

# SÜREKLİ GENÇLEŞEN BEDENİMİZ

**Kaç yaşındasınız? Yanıtlamadan önce iyice düşünün. Bu, aslında tahmin ettiğinizden çok daha zor bir soru. Doğru yanıt, yaklaşık olarak on beş buçuk. Yapılan son araştırmalara göre bedeninizin ortalama yaşı bu kadar. Kaslarınızın, sindirim sisteminizin ve öteki her şeyinizin. Doğduğunuzdan bu yana geçen yıllar kadar yaşlı olduğunuzu düşünebilirsiniz ama gerçekte bedeninizin büyük bir bölümü sizden çok daha genç.**



Bu, size şaşırtıcı gelmemiş olabilir. İnsan bedeninin her yedi yılda bir kendini tümüyle yenilediği yaygın bir inanış olsa da biyologlar bununla ilgili kesin bir sayı vermekten çekiniyor. Ancak artık birçok biyolog, hücrelerin eskidiğini ve zamanla yenilendiğini kabul ediyor. Deri ve kan gibi bazı dokularımızda yenilenmenin ne kadar sürdüğünü biliyoruz. Örneğin, kan değişimi sonrasında kan hücrelerinin ne kadar süre yaşadığını gözlemleyebiliyoruz. Ama işin ilginç yanı, birçok hücre tipinin ne sıklıkla yenilendiği ve hatta yenilenip yenilenmediği konusunda bile hiçbir fikrimiz yok. Daha doğrusu kısa bir süre öncesine kadar yoktu. Fareler üze-

rinde yapılan deneyler, bazı hücrelerin öteki hücrelere göre daha sık yenilediğini gösteriyordu; ama bu durumun insanlarda ne kadar geçerli olduğu konusunda kesin bir bilgi yoktu.

İsveç'in başkenti Stockholm'deki Karolinska Enstitüsü'nden nörolog Jonas Frisé'nin yetişkin hücrelerin yaşını saptamak için bir yöntem geliştirdi. Şimdi bu yöntem bilim insanlarının ve bilim çevrelerinin yıllarca ilgisini çeken bir sorununun yanıtını bulmak için kullanılıyor: Hücre yenilenmesi, sonuç olarak bedeninizi tümüyle yenilediğiniz anlamına mı geliyor? Eğer öyleyse, yaşamınız boyunca acaba kaç beden kullanıyorsunuz? Uzun bir yaşam sürdü-

ğünüzde orijinal "siz"den geriye bir şey kalıyor mu? Bu soruların yanıtları, merakın ötesinde bir anlam taşıyor. Hücre yenilenme hızı, nöroloji bilimlerinin ve rejeneratif tıbbın gündeminde olan bir konu: Çok sayıda hastalığın tedavisinde ve yaşlanmanın etkileriyle başa çıkmada kilit bir rol oynayabilir.

Hücre yenilenme hızıyla ilgili sorular ilk olarak yaklaşık yüz yıl önce bilim insanlarının sinir hücrelerimizin çoğunun fetal dönemde (gebeliğin 10. haftasından doğuma kadarki dönem) oluştuğunu ve yaşamımız boyunca yenilenmediğini keşfetmesiyle ortaya çıktı. O zamandan beri, dikkat ve karar verme gibi işlevlerin merkezi olan beyindeki serebral kortekste yeni hücrelerin üreyip üremediği merak edilmiştir. 1960'lı yıllarda nörologlar, kemirgenlerin ve kedilerin yeni sinir hücresi üretebildiğini keşfetti. 1999'da Science dergisinde yayımlanan bir çalışma büyük bir heyecan yarattı. Bu çalışmaya göre, maymunların serebral korteksinde de yeni hücre gelişmesi gözlenmişti. Ne yazık ki sayısız yinelenmeye karşın bu sonuçlar bir kez daha elde edilemedi.

Hücrelerin yaşam süresine ilişkin bilgilerimiz genellikle fareler üzerinde yapılan deneylerden elde ediliyor. Yöntem, DNA'nın yapı taşları olan nükleotidlerin radyoaktif duruma getirilip yem ya da sıringa yoluyla hayvanlara verilmesi şeklindedir. Eğer hücre yenilenmesi sürüyorsa yeni hücrelerin DNA'sında işaretli nükleotidlere rastlanacaktır. Ölüm sonrasında yapılan testler farklı dokularda ne kadar işaretli DNA bulunduğunu dolayısıyla hayvanın nükleotidlerin etkisinde kaldığı dönemde yenilenen hücre miktarını ortaya koyacaktır. Bu deneyler, kemirgenlerdeki hücre yenilenme hızını açık bir şekilde belirlese de bu sonuçların insanlara ne kadar uygulanabileceği konusu belirsizdir. İnsanlar yalnızca birkaç ay değil, uzun yıllar yaşadığından kemirgenlere göre daha çok hücre yenilenmesine gereksinimi olabilir.

İnsanlara radyoaktif genetik maddeler verilemez. O nedenle bazı araştırmacılar hücrelerin yaşını belirlemek için değişik uygulamalardan yararlanıyor. Örneğin, kromozomların ucunda bulunan ve her hücre bölünmesinde kısalan telomerlerin boyunu ölçmek bu uygulamalardan biridir. Ancak şimdiye kadar telomer uzunluklarına bakarak yaş saptayabilen güvenilir bir yol bulunabilmiş değil. Daha da kötüsü kök hücre gibi bazı hücrelerin kromozomlarındaki telomerleri uzatabildiğinin ve bu durumun da özellikle beyin hücrelerinde yaş saptamayı zorlaştırdığının gözlenmiş olması.

Yeterince ilerleme kaydedilemediğini düşünen Frisen, başka bir yoldan ilerlenebileceğini düşünmüş. Frisen, "Düşüncelerim beni Eski Mısır'dan kalan papirüs tomarlarına uygulanan karbon testlerine götürdü ve bu yöntemden yararlanıp yararlanamayacağımızı merak ettim" diyor.

Karbon tarihlendirmesi, organik bir maddenin içindeki karbon-14 miktarını ölçmeye dayanır. Karbon-14, karbonun az rastlanan ve düşük miktarda radyoaktif olan bir izotopudur. Kozmik ışınların ürettiği nötronların azot çekirdeklerine çarparak proton açığa çıkarması sonucunda atmosferde sürekli karbon-14 oluşur. Karbon-14, 5730 yıllık yarılanma ömrüyle sonuçta azota dönüşür. Dönüşüm öncesinde karbon-14, fotosentez aracılığıyla bitkilerce tutulur ve şekere dönüştürülür. Hayvanlar bitkileri yer ve böylece bütün canlılarda küçük de olsa bir miktar karbon-14 bulunur. Bedeninizdeki karbon-14 miktarı yaklaşık bir trilyon karbon atomunda birdir. Öteki bütün karbonlar karbon-12'dir. Ölüncü bedene karbon-14 girişi kesilir ve bedendeki karbon-14 bozunmaya, giderek azalmaya başlar.

Karbonun bu yavaş bozunumu, arkeoloji çalışmalarında karbon tarihlendirmesinin uygulanabilmesini sağlar. Son 60.000 yıl içinde canlı olan herhangi bir şeyde karbon-14/karbon-12 oranını ölçtüğünüzde yaklaşık ölüm zamanını saptayabilirsiniz. Bundan daha eski örneklerde karbon-14 miktarı çok azaldığı için kullanışlı olmaz.

Yavaş bozunum aynı zamanda yöntemin çok da duyarlı olmamasına neden olur. Arkeolojik radyokarbon tarihlendirmesinde, üzerinde çalışılan örneğin yaşına bağlı olarak 30-100 yıl arasında

bir hata payı vardır. Eski Mısır bulunmaları için önemsiz sayılabilecek bu hata payı, bu yöntemin insan bedenindeki hücrelerin yaşını saptamak için kullanılmasını zorlaştırır.

Karbon-14 tarihlendirmesini farklı bir şekilde kullanma düşüncesi Frisen'in aklına yakın geçmişteki soğuk savaş dönemindeki silahlanma yarışı sayesinde geldi. 1955 ve 1963 yılları arasında yerin üstünde gerçekleştirilen nükleer silah denemeleri atmosfere büyük miktarlarda karbon-14 salınmasına neden oldu. Bu denemelerin zirveye ulaştığı 1963'te atmosferdeki karbon-14 miktarı normal düzeyinin iki katıydı. Bu ani karbon-14 yüklemesi dünyanın her yerinde kaydedilmişti ve bu durum aslında Frisen'e eşsiz bir fırsat sunuyordu.

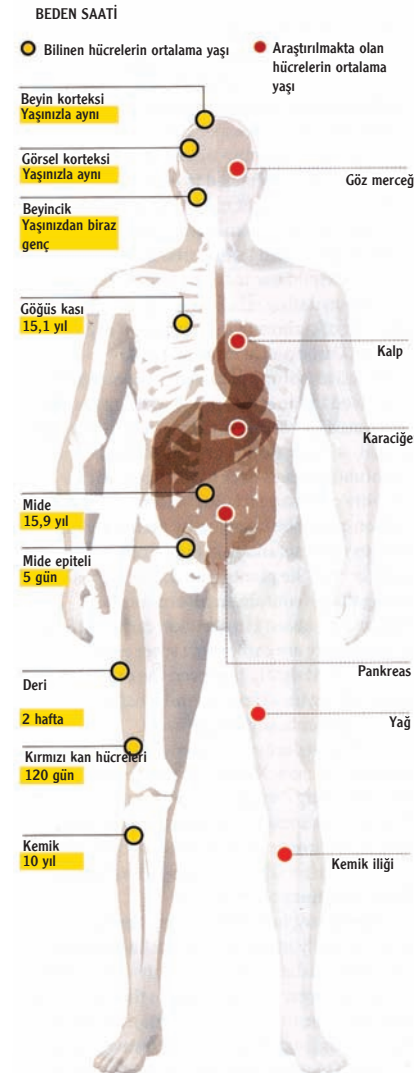
Frisen bir hücredeki moleküllerin büyük bölümünün normal bir değişim durumundayken DNA'nın çok kararlı olduğunu belirtiyor. Bir hücre, yaşamı

boyunca taşıyacağı bir dizi kromozomla doğar. Bu nedenle, yaşayan bir hücrenin DNA'sındaki karbon-14 düzeyi, doğduğu zaman atmosferde bulunan karbon-14 düzeyiyle doğrudan orantılıdır. Arada yalnızca bozunmadan kaynaklanan çok küçük bir fark vardır. 1955'ten önce bu miktar neredeyse sabitti. Nükleer silah denemeleri sırasında atmosferdeki ve dolayısıyla hücre DNA'sındaki karbon-14 miktarı arttı ve sonra yeniden azalmaya başladı. Frisen, 1955'ten sonra doğanlardan alacağı hücrelerdeki DNA'larda karbon-14 oranını ölçerek bu kişilerin doğum tarihlerini hesaplayabileceğini fark etti.

Frisen eğer haklıysa bilim insanları ilk kez beden değişik bölgelerindeki ortalama hücre yaşını hesaplayabilecek ve böylece beynin yeni sinir hücreleri üretilip üretilmediği sorusuna yanıt bulabilecekti. Frisen, işe başlamadan önce atmosferdeki karbon-14 düzeyinin hesapları için uygun olup olmadığını araştırdı. 1963'te imzalanan ve nükleer denemeleri yasaklayan anlaşmadan sonra atmosferdeki karbon-14 miktarı, okyanuslar ve biyosfer tarafından soğurularak her 11 yılda bir yaklaşık yarıya düşmüş. Bu durumda bile Frisen, 1955 ile 1990 yılları arasında doğmuş herhangi bir hücrenin DNA'sında yeteri kadar ek karbon-14 bulunacağını ve bu miktarın da bir-iki yıllık bir hata payıyla yaş tahmini yapmaya yeterli olacağını öne sürüyor.

Frisen ve ekibi, nükleer denemeler sırasında hayatta olan kişilerin dokularından alınan dokularla yaptığı testlerle ilgili bir çalışma yayımladı (Cell, cilt 122, s 133). İlk kez bir insan bedeninin kaç farklı yaş olabileceğini ortaya çıkardılar. En zorlu yaşamı olanlar, beden cephedeki hücreler. Bunlar en kısa ömürlü hücreler ve sürekli yenileniyorlar. Sindirim sistemini kaplayan epitel hücreler 5 günde, derinin yüzeyindeki epiderm hücreler 2 haftada ve kırmızı kan hücreleri de 120 günde bir yenileniyor.

Frisen, 30'lu yaşlarının sonundaki insanların göğüs kası hücrelerinin yaklaşık 15,1 yıllık olduğunu buldu. Bu değer, mideyi oluşturan hücrelerin ömrüyle de benzerlik gösteriyor. Mide hücrelerinin yaşı da yaklaşık 15,9 hesaplanmış. Anlaşılan o ki bedenimiz sürekli bir yıkım ve yenilenme içinde. Hatta iskelet yapımız bile birkaç yılda bir yenileniyor.





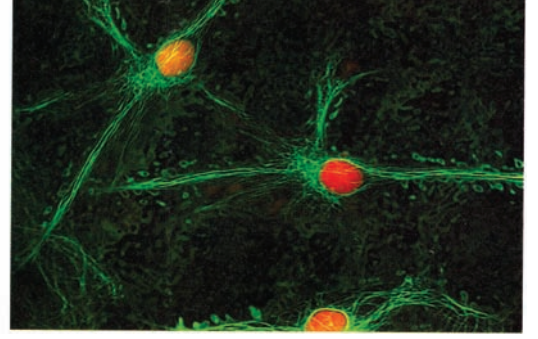
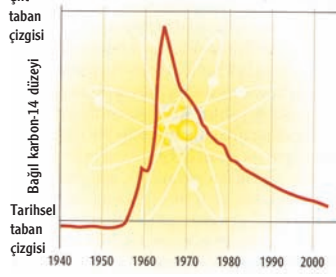
Bilinmeyen bölgeye yapılan bu keşifler her ne kadar heyecanlandırıcı olsa da Frisen ilk çıkış noktasına, beyin hücrelerinin yaşına geri dönmek istiyor. “Ben bir nöroloğum ve benim asıl tutkum beyin” diyor ve ekliyor “Elbette beden hücrelerimizin ne sıklıkla yenildiğini bilmek istiyorum. Bu konuda yavaş yavaş ilerleyeceğiz ve umarım bütün öteki alanlardaki uzmanlar da araştırmamıza yardımcı olur. Ama benim asıl istediğim beynin bölgelerini keşfetmek ve yetişkinen yeni beyin hücreleri oluşturup oluşturmadığımızı öğrenmek.”

Hayvanlarla yapılan çalışmalardan –ayrıca kanserden ölmek üzere olan ve beynine işaretli nükleotidlerin şırınga edilmesine izin veren bir kişiden– elde edilen genel görüş, bir kez beyin oluştuktan sonra iki bölge (hipokampus ve karıncıkların çevresindeki bir bölge) dışında yeni sinir hücrelerinin oluşmadığı yönünde.

Frisen, yöntemi öncelikle görsel korteksten alınan hücrelere uygulamış. Beklendiği gibi sinir hücreleri alındıkları insanla aynı yaşta çıkmış. Frisen bunun, bir nesne ya da renk görüldüğünde algılamanın daha öncekilerle aynı olması için görsel korteks hücrelerinin taşıdığı kararlı yapılanmadan kaynaklanabileceğini öne sürüyor. Hareket koordinasyonu görevli beyincikteki hücrelerin, bu bölgenin bebeklik döneminde gelişmeyi sürdürmesi nedeniyle insandan ortalama 2,9 yıl daha genç olduğu görülmüş. “Korteksin geri kalan bölümlerinin haritasını çıkardık ve hipokampüye doğru emin adımlarla ilerledik” diyor Frisen. “Kortekste yeni hücre oluşumu yokmuş gibi görünüyor. Sizinle aynı yaşta. Bunun yanında hipokampusun bazı bölgeleri heyecan verici. Kesinlikle nöron oluşumu söz konusu.”

Frisen'in çıkış noktası yalnızca merak değil. Beyindeki hücre yenilenmesiyle ilgili sınırları açıkladığında bunların depresyon ve Alzheimer gibi hastalıklara da ışık tutacağını düşünüyor. 2004'te New York'taki Columbia Üniversitesi'nden Rene Hen başkanlığındaki bir ekip, hipokampüsteki kök hücrelerinin yeterince yeni sinir hücresi üretememesi durumunda farelerin depresyona girdiğini göstermişti. Ayrıca nöron oluşumunu da tetikleyen Prozac gibi ilaçların, bu oluşumun önlenmesi du-

1955 ile 1963 yılları arasında yer altı ve üstü nükleer silah denemeleri sırasında, atmosfere çok yüksek miktarda karbon salındı.



rumunda işe yaramadığını da gözlemişler (Science, cilt 301, s 805).

Alzheimer hastalığının hipokampüste yeterli yeni nöron üretilmemesiyle ilişkili olduğu düşünülürken Parkinson gibi bazı başka beyin rahatsızlıklarının da ölen beyin hücrelerinin yerini dolduracak yeni hücrelerin üretilmemesiyle bağlantısı olduğu sanılıyor. Frisen'in ekibi şu anda nörolojik bozuklukları olan insanlardaki hücre yenilenmesiyle ilgili çalışıyor.

Hücre yenilenmesiyle ilgili bilgilerin hastalıkların tedavisinde kullanılabilceği tek organ beyin değil. Örneğin, sağlıklı insanların ne sıklıkla yeni yağ hücresi ürettiğini öğrenmek, obezitenin tedavisi için yardımcı olabilir. Şimdilik obezitenin, yağ hücrelerinin genişlemesinden mi, yoksa artan yağ hücresi sayısından mı kaynaklandığı bilinmiyor. Benzer bir şekilde karaciğer hücrelerinin yenilenme hızını saptamak –hayvanlar üzerindeki deneyler bunun 300-500 gün arasında bir olduğunu gösteriyor– kanser gibi bazı hastalıklara yönelik çalışmalara yardımcı olabilir. Pankreas hücrelerinin yenilenme hızını öğrenmemiz de şeker hastalığının tedavisinde pankreasın ömrünü düzenleyecek yeni bakış açıları kazandırabilir. Bunlara ek olarak uzmanlar, kalp kası hücrelerinin yenilenmediğini, artlarında fibrotik maddeyle dolan boşluklar bıraktığını ve ilerleyen yaşla birlikte kalbin işlevlerinde bir azalmaya neden olduğunu düşünüyor. Ancak bu da kesin bir bilgi değil. Frisen'in ekibi, kalp kası hücrelerinin yenilenip yenilenmediğini araştırarak yeni bir çalışmaya kısa bir süre önce başladı.

Bu arada, Kaliforniya Üniversitesi'nden başkanlığını Krishnan Nambiar'ın yaptığı bir grup, Frisen'in yöntemini kullanarak göz merceğini incelemeye başladı. Merceğin saydam iç bölümündeki hücreler embriyonik dönem ilk beş haftasında oluşur ve yaşa-

mınız boyunca da sizinle kalır. Yeni hücreler çevrede oluşur ve burada birikir. Mercek giderek kalınlaşır ve ilerleyen yaşla birlikte bazen katarakta yol açacak şekilde sertleşir. Nambiar ve Frisen'in örneklerinde karbon-14 testlerini Lawrence Livermore Ulusal Laboratuvarı'ndan Bruce Buchholz yapıyor. Buchholz, “Mercek hücrelerinin yenilenmesiyle ilgili daha çok bilgimiz olursa, katarakt oluşumunu belki beş yıl kadar erteleyebiliriz. Böylece de sağlık harcamalarında büyük bir tasarruf sağlayabiliriz” diyor.

Şurası açık ki bedeninizin büyük bir bölümü sizden çok daha genç. Bu durum bir paradoksu da beraberinde getiriyor. Örneğin, cildiniz çok gençse yaşlandığımızda bile neden pürüzsüz bir cildinize olmuyor? Neden 60 yaşındaki bir kadın genç kas hücreleri sayesinde 10 yaşındaki bir kız çocuğu gibi yerde akrobatik hareketler yapamıyor?

Bu soruların yanıtı mitokondrilerin DNA'sında saklı. Mitokondri DNA'sı, hücre çekirdeğindeki DNA'ya göre mutasyonları daha hızlı biriktirir. Doğduğunuz andan itibaren mitokondrileriniz bu tür etkileri toplamaya başlar. Hücreleriniz sizin yaşınızın yaklaşık üçte biri yaşında olsa bile sorun, mitokondrilerin sizinle aynı yaşta olması. Örneğin, derinin temel yapı taşı olan kolajenin niteliğindeki düşüş mitokondri mutasyonlarıyla ilgilidir. Bu yüzden derinizin şeklini yitirir; kırışıklıklar oluşur. Ama kuşkusuz iyi haberler de yok değil. Mitokondrilerdeki DNA'yı korumanın ya da onarmanın yolları bulunduğu ki bununla ilgili birçok düşünce var, hücrelerimizin bizden çok daha genç olmasının keşfi, yaşlanmayı durdurabileceğimiz anlamına gelebilir. Belki de gelecekte insanlar gerçekten “Kaç yaşındasınız?” sorusuna yanıt vermekte çok zorlanacak.

<http://www.newscientist.com/channel/health/mg19025561.900-you-amazing-regenerating-body.html>

Çeviri: Cumhuriyet Öztürk