

NIÇİN YAŞLANIYORUZ?

Bu sorunun cevabı genlerimizde yatıyor. Fakat hangilerinde? Yeni araştırmalar, konuyla ilgili önemli ip uçları veriyor.

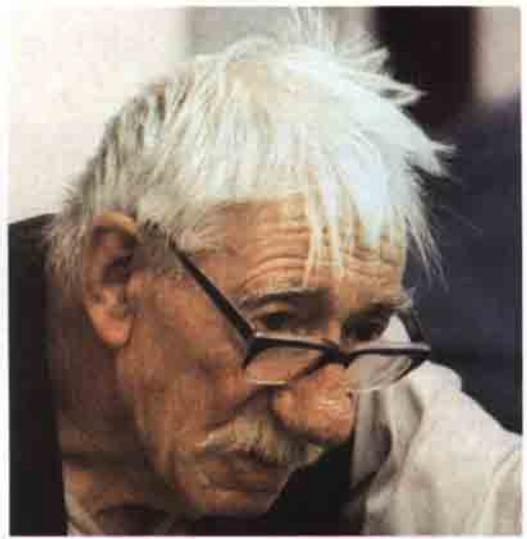
Ricki L. RUSTING

1800'lerin sonlarında birçok araştırmacı, yaşlanmanın genlerde önceden programlandığını ve amacın organizmayı yıkmak olduğunu ileri sürmekteydiler. Bu görüş günümüzde geçerliliğini yitirmiştir; çünkü insanlık tarihine bakıldığında, insanların ilk çağlarda çok erken yaşlarda öldüğü (ortalama insan ömrü 30-40 yıl arasındaydı), oysa günümüzde endüstrileşmiş ülkelerde insan yaşamının ortalama 75 yıl sürdüğü bilinmektedir.

Kaliforniya Üniversitesi'nden Michael R. Rose, yaptığı çalışmalarda birtakım genetik değişimler sonucu uzun ömürlü meyve sineklerini üretmeyi başarmıştır. Bu "süper sinekler" her yaşta son derece güçlü ve dışarıdan gelecek etkilere karşı dirençlidirler. Yaşlandıklarında bile pek çoğu normal sineklerin gençlerinden daha güçlüdürler. Rose ve grubu, şimdi bu değişikliğe neden olan genleri tanımlama çalışmaktadır. Rose'un sineklerle yürüttüğü bu çalışma, insanların niçin yaşlandığını açıklamak için yapılacak çalışmaların bir parçasıdır. Yapılmaya çalışılan, kaza, savaş ve enfeksiyon dışındaki ölüme neden olabilecek yaşlanma proseslerini kontrol altına almaktır. Bu amacın gerçekleştirilebilmesi, kanser, kalp hastalığı ve benzerleri gibi ilerleyen yaşlarda önemi artan hastalıkların önlenmesi sonucunu da beraberinde getirecektir (Tablo 1'de yaşlanmaya bağlı olarak organ fonksiyonlarında ortaya çıkan değişimler sıralanmıştır). Tabii ki, ideal olanı, uzun ve sağlıklı bir yaşam sürdürdükten sonra kovboy filmlerindeki gibi ayakları üzerinde hemen ölmektir.

Genetik İp Uçları

Kolorado Üniversitesi'nden çeşitli araştırmacılar, basit organizmaların yaşam sürecini uzatabilmek amacıyla genler üzerinde çalışmaktadırlar. Araştırmacılarından M. Rose, "Yaşlanma, normal oir yaşlanmayı, geciktirilmiş bir yaşlanma ile karşılaştırarak anlaşılabilir bir bulmacadır" şeklinde bir yorum yapmıştır. Bu nedenle böyle bir çalışma insanlarla yapılamayacağından, M. Rose "meyve sinekleri" (*Drosophila melanogaster*) ile çalışmalarını



sürdürmektedir. Rose tarafından genetik değişimler sonucu üretilen sinekler, ürettikleri protein yapıları açısından normal sineklerle karşılaştırılmış ve aralarındaki en belirgin farklılığın, uzun ömürlü sineklerin, antioksidan (oksitlenmeyi önleyen) enzim "süperoksit dismutaz"ın aktif bir formunu üretmiş olmalarından kaynaklandığı bulunmuştur. Bu durum, uzun ömürlü sineklerin ilgili enzimin üretiminden sorumlu olan genin değişik bir formuna sahip olduklarını göstermektedir. Meyve sineklerinde de insan ve diğer organizmalarda olduğu gibi, süperoksit dismutazlar, oksitlenmeye karşı savunma yapırlar ve bunun için de "süperoksit" olarak adlandırılan tehlikeli "serbest radikalleri" nötralize etmeye yardım ederler. Genetik farklılıklar, normal meyve sineklerinin daha hızlı yaşlanmasının bir nedeninin de, sahip oldukları serbest radikalik savunma sisteminin,

Tablo 1. Yaşa Bağlı Olarak Ortaya Çıkan Değişimler

	DEĞİŞİMLER	
	Yaşamın, İkinci 1/3'ünde	Yaşamın son 1/3'ünde
Organ Fonksiyonları	—	Kalp, akciğer ve böbrek yetmezliği görülür.
Refleksler	—	Zihinsel ve fiziksel refleksler zayıflar.
Üreme	Kadınlarda menapoz	Erkek üretkenliği azalır.
Büyüme hormonları	—	Salgılanma.
Yağlar	Birikim artar.	—
Kemikler	Kadınlarda osteoporosis	—
Görme	—	Görme kabiliyeti azalır.
Koroner hastalıklar	Kısmi ateroskleroz	Ateroskleroz
Tümörler	Üreme organlarında kanser görülür.	—
Beynindeki nöronlar	—	Bazıları büyür, diğerleri atrofiye uğrar.
Bağırsıklık sistemi	—	Enfeksiyonlara direnç azalır.

özel olarak üretilen sineklerdeki kadar etkin olmamasından kaynaklandığını göstermiştir. Rose ve arkadaşları, uzun ömürlü sineklerin açlığa karşı daha dirençli olduklarını, çünkü daha fazla miktarda yağ depolayabildiklerini bulmuşlardır.

Drosophila üzerinde yapılan çalışma, aynı şeyleri fareler üzerinde yapmak için bir deneme niteliğindedir. Eğer uzun ömürlü fareler yaratılabilirse, yaşamın uzatılabilmesi ile ilgili spesifik genler, enzimler ve hücresel prosesler ortaya çıkartılacaktır. Diğer memeliler gibi, fareler de genetik açıdan insanlara sineklerden çok daha benzerdiler ve bu nedenle çalışmadan elde edilecek sonuçlar, insanların nasıl yaşlanacağı konusunda daha gerçekçi ve açıklayıcı bilgiler verecektir. Tabii ki, bu tür uzun süreli bir çalışmanın maliyeti, tahminen 10 milyon dolar civarında olacaktır ve faturayı ödeyebilecek biri olduğu takdirde çalışmalara başlanabilecektir.

Benzeri çalışmalar, Kolorado'dan Cohnson'un laboratuvarında da yapılmaktadır. Bu çalışmada "Caenorhabditis elegans" olarak bilinen bu tür toprak solucanı kullanılmakta ve gelişigüzel genetik mutasyonlarla (değişimler) canlının yaşamı uzatılmaya çalışılmaktadır. Bu grup da, benzer olarak, uzun ömürlü ve normal gruplar arasında farklılığa neden olan genleri tanıtmaya çalışmaktadır. 1988 yılında yayınladıkları bir raporda "age-1" olarak adlandırılan bir gendeki mutasyonun, C. elegans'ın ortalama ömrünü yaklaşık % 70 oranında uzattığını belirtmişlerdir. Mutant solucanlar yüksek düzeylerde antioksidan (sitoplazmik süperoksit dismutaz ve katalaz enziminin her ikisini de içeren) üretmişlerdir ve herbisitlerin (böcek öldürücü) toksik etkilerine karşı daha dirençlidirler. Johnson, "age-1" genini klonlayarak farelerde denemek için bir çalışma planlamaktadır. Eğer farelerde başarı sağlanırsa, insan yaşlanması hakkında da yararlı ipuçları elde edileceği söylenmektedir.

Jawzinski, insanların daha basit ve tek hücreli organizmalardakilerle ortak genlere sahip olduğunun farkına vararak, çalışmalarını bir maya türü olan S. cerevisia (ekmek mayası) üzerinde yoğunlaştırmış ve mayanın ömrünü uzatan birçok geni tanımlamıştır. Bu genler arasında en iyi tanımlanmış olanı "LAG1 (longevity assurance gene 1)" olup, genç hücrelerde yaşlılarınkinden daha aktiftir. Yaşlı hücrelere ekstra LAG1 ilave edildiğinde, ömürleri 1/3 kadar

Tablo 2. Oksidasyona Karşı Vücudun Savunma Mekanizmaları

SINIF	MOLEKÜL	AKTİVİTE	
ANTİOKSİDANLAR	ENZİMLER	Süperoksit dismutaz Glutasyon peroksidaz ve katalaz	Speroksit radikalini (O ₂ ⁻) hidrojen proksite (H ₂ O ₂) dönüştürür. Hidrojen peroksiti su ve moleküler oksijene (O ₂) dönüştürür.
	DİĞERLERİ	Vitamin E ve β- karoten	Serbest radikallerle reaksiyona girerek onların hücresel ataklarını engeller.
		Ürik asit ve vitamin C	Sitoplazmadaki serbest radikallerle reaksiyona girerler.
		Metal şelatları	Demir, bakır ve diğer geçiş metallerinin oksidasyon reaksiyonlarını katalizlemesini engeller.
ONARICI SİSTEMLER	PROTEİN ONARANLAR	Proteinazlar Proteazlar Peptidaslar	Hasara uğramış molekülleri parçalar,
	LİPİD ONARANLAR	Fostolipazlar Asetiltransferazlar Glutasyon peroksidaz ve tarnsferaz	Onarır veya yenileriyle değiştirirler.
	DNA ONARANLAR	Glikozilaz ve polimerazlar Nükleazlar Ligazlar	

uzamaktadır. En önemlisi, ekstra aktif geni taşıyan yaşlı maya hücrelerinin ölümsüzeleştirilmeleri, ancak daha uzun süre genç kalmalarıdır. Jawzinski yaptığı çalışmalarda, herhangi bir insan hücresinin yaşam süresini etkileyen insan genini izole etmektedir.

Serbest Radikaller

LAG1 geninin fonksiyonu halen bir sır olmasına rağmen, antioksidan süperoksit dismutazın keşif, meyve sinekleri ve solucanlarda yaşamı etkiler görünmektedir ve Harman tarafından ileri sürülen serbest-radikal teorisiyle bağlantılıdır. 25 yıl önce teori ilginç bir hipotez olarak nitelendirilmiş olmasına rağmen, günümüzde sayısı giderek artan araştırmacılar tarafından serbest radikallerin yaşlanmada önemli bir faktör olabileceği savunulmaktadır. Bu teoriye göre yaşlanma, normal yaşam süresince üretilen "oksjen serbest radikallerini" içeren moleküllerin neden olduğu yıkımların sonucudur. Serbest radikallerin yaşlanmada rol oynadığı, 1950'li yılların ortasında Nebraska Üniversitesi'nden Denham Harman tarafından ileri sürülmüştür. Bilindiği gibi, bir canlı



İnsan dokusundan izole edilen normal fibroblastlar (solda), kültür kaplarında yaşlandıklarında boyutsal olarak büyümektedirler (sağda). Aynı zamanda, üreme hızları azalmakta ve sonunda tamamen kaybolmaktadır. Çeşitli laboratuvarlardaki araştırmacılar, hücre üremesini kontrol eden genleri tanımaya çalışmaktadırlar. İnsan yaşlanmasında önemli katkılar sağlayacak bu çalışmaların bulguları henüz yeterince açıklayıcı değildir.

organizmanın yaşamsal faaliyetleri sırasında birçok biyolojik reaksiyon gerçekleşir ve bu reaksiyonların pek çoğunda serbest radikaller üretilir. Serbest radikaller ortaklanmamış elektron içerdiklerinden, son derece aktiftirler ve DNA, proteinler, lipidler ve vücut içerisindeki diğer molekülleri oksitleyerek onlara zarar verirler. Ayrıca daha çok sayıda radikal ve ilgili oksidanları, örneğin hidrojen peroksiti üretirler. Harman, oksidatif hasarın hücre ve dokularında birikimi sonucu yaşlanmanın meydana geldiğini ileri sürmektedir. Bu görüş, canlıların hücresel faaliyetleri arasındaki farklılığın yaşam sürelerini etkilediği sonucunu ortaya koymaktadır. Örneğin, yüksek metabolik hızla sahip hayvanlar (yani oksijeni çok hızlı olarak yakan hayvanlar), oksijeni daha yavaş olarak tüketen hayvanlardan daha kısa bir yaşama sahip olacaklardır; çünkü hızlı olanlar daha hızlı bir şekilde serbest radikal üreteceklerdir. Gerçekten canlıların metabolik hızları yaşam süreleriyle ters orantılıdır. Örneğin, fareler insanlardan daha yüksek metabolik hızla sahiptirler ve nadiren üç yıldan fazla yaşarlar.

Serbest radikallerin neden olduğu moleküler yıkımı önlemek veya hasara uğramış molekülleri onarmak için çeşitli savunma mekanizmaları mevcuttur. Tablo 2'de görüldüğü gibi mekanizmalar, oksidas-

yonu önleyen antioksidanlar ve onarıcı sistemler olarak iki grupta toplanırlar. Son zamanlarda adından sıklıkla söz edilen E ve C vitaminleri de antioksidant grubunda yer alarak yaşlanmayı engellemektedirler. Yaşlanma Ulusal Enstitüsü'nden Cutler, insan ve diğer uzun ömürlü canlı dokularının toplam olarak daha fazla süperoksid dismutaz (diğer bir antioksidan molekülü) ürettiği ve böylelikle oksidasyona karşı daha dirençli olduğunu bulmuştur. Cutler, insan ömrünün bir yerde sonlandığını, çünkü oksidasyona karşı koruyucuların zamanla etkinliğini kaybettiğini ve ebediyen koruma için yetersiz olduğunu düşünmektedir. Serbest radikaller, ateroskleroz, kanser ve artri gibi çeşitli hastalıkların meydana gelmesinde de rol oynarlar. Bu hastalıkların pek çoğunda okside olmuş lipidler de -ki bunlar yaşlanmış hücrelerde birikirler- işe karışmaktadırlar.

1980'lerin sonlarında araştırmacılar, protein oksidasyonunun bir yan ürünü olan karbonil gruplarını ölçmek için bir teknik geliştirmişlerdir. Ölçümler, çeşitli insan hücre türlerinde oksitlenmiş protein miktarının yaşa bağlı olarak üstel biçimde arttığını göstermiştir. Çarpıcı sonuçlar, fibroblastlarla (kollojen ve bağ dokusunun diğer bileşenlerini üreten hücreler) yapılan çalışmalardan elde edilmiş ve erken yaşlanmaya neden olan genetik bozukluklara sahip has-

talardan alınan hücreler kullanılmıştır. Karbonil gruplarının aynı yaştaki normal hastadan çok yüksek miktarlarda olduğu saptanmıştır.

1992'de Kentucky Üniversitesi'nden John M. Carney ve grubu, proteinler üzerindeki serbest radikal atakların fizyolojik fonksiyonu bozduğunu ileri sürmüşlerdir. Deney hayvanlarında yaptıkları çalışmada, beyinde oksitlenmiş protein düzeyi yükseldiğinde, bunun phenylbutyinitrone (PBN) adı verilen bir bileşikle tedavi edilmesinin, oksidasyonu gençlerdeki seviyeye düşürdüğünü göstermiştir.

1990 yılında Güney Kaliforniya Üniversitesi'nden Gino A. Cortopassi ve Norman Arnheim, yaşlıların kalp ve beyin hücrelerindeki mitokondrial DNA'nın (mitokondri fonksiyonu için gerekli bir düzine proteini sağlar) fetal (yavru) dokuda bulunmayan bir defekt taşıdığını bildirmişlerdir. Hücrenin enerji deposu olan mitokondri, vücuttaki serbest radikallerin en önemli kaynağıdır. Bu nedenle mitokondrial DNA üzerinde serbest radikal atağı, son derece önemli hasara neden olmaktadır. Diğer bazı araştırmacılar tarafından da yaşlı insanlardaki mitokondrial DNA moleküllerinin önemli miktarının hasara uğramış olduğu bulunmuştur. Wallace, yaşlılarda yaygın olarak görülen çeşitli kronik hastalıkların mitokondrial yetersizlikle ilgili olduğunu, bunlar arasında şeker hastalığı, Parkinson ve Alzheimer hastalıklarının da bulunduğunu söylemiştir.

Stadtman, Davies ve diğerleri oksitlenmiş inaktif (aktifliğini yitirmiş) proteinlerin hücrelerde biriktiğini, çünkü vücudun bunları bozma kabiliyetinin zamanla azaldığını kaydetmişlerdir. Yaşlanma üzerinde etkili bir diğer faktörde vücudun temel yakıtı olan glukozdur. Cerami, glukozun uzun ömürlü proteinleri, örneğin kolajeni yavaş bir şekilde yapısal olarak değiştirdiğini ve böylelikle yaşlanmaya neden olduğunu öne sürmüştür.

Sonuç olarak, serbest radikallerle ilgili veriler, yaşlandığımızı, çünkü aşınıp-eskime sonucu organizmanın yaşamsal faaliyetleri sürdürebilme yeteneğini yitirdiğini, yoksa kromozomlarımızın bizi öldürmek için bir program hazırladığını söylemektedir.

Petri Kaplarındaki Çalışmalar

Yaşlanmayla ilgili ipuçları elde etmek için bir yandan çeşitli canlılarla (sinekler, solucanlar, vb.) çalışmalar yürütülürken, bir yandan da petri kaplarındaki insan hücre kültürleriyle çalışılmaktadır. 1950'lerde insan vücudunda üreme yeteneğine sahip hücrelerin, hücre kültürlerinde (vücut dışındaki yapay besi ortamlarında) sonsuza kadar çoğaltılabileceği görüşü ileri sürülmüştür. Eğer bu görüş doğruysa, insanlar hücre ölüm nedeniyle değil de, hücre dışındaki yüksek dü-

zeyli fizyolojik organizasyondan kaynaklanan prosesler nedeniyle yaşlanıp öleceklerdir. Bu görüş Leonard Hayflick ve Paul S. Moorhead tarafından 1961'de bildirilen ve normal insan fibroblastlarının üremesinin sınırlı olduğu görüşüyle zayıflamıştır. Daha açık olarak, yeni bir embriyondan alınan fibroblastların ikilenme miktarı (hücre sayısının iki katına çoğalması) belirli bir değerde kalmaktadır ki, bu değer de kabaca 50'dir. Hayflick tarafından ileri sürülen bu limit değer defalarca ispatlanmıştır. Böylelikle, insan hücre kültürlerinin niçin üremeyi durdurduğunuyla ilgili olarak yapılacak analizler, bir organizmanın bütün olarak zayıflaması için ipuçları verecektir. Baylor Tıp Koleji'nden James R. Smith, "hücrelerin üremeyi niçin durdurduğunu anlarsak, yaşlanmayla ilgili bazı şeyleri de anlayacağız" demiştir; fakat bunun son derece zor olduğunu da sözlerine eklemiştir.

Hücrelerin in-vitro ortamda (vücut dışındaki yapay ortam) yaşlanmasıyla ilgili olarak yapılan çalışmalarda çeşitli sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bu sonuçlara göre, hücrelerin ikilenme kapasitesi, hücrenin aldığı insan yaşına bağlıdır ve benzer olarak Werner sendromuna sahip hastalardan alınan fibroblastlar, aynı yaştaki normal insanlardan alınan hücrelerle aynı sayıda çoğalamazlar. Ayrıca her hücre, kültür ortamında farklı üreme limitine sahiptir.

Hücre kültür çalışmaları, doğrudan canlılarla yapılan araştırmacıların sert eleştirilerine maruz kalmaktadır. Eleştirmenlerden biri olan Michael Rose, kültür kaplarındaki çalışmaların teknik açıdan iyi olduğunu, ancak son 30 yılda yaşlanmanın geciktirilmesiyle ilgili bir sonuç alınmadığını ileri sürmektedir. Bu eleştirilere karşılık Smith, hücrelerin üreme kabiliyetlerinin azalması ve yok olmasının son derece önemli bir sonuç olduğunu söylemektedir. Örneğin, kan damarlarının iç yüzündeki endotel hücrelerinin üreme kabiliyetinin yok olması sonucu ateroskleroz (kalp hastalığı) oluştuğu görülmektedir. Kültür ortamında uzun süre kalan hücrelerin, vücut içerisinde yaşanan hücrelerle benzeri davranış gösterdiği de gözlemlenmiştir. Şekil 1'de açıkça görüleceği gibi hücreler çoğalma kabiliyetlerini yitirmenin yanı sıra, büyüme ve çekirdeklerinde değişimler meydana gelmektedir.

Sonuç olarak, araştırmacılar tarafından kültür hücreleri, serbest radikaller ve uzun ömürlülüğünü belirleyen genler ile yapılan pek çok uzun ve yorucu çalışmaya rağmen, insanlardaki yaşlanma prosesinin halen büyük bir karakutu olma niteliğini koruduğu söylenebilir.

*Scientific American, Aralık 1992'den
kısaltarak çev.:
Doç. Dr. Menemşe KİREMİTÇİ*

Orjinallik iki şey veya olay arasında daha önceden farkına varılmamış benzerlikler, ilişkiler olduğunu farketmektir.

E.L. Taylor