

SINIRSIZ YAŞAM MI?

Dr. Ferda Şener

İnsan bedenindeki hücrelerin sınırlı bir çoğalma kapasitesi bulunur. Hücre kültürlerinde yapılan deneylerde bunlar, belli bir sayıda bölündükten sonra daha fazla çoğalamıyorlar. İlk olarak insan akciğer ve cilt fibroblast hücre kültürlerinde 1961 yılında Leonard Hayflick tarafından gözlenen bu durum hücre yaşlanmasının laboratuvarındaki bir modeli olarak kabul ediliyor ve "replikatif sonlanma" (Bölünme sonlanması) diye adlandırılıyor. Hücre bölünmesindeki sonlanma metabolizmanın yaşam süresini etkiler. Bu, insanlarda yaşlanmaya yol açan önemli bir mekanizma. Buna karşın bölünme sonlanması, hücrelerin sonsuz sayıda çoğalmalarını da engelleyerek kanser kontrolünde büyük rol oynar. Bölünme sonlanması mekanizmasında kanserleşmeyi engelleyen basamaklar korunarak hücrelerin bölünme süreleri kontrollü olarak uzatılabilirse, organların iyileşme ve tamir süreleri kısalacak, bunun sonucunda metabolizmanın yaşam süresi uzatılabilecek.

İnsan vücudundaki tüm hücreler kültürlerde çoğaltılabiliyor. Ancak tümünde bir süre sonra bölünme sona eriyor. Bağ dokusu hücreleri olan fibroblastlar, kültürlerde birçok kez çoğaltıldıktan sonra, ortamdaki yaşam koşullarının yeterli olmasına karşın bu hücrelerde büyüme, hücre çekirdeğinde genişleme, çok çekirdekli hücre oluşumu gibi biçim bozuklukları ortaya çıkıyor ve hücreler üreme yeteneklerini kaybediyorlar. Genç hücrelerde ve kanser hücrelerindeyse bu tür hücresel değişimler görülüyor. Hücre



kültürlerindeki yaşlanma, zamana değil, hücrelerin önceden genetik olarak belirlenmiş olan çoğalma sayılarına bağlı. Üreme süreci, hücreleri dondurarak veya ortamdaki büyüme faktörlerini azaltarak durdurulsa bile, bu etkenler ortadan kaldırılınca hücreler çoğalmaya kaldıkları yerden devam ediyorlar ve ancak belirli sayıyı tamamlayarak duraklamaya giriyorlar. Kromozomların her iki ucunda bulunan ve "telomer" olarak adlandırılan DNA-protein kompleksinin her bölünme sonrası belli ölçüde kısalması, hücrelerin neden belli sayıda çoğalabildiklerini kısmen açıklıyor (Şekil 1). Telomeraz (telomerlerin bir enzimle onarılması) faaliyeti gösteren bazı hücrelerdeyse telomerlerde kısalma görülüyor ve bunlar kültürlerde sonsuz yaşayabi-

liyorlar. Telomer kısalmasından başka, bölünmenin durmasına yol açan genetik mekanizmalar da var. Çoğalma sayısı her hücre grubu için değişiktir. Örneğin, insan hücreleri kültürlerde en fazla 100 kez çoğaltılabilmekte. Bu sayı, çeşitli memeli türlerinde ortalama yaşam süreleriyle de doğru orantılı. Duraklamaya giren hücreler, metabolik olarak aktif, canlı hücreler oluyor ve programlanmış ölüme (apoptosis) direnç gösteriyorlar. Bölünme sonlanmasına giren hücreler kültürlerde senelerce yaşatılabiliyor. Apoptosis ise, hücrelerde kromatin (genetik malzeme) yoğunlaşması, sitoplazmada (hücre sıvısı) boşlukların oluşması ve sonuçta hücrenin parçalanması ve komşu hücreler tarafından yutulmasıyla sonlanır.

Sonlanma Mekanizması

Hücre bölünmesinde sonlanmanın mekanizmasını açıklayan iki temel varsayım bulunuyor. Bunlardan ilki, hücrede meydana gelen olumsuz olayların ve metabolizma yan ürünlerinin birikecek hücrenin çoğalmasını engellediğini, dötekiyse, hücre bölünmesindeki sonlanmanın genetik olarak kontrol edildiğini öne sürüyor.

Stokastik mekanizma denen ilk varsayımın göre, hücre ömrünü belirleyen en önemli faktörler, metabolik yan ürün olan serbest oksijen radikallerinin hücre içerisinde aşırı miktarda birikmesi (O₂, H₂O₂, OH), DNA'daki mütasyonlar ve protein sentezi sırasında meydana gelen hatalar. Süperoksit dismutaz ve katalaz enzimleri ile yıkı-

lamayan serbest oksijen radikalleri, hücre içerisinde birikerek hücre zarı bütünlüğünün bozulmasına, proteinlerin bazı alt gruplarının kaybolmasına ve enzimlerin katalizör fonksiyonlarını yitirmesine sebep olurlar. Bu yolla hücre hasarına sebep olan serbest oksijen radikalleri sonuç olarak hücre ömrünü kısaltıyorlar. Hücrelerin metabolik hızı da, hücre ömrünü belirleyen faktörlerden biri. Hamsterler üzerinde yapılan çalışmalarda hibernasyon süresiyle toplam yaşam süresinin doğru orantılı olduğu gösterilmiş bulunuyor. Metabolik hızı fazla olan canlıların yaşam sürelerinin, metabolik hızı yavaş olan canlılara göre daha kısa yaşadıkları gözlenmiş. Hücre çekirdeğinde meydana gelen mütasyonların zaman içerisinde birikerek sonuçta hücre bölünmesini durdurabildiği de biliniyor. Ayrıca protein sentezindeki hatalar da hücrelerin bölünmesini durdurabilir veya ölümüne sebep olabilir. Bütün bu mekanizmalar yaşlanmayı ancak kısmen açıklayabiliyor ve bu nedenle son yıllarda genetik kontrol mekanizmaları üzerinde duruluyor.

Genetik kontrol

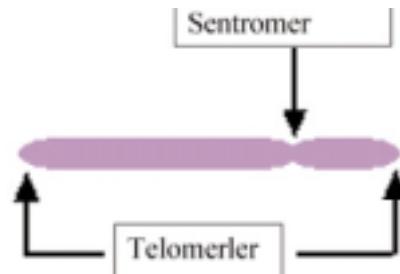
Hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda ölümsüz (immortal) hücre tiplerinin bazı genlerdeki bozukluklar sonucu ortaya çıktığı görüldü. Yapılan çalışmalarda hücre bölünmesinde durmaya neden olan genlerin veya gen sistemlerinin 1., 4., ve 7. kromozom üzerinde buldukları belirlendi. Bölünme sonlanmasına uğramış hücreler, hücre döngüsünün G1 fazında duruyor ve S fazına geçemiyorlar (Şekil 2). Hücre döngüsünü "Siklin" adı verilen bir dizi gen kontrol eder. Özellikle G1 siklinleri hücre yaşlanmasında ve ölümsüz hücre tiplerinin oluşumunda rol oynarlar. Bölünme sonlanmasına uğramış hücrelerde yapılan çalışmalarda bu hücrelerin uyarılmasından sonra bile cdc2, siklin A ve c-fos genlerinin açığa çıkmadığı gösterilmiş durumda. Kanser yapıcı olan Ras ve Raf, normal hücrelerde G1 fazında bölünmeyi durdurur. Buna ek olarak, hücre döngüsünü sonlandıran p19, p21 ve p16'yı kodlayan CDK (siklin bağımlı kinaz) baskılayıcı genleri (CDKIs) replikasyon sonlanmasına uğramış hücrelerde belirginleşiyor. DNA bölünmesini etkile-

yen p21, hücrenin G1 fazına geçmesini kontrol eder, ve tümör baskılayıcı gen olan p53'ün sıkı kontrolü altında bulunur. p53, DNA sentezini engeller ve hücrelerin belli bir sayıdan fazla çoğalmasını engeller. Buna ek olarak hücre DNA'sında hasar meydana geldiğinde derhal hücre ölümüne yol açar.

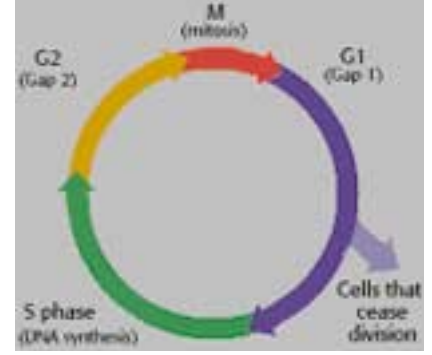
Özet olarak p19, p21 ve p16'nın belirginleşmesi, hücrelerin sonsuz sayıda çoğalmasını engelleniyor. Buna karşılık hücre kültürlerinde döngüyü kontrol eden bu mekanizmaların çalışması herhangi bir yolla engellenirse, hücrelerin sınırsız çoğaldıkları gösterilmiş bulunuyor. Ancak yapılan bazı çalışmalarda, hücre döngüsünü kontrol eden ve duraklamaya yol açan genlerinin belirgin artışına karşın ölümsüz hücre tiplerinin elde edilebileceği kanıtlandı. Örneğin, 7 günlük farelerin siyatik sinirinden elde edilen "Schwann" hücreleri, sonsuz üreyen hücrelerde kaybedilmiş olan hücre regülatör genlerini korumalarına karşın, sınırsız sayıda çoğaltılabiliyorlar. Bu sonuç, bölünme sonlanmasının hücre için kaçınılmaz bir son olmayabileceğini düşündürüyor.

Yaşlılık ve Bölünme Sonlanması

Bölünme duraklamasının yaşlanmayla ilgisinin olup olmadığı, varsa bu süreci ne derece etkilediği önemli bir soru. İnsan bedenindeki kemik, karaciğer, midebağırsak epitel (astar) gibi bazı hücrelerin çoğalma potansiyeli yaşla azalıyor. Bağışıklık sisteminin önemli parçası olan T hücrelerinin de çoğalma sayısı yaşla azalır ve ileri yaşlarda virüs ve bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlara direnç zayıflar. Bütün bunlar bölünme duraklamasının yaşlanmaya yol açan bir önemli bir mekanizma ol-



Şekil 1. "Telomer" ler kromozomların her iki ucunda bulunan ve her hücre bölünmesi sonrası belli ölçüde kısalan DNA-protein kompleksleridir.



Şekil 2. Hücrelerin, belli bir sıra ile büyüme ve bölünmesine "hücre döngüsü" denir. Birbirini takip eden bu fazlara G1-S-G2-M fazları denir.

duğunu düşündürüyor. Cilt hücreleri bölünme yeteneklerini kaybetmeye başladıkça ortamdaki kollagenaz ve stromelizin gibi yıkım enzimleri artmaya başlar. Bu enzimler yaş ilerledikçe ciltte esnemeye ve kırışıklıklara yol açarlar. Ancak buna karşın hücre kültürlerinde deri hücrelerinin 200 yıl sürece kadar üretilebildiği de bilinen bir gerçek. Bu durumda bölünme sonlanmasının yaşlılığı açıklayan tek mekanizma olmadığı, hücrelerin yaşam süresini kısıtlayan programlı ölümün de yaşlanmada önemli rol oynadığı anlaşılıyor.

Moleküler biyoloji ve genetik mühendisliğindeki tüm ilerlemelere karşın henüz yaşlanmanın tüm mekanizmaları anlaşılabilmiş değil. Bölünme sonlanmasının kaç bölünmeden sonra ve hangi nedenle ortaya çıktığı, değişik hücre tiplerinde farklı bölünme sayılarının neye bağlı olduğu gibi yanıt bekleyen pek çok soru bulunuyor. Önümüzdeki yıllarda belki de "bölünme sonlanması" nın tüm mekanizmaları ortaya çıkarılacak ve hangi şartlarda insan hücrelerinin bölünme yeteneğini sınırsız olarak koruyabileceği daha iyi anlaşılacaktır.

Günümüzde araştırmacıların en önemli hedefi, mütasyona uğramış ya da kanserleşmiş hücrelerin yok olmasını sağlayarak hücrelerin düzenli çoğalmalarını kontrol eden mekanizmaları koruyarak hücre bölünme sayısını artırmak, başka bir deyişle hücre yaşlanmasını geciktirmek ya da tümüyle ortadan kaldırmak. Bu çalışmaların sonuç olarak insan ömrünü uzatıp uzatmayacağı önümüzdeki yıllarda daha iyi anlaşılacaktır.