



YAŞLANMANIN MOLEKÜLER TETİKLEYİCİSİ: ALKOL



Ayşenur BEZGİN

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ FEN EDEBİYAT FAKÜLTESİ KİMYA BÖLÜMÜ

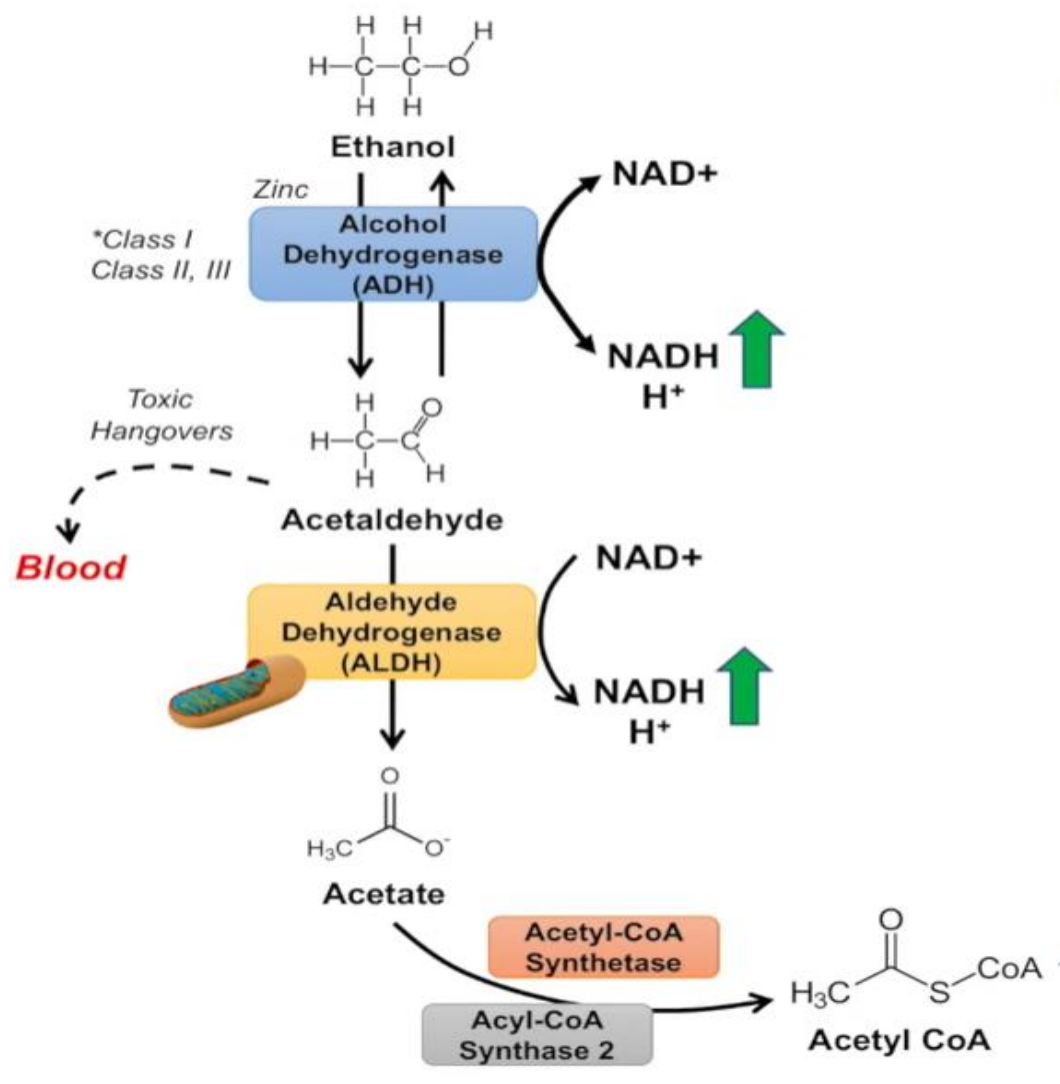
Danışman: Prof. Dr. Oktay ARSLAN

Yaşlanmanın Temel Belirtileri ve Alkol

Alkol tüketimi yalnızca spesifik organ hasarlarına yol açmakla kalmaz; aynı zamanda biyolojik yaşlanmanın evrensel moleküler kurallarını doğrudan ivmelendirir. Hücresel düzeyde alkol metabolizması; genomik kararsızlık, telomer yıpranması, epigenetik değişiklikler, mitokondriyal disfonksiyon ve proteostaz kaybı gibi yaşlanmanın temel parametrelerini tetikleyerek kronolojik yaştan bağımsız bir hücresel çöküş zemin hazırlar.

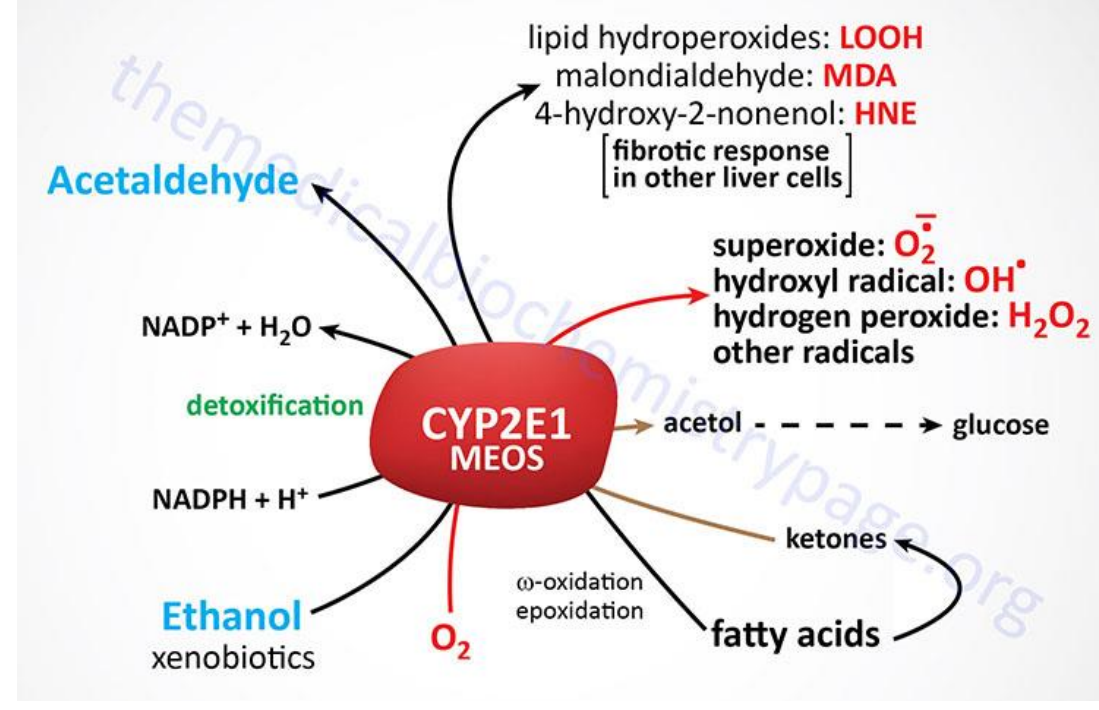
NAD+ Tüketimi ve Enerji Çöküşü:

Alkolün parçalanma sürecinde NAD+ depolarının hızla tüketilmesi hücrede aşırı NADH birikimine yol açar; bu redoks dengesizliği mitokondrideki TCA döngüsünü felç ederek enerji (ATP) üretimini durdurur ve hücresel çöküşü başlatır.



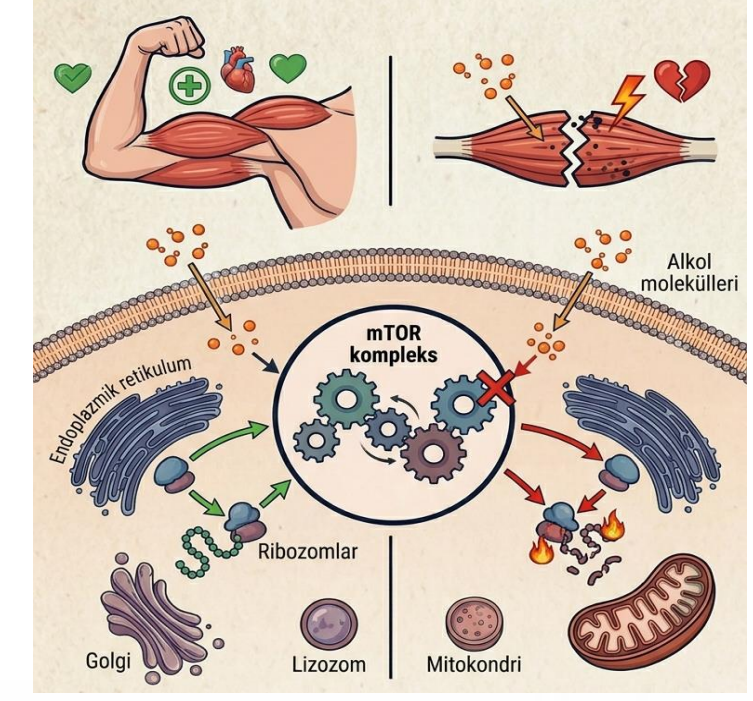
ROS ve Asetaldehit Toksikitesi:

Alkolün CYP2E1 ve ADH enzimleri aracılığıyla metabolize edilmesi, yıkıcı serbest radikaller (ROS) ve reaktif asetaldehit üretimini devasa boyutta artırır; bu durum hücre içi protein ve DNA'ya kovalent olarak bağlanıp eklentiler oluşturarak hücresel yaşlanmayı hızlandırır.



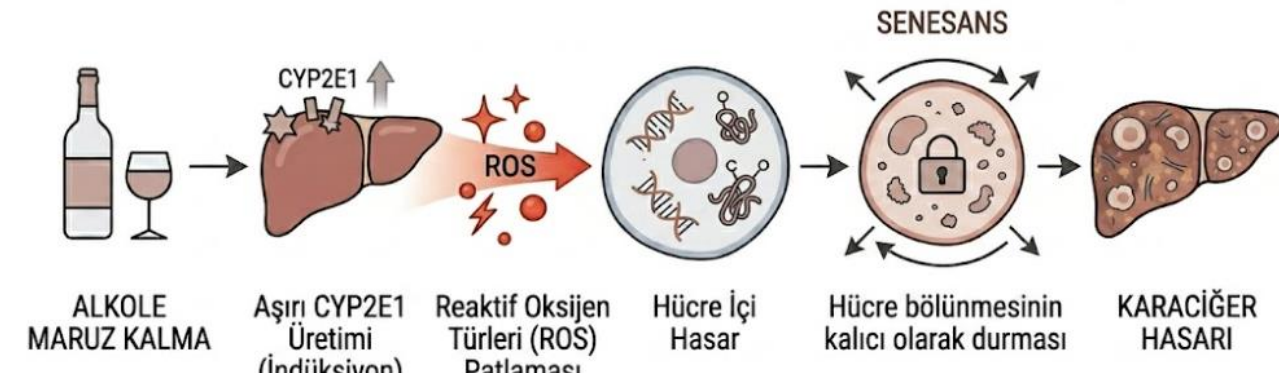
Protein Sentezi İnhibisyonu ve Miyopati:

Alkol, iskelet kası hücrelerinde protein sentezinden sorumlu mTOR sinyal yolağını doğrudan baskılar; bu durum ilerleyici kas kütle kaybına (alkolik miyopati) yol açarak yaşa bağlı kas erimesi (sarkopeni) sürecini dramatik biçimde hızlandırır.



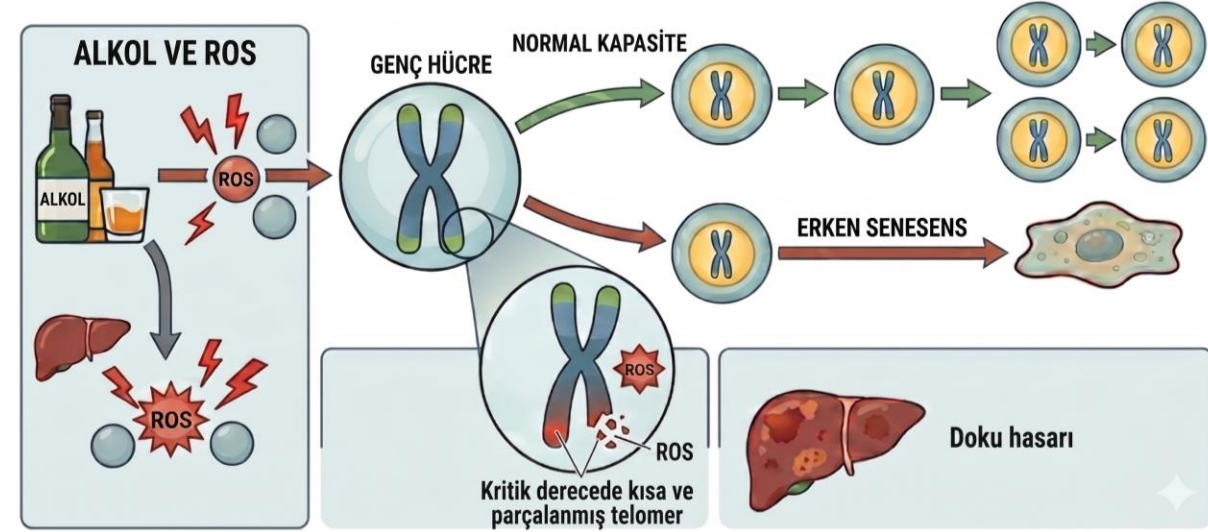
CYP2E1 İndüksiyonu ve İlaç Direnci:

Kronik alkol tüketimi karaciğerde CYP2E1 enzimini indükleyerek parasetamol gibi ilaçların metabolizmasını hızlandırır; bu durum "ilaç direnci" gelişmesine sebep olarak karaciğerin detoksifikasyon kapasitesini aşar ve toksik hasar riskini artırır.



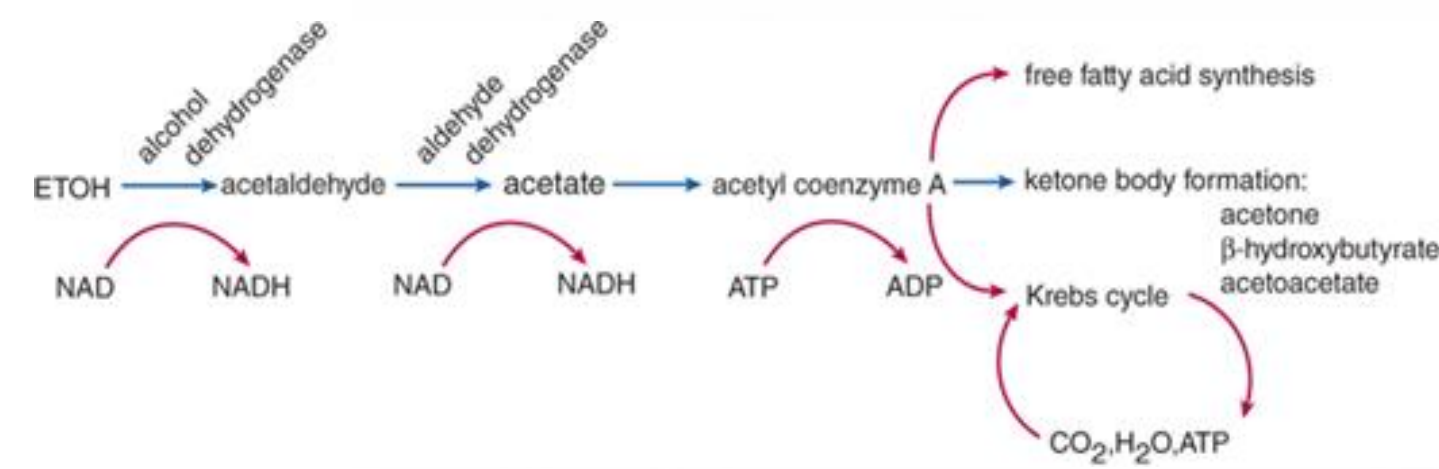
Telomer Yıpranması ve Erken Senesens:

Alkol kaynaklı kronik oksidatif stres, kromozom uçlarındaki koruyucu telomerik DNA dizilerini doğrudan parçalar; bu durum hücrenin bölünme kapasitesini (Hayflick Limiti) erkenden tüketerek dokuları kalıcı yaşlılık (senesens) evresine hapseder.



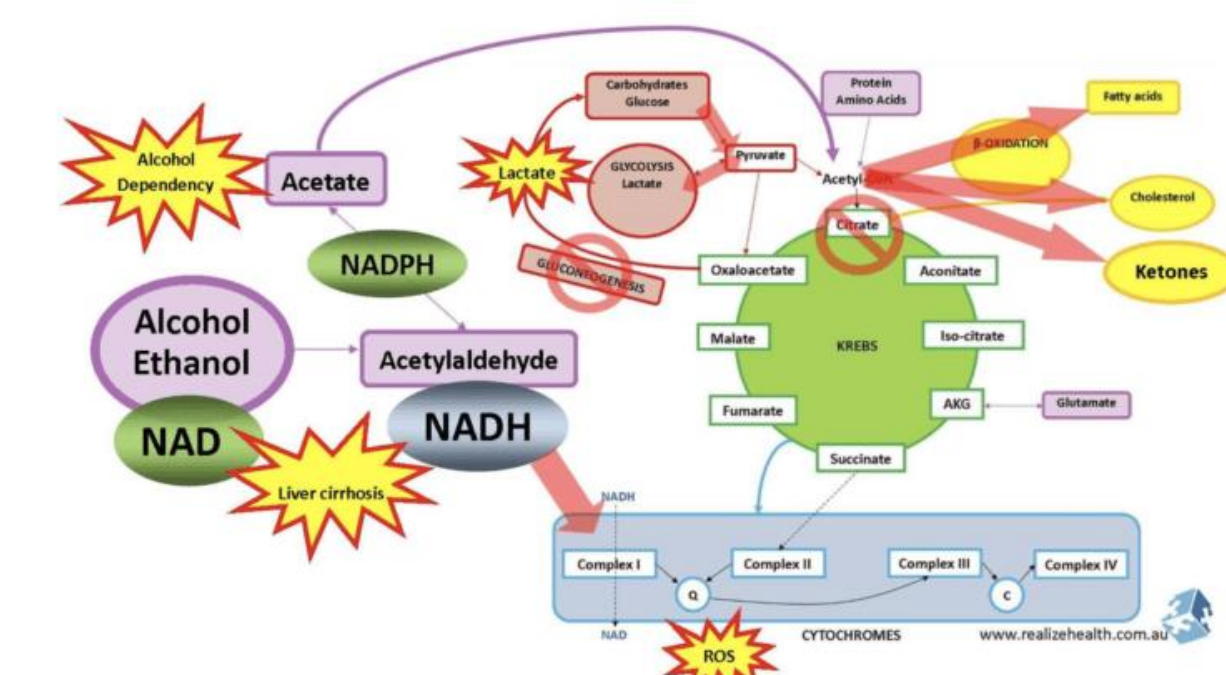
Alkolik Ketoasidoz:

Alkol NADH miktarını arttırdığı için TCA devrinin aktivitesini düşürür. Bunun sonucunda asetil coA molekülleri TCA devrine giremez ve keton cisimlerine dönüşür. Bu aşırı keton cismi üretimi ise doku ve kan pH'ını düşürerek alkolik ketoasidoz tablosunu meydana getirir.



Karaciğer Yağlanması:

Alkol mitokondride asetil coA ile birlikte NADH miktarını artırır. Bu durumda TCA devri baskılanır. TCA devrine giremeyen asetil coA, sitrat aracılığı ile sitoplazmaya taşınır. Sitoplazmadaki asetil coA'lar ise yağa dönüşür ve karaciğer yağlanması gerçekleşir.



Epigenetik Hasar ve SIRT1:

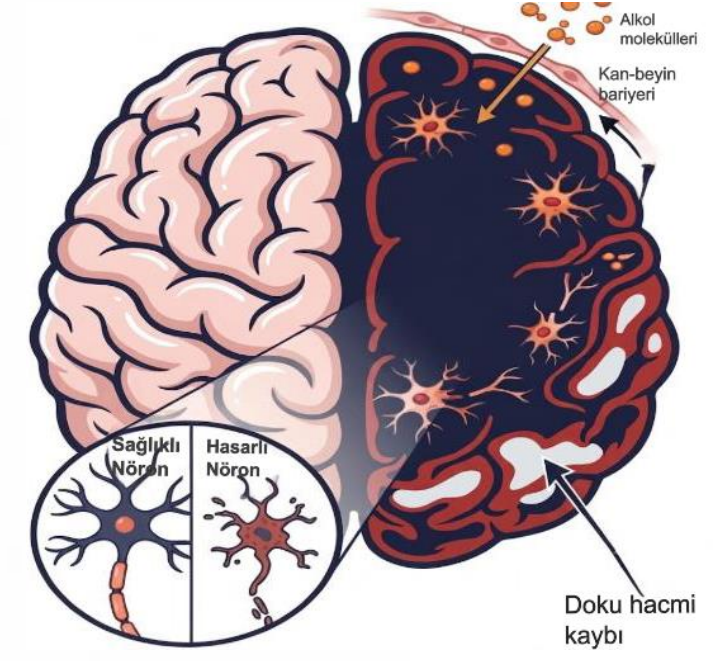
Alkol metabolizmasının yarattığı ciddi NAD+ eksikliği, uzun ömür ve DNA onarımından sorumlu SIRT1 enzimini inhibe eder; bu epigenetik çöküş, bireyin biyolojik yaşını hızla ileriye sararak doku yenilenme mekanizmalarını durdurur.

Dehidrasyon ve Doku Kuruması:

Alkol, böbreklerde suyu tutmaya yarayan Antidiüretik Hormonu (ADH/Vazopressin) güçlü bir şekilde baskılar; bu durum damar genişlemesiyle birleşerek şiddetli hücresel dehidrasyona, cilt lekelenmelerine ve sistemik doku kurumasına yol açar.

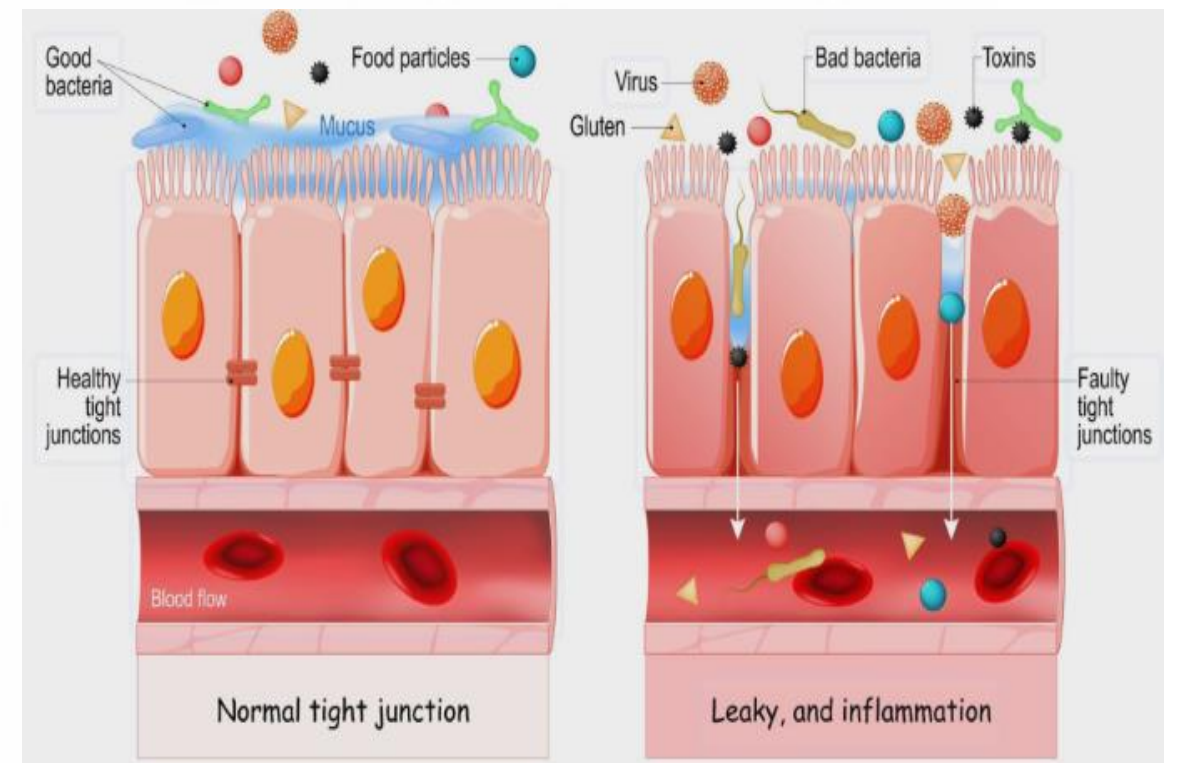
Nörotoksite ve Bilişsel Gerileme:

Alkol kan-beyin bariyerini aşarak beyin hücrelerinde şiddetli enflamasyonu tetikler. Oluşan ROS'lar bilişsel yaşlanmayı ve doku hacmi kaybını hızlandırır.



Geçirgen Bağırsak (Leaky Gut) ve İnflamasyon:

Alkol ve asetaldehit, bağırsak epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantı (tight junction) proteinlerini tahrip ederek bağırsak geçirgenliğini artırır; bu durum bakteriyel endotoksinlerin kana sızmasına ve sistemik düzeyde kronik inflamasyonun (inflammaging) tetiklenmesine sebep olur.



Proteostaz Kaybı:

Alkol, hatalı proteinleri parçalayarak hücreyi temizleyen Ubikuitin-Proteazom (UPP) sistemini inhibe eder; bu durum hücre içinde toksik protein atıklarının birikmesine ve erken hücresel yaşlanmaya zemin hazırlar.

REFERANSLAR:

- Arslan, O. (2026). Yaşlanmanın Moleküler Temelleri Ders Notları. Balıkesir Üniversitesi Kimya Bölümü.
- Cunningham, C. C., & Van Horn, C. G. (2002). Energy availability and alcohol-related liver pathology. *Alcohol Research & Health*, 26(4), 281-290.
- Koop, D. R. (2006). Alcohol metabolism's damaging effects on the cell: Focus on reactive oxygen generation by cytochrome P450 2E1. *Alcohol Research & Health*, 29(4), 274-280.
- Lopez-Otin, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217.
- Ramirez, T., Li, Y. M., Yin, S., et al. (2017). Aging aggravates alcoholic liver injury and fibrosis in mice by downregulating Sirtuin 1 expression. *Journal of Hepatology*, 66(3), 601-609.
- Topiwala, A., et al. (2022). Alcohol consumption and telomere length: Mendelian randomization clarifies alcohol's effects. *Molecular Psychiatry*, 27, 4001-4008.
- Zakhari, S. (2013). Alcohol metabolism and epigenetics changes. *Alcohol Research: Current Reviews*, 35(1), 6-16.