



Derleme

## Yaşlanmanın Biyolojisi

Emrah İpek, Recai Tunca

Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

### Ö Z E T

**Öz bilgi/Amaç:** Dünya Sağlık Örgütü yaşlılığı çevresel faktörlere uyum sağlayabilme yeteneğinin azalması olarak tanımlamaktadır. Yaşlılık bir hastalık olmayıp, tıpkı çocukluk ve erişkinlik dönemleri gibi kendine özgü psikolojik, fizyolojik ve biyolojik değişiklikleri içeren yaşamın bir dönemidir. Yaşlanma sürecini açıklamaya yönelik çok sayıda yaşlanma teorileri ileri sürülmüştür. İleri sürülen bu teorilerde, yaşlanma süreci genellikle tek bir mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Buna karşın yaşlanmanın tek bir mekanizma ile açıklanamayacak kadar karışık olduğunu ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu derlemenin amacı yaşlanmanın biyolojisi hakkında bilgi vermektir.

**Sonuç:** Yaşlanma teorileri genel olarak stokastik (rastlantısal) ve kalıtsal olmak üzere ikiye ayrılır. Stokastik teoriye göre yaşlılık, biyomoleküllerde rastlantısal olarak oluşan hataların birikmesine sonucu meydana gelir. Dış ve iç faktörlere bağlı olarak hücrenin genetik materyalinde meydana gelen mutasyonların zamanla birikmesi ve biyomoleküllerin glikasyonu sonucu oluşan ileri glikasyon ürünlerinin yaşlanmaya neden olduğu ileri sürülmektedir. Kalıtsal modele göre ise yaşlanmanın programlanmış bir süreç olduğu kabul edilmektedir. Çoğalabilen hücrelerin belli sayıda bölündükten sonra bölünme yeteneklerini kaybetmesi olarak tanımlanan replikatif yaşlılığın temel nedeni telomer kısalmasıdır. Telomer uzunluğu kritik limit adı verilen alt limite kadar kısalan hücrelerde, hücre döngüsü geri dönüşümsüz olarak durdurulur. Telomer uçlarının kısalması sonucu çoğalma yeteneğini kaybeden hücrelerde yukarıda sözü edilen dış ve iç faktörlerin etkisiyle meydana gelen değişikliklerin birikmesi nedeniyle hücreler zamanla fonksiyonlarını yerine getiremez duruma gelirler, diğer bir deyişle yaşlanırlar. Sonuç olarak, yaşlanma sürecini tek bir mekanizma ile açıklamaya çalışan çok sayıda teori ileri sürülmesine rağmen yaşlanmanın tek bir mekanizma ile açıklanamayacak kadar karmaşık olduğu, birçok mekanizmanın yaşlanma sürecinde etkili olduğu görülmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Glikasyon, serbest oksijen radikalleri, telomer, yaşlanma

## The Biology of Aging

### ABSTRACT

#### Background/Aim:

The World Health Organization defines ageing as 'a reduction in the ability to adapt to environmental factors'. Just like childhood and adulthood, ageing is a life stage which has its own psychological, physiological and biological characteristics. The lifespan not only vary greatly across organism but among tissue types, even across different cell types within a tissue. Many theories have been proposed to explain the mechanism of ageing but neither of them appears to be fully satisfactory. The aim of this review is to give information about most commonly accepted theories of aging.

**Conclusion:** Modern biological theories of aging fall into two main categories: programmed and stochastic or damage theories. The damage theories emphasize the cumulative effects of random events (internal or external) that induce damage at various levels as the cause of aging. The programmed theories imply that aging follows a biological timetable, perhaps a continuation of the one that regulates childhood growth and development. The main cause of a permanent cell cycle arrest after a certain number of cellular division, also known as replicative senescence, is telomere shortening. As mentioned above environmental assaults damage cells and tissues resulting in ageing. As a result, although many theory are proposed by theorists to explain the process of ageing, they are mutually exclusive, no one theory is sufficiently able to explain the process of ageing.

**Keywords:** Ageing, free oxygen radicals, glycation, telomere

## Giriş

Yaşlanma; doku ve organların fonksiyonlarında azalma ve hastalıklara karşı duyarlılığın artması şeklinde tanımlanır (Lombard ve ark, 2005; de Magalhães ve Faragher, 2008). Yaşlanma sürecini diğer bir deyişle neden yaşlandığımızı açıklamaya yönelik çok sayıda yaşlanma modeli ileri sürülmüştür (de Magalhães ve Faragher, 2008). İleri sürülen yaşlanma modellerinde yaşlanma süreci genellikle tek bir mekanizma ile açıklanamayacak kadar karmaşık olduğu aşikardır. Bu derlemede şimdiye kadar ileri sürülen yaşlanma modelleri ve yaşlanmanın altında yatan mekanizmalar hakkında bilgi verilecektir.

Hücreler çoğalma kapasitesine göre labil hücreler, stabil hücreler ve permanent hücreler olmak üzere 3 gruba ayrılır. Sürekli bölünen labil hücrelerin çoğalma kapasiteleri oldukça yüksektir. Bu hücreler organizmanın yaşamı boyunca bölünme yeteneklerini korurlar. Hematopoetik sistem hücreleri, deri ve sindirim sistemini örten epitel hücreleri bu grupta yer alır. Stabil hücreler, büyüme faktörleri gibi hücre dışı sinyallerle uyarıldıklarında bölünebilen hücrelerdir. Karaciğer, böbrek ve pankreasın langerhans adacık hücreleri bu grupta yer alır. Yara iyileşmesinde görevli hücreler de (endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücreleri) stabil hücreler olarak sınıflandırılır. Permanent diğer bir deyişle bölünmeyen hücreler doğumdan kısa bir süre sonra bölünme yeteneklerini kaybederler. Santral sinir sistemi hücrelerinin birçoğu ve kardiyak miyositler bu grupta yer alırlar. Her ne kadar çizgili kas hücreleri de bölünmeyen hücreler grubunda yer alsada çizgili kas dokusunda hasar şekillendiğinde ölen hücrelerin fagositik hücreler aracılığıyla ortamdaki uzaklaştırılmasını takiben şayet sarkolemma sağlam ve uydu hücreleri sağlıklı ise uydu hücreleri çoğalarak kas hücrelerine dönüşebilir (Troen 2003; Lüleyap, 2008).

Hücre döngüsü, interfaz ve mitoz olmak üzere iki ana evreden oluşur. İnterfaz evresi;  $G_1$  (sentez öncesi), S (DNA sentezi) ve  $G_2$  (bölünme öncesi) olmak üzere 3'e ayrılır.  $G_1$  evresindeki hücreler metabolik olarak oldukça aktiftir; bu aşamada DNA sentezinde görevli proteinlerin sentezi gerçekleşir. S evresi hücrenin genetik materyalinin eşlenerek iki katına çıktığı evredir. Bu evreyi takip eden  $G_2$  evresinde mitozda görevli proteinlerin sentezi gerçekleşir (Lüleyap, 2008). Hücre döngüsünün bir evresinde gerçekleşmesi gereken tüm olaylar tamamlanmadan hücrenin diğer evreye geçişine izin verilmez. Hücre döngüsünün evreleri arasındaki bu koordinasyon, kontrol noktaları ile sağlanır. Herhangi bir sebeple hücre döngüsünün evreleri arasındaki koordinasyon bozulduğunda, genetik materyal kardeş hücrelere eşit olarak dağıtılamaz. Bu bakımdan kontrol noktaları genetik materyalin gelecek nesillere sağlıklı bir şekilde aktarılmasında hayati öneme sahiptir (Danial ve Korsmeyer, 2004).

Büyüme faktörleri (epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü vb.) adı verilen moleküller, kontrol noktalarında görevli proteinler üzerinden hücre döngüsünün koordinasyonunda görev alır (Hajimiri ve ark, 2015). Örneğin deride yara şekillendiğinde, lezyonlu bölgeye çıkan trombositlerinden salınan büyüme faktörleri, yara iyileşmesinde görevli  $G_0$  evresindeki stabil hücrelere bağlanarak bu hücrelerin bölünmesini uyarır (Raja ve ark, 2007). Büyüme faktörleri ile uyarılmış hücrelerde siklinlerin, siklin bağımlı kinaz (CDK)'lara bağlanması sonucu CDK/siklin kompleksi oluşur. CDK/siklin kompleksi retinoblastoma (Rb) proteinini fosforiller. Fosforillenmiş Rb proteininden E2F transkripsiyon faktörü ayrılır. E2F DNA sentezinde görevli enzimleri şifreleyen genlerin ifadesinin kontrolünde görevlidir. Serbestleşen E2F söz konusu genleri aktifleştirdiğinde, DNA replikasyonunda görevli

enzimler sentezlenir (Sengupta ve Henry, 2015).

$G_1$  evresindeki hücrede çeşitli uyarılara bağlı olarak DNA hasarı meydana geldiğinde, hasarlanmış DNA molekülleri sensör proteinler tarafından algılanarak hücre döngüsü  $G_1/S$  kontrol noktasında durdurulur. Bu sayede hasarlı DNA'nın çoğaltılması ve kardeş hücrelere aktarılması önlenmiş olur. Hücre döngüsünün durdurulmasını takiben DNA tamirinde görevli genler aktifleştirilir. DNA hasarı tamir mekanizmaları ile düzeltilebildiği takdirde hücre döngüsünün  $G_1$  evresinden S evresine geçişine izin verilir. DNA hasarı çok şiddetli olduğunda ve bu hasar DNA tamir mekanizmaları ile düzeltilemediğinde hücrede apoptozis uyarılarak hücre intihara sürüklenir (Roos ve Kaina, 2006).

p53 proteini; hücre döngüsü, DNA tamiri ve apoptozis gibi olayların düzenlenmesinde görevlidir. DNA hasarı şekillendiğinde p53 proteininin ekspresyonu artar. p53 proteini de p21 proteinini aktifleştirir. Aktifleşen p21 proteini, hücre döngüsünün ilerlemesinde görevli CDK/siklin kompleksinden siklinleri ayırır. Görevini yerine getirmek için siklinlere ihtiyaç duyan CDK fonksiyonunu yerine getiremez, yani Rb proteini fosforillenmez. Sonuç olarak E2F transkripsiyon faktörü Rb proteinine bağlı olarak kalır (Sengupta ve Henry, 2015; Lieberman ve ark, 2017). DNA sentezinden görevli proteinler sentezlenemediğinden DNA replikasyonu da gerçekleşemez. p53 proteininde mutasyon şekillendiğinde p53 proteini görevini yerine getiremez. Bu gibi hücre döngüsünü kontrol eden proteinlerde fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlar meydana geldiğinde, hücrelerde spontan olarak meydana gelen mutasyonlar dahi kardeş hücrelere aktarılır. Zamanla biriken mutasyonlar nedeniyle hücreler görevlerini yerine getiremez hale gelirler (Chen ve ark, 2007).

## 1. Telomerlerin Yaşlanmadaki Rolü

Hücrelerin ortalama 50 kez bölündükten sonra bölünme yeteneklerini kaybetmesine replikatif yaşlılık adı verilir. Replikatif yaşlılığın temel nedeni telomer kısalmasıdır. Kromozom uçlarında bulunan tekrar eden nükleotid dizilerinden oluşan heterokromatik bölgelere telomer adı verilir. Telomerlerin guaninden zengin 3' ucu kendi üzerine katlanarak T-loop yapısını oluşturur. T-loop yapısı kromozom uçlarının zincir kırıkları olarak algılanmasını önler (Hemann ve ark, 2001). Somatik hücrelerde DNA eşlenmesi sırasında karşı zincir tam olarak kopyalanamaz. Buna bağlı olarak telomerler her bölünmede 50 ila 200 nükleotid uzunluğunda kısılır. 'Kritik limit' adı verilen belirli bir alt limite kadar kısalan telomerlerde T-loop yapısı değişikliğe uğrar. Yapısı değişen telomerik uçlar DNA kırıkları olarak algılanır. DNA tamirinde görevli moleküllerin (53BP1, H<sub>2</sub>Ax, BRCA1 gibi) telomerik uçlarda birikmesi yapısı değişen telomerik uçların DNA kırıkları olarak algılandığı görüşünü desteklemektedir (Jiang ve ark, 2007). Telomer uzunluğu alt limite kadar kısalan hücrelerde hücre döngüsünün kontrolünde görevli p53 proteininin ekspresyonu artar. Buna bağlı olarak hücre döngüsü kontrol noktalarında durdurulur.

Telomeraz enzimi telomer uzunluğunun korunmasında görevlidir. Her hücre bölünmesinde bir miktar kısalan telomerik uçlar telomeraz enziminin katalize ettiği bir reaksiyon ile yeniden sentezlenir. Buna bağlı olarak telomer kısalması önlenmiş olur. Telomeraz enzimi, telomeraz reverz transkriptaz (TERT) ve telomeraz kalıp RNA olmak üzere 2 alt üniteden oluşur. Hücreler TERT ekspresyonu bakımından karşılaştırıldığında; eşey hücrelerinde TERT ekspresyonunun diğer hücrelere kıyasla çok fazla olduğu belirlenmiştir. TERT ekspresyonu fetal dönemden itibaren azalmaya başlar. Yaşlanmış hücrelerde TERT ekspresyonunun oldukça az olduğu ya da hiç olmadığı ortaya konulmuştur. Tümör hücrelerinde ise TERT ekspresyonunun

çok fazla olduğu bilinmektedir. Bilindiği üzere tümör hücreleri sınırsız bölünme kapasitesine sahip hücrelerdir. Bu bakımdan bu hücrelerde TERT ekspresyonunun fazla olması anlaşılabilir bir durumdur. Aksi takdirde tümör hücrelerinin belli sayıda bölündükten sonra bölünme yeteneklerini kaybetmesi beklenirdi. Tümör hücrelerinde TERT ekspresyonunun fazla olmasının nedenlerinden bir diğeri de onkogenezi sırasında TERT ekspresyonu fazla olan tümör hücrelerinin pozitif seleksiyonu olabilir (Newbold, 2002).

Araştırmalar diskeratozis konjenita, kemik iliği yetmezlik sendromu ve nedeni bilinmeyen fibrozis gibi durumların TERT mutasyonu ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu hastalıklarda telomerler normalden daha kısa sürede kısalarak kritik limite ulaşır. Günümüzde dışarıdan müdahalelerle kısalan telomer uçlarını yeniden uzatmak mümkündür. Bu amaçla; kısa telomere sahip hücrelere TERT enzimini şifreleyen gen bölgesi transfekte edilir. TERT enziminin aktivitesi sayesinde telomer uçları yeniden sentezlenir, bu sayede normalden daha kısa sürede kısalmış telomerik uçlar normal uzunluğuna getirilebilir (Heidenreich ve ark, 2014).

## 2. Serbest Radikallerin Yaşlanmadaki Rolü

Serbest radikallerin yaşlanmadaki rolü ile ilgili ilk iddaa 1956 yılında Denham Harman tarafından ortaya atılmıştır. Harman oksijenli solunum sırasında oluşan serbest radikallerin oldukça reaktif bileşikler olduğunu, bu özellikleri sayesinde hücrenin önemli yapı ve bileşenleri ile reaksiyona girdiğini, reaksiyonlar sonucu hücrede meydana gelen değişikliklerin hücrelerin yaşlanmasına neden olduğunu ileri sürmüştür. Bu teori günümüzde mitokondri ilişkili oksidatif stres teorisi olarak bilinmektedir (Linnane ve ark, 1992; Harman, 2006).

Serbest radikaller dış orbitasında paylaşılmamış bir ya da daha fazla elektron taşıyan atom, atom grubu veya moleküller olarak tanımlanır.  $Fe^{+3}$ ,  $Cu^{+2}$ ,  $Mn^{+2}$  ve  $Mo^{+5}$  gibi geçiş metalleri yapılarında paylaşılmamış elektron taşımalarına rağmen, serbest radikal olarak kabul edilmezler. Yapılarındaki paylaşılmamış elektronlardan dolayı serbest radikaller son derece reaktif bileşiklerdir. Bu özellikleri sayesinde hücrenin önemli yapı ve bileşenleriyle reaksiyona girebilirler. Reaktif oksijen türleri (ROS) oksidatif fosforilasyon sırasında moleküler oksijenin kısmen indirgenmesiyle oluşur. Bu radikallere örnek olarak; süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot-}$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksil radikali ( $OH^{\cdot}$ ) verilebilir.  $O_2^{\cdot-}$  oldukça kararsızdır, vücutta kendiliğinden ya da süperoksit dismutaz enziminin katalize ettiği bir reaksiyon ile parçalanabilir. Bu reaksiyon sonucunda  $H_2O_2$  ve moleküler oksijen ( $O_2$ ) açığa çıkar.  $H_2O_2$  geçiş metallerinin varlığında Fenton ya da Haber Weiss reaksiyonları ile  $OH^{\cdot}$ 'ne dönüştürülür (Chance ve ark, 1979; Toyokuni, 1999).

Organizmada bir yandan serbest radikaller oluşurken diğer yandan antioksidan enzimlerin katalize ettiği reaksiyonlarla bu radikaller ortadan kaldırılır. Bu sayede serbest radikallerin organizma üzerindeki zararlı etkileri önlenmiş olur. Serbest radikallerin sentezi ve ortadan kaldırılması arasındaki denge sentez yönünde bozulduğunda, diğer bir deyişle sentez hızı yıkım hızını aştığında oksidatif stres adı verilen durum ortaya çıkar. Yaşlanma ile antioksidan enzimlerin ekspresyonu ve aktivitesinin azaldığı bilinmektedir. Bu bakımdan yaşlanma ile birlikte hücrenin normal metabolizması sırasında oluşan eser miktardaki serbest radikaller dahi ortadan kaldırılamaz, sonuç olarak biriken radikaller hücrede oksidatif strese neden olur (Finkel, 2003). Oksidatif stres gibi aşırı miktarda serbest radikal biriktiği durumlarda bu radikaller hücrenin önemli yapı ve bileşenleri (lipid, karbonhidrat, protein ve nükleik asitler) ile reaksiyona girerek bu moleküllerin yapılarında değişikliklere yol açar. Yapısı değişen moleküller fonksiyonlarını yerine getiremez

hale gelir, sonuç olarak hücrede birtakım bozukluklar şekillenir (Hayflick, 2007).

Proteinlerin aminoasit içeriği serbest radikaller tarafından etkilenme derecesini belirler. Yapısında triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin ve sistein gibi kükürt içeren aminoasitler barındıran proteinler bulundurmayanlara göre, serbest radikallerden daha fazla etkilenir. Serbest radikaller proteinler arasında sülfidril bağı aracılığıyla çapraz bağların kurulmasına neden olur. Serbest radikallerin etkisiyle yapıları değişen proteinler, hücrenin yaşamsal faaliyetlerini sürdürebilmesi için çok önemli olan fonksiyonlarını yerine getiremezler (Rattan, 2006).

Serbest radikaller hücrenin genetik materyali ile de reaksiyona girebilir. Serbest radikaller DNA'nın yapısındaki timin bazı ile reaksiyona girdiğinde, DNA'da tek iplik kırıkları şekillenir. Çok sayıdaki zincir kırıkları DNA tamir mekanizmaları ile düzeltilmediğinde hücrede apoptozis uyarılır (Fraga ve ark, 1990). Bunun yanısıra serbest radikallerin etkisiyle yapısı değişen genetik materyal antijenik özellik kazanabilir. Nitekim  $O_2^{\cdot-}$  maruz bırakılan DNA molekülleri deney hayvanlarına enjekte edildiğinde bu moleküllere karşı immün yanıtın geliştiği ortaya konmuştur. Sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda dolaşımda DNA'ya spesifik antikorların belirlenmesi, bu hastalıkların patogenezi serbest radikallerin etkisiyle yapısı değişen DNA moleküllerine karşı gelişen immün yanıtın rolü olabileceğini düşündürmektedir (Jazwinski, 1996). Yaşlanma ile mitokondriyal fonksiyonların azaldığı bilinmektedir. Serbest radikaller nükleer DNA'nın yanısıra mitokondriyal DNA'da da mutasyonlara yol açabilir. Mitokondriyal DNA'da zamanla biriken mutasyonların, yaşlanan hücrelerde ortaya konan mitokondriyal fonksiyonların azalmasından sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (Green ve Kroemer, 2004).

Yapısında çoklu doymamış yağ asitleri ihtiva eden lipidlerin serbestradikaller tarafından oksidasyonuna lipid peroksidasyonu adı verilir. Lipid peroksidasyonu sırasında ara ürün olarak açığa çıkan lipid radikalleri oldukça kararsız bileşiklerdir. Bu bileşikler hücrede önemli yapı ve bileşenlerle reaksiyona girebilir. Serbest radikallerin etkisiyle yapıları değişen moleküllerin fonksiyonlarını yapamaz hale geldiği bilinmektedir. Mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi organelleri saran zarlar, yapısız olarak çoklu doymamış yağ asitlerinden zengindir. Bu nedenle hücrenin diğer organellerine kıyasla lipid peroksidasyonundan daha fazla etkilenirler. Hücre zarının yapısındaki temel lipid olan fosfolipidler okside olduğunda, hücre zarının yapısı bozulur. Serbest radikallerin etkisiyle yapısı değişen hücre zarı fonksiyonlarını yerine getiremez, sonuçta hücre ölüme sürüklenir. Lizozomal membranlar serbest radikallerin etkileri ile hasarlandığında, lizozomal enzimler sitoplazmaya sızar. Sitoplazmaya sızan lizozomal enzimler, hücrenin kendi kendini sindirmesine yol açar (Kregel ve Zhang, 2007).

## 3. İleri Glikasyon Ürünlerinin Yaşlanmadaki Rolü

Hücre zarının yapısına katılan proteinler ile ekstraselüler matris proteinlerinin bazıları sentezlendikten sonra karbonhidratlarla tepkimeye girer. Protein glikolizasyonu adı verilen bu tepkime endoplazmik retikulum ile golgi organelinin zarlarında bulunan enzimler tarafından katalizlenir. Sentezlendikten sonra proteinlerin yapısında meydana gelen değişiklikler (posttranslasyonel modifikasyonlar) söz konusu proteinlerin yapı ve fonksiyonları açısından oldukça önemlidir (Kılınç, 2011).

İndirgeciyi şekerler ile şekerlerin metabolik türevleri bir enzime ihtiyaç duymaksızın (kendiliğinden) proteinlerle tepkimeye girebilir. Şekerler ile proteinler arasında gerçekleşen bu

tepkimeye protein glikasyonu adı verilir. İndirgeyici şekerler proteinlerin yanısıra yapısında amino grubu taşıyan diğer moleküllerle (nükleik asitler, fosfolipidler gibi) de tepkimeye girebilir (Zhang ve ark, 2009; Kılınc, 2011).

Glikasyon tepkimesinin ilk basamağı; glikoz gibi indirgeyici bir şekerin karbonil grubu ile lizin aminoasidinin amino grubu arasındaki kondensasyondur. Bu reaksiyon sırasında ara ürün olarak Schiff bazı açığa çıkar. Schiff bazı oldukça kararsız bir yapıda olduğundan daha kararlı yapıdaki ketoamin veya fruktozamine dönüştürülür. Kararsız yapıdaki Schiff bazının kararlı bileşiklere dönüştürülmesine Amadori düzenlemesi adı verilir (Arı, 2008; Zhang ve ark, 2009; Kılınc, 2011).

Plazma başta olmak üzere vücut sıvılarında en fazla bulunan indirgeyici şeker glikozdur. Bu nedenle glikasyon tepkimelerine katılan başlıca indirgeyici şekerin glikoz olduğu kabul edilir. Buna karşın diğer şekerlerle (glikoz-6-fosfat, riboz, riboz-5-fosfat gibi) karşılaştırıldığında glikozun glikasyon tepkimesine karşı reaktivitesi daha düşüktür. Bunun nedeni normal koşullarda çoğunlukla lineer formda bulunan diğer şekerlerin aksine, glikozun tamamına yakınının (%99) halkasal formda bulunmasıdır. Fosforillenme, şekerlerin glikasyon tepkimelerine karşı reaktivitelerini arttırmaktadır. Diğer bir deyişle, fosforillenmiş şekerlerin reaktiviteleri fosforillenmemişlere göre daha fazladır. Glikoza nazaran miktarları az dahi olsa diğer şeker moleküllerinin de en az glikozun kendisi kadar aktif bir şekilde glikasyon tepkimelerine katıldığı bilinmektedir (Geyamel ve ark, 2007; Kılınc, 2011).

Protein glikasyonu oldukça yavaş ilerleyen bir tepkimedir. Amadori ürünlerinin oluşması ve bu ürünlerin glikasyon son ürünlerine çevrilmesi için günler hatta aylarla ifade edilen sürelerle ihtiyaç vardır. Bu nedenle yarılanma süresi kısa olan proteinlerin glikasyonu eser miktarlardadır. Kollajen gibi yarılanma süresi oldukça uzun olan proteinlerde ise zamanla glikasyon ürünleri birikir. Protein glikasyon ürünlerinin yaşlanmada etkili olduğu düşünülmektedir (Kılınc, 2011).

Bir proteinin glikasyon hızını belirleyen en önemli faktör, ortamdaki glikoz konsantrasyonu ile proteinin yapısındaki glikasyona uğrayabilen amino gruplarıdır. Kan glikoz düzeyi normal kişilerde plazma proteinlerinin glikasyon hızı oldukça yavaştır. Buna karşın glikoz toleransının bozulduğu diğer bir deyişle kan glikoz düzeyinin arttığı durumlarda glikasyon hızı dolayısıyla glikasyon ürünleri artar. Diyabetiklerde sağlıklı bireylere göre glikasyon hızının daha fazla olması bu durumu destekler niteliktedir (Miscagna ve ark, 2007).

Nükleik asitlerin yapısında bulunan bazlar da tıpkı proteinler gibi serbest amino uçları taşırlar. Nükleik asitler yapılarındaki amino grupları aracılığıyla glikasyon tepkimelerine katılabilir. Proteinlerle karşılaştırıldığında nükleik asit glikasyon ürünleri vücutta çok az birikir. Nükleobazların glikasyonu ile oluşan ürünler oldukça kararsızdır. Oluşan nükleik asit glikasyon ürünleri hidroliz tepkimesi ile nükleotitten ayrılır. Nükleotidlerin ayrılması ile açığa çıkan apürinik DNA bölgeleri, DNA tamir mekanizmalarının devreye girmesi ile düzeltilir. Bu nedenle nükleik asit glikasyon ürünleri vücutta birikmezler; diğer bir deyişle oluştuğundan hemen sonra yıkımlanırlar. Bunun yanısıra DNA zincirleri arasındaki hidrojen bağları, DNA molekülünü glikasyon tepkimelerine karşı daha korunaklı kılmaktadır (Udayan ve ark, 2006; Kılınc, 2011).

### 3.1. İleri Glikasyon Ürünleri

Protein glikasyonu sırasında ara ürün olarak oluşan amadori ürünü oldukça kararsızdır. Amadori ürünü enzimatik ve enzimatik olmayan yolla değişime uğrayarak glikasyon ara

ürünleri ve ileri glikasyon ürünlerine çevrilir. Oluşan başlıca glikasyon ara ürünleri furfuraller, redüktonlar, dikarboniller ve hidroksikarbonillerdir. Amadori ürününün oksidasyonu ile açığa çıkan karboniller ve dikarboniller oldukça reaktiftirler. Bu moleküller proteinlerin yapısındaki amino grupları ile tepkimeye girerek proteinler arasında kovalent çapraz bağlanmalara neden olabilir (Förster ve ark, 2005; Gemayel ve ark, 2007). Kovalent bağlı proteinler protezların sindirimine karşı direnç kazanır. Kollajen molekülleri arasında kurulan kovalent çapraz bağlanmalar nedeniyle molekülün elastik özelliği kaybolur. Yaşlıların derisinden görülen kahverengi pigmentler aslında proteaz sindirimine dirençli çapraz bağlanmış protein agregatlarıdır (Hipkiss, 2006; Zhang ve ark, 2009; Kılınc, 2011).

### 3.2. Deglikasyon

Yapısal olarak değişime uğrayan proteinler çeşitli mekanizmalarla tamir edilebilir. Proteinlerin glikasyon tepkimeleri sırasında ara ürün olarak oluşan ketoaminler; oksidazlar, izomerazlar ve kinazlar tarafından metabolize edilir. Kinazlar, fruktozami 3. karbonundan fosforiller. Amadori ürününün fosforillenmesi bu ürünün stabilitesinin azalmasına neden olur. Bunun sonucu karbonhidratlar proteinlerden ayrılır. Deglikasyon enzimlerinin varlığına rağmen hiperglisemik koşullarda protein glikasyon tamamen önlenmez. Organizmada protein glikasyon düzeyi, proteinlerin glikasyonu hızı ile glikasyon tepkimelerini geri çeviren deglikasyon enzimlerinin aktiviteleri arasındaki dengeye bağlı olarak değişir (Wiame ve ark, 2005; Van Schaftingen ve ark, 2012).

### 3.3. İleri Glikasyon Son Ürün Reseptörleri

Glikasyona uğramış proteinlerin hücre zarındaki reseptörleri 1992 yılında tanımlanmıştır. İleri glikasyon ürünleri etkilerini doğrudan ya da hücre zarında bulunan AGE reseptörlerine bağlanarak gösterirler (Creagh-Brown ve ark, 2010). AGE'ler spesifik reseptörlerine bağlandığında hücre içinde çok sayıda yolak aktiveleşir. Bu yolların aktiveleşmesi ile proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu artar. AGE'lerin neden olduğu kronik inflamatuvar yanıt ile birçok kronik hastalık (ateroskleroz, konjestif kalp yetmezliği, diyabetik komplikasyonlar, Alzheimer, sedef gibi) arasında ilişki olduğu ileri sürülmektedir (Alexiou ve ark, 2010).

Protein glikasyon ürünlerinin oksidasyonu ve AGE reseptörlerinin aktivasyonu ile indüklenen oksidatif stres, oksijen radikallerinin artmasına neden olur. Serbest radikaller lipidlerle reaksiyona girerek lipid peroksidasyonunu başlatır. Bununla birlikte protein glikasyonu, proteinlerin yapı ve fonksiyonlarının değişmesine neden olur. Proteinlerin çapraz bağlanmaları sonucu proteaz sindirimine dirençli protein agregatları oluşur. Örneğin lensin yapısında bulunan kristalin proteinin ileri glikasyonu, lensin saydamlığını kaybetmesine ve görme kaybına neden olabilir. Ayrıca protein glikasyon ürünleri, hücre zarı ve hücreler arası matriks proteinleri arasındaki etkileşimleri değiştirerek hücrelerin adezyon özelliklerinin değişmesine yol açar (Kılınc, 2011).

### Kaynaklar

- Alexiou P, Chatzopoulou M, Pegklidou K, Demopoulos VJ (2010). RAGE: a multi-ligand receptor unveiling novel insights in health and disease. *Curr Med Chem.* 17(21):2232-52.
- Arı N (2008). Yaşlanmada Crosslinkage Teorisi: İlerlemiş Glikasyon Son Ürünlerinin (AGEs) rolü. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 28(6):12-5.
- Chance B, Sies H, Boveris A (1979). Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev.* 59(3):527-605.
- Chen JH, Hales CN, Ozanne SE (2007). DNA damage, cellular senescence and organismal ageing: causal or correlative? *Nucleic Acids Res.* 35(22):7417-28.

- Creagh-Brown BC, Quinlan GJ, Evans TW, Burke-Gaffney A (2010). The RAGE axis in systemic inflammation, acute lung injury and myocardial dysfunction: an important therapeutic target? *Intensive Care Med* 36:1644-56
- Danial NN, Korsmeyer SJ (2004). Cell death: critical control points. *Cell*. 116(2):205-19.
- de Magalhães JP, Faragher RG (2008). Cell divisions and mammalian aging: integrative biology insights from genes that regulate longevity. *Bioessays*. 30(6):567-78.
- Finkel T (2003). Oxidant signals and oxidative stress. *Curr Opin Cell Biol*. 15(2):247-54.
- Förster A, Kühne Y, Henle T (2005). Studies on absorption and elimination of dietary maillard reaction products. *Ann N Y Acad Sci*. 1043:474-81.
- Fraga CG, Shigenaga MK, Park JW, Degan P, Ames BN (1990). Oxidative damage to DNA during aging: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in rat organ DNA and urine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 87(12):4533-7.
- Gemayel R, Fortpied J, Rzem R, Vertommen D, Veiga-da-Cunha M, Van Schaftingen E (2007). Many fructosamine 3-kinase homologues in bacteria are ribulosamine/erythrulosamine 3-kinases potentially involved in protein deglycation. *FEBS J* 274:4360-74.
- Green DR, Kroemer G (2004). The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Science*. 305(5684):626-9.
- Harman D (2006). Free radical theory of aging: an update: increasing the functional life span. *Ann N Y Acad Sci*. 1067:10-21.
- Hajimiri M, Shahverdi S, Kamalinia G, Dinarvand R (2015). Growth factor conjugation: strategies and applications. *J Biomed Mater Res A*. 103(2):819-38.
- Hayflick L (2007). Biological aging is no longer an unsolved problem. *Ann N Y Acad Sci*. 1100:1-13.
- Heidenreich B, Rachakonda PS, Hemminki K, Kumar R (2014). TERT promoter mutations in cancer development. *Curr Opin Genet Dev*. 24:30-7.
- Hemann MT, Strong MA, Hao LY, Greider CW (2001). The shortest telomere, not average telomere length, is critical for cell viability and chromosome stability. *Cell*. 107(1):67-77.
- Hipkiss AR (2006). Accumulation of altered proteins and ageing: causes and effects. *Exp Gerontol* 41:464-73.
- Jazwinski SM (1996). Longevity, genes, and aging. *Science*. 273(5271):54-9.
- Jiang H, Ju Z, Rudolph KL (2007). Telomere shortening and ageing. *Z Gerontol Geriatr*. 40(5):314-24.
- Kılınc K (2011). Protein glikasyonu. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 42:95-104.
- Kregel KC, Zhang HJ (2007). An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 292(1):R18-36.
- Lieberman HB, Panigrahi SK, Hopkins KM, Wang L, Broustas CG (2017). p53 and RAD9, the DNA Damage Response, and Regulation of Transcription Networks. *Radiat Res*. 187(4):424-432.
- Linnane AW, Zhang C, Baumer A, Nagley P (1992). Mitochondrial DNA mutation and the ageing process: bioenergy and pharmacological intervention. *Mutat Res*. 275(3-6):195-208.
- Lombard DB, Chua KF, Mostoslavsky R, Franco S, Gostissa M, Alt FW (2005). DNA repair, genome stability, and aging. *Cell*. 120(4):497-512.
- Lüleyap HÜ (2008). Hücre Döngüsü ve Kontrolü (Bölüm 14), Moleküler Genetiğin Esasları, s 262-289, Ankara
- Misciagna G, De Michele G, Trevisan M (2007) Non-enzymatic glycosylated proteins in the blood and cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 13:3688-95.
- Newbold RF (2002). The significance of telomerase activation and cellular immortalization in human cancer. *Mutagenesis*. 17(6):539-50.
- Raja, Sivamani K, Garcia MS, Isseroff RR (2007). Wound re-epithelialization: modulating keratinocyte migration in wound healing. *Front Biosci*. 1(12):2849-68.
- Rattan SI (2006). Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals. *Free Radic Res*. 40(12):1230-8.
- Roos WP, Kaina B (2006). DNA damage-induced cell death by apoptosis. *Trends Mol Med*. 12(9):440-50.
- Sengupta S, Henry RW (2015). Regulation of the retinoblastoma-E2F pathway by the ubiquitin-proteasome system. *Biochim Biophys Acta*. 1849(10):1289-97.
- Troen BR (2003). The biology of aging. *Mt Sinai J Med*. 70(1):3-22.
- Toyokuni S (1999). Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. *Pathol Int*. 49(2):91-102.
- Udayan Dutta U, Cohenford MA, Guha M, Dain JA (2006). In vitro nonenzymatic glycation of DNA nucleobases: an evaluation of advanced glycation end products under alkaline pH. *Anal Bioanal Chem*. 386:1633-40.
- Van Schaftingen E, Collard F, Wiame E, Veiga-da-Cunha M (2012). Enzymatic repair of Amadori products. *Amino Acids* 42(4):1143-50.
- Wiame E, Lamosa P, Santos H, Van Schaftingen E (2005). Identification of glucoselysine-6-phosphate deglycase, an enzyme involved in the metabolism of the fructation product glucoselysine. *Biochem J*. 392:263-9.
- Zhang Q, Ames JM, Smith RD, John W, Baynes JW, Metz TO (2009). A Perspective on the Maillard reaction and the analysis of protein glycation by mass spectrometry: Probing the pathogenesis of chronic disease. *J Proteome Res*. 8:754-69.