

EVİRİM VE YAŞLANMA SÜRECİNDE ANTIOKSİDAN SAVUNMA*

Erhan Nalçaçı**

1. Biyolojik Evrim ve Antioksidan Savunma

Üç buçuk milyar yıl kadar önce yaşam serbest oksijenin bulunmadığı bir ortamda başlamıştır. 2 milyar yıl önce ilk kez mavi-yeşil alg bünyesinde fotosentezin gerçekleşmesi ile serbest oksijen açığa çıktı. Klorofilin evrimi ile güneş ışınlarının enerjisinden yararlanan bitkiler suyun yapısında bulunan O₂'i serbestleştirirken, yaşamın kaynağı olacak yüksek enerjili karbon bağlarını sentezlediler (7). Serbest oksijenin atmosferdeki oranı 1.3 milyar yıl önce % 1'e, 500 milyon yıl önce ise % 10'a çıktı (12).

Tüm canlılar, oksijenli atmosfere ve anaerobik ortama uyum göstermek zorunda kaldılar. Bu uyum O₂'in tüm biyomoleküllerin yapısını dejener edici özelliğine karşı savunma sistemi geliştirebilen türlerin hayatta kalabilmesine dayanıyordu. Böylece bugün bütün canlıların değişik seviyelerde de olsa ortak özelliği olan antioksidan savunma sistemleri evrimleşti.

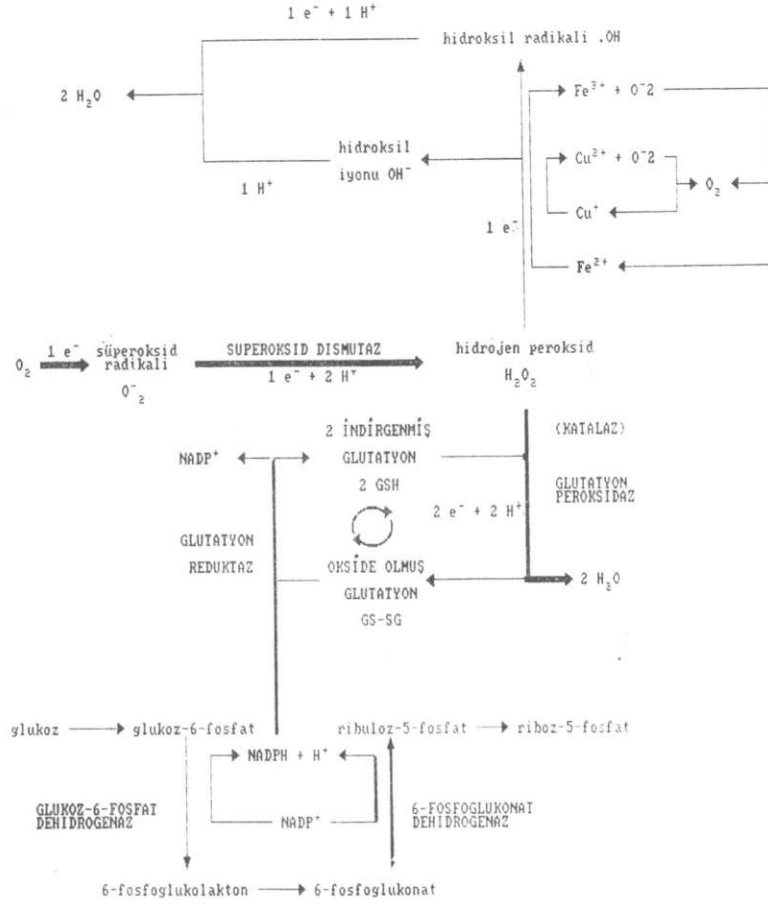
Oksijenli atmosfere adaptasyonda en önemli aşama bir paradoks oluşturan ve oksijenin moleküler özelliğinden yararlanılarak, O₂'nin karbon bağlarının parçalanmasında kullanılması idi. Oksijenli fosforilasyonun türlere kazandırdığı avantaj, solunumla toksik bir madde olan oksijenin hücrenin içine kadar sokulmasına ve bir dizi indirgeyici reaksiyonda kullanılmasına yol açtı. Oksijenin 4 elektron alarak H₂O'ya kadar indirgendiği bu sürecin her aşamasında serbest oksijen radikalleri üretiliyordu. Bu durum antioksidan savunmanın da gelişerek kompleks bir sistem oluşturacak şekilde evrimleşmesini zorunlu kılıyordu (Şekil 1) (7,16).

* Sunulan çalışma, Oksidan Stres ve Hücre Hasarı konulu T.T.B. Tıpta, Temel Bilimler Kolu tarafından düzenlenen Sonbahar Okulu'nda 4-7 Kasım 1993 tarihleri arasında ders olarak anlatılmış ve kurs notlarında bir özeti yer almıştır.

** A.Ü.T.F. Fizyoloji Anabilim Dalı, Doçenti.

Geliş Tarihi : Aralık 14, 1993

Kabul Tarihi : Haziran 13, 1994



Şekil 1 : Antioksidan enzim sistemi (Benzi'den modifiye edilmiştir.)

Bu evrimsel sürecin sonucu olarak 3 tip süperoksit dismutaz (SOD) enzimi bilinmektedir. Demir içeren FeSOD ve manganez içeren MnSOD esas olarak prokaryot hücrelerin özelliğidir. Yakın akraba olan bu iki enzim birbirlerine homolog olan amino asit ardılığы taşırlar. Bakır ve çinko içeren CuZnSOD ise ökaryot hücrelerin özelliğidir ve ayrı bir yoldan evrimleşmiş gibi gözükmektedir. FeSOD ve MnSOD ile hiç bir homolog amino asit ardılığы yoktur (7). CuZnSOD'u 32.000 dalton ve dimerik iken, MnSOD'u 21.000 dalton olan 4 alt üniteden oluşmuştur (6). Memeli hücrelerinin stoplazması hem MnSOD hem de CuZnSOD içerirken, mitokondrionlar sadece MnSOD'unu içermektedir. Memeli mitokondrionundaki MnSOD'u, bakterilerde bulunan MnSOD'u ile

aynı homolog ardılığa sahiptir. Bu ilginç özellik mitokondrionun prokaryot ve protoökaryot hücrelerin endosellüler simbiyozu ile evrimleştiğine bir kanıt olarak gösterilmektedir (7,22).

H₂O₂'i temizleyen katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri arasında da evrimsel ve fonksiyonel açıdan farklılık vardır. Katalaz, tek hücrelilerden, gelişmiş bitkilere ve hayvanlara kadar geniş bir spektrumda ortak organel olan peroksizomların yapısında bulunur. Peroksizomlarda, urat oksidaz, D-ammino oksidaz gibi enzimlerin ürettiği H₂O₂'i temizleyen katalaz organizmayı otokatalitik bir süreçten korumaktadır ve ancak yüksek H₂O₂ konsantrasyonlarında etkindir (6,22). Oysa Selenyum içeren glutatyon peroksidaz, stoplazma ve mitokondrionda üretilen organik hidroperoksitleri ve H₂O₂'i temizleyebilme yeteneğine sahiptir (22). Bu haliyle glutatyon peroksidazın evrimsel açıdan katalazdan daha yeni ve oksidatif fosforilasyonla ilişkili olduğu söylenebilir.

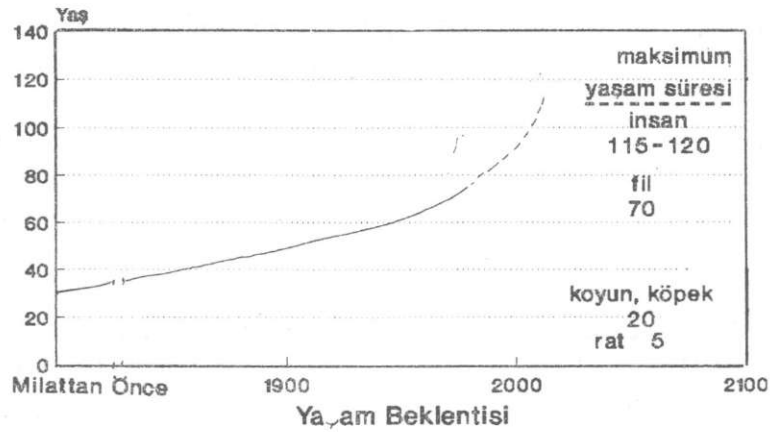
2. Evrim ve Yaşam Süresi

Enerji metabolizmasının ve antioksidan savunma sisteminin türlerde farklı şekillerde evrimleşmesi, türlerin ortalama «Maksimum Yaşam Sürelerinin» de farklı olmasına yol açmış gibi gözükmektedir (Tablo 1). Türlerin maksimum yaşam süresi geniş bir popülasyonda en uzun yaşayan bireylerin ulaştıkları yaş tarafından belirlenir. Bu yaş insanlarda 110-115 yıl, farelerde 38-40 ay ve fillerde aşağı yukarı 70 yıldır (9,15). «Ortalama Yaşam Süresi» veya «Ortalama Yaşam Beklentisi» ise çevre koşullarından çok fazla etkilenmektedir. Örneğin, insanlar için Antik Roma'da 22 yıl iken bugün Batı Toplumlarında 71 ila 74 yıl arasında (Şekil 2) (9).

Yaşlanma evrimsel yararı nedeniyle programlanmış özel genlerin sonucu değildir. Ancak biyolojik işlemlerin yan etkilerine karşı gelişmiş savunma sistemlerinin varlığından ve bunları belirleyen türe özgü genlerden bahsedilebilir (3). Memeli hayvanlar arasında yaşam süresi ile metabolizma hızı arasında ters bir orantı vardır. Türleri birbirleri ile metabolizmaları açısından karşılaştırmak için iki tip kavram kullanılmaktadır. Bir tanesi «Özgün Metabolik Hız (SMR)», bir günde gram doku başına harcanan kalori ile tanımlanır. «Yaşam Süresi Enerji Potansiyeli (LEP)» ise SMR X maksimum yaşam süresi tarafından belirlenir. İnsanda SMR düşükken (40 c/g/gün), LEP açısından memeliler içinde en yüksek olan gruba girmektedir (3).

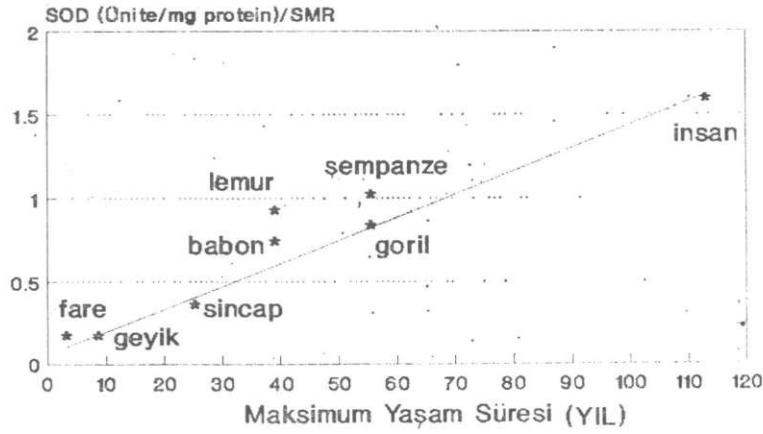
Tablo 1 : Bazı memeli, kuş ve sürüngenlerde kaydedilmiş maksimum yaşam süreleri
(Kirkwood'dan modifiye edilerek alınmıştır.)

	Tür İsmi	Maksimum Yaşam Süresi (Yıl)
Primatlar	Resus Maymunu	29
	Şempanze	44
	İnsan	115
Etoburlar	Kedi	28
	Köpek	20
	Boz Ayı	36
Otoburlar	Koyun	20
	Hint Fili	70
	At	46
Kemirgenler	Fare	3
	Sıçan	5
Kuşlar	Güvercin	30
	Martı	41
	Baykuş	68
Sürüngenler	Anakonda	29
	Çin Timsahı	52
	Gallapodos Kaplumbağası	100+



Şekil 2 : İnsanın yaşam beklentisindeki değişikliği yıllara göre gösteren bu grafik aynı zamanda bazı türlerin maksimum yaşam sürelerine işaret etmektedir
(Robins'den modifiye edilerek alınmıştır.)

Öte yandan bir çok antioksidan savunma elamanının türe özgü konsantrasyonu ile yaşam süresi arasında doğru orantı kurulabilmektedir. Örneğin, diğer memelilere göre belirgin şekilde uzun yaşam süresi olan insanda özgün metabolizma hızına oranlı SOD aktivitesi memelilerin içinde en yüksektir (Şekil 3). Karotenoidler, E vitamini,



Şekil 3 : Bazı memeli hayvanların karaciğerinde özgün metabolik hız (SMR) oranlı SOD aktivitesi maksimum yaşam süresinin bir fonksiyonu olarak gösterilmiştir (Cutler'den modifiye edilerek alınmıştır.)

ürik asit ve askorbat için de aynı oran kurulabilmektedir (3). Buna karşılık katalaz, glutatyon ve glutatyon peroksidazın SMR'ye oranlı karaciğer doku konsantrasyonları yaşam süresi ile anlamlı bir negatif korelasyon göstermektedir. Bu ters ve beklenmedik ilişki henüz açıklanabilmiş değildir. Öte yandan serbest oksijen radikallerinin önemli bir kaynağı olan total karaciğer sitokrom p-450 memeli türlerinin yaşam süresi ile ters orantıya sahiptir. Memeli yaşam süresi arttıkça oksidatif hasara karşı dokular dirençli hale gelmekte ve DNA'nın oksidatif hasar hızı azalmaktadır (3).

Günümüz insanı memeliler içinde en uzun maksimum yaşam süresi ile seçkin bir yere sahiptir. İnsanın yaşam süresinin uzunluğunun evrimi, beyin büyüklüğü ile oranlı, uzamış olgunlaşma ve öğrenme sürecine, dolayısı ile yeni yetişenlerin yetişkinlere uzun süren bağımlılık dönemine bağlanmıştır. İnsanı diğer memeli türlerinden ayrı kılan bu yaşam süresi evrimine en azından 250 gende değişikliğin katıldığı hesaplanmıştır (4).

Ayrıca bir türün yaşam süreci içinde antioksidan savunmanın düzeyindeki değişiklikler de incelenmiştir. Benzi ve arkadaşlarının erkek Wistar sıçanlarda bütün yaşam süresini kapsayan (35 ay) beyin antioksidan enzim sistemi çalışması bu konuda değerli bir çalışmadır (2). Bu çalışmaya göre beyin total SOD aktivitesi 5 aydan 25. aya kadar artmış, daha sonra azalmıştır. Glutasyon peroksidaz aktivitesi ise yine 5 aydan 25. aya kadar artmakta ve daha sonra sabit kalmaktadır. Glukoz —6— fosfat dehidrogenaz da 5. ve 25. aylar arasında artmakta ve daha sonra sabit kalmakta veya hafifçe azalmaktadır. Beynin farklı bölgelerine göre de sonuçların değiştiği görülmüştür. Membran akışkanlığını arttıran fosfotidilkolin ile tedavi ise özellikle yaşlanma ile beraber azalan SOD aktivitesinde anlamlı bir düzelmeye yol açmıştır (2). Öte yandan yaşlı sıçanların karaciğerinde SOD aktivitesi azalmış olarak bulunmuştur (20). Diğer bir çalışmada sıçan kalbi mitokondriolarında SOD aktivitesinin değişmeksizin korunduğu gösterilmiştir (18). Bütün bu çalışmalar yaşam süresi ve yaşlanma sürecinde SOD aktivitesinin anahtar bir rol oynadığını düşündürmektedir.

3. Yaşlanma ve Serbest Radikal Teorisi

Harman yaşlanmayı «artan yaşa eşlik eden ardıl değişikliklerden ve ilerleyici şekilde ölüm ve hastalık riskindeki artıştan sorumlu olan olayların birikimi» olarak tanımlamıştır (12). Yaşlanma sürecini açıklamaya çalışan bir çok teori ileri sürülmüştür. Örneğin, moleküllerin çapraz bağlar teorisi, genlerin yaşlanması teorisi, serbest radikal teorisi gibi (4,12,21,23).

Gerçekten de, yaşlanma teorileri içinde serbest oksijen radikallerinin kronik, birikici etkisi ile yaşlanmayı açıklayan görüş, günümüzün önde gelen teorilerinden biridir. Bu teoriye göre küçük ama bütün yaşam boyunca süren antioksidan sistemdeki defekt yaşlanmaya neden olmaktadır (11,12,19).

Bu teorinin başlıca kanıtlarından birisi, serbest oksijen radikallerinin yoğun bir şekilde oluşmasına yol açan iyonize edici radyasyonun, normal yaşlanmaya benzer sonuçlar üretmesi ve yaşam süresini kısaltmasıdır (11,12). Yine kanıt olarak kalori kısıtlaması ile veya diyetle antioksidanların eklenmesi ile bazı türlerde ömür uzatılabilmektedir (11,12,19). Örneğin, Yu ve arkadaşları zorunlu besinler korunurken kalori alımında % 40'lık bir kısıtlamanın, sıçanların ortalama ömürlerinde % 40, maksimum yaşam sürelerinde % 47'lik bir artışa neden olduğunu bildirmişlerdir (25). Kolay okside olan amino asitle-

rin diyetten çekilmesi de ortalama yaşam süresinin % 6 oranında uzamasına yol açmıştır (10). Harman ve arkadaşları bir antioksidan olan 2—merkaptotetilamin'i erkek farelerin diyetine ekliyerek ortalama yaşam sürelerini % 30 kadar artırmayı başardılar (11,12). Gıda tüketiminin ve vücut ağırlıklarının kontrol ve deney grubunda aynı olduğu diğer bir çalışmada, diyetlerine 2—merkaptotetanol eklenen farelerin ortalama ömürlerinin % 13, maksimum yaşam süresinin ise % 12 arttığı bildirildi (13).

Diğer antioksidanların maksimum yaşam süresini artırmada çok başarılı olamamasını ise Harman, mitokondri yaşlanma hızının maksimum yaşam süresini belirleyebileceği tezine bağlamıştır. Mitokondria iç membranının yüksek seçiciliği, mitokondrial fonksiyonlarda antioksidanların ters etkisi ve mitokondriada serbest radikal reaksiyonlarının yüksek hızı bir çok antioksidanın maksimum yaşam süresi üzerine etkili olamamasına yol açmaktadır (12,14).

Ayrıca ateroskleroz, Alzheimer tipi demans, amiloidozis ve yaşlanmayla beraber ortaya çıkan bir çok dejeneratif hastalığın fizyopatolojisinde serbest oksijen radikallerinin rol oynaması da bu teoriye kanıt olarak gösterilmektedir (5,12,21,24).

Down sendromunda erken gelen yaşlanma ile beraber Alzheimer tipi demans görülür. Bilindiği gibi Kr21 trizomisi bu sendroma neden olmaktadır. CuZnSOD'u da 21. kromozomda kodlanmıştır ve bu hastalarda SOD seviyesi normalden yüksek bulunmaktadır (8,24). İsraili bir grup araştırmacı transgenik farelerde SOD düzeyini yükselttiler ve bu farelerin dillerindeki sinir-kas kavşağında Down sendromlu hastalarınkine benzer sinaps sayısının azalması ile giden patolojik sonuçlarla karşılaştılar (1). Gerçekten de Down sendromu, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığında dengelenmemiş bir aşırı SOD aktivitesi telkin edilmektedir (17,24).

Sonuç olarak tek belirleyici faktör olmasa bile organizmadaki serbest radikal reaksiyonları ve antioksidan savunma, organizmanın yaşlanması ve türe özgü maksimum yaşam süresinin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

ÖZET

Milyonlarca yıllık evrim süreci içinde, metabolik olayların sonucu olarak üretilen serbest radikallere karşı antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir. Antioksidan savunma bütün canlıların ortak özelliği

olmakla beraber türden türe farklılık göstermektedir. Bu durum türlerin sahip oldukları farklı yaşam sürelerine bir açıklama getirmektedir. Örneğin, memeliler içinde en uzun maksimum yaşam süresine sahip olan insanın, metabolizma hızı göreceli olarak düşükken, özgün metabolizma hızına oranlı SOD aktivitesi en yüksektir.

Ayrıca yaşlanma mekanizmalarını açıklayan teorilerden biri olan «Serbest Radikal Teorisi»ni destekleyen deney sonuçları tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Yaşlanma, Evrim, Antioksidan savunma, Serbest radikaller.

SUMMARY

Antioxidant Defense in the Process of Evolution and Aging

The systems of antioxidant defense have been established against free oxygen radicals produced by metabolic events in the evolutionary process. Although the antioxidant defense is the common feature of species, it varies from one specie to another. This explains the difference in the life span of species. For example, in humans who have the highest maximum life span among mammals the metabolic rate is relatively low, but SOD activity per specific metabolic rate has the highest value.

In addition, the results of research that have supported to the free radicals theory of aging mechanisms was discussed.

Key Words : Aging, Evolution, Antioxidant Defense, Free Radicals.

KAYNAKLAR

1. Avraham KB Schickler M Sapoznikov D : Down's syndrome : Abnormal neuromuscular junction in tongue of transgenic mice with elevated levels of human Cu/Zn-superoxide dismutase. *Cell* 54 : 823-829, 1988.
2. Benzi G Pastoris F Marzatico F : Cerebral enzyme antioxidant system. Influence of aging and phosphatidylcholine. *J Cereb Blood Flow Met*, 9 : 373-380, 1989.
3. Cutler RG : Antioxidants and Aging. *Am J Clin Nutr*, 53 : 373s-9s, 1991.
4. Davies G Nickol D : Aging in mammals. *The Biology of Aging*. Harper/Row, Publishers, New York, 1990, pp 40-61.
5. Evans PH : Free radicals in brain metabolism and pathology. *British Med Bull* 49 (3) : 577-587, 1993.
6. Freeman BA Crapo JD : Biology of disease. Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 47 (5) : 412-426, 1982.
7. Fridovich I : *The Biology of Oxygen Radicals*, Science, 201 : 875-880, 1978.

8. Friedland RP Koss E Haxby JV : Alzheimer disease : Clinical and biological heterogeneity. *Ann Intern Med.* 109 : 298-311, 1988.
9. Geokas MC Lakatta EG Makinodan T : The aging process. *Ann Intern Med.* 113 : 455-466, 1990.
10. Harman D : Free radical theory of aging : Nutritional implication. *Age* 1 : 145-152, 1978.
11. Harman D : Free Radicals in Aging, *Mole Cell Biochem*, 84 : 155-161, 1988.
12. Harman D : Free radical involvement in aging. Pathophysiology and therapeutic implication. *Drugs & Aging*, 3 (1) : 60-80, 1993.
13. Heidrick ML Hendricks LC Cook DE : Effect of dietary 2-mercaptoethanol on the life span, immun system, tumor incidence and lipid peroxidation damage in spleen lymphocytes of aging BC3F1 mice. *Mech Ageing Dev*, 27 : 341-358, 1984.
14. Horrum MA Harman D Tobin RB : Free radical theory of aging : Effects of antioxidants on mitochondrial function. *Age*, 10 : 58-61, 1987.
15. Kirkwood TB : Comparative life spans of species : Why do species have the life spans they do? *Am J Clin Nutr* 55 : 1191S-5S, 1992.
16. Maestro RF : An Approach to Free Radicals in Medicine and Biology, *Acta Physiol Scand*, Suppl 492 : 153-168, 1980.
17. Martilla RJ Viljanen M Toivonen E Lorentz H Rinne UK : Superoxide dismutase-like activity in the Parkinson's disease brain. *Advances in Neurology*. Vol : 54, *Parkinson's Diseases*. Ed : Streifler MB, Korezyn AD. Raven Press, New York, 1990, pp 141-144.
18. Nohl H Hegner D Summer KH : Responses of mitochondrial superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities to ageing. *Mech Ageing Dev*, 11 : 145-151, 1979.
19. Nohl H : Involvement of free radicals in ageing : A Consequence or cause of senescence. *British Med Bull* 49 (3) : 653-667, 1993.
20. Reiss U Gershon D : Rat-liver superoxide dismutase : purification and age-related modifications. *Eur J Biochem* 63 : 617-623, 1976.
21. Robbins SL Cotran RS Kumar V : *Diseases of Aging. Pathologic Basis of Diseases*. WB Saunders Company, 4th Ed. 1989, pp 543-552.
22. Robertis EDP Robertis EMF : *Cell and Molecular Biology*. Lea & Febiger, Philadelphia, 8th Ed. 1987, pp 285-293.
23. Shorr RI Carnes M : Theories of aging. *Winconsin Med J*. December, 1988, pp 11-19.
24. Volicer L Crino PB : Involvement of Free Radicals in Dementia of the Alzheimer Type : A Hypothesis, *Neurobiol Aging*, 11 : 567-571, 1990.
25. Yu BP Masoro EJ Murata I : Life span study of SPF Fisher 344 male rats fed ad libitum or restricted diets : Longevity, growth, lean body mass and diseases. *J Gerontol*. 37 : 130-141, 1982.