

YAŞLANMANIN EVRİMİ VE TIP

Abdullah OLGUN*

Özet: Yaşlanma, en karmaşık biyolojik süreçlerden biridir. Bu nedenle yaşlanmanın mekanizmalarını çözmek muhtemelen çok zor ve zaman alıcı bir süreç olacaktır. Tıbbi bir bakış açısıyla yaşlanma, -pragmatik gerekçelerle bile olsa- herkesi etkileyen bir hastalık olarak kabul edilebilir. Yaşlanmak, gençlerde çok zararlı olmayan bazı faktörlere bağlı ölüm riskini de artırır. Yaşlanmaya yol açan mekanizmalarda doğal seçilimin bir avantajı görünmediği için, yaşlanma seçilmiş özelliklerin bir yan etkisi olabilir. Model organizmalarda yapay seçilimin uzun yaşamı sağlayan yeni mekanizmalar keşfedebilirsek, bunların bazı uygun olanlarını gençleştirici tıpta da kullanabiliriz.

Anahtar sözcükler: yaşlanma, evrim, tıp

Evolution of Aging and Medicine

Abstract: Aging is one of the very complex biological processes. Therefore it will likely be a very difficult process, and take a long time to uncover its mechanisms. From the viewpoint of medicine, aging can also be accepted -at least for pragmatic reasons- as a disease that affects everybody. It also increases the risk of dying from any factor that is generally not very harmful for young people. Since there seems no advantage for natural selection of the mechanisms that cause aging, it is likely a side effect of selected properties. If we can uncover new mechanisms for longevity by artificial selection in model organisms, we can use some of the suitable ones for rejuvenation medicine.

Key words: aging, evolution, medicine

Yaşlanma hastalık mıdır?

Yaşlanma, az sayıda da olsa, *Pinus longaeva* ve *Arctica islandica* gibi istisnaları olmakla birlikte, dünyada var olan türlerin neredeyse tamamının yakalandığı bir hastalık gibidir (**Lanner, 2001; Abele, 2008**). Tıbbi bakış açısıyla yaşlanmayı yaşamın normal bir evresi değil de -öyle olmasa dahi- bir hastalık olarak kabul etmek, en azından bu konuyu araştırmak için hevesli genç bilim insanlarının zihinsel bariyerlerini yıkmaya yardımcı olabilir. Ayrıca böyle zorlu bir problemi çözmek uzay araştırmalarının yaşamın diğer alanlarındaki teknolojilerin gelişmesine katkılarına benzer şekilde tıp ve biyolojide devrimsel sonuçlara yol açabilir.

Yaşlanma hekimler için de çok önemlidir. Sadece kendileri de yaşlandıkları için değil, uğraştıkları birçok kronik hastalığın ortaya çıkmasındaki en büyük risk faktörlerinden birinin yaşlanma olması nedeniyle.

Kör adamlar ve fil

Yaşlanma "canlı organizmalarda zamanın geçmesiyle ortaya çıkan ve ölüm riskini artıran değişiklikler" olarak tanımlanabilir (**Ricklefs, 1995**). Bu tanımın

da ortaya koyduğu gibi yaşlı bir insan kendisini gençken öldürmemiş bir hastalık nedeniyle kolayca ölebilir. Hekimlerin bu anlamda yaşlılardaki her hastalığı daha çok önemsemeleri doğru bir yaklaşımdır.

Yaşlanma hemen tüm biyolojik süreçlerde olduğu gibi çok karmaşıktır. Bunun en büyük nedenlerinden birisi canlı organizmaları -ve tabii ki insanı oluşturan tüm parçaların ve bunların birbirleriyle etkileşimlerinin sayısının bizim zihinsel kapasitemizle kıyaslandığında neredeyse sonsuz olmasıdır. İnsan sadece kendisine ait hücrelerden oluşan bir organizma değil; toplam ağırlığı 1-3 kg'ı bulabilen arke, virüs, bakteri, mantar ve parazitlerden oluşan bir mikrobiyota içeren bir metaorganizmadır. Karmaşık sistemler karşısında bilim insanlarının durumu "fili tanımlamaya çalışan kör adamların durumuna" benzetilebilir. Eski bir Hint hikâyesine göre fil hakkında hiç bir bilgisi olmayan kör adamların file dokunmalarına izin verilmiş ve fili tanımlamaları istenmiş. Kör adamlardan filin kulağına dokunan filin bir yelpaze, gövdesine dokunan bir duvar, bacağına dokunan bir ağaç, kuyruğuna dokunan bir ip,

*Prof. Dr., İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi

dişine dokunan bir mızrak ve hortumuna dokunan bir yılan olduğunu söylemiş. Ancak fili görebilen bizler biliyoruz ki filin bu tanımlamalarla bir ilgisi yoktur. Yaşlanma biyolojisi üzerine çalışan biyogerontologlar da araştırma yapmak için kullandıkları teknoloji ve yaklaşımların sınırlılığı ve organizmada sadece bir özelliğe odaklanmak zorunda kaldıkları için ancak fragmente (parçalı) bilgi üretebilmekte, bütüncül cevabı bulamamaktadırlar.

Nasıl ve niçin yaşlanırsınız?

Yaşlanmayla ilgili araştırmalar temel olarak yaşlanmanın nasıl ve niçin gerçekleştiği üzerinde odaklanmaktadır. Nasıl yaşlandığımız sorusunu cevaplandırmak için yaşlanmaya sebep olan mekanizmaları organizmadan atom seviyesine kadar keşfetmek gerekli olabilir. Mekanizmalara dair çalışmalar kapsamında bazı teoriler ileri sürülmüştür (**Ricklefs, 1995; Lithgow, 1996**). Bunların en ünlüleri serbest radikal, telomer kısalması, genetik, hücre yaşlanması ve spontan mutasyonlar olup ayrıca protein glikasyonu, protein deamidasyonu, DNA deaminasyonu, hormonal ve nöroendokrin, çevresel vb. teoriler de ileri sürülmüştür. Bunların tamamı değişik in vivo, in vitro ve in silico model sistemlerde farklı seviyelerde test edilmiş, lehlerine ve aleyhlerinde çok sayıda veri elde edilmiştir. Halen bir uzlaşmaya varılmış değildir. Teorilerin çeşitliliği yaşlanmada muhtemelen multifaktoriyel bir sürecin işlediğini işaret ediyor olabilir.

Yaşlanmaya sebep olan mekanizmalar genetik olarak programlanmış olabilir mi? Yoksa kendiliğinden ve rastgele oluşan moleküler hasarlar zaman içinde birikerek mi yaşlanmaya neden olur? Bir araba dizayn eden mühendis onun belirli bir süre sonra çalışmaz hale gelmesini de programlar mı, yoksa araba kullanıma bağlı aşınma ve yıpranma nedeniyle mi zamanla çalışmaz hale gelir? Arabayı sürekli tamir edip parçalarını değiştirerek sonsuza dek kullanmaya devam edebiliriz, en sondaki araba en baştaki halinde bulunan hiç bir parçaya sahip olmasa da. Aynı şeyi canlı organizmalar için de yapabilir miyiz?

Türlerin yaşam sürelerinin farklılığı yaşlanmanın genetik olarak programlanmış olabileceğini düşündürse de aynı tür içerisinde ölümsüz mutantlar gözlenmemesi yaşlanmayı programlayan değil uzun yaşamayı sağlayan genlerin (gerontogenler) olabileceğini desteklemektedir. Bu genlere en güçlü adaylar tamiri sağlayan ve değişik streslere cevapta rol oynayan genlerdir. Yani yaşlanma muhtemelen

gelişimle aynı şekilde programlanmamış olabilir. Zira doğada çok az canlı kendiliğinden ölene kadar yaşayabilmektedir. Avlanma, hastalık, kaza vb. nedenlerle birçok türde bireylerin tamamına yakını yaşlanmaya fırsat bulamadan ölmektedir. Dolayısıyla yaşlanmayı sağlayacak bir doğal seçilim pek olası görünmemektedir (**Kirkwood, 1992**).

Niçin yaşlanıyoruz sorusuna verilebilecek cevaplar ise daha çok evrimsel süreçlerde aranmaktadır. Zira dünyadaki canlı çeşitliliğini en iyi açıklayan bilimsel teori doğal seçilime (seleksiyon) dayalı evrim teorisidir. Farklı türlerin yaşam süreleri birbirlerinden çok farklıdır. Rastlantıya ve fizik kanunlarının zorunluluğuna dayalı evrimsel süreçlerin insan gibi çok karmaşık sistemler ortaya çıkarabilmesi ilk anda imkânsız gibi düşünülebilir. Ancak, dünyanın, moleküler düzeyde sonsuz sayıda farklı doğal şartlarda, milyarlarca yıllık çok uzun bir zaman diliminde, sonsuz sayıda farklı deneye imkân verdiğinin farkına varıldığında bu o kadar da imkânsız gelmemeye başlayacaktır. Sayılar sonsuza yaklaştıkça istatistiki olarak gerçekleşme şansı çok düşük olan şeyler bile gerçekleşebilir. Örneğin bakterilerdeki antibiyotik direnci hepsi birbirinden çok az da olsa farklı milyarlarca bakteri olduğu için gelişebilmektedir. Tesadüfen içlerinden biri veya birkaçı antibiyotiğe direnç göstermesini sağlayan küçük bir farklılığa sahip olduğunda diğer tüm bakteriler ölüp bunlar çoğalmakta ve dirençli suşlar ortaya çıkmaktadır. İnsan kuşaklarının yaşam süresi gibi kısa bir zaman diliminde bile kurda benzeyen ilk köpekten yapay seçimle bu kadar farklı köpek çeşidinin geliştirilebilmesi de bu konuda iç görü kazandırabilecek ilk akla gelen örneklerdendir.

Bitkilerde ve hayvanlarda neredeyse yaşlanmayan türler mevcuttur (**Lanner, 2001; Abele, 2008**). Demek ki rastlantı ve zorunluluklar sayesinde ve "sonsuz" sayıda deneme ile bu gerçekleşebilmiştir. Muhtemelen her türde farklı bir mekanizma ile bu gerçekleşmiş olabilir.

Yaşlanmanın niçin var olduğu sorusunun cevabı ilk kez Darwin'in keşfettiği evrim modelinde arandığında yaşlanmanın bir türe nasıl bir avantaj sağladığına bakmak gerekir. Yaşlanma pozitif avantaj sağlayan bir özellik yani adaptasyon olarak evrimleşmişse bu avantaj ne olabilir. Örneğin yaşlı hücreler bölünmedikleri için, hücre yaşlanması kanserden koruyucu bir mekanizma olarak evrimleşmiş olabilir. Fakat yan etki olarak da organizmanın yaşlanmasına yol açıyor veya katkıda bulunuyor olabilir.

Genellikle vücutları büyük olan organizmalar daha uzun yaşarlar. Ancak vücut büyüklüğü türler arası yaşam süresi farkının sadece yarısından biraz fazlasını açıklamaktadır. Metabolik hızı yüksek olan organizmalar genellikle daha kısa yaşarlar. Ancak kuşlar için bu teori geçerli değildir. Yarasalar da kendileriyle aynı ağırlığa sahip memelilere göre daha uzun yaşarlar. Bu veriler av olma riski azalan organizmaların daha uzun yaşadıklarını da destekleyebilir. Bir populasyonda erken ölüm riski azaldıkça yaşamın ileri dönemleri için doğal seçilimin çalışması ve yaşam süresini uzatabilecek genleri seçmesi şansı artıyor olabilir (**Ricklefs, 1995**).

Yaşamın erken dönemlerinde ölüm riski yüksek olan yani yaşam süresi kısa olan türlerde ortaya çıkan ve sadece ileri yaşta zarar verme potansiyeli olan mutasyonları etkisiz kılacak doğal seçilimin gücü çok az olacaktır. Bundan farklı olarak, yaşamın erken dönemlerinde yararlı oldukları için doğal seleksiyon tarafından seçilen bazı genler yan etki olarak yaşamın ileri dönemlerinde zararlı olabilirler. Örnek olarak erkeklerde testosteron, kadınlarda östrojen verilebilir. Her ikisi de erken dönemlerde üreme ve sağlık için çok önemliken, geç dönemlerde kanser riskini (erkeklerde prostat, kadınlarda meme) artırarak zararlı olabilmektedirler. Bu teori antagonistik pleiotropi olarak adlandırılmaktadır (**Williams, 1957**).

Gençleştirici tıp

Aynı bakteriden üretilmiş bakteriler birbirinden bağımsız olarak çoğaltılıp, bütün gruplar aşamalı olarak yapay seçilimle herhangi bir strese (sıcaklık vb.) dayanıklı hale getirilip her birinin hangi mekanizmanın yapay evrimleşmesiyle dayanıklı hale geldiğinin araştırıldığı çok sayıda araştırma mevcuttur. Çok ilginç bir şekilde bazı moleküler mekanizmalarda kümelenme olsa da neredeyse her birinin farklı mekanizmalarla strese dayanıklı hale geldiği gösterilmiştir (**Dragosits, 2013; Riehle, 2003**). Benzer bir çalışma yapay seçilimle yaşam süreleri uzatılmış çok hücreli model organizmalarda da tekrarlanabilir. Elde edilecek sonuçlardan uygulanabilir olanları da gençleştirici tıpta kullanılabilir.

Gençleştirici tıbbın başarılı örneklerinden biri de diş hekimliğidir. Düzenli diş bakımının yaygınlaşması sayesinde günümüzde birçok insan yaşlanınca da bütün dişlerini koruyabilmektedir. Benzer bir bakım başarısını hücre ve moleküler ölçekte de gelecekte yakalayabiliriz. Bu yolla yaşam süresini ve/veya sağlıklı yaşanan yaşam süresini uzatabiliriz.

Çakışan yollar

Moleküler fırtınanın enerjisini yaşam enerjisi olarak ehlileştiren nano ölçekli yelkenlerimiz (nano motorlarımız) sayesinde yaşıyoruz. Yaşlanmanın mekanizmaları molekül-organel-hücre-doku-organ-sistem-organizma gibi organizasyon seviyelerinin özellikle bazılarında veya tamamında gerçekleşiyor olabilir. Moleküler seviye muhtemelen majör role sahip olabilir. Farklı moleküllerin ve moleküler motorların yer aldığı iki veya daha çok sayıda metabolik yolağın birbirlerini etkilemelerine yol açan çakışmalar yaşlanmaya yol açabilecek yolların kalıcı etkinleşmesine yol açıyor da olabilir (**Hoffmann, 2012**). Doğal seçilimin çoklu yollar seviyesindeki seçme gücü yaşlanmada araştırılması gereken önemli bir alandır. İnsanda bulunan farklı hücrelerin tamamı henüz keşfedilmemiştir. Her hücrenin yaşlanma örüntüsü ve mekanizması da farklı olabilir. Mikrobiyotanın yaşlanmadaki muhtemel rolü de dikkate alındığında sistem seviyesinde yaklaşımların (örn. sistem biyolojisi) önemi ortaya çıkmaktadır.

Kaynaklar

- Abele D., Strahl J., Brey T., Philipp E.E.** (2008) *Imperceptible senescence: ageing in the ocean quahog Arctica islandica*. *Free Radic Res.* 2008 May; 42(5):474-80.
- Dragosits, M., Mattanovich, D.** (2013) *Adaptive laboratory evolution -- principles and applications for biotechnology*. *Microb Cell Fact.* 2013 Jul 1;12:64.
- Hoffmann, P.M.** (2012) *Life's Ratchet: How Molecular Machines Extract Order from Chaos*, Basic Books, New York, 2012.
- Kirkwood, T.B.L.** (1992) *Comparative life spans of species: why do species have the life spans they do?*, *American Journal of Clinical Nutrition*, 55: 1191S-1195S.
- Lanner, R.M.** (2001) *Connor KF. Does bristlecone pine senesce?* *Exp Gerontol.* Apr; 36(4-6):675-85.
- Lithgow, G. J., Kirkwood, T. B. L.** (1996) *Mechanisms and evolution of aging*, *Science*, 273: 80.
- Ricklefs, R. E., Finch, C. E.** (1995) *Aging: a natural history*, New York, Scientific American Library, 3-187.
- Riehle, M.M., Bennett, A.F., Lenski, R.E.,** (2003) *Long AD. Evolutionary changes in heat-inducible gene expression in lines of Escherichia coli adapted to high temperature*. *Physiol Genomics.* Jun 24;14(1):47-58.
- Williams, G.C.** (1957) "Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence". *Evolution*, 11: 398-411.