöyle ki:

Kısa yaşayan organizmalarda uzun yaşayanlara oranla oksidatif strese ve indüklediği hasarlara daha fazla eğilim olduğunun belirlenmesi,

ROM aracılı oksidatif hasarların ilerleyen yaşla kümülatif olarak artması,

ROM’ların, yaşla ilintili, Alzheimer, ateroskleroz, Parkinson, diyabet gibi dejeneratif hastalıklarda ya da örn. doku atrofileriyle karakterize ihtiyarlamış (senesent) fenotiplerde anahtar rol oynadıklarının saptanması,

Memeli ya da memeli olmayan organizmaların uzun yaşayan genetik varyantlarının belirgin karakteristiklerinden birisinin oksidatif strese dirençli olmalarının belirlenmesi.⁵

Oksidatif stresin farklı türlerde, senesensin önemli bir tetikleyicisi olduğu, senesensin, redoks disregülasyonun patofizyolojik çıkarımlarının sadece bir örneği olduğu ve ROMların, hücrel senesens ve mitokondriyle tetiklenen apoptozda (yaşla birlikte artmaktadır) sinyal molekülleri olarak rol aldıklarının belirlenmiş olması, iki kategoride de ROMların önemini açıkça ortaya koymaktadır.^{22-24,35}

HÜCRESEL YAŞLANMA, SENESENS APOPTOZ VE ÖLÜM

Son yıllarda hücre senesensi ve ölümüyle ilişkili yolların kritik ve benzersiz bir hücre kaybı nedeniyle organizmal yaşlanmaya eşlik eden önemli faktörler olduğu vurgulanmaktadır. Hücrel senesens ilk kez kültür hücrelerinde sınırlı bir bölünme sayısından sonra proliferasyonun durması şeklinde gözlemlenmiştir. Hücrel senesensin bu konsepti “replikatif senesens” olarak adlandırılmış ve sonrasında akut stres altındaki primer hücrelerde de görüldüğü için “prematür senesens” olarak da anılmıştır. Hücrel senesens, devamlı olarak bö-

lünen hücrelerde, strese yanıt olarak, malign transformasyonların oluşumunu engellemek için hücre siklusunun G1 fazında durması şeklinde ortaya çıkmaktadır. Senesent hücreler yassılaştırmış, genişlemiş bir morfoloji edinirler ve senesensin eşlik ettiği-beta galoktazidaz, senesensin eşlik ettiği-odaklar ve lipofusinin granüllerinde yığılma gibi spesifik moleküler belirteçler ortaya çıkarırlar.^{36,37}

Telomer kısalması, DNA hasarı, oksidatif stres en iyi tanımlanmış senesens uyarıcılarıdır. Hücre siklusunu regülasyonunda rol oynayan iki tümör supresör protein, p53 ve Rb protein, hücrel senesensin moleküler mekanizmalarında anahtar rol oynar; bu proteinler, hücre senesent durumundayken aktive olurlar, bunların inaktivasyonu senesensi önler ve senesent hücrelerin proliferasyonu yeniden başlatmalarına izin verir. p53, p21’i aktive ederek ve bu, hücre siklusunu progresyonunu kontrol eden sikline-bağımlı bir seri kinazın inhibisyonuna yol açar. pRB ise, hücre siklusunu progresyonunda G1 faz/S faz geçişi için gerekli bir transkripsiyon faktörü olan E2F’i inhibe eder. G1 fazda geçişin durması, bilinmeyen mekanizmalar ile hücre siklusunun durması (hücrel senesens), ya da programlanmış hücre ölümüyle (apoptoz, otofaji) sonuçlanır.^{37,38}

Telomer kısalması, ki bu p53 yolu üzerinden etkilidir, hücrel senesensin en iyi bilinen, en iyi dokümanede edilmiş tetikleyicilerinden biridir. Bir başka önemli senesens tetikleyicisi ise oksidatif strestir. Kültür hücreleri (örn. Fibroblastlar) hidrojen peroksit maruz bırakıldıklarında prematür senesens başlar. Öte yandan senesens eğer ortamda yüksek oksijen konsantrasyonu varsa rutin hücre büyümesi esnasında da görülür; buna karşın fizyolojik düzeyin altındaki oksijen konsantrasyonlarında gelişirken hücrelerin proliferasyon ömrü daha uzun olur. Gerçek olan şu ki, oksidatif stres senesens sinyal yollarının pek çok basamağında olaya katılır; p53 aktivasyonunda fonksiyon sahibidir. Örneğin ROM, DNA hasarına neden olur ve aynı zamanda telomer kısalmasını kolaylaştırır. SOD1’in inhibisyonu ise prematür senesensi indükler.^{26,37-38}

Telomer kaybı hipotezi, ökaryotik organizmaların kromozomlarının uçlarında bulunan özelleşmiş DNA tekrar dizileri olan telomerlerin, her bölünme sonunda belli miktarlarda azalarak yaşlanmaya neden olduğu fikri üzerine kurulmuştur. Yüksek seviyelerdeki oksidatif stresin telomer boylarını kısalttığı ve senesensi tetiklediği gösterilmiştir. Ribonükleoprotein olan telomeraz, telomer kısalmasını önler ve insan hücrelerini ölümsüzleştirir. Germ-line hücrelerinde telomeraz

aktivitesi sürekli olarak vardır. Bu yüzden germ-line hücreleri mutasyona uğrayabilir fakat yaşlanmazlar. Çok hücreli hayvanların evriminde nongermline (somatik) hücrelerin programlı yaşlanması selektif bir avantaja sahiptir. Hücresel ölüm ve düzenli büyüme kurallara uygun olarak gerçekleşir ve kanser olma riski azalır. İnsanda telomeraz aktivitesine, ilk kez servikal kanser hücre dizisi olan HeLa'da rastlanmıştır. Öte yandan, telomerazın, telomere bağımlı olmayan sağkaltım fonksiyonu olduğu da gösterilmiştir. Telomerazın katalitik alt ünitesi TERT, insan fibroblastlarını oksidatif strese karşı korumaktadır. TERT, stres altında doza ve zamana bağlı olarak nükleustan geri dönüşümlü olarak dışarıya atılır. Ekstranükleer telomeraz mitokondride kolokalize olmuştur. TERTin aşırı ekspresyonu olduğu hücrelerde, mtDNA korunmaktadır, mitokondrial membran potansiyeli artmaktadır, mitokondriyal superoksit ve hücre peroksit düzeyleri azalmaktadır. Bu durumda TERTin ılımlı stres altında mitokondri fonksiyonlarını koruyucu etkinliğinden söz etmek olasıdır.^{36,38,39}

Hücresel yaşlanma, hücreyi senesens ve ölüme götüren hasarların yığılması ile karakterizedir.^{26,30} Gerçekten de oksidatif stres hücrede çok sayıda fonksiyonu etkiler. Örneğin, lipid peroksidasyon oluşunca membran permeabilitesi değişir; nükleer ve mtDNA'daki oksidatif hasarlar kontrol edilemeyen düzeyde proliferasyona ya da kolaylaşmış hücre ölümüne neden olur; oksidatif stres aracılı protein agregasyonu, yaşlanmayla ilintili nörodejeneratif hastalıklarda saptanan nöronal ölümlerin başlıca sebebidir.^{14,26,30,35} Transkripsiyonel faktörlerde oluşan oksidatif modifikasyonlar sinyal yollarında aktivasyon ya da inaktivasyona yol açarak gen ekspresyon profiline değişiklikler oluşturacak ve bütün bunlar hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını, senesensi ve ölümünü etkileyecektir.³²⁻³⁴ Öte yandan, oksidatif hasara uğramış çok sayıda makromolekül hücre-sinyal yollarında düzenleyici moleküller olarak da rol oynarlar. Şöyleki: lipid peroksidasyon ürünlerinin bazıları stress-response sinyal iletimi yollarının aktivasyonunda önemlidir, ayrıca oksidasyonla hasarlanmış DNA, p53 aktivasyonu aracılığıyla, hücrede apoptozu ve senesens kaskadını tetikler.^{36,38}

Hücresel senesens, replikatif senesens ya da prematür senesens farklı stresörler tarafından indüklenmeler de alta yatan ortak etyoloji DNA hasarıdır. Bu nedenle biyolojik sistemlerde ROM oluşumunu arttıracak herhangi bir karışıklık eninde sonunda senesensi indükleyecektir. Gene çok yaygın kabul edilen görüşe göre DNA hasarı telomere bağımlı ya da bağımsız olup

olmadığına bakılmaksızın hücresel senesens süresince çeşitli stresler için çok ciddi bir mediyatördür ve kesin olan şudur ki DNA hasarı yaşla birlikte yığılarak birikir. Gene bu noktada, yaşın eşlik ettiği DNA hasarı, gene yaşın eşlik ettiği ROM üretimindeki artış la birlikte DNA tamir mekanizmalarındaki kapasitenin azalmasına atfedilmiştir. Hücresel düzeyde DNA hasarı, hücresel senesens ya da apoptozla eşlik etmektedir ki bu doku homeostazını bozmaktadır (dokunun kendini tamir yeteneğinde azalma, doku yapısının değişmesi). Yaşlanmanın fenotipik yanı eninde sonunda organizmal düzeyde ortaya çıkar. Bu noktada, DNA hasarı ve yaşlanma arasındaki korelasyon güçlüdür, ve korunmasından ödün verilmiş DNA'nın ya da prematür yaşlanmada hızlandırılmış mtDNA mutasyonlarının sonuç oluşturan bir rolü bazı yönleriyle tam doyurucu değildir. DNA tamir kapasitesinin artırılmasına ve DNA polimerazın düzeltilmesine yönelik çalışmalar hayvan modelleriyle artırılmalıdır.^{22,25,37,38}

Programlanmış hücre ölümü olarak bilinen apoptoz, bir organizmanın gelişiminin bütün evrelerinde önemli rol oynar. Yaşlanmada apoptozun rolüne ilişkin çelişkiler olsa da, yaşla ilişkili olarak apoptozun arttığı insanın immün sistemi de dahil pek çok fizyolojik sistemde gösterilmiştir. Apoptoz, embriyonik gelişme ve organizmal yaşlanmada önemli rol oynar. Apoptoz, hücre yapısında hızlıca bozulmaya neden olan proteazlar ve hidrolazlar tarafından kontrol edilir. İnflamatuvar yanıtın olduğu ve hücre membran bütünlüğünün bozulduğu nekrotik hücre ölümünden farklı olarak, apoptoz intakt hücre membranı sınırları dahilinde olur ve komşu hücrelere sızamaz. Hücresel senesens için geçerli olduğu gibi, apoptoz da hücresel strese karşı verilen ekstrem bir yanıtıdır ve çok önemli bir tümör supresör mekanizmadır. Stres altındaki hücrenin senesens yoksa apoptozu mu yönleneceğini neyin belirlediği çok açık olmasa da, hücrelerin büyük bir çoğunluğu her iki süreçte de kolaylıkla girebilir. Hücre tipi bu konuda önemli bir belirleyicidir. Hasarlanmış epitel hücreleri ve fibroblastlar senesense uğramaya niyet ederler, hasarlanmış lenfositler ise apoptozu yönelirler. Apoptoz ve hücre sel senesens arasında çapraz konuşma-haberleşme söz konusudur.^{36,38-40}

Apoptotik hücre ölümü, intrinsik ve ekstrinsik olmak üzere (ya da kaspazlara bağımlı ve bağımlı olmayan) iki yolak üzerinden yürütülür. İntrinsik yolak, hücre içi proteinlerin translyasyon sonrası modifikasyonları, konformasyonel değişiklikler ve hücre içi organel translokasyonlarının yanıtlarıyla indüklenir. Bu yanıt

lar mitokondriyal membran potansiyalinde bir değişiklik oluşturur ve mitokondriden sitoplazmaya sitokrom c, apoptozla indüklenen faktör gibi apoptojenik faktörlerin salıverilmesine neden olur. Sonrasında kaspazları da kapsayan sinyaller kaskadı apoptotik yanıtın ortaya çıkması için uyarılır. Ekstrinsik yolda ise ligandların hücre membranındaki reseptörlerine bağlanmaları gerekir. ROM'ların modifiye ettiği proteinler ve ROM'ların kendisi hem intrinsik hem de ekstrinsik apoptotik yollara iştirak ederler. Radyasyon, proinflatuvar sitokinlerle tedavi, sıcak sitresi, büyüme faktörünün kaldırılması gibi ROM oluşturan ekzojen stresörlerin apoptozu stimüle ettikleri bilinmektedir. Ekstrinsik apoptotik sinyal yollunda oksidatif stresin olaya karıştığını gösteren bir örnek, MAPK kaskadının oksidatif stres altında aktive olmasıdır. Mitojenle aktive olan protein kinaz ailesinin yeni bir üyesi olan "apoptoz sinyalini düzenleyici kinaz 1 (ASK1)"in MAPK yolağında kritik redoks sensör olarak iş gördüğü saptanmıştır. Tiyoredoksin ASK1 üzerinde negatif regülatör olarak çalışır, yani apoptozu baskılar. Ekstrinsik apoptotik yolda, oksidatif strese yanıt olarak büyüme faktörü reseptör stimülasyonu ile sinyal yolağının azalması bir başka örnektir. Öte yandan intrinsik yolda, mitokondriyal permeabilite geçiş por kompleksindeki proteinler ise ROMların doğrudan hedefidirler. İlave olarak, lizozom ve endoplazmik retikulum gibi organellerin oksidatif hasara uğraması, bu organeller ve mitokondri arasında karşılıklı sinyal iletimine ve intrinsik yolla apoptozun indüksiyonuna neden olur. Daha yeni çalışmalarda, p66Shc proteininin (Shc protein ailesinden üçüncü kuşak bir redoks protein), mitokondriyal permeabilite geçiş porları üzerinde etki ederek oksidatif stres aracılı apoptozda rol oynadığı gösterilmiştir.^{14,24,38,40}

Otofaji, hücrenin kendi komponentlerini toptan degradasyon için lizozomlara bıraktığı bir süreçtir. Bu süreç, hasarlanmış organellerin, hücre içi patojenlerin ve sitoplazmadaki gereksiz, uzun yaşamış, anormal ya da çökmüş proteinlerin eliminasyonu için başlıca tuover (devir) mekanizmasıdır. Kısa ömürlü proteinler ise tercihen proteozom yolağından elimine edilirler. Bir çok koşulda, otofaji, hücreleri stres koşullarına adapte ederek, hücre canlılığını teşvik eder. Bu durumda paradoks gibi görünse de otofaji hücre ölümünün non-apoptotik bir programı gibi değerlendirilebilir. Otofaji ve apoptoz arasındaki ilişki kompleks olmakla birlikte, apoptozun inhibe edildiği bazı özel koşullarda hücre ölümü için iktendir yani ölüm prosesini başarmak için bir "backup" mekanizma olarak çalışır. Bunun karşıtı olarak, besinsel açlık durumunda, otofajinin adaptif fonksiyonu kaybo-

lur, apoptoz aracılığı ile ölüm hızlanır. Senesent ve post-mitotik hücrelerde, otofaji strese adaptör bir mekanizma olarak işler. Açlık, en iyi tanımlanmış otofaji indükleyicisidir. Kalori kısıtlaması halinde otofajinin indüklenmesi yaşla ilişkili hastalıkların gelişmesinden sakınmak için geliştirilmiş bir strateji olarak bildirilmektedir.^{38,41}

ORGANİZMAL YAŞLANMADA GELİNER NOKTA

Hüresel senesens strese karşı verilen ve bir organizmanın ömrünün uzamasına katkıda bulunan adaptif bir yanıt olarak bilirse de, bu fenomen organizmanın sağkalımında, yaşamını sürdürmesinde negatif bir öneme sahip olabilir. Yaşla birlikte proliferatif dokularda senesent hücreler yığılır ve bunlar çeşitli degradatif proteazlar, büyüme faktörleri, inflamatuvar sitokinler salıverirler; hepsi senesense uğramamış komşu hücrelerin fonksiyonlarını tehlikeye atar. Senesent hücrelerde şiddetli-etkili bir birikim varsa, projenitör kök hücrelerde azalmanın bir sonucu olarak, yenilenebilir dokunun proliferatif kapasitesi azalır. Bütün bu etkiler toleranslı bir mikro çevre yaratır ve bu çevre tümörlerde preneoplastik hücrelerin gelişmesine izin verir.³⁸

Aging yani yaşlanma, moleküler, hüresel, doku, organ ve sistemik düzeylerde, endojen faktörler ve ekzojen koşulların her ikisiyle etkilenen çok boyutlu bir süreçtir. Önce moleküler boyutta ortaya çıkar ve makromoleküllerde hasarların birikmesi şeklinde belirir ve sinyal iletimi mekanizmalarındaki değişikliklerle süreç ilerler. Bu değişimler, organel disfonksiyonu, inflamasyon, hücre proliferasyonu, yaşama ve ölme gibi hüresel yanıtları etkilemeye başlar Oksidatif stres ve diğer faktörler moleküler düzeydeki değişimlerin ortaya çıkmasını tetiklerken, yaşlanma sürecini kolaylaştırır. Sözü edilen moleküler ve hüresel defektler bir organizmada yaşam boyunca birikir ve redoks dengenin bozulmasına yol açarlar; bu durum çok sayıda fizyolojik fonksiyonun düzenlenmesini (metabolizma, strese tolerans, yaşlanma sürecinin hızlanması) olumsuz etkiler.^{7,24,26,38} Bu noktada, oksidatif stresinin önlenerek redoks dengenin sağlanması, dışarıdan antioksidan takviyesi, antioksidan enzim sistemlerinde manipülasyonlar oluşturarak yapılan hayvan deneylerinin büyük bir çoğunluğu en azından yaşla ilintili hastalıkların önlenmesi, komplikasyonlarının geciktirilmesi ya da tedavisi aşamalarında çok sayıda olumlu bulguya ulaşılmasını sağlamış olmakla birlikte,⁴²⁻⁴⁴ aslında doğrudan insan ömrünün bu manipülasyonlarla uzatılabildiğine ilişkin

yaşımlanmış geniş çapta bir klinik araştırma yoktur. Bu durumda, örneğin maksimum 4 yıl yaşayan fareler ile uygun bir model oluşturmak ve 100 yaşına kadar yaşayabilen bir insana fare modelindeki sonuçları yansıtabilmek oldukça güçtür. Eğer burada anlatıldığı gibi biyolojik yaşlanmada anahtar komponent oksidatif stres olarak görünüyorsa, araştırmacılar ROM oluşumu, ROMlara verilen hücresel yanıt ve antioksidan savunmadaki farklılıkları yaşam süreleri farklı olan memeli türlerinde yeniden gözden geçirmelidirler. Senesensi 40 yıl önce keşveden Hayflick'in, 2007 yılındaki makalesinin başlı-

ğı 'Biological ageing is no longer an unsolved problem'- şeklinde olmakla birlikte bu konudaki çalışmalar hızla devam etmektedir.^{3,45,46}

Henüz sistemik etkili -antiaging- endikasyonu için onay almış bir ilaç olmasa da, öte yandan geleceğe bakıldığında, gen tedavisi, kök hücreler, fonksiyonel gıdalar, nutrisötikler, kozmesötikler, farmasötikler ve yaşam tarzı alışkanlıklarında (ılımlı stresin oluşturduğu hormetik etkiler gibi) yapılacak ayarlamaların, antiaging konusundaki gelişme ve pratiklerin önemli stratejileri arasında yer alacakları gözükülmektedir.⁴⁶

KAYNAKLAR

- Hayflick L. Living forever and dying in the attempt. *Exp Gerontol* 2003;38:1231-41.
- Hayflick L. "Anti-aging" is an oxymoron. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:B573.
- Hayflick L. Biological aging is no longer an unsolved problem. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1100:1-13.
- Hayflick L. Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both. *PLoS Genet* 2007;3:e220.
- Austad SN. Theories of aging: an overview. *Aging* 1998;10:146-7.
- Goldsmith TC. *The Evolution of Aging*. 2nd ed. USA: Azinet Press; 2006.
- Goldsmith TC. Aging as an evolved characteristic - Weismann's theory reconsidered. *Med Hypotheses* 2004;62:304-8.
- Goldsmith TC. Aging, evolvability, and the individual benefit requirement; medical implications of aging theory controversies. *J Theor Biol* 2008;252:764-8.
- Medvedev ZA. An attempt at a rational classification of theories of ageing. *Biol Rev* 1990;65:375-98.
- Rubner M. *Das Problem der Lebensdauer und seine Beziehung zu Wachstum und Ernährung* [The problem of longevity and its relation to growth and nutrition]. Munich: Oldenburg; 1908.
- Pearl R. *The rate of living, being an account of some experimental studies on the biology of life duration*. London: University of London Press; 1928.
- Campbell, JA. Effects of oxygen pressure as influenced by external temperature, hormones, and drugs. *J Physiol* 1938;92:29-30.
- Medvedev ZA. An attempt at a rational classification of theories of ageing. *Biol Rev Camb Philos Soc* 1990;65:375-98.
- Kregel KC, Zhang HJ. An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R18-36.
- Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956;11:298-300.
- Harman D. The free radical theory of aging. *Antioxid Redox Signal* 2003;5:557-61.
- Gilbert DL. Fifty years of radical ideas. *Ann N Y Acad Sci* 2000;899:1-14.
- Commoner B, Townsend J, Pake GE. Free radicals in biological materials. *Nature* 1954;174:689-91.
- McCord, JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *J Biol Chem* 1969;244:6049-55.
- Chance B, Sies H, Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev* 1979;59:527-605.
- Harman D. The biologic clock: the mitochondria? *J Am Geriatr Soc* 1972;20:145-7.
- Rattan SI. Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals. *Free Radic Res* 2006;40:1230-8.
- Muller FL, Lustgarten MS, Jang Y, Richardson A, Van Remmen H. Trends in oxidative aging theories. *Free Radic Biol Med* 2007;43:477-503.
- Van Remmen, H, Richardson A. Oxidative damage to mitochondria and aging. *Exp Gerontol* 2001;36:957-68.
- Pang CY, Ma YS, Wei YU. MtDNA mutations, functional decline and turnover of mitochondria in aging. *Front Biosci* 2008;13:3661-75.
- Gilca M, Stoian I, Atanasiu V, Virgolic B. The oxidative hypothesis of senescence. *J Postgrad Med* 2007;53:207-13.
- Vasto S, Candore G, Balistreri CR, Caruso M, Colonna-Romano G, Grimaldi MP, et al. Inflammatory networks in ageing, age-related diseases and longevity. *Mech Ageing Dev* 2007;128:83-91.
- Karasu C. Time course of changes in endothelium-dependent and -independent relaxation of chronically diabetic aorta: role of reactive oxygen species. *Eur J Pharmacol* 2000;392:163-73.
- Demiryürek AT, Karasu C, Stefek M, Stolic S. Effect of stobadine on leukocyte free radical generation in streptozotocin-diabetic rats: comparison with vitamin E. *Pharmacology* 2004;70:1-4.
- Barouki R. Ageing free radicals and cellular stress]. *Med Sci* 2006;22:266-72.
- Fraga CG, Shigenaga MK, Park JW, Degan P, Ames BN. Oxidative damage to DNA during aging: 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in rat organ DNA and urine. *Proc Natl Acad Sci* 1990;87:4533-7.
- Salminen A, Kauppinen A, Suuronen T, Kaamiranta K. SIRT1 longevity factor suppresses NF-kappaB -driven immune responses: regulation of aging via NF-kappaB acetylation? *Bioessays* 2008;30:939-42.
- Partridge L, Brüning JC. Forkhead transcription factors and ageing. *Oncogene* 2008;27:2351-63.
- Tell G, Damante G, Caldwell D, Kelley MR. The intracellular localization of APE1/Ref-1: more than a passive phenomenon? *Antioxid Redox Signal* 2005;7:367-84.
- Hipkiss AR. Errors, mitochondrial dysfunction and ageing. *Biogerontology* 2003;4:397-400.
- Chen J, Patschan S, Goligorsky MS. Stress-induced premature senescence of endothelial cells. *J Nephrol* 2008;21:337-44.
- Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:729-40.

38. Vicencio JM, Galluzzi L, Tajeddine N, Ortiz C, Criollo A, Tasdemir E, et al. Senescence, apoptosis or autophagy? When a damaged cell must decide its path--a mini-review. *Gerontology* 2008;54:92-9.
39. Massard C, Zermati Y, Pauleau AL, Laroquette N, Métivier D, Sabatier L, et al. hTERT: a novel endogenous inhibitor of the mitochondrial cell death pathway. *Oncogene* 2006;25:4505-14.
40. Stepień A, Izdebska M, Grzanka A. [The types of cell death] *Postepy Hig Med Dosw* 2007;61:420-8.
41. Galluzzi L, Morselli E, Vicencio JM, Kepp O, Joza N, Tajeddine N, et al. Life, death and burial: multifaceted impact of autophagy. *Biochem Soc Trans* 2008;36(Pt 5):786-90.
42. Koçak G, Karasu C. Elimination of $^*O_2/H_2O_2$ by alpha-lipoic acid mediates the recovery of basal EDRF/NO availability and the reversal of superoxide dismutase-induced relaxation in diabetic rat aorta. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:69-74.
43. Merry BJ, Kirk AJ, Goyns MH. Dietary lipoic acid supplementation can mimic or block the effect of dietary restriction on life span. *Mech Ageing Dev* 2008;129:341-8.
44. Orallo F. Trans-resveratrol: a magical elixir of eternal youth? *Curr Med Chem* 2008;15:1887-98.
45. Chen JH, Hales CN, Ozanne SE. DNA damage, cellular senescence and organismal ageing: causal or correlative? *Nucleic Acids Res* 2007;35:7417-28.
46. Jeyapalan JC, Sedivy JM. Cellular senescence and organismal aging. *Mech Ageing Dev* 2008;129:467-74.