



# Yaşlanmanın Moleküler Temelleri

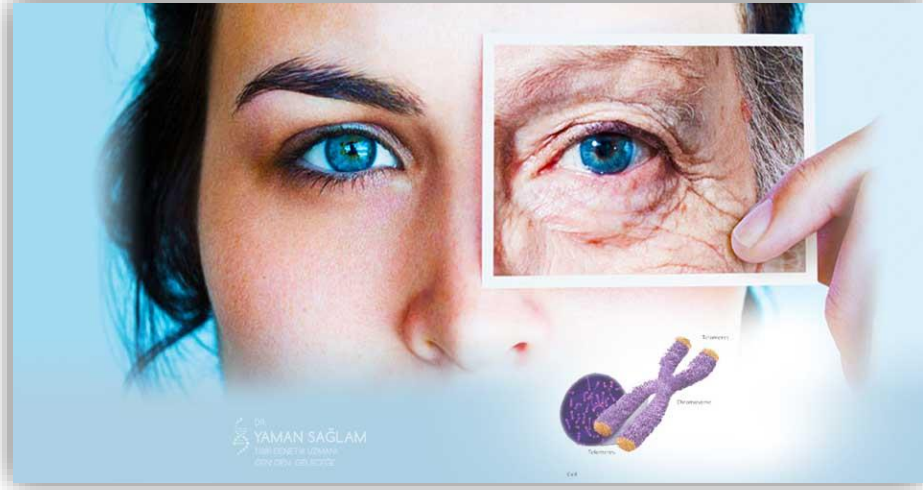


**Merve Nur İRGİN**

Danışman: Prof. Dr. Oktay ARSLAN

Gerontoloji yaşlılık ve yaşlanmanın bilimidir.

Gerontoloji, yaşlanma süreçlerine müdahale edebilmenin yollarını aramakta olan bilim dallarından bir tanesidir.



Yaşlanmanın sosyal, kültürel, psikolojik ve biyolojik yönlerini ele alan bilim dalı gerontoloji olarak tanımlamaktadır

# Yaşlanmanın Tanımı

Yaşlanma, canlılardaki tüm yapılarda, yapısal ve çevresel özelliklerden etkilenecek işlevlerde azalmayla kendini gösteren karmaşık bir süreç olarak tanımlanabilir.

Zamanının geçişi sonucu moleküllerin, hücrelerin ve organizmaların yapısında meydana gelen ve ölüme yakınlığı arttıran değişikliklerdir.



# YAŞLANMA OLGUSU

Çok eski yıllardan beri **anlaşılmaya ve önlenmeye çalışılmış olan yaşlanma olgusunun** moleküler temellerine ilişkin ciddi yaklaşımların özellikle 80 yıllarda ortaya çıkmaya başladığı söylenebilir.

Ancak 2000'li yıllardan sonra moleküler biyoloji ve genetik alanındaki **bilgi birikiminin ciddi bir sıçrama yapması**, bu süreçte kullanılan teknik ve yöntemlerin hızlı gelişimi yaşlanmanın moleküler temellerinin belli ölçüde anlaşılmasına sebep olmuştur.

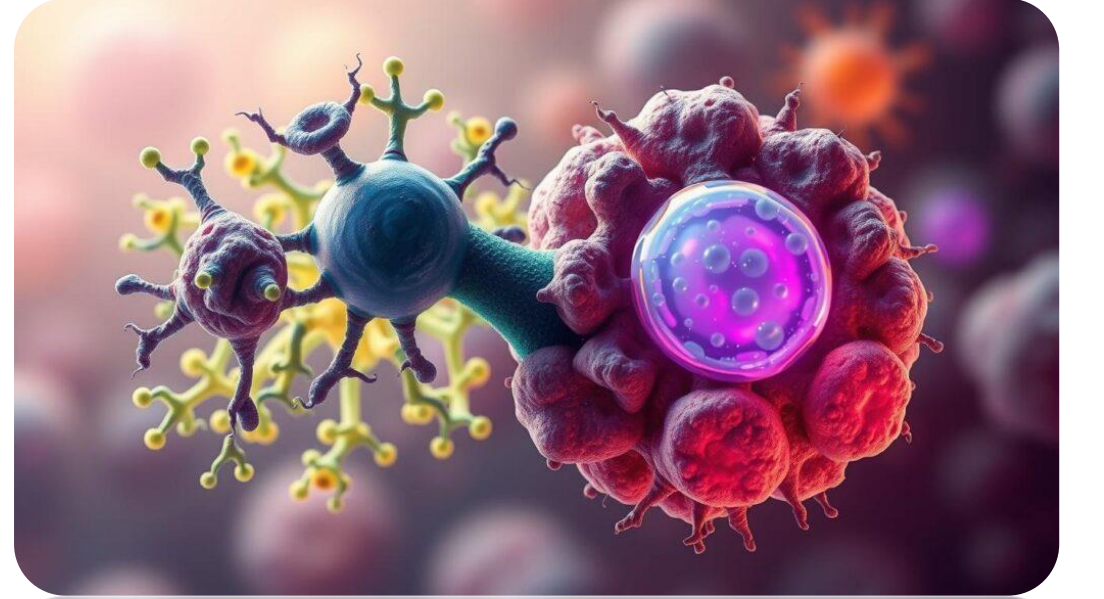
# Hücresel Yaşlanma (Senesens)

Hücrelerin çoğalma yeteneğini kaybederek bölünmeyi durdurduğu ve genellikle yaşlanma sürecinin bir parçası olarak ortaya çıkan biyolojik bir durumdur. Bu süreç, genetik materyalin korunması ve hücrelerin zararlı mutasyonlar biriktirmesini önlemek için bir savunma mekanizması olarak çalışır.

## Senesens

Latince "senex" kelimesinde n türemiştir ve bu kelime "yaşlı" anlamındadır

Telomerler belirli bir uzunluğun altına indiğinde, hücreler bölünmeyi durdurur ve yaşlanma sürecine girer. Bu sürece "hücresel yaşlanma" veya "senesans" denir.



# Yaşlanma İle İlgili Teoriler

Günümüzde yaşlanmaya ilişkin 300'den fazla teori vardır ve sayı artmaya devam etmektedir.

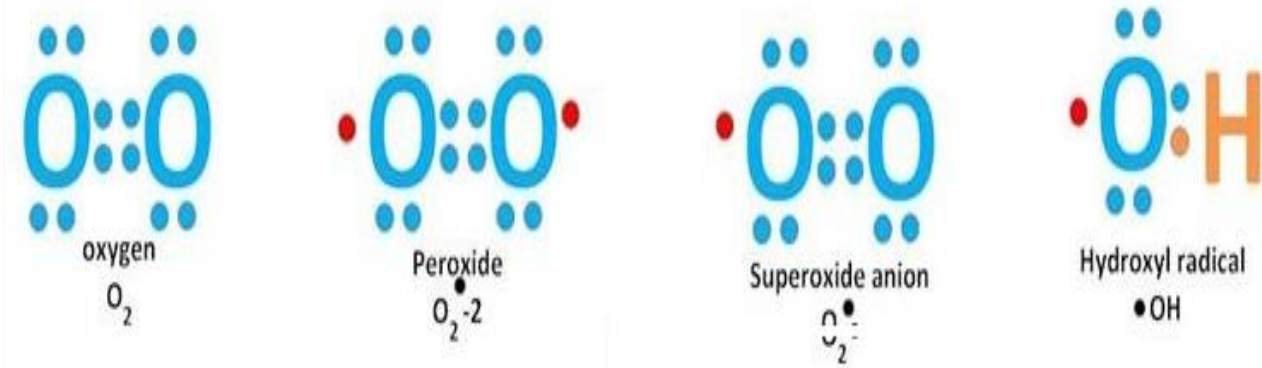
- **Mitokondriyal Yaşlanma Teorisi**
- **Apoptozis Teorisi**, programlanmış hücre ölümleri
- Yaşam Hızı/Enerjisi Teorisi
- **Serbest Radikaller Teorisi**
- **Telomer Teorisi**
- İmmünite Teorisi
- Hormon Teorisi
- DNA hasarı
- Oksidatif stres ve mitokondriyal hasar

# SERBEST RADİKAL TEORİSİ

Serbest radikaller, vücudun iç süreçleri ya da dış etkenler nedeniyle ortaya çıkan ve yapılarında bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron bulunan moleküllerdir. Bu durum, serbest radikalleri son derece reaktif ve dengesiz hale getirir. Vücutta enerji üretimi, bağışıklık tepkisi gibi doğal süreçler sonucunda serbest radikaller oluşabilir. Bunun yanında, hava kirliliği, sigara dumanı, UV ışınları gibi dış kaynaklar da serbest radikallerin oluşumuna neden olabilir. Serbest radikallerin sayısının artması, hücrelere zarar vererek uzun vadede vücutta istenmeyen etkiler yaratabilir.



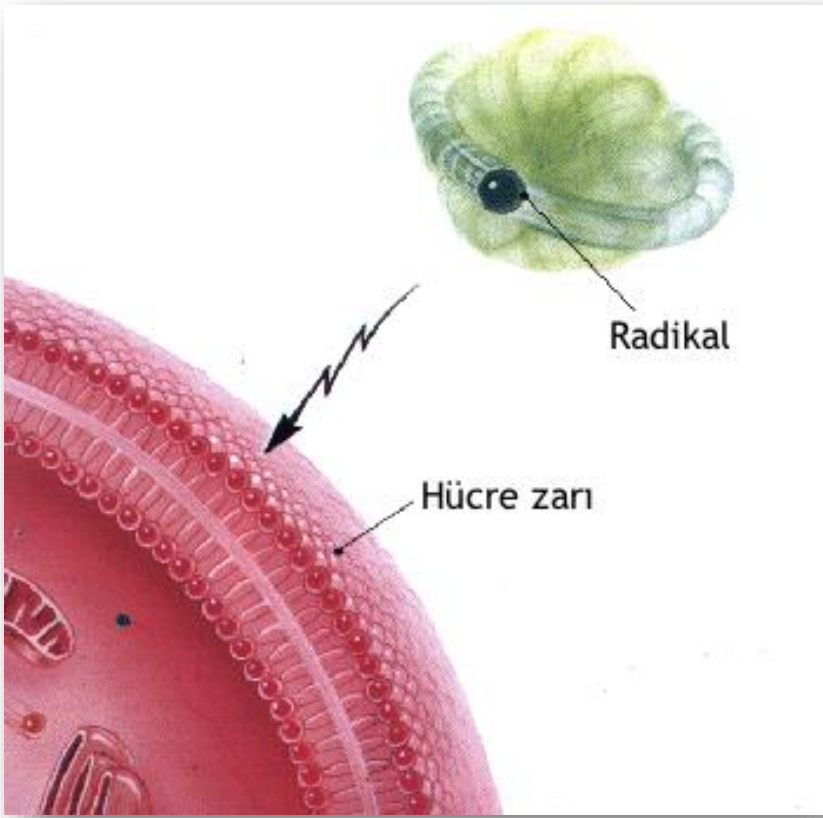
Reaktif oksijen türü olan hidrojen peroksidin su içindeki davranışı:



Serbest radikallerin başlıca türleri reaktif oksijen türleridir (ROS) .

ROS'lar En yaygın serbest radikal türlerinden biridir ve oksijen bazlı moleküllerden oluşur. Süperoksit, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit, bu grubun içinde yer alır. Vücudun enerji üretimi sırasında ya da bağışıklık tepkisi olarak ortaya çıkarlar.

Eşlenmemiş elektrona sahip olan oksijen atomu genelde reaktif oksijen türleri olarak bulunur.

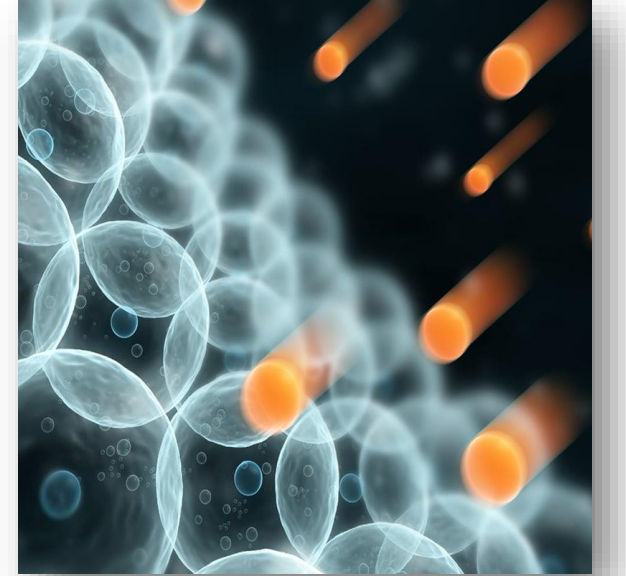


Canlı organizmalarda elbette reaktif oksijen türleri bulunur. Bu reaktif oksijen türlerinin de her zaman serbest radikallere dönüşme potansiyali vardır **ve hücreleri oksidatif hasara** uğratırlar. Dönüşüme uğrayan reaktif oksijen türleri ;

- hücre membranına,
  - proteinlere,
  - nükleik asitlere,
- zarar vererek hücrenin **yaşlanmasına** sebep olur.

**“Yaşlanmadaki en temel faktör bu etkilerdir.”**

Hücre bu zararı telafi edemezse mutasyon gerçekleşir. Basitçe ifade etmek gerekirse, kanser hücreleri bu şekilde ortaya çıkıyor, diyebiliriz. Maalesef liste sadece kanserle kalmıyor, alzheimerdan tutun vitiligoya kadar birçok hastalık serbest radikallerle ilişkilendiriliyor, ‘tabii hastalık’ olarak görülmesine de **yaşlanma** da bu gruba dahil ediliyor.

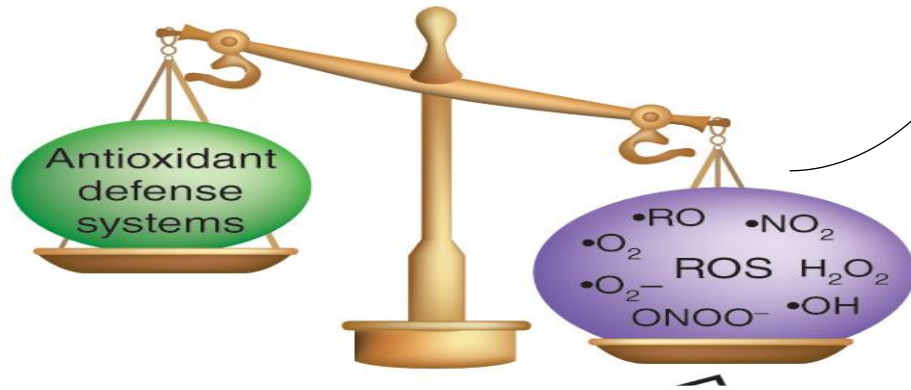




# SERBEST RADİKAL TEORİSİ



“En popüler  
yaşlanma  
teorisidir”



- **Stres** (O<sub>2</sub>yüksek)
- **Ksenobiyotikler** (Biyotransformasyona uğrarken yine peroksitler oluşur)
- **Ağır metaller** (Metaller elektron vermeye yatkındır, oksijene elektron aktararak oksijeni reaktif hale getirir.)

**Oksidatif Stres**

**Yaşlanma**

**Kanser**

**Kalp Hst**

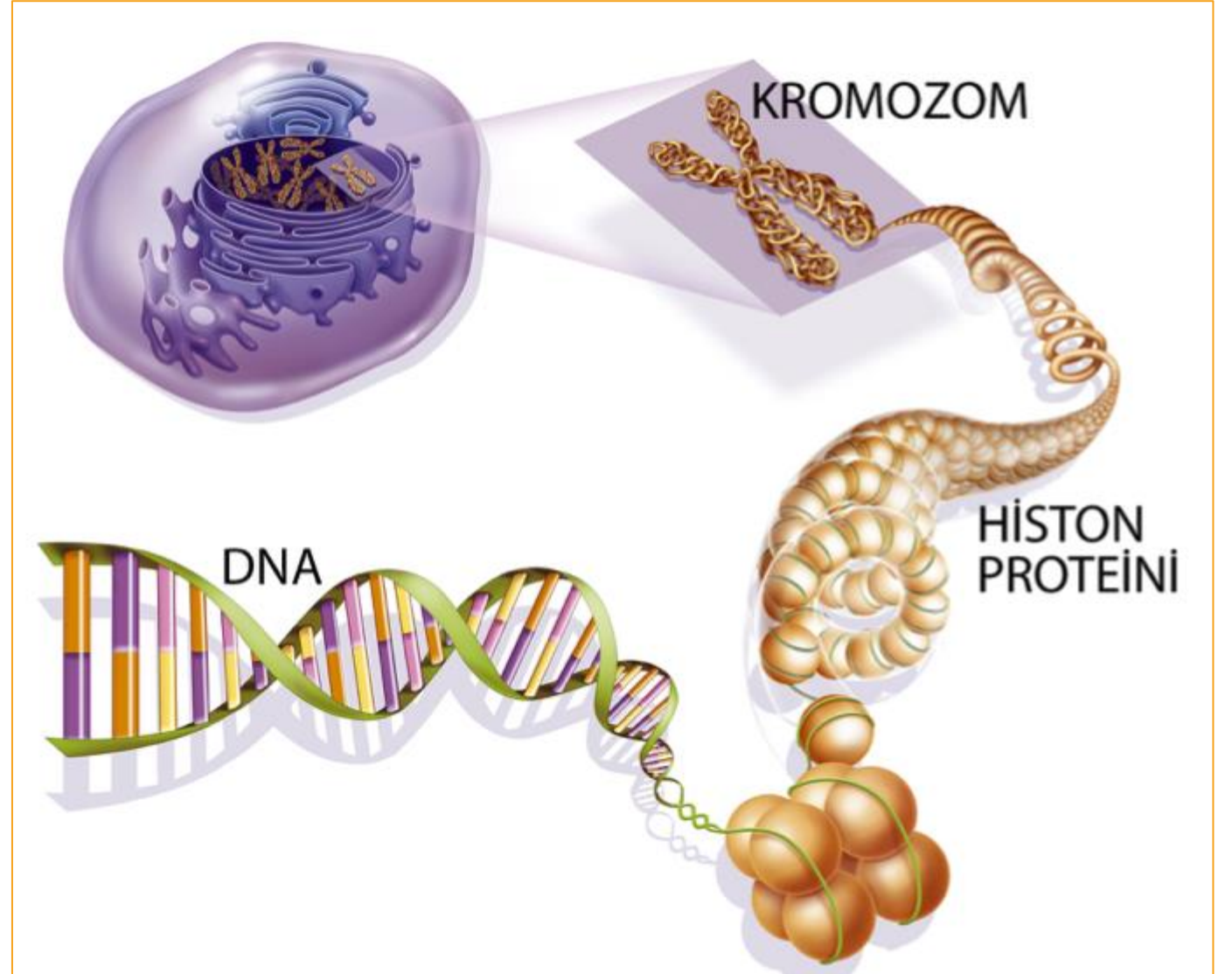
**Diyabet**

# TELOMER TEORİSİ

**DNA son derece büyük bir moleküldür**

İnsan DNA'sında yaklaşık **3 milyar nükleotid** çifti vardır.

Her baz çiftinin yaklaşık **0,34 nanometre** (1 nanometre metrenin milyarda biridir) uzunluğunda olduğu düşünülürse bir hücrenin çekirdeğindeki DNA'nın toplam uzunluğu yaklaşık **2 metredir**.





# insan yaşam süresinin biyolojik sınırlarının 135 yıl civarında olabileceğini belirtmektedir.

**Leonard Hayflick**, normal insan hücrelerinin, kabaca 50 hücre bölünmesi sonunda, gelişme ve bölünme yeteneklerini yitirdiğini bulmuştur

Yaşlanmış hücreler metabolik olarak aktif kalırken daha fazla yeni hücreler meydana getirmiyor (proliferasyon sonu ya da "Hayflick Limiti"), en sonunda da ölüyorlardı.

Genç insanlardan alınan hücreler, yaşlılardan alınan hücrelere göre kültür ortamında daha fazla bölünme gösteriyordu.

Ömrü uzun olan türlerdeki bölünme sayısı, kısa ömürlü olan türlerden daha fazlaydı



# Telomer Uzunluğunu Etkileyen Faktörler Neler?

**Genetik yapı, çevre ve yaşam tarzıdır.**

Alkol, sigara, stres, aşırı kilo veya beslenme şekli, egzersiz, uyku gibi etkenler de biyolojik yaşlanmayı etkilemektedir.

Proceeding of the National Academy of Science adlı dergide yayınlanan araştırmaya göre, annenin hamilelik döneminde yoğun strese maruz kalması çocuğun telomerlerinin kısalmasına neden olmaktadır.

California Üniversitesi'nde genç ve orta yaştaki 58 annenin katıldığı bir çalışma, psikolojik stresin doğrudan biyolojik yaş üzerinde etkili olduğunu göstermiştir.

**İnceleme sonunda, ağır stres altında olan kadınların diğer kadınlara göre telomerlerinin çok daha kısa olduğu saptanmıştır**



Yaşlanmayla ilgili hücre düzeyindeki metabolik değişimler anne karnındayken başlamaktadır.

Hücrelerde yer alan telomerlerdeki kısalma, embriyon döneminin 4. ve 7. aylarında başlayarak, hayat boyu aşamalı olarak sürer.



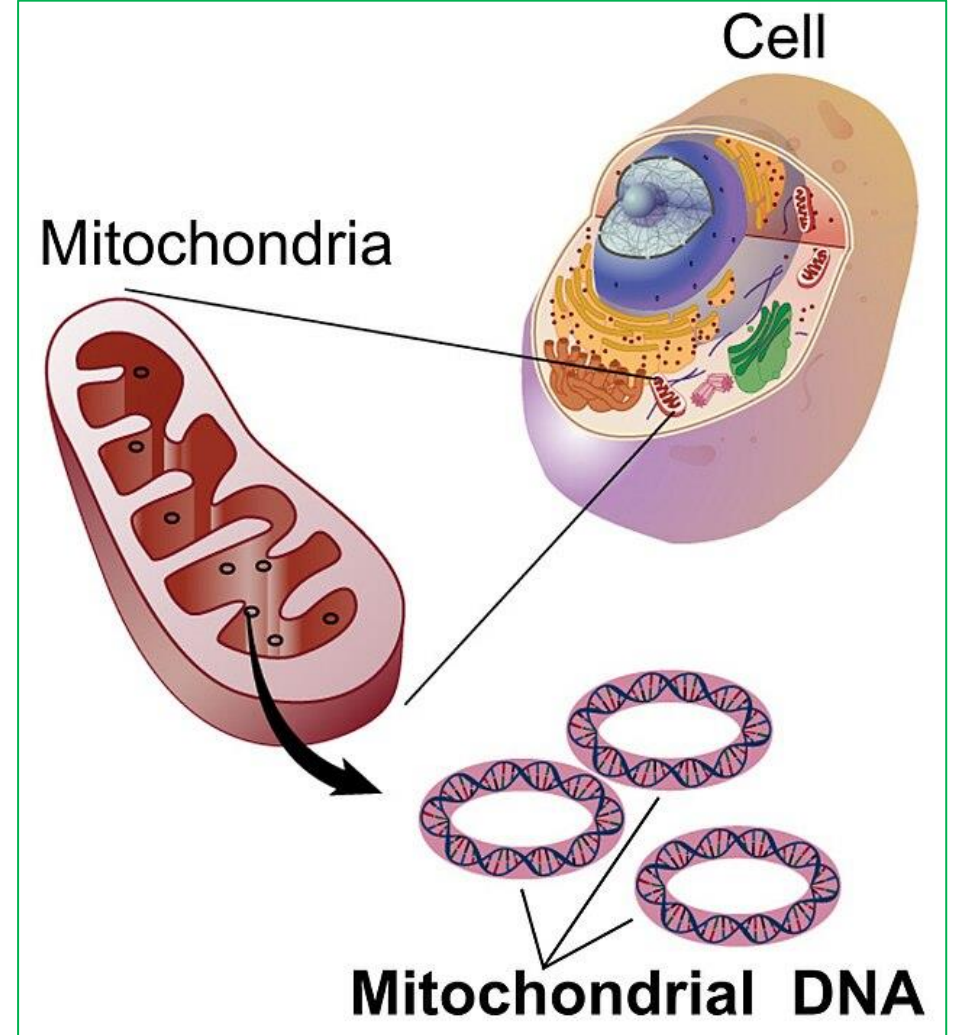
# MİTOKONDRIYAL HASAR TEORİSİ

## MİTOKONDRI DİSFONKSİYON TEORİSİ

### Mitokondri DNA'sının Hasar Alması:

- Normal genomik DNA yani çekirdekte bulunan DNA çekirdekte histon proteinlerine sarılı ve korunaklı bir bölgede bulunur, DNA'sı kolay hasar almaz. Ancak mitokondri içinde bulunan mitokondriyal DNA'lar histon proteinlerine sarılmadığı ve korunaksız bir bölgede yer aldıkları için çok kolay hasar alırlar ve bunun sonucunda **mitokondri disk fonksiyonu** başlar. Çünkü DNA hasar alırsa protein üretmez ve bunun sonucunda **mitokondri etkinliği** azalır. Enerji üretimi de azalmış olur. Yaşlanma süreci başlar.
- Mitokondriyal DNA'ların hasar alması genomik DNA'dan daha kolaydır. Çünkü genomik DNA çekirdekte histon proteinleri ile sarılı ve korunmuş bir şekilde bulunur. Mitokondri DNA'ları histon proteinlerine sarılmadığı için korunaksızdır, kolay hasar alırlar.

Söz konusu DNA'ların bozulması enerji üretiminde görevli enzimlerin sentezini etkiler. Bunun sonucunda **yaşlanma süreci** başlar.



- Mitokondri etkinliđinin azalmasıyla enerjiye en fazla ihtiyaç duyan organlar en fazla etkilenir. (Beyin, kalp, karaciđer, kaslar...)
- **DEMANS** başlangıcı gerçekleşir.
- Dolayısıyla yaşlanma belirtileri olan demans, kalp ve karaciğer yetmezliği ve kas gszliğ görülebilir. Sindirim sistemi bozular, kilo artışı , yorgunluk, unutkanlık... görülür.

- **İşlevi azalan mitokondri** enerji açığını kapatmak için daha fazla çalışır. Bunun sonucu daha fazla ROS oluşur. Söz konusu ROS' lar etkili bir şeklide nötralize edilmediği için oksidatif stres başlar.
- **ROS'lar** en çok mitokondride, O<sub>2</sub>'li solunumda oluşur. ROS'lar Alzheimer'a da sebep olur.





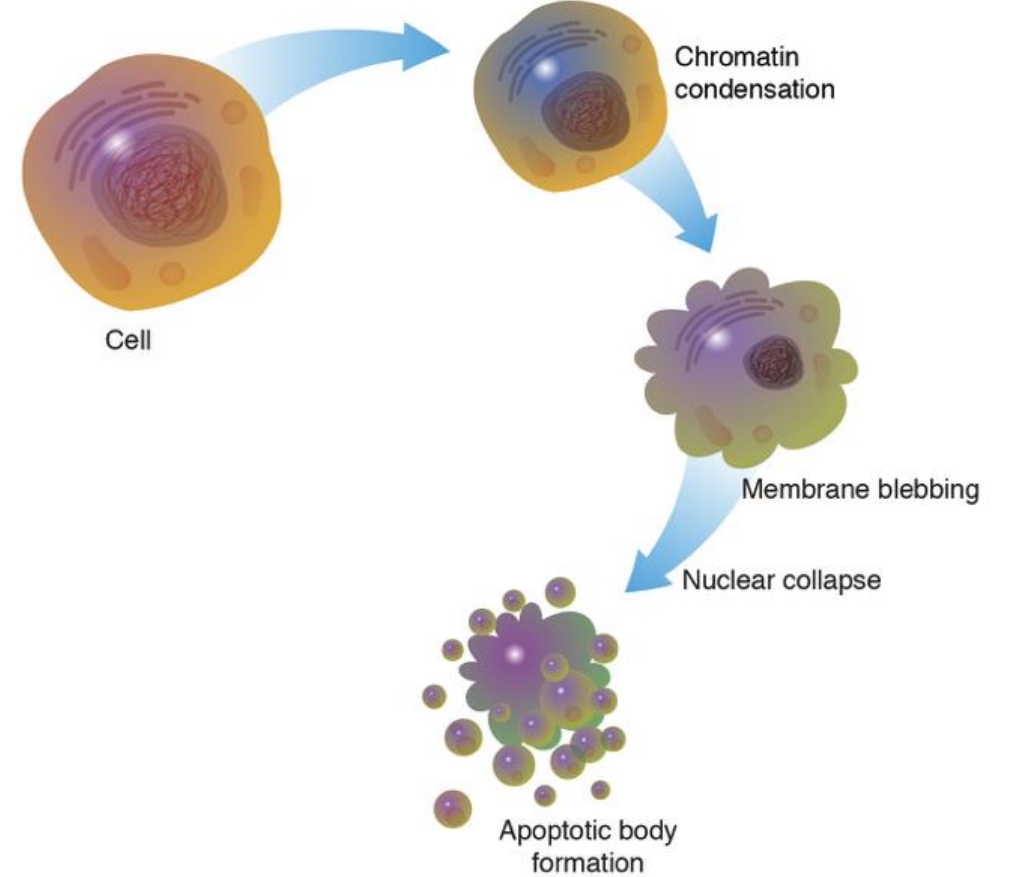
# Apoptozis Teorisi

Hücre ölüm tiplerinden biri olan apoptoz yunanca ağaçtan düşen yaprak. Apo: ayrı, Ptoxis: düşme demektir.

Apoptoz, doku korunması ve hastalık önlenmesi için hayati olan programlanmış hücre ölümü sürecidir.

Apoptoz sırasında meydana gelen değişiklikler:

- Hücre küçülür ve yuvarlaklaşır
- Hücrenin çekirdeği parçalara ayrılır
- Hücrenin plazma zarı bozulur
- Hücre, daha küçük parçalara (apoptotik cisimcikler) ayrılır

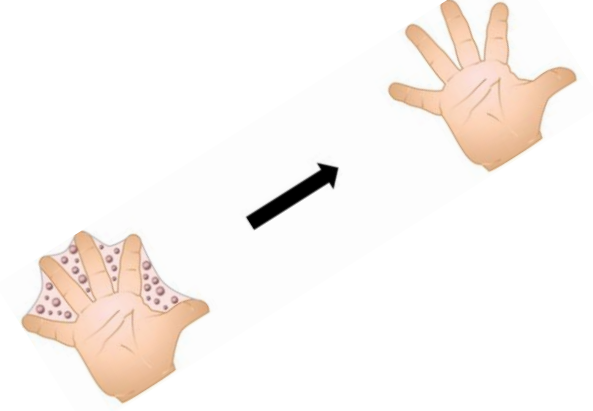


## Ortalama her gün 50- 70 milyon hücre apoptoza uğrar. Peki neden? Neden apoptoz gerçekleşir ?

**Doku ve Organ Sağlığının Korunması:** Apoptoz, eski, hasarlı veya işlevini yitirmiş hücrelerin temizlenmesine olanak tanır.

**Gelişimsel Süreçlerin Düzenlenmesi:** Apoptoz, embriyonik gelişim sırasında önemli bir rol oynar. Örneğin, parmakların ayrı oluşması için parmak aralarındaki hücreler apoptozla ortadan kaldırılır.

**Kanserin Önlenmesi:** DNA hasarı gibi durumlarda, apoptoz yoluyla hasarlı hücreler ortadan kaldırılır.



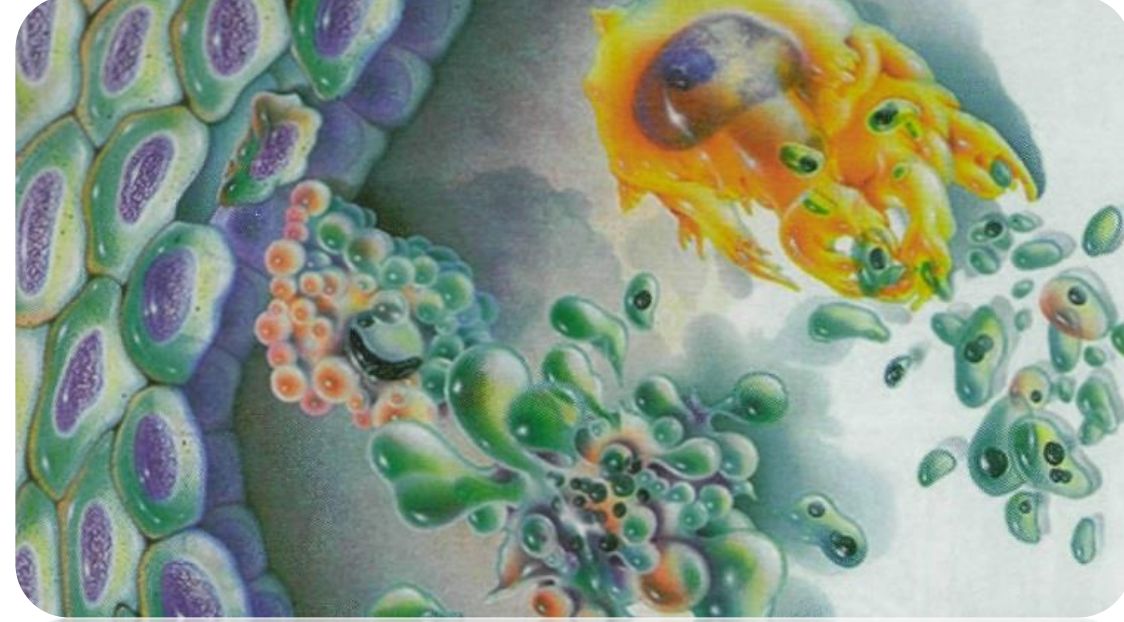
**Bağışıklık Sistemi ve Savunma:** Apoptoz, bağışıklık sistemi için gereksiz veya tehlikeli hücrelerin yok edilmesine yardımcı olur. Enfeksiyonla mücadele sırasında bağışıklık hücreleri görevini tamamladıktan sonra apoptozla temizlenir. Bu süreç, bağışıklık tepkisinin aşırıya kaçmasını ve iltihaplanmayı önler.

**Enfekte Hücrelerin Yok Edilmesi:** Apoptoz, virüs veya bakteri gibi patojenlerle enfekte olmuş hücreleri yok ederek enfeksiyonun yayılmasını sınırlar. Bu da hastalıklara karşı koruma sağlar

# Apoptoz Teorisinin Yaşlanmayla İlgisi Nedir?

Apoptoz vücut için ve faydalı ve gerekli bir olaydır. Yaşlılarda mekanizma ya çok hızlı yada çok yavaş ilerler. Bunun sonucunda apoptoz mekanizması bozulmuş olur.

Apoptoz mekanizması bozulunca da büyük problem ortaya çıkar. Tehlikeli hücreler yok edilmezse, diğer dokulara sıçrar. Apoptozun mekanizmasının bozulması yaşlılığın en büyük sebebidir.



Böylece apoptoz, organizmanın gereksiz veya **potansiyel** olarak tehlikeli bir hücreyi bileşenlerini israf etmeden ortadan kaldırmasına olanak tanır.

**TEŞEKKÜRLER....**