



Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi (YSAD)  
Elderly Issues Research Journal (EIRJ)  
Cilt (Vol.) 10, Sayı (Number) 1, 2017, Sayfa (Pages) 51-59  
ISSN 1308-5816  
<http://dergipark.gov.tr/yasad>

## Biyogerontolojide Güncel Gelişmeler: Yeni Araştırma Perspektifleri

Hasan H. BAŞIBÜYÜK<sup>\*1</sup>

\*Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 58140 SİVAS / Türkiye

Geliş Tarihi: 02 Mart 2017  
Kabul Tarihi: 10 Mayıs 2017  
Yayın Tarihi: 26 Mayıs 2017

*Derleme Makale*

### ÖZET

Güncel bilgiler ışığında yaşlanma, genetik olarak programlanmış olmaktan çok, birçok içsel ve dışsal değişkenin birlikte etki ettiği rastlantısal (stokastik) bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Yaşlanmayı etkileyen içsel faktörler arasında çeşitli hücre ve moleküler süreçler sayılabilir. Bunlar temel olarak, genom kararsızlığı, epigenetik farklılıklar ve transkripsiyon düzeyinde değişimler, moleküler hasar, hücre yaşlanması ve ölümü, inflamasyon ve metabolik bozukluk gibi olgulardır. Bu olguları üreten mekanizmaların ayrıntılı olarak incelenmesi ve anlaşılması biyogerontoloji temel biliminin güncel araştırma alanlarını oluşturmaktadır. Bu mekanizmaların anlaşılması aynı zamanda, yaşlanmanın yavaşlatılması ve hatta durdurulması konusunda tedavi fırsatları sunmaktadır. Yaşlanma ile ortaya çıkan birçok kronik hastalık bulunmaktadır. Yaşlılık döneminde ortaya çıkan hastalıklar ve bu hastalıkların tedavisi ile geriatri (yaşlılık hekimliği) ilgilenmektedir. Ancak son yıllarda elde edilen bulgular, insan fizyolojisinin bütünleşik doğasını yok saymayı imkânsız kılmaktadır. Başka bir deyişle, yaşlılıkta ortaya çıkan hastalıklar ve tedavisi ile ayrı ayrı ilgilenmek yerine, yaşlanmaya neden olan faktörleri bir bütün olarak anlamak ve bu faktörleri iyileştirici ya da önleyici tedaviler geliştirmek yeni bir anlayış olarak ortaya çıkmıştır. Gerobilim bu anlayışın sonucu olarak doğmuş yeni bir bilim dalıdır. Yakın zamanda yaşlanma üzerine yapılan birçok çalışma, gerobiliimi öne çıkarmaya başlamıştır. Bu çalışmalar sayesinde, yaşlanmaya etki eden moleküler yolaklar birçok omurgasız model organizmada tanımlanmıştır. Memeliler üzerine yapılan çok sayıda çalışma, yaşa bağlı birçok patolojik değişmeyi daha iyi anlamayı olanaklı kılmıştır. Ömrü uzatmayı hedefleyen dışarıdan müdahalelerin ve tedavilerin sağlıklı yaşam süresini uzattığı da gözlenmiştir. Bu bulgular ışığında araştırma perspektifleri, yaşlılık fenotipi ile ilişkili biyolojik belirteçler, ömür uzunluğu ve yaşlanma ile bağlantılı alelik polimorfizmlerin saptanması için genom taramaları, yaşa bağlı hastalık ve kanserlerle ilişkili epigenetik varyasyonlar ve transkripsiyon sonrası değişimler üzerine odaklanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Genom kararsızlığı, epigenetik varyasyon, moleküler hasar, gerobilim.

### ABSTRACT

In the light of current knowledge, ageing can be defined as a stochastic process in which many internal and external factors interact rather than being genetically programmed. These include a variety of cellular and molecular processes, and are mainly genomic instability, epigenetic and transcriptional changes, molecular damage, cell senescence and apoptosis, inflammation and metabolic disorders. The detailed investigation and understanding of the mechanisms that produce these phenomena constitute

<sup>1</sup> Sorumlu yazar e-mail: [hbbuyuk@cumhuriyet.edu.tr](mailto:hbbuyuk@cumhuriyet.edu.tr)

the current research areas of the biogerontology. The understanding of these mechanisms may also provide treatment opportunities to decelerate and even prevent ageing. There are many chronic diseases that accompany ageing. Geriatrics deals with chronic ageing diseases and their treatment. However, recent findings suggest that it is impossible to ignore the integrated nature of human physiology. Thus, instead of dealing separately with chronic ageing diseases and their treatment, a new approach emerged that endeavours to understand processes of ageing as a whole and develop curative or preventive treatments accordingly. Geroscience is a new science branch born as a result of this approach. Many recent studies have begun to highlight geroscience. Molecular pathways that influence aging have been described in many invertebrate model organisms. Many age-related pathological changes have been better understood from numerous mammalian studies. It has also been documented that external interventions and treatments aimed to expand lifespan can also contribute to healthy ageing. In the light of these findings, the research perspectives focus on the identification of biomarkers related to the senescence phenotype, genome scans for detection of lifespan and age-related allelic polymorphisms and, epigenetic variations associated with age-related diseases and cancers, and post-translational changes.

**Key Words:** Genomic instability, epigenetic variation, molecular damage, geroscience.

*(Recent developments in biogerontology: New research perspectives)*

## 1. GİRİŞ

Yaşlanma ve ölüm biyoloji biliminin büyük bir gizemi olarak var olmaya devam etmektedir. Yaşlanmanın sosyal, kültürel, psikolojik ve biyolojik yönlerini ele alan bilim dalı gerontoloji olarak tanımlanmaktadır. Biyogerontoloji ise gerontolojinin bir alt disiplini olup, yaşlanmanın biyolojik nedenlerini ve mekanizmalarını anlamaya çalışır. Neden yaşlanırsınız? Yaşlanmayla ilişkili biyolojik süreçler nelerdir? Yaşlanma genetik olarak programlanmış mıdır, yoksa çok değişkenli rastlantısal (*stokastik*) bir süreç midir? Yaşlanma ile ilişkili biyo-belirteçleri var mıdır? Yaşlanmayı yavaşlatmak veya engellemek mümkün müdür? Yaşlanma ile birlikte hangi kronik hastalıklar görülür? Birbirleriyle ilişkili böylesi birçok sorunun cevabı biyogerontoloji araştırmalarından gelmektedir. Tarihsel gelişimi içinde, yaşlanmanın nedenlerine cevap arayan birçok biyolojik yaşlanma kuramı önerilmiştir. Bu kuramlar, evrimsel yaşlanma kuramları ve fizyolojik (*mekanistik*) yaşlanma kuramları olarak başlıca iki başlık altında ele alınmaktadır. Evrimsel yaşlanma kuramları, nihai neden (*ultimate cause*) üzerinde yoğunlaşırken, mekanistik yaşlanma kuramları, yakınsak veya görünür neden (*proximate cause*) üzerine odaklanmaktadır. Her iki bakış açısı yaşlanmanın birçok yönünü açıklamakla birlikte, yaşlanmanın temel doğası ve yaşlanmanın nedenleri konusunda ateşli tartışmalar halen devam etmektedir. Son yıllarda bu kategorik ayrımlar yerine, yaşlanmanın çeşitli yönlerini açıklamaya yarayan bu düşünceleri bütünleşik bir kavramsal çerçevede ele almayı öneren araştırmacılar da bulunmaktadır (Kirkwood & Kowald, 1997; Rattan, 2012; Gladyshev, 2016).

Bu derlemede biyolojik yaşlanma kuramları kısaca gözden geçirildikten sonra, yaşlanmadan sorumlu veya yaşlanma ile ilişkili biyolojik süreç ve mekanizmalar güncel çalışmalar ışığında ele alınacaktır. Bu süreç ve mekanizmalar konusunda bilgi ve kavrayışın ilerlemesine paralel olarak ortaya çıkan yeni bakış açıları ve gerobilimin çalışma alanlarına kısaca değinilecektir.

## 2. BİYOLOJİK YAŞLANMA KURAMLARI

Evrimsel yaşlanma kuramları, yaşa bağlı olarak birey üzerine işleyen doğal seçilimin gücünde bir düşüş olduğu görüşünden köken almaktadır. Medawar (1952) tarafından formüle edilen *mutasyon birikimi* kuramına göre, uyum gücünü arttıran yararlı mutasyonlar lehinde bir seçim olurken, zararlı mutasyonlar elenir. Diğer yandan, erken yaşlarda *nötr* ancak ileri yaşlarda *zararlı* olan mutasyonları taşıyan aleller organizmanın genomunda

korunmaya devam ederler. Evrimsel süreç boyunca biriken bu mutasyonlar genomdan uzaklaştırılmazlar; çünkü genç evrede yani üreme yaşında, nötr olduklarından seçilimin etkisinden kurtulurlar.

Mutasyon birikimi kuramından farklı olarak *antagonistik pleiotropi* kuramına göre, genç yaşlarda *yararlı* ancak ileri yaşlarda *zararlı*, yani zıt yönlü etki gösteren aleller doğal seçim tarafından korunurlar (Williams, 1957). Bu durumun ana nedeni, doğal seçilimin genç yaşta hayatta kalma ve üreme başarısını arttıran özellikler lehine çalışmasıdır. Böylesi özellikler ileri yaşta zararlı olsalar bile, korunmaya devam eder. Örneğin, testosteron fazlalığı üreme başarısını artırır, ancak ileri yaşlarda prostat kanseri veya kalp-damar hasatlıkları riskinin artışı ile ilişkili bulunmuştur.

*Tek-kullanımlık soma* kuramı (Kirkwood, 1977) yukarıdaki iki kuramdan farklıdır. Üreme ve vücut bakımına yatırım arasında bir uzlaşma olduğu fikrine odaklanır. Doğada ölüm oranı oldukça yüksektir. Bir türdeki bireylerin çoğunluğu yaşam beklentileri süresinden önce ölür. Dolayısıyla, evrimsel süreçler hayatta kalma ve üreme başarısını destekler yönde işler. Üreme yaşına kadar yaşayan ve döl bırakan bir birey için vücudun korunması ve bakımı için kaynak ayırmak doğal seçim tarafından desteklenmez. Daha az kaynağın yenilenme ve bakıma ayrılması, giderek artan ölçüde hücre yenilenmesi ve hata tamirinin azalması anlamına gelir. Bu ise zaman içinde zararlı etkilerinin birikmesine yol açar. Bunun sonucu yaşlanma ve sonunda ölüm gerçekleşir. Bu kuram genellikle evrimsel yaşlanma kuramı olarak anılmakla beraber, günümüzde bazı araştırmacılar bu kuramın evrimsel yaşlanma ve mekanistik yaşlanma kuramlarını birleştirdiğini savunur (Gladyshev, 2016).

Evrimsel yaşlanma ve mekanistik yaşlanmayı ilişkilendiren diğer bir kuram da, son yıllarda ileri sürülen *aşırı-çalışma (hiperfonksiyon)* kuramıdır (Blagosklonny, 2008). Bu kurama göre, gelişme ve büyüme dönemi ile üreme yaşında genlerin fazla çalışması yaşlanmayla sonuçlanan hipertrofiye neden olur. Moleküler hasar işte bu aşırı-çalışmanın bir sonucu olarak açığa çıkan bir yan üründür ve yaşlanmanın esas nedeni değildir.

Yaşlanmanın neden veya sebeplerini açıklamaya çalışan diğer birçok kuram ise fizyolojik veya mekanistik yaşlanma kuramları olarak adlandırılır. Ancak bu kuramları da iki başlık altında toplamak yararlı olacaktır. Bunlardan birincisi yaşlanmayı *genetik olarak programlanmış* bir olgu olarak gören August Weismann'ın düşüncelerinden köken alır (Longo, Mitteldorf & Skulachev, 2005). Ancak, yaşlanmanın yönetilmesinde birçok genin rolü bulunmasına ve ilk bakışta programlanmış gibi bir izlenim oluşturan bir örüntüye sahip olmasına rağmen, şimdiye kadar yaşlanmayı teşvik eden veya yaşlı bireyleri popülasyondan elemek üzere evrimleşmiş bir gen veya mekanizma konusunda hiçbir kanıt yoktur. Ayrıca böylesi genlerin veya süreçlerin doğal seçim tarafından korunması ve evrimleşmesi de, evrimsel düşüncenin kabulleri ile uyumsuzdur.

Diğer mekanistik kuramlar yaşlanmayı birçok içsel ve dışsal faktörün birlikte etkilediği rastlantısal (*stokastik*) bir süreç olarak ele alırlar ve yaşlanmanın mekanizmaları üzerine açıklamalar sunarlar. *Serbest radikaller* kuramı en ilgi çekici kuramlardan biri olagelmıştır. Metabolizma sonucu açığa çıkan reaktif oksijen türleri (*ROS*) gibi serbest radikallerin hücresel düzeyde hasara yol açtığı ve bu hasarın zaman içinde artışı ile hücrenin yaşlanması ve ölümüne neden olduğunu ileri sürer (Harman, 1956). Günümüzde moleküler ve hücresel düzeyde hasara yol açan diğer birçok faktör tanımlanmıştır. Somatik DNA mutasyonları, mitokondride işlev kaybı, protein hasarı, telomer aşınımı, biyosentetik süreçlerdeki bozulmalar gibi her biri yaşlanmanın bir nedenini açıklayan bu kuramlar *hasar-merkezli* kuramlar olarak adlandırılmaktadır.

Görüldüğü gibi burada çok kısa bir özeti sunulan yaşlanma kuramlarının her biri yaşlanmanın nedeni olarak bir veya birkaç faktörü ele almaktadır. Hâlbuki yaşlanma birçok içsel (*moleküler ve hücresel olaylar*) ve dışsal (*çevresel*) olgunun birlikte etki ettiği karmaşık bir süreçtir. Organizmanın yapı ve işleyişinin bütünleşik doğası ve yaşlanmanın çok faktörlü

rastlantısal bir süreç olduğu gerçeği, bütüncül bir kavramsal çerçeve geliştirmek yönünde çabaları arttırmıştır.

*Yaşlanmanın şebeke kuramı* mitokondri hasarları, hatalı proteinler ve serbest radikaller gibi birçok faktörün bir arada çalışarak yaşlanmaya neden olduğunu öneren ilk kuramdır (Kirkwood & Kowald, 1997).

Son yıllarda ise tüm bu kuramların içinde yer bulabileceği yeni yaklaşımlar ortaya çıkmaya başlamıştır. Bütün canlı sistemleri gerek dışsal gerekse de içsel kaynaklı baskılara cevap verme, karşı durma ve uyum gösterme yeteneğine sahiptir. Bu yeteneği tanımlayan geleneksel model homeostasis olarak adlandırılır. Bu kavramın kendisi bir denge ve durağanlığı ifade eder. Ancak, canlı sistemlerin dinamik doğası göz önüne alındığında, bu kavram yetersiz kalmaktadır. Bunun yerine karmaşık biyolojik sistemlerin içsel şartlarının sabit olmadığını, dengeye ulaşmadığını ve çeşitli organizasyon basamakları arasında dinamik bir düzenlenme ve etkileşim bulunduğunu ifade edecek şekilde homeodinamik kavramı önerilmiştir. Rattan (2012)'a göre her organizmanın bir *homeodinamik alanı (kapasitesi)* vardır. İç ve dış faktörlerce oluşturulan baskılar sonucu hücrenel ve moleküler düzeyde biriken hasara bağlı olarak, bu homeodinamik alan giderek artan ölçüde daralır. Kapasitedeki bu daralma yaşlanmaya ve en sonunda ölüme yol açar.

Bütünlük kavramsal çerçeve öneren diğer bir görüş ise, biyolojik moleküllerin ve biyolojik süreçlerin mükemmel olmadığı ilkesini merkeze alır (Gladyshev, 2016). Bu yeni yaklaşım, geleneksel hasar-merkezli açıklamaların odaklandığı moleküler ve hücrenel düzeyde meydana gelen ve zaman içinde biriken hasarlara ek olarak, canlılığın doğası gereği mükemmel olmayan işleyişinin ürettiği zararlı etkileri de kapsayacak şekilde *deleteriyome (zararlı etkiler)* kavramını yaşlanma süreci olarak önermektedir. DNA replikasyonu kalıp-bağımlı DNA polimeraz tarafından yürütülen bir işlem olması nedeniyle, hataya açık bir süreç olup, mutasyonlar üretir. İroni olarak, evrim için hammadde yani varyasyon üreten ve böylelikle evrimin işleyişini sağlayan tek süreç mutasyondur. Aynı şekilde transkripsiyon ve translasyon, enzimler, proteinler, biyokimyasal yollar ve hücrenel işleyiş gibi olguların hiçbiri hatasız değildir. Moleküler veya hücrenel düzeydeki hasarı azaltmak için evrimleşmiş DNA tamir mekanizmaları gibi mekanizmalar da hatasız değildir. Bu nedenle, yaşa bağlı olarak zararlı etkilerin (*deleteriyomes*) giderek birikmesi ve uyum gücünde düşüşe yol açması kaçınılmazdır. Genetik, çevresel ve rastlantısal süreçler ise yaşlanmaya neden olmaktan çok, yaşlanmanın hızı ve temposunu düzenlerler.

Tüm bu kuram ve tartışmalar bizi yaşlanmanın bir örüntüsünün varlığına ve bu örüntünün oluşmasından sorumlu moleküler ve hücrenel süreçleri tanımlamaya getirmektedir. Bu açıdan bakıldığında yaşlanma örüntüsü, zamana bağlı olarak fizyolojik bütünlükte giderek artan ölçüde düşüşün yol açtığı işlevsel kayıplar ve ölüme duyarlılıkta artış olarak tanımlanamayabilir. Süreçler ise genel olarak hasar ve zararlı etkilerin oluşmasından sorumlu mekanizmalardır.

### 3. YAŞLANMA İLE İLİŞKİLİ MOLEKÜLER VE HÜCRESEL SÜREÇLER

Yaşlanmayla ilişkili birçok süreç tanımlanmıştır. Genom kararsızlığı, epigenetik farklılıklar ve transkripsiyon düzeyinde değişimler, moleküler hasar, hücre yaşlanması ve ölümü, inflamasyon ve metabolik bozukluk gibi üzerinde fikir birliğine varılmış olan bazıları burada tartışılacaktır (Hoehn & Renner, 2003; Mahmoudi & Brunet, 2012; López-Otin, Blasco, Partridge, vd. 2013; Kennedy, Berger, Brunet, vd. 2014).

#### **Genom kararsızlığı**

Yaşlanmanın ortak paydalarından biri yaşam boyunca biriken genetik hasardır. Normalde DNA molekülü kararlı ve DNA replikasyonu hatasız işlemeye çalışan oldukça tutucu bir süreçtir. Ancak, DNA'nın kararlılığı ve bütünlüğü birçok içsel ve dışsal faktörün devamlı bir tehdidi altındadır. Dışsal tehditler çok çeşitli kimyasal ajanlar, UV ışını ve sıcaklık gibi fiziksel

ajanlar ile virüsler ve transpozonlar gibi biyolojik ajanlardır. İçsel tehditler arasında ise DNA replikasyon hataları, hidrolitik reaksiyonlar ve serbest radikaller sayılabilir. Bu içsel ve dışsal tehditler çok çeşitli mutasyonlara neden olur. En basit mutasyon formu olan nokta mutasyondan, kromozom kayıpları ve kazanımlarına kadar bir dizi genetik bozulma meydana gelebilir. Bu hasarları azaltmak ve genomu kararlı tutmak için karmaşık DNA tamir mekanizmaları evrimleşmiştir. Ancak, yine de nadir olan bu mutasyonlar zamana (yaşa) bağlı olarak birikir ve genom kararsız hale gelir. Genomu kararsız hale gelen hücrelerin ve giderek organların işlevlerinde kayıplar ortaya çıkar. Genom kararsızlığına çekirdek genomu, çekirdek laminası ve mitokondri genomunda oluşan hatalar yol açar (López-Otin, vd. 2013).

Yaşlanan insanlar ve model organizmalarda vücut hücrelerinin *çekirdek genomunda* mutasyonların biriktiği belgelenmiştir. Kopya sayısı varyasyonu ve kromozom sayısı değişimlerinin (aneuploidy) yaşlanma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. DNA tamir mekanizmasındaki yetersizliklerin yaşlanmayı hızlandırdığı fare ve insan çalışmalarından bilinmektedir. Ayrıca, mitoz sırasında bir kontrol noktası olarak işlev gören ve kromozomların doğru ayrılmasında rol alan *BubR1* geninin fazla ifadesinin, kromozom sayı değişimleri ve kanseri önlemesi yanında sağlıklı bir ömür uzunluğu sağladığı farelerde gösterilmiştir (Baker, Dawlaty, Wjshake, vd. 2013). *Çekirdek laminası* genom kararlılığını sağlayan protein kompleksleri ve kromatinin organizasyonunda işlevseldir. Bu yapının proteinlerini şifreleyen genlerde saptanan mutasyonların da yaşlanmayı hızlandırdığı bulunmuştur. *Mitokondri genomunda* meydana gelen mutasyon ve kayıpların yaşlanmaya katkı sağladığı bilinmektedir. Mitokondri genomu oksidatif ortamı, koruyucu histon proteinleri bulundurmaması ve çekirdek genomuna göre sınırlı DNA tamir mekanizmalarına sahip olması nedeniyle daha fazla mutasyon biriktirir. Bu yüzden yaşlanma çalışmalarının ilgi odağı olmuştur. Ancak, bir hücrede çok sayıda mitokondrinin bulunması, yani aynı anda hem yabancıl tip hem de mutasyonlu mitokondrilerin bulunması işlev kayıplarını sınırlar görünmektedir. Beklenenin aksine, çoğu mitokondri DNA'sı mutasyonlarına oksidatif hasarın değil, gelişimin erken evresinde meydana gelen replikasyon hatalarının yol açtığı gözlenmiştir. Mitokondri DNA mutasyonlarının insanda yaşlanma ve yaşlanma ile ortaya çıkan hastalıklarla ilişkisi bilinmekle beraber, bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Mitokondri DNA polimeraz  $\gamma$  enzimindeki hataların farelerde erken yaşlanma ve ömür uzunluğunda azalma ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Kujoth, Hiona, Pugh, vd. 2005).

### **Epigenetik farklılıklar ve transkripsiyon düzeyinde değişimler**

Epigenetik değişimler, gen ifadesinin farklı yaşam evrelerinde değişiklik göstermesi anlamına gelir. Epigenetik örüntü, yani yaşa bağlı olarak değişen gen ifadesi örüntülerini düzenleyen başlıca mekanizmalar DNA metilasyonu, histonlar (*transkripsiyon sonrası*) ve kromatin yeniden modellenmesidir. Bu mekanizmaların işleminde DNA metiltransferazlar, histon asetilazlar, deasetilazlar, metilazlar ve demetilazlar gibi çoklu enzim sistemleri ile kromatin modellenmesinden sorumlu protein kompleksleri işe karışır. Metilasyon profilleri, histon etkinliği ve kromatin modellenmesini değiştiren enzim sistemlerinin yaşlanma ve ömür uzunluğundaki etkileri model organizmalarda iyi bir şekilde ortaya konulmuştur. Histon metilasyon kompleksleri (*H3K4* ve *H3K27*) baskılanmasının ömür uzunluğunu arttırdığı yuvarlak solucanlar ve sineklerde gösterilmiştir. Yine sirtuin grubu proteinlerin (*SIRT1-6*) yaşlanma ile ilişkileri iyi bir şekilde belgelenmiştir (Liao & Kennedy, 2016). Birçok biyolojik aktivitenin düzenlenmesinden sorumlu olan, tek zincirli, kodlama yapmayan işlevsel kısa RNA (*21-23 nükleotid*) molekülleri microRNA (*miRNA*) olarak adlandırılır. Yaşa bağlı olarak transkripsiyonda meydana gelen değişimlerin miRNA tarafından kontrol edildiği bilinmektedir. Gero-miRNA'lar olarak adlandırılan bir grup miRNA'nın ömür uzunluğunu yönettiği model organizmalarda gösterilmiştir. İnsan genomunda çalışmalar miR-146, miR-155, miR-126 ve miR-21 üzerinde yoğunlaşmıştır. Genetik değişimlerden farklı olarak epigenetik değişimlerin geri döndürülebilir oluşları yaşlanmayı yavaşlatmada tedavi

olanakları sunduğundan, oldukça ilgi çekici bir araştırma alanı haline gelmiştir (López-Otin, vd. 2013). Ayrıca, epigenetik (*kromatin modellenmesi*) ve metabolizma etkileşimlerinin memeli kök hücrelerinde anlaşılması, yaşlı kök hücrelerin işlevlerini restore etmede yeni ufuklar açabilir (Brunet & Rando, 2017).

### **Moleküler hasar**

Yukarıda ele alınan DNA hasarları dışında, organizmada bulunan diğer makro-moleküller olan proteinler ve lipitlerde meydana gelen hasarların da yaşlanma ve yaşlanmayla ortaya çıkan birçok kronik hastalıkla ilişkili olduğu bilinmektedir. Proteinler hem kimyasal reaksiyonlar için gerekli olan enzimler hem de yapısal işlevleri nedeniyle hücrelerin çok önemli bir bileşenidir. Proteinin zarar görmesi enzim etkinliğini değiştirebileceği gibi, yapı ve katlanma şeklini değiştireceğinden çökmesine ve birikmesine neden olur. Protein hasarından sadece reaktif oksijen ve azot türleri değil, hatalı sentezleri, deamidasyonları, izomerleşmeleri, glikasyon ve reaktif metabolitlerle etkileşimleri gibi bir dizi başka reaksiyon da sorumludur (Richardson & Schadt, 2014). Lipitler özellikle hücre zarında yer almaları nedeniyle oldukça önemlidirler. Hücre zarında çeşitli proteinlerle birlikte, hem yapısal hem de işlevsel rolleri bulunur. Hücre zarında fosfolipitler, kolesterol, kolesterol esterleri ve yağ asitleri bulunur. Fosfolipidler hücre haberleşme mekanizmasının çok önemli bir bileşenidir. Özellikle lipid peroksidasyonundan kaynaklı hatalar hücre zarının ve haberleşme mekanizmalarının bozulmasına ve yaşlanmayla ilişkili birçok nörodejeneratif hastalığın ortaya çıkmasına neden olur (Radak, Zhao, Goto & Koltai, 2014).

### **Hücre yaşlanması ve ölümü**

Hüresel yaşlanma bölünme yeteneğini dönüşümsüz olarak kaybeden ancak işlevine devam eden hücre olarak tanımlanır. Bu olgu, ilk kez insan fibroblast hücrelerinde bölünmenin bir sınırı olduğunu gösteren araştırmacının adı ile anılan Hayflick limiti olarak da bilinir (Hayflick & Moorhead, 1961). Hasarlı hücrelerin ortadan kaldırılması da programlanmış hücre ölümü ya da apoptoz olarak bilinir. Hayflick limiti telomer kısalması ile ilişkili olup replikatif hücre yaşlanmasını tanımlar. Ancak, hücre yaşlanmasını sadece telomer kısalması veya aşınımı değil, başka faktörlerde etkilemektedir. Yaşa bağlı olarak biriken DNA hasarları ve INK4/ARF lokusunda bulunan gen ifade profillerindeki değişimler, hücre yaşlanmasını teşvik eden faktörler olarak bildirilmiştir. Yaşla birlikte, bölünemeyen hücrelerde artış gözlenmesi yaşlanmaya katkı sunduğu kabulüne neden olmuştur. Ancak, bu mekanizma hasarlı hücrelerin çoğalmasını engellediği ve bağışıklık sistemi tarafından ortadan kaldırılmalarını sağladığı için uyumsal bir özellik olarak da görülebilir. Bu yolla dokuyu zarar görmekten ve potansiyel kanserli hücrelere dönüşmekten alıkoyar. Yine de, yaşa bağlı olarak hücre yenileme ve bağışıklık sistemi kapasitesindeki düşüş yaşlanan hücre sayısında artışa neden olur. Bu artış doku ve organlarda işlev kayıpları ve sonunda yaşlanmaya katkı sunar. Aynı şekilde, p53 ve INK4a/ARF gibi genlerin aktivasyonu hasarlı hücrelerin çoğalmasını engelleyerek yaşlanma ve kanseri önleyebilir. Ancak hasar yaygın ve devamlı ise, dokunun yenilenme kapasitesi azalabilir veya tükenebilir, bu durumda bu genlerin uyumsal cevabı zararlı hale dönüşerek yaşlanmayı hızlandırabilir (López-Otin, vd. 2013).

### **İnflamasyon**

İnflamasyon giderek artan ölçüde yaşlanma ve kronik hastalıklarla bağlantılı görülmektedir. Enfeksiyon ve yaralanma gibi durumlarda akut yangı cevabı (*acute inflammatory response*), iyileşme ve sağlık için oldukça kritik bir öneme sahiptir. Ancak yaşa bağlı olarak bazal yangı cevabında gözlenen artış, yaşlanmayı teşvik eden düşük düzeyde devamlı bir inflamasyona neden olur. Bu nedenle uyumsal olan (*akut yangı cevabı*) ve zararlı (*kronik yangı cevabı*) hale gelen inflamasyon yollarının iyi bir şekilde tanımlanmasına ihtiyaç vardır. Bu yapıldığında kronik yangı cevabına müdahale edebilecek tedavilerin geliştirilmesi yönünde önemli bir adım atılmış olacaktır. Yaşlanan hücreler inflamasyonu başlatan birçok sitokin salgılar. Gerçekte ileri yaşlarda, organ ve dokularda az sayıda yaşlı hücre bulunmakla

beraber bunların salgıladığı inflamasyonu başlatan faktörler, hücrel sinyal iletim mekanizmaları olarak da bilinen otokrin, parakrin ve endokrin sistemlerin işleyişini etkilemektedir (Kennedy, vd. 2014).

#### **Metabolik bozukluk**

Metabolik bozukluklar, hücrel düzeyde besini enerjiye dönüştürme sürecinde normal metabolizmayı kesintiye uğratan hastalık veya bozukluklar olarak tanımlanırlar. Metabolizma sürecinde yer alan sayısız yolakta görevli binlerce enzim bulunur. Kalıtsal olan metabolik hastalıklar yanında, yaşa bağlı olarak ortaya çıkan hastalıklar da vardır. Diyabet tip II, kalp-damar hastalıkları ve inmeler metabolik bozuklukla ilişkili olduğu bilinen hastalıklardır. İnsülin direnci, kontrolsüz glikojenez, lipogenez ve hatalı glikojen sentezi önemli metabolik bozukluklardır (Barzilai, Huffman, Muzumdar & Bartke, 2012). Yaşlanmayla birlikte, yukarıda sözü edilen moleküler hasar nedeniyle makro-moleküllerin (*proteinler, enzimler ve lipitler*) işlevi bozulabilir. Bu işlev bozukluğu veya kaybı rol aldıkları metabolik yolların işlevsiz hale gelmesine yol açabileceği gibi, farklı metabolik ürünlerin açığa çıkmasına neden olabilir. Bu durumda, yaşlanmayla beraber metabolom (biyolojik bir örnekte bulunan bütün kimyasal moleküller) profilinde ne tür değişimlerin olduğunu bilmek önem kazanmaktadır (Menni, Kastenmüller, Petersen, vd. 2013). Bu konu inflamasyon ile de yakın ilişkilidir. Çünkü inflamasyonu başlatan sitokinler büyük ölçüde yağdokusundan salgılanmaktadır. Metabolik değişimler ve inflamasyon arasındaki bu yakın ilişki tedavi olanakları için de fırsat sunmaktadır (Kennedy, vd. 2014).

#### **4. SONUÇ**

Yaşlanma bir hastalık olmayıp, kabul ve uygun yönetilme gerektiren yaşamın doğal bir parçasıdır (Rattan, 2016). Ancak, yaşlanma yaşam beklentisini sınırlayan birçok hastalık için başlıca risk faktörüdür. Model organizmalarda ömür uzunluğunu arttırmak yönünde yapılan müdahaleler, aynı zamanda birçok kronik hastalığın ortaya çıkmasını engellemiş veya geciktirmiştir. Bu özgün bilgi, gerobilimin doğuşuna neden olmuştur. Gerobilim, biyogerontoloji ve geriatri bilim alanlarını birleştirir. Yaşlanma süreçlerinin moleküler mekanizmalarını, yaşlanma ile kronik hastalıklar arasında mekanik bağı anlamaya ve yaşlanmaya bağlı hastalıklar için önleyici yaklaşımlar veya tedaviler geliştirmeye odaklanır (Kennedy, vd. 2014).

Yaşlanma süreçleri konusunda bilgi birikiminin artmasına paralel olarak, yaşlanma ile ilişkili kronik hastalıkların saptanması için birçok yeni biyo-belirteç (*biomarker*) önerilmektedir. Geleneksel olarak kullanılan, fiziksel yeti ve antropometrik belirteçler, kan-tabanlı belirteçler yanında moleküler ve DNA tabanlı belirteçler ile gelecek vaat eden yeni belirteçler üzerinde çalışılmaktadır. Serum bilirubin, ilerlemiş glikasyon son ürünleri, metalotiyoninler, DNA metilasyon profilleri ve miRNA ifade profilleri umut verici yeni biyo-belirteçler olarak önerilmektedir (Wagner, Cameron-Smith, Wessner & Franzke, 2016). Günümüz araştırmalarının birçoğu da, bireyler arasındaki ömür uzunluğu farklılıkları ile yaşlanmanın temposu ve hızı farklılıklarını anlamak için alelik polimorfizmlerin saptanması, epigenetik varyasyonlar ve translasyon sonrası değişimler üzerine odaklanmaktadır.

Yaşlanma süreçlerine müdahale edebilmek için çeşitli tedavi yöntemleri üzerinde yoğun çalışmalar devam etmektedir. Bu amaçla temel bilimci ve hekimlerden oluşan çeşitli çalışma grupları ve konsorsiyumlar vardır (Justice, Miller, Newman, vd. 2016). Günümüzde, yaşlanmayı ve kronik hastalıkların ortaya çıkmasını geciktirdiği konusunda büyük ölçüde hemfikir olunan tek tedavi yaklaşımı kalori sınırlamasıdır. Dengeli beslenme, fiziksel ve ruhsal olarak aktif bir yaşam tarzının da yaşlanmayı geciktirdiği veya sağlıklı bir yaşlanma sağladığı bilinmektedir. Bunun dışında kalan yaklaşımlar, örneğin serbest radikaller düzeyini düşürmek (*antioksidan destekler almak*), kök hücre tedavileri, telomer ve DNA tamiri tedavileri ve gen terapileri gibi yaklaşımlar konusunda genel bir uzlaşma yoktur. Antioksidan

ajanlar, hormon tedavileri (*büyüme hormonları, östrojen ve testosteron*), kök hücre tedavileri, telomer tedavilerinin insan uygulamaları olmakla beraber, yaşlanmayı önleyici etkileri tartışmalıdır ve birçoğu yan etkilere sahiptir. Bu tedavilerin ömür uzunluğuna etkileri daha çok *in vitro* denemeler ve hayvan modellerinden bilinmektedir. Yine de, bu tedavi yaklaşımlarının daha özgün bir şekilde, yaşlanma ile ilişkili mekanizmalar ve hücre sel yolakları düzenlemesi için insanlara uygulanması fazla zaman almayacaktır. Ancak, yaşlanmaya etki eden moleküler ve hücre sel süreçlerin sonsuz çeşitliliği ve insan genomuna müdahale kapasitemizin sınırlı olduğu düşünüldüğünde, gidilecek daha çok yol olduğu söylenebilir (de Magalhaes, 2014).

#### KAYNAKÇA

- Baker, D.J., Dawlaty, M.M., Wijshake, T., et al. (2013). Increased expression of BubR1 protects against aneuploidy and cancer and extends healthy lifespan. *Nat Cell Biol*, 15: 96-102.
- Barzilai, N., Huffman, D.M., Muzumdar, R.H. & Bartke, A. (2012). The critical role of metabolic pathways in aging. *Diabetes*, 61: 1315-1322.
- Blagosklonny, M.V. (2008) Aging: ROS or TOR. *Cell Cycle*, 7: 3344.
- Brunet, A. & Rando, T.A. (2017). Interaction between epigenetic and metabolism in aging stem cells. *Curr Opin Cell Biol*, 45: 1-7.
- de Magalhaes, J.P. (2014). The scientific quest for lasting youth: prospects for curing aging. *Rejuvenation Res*, 17: 458-467.
- Gladyshev, V.N. (2016). Aging: progressive decline in fitness due to the rising deleteriousness adjusted by genetic, environmental, and stochastic processes. *Aging Cell*, 15: 594-602.
- Harman, D. (1956). Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*, 11: 298.
- Hayflick, L. & Moorhead, P.S. (1961). The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 25: 585-621.
- Hoehn, H. & Renner, A. (2003). Human aging and longevity: genetic aspects. *Aging of Organisms* (ed. H.D. Osiewacz). Kluwer Academic Publishers. Dordrecht, Netherlands. (s.247-269).
- Justice, J., Miller, J.D., Newman, J.C., et al. (2016). Frameworks for proof-of-concept clinical trials of interventions that target fundamental aging processes. *Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 71: 1415-1423.
- Kennedy, K.B., Berger, S.L., Brunet, A., et al. (2014). Geroscience: Linking Aging to Chronic Disease. *Cell*, 159: 709-713.
- Kirkwood, T.B. (1977). Evolution of ageing. *Nature*, 270: 301.
- Kirkwood T.B. & Kowald, A. (1997). Network theory of aging. *Exp Gerontol*, 32: 395-399.
- Kujoth, G.C., Hiona, A., Pugh, T.D., et al. (2005). Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science* 309: 481-484.
- Liao, C. & Kennedy, B.K. (2016). SIRT6, oxidative stress, and aging. *Cell Research*, 26: 143-144.
- Longo, V.D., Mitteldorf, J. & Skulachev, V.P. (2005). Programmed and altruistic ageing. *Nat Rev Genet*, 6: 866-872.
- López-Otin, C., Blasco M.A., Partridge, L., et al. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153: 1194-1217.
- Mahmoudi, S. & Brunet, A. (2012). Aging and reprogramming: a two-way Street. *Curr Opin Cell Biol*, 24: 744-756.
- Medawar, P.B. (1952). *An Unsolved Problem of Biology*. London: HK Lewis.



- Menni, C., Kastenmüller, G., Petersen, A.K., et al. (2013). Metabolomic markers reveal novel pathways of ageing and early development in human populations. *Int J Epidemiol*, 42: 1111-1119.
- Radak, Z., Zhao, Z., Goto, S. & Koltai, E. (2011). Age-associated neurodegeneration and oxidative damage to lipids, proteins and DNA. *Mol Aspects Med*, 32: 305-315.
- Rattan, S.I.S. (2012). Biogerontology: from here to where? The Lord Cohen Medal Lecture-2011. *Biogerontol*, 13: 83-91.
- Rattan, S.I.S. (2016). If aging is a disease, then it is your own fault. *J Aging Sci*, 4: 2.
- Richardson, A.G. & Schadt, E.E. (2014). The role of macromolecular damage in aging and age-related disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 69 (S1): S28-S32.
- Wagner, K-H., Cameron-Smith, D., Wessner, B. & Franzke, B. (2016). Biomarkers of aging: from function to molecular biology. *Nutrients*, 8, 338: 1-12.
- Williams, G.C. (1957). Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution*, 11: 398.