

Yaşlanma Geciktirilebilir mi?

Prof.Dr. Adil Denizli ve
Handan Yavuz
Hacettepe Üni. Kimya Böl.
Biyokimya ABD.

*Teorik olarak; evet.
Ama henüz bunu
gerçekleştirecek bir
yaşam iksiri
bulunmuş değil.
Geleceğin
yaşlanmayı
geciktirici tedavileri
şüphesiz ilk önce
yıkıcı biyokimyasal
işlemleri dikkate
almak zorunda.*

**Yaşlanma halen kaçınılmaz,
ancak bilimadamları şimdi
yaşlanmanın geciktirilmesi
üzerinde önemli stratejilere
sahipler.**

T

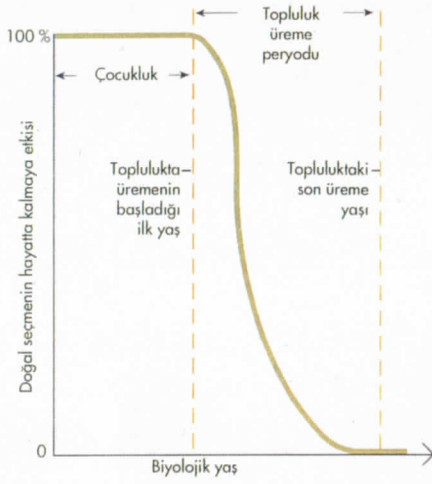
arih boyunca gelmiş geçmiş bütün kültürler yaşlanmayı engellemek, dolayısıyla canlılığı ve yaşamı uzatmak için uğraşmışlardır. Günümüzde makrobiyotik diyetler, hormon tedavisi ve diğer bazı yaklaşımlar umut ışığının devamını sağlıyor. Gençliğin uzatılması ya da yeniden kazanılması için yapılan tüm bu çalışmaların sadece tek sonucu var; başansızlık. 65 yaşına kadar yaşayabilen insanlar, 2000 yıl öncesindeki benzerlerine göre yaşamlarından daha fazla hoşnut ve dinçler.

Araştırmacılar, ilerleyen yaşla birlikte daha sık ortaya çıkan kanser ve kalp hastalıkları gibi rahatsızlıklar için uygun tedavi yöntemleri geliştirmişlerdir. Son 120 yıl boyunca enfeksiyon hastalıkları ile savaşan sağlık koruma sistemleri ve ilaçlar gelişmiş ülkelerde yaşam süresini artırmış ve erken ölümleri azaltmıştır. Ancak hiçbir uygulama yetişkinlerin yaşlanmasına neden olan doğal fizyolojik süreci geciktirememiş ya da yavaşlatamamıştır. Bununla birlikte, bir hastalığın tedavisinde kazanılacak başan, daha sonraki zamanlarda diğer yaşa bağımlı hastalıkların da tedavi edileceği anlamına gelmektedir.

Bunların hiçbirisi yaşlanmayı geciktirmenin sonsuza dek imkansız kalacağı anlamına gelmiyor. 1980'lerden beri yapılan çalışmalarda, insanlar üzerinde uygulanabilir olmasa da, hayvanlar üzerinde olağanüstü başanlar sağlanmıştır. 1999'da yaşlanma araştırmasının durumu, 1929'daki atomik fizikğin bulunduğu noktaya benzetilebilir. O zamanlarda fizikçiler daha önce düşünemedikleri kuantum kuvvetlerini bulmuşlardı. Soru şuydu, bu kuvvetleri kullanabilecekler miydi? Yaşlanma araştırmanın son zamanlarda oldukça yol almıştır. Fakat hedeflenen amaca ulaşmak için katedilmesi



Evrin biyologlarının bulguları neden yaşlandığımızı açıklıyor. Hesaplamalar seksüel olarak üreyen toplumlarda doğal seçmenin gücünün tekrar üreme yaşına ulaşılmasından hemen sonra azaldığını gösteriyor. Yaşlanma, yaşamın sonraki evrelerinde etkileri ortaya çıkan genlerin doğal seçmeye uğramaması ve dolayısıyla gen havuzunda yaygın hale gelmesi nedeniyle evrimleşmiştir.



lemeyen doğal seçim olgusunun bir yan ürünüdür. Daha seçici olarak, yaşlanma yetişkinliğin başlamasının ardından doğal seçme kuvveti azaldığı için seksüel olarak çoğalan türlerde ortaya çıkar.

Bu kavram genel evrim teorisiyle uyumludur. Kalıtılabilir özellikler, taşıyıcılarının üreyerek nesiller oluşturmalarına yardım ediyorsa aktararak bir toplumda genelleşebilir evrimsel değişle onlar seçilmişlerdir.

gereken çok yol var.

Bu amacı gerçekleştirmek için ilk önce yaşam sürecinde gerçekleşen fizyolojik olayların çok daha iyi anlaşılması gereklidir. En temel sır çözüldüğü için umutlu olmak yanlış olmaz; neden ilk önce yaşlanma evrimleşmiştir? Bu soruya bulunacak cevap, araştırmacıların yaşlanmayı işleme

koyan biyokimyasal adımların anlaşılması için daha rasyonel stratejiler geliştirmelerine yardımcı olacaktır.

Doğal Seçme Uykudayken

Yaşlanma tüm hücre türlerinde evrensel bir kusurdan dolayı gerçekleşmez. Bazı olağandışı, kaçınılmaz bir kusur bütün hücrelerin ölmesine neden olsaydı, hiçbir hayvan yaşlanmadan yaşamayacaktı. Ama bazıları bunu başarabiliyor.

Örneğin, cinsiyetsiz deniz laleleri akvaryumlarda sağlıklarını kaybetmeden on yıllarca yaşayabilirler. Yaşlanma nüfus artışına karşı tasarlanmış bir genetik program olarak da gelişmemiştir. Bunun yerine, insanları ve diğer omurgalıları etkileyen ancak deniz lalesi bitkilerini etki-

En kullanışlı özellik döller aktarılır ve bu nedenle en büyük aktarım bu özellikleri kontrol eden genlerindir. Aynı zamanda, yeni neslin yaşayabilmesini kısıtlayan özellikler çoğunlukla taşıyıcıları üreyemeden öldükleri için genelleşemez, yine evrimsel değişle seçilmeyenlerdir.

Yaşamın ilk yıllarında etki gösteren yıkıcı genlerin aksine, yaşamı daha sonraki yıllarda etkileyen genlerin toplumda daha hızlı yaygınlaşması beklenir. Çünkü ebeveynler bunların kötü etkileri üremeleri ile girişim yapmadan önce bu genleri bir sonraki nesle aktaracaklardır (Genler ne kadar sonra yetersizliğe neden oluyorsa o kadar çok yayılacaklardır, çünkü taşıyıcılar daha uzun süre üreyebileceklerdir.) Yaşlanma, daha sonra, doğal seçim nedeniyle toplumda yaygınlaşır. Gençlik süresince dayanıklılık özelliğini şiddetle koruyan bekçi köpeğinin kendisi ilerleyen yaşla birlikte giderek gücünü kaybeder.

İki yıkıcı genetik hastalık bu konuyu dramatize etmektedir. Yeni embriyoda bir genin bir kopyasında meydana gelen mutasyon nedeniyle oluşan Progeria, çocukluk boyunca korkunç bir hasara neden olur. Birçok sistem o kadar hızlı dejenere olur ki, bir süre sonra çocuk, büyükbaba-



ları, büyükanneleri gibi görünmeye başlar. Onbeşlerine varamadan felç ya da kalp hastalıkları nedeniyle ölürlür. Yine bir genin kopyasındaki bir mutasyon sonucu oluşan Huntington hastalığı, kendisini orta yaşlarda gösterir. Bu hastalıkta sinir sisteminde gerçekleşen dejenerasyon ölümlü sonuçlanır.

Genetik hastalıklar arasında Huntington hastalığı Progeria'ya göre daha yaygındır. Neden? Çünkü Progeria hastaları çoğalamadan ölürlür. Bu şekilde, doğal seçme progeria hastalığını gen havuzundan hızla uzaklaştırır. Ancak, Huntington mutasyonu insanların üreme döneminde önce rahatsızlığı yol açmadığı için üremeye önemli bir etkide bulunmaz. Doğal seçme gücünün zayıf olduğu evrede etkisini gösterir.

1940 ve 50'lerde Londra Üniversitesi'nden J.B.S. Haldane ve Nobel ödüllü Peter B. Medawar yaşlanmaya ilk kez evrimsel açıklama getirdiler. Imperial kolejden W.D. Hamilton ve Sussex Üniversitesi'nden Brian Charlesworth 1960 ve 70'li yıllarda bu tezi matematiksel olarak desteklediler.

Hamilton ve Charlesworth ikiye bölünerek üremeyen organizmalarda, doğal seçme gücünün yetişkinlik yaşına kadar etkili olduğunu ve son-

raki yıllarda tamamen kaybolduğunu ortaya çıkardılar. Doğal seçme, adaptasyonun, dolayısıyla sağlığın bir kaynağı olduğu için, yaşlı organizmanın dayanıklılığı doğal seçmeye birlikte azalır. Sonraki yaşlarda doğal seçmenin tamamen kaybolması ile yaşam tehlikeye girer ve optimal şartlar ve tıbbi müdahaleler yaşlıyı hayatta tutmaya yetmez.

1970'lerden beri, matematiksel kanıtlar laboratuvar hayvanlarında doğal seçme üzerinde yapılan deneylerle büyük oranda onaylanmaktadır. Araştırmacılar bu süreci üretimin başladığı yaşı geciktirerek uzatmışlardır; genç hayvanlarca yapılan yumurtalanı elimine ederek sadece yaşamın ileri evrelerinde üretilen yumurtaları kullanmışlardır. Sonuç olarak, sadece ileri yaşlarda tekrar üreyebilecek kadar dinç olanları genlerini yeni nesle aktarmışlardır.

Şayet doğal seçmenin üretimin başlamasından sonra gücünü yitirdiği yaşlanmanın evrimini gerçekten açıklıyorsa, o zaman deney nüfusunda bir seri nesil için bu düşüşün kademesi olarak geciktirilmesi, bu soyda yaşlanmanın önemli derecede geciktirilmesine neden olmalıdır. Bu tahminin doğru olduğu, çoğalmaları 10 ya da daha fazla nesil boyunca geciktirilmiş Drosophila türü meyve

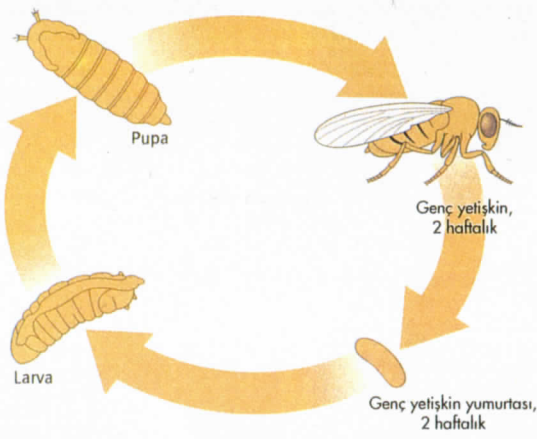
İki genetik bozukluk, doğal seçmenin zayıflaması ile yaşamın sonraki evrelerinde etki gösteren genlerin toplumda nasıl yayıldığını göstermektedir. Soldaki insan, çocukluk süresince hızla yaşlanmayla sonuçlanan Progeria hastasıdır. Yaşlı gibi görünmekle beraber aslında çocuktur. Sağdaki adam ise orta yaşlarda ortaya çıkan ve sinir sistemi dejenerasyonuna yol açan Huntington hastasıdır. Progeria, doğal seçmenin gücünün fazla olduğu çocukluk çağında ortaya çıktığı için daha nadir görülen bir hastalıktır; hastalık henüz üreme yaşına gelmeden ortaya çıktığı için bir sonraki nesile aktarılamaz. Huntington hastalığı ise doğal seçmenin güçsüz olduğu evrede gerçekleştiği için daha yaygındır; kurbanların da semptomları görüldüğü zaman, onlar çoktan genlerini bir sonraki neslin yarısına miras bırakmışlardır bile.



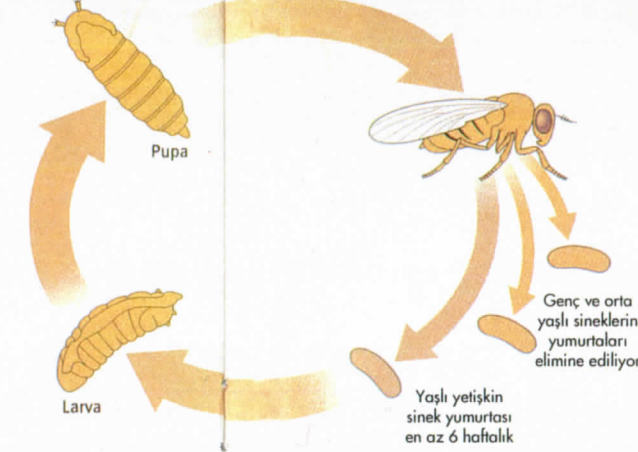
Yaşlanmanın ilk defa anlamlı bir şekilde geciktirilmesinin ardında yatan nedir? İnsan yaşlanmasının geciktirilmesi, bir insanı aya göndermek gibi ya hep ya hiç bir hedef değildir.

Meyve sineği deneyleri yaşlanma olgusunun yetişkinlikte gücünü yitiren doğal seçme nedeniyle gerçekleştiğini desteklemektedir. Bilimadamları, kontrol grubunun (soldaki) olgunluğa ulaştıktan hemen sonra üremelerine izin vermiştir, dolayısıyla doğal seçme süresinin etkisi kısa tutulmuştur. Aynı zamanda bir başka grupta (sağda) üreme geciktirilerek doğal seçim süresinin etkisi uzun tutulmuştur. Birkaç neslin ardından, bu düzene ikinci grupta hem erkek hem de dişilerde yaşlanmayı geciktirmiş ve daha uzun yaşam süresine yol açmıştır.

YAVRULAYAN MEYVE SİNEKLERİ İÇİN STANDART PROTOKOL



GEÇİKTİRİLMİŞ ÜREME DURUMU



sineklerinde gösterilmiştir. Bu deneylerin sonucu olarak, bilimadamları şimdi normalin üçte ikisi kadar daha uzun ve sağlıklı soya sahiptirler.

Yaşlanmanın geciktirilmiş sinekler şaşırtıcı bir şekilde canlıydılar. Sadece normal biyolojik fonksiyonlarını daha uzun süreler sürdürebilmekle kalmıyor, yetişkin çağda daha üstün yetenekler sergiliyorlardı. Gençlikte ve sonrasında, hastalık ve açlık gibi öl-

dürücü etkilere karşı normalden daha dirençliydi. Yaşlılarına göre atletik açıdan da daha başarılıydılar. Daha uzağa ve daha uzun sürelerle uçabiliyorlardı.

İnsanlar da meyve sinekleri ile aynı işleme tabi tutulabilirlerdi, birkaç nesil sonunda insan yaşlanmasını geciktirme problemi çözülebilirdi. Ancak bu tür işlemler çok yavaş yürüyeceği gibi oldukça barbarca da

olacaktır.

Biyokimyasal Nedenlere İpuçları

Evrimsel teori ve bazı hem deneyler genetik olarak belirlenen yüzlerce biyokimyasal basamağın moleküler etkileşimleri dizisi- uzun yaşamı etkilediğini dolayısıyla yaşlılığın geciktirilmesini etkileyebileceğini öngörmektedir. Ancak, şu ana kadar sorumlu olabilecek genlerden, özellikle solucan *Caenorhabditis elegans* ve meyve sineği *Drosophila melanogaster*'de sadece bir avuç kadar tanımlanabilmiştir. Bu organizmalarda elde edilen hiçbir sonucun insanlara uygulanabilirliği belirlenmiş değildir.

İnsanlar üzerinde az sayıda çalışmalar yapılmıştır. Örneğin, yüz yıl yaşamış Fransızların genetik analizlerinde insanlarda yaşlanmayı geciktirici iki muhtemel değişken gen tanımlanmıştır: birisi apoprotein E'yi kodlayan gen (kolesterol taşınımında rol alan bir protein), diğeri giotensin dönüştürücü enzimi kodlayan gen (kan basıncı düzenlenmesinde rol alıyor). Her bir durumda, bu yaşlılarda bulunan genlerin özel değişkenleri genç yetişkinlere göre daha geneldir.

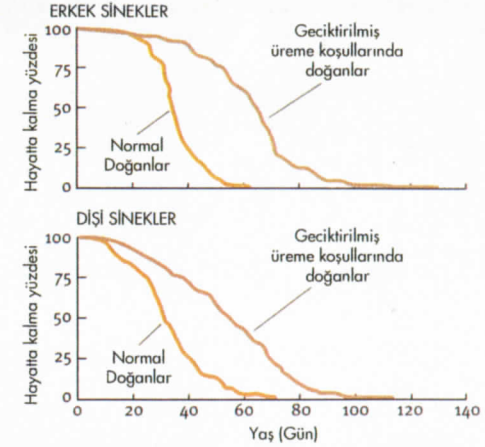
İnsanlarda yaşlanmayı etkileyen muhtemel değişkenlerin bulunması için kullanışlı bir yol normal hayvanlar ve yaşlanmayı geciktirilmiş hayvanların genetik yapılarını karşılaştırmak olabilir. Neyse ki, yaşlanmanın

evrimsel teorisinde denenilen aynı yaklaşım yaşam yolunda etkili gen çalışmalarını açıklama amacıyla kullanılabilir. Üremelerinin geciktirilmesi ile yaşamın uzatılmış meyve sinekleri normal meyve sineklerinden daha farklıdır. Geciktirilmiş üremeye cevap olarak, doğal seçme yaşlanmayı geciktirilmiş organizmalar oluşturulmuştur.

Uzun ömürlü ve normal hayvanlarda farklılık gösteren değişkenlerin tanımlanması faydalı olanların seçilerek yaşlanmayı geciktirme tedavileri üzerinde çalışanlara yardımcı olacaktır. Aday tedaviler, insanlar üzerinde denenmeden önce laboratuvar hayvanları üzerinde denenmelidir.

İlerlemeyi Teknoloji Belirleyecek

Meyve sinekleri, kemirgenler ya da diğer hayvanların hiçbir karşılaştırmalı çalışmanın konusu değildir. Bilimadamlar sadece uzun yaşamlı türlerde sıklıkla görülen yüzlerce ya da binlerce değişkeni belirlemek zorunda değil, ayrıca bunların biyolojik fonksiyonlarını ve ilgili proteinlerdeki ayrıcalıklı özelliklerini de deşifre etmek zorunda olacaklardır. Mevcut teknolojilerin tüm bu konuları "fonksiyonel genomik" başlığı altında bir araya getirmesi gereklidir. Şayet bu işlem yeterli kadar hızlı gerçekleşebilirse bizler 2050 yılında insan yaşlanmasının anlamlı derecede geciktirilebileceğini



görebileceğiz.

Şu ana kadar önerilen tedavilerden hiçbirisi işleme konulmamış ve hiçbirinin kendi başına dramatik bir etkisi olmamıştır.

İnsan yaşlanmasının geciktirilmesi, bir insanı aya göndermek gibi bir "ya hep ya hiç" hedef değildir. Yaşamın ileri aşamalarında yaşamı ve fonksiyonları devam ettirmek azar azar birikecek ve gelişecektir. Bilimadamlar gençlerdeki yaşlanmayı geciktirici genlerin geri döndürülmesini ya da genetik mühendisliğinin amacı gibi etki gösteren ilaç kanşımalarının nasıl hazırlanacağını bulabilirlerse insan yaşamının ne kadar uzatılabileceği konusunda sınırlı gözükmektedir.

İnsan yaşlanmasının geciktirilmesi, toplumsal politika ve kişisel etik için aşılması zor sorunlar da ortaya çıkarıyor. Yaşlanmanın geciktirildiği bir gelecekte sosyal güvenlik nasıl sağlanacak? 65'inde emekli olma konusu ne olacak? Çocuklarımızın, ölmemiz ve onlara miras bırakmamız konusundaki beklentileri ne olacak? Aşın nüfus artışı olmayacak mı? Bu sorular birçok insanın kafasını karıştırmakta.

Tahmini bir yaklaşıma göre, insan yaşlanmasının geciktirilmesi şu an hiçbir insan için doğrudan etkili olmayacak. Ancak 2050'de ortay yaşlılar için önemli gelişmeler söz konusu olacaktır.

Kaynak: Scientific American •

Kolay Olmayan Düzenlemeler

Homo Sapiens, ağaçlar hariç bağıl olarak en uzun yaşayan organizmalardandır. Ancak birçoğumuz daha da fazla uzun yaşamak ister, özellikle de sağlıklı yerindeyse. Ancak bu istek, zaman zaman bunu gerçekleştirmenin hiç de kolay olmadığı gerçeğine karşı gözlerimizi kör edebiliyor.

Son yıllarda denenilen potansiyel tedaviler egzersiz, diyet, büyüme hormonu, telomeraz enzimi ve bazı antioksidantlar gibi maddelerin verilmesi şeklindedir. Egzersiz, düzenli bir şekilde yapıldığı takdirde fonksiyonları düzenlemekle beraber, yaşamı uzatmada etkisi görülmemiştir. Ayrıca, kişi daha durğan bir yaşam evresine girdiğinde faydalı fizyolojik etkileri çok uzun sürmez. Diyet kısıtlaması kemirgenler üzerinde işe yaradı ancak insanlar üzerinde sistematik olarak çalışmamıştır. Ayrıca bir çok insan için de pratik değildir. Vücuttaki hormonların dengeleminin değiştirilmesi tehlikeli olabilir.

Telomeraz enziminin deney tüpü içerisindeki insan hücrelerinin yaşlanmasını geciktirebildiği konusunda birçok çalışma yayınlanmıştır. Bu enzim, kromozomların uçlarında bulunan telomer adı verilen yapılar üzerinde etkiye bulunur.

Telomerler hücrenin her bölünmesinde biraz daha bütülürler; uzunluktan belli bir eşik değerin altına indiği zaman hücre bölünmesini durdurur. Bazı araştırmacılar ilaç tedavileri ile telomerlerin hücrelerin bölünmesine elverişli ve sağlıklı halde tutulabilmesinin tüm organizmada yaşlılığı geciktirebileceğini öngörmüşlerdir. Ancak, hiçbir canlıda bu durumun yaşlanmayı geciktirmesi başlanabilmiş değildir. Dahası, hücrelerin ölümsüzlüğü de kanserin ortaya çıkma riskini yükseltecektir.

Meyve sinekleri ve diğer organizmalardaki çalışmalar vücudun kendisinin ürettiği, oldukça zararlı serbest radikalleri kapsamaktadır. Gerçekten de, meyve sineklerinde, zararlı serbest radikal avcısı süperoksit dismutazın olağandışı artışına yol açan bir gen uzantısı daha dinç ve uzun ömürlü bağlantılıdır. Yükseltgenme reaksiyonları insan yaşlanmasında etkil i ise, serbest radikallerin üretilmesinin engellenmesi ya da bunların yasaklanması geciktirilmiş yaşlanmaya yardımcı olabilir. Buna rağmen bilimadamlar henüz bu etkilerin insanlarda güvenli nasıl sağlanabileceğini ve bunların başarılı olup olamayacağını bilemiyor.



Kromozomların uçlarındaki telomerler floresans ile belirgin hale getirilmiştir.