

Yaşlanma ve Nörolojik Hastalıklar

Nalan Sümeysra Korkmaz*

A. Süha Yalçın*

Yaşlanma, canlılığın fizyolojik fonksiyonlarındaki azalma ve aşırı moleküler oksidasyona bağlı olarak metabolik ürünlerin birikmesi ile gelişen karmaşık ve çok değişkenli bir süreçtir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından, fizyolojik olarak her canlıda görülen bu sürecin başlangıç yaşı 60 olarak belirlenmiştir. Yaşlılıkta organizmanın biyolojik fonksiyonunda geri dönüşümsüz bir azalma meydana gelir. Fizyolojik fonksiyonlarda meydana gelen azalma ve çevresel stres, hastalıklara olan hassasiyeti de artırır. Memelilerde temel belirtiler hareketlilikte kısıtlanma, derinin elastikiyetinde ve bağışıklık yanıtında azalma ile hastalık ve ölüm riskinin artmasıdır. Biyolojik yaşlanmanın hızı ve biçimi, yaşam tarzı alışkanlıkları, çevresel koşullardaki farklılık ve bu koşullara yanıt olarak gelişen biyokimyasal, metabolik ve immünolojik süreçler tarafından belirlenir. Yaşlılık moleküler düzeyde serbest radikal oluşumu, DNA hasarı ve DNA tamir enzimlerinin artışı ile de ilişkilidir.^{1,2}

Yaşlanma mekanizmaları

Yaşlanma hücre içinde zararlı değişikliklerin ortaya çıkması ve birikmesi olarak tanımlanır. Bu değişikliklerden ön planda olanlar oksidatif stres, onkogen ekspresyonunun artışı ve telomerlerin kısalmasıdır.³ Oksidatif stres yaşlılığa neden olan çeşitli sinyal yollarını ve DNA hasar yanıtını aktifleştirir. Yaşlı hücrelerin sürece etkileri şöyledir:

* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

- 1 Gladyshev, V. N. (2014). The free radical theory of aging is dead. Long live the damage theory! *Antioxidants and Redox Signaling*, 20(4), 727-731. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5228>.
- 2 Barja, G. (2004). Free radicals and aging. *Trends in Neurosciences*, 27(10), 595-600. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.07.005>.
- 3 Saretzki, G., & Von Zglinicki, T. (2002). Replicative aging, telomeres, and oxidative stress. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 959, 24-29. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02079.x>.

- Yaşlanmış hücrelerin birikmesi, hücrelerin kendi kendini yenileyebilme özelliğini azaltarak doku fonksiyonunun azalmasına neden olur.
- Parçalayıcı enzim seviyelerinin, epitel büyüme faktörlerinin ve inflamatuvar sitokinlerin artması doku fonksiyonuna ve yapısına zarar verir.
- Reaktif türlerin (RT) aşırı artması, antioksidan savunma sistemlerinin fonksiyonlarının bozulması ve DNA onarımında azalma sonucunda DNA hasarı ortaya çıkar.

Telomerler: Ökaryotik hücrelerdeki kromozomların uçlarında bulunan DNA parçalarına telomer denir. Telomerler telomeraz enzimi tarafından üretilirler ve insanlarda altı adet bazın (TTAGGG) çoklu tekrarından oluşan DNA dizileri şeklindedir. Telomerler sayesinde kromozomların fiziksel yapıları korunur ve genomik stabilite sağlanır. Telomerlerin uzunluğu her hücre bölünmesinde kısalır ve belli bir kısalmadan sonra da hücre bölünmesini sağlayamayacak hale gelir. Böylelikle hücreler yaşlılık sürecine girer. Kromozomal bölünmelerde telomerlerden 200 civarında baz çifti kaybolmaktadır. Telomerler olmasaydı her replikasyonda DNA kaybı olurdu. Laboratuvar ortamında insan fetüs fibroblast hücreleri kültürlendiğinde en fazla 50 kez bölündüğü gözlenmiştir. Buna Hayflick limiti adı verilir. Hücreler bu sınıra ulaştığında mitojen reseptörlerine sahip olmalarına rağmen mitojenlere yanıt vermezler. Yaşlanmış insan hücreleri incelendiğinde telomer uzunluklarının yaklaşık yarısının kısalmış ve oksitlenmiş olduğu, ubikitinleşmiş proteinlerin biriktiği ve proteazom aktivitesinin azaldığı görülmüştür. Bu nedenle, yaşlanma sürecinde gelişen telomer kısalmasının hücrelerin çoğalma potansiyelleri için bir “moleküler saat” olduğu öne sürülmüştür. Telomerlerin uzunluklarını ve onların kısalmasını etkileyen genler yaşlanma sürecini hücresel düzeyde etkiler. Hücrelere düşük oranda hidrojen peroksit uygulandığında telomer kısalması hızlanır. Bunun sonucu olarak replikatif ömür uzunluğu da azalır. Oksidatif hasarın telomer kısalmasına etkisi uç replikasyon probleminin tek başına etkisinden daha fazladır. Hücresel yaşlanma ile telomer kısalması arasındaki oran antioksidan savunma ve oksidatif stres arasındaki dengeyle ilişkilendirilmiştir. Yaşlanma sürecinde reaktif oksijen türleri (ROT) yapımı aşırı artmaktadır. Bunların DNA, protein ve lipitlere zarar vermeleri sonucunda da DNA hasarı, hücre bölünmesinin durması, kontrolsüz çoğalma ve lipit peroksidasyonu ile hücre membran yapısının zarar görmesi gibi etkiler ortaya çıkar. Antioksidan moleküller ve enzimler aracılığıyla bu zararlı etkilere

karşı korunma sağlanır. Yaşla beraber antioksidan enzimlerinin sentezinin azalması da oksidatif stres ve hasarı artırmaktadır.⁴

Yaşlanma teorileri

Yaşlanma süreci moleküler seviyeden organ sistemlerinin fonksiyonel seviyelerine kadar geniş bir alanda meydana gelen değişiklikleri kapsar. Önce moleküler düzeydeki mekanizmalarda ortaya çıkan değişiklikler, hücrenel değişikliklere yol açabilir ve böylece yaşamın devamı için evrimsel sonuçlar ortaya çıkar. Yaşlanma karmaşık bir süreç olduğundan tek bir mekanizma ile açıklanamaz. Yaşlanmayı açıklayan teoriler üç gruba ayrılmaktadır. Bunlar genetik, nöro-endokrin ve hasar-birikim teorileridir. Ayrıca bu teorilerdeki tüm mekanizmalar birbirleriyle ilişkilidir.⁵

Serbest radikal teorisi: Denham Harman tarafından 1956 yılında öne sürülen serbest radikal teorisi çok uzun yıllardır yaşlanmanın ana teorisi olarak kabul edilmektedir.⁶ Bu teoriye göre, hücrede yaşla beraber serbest radikallerin birikmesi biyomoleküllere zarar vererek hücrelerin ve organizmaların yaşlanmasına kadar ilerleyen patolojik bozuklukların oluşmasına neden olur. Oksidatif metabolizma sonucu üretilen serbest radikaller hücrelerde DNA, protein ve lipit yapılarına zarar vermektedir. Böylelikle doku ve organlarda serbest radikallerden kaynaklanan oksidatif hasar birikimi yaşlanmayla sonuçlanır. Harman'ın hipotezi, serbest radikal miktarının yaşlı hücrelerde ve organizmalarda fazla olduğunu gösteren birçok çalışmayla doğrulanmıştır. Harman ve diğer bilim insanları sonraki çalışmalarında serbest radikallerin üretildiği ve aynı zamanda hasarın gerçekleştiği lokasyon olan mitokondri üzerine yoğunlaştılar. Mitokondri DNA'sında oluşan hasarın, fonksiyon bozukluğuna neden olarak tüm hücreyi etkilediğini öngören mitokondri yaşlanma teorisini önerdiler. Günümüzde reaktif türlerin bir kısmının serbest radikal olmadığı bilinmektedir. Harman'ın teorisi "reaktif türlerin yaşlanma teorisi" ya da "yaşlanmanın oksidatif hasar teorisi" şeklinde yeniden isimlendirilmelidir. Antioksidan savunma sistemi reaktif türleri her zaman tamamen ortadan kaldırmaz. DNA, protein ve lipitlerde görülen oksidatif hasar, yaşlanma süreciyle ilişkili birçok hastalığı tetikler. Lipit peroksidasyonuna neden olan reaktif türler hücre zararının geçirgenliğini etkileyerek hücrede birçok

4 Peng, C., Wang, X., Chen, J., Jiao, R., Wang, L., Li, Y. M., Zuo, Y., Liu, Y., Lei, L., Ma, K. Y., Huang, Y., & Chen, Z. Y. (2014). Biology of ageing and role of dietary antioxidants. *BioMed Research International*, 2014, 831841. <https://doi.org/10.1155/2014/831841>.

5 Jin, K. (2010). Modern Biological Theories of Aging. *Aging and Disease*, 1(2), 72-74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21132086>.

6 Wickens, A. P. (2001). Ageing and the free radical theory. *Respiration Physiology*, 128(3), 379-391. [https://doi.org/10.1016/s0034-5687\(01\)00313-9](https://doi.org/10.1016/s0034-5687(01)00313-9).

fonksiyonun bozulmasına yol açarlar. Çoklu doymamış yağ asitleri hücre zarlarının ana bileşenlerindedir ve serbest radikallere karşı savunmasıdır. DNA'da oluşan hasarlar DNA zincirinin kopması, baz hidroksilasyonu, bazların kesilip çıkarılması ve çapraz bağlanma gibi değişikliklerdir. DNA hasarının artışı sonrasında hücrelerde apoptoz oluşmazsa mutajenez ve ardından transformasyon ortaya çıkar. Öte yandan, aromatik amino asitler ile sistein ve disülfid bağları serbest radikallerin etkisine karşı hassastır. Bu durum protein yapısının zarar görmesine ve enzim aktivitelerinin bozulmasına neden olabilir. Vücutta serbest radikallerin bu tehlikeli etkilerini engellemeye yardımcı enzim yapısında doğal antioksidanlar bulunmaktadır. Süperoksit anyonlarını temizleyen süperoksit dismutaz (SOD) enzimi bunlardan biridir.⁷ Transgenik Drosophila sinekleri üzerindeki çalışmalar, SOD eksprese eden bu sineklerin ömrünün arttığını ve enzimin yaşlanmayı geciktirmek için yeterli olduğunu göstermiştir. Benzer sonuçlar, C. elegans ile yapılan çalışmalarda da gözlenmiştir. Serbest radikallerin oluşturduğu hasar bu kısa ömürlü canlıların uzun ömürlü olmasını engellerken, memeliler gibi daha uzun ömürlü canlılarda durum biraz daha farklıdır. Kemirgenlerde SOD'un aşırı ekspresyonu yaşam süresini değiştirmez. Farelerde diyet kaynaklı antioksidanların etkisiyle oksitlenmiş moleküllerin azaldığı ancak yaşam sürelerinin uzamadığı gözlenmiştir. Buna karşılık SOD mutasyonlarına sahip olan bireyler erken ölmektedir.

Ölümcül hata: Yaşlanmayla birlikte gen transkripsiyonunda ve protein sentezinde meydana gelen hataların artışıyla birlikte anormal yapılı proteinlerin birikmesi esasına dayanmaktadır. Bu hataların artması ve fonksiyonu olmayan proteinlerin birikmesi hücre ölümünü tetikler. Yaşlı hücrelerden fonksiyonsuz veya aktivitesi azalmış enzimler izole edilmiştir. Ancak, fonksiyonu olmayan bu proteinlerin yaşlı hayvan dokularında biriktiğini gösteren yeterli kanıt yoktur. Yaşlanma ile birlikte transkripsiyon veya translasyon basamaklarının azaldığına dair bilgiler de sınırlıdır.

Hücrel yaşlanma teorisi: Sayıları artan yaşlı hücreler, dokularda yaşlanmaya neden olmaktadır. Yaşlanmanın temelinde telomerlerin kısalması (replikatif yaşlanma) veya hücre stresi (hücrel yaşlanma) yatar. Replikatif yaşlanmada, telomer kayıplarından dolayı hücreler mitotik uyarılara karşı yanıt veremez duruma gelmiştir. Yaşlanan kök hücreler de dokuların rejeneratif özelliğini etkiler. Hücre replikatif kapasitesine ulaşmadan strese maruz kaldığında, hücrel yaşlanma süreci başlar. DNA hasarı, onkogenlerin ekspresyonundan dolayı oluşan güçlü mitojenik sinyaller, heterokromatin yapısında

7 Warner, H. R. (1994). Superoxide dismutase, aging, and degenerative disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 17(3), 249-258. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)90080-9](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)90080-9).

oluşan değişiklikler gibi çeşitli stres faktörlerine yanıt olarak stres kaynaklı yaşlanma (*stress-induced senescence*) meydana gelir.

Çapraz bağlanma teorisi: Johan Bjorksten tarafından 1942 yılında önerilen bu teoriye göre çapraz bağlı proteinlerin birikmesi, hücrelere ve dokulara zarar vermektedir. DNA'daki ve proteinlerdeki rastgele çapraz bağlar bu moleküllerin fonksiyonlarını etkilemektedir. Meydana gelen hasara karşı genetik kontrol mekanizmaları yeterli yanıt oluşturmazsa, organizmada yaşlanma meydana gelir. Genetik kontrolü sağlayabilen genlere “uzun yaşam genleri” denir. Yaşlanma sürecinin genlerle olan ilişkisini gösteren çalışmalar daha çok nematodlar üzerinde yapılmıştır. Proteinlerin ya da diğer moleküllerin glikasyonu ile oluşan ileri glikasyon son ürünleri (*advanced glycation end-products, AGE*) de hücre işlevselliğinin zarar görmesine yol açar.

Nöroendokrin teori: Nöroendokrin sistemin fonksiyonunda azalma ve hormonlarda meydana gelen değişiklikler, yaşa bağlı fizyolojik farklılıklara neden olur. Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının gelişimdeki ve yaşlanmadaki etkileri bu teoriyi destekler. Kadınlarda üretkenlik dönemi sonrasında bu aksın fonksiyonu azalmaktadır. Hipotalamusta azalmalar olursa, hipofizin işlevselliği etkilenir ve endokrin hücrelerin fonksiyonlarındaki değişiklikler yaşlanmayla ilişkili hastalıklara yatkınlık koşullarını oluşturabilir. Örneğin, menopoz dönemindeki steroid kaybı osteoporozu zemin hazırlamaktadır.

İnflamasyon hipotezi: Bu hipoteze göre, yaşlanma süreci ile beraber NF- κ B ve AP-1 aktiviteleri artmaktadır. Bu durum dokularda hasar oluşturan reaktif türlerin yanı sıra sitokinlerde ve prostaglandinlerde artışa neden olmaktadır.

Zarar hipotezi: Zarda meydana gelen hasar ile atıkların eliminasyonu, protein sentezi ve sitoplazmadaki su miktarı azalır, ayrıca çeşitli enzimlerin aktivitesi düşer. Plazma zarında meydana gelen değişiklikler, kısmen OH \cdot radikalinin sebep olduğu moleküler hasarla ilişkilidir.

Hiperfonksiyon teorisi: Yaşamın başlangıcında, daha hızlı gelişmek ve çoğalmak için biyomoleküllerin sentezi hızlıdır. Hiperfonksiyon teorisine göre, otofajiyi azaltan ve protein sentezini artıran mTOR sinyal yolu, hiperplaziyi ve hipertrofiyi destekler. Kalori kısıtlaması olduğunda TOR sinyali azalmaktadır. Tip II diyabet, arteriyoskleroz ve hipertrofik kardiyomiyopati gibi yaşlanma ile ilişkili hastalıklarda TOR'un aşırı aktivitesi gözlenmektedir.

Somatik mutasyon teorisi: Somatik mutasyon teorisi, somatik hücrelerin genetik yapısında mutasyonlar sonucu hücrelerin fonksiyonlarında azalma olduğunu ifade eder. DNA'da oluşan hasarlar sürekli olarak görülmekte ve bu hasarların çoğu onarılmaktadır.

Ancak, DNA onarım mekanizmaları hasarları düzeltemedikleri zaman birikim başlar. Mutasyonların artışı, organların işlevselliğinin azalmasına neden olur. Örneğin mitokondri DNA'sında oluşan hasar, mitokondriyal fonksiyonun bozulmasına yol açar.

Yaşlanma ve beslenme

Sağlıklı ve kaliteli bir yaşam için tüm besin öğelerinin (karbonhidrat, protein, yağ, mineraller, vitaminler ve su) yeterli düzeyde alınması gerekmektedir.⁸ Besinlerle alınan organik ve inorganik maddeler metabolizmanın ihtiyacı olan enerjiyi sağlar. Besin alımının yetersiz beslenmeye neden olmadan azaltılması kalori kısıtlaması olarak tanımlanır ve yaşam süresi üzerinde önemli etkisi vardır. Bu beslenme tipinde temel mineral ve vitaminlerin alımı devam ettirilirken, daha az kalorili yemekler yenir. Kalori kısıtlaması ile solucanlar, böcekler, fareler, sıçanlar ve inekler gibi birçok canlı türünde yaşam süresi artmıştır.⁹ Laboratuvar koşullarındaki bir fare ortalama 28 ay yaşarken, standart kalori alımının yarısı veya dörtte biri ile beslenme farelerin ömürlerini ortalama olarak 33 veya 47 aya kadar uzatmaktadır. Kalori kısıtlaması yaşlanma ile beraber görülen bağışıklık sistemindeki ve beyinin işlevselliğindeki azalmayı da yavaşlatır. Kanser hastalığını geciktirebilir ve fiziksel aktiviteyi artırır. Ayrıca, üremeyi de azaltır. APP-transgenik farelerde Alzheimer hastalığı ile ilişkili bir enzim olan α -sekretaz aktivitesini artırarak amiloid plak oluşumunu azalttığı bildirilmiştir. Dünyada birçok bireyin hareket azlığı ve aşırı besin tüketmesi çok önemli bir sağlık sorunu olan obeziteye neden olur. Obezite birçok hastalığın sürecini etkileyerek yaşam süresini azaltır ve oksidatif strese neden olur. Deneysel hayvan modeli çalışmaları, kaloriden zengin beslenmenin örneğin yüksek yağlı beslenmenin oksidatif hasarı artırdığını göstermektedir.

Kalori kısıtlamasının yaşam süresi üzerindeki etkileri ilk olarak 1935 yılında McCay ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Sonrasında maya hücrelerinde ve *C. elegans*, *Drosophila* gibi canlılarda yapılan birçok çalışma bu görüşü doğrulamıştır. Kalori kısıtlaması uygulanan canlıların reaktif oksijen türlerini daha az miktarda üretmeleri, yaşam süresinde meydana gelen artış ile yaşlanmanın serbest radikal teorisi arasındaki ilişkiyi doğrular niteliktedir. Kalori kısıtlaması metabolik hızdaki azalmayla birlikte mitokondriyal solunumu da azaltır. Sonuç olarak reaktif oksijen

-
- 8 Front-matter. (2016). In M. Malavolta & E. Mocchegiani (Eds.), *Molecular Basis of Nutrition and Aging* (pp. i-iii). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801816-3.00052-2>.
- 9 Hwangbo, D. S., Lee, H. Y., Abozaid, L. S., & Min, K. J. (2020). Mechanisms of Lifespan Regulation by Calorie Restriction and Intermittent Fasting in Model Organisms. *Nutrients*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/nu12041194>.

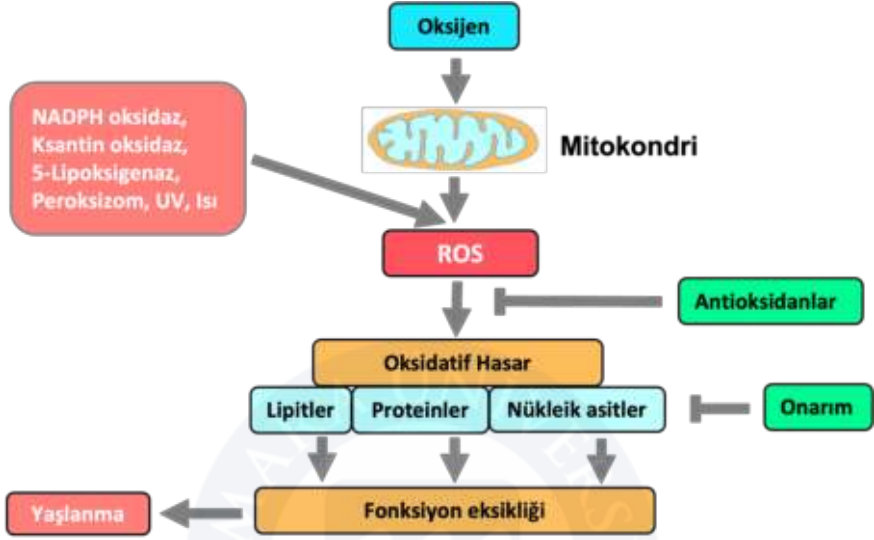
türlerinin daha az miktarlarda üretilmesi sağlanır. *S. cerevisiae* ile yapılan çalışmalar da kalori kısıtlamasının etki mekanizması hakkında önemli bilgiler sağlamıştır. Tomurcuklanan bir maya türü olan *S. cerevisiae* 20-25 bölünmeden sonra yaşlanır. Beslenme ortamında glukoz miktarı fazla olduğu zaman maya hızla tomurcuklanmakta ancak daha sonra yaşlanmaktadır. Glukoz miktarı azaltıldığında ise tomurcuklanma yavaşlar, stres direnç mekanizmalarının düzenlenmesi artar ve yaşam süresi uzar. Üreme ise yavaşlar ya da durur. Ökaryotlarda yaygın bulunan bir serin/treonin kinaz olan mTOR da kalori kısıtlaması üzerinde etkilidir. mTOR'un görevlerinden biri amino asitlerin varlığında lipit ve protein miktarlarıyla hücre büyümesini kontrol etmektedir. Kalori alımı fazla olduğu zaman mTOR hücre bölünmesini ve hücre büyümesini destekleyen sinyal yollarını aktive etmektedir. Besin alımı yetersiz olduğu zaman ise mTOR aktivitesi düşüktür, protein döngüsü artar, hücre bölünmesi ve büyümesi azalır.

Oksidatif stres ve yaşlanma

Normal metabolizma sırasında oluşan reaktif türler, antioksidan savunma sistemi tarafından kontrol edilip tamamen ortadan kaldırılmadığı takdirde DNA, protein ve lipitlerde oksidatif hasar oluşur. Yaşlanma ile beraber biriken oksidatif hasar ürünleri diyabet, kalp-damar hastalıkları, Alzheimer ve Parkinson hastalıkları gibi birçok hastalıkla ilişkilidir.¹⁰ Antioksidan savunma sistemindeki değişikliklerle reaktif türlerin üretiminin canlılığın yaşam süresine etkileri şu şekildedir:

- Reaktif türler hücre için önemli moleküllerde oksidatif hasara yol açarak hücre fonksiyonlarının bozulmasına neden olur.
- Apoptoz artabilir, doku yenilenme özelliğinin bozulmasıyla birlikte yaşlanan hücrelerde doku hasarının oluşması hızlanır.
- İnsulin yolağının aktifleşmesi gibi hücre için uygun olmayan sinyaller üretilebilir.
- İnflamasyon inhibe edilebilir veya artırılabilir.
- Yaşlanma ile ilişkili hastalık süreçleri hızlanabilir.

10 Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 757-772. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>.



Şekil 1. Reaktif türler, oksidatif hasar ve yaşlanma süreci¹¹

Oksijen kullanımı, metabolik hız ve yaşam süresi arasındaki ilişki serbest radikal yaşlanma teorisi ile açıklanabilir. Kullanılan O_2 'nin belli bir kısmı reaktif türleri oluşturduğuna göre, birim doku kütlesi başına daha çok O_2 kullanıldığında oluşum da artacaktır. Sineklerde uçuşun önlenmesi ile mitokondriyal proteinlerdeki oksidatif hasarın azaldığı belirtilmiştir. İnsan fibroblast hücreleri ile yapılan araştırmalarda, düşük oksijen miktarlarında büyümeye bırakılan hücrelerin yaşam süreleri uzun bulunmuştur. Yüksek oksijen miktarlarına sahip ortamda büyütülen hücrelerde ise yaşam süresi azalmış, telomer kısalması hızlanmıştır.

Ökaryotik hücrelerde reaktif türlerin başlıca kaynağı olarak mitokondri belirlenmiştir, çünkü burada elektron transportu ve oksidatif fosforilasyon gerçekleşir. Yüksek organizmalarda mitokondri yaşlanma sürecine önemli derecede katkıda bulunur. Mitokondrilerde üretilen radikaller endojen ve ekzojen antioksidanlar tarafından etkisizleştirilir. Ancak, antioksidan mekanizmalarda azalma olduğu zaman nükleik asitler, proteinler ve lipitler zarar görür. Oksidatif hasar sonucu zarar görmüş molekülleri onaran çeşitli onarım mekanizmaları da mevcuttur. Bazen bu mekanizmalar yeterli olmamaktadır. Biyomoleküllerde oluşan oksidatif hasarın, fonksiyonel kayıplara neden olarak yaşlanmaya ve ölüme yol açtığı düşünülmektedir.

11 Selman, C., Blount, J. D., Nussey, D. H., & Speakman, J. R. (2012). Oxidative damage, ageing, and life-history evolution: where now? *Trends in ecology & evolution*, 27(10), 570-577.

Yaşlanma ile beraber elektron taşıma zincirinde daha çok $O_2^{\bullet-}$ üretildiği birçok araştırmada gösterilmiştir. Bu durum $NAD^+/NADH$ oranını değiştirerek, sirtuin aktivitesinin azalmasına neden olabilir veya nükleer genlerin transkripsiyonunu etkileyebilir. Bazı dokularda yaşlanma ile birlikte monoamin oksidaz gibi mitokondriyal H_2O_2 üreten enzimler artabilir. Bir monoamin oksidaz inhibitörü olan deprenil uygulandığında, sıçanların yaşam süresinin uzadığı ve beyinde CuZn-SOD enzim düzeylerinin arttığı belirtilmiştir. Mitokondriyal DNA (mtDNA) oksidasyonunun nükleer DNA'ya kıyasla daha fazla olduğu ve yaşlanmayla beraber mtDNA'daki 8-OH-dG miktarının arttığı birçok çalışmada görülmüştür.¹² Yaşlanma sürecinde mtDNA'da nokta veya çıkarma mutasyonları birikir. Ancak bu mutasyonlar oksidatif hasardan dolayı oluşmaz. Farelerde yapılan araştırmalar, mtDNA'da oluşan kusurların yaşlanma özelliklerini gösteren fenotipi oluşturabilme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. Farelerde mtDNA'nın onarımını sağlayan DNA polimeraz enzimi mutasyona uğratıldığı zaman, mtDNA mutasyonlarının birikmesiyle saç dökülmesi, subkutan yağın azalması, osteoporoz, doğurganlığın azalması, omurganın eğriliği, yaşam süresinin azalması ve kök hücrelerin işlevselliğinin bozulması gibi hızlandırılmış yaşlanmanın bazı özellikleri gözlenmektedir. Hayvanlara zorunlu egzersiz yaptırılması sonrasında, mitokondriyal biyogenezin artışı ve mtDNA mutasyonlarının azalması gözlenmiş ve yaşlanma belirtileri azalmıştır. Bu çalışma modelinde mtDNA'da oksidatif hasar düzeylerinin artmadığı, ama oksidatif stresin kök hücrenin işlevsel bozukluğuna ve kardiyomiyopatiye katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmüştür. Mikroskop görüntüleri ve diğer verilere göre yaşlı dokularda mitokondri kötüleşmiş durumdadır. Yaşlı insanlarda yapılan görüntüleme sonuçları da bazı organlarda (örneğin beyin) mitokondriyal metabolizmanın ileri yaşla birlikte azaldığını göstermiştir. Yaşlı hayvanlarda aynı dokudaki mitokondrilerin solunum seviyeleri ve oksidatif hasar düzeyleri aynı olmayabilir. Bu duruma örnek olarak yaşlı sıçanların kalpleriyle yapılan bir çalışma verilebilir. Kalbin miyofibrilleri arasında bulunan mitokondrilerde, kompleks III ve IV aktiviteleri bozulmuş ve $O_2^{\bullet-}/H_2O_2$ üretimi artmış ama plazma zarının altında bulunan mitokondrilerin etkilenmediği görülmüştür.

Yaşla birlikte mitokondriyal ROS üretiminin arttığı ve bunun hastalıklarla ilişkisi pek çok yayında gösterilmiştir.¹³ *Drosophila* ile

12 Chocron, E. S., Munkácsy, E., & Pickering, A. M. (2019). Cause or casualty: The role of mitochondrial DNA in aging and age-associated disease. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease*, 1865(2), 285-297. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.09.035>.

13 Giorgi, C., Marchi, S., Simoes, I. C. M., Ren, Z., Morciano, G., Perrone, M., Patalas-Krawczyk, P., Borchard, S., Jędrak, P., Pierzynowska, K., Szymański, J., Wang, D. Q., Portincasa, P., Węgrzyn, G., Zischka, H., Dobrzyn, P., Bonora, M.,

yapılan çalışmalar da yaşla birlikte mitokondriyal H_2O_2 miktarındaki artışı desteklemektedir. Yaşlanma ile birlikte ksantin oksidaz, urat oksidaz, monoamin oksidaz, miyeloperoksidaz ve NADPH oksidaz gibi bazı enzimlerin doku seviyelerinde yükselmeler olabilir. Kardiyovasküler sistem $O_2^{\cdot-}/H_2O_2$ üretiminin yaşa bağlı arttığı bir bölgedir. Yaşlanma ile ilişkili hipertansiyon, kardiyak disfonksiyon ve vasküler sertleşme gibi durumlarda da $O_2^{\cdot-}$ üretiminin artması rol oynamaktadır. Yaşlılarda endotel işlev bozukluğu çok daha fazla görülür. Yapılan çalışmalarda, yaşlı hayvanların ve insanların damarlarının daha çok $O_2^{\cdot-}$ oluşturduğu ve NO biyoyararlılığının azaldığı belirtilmiştir. ROT miktarındaki artış dışında, hücre dışı SOD (EC-SOD) aktivitesindeki azalış da yaşlanmayı tetikleyebilir. Yapılan bir çalışmada oral olarak verilen antioksidanlar, yaşlı bireylerin akış aracılı vazodilatasyonunu iyileştirirken, aynı tedavi genç bireylere uygulandığı zaman iyileştirici etki gözlenmemiştir. Bu durum ROT üretiminin gençlerde daha iyi kontrol edildiğini düşündürmüştür.

Yaşlanma ile beraber mitokondrilerde $O_2^{\cdot-}$ artışı gözlenen bir başka bölge iskelet kasıdır. Özellikle az hareket eden insanların kas proteinlerinde oksidatif hasar artar. Bilindiği üzere, düzenli egzersiz kasların ve damar fonksiyonlarının korunması için önemlidir. Biyobelirteçler ile yapılan ölçümler sayesinde, insan ve hayvan dokularında oksidatif hasarın yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. Sıçanlar ile yapılan bir çalışmada, yaşlıların gençlere kıyasla daha çok pentan ve etan gazı soludukları ve buna ek olarak karaciğer, plazma ve böbrek F2-IsoPG seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. İnsanlarda beyin omurilik sıvısındaki F2-IsoPG seviyelerinin de yaş ilerledikçe arttığı belirlenmiştir.

Yaşlı sıçan ve farelerin karaciğer, beyin ve kalplerinde nitratlanmış protein seviyeleri artar. Protein karbonil miktarı da yaşlı fibroblast hücrelerinde artmıştır. Progeria ya da Werner sendromuna sahip kişilerden alınan ve kültürlenmiş fibroblast hücrelerinde, protein karbonil miktarı dikkat çekici biçimde yüksek bulunmuştur.¹⁴ Öte yandan, yaşlı kemirgenlerin karaciğer, kalp, beyin, böbrek ve kas DNA'sında 8-OH-dG miktarları artmıştır. Yaşlanan fare dokuları ile yapılan çalışmalarda 8,5'-siklo-2'-deoksiadenozin/guanozin gibi diğer DNA hasar ürünlerinde de artış olduğunu bildirmiştir. Yapılan çalışmalar proteinlerde ve DNA'da oluşan hasarların

Duszynski, J., Rimessi, A., . . . Wieckowski, M. R. (2018). Mitochondria and Reactive Oxygen Species in Aging and Age-Related Diseases. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 340, 209-344. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2018.05.006>.

- 14 Viteri, G., Chung, Y. W., & Stadtman, E. R. (2010). Effect of progerin on the accumulation of oxidized proteins in fibroblasts from Hutchinson Gilford progeria patients. *Mechanisms of Ageing and Development*, 131(1), 2-8. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2009.11.006>.

kümülatif olduğunu göstermektedir. Yaşlanma ile beraber lipidlerin oksidasyonunun da arttığı belirtilmiştir. Hücre zarlarının lipid içeriği ROS hedefi olmalarını kolaylaştırır. Post-mitotik hücrelerdeki lipidlerin dönüşüm hızı mitotik hücrelere kıyasla daha düşük olduğu için lipid peroksidasyonu post-mitotik hücrelerde daha fazladır. Malondialdehit ve diğer lipid peroksidasyon ürünlerinin miktarları, beyin ve iskelet kası hücreleri gibi mitotik sonrası hücrelerde yaşlanma ile beraber artmaktadır.

Yaşlanmayla birlikte oksidatif hasarın onarım mekanizmalarından otofajinin yaşlı dokulardaki etkinliği azalmaktadır.¹⁵ Çeşitli hayvanların deri, beyin, kas, akciğer, karaciğer ve kalp gibi dokularındaki proteazom aktivitesi yaşlanma ile birlikte düşük bulunmuştur. Proteazom aktivitesinde meydana gelen bu azalma çeşitli mekanizmalarla açıklanmaktadır. Proteazomal proteinlerin kodlanmasını sağlayan genlerin transkripsiyonunun azalması, proteazom alt birimlerindeki oksidatif hasar artışı ve Nrf2 aktivitesinde azalma bu mekanizmalar arasındadır. Nrf2 tarafından düzenlenen genlerin ürünlerinden bazıları 26S proteazomun alt birimleridir. Otofaji ve proteazom aktivitesi üzerinde yaşa bağlı oluşan bu değişikliklerin kalori kısıtlaması ile baskılandığı bildirilmiştir. PARP-1 dahil olmak üzere DNA onarım enzim aktivitelerinin uzun yaşam süresi üzerinde pozitif bir etkisi olduğu iddia edilmiştir. Yaşlı hayvanların retina ve beyin gibi dokularında, DNA'yı onaran bu enzimlerin bazılarının azaldığı belirtilmektedir. Kalori kısıtlamasının ise onarım enzimlerinin azalmasına engel olduğu görülmüştür.

Yaşlanma ve reaktif türler ilişkisini anlayabilmek için kullanılan yaklaşımlardan biri, antioksidan savunmaları genetik olarak manipüle etmek ve canlıda oluşturduğu etkileri incelemektir.¹⁶ Böyle bir çalışmada *C. elegans* daf-2 mutantlarının yaşam süresinin uzatılmasında antioksidan enzimlerin etkili olduğu iddia edilmiştir. Cu/Zn-SOD içermeyen farelerde osteoporoz, kas atrofisi, iştme kaybı, cilt incilmesi, katarakt gibi yaşla ilişkili birçok patoloji görülmekte ve yaşam süresi kısalmaktadır. Ancak kalori kısıtlaması ile yaşam süresi uzatılabilmiştir. Bununla beraber Cu/Zn-SOD'u çok fazla eksprese edebilen kemirgenlerin daha uzun yaşam süresine sahip olmadıklarını da belirtmek gerekir. Cu/Zn-SOD mutasyonları insanlarda amiyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalığına neden olmaktadır. Bu mutasyona sahip olan transgenik farelerde bcl-2 proteini çok fazla

15 Martinez-Lopez, N., Athonvarangkul, D., & Singh, R. (2015). Autophagy and aging. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 847, 73-87. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2404-2_3.

16 Davalli, P., Mitic, T., Caporali, A., Lauriola, A., & D'Arca, D. (2016). ROS, Cell Senescence, and Novel Molecular Mechanisms in Aging and Age-Related Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 3565.127.3565127. <https://doi.org/10.1155/2016/3565127>.

ekspres edildiğinde mutasyonların neden olduğu nöron ölümü engellenebilmiştir. Mn-SOD geninin fare fibroblastlarında spesifik olarak silinmesi sonucu osteoporoz, cilt atrofisi ve kas kaybı gibi erken yaşlanmanın belirtileri yanı sıra yaşam süresi de azalmıştır. Farelerin tüm dokuları Mn-SOD içermediği zaman ise, inceleme için yeterince yaşayamadan ölüm gerçekleşmiştir. Öte yandan, diğer bir deney grubunda Mn-SOD defekti için heterozigot olan laboratuvar koşullarındaki fareler, GPx1 aktiviteleri eksik olsa da çekirdek ve mitokondri DNA'sında artmış 8-OH-dG, kanser geliştirme riskinde artış ve mitokondri işlevselliğinin bozulmasına rağmen normal yaşam süresine sahip olmuştur.

Oksidatif hasar ile ilgili çalışmalarda hızla yaşlanan bazı kemirgen türleri tercih edilmektedir. Bu türlere örnek olarak SAM faresi ile Rusya'da yetiştirilen OXYS sıçanı verilebilir.^{17, 18} Bu hayvanların özellikleri hızlı yaşlanmaları ve yaşam sürelerinin kısıtlıdır. OXYS sıçanları ve SAM fareleri ile yapılan çalışmalarda, DNA ve RNA ile α -enolaz gibi bazı proteinlerde ve lipitlerde oksidatif hasarın çok fazla olduğu ve doku OGG1 aktivitelerinin azaldığı belirtilmiştir. Lipoik asit gibi antioksidanların uygulanması bu canlılarda oksidatif hasarı azaltmıştır. Kalori kısıtlaması burada da ömrü uzatan etkiye sahiptir. Fakat bu canlıların gerçekten hızlı yaşlanma sürecine mi sahip oldukları, yoksa hastalıklı mı oldukları henüz bilinmemektedir. Karasineklerde uçuş eylemi ile birlikte kasların içerdiği lipofuksin miktarı artmaktadır. Daha çok hareket eden sineklerin yaşam süresi az olmaktadır. Yüz yaşını aşkın insanlarda büyük motor nöronlarının sitoplazmasında %70 oranında ileri yaş pigmentleri bulunmaktadır. Lipofuksin pigmentinin renk değişimi kırmızı, sarı ve koyu kahverengi şeklinde ilerler. Hücre içerisinde tek zarla çevrelenmiş 1-5 μ m çapında granüller halindedir. Bu granüllerin miktarı ve büyüklüğü yaşa bağlı olarak değişmektedir. Lipofuksin içerisinde kolesterol, trigliserit ve fosfolipit gibi çeşitli lipitler vardır. Bu granüller bakır, demir ve çinko gibi metal iyonlarını da barındırır. Lipofuksin hasarlı mitokondrilerle lizozomal ve otofaji katabolizması sonucu oluşan diğer istenmeyen hücre içeriklerinin son ürünü olarak bilinmektedir. Lizozomlarda bir hasar olursa lipofuksine bağlı durumdaki lipitler ve metal iyonları kaçabilir ve oksidatif hücre hasarına neden olabilir.¹⁹ Telomer yıpranması, genomik instabilite,

-
- 17 Takeda, T. (2009). Senescence-accelerated mouse (SAM) with special references to neurodegeneration models, SAMP8 and SAMP10 mice. *Neurochemical Research*, 34(4), 639-659. <https://doi.org/10.1007/s11064.009.9922-y>.
- 18 Stefanova, N. A., Kozhevnikova, O. S., Vitovtov, A. O., Maksimova, K. Y., Logvinov, S. V., Rudnitskaya, E. A., Korbolina, E. E., Muraleva, N. A., & Kolosova, N. G. (2014). Senescence-accelerated OXYS rats: a model of age-related cognitive decline with relevance to abnormalities in Alzheimer disease. *Cell Cycle*, 13(6), 898-909. <https://doi.org/10.4161/cc.28255>.
- 19 Carmona-Gutierrez, D., Hughes, A. L., Madeo, F., & Ruckenstein, C. (2016).

mitokondriyal disfonksiyon, epigenetik değişiklikler, hücresel yaşlanma, proteostaz kaybı, düzensiz besin algılaması, kök hücre tükenmesi ve değişen hücreler arası iletişim gibi yaşlanmanın ayırt edici göstergeleri ve süreçlerinde, reaktif türlerin hem aktif yer aldığı hem de bu süreçlere katkıda bulunduğu bildirilmiştir.

Yaşlanma ve antioksidanlar

Birçok hastalıkta oksidatif hasar gözlenmiştir. Bazı hastalıklarda oksidatif hasar doku hasarına da neden olur. Belirli yerlerdeki oksidatif hasarın azaltılması için antioksidanların terapötik uygulamaları faydalı olabilir. Dokulardaki antioksidan kapasitenin korunmuş olması, travma ve hastalık sonrası oluşan hasarlara karşı korunmada etkilidir. Örneğin, beyindeki antioksidan seviyeleri yüksekse inme sonrası hastalarda görülen doku hasarı daha az olmaktadır.²⁰

İnsan ya da diğer memelilerin dokularında yaşlanma ile beraber antioksidan savunmada bariz bir azalma yoktur, hatta artışlar bildirilmiştir.²¹ E vitamini buna örnek olarak verilebilir. Sıçan dokularında ve eritrositlerde yaşlanma ile beraber çoklu doymamış yağ asitlerinin miktarı artar. Ayrıca yaşlanan bazı hayvan dokularında SOD aktivitelerinin arttığı bildirilmiştir. Bununla beraber bölgesel olarak önemli farklılıklar görülebilmektedir. Örneğin hücre dışı SOD aktivitesinde yaşlanma ile gelişen azalma vasküler sistemde bozukluklara yol açabilmektedir. Yaşlı *Drosophila*, *C. elegans* ve kemirgenlerin dokularında yapılan birçok çalışmada, özellikle mitokondride GSH/GSSG oranlarının daha düşük olduğunu bildirilmiştir. GSH miktarındaki bu azalma artan tiyol tüketimine veya GSH sentaz aktivitesinde azalmaya bağlanmakla birlikte, Nrf2 aktivasyonunun da kısmi olarak bozulmuş olmasıyla ilişkilidir. Yaşlı insanlarda da GSH seviyelerinin azaldığı ve GSH/GSSG oranlarının düştüğü belirtilmiştir. Yaşlı insanlara glisin ve sistein verilmesi sonrası GSH üretimi ve kırmızı kan hücrelerindeki GSH miktarı artırılabilir. Sigara dumanına maruz bırakılan yaşlı farelerde, akciğer sıvısında GSH miktarları yeterince korunamamış ve oksidatif hasar ile akciğer iltihabı meydana gelmiştir.

The crucial impact of lysosomes in aging and longevity. *Ageing Research Reviews*, 32, 2-12. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.04.009>.

20 Cherubini, A., Polidori, M. C., Bregnocchi, M., Pezzuto, S., Cecchetti, R., Ingegneri, T., di Iorio, A., Senin, U., & Mecocci, P. (2000). Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke*, 31(10), 2295-2300. <https://doi.org/10.1161/01.str.31.10.2295>.

21 Kozakiewicz, M., Kornatowski, M., Krzywińska, O., & Kędziora-Kornatowska, K. (2019). Changes in the blood antioxidant defense of advanced age people. *Clinical Interventions in Aging*, 14, 763-771. <https://doi.org/10.2147/cia.S201250>.

Antioksidanların yaşlanma karşıtı rollerini belirleyebilmek için, antioksidanların farklı organizmaların yaşam süresi üzerindeki etkileri incelenmiştir. ²² Bu çalışmalarda GSH, N-asetilsistein gibi tiyol bileşikleri ile α -tokoferol gibi zincir kırıcı yağda çözünür antioksidanlar ve askorbat, SOD mimetikleri gibi bileşikler kullanılmıştır. Bazı araştırma sonuçları, α -tokoferolün *C. elegans* ve *Drosophila* yaşam süresini uzattığını göstermiştir. Askorbat ile yapılan çalışmalarda ise, çeşitli organizmaların yaşam süresi üzerinde azaltıcı, artırıcı veya etkisiz olmak üzere farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Koenzim Q ile beslendiğinde *C. elegans* yaşam süresinde artış gözlenmiştir. Buna karşılık kemirgenlere uygulanan askorbat, koenzim Q, lipoik asit gibi antioksidanların yaşam süresi üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Ayrıca hayvanlara aşırı derecede antioksidan verilmesi durumunda bir düzenleme mekanizması devreye girmekte, antioksidan kapasitenin değişmeden kalabilmesini sağlamak için antioksidan alımı ve sentezi baskılanmaktadır. Dışı sıçanlarla yapılan bir çalışmada, BHT açısından zengin beslenme karaciğerdeki α -tokoferol içeriğini azaltmıştır. Farelere lipoik asit verildiğinde, şaperonların kodlanmasını sağlayan genlerin ekspresyonu azalırken, koenzim Q verilmesi prx5 kodlayan genlerin ekspresyonunu azaltmıştır. Yaşlı sıçanlarda N-asetilkarnitin ve lipoik asit bileşiminin DNA'da 8-OH-dG miktarını azalttığı ve zihinsel işlevi geliştirdiği bildirilirken, bu kombinasyon yaşlı Beagle cinsi köpeklerde etkili olmamıştır. Mitokondri odaklı antioksidanlardan biri olan SkQ1'in yaşam üzerinde etkisi olduğu da iddia edilmiştir. SkQ1 ile yapılan çalışmalardan birinde, kötü ortamlarda yaşatılan farelerin enfeksiyon riskinden dolayı ölme oranları oldukça yüksekken, SkQ1'in yaşlılığa bağlı bağışıklık sistemindeki düşüşü etkileyerek enfeksiyon kaynaklı ölümleri azalttığı bildirilmiştir.

Oksidatif stres ve nörolojik hastalıklar

Nöronların ileri derecede değişime uğradığı veya öldüğü nörodejeneratif hastalıklarda çeşitli semptomlar vardır. Oksidatif hasarın etkilediği beyin bölgelerinde protein hasarı, DNA baz oksidasyonu ve lipit peroksidasyonu son ürünlerinde artış gözlenir. ²³ Nörotoksinler veya mutant SOD gibi anormal proteinler tarafından mitokondriye verilen hasar, ATP üretim sürecini bozabilir. Aşırı

22 Maulik, N., McFadden, D., Otani, H., Thirunavukkarasu, M., & Parinandi, N. L. (2013). Antioxidants in Longevity and Medicine. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 820679. <https://doi.org/10.1155/2013/820679>.

23 Lyras, L., Cairns, N. J., Jenner, A., Jenner, P., & Halliwell, B. (1997). An assessment of oxidative damage to proteins, lipids, and DNA in brain from patients with Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 68(5), 2061-2069. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1997.680.52061.x>.

miktardaki ROS üretimini oksidatif strese neden olarak DNA, RNA ve proteinlerde hasar oluşturur.²⁴ Proteazom sistemi nitratlanmış ve oksitlenmiş proteinlerin yıkımını sağlar. Proteazomda meydana gelen bir bozukluk da anormal proteinlerin birikmesine neden olarak oksidatif stres oluşturur. Gen mutasyonları sonucu oluşan anormal proteinlerin artması ile proteazoma fazla yük binebilir. Beyin proteazom aktivitesi yaşlanma ile beraber azalma gösterdiği için, bu durum yaşlı bireylerin nöronlarını daha da korunmasız hale getirmektedir.²⁵ Reaktif türleri üreten moleküller de nörodejenerasyona sebep olabilir. Reaktif türler mitokondriye zarar verebilir, proteazom aktivasyonunu engelleyebilir ve Ca^{2+} iyonunun artışına neden olabilir. Nörodejeneratif hastalıklarda demirin rolü sınırlıdır.²⁶ Çoğunlukla kabul edilen görüş, demirin dokularda birikmesinin geç bir aşama olduğu ve önemli olmadığı şeklindedir. Bununla beraber, subaraknoid kanama patolojileri ve seruloplazmin eksikliği hem ve demir iyonlarının nöronal hasara sebep olma ihtimalini de düşündürmektedir. Seruloplazmin eksikliği olan farelerde Parkinson hastalığına benzer bir bozukluk geliştiği bildirilmiştir. Ferritinin kodlanmasını sağlayan genin doğuştan mutasyonu da nöroferritinopati eşliğinde beyinde demirin çok fazla birikmesi ile ilişkilendirilmiştir. Yaşlanma ile beraber beynin pek çok bölgesinde demir, bakır ve diğer metaller ile β -amiloid ve α -sinüklein gibi proteinlerin biriktiği bilinmektedir.

Parkinson hastalığı

Parkinson hastalığı ilk olarak 1817 yılında James Parkinson tarafından 'titreyen felç' tabiriyle tanımlandı. Nörolojik hastalıklar arasında Alzheimer'dan sonra en çok görülen hastalıktır. Hastalık 50 yaşından önce nadiren görülür, ileri yaşlarda çoğunlukla el ve ayaklarda ritmik titreme şeklinde belirti verir. Hastalık ilerledikçe birey hareketlerini kontrol etmede zorlanmaya başlar. Hareketin kısıtlandığı durumda, harekete başlayabilme ve hareket edebilme fonksiyonu yavaşlar, titreme daha belirgin hale gelir ve kaslarda sertlik oluşur. Beyin sapının üst kısmında substantia nigranın pars kompakta bölgesindeki dopamin salgılayan nöronların ölümü gerçekleşir. Parkinson hastalığında, *locus coeruleus* kısmındaki

24 Gemma, C., Vila, J., Bachstetter, A., & Bickford, P. C. (2007). Frontiers in Neuroscience Oxidative Stress and the Aging Brain: From Theory to Prevention. In D. R. Riddle (Ed.), *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*. CRC Press/Taylor & Francis Copyright © 2007, Taylor & Francis Group, LLC.

25 Keller, J. N., Gee, J., & Ding, Q. (2002). The proteasome in brain aging. *Ageing Research Reviews*, 1(2), 279-293. [https://doi.org/10.1016/s1568-1637\(01\)00006-x](https://doi.org/10.1016/s1568-1637(01)00006-x).

26 Berg, D., & Youdim, M. B. (2006). Role of iron in neurodegenerative disorders. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 17(1), 5-17. <https://doi.org/10.1097/01.rmr.000.024.5461.90406.ad>.

hücrelerin de ölmesi noradrenalin düzeylerinin azalmasına neden olmaktadır.

Substantia nigra ve beyinin diğer bölgelerindeki nöronlarda Lewy cisimciklerinin yer alması bu hastalıkla ilişkilidir.²⁷ Lewy cisimciklerinin varlığı demansta ve Alzheimer hastalığında da görülür, yalnızca Parkinson hastalığına özgü olmayan bir durumdur. Bu cisimcikler beyinde özellikle presinaptik sinir uçlarında çokça bulunan α -sinuklein proteinlerini içermektedir. Lewy cisimciklerinin birikimi sinir hücrelerinin bağlantılarına zarar vererek, dopamin gibi nörotransmitterlerin alışverişine engel olurlar. Burada ayrıca ubikitin ve nörofilamentler gibi diğer proteinler de mevcuttur. Parkinson ile ilişkilendirilen α -sinuklein mutasyonları agregasyonun ve oksidasyonun artmasına, dopamin aktivasyonunun azalmasına neden olmaktadır. α -sinuklein sıkça oksitlenir, fosforillenir ve nitratlanır. Yapısında dört adet tirozin ve metiyonin kalıntısı vardır ve bunlar ONOO⁻'a maruz kaldığında hemen nitratlanır. Nöron ölümünün ardından oksitlenmiş α -sinuklein varlığı mikrogliyalarda NADPH oksidaz aktivasyonunu artırarak reaktif türlerin aşırı üretimine neden olur.²⁸ Parkinson hastalığı semptomlarının açığa çıkması için, substantia nigra bölgesinde fonksiyonun bozulmasını sağlayacak kadar hücrenin ölmesi gerekmektedir. Anormal, hasarlı ve istenmeyen proteinlerin ubikitin molekülleri ile etiketlenerek 26S proteazom kompleksi sayesinde ATP'ye bağımlı yıkım süreci gerçekleşir. Daha sonra proteoliz işlemi ve ardından ubikitin moleküllerinin geri dönüşümü vardır. Ubikitin-proteazom sistemindeki kusurlar Parkinson hastalığına neden olmaktadır. UCHL-1 proteini beyinde çokça bulunan proteinlerden biridir. Ubikitin-proteazom döngüsünün devamı için ubikitinleri serbestleştirerek geri kazandırır. Parkinson hastalığı için önemli bir bölge olan substantia nigrada proteazom ve UCHL1 aktivitelerinin düşük olduğu görülmüştür. Sonuçta, oksitlenmiş veya nitratlanmış α -sinuklein proteazom tarafından daha az katabolize edilmektedir.²⁹

Substantia nigranın striatuma gönderdiği sinir liflerinin terminalleri dopamin nörotransmitterini salgılar. Striatal nöronlar

-
- 27 Wakabayashi, K., Tanji, K., Mori, F., & Takahashi, H. (2007). The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates. *Neuropathology*, 27(5), 494-506. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2007.00803.x>.
- 28 Cristóvão, A. C., Guhathakurta, S., Bok, E., Je, G., Yoo, S. D., Choi, D. H., & Kim, Y. S. (2012). NADPH oxidase 1 mediates α -synucleinopathy in Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, 32(42), 14465-14477. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2246-12.2012>.
- 29 Zondler, L., Kostka, M., Garidel, P., Heinzelmann, U., Hengerer, B., Mayer, B., Weishaupt, J. H., Gillardon, F., & Danzer, K. M. (2017). Proteasome impairment by α -synuclein. *PLoS one*, 12(9), e0184040. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184040>.

ise gelen mesajın kortekse aktarımını sağlayarak hareketi kontrol etmeye yardımcı olurlar. Nöron hücrelerinin ölmesi dopamin miktarının azalması yani haberleşmenin azalması demektir. Hastalara tedavi için dopamin verilemez, çünkü kan-beyin bariyerini geçememektedir. Ancak dopaminin öncülü olan L-DOPA beyinde dopamine dönüştürülebilir. Dopaminin aşırı metabolize edilmesi ise zarar verebilecek seviyede H_2O_2 oluşturarak çok daha fazla nöronun ölmesine neden olabilir.³⁰

Parkinson hastalığı için başka tedavi yöntemleri de vardır. MAO-B inhibitörü olan deprenil, dopaminin korunmasında ve H_2O_2 üretiminin azalmasında etkilidir. Deney hayvanlarına uzun süre deprenil uygulandığı zaman, SN bölgesinde ve kısmen beyin diğer kısımlarında CuZnSOD seviyelerinin arttığı görülmüştür. Deprenilin, nöronları bazı toksinlerin zararlı etkilerine karşı koruma ve nöronal GSH miktarlarının artması gibi etkileri de vardır. Parkinson hastalığı için bir diğer tedavi yaklaşımı dopamin reseptörlerini doğrudan uyaran moleküller kullanmaktır. Bunlara örnek olarak pramipeksol, pergolid, bromokriptin ve ropinirol verilebilir.

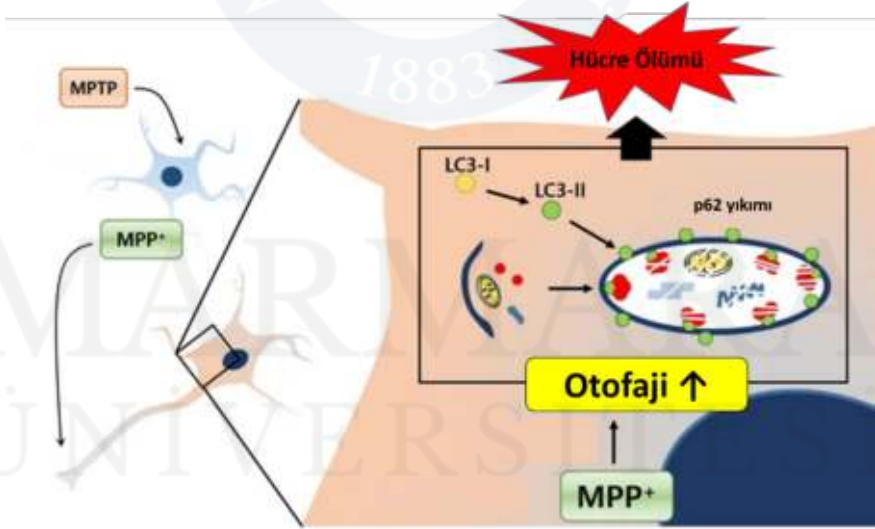
Kaliforniya'da 1980'li yıllarda birçok genç hastada Parkinson hastalığının belirtileri görülmüş, yapılan incelemelerde hastaların ortak özelliğinin sentetik uyuşturucu kullanmak olduğu belirlenmiştir. Daha sonra, bu durumun eroninin 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro piridin (MPTP) ile kontamine olması sonucu ortaya çıktığı anlaşılmış ve bu bilgi Parkinson hastalığının nedenleri hakkında önemli ipucu elde edilmesini sağlamıştır. MPTP, oksidatif fosforilasyonda önemli bir role sahip olan Kompleks I'ı inhibe eder.³¹ MPTP ile birlikte rotenon, parakuat, 6-hidroksidopamin gibi bileşikler dopaminergic sistemin nörodejenerasyonunu indükleyebilmektedir. Böylece nörotoksinlerin ve diğer toksik ajanların SN bölgesindeki nöronlara zarar vererek hastalığı tetikleyebileceği anlaşılmıştır. Nörotoksinlerin ROT oluşturmada da etkisi vardır. Lipofilik bir yapıya sahip olan MPTP uygulandıktan hemen sonra kan beyin bariyerini geçebilmektedir. Astrositlere girerek orada monoamin oksidaz tarafından oksitlenir. Oluşan MPP⁺ hücre dışı matrikse atılır ve dopamin taşıyıcısı tarafından yüksek affiniteli bir substrat olarak tanınır. Substantia nigra nöronları tarafından alınan MPP⁺ toksik etki göstererek burada elektron taşıma zincirindeki Kompleks

30 Meiser, J., Weindl, D., & Hiller, K. (2013). Complexity of dopamine metabolism. *Cell Communication and Signaling*, 11(1), 34. <https://doi.org/10.1186/1478-811x-11-34>.

31 Richardson, J. R., Caudle, W. M., Guillot, T. S., Watson, J. L., Nakamaru-Ogiso, E., Seo, B. B., Sherer, T. B., Greenamyre, J. T., Yagi, T., Matsuno-Yagi, A., & Miller, G. W. (2007). Obligatory role for complex I inhibition in the dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Toxicological Sciences*, 95(1), 196-204. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl133>.

İ'i inhibe eder, ATP üretiminin azalmasına ve serbest radikallerin oluşmasına neden olur.

Parkinson hastalarının düşük proteazom aktivitesine sahip olmasının yanında, bu hastalığa sahip bireylerden alınan substantia nigra dokusu incelendiğinde normal bireylere göre yüksek oksidatif hasar, azalmış GSH, artmış demir ve mitokondri fonksiyon kusuru görülmüştür. Kompleks I aktivitesindeki azalmalar substantia nigra bölgesinde görülürken, beynin diğer bölgelerinde gözlenmemiştir. Alfa-sinükleinin mitokondri üzerindeki etkilerine gelince, sitozole girip çekirdeğe ilerlemesi bir mitokondriyal nükleaz çeşidi olan endonükleaz G'nin salınmasına neden olarak apoptoza yol açabilir. Parkinson hastalığında mitokondri ile ilişkili önemli noktalardan biri erken başlangıçlı şeklinin PINK1 proteinini kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanabilmesidir.³² PINK1 proteini bir serin/ treonin kinazdır. Nöron hücrelerinin apoptoza karşı koymasını sağlamaktadır. PINK1 proteininin bir diğer görevi, parkin molekülünü fosforile ederek aktivasyonunu sağlamaktır. Parkin mitokondriyal proteinlerin ubiquitinlenmesinde görev almaktadır.



Şekil 2. Beyinde MPTP metabolizması³³

- 32 Imai, Y. (2020). PINK1-Parkin signaling in Parkinson's disease: Lessons from *Drosophila*. *Neuroscience Research*, 159, 40-46. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neures.2020.01.016>.
- 33 Bae, W.-Y., Choi, J.-S., & Jeong, J.-W. (2018). The Neuroprotective Effects of Cinnamic Aldehyde in an MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(2), 551. <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/2/551>.

Ubikitin-proteazom mekanizması bozuklukları ve sporadik Parkinson hastalığında UCHL1 aktivasyonunun azalması, bu hastalığın protein dönüşümünü sağlayamamanın sonucu olabileceğini göstermektedir.³⁴ UCHL1'e sahip olmayan farelerde ilerlemiş nörodejenerasyon, yüksek oksidatif hasar ve protein agregatlarının varlığı görülmüştür. Parkinson hastalığındaki bir diğer önemli protein DJ-1'dir.³⁵ Bu proteinin oluşmasını sağlayan genin yapısındaki mutasyon otozomal Parkinson hastalığına neden olmaktadır. DJ-1 proteini antioksidan özellik taşıması yanında GSH üretimini artırma ve Nrf2 mekanizmasını aktifleştirme gibi fonksiyonlara sahiptir. Oksidatif stres arttığı zaman DJ-1 oksitlenerek mitokondriye taşınır. Parkinson hastalığında anormal yapılı DJ-1 proteinlerinin substantia nigrada biriktiği ve oksitlenmiş miktarlarının arttığı bildirilmiştir.

Alzheimer hastalığı

Alzheimer hastalığında (öğrenme ve hafıza ile ilişkili olan hipokampusta ve bazal ön beyinde sinaptik hasarlar sonucu büyük nöron kayıpları meydana gelir. Alzheimer hastalığının ilk patolojik özellikleri nörofibriller yumakların ve yaşlılık plaklarının oluşmasıdır.³⁶ Etkilenen nöronların içindeki fibröz kütleler, yumaklar olarak adlandırılır. Bu yumakların içerdiği proteinlerden biri Tau proteindir. Aksonlar mitokondri ve nörotransmitter keseciklerine sahiptir. Bu şekilde yüklü aksonlar Tau yardımı ile anterograd veya retrograd taşıma yapabilir ve nöronal şekilleri bozulmadan korunabilir. Tau mikrotübüllerin birleşmesine de yardımcı olur. Kromozom 14 üzerindeki PSEN1 genindeki bir mutasyon Tau proteininin hiperfosforilasyonuna neden olmaktadır. Bu hiperfosforilasyon ile mikrotübüllerin yapısı bozulur ve nörofibriller yumaklar oluşur (Şekil 3). Ayrıca,

34 Maraganore, D. M., Lesnick, T. G., Elbaz, A., Chartier-Harlin, M. C., Gasser, T., Krüger, R., Hattori, N., Mellick, G. D., Quattrone, A., Satoh, J., Toda, T., Wang, J., Ioannidis, J. P., de Andrade, M., & Rocca, W. A. (2004). UCHL1 is a Parkinson's disease susceptibility gene. *Annals of Neurology*, 55(4), 512-521. <https://doi.org/10.1002/ana.20017>.

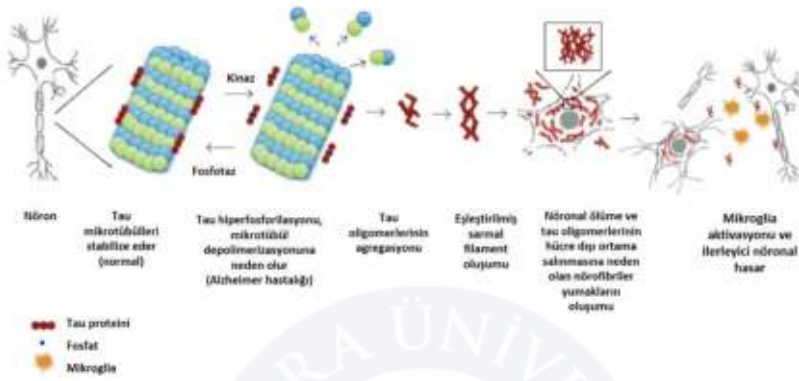
35 Lev, N., Roncevic, D., Ickowicz, D., Melamed, E., & Offen, D. (2006). Role of DJ-1 in Parkinson's disease. *Journal of Molecular Neuroscience*, 29(3), 215-225. <https://doi.org/10.1385/jmn:29:3:215>.

36 Goedert, M., Sisodia, S. S., & Price, D. L. (1991). Neurofibrillary tangles and β -amyloid deposits in Alzheimer's disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 1(3), 441-447. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0959-4388\(91\)90067-H](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0959-4388(91)90067-H).

demir metabolizması için gerekli olan tau protein miktarının azalmasıyla Parkinson ve Alzheimer Hastalığı ile ilgili beyin bölgelerinde demir birikebilir. Öte yandan beta-tabaka konformasyonuna sahip β -amiloid peptidler ($A\beta$) hücre dışında ve hücrenin etrafında birikerek şişmiş aksonlar, glia ve nörit bölgelerini meydana getirir.³⁷ Bu plaklar çoğunlukla serebral korteks, hipokampus ve amigdala bölgelerinde oluşur. PSEN1 genindeki mutasyonlar amiloid öncül proteininin (*Amyloid precursor protein*, APP) yanlış yerlerden bölünmesine neden olmaktadır. Bu proteinlerin parçalanması sonucunda β -amiloid ($A\beta$) peptitler oluşmaktadır. APP proteinleri birçok hücre yapısında bulunan transmembran proteinlerdir. Hücrenin içinde bulunan kısa C terminali ile hücrenin dışında bulunan uzun N terminalini içerirler. İnsanlarda 21. kromozom üzerindeki genin transkripsiyonu ile üretilen APP695 nöron hücrelerinde yaygın olarak bulunan bir türdür. Nöronlardaki görevleri beyin gelişimi sırasında büyümeyi ve uyarıcı nörotransmitterlere yanıtları kolaylaştırmaktır. Normalde APP proteininin oluşumundaki proteolitik işlem α -sekretaz enzimi ile N-terminal ucunun uzaklaştırılması ve zarda diğer kısmın kalması ile gerçekleşir. Bunun yanında β ve γ -sekretaz enzimleri de $A\beta$ oluşumunu sağlamaktadır. Mitokondri fonksiyonundaki bazı bozukluklar β -sekretaz enziminin miktarını artırabilir. Laboratuvar ortamında sentezlenen $A\beta$ peptitlerinin başlangıçta suda çözünebilir olduğu ve nöronlar için toksik olmadığı, ama daha sonrada kümelenmeleri sonucu hücre için toksik hale gelebildikleri bildirilmiştir. APP proteinlerinden $A\beta$ oluşumu nöronların ölümü ile sonuçlanabilir. Kolesterolün de APP proteininin bölünmesi ile bağlantısı bulunmaktadır. Kolesterol fazlalığı beyinde oluşacak oksidatif hasarı destekleyebilir. Bu nedenle, statinlerle kolesterol sentezinin inhibisyonunun β ve γ -sekretaz enzimlerinin aktivasyonunu azaltacağı ve $A\beta$ oluşumunu baskılayarak Alzheimer hastalığını engelleyebileceği düşünülmektedir.³⁸

37 Murphy, M. P., & LeVine, H., 3rd. (2010). Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(1), 311-323. <https://doi.org/10.3233/jad-2010-1221>.

38 Vassar, R., Kovacs, D. M., Yan, R., & Wong, P. C. (2009). The beta-secretase enzyme BACE in health and Alzheimer's disease: regulation, cell biology, function, and therapeutic potential. *Journal of Neuroscience*, 29(41), 12787-12794. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3657-09.2009>.



Şekil 3. Alzheimer hastalığının Tau proteiniyle ilişkisi³⁹

Genetik etkenler Alzheimer hastalığının gelişiminde önemlidir. Bazı mutasyonlar hastalığın erken başlamasını ve hızlıca ilerleme göstermesini sağlar. Bunların aileden gelen kalıtsal geçmişi vardır. APP proteininin kodlanmasını sağlayan kromozom 21 üzerindeki ilgili gende mutasyon olması sonucu A β üretimi artabilir. Transgenik fareler ile yapılan bir çalışmada, mutant APP proteinlerinden birisinin aşırı ekspresyonuna sahip bireylerin doğduklarında normal iken sonraki aylarda beyinlerinde amiloid plaklarının varlığı ve davranış değişiklikleri gözlemlenmiştir. Down sendromlu kişilerde kromozom 21'in üç kopyasının bulunması erken yaşlarda AH hastalığının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Parkinson hastalığına benzer şekilde, Alzheimer hastalığında da oksidatif hasarın artışı ile anormal proteinlerin kümelenmesi, demir artışı, nöroenflamasyon ve mitokondri fonksiyonunda bozulma görülür. A β kümelenmesi ile oluşan yapılar sinapslara da zarar vermektedir. Nörotoksik olan bu moleküllerden en etkili olanı A β 1-42 molekülüdür. Hastalıkta amiloid β birikimi damar duvarlarında endotel fonksiyon bozukluğuna neden olabilir.⁴⁰ Bu durum NADPH oksidaz aktivitesinde artış ve ONOO⁻ üretimi yoluyla kan akışını bozarak demansı hızlandırabilir. Alzheimer hastalığında görülen oksidatif protein hasarı, nöronal fonksiyon için önemli olan bazı enzimlerin yanı sıra protein döngüsünde, eksitotoksisitenin kontrolünde, enerji metabolizmasında ve K⁺ iyonlarının taşınmasında da etkisini göstermektedir. Yapılan proteomiks çalışmalarında UCHL2,

39 Mokhtar, S. H., Bakhuraysah, M. M., Cram, D. S., & Petratos, S. (2013). The Beta-Amyloid Protein of Alzheimer's Disease: Communication Breakdown by Modifying the Neuronal Cytoskeleton. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2013, 910502. <https://doi.org/10.1155/2013/910502>.

40 Koizumi, K., Wang, G., & Park, L. (2016). Endothelial Dysfunction and Amyloid- β -Induced Neurovascular Alterations. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 36(2), 155-165. <https://doi.org/10.1007/s10571.015.0256-9>.

CuZn-SOD, glutamin sentaz, kreatin kinaz, α -enolaz ve gliseraldehit-3-fosfat gibi oksitlenmiş proteinler belirlenmiştir. Ayrıca β -aktin, trioz fosfat izomeraz ve α -enolaz gibi bazı proteinler de nitratlanmıştır. Belirli mRNA'ların 8-OH-dG içermesi mRNA oksidasyonundaki seçiciliği göstermektedir. Transgenik hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda, oksidatif hasarın önemli ve erken gerçekleşen bir olay olduğu gözlenmiştir.

Amyotrofik lateral skleroz

Amyotrofik lateral skleroz (ALS) omurilik ve beyindeki motor nöronların dejenere olduğu bir hastalıktır. Motor nöronların fonksiyon bozukluklarına glial hücrelerin proliferasyonu ile nörofilament farklılıklarının eşlik ettiği hastalığın ismindeki "amyotrofik" kelimesi kas kaybını ifade etmektedir. Hastalık kaslarda ağrı hissedilmeksizin kasların zayıflaması ve elastikiyetinin bozulması ile başlayıp atrofiye yol açarken, ilerleyen dönemde yutma ve konuşmada zorluklarla devam eder. Hasta bireyler iskelet kasları ile beraber bulbar kaslar ve solunum kaslarını da içeren ilerleyici felç geliştirir. ALS hastalığının %5-10'u genetik kaynaklı, %90-95'i ise sporadiktir. Genetik kaynaklı aileden geçen ALS hastalığı otozomal resesif veya otozomal dominanttır. Sporadik ALS hastalığı erkeklerde kadınlara kıyasla iki kat daha fazla görülür. Hastalık genellikle elli yaşından sonra görülmektedir. Ailesel kaynaklı gelişen ALS hastalığı daha erken yaşlarda görülmektedir ve cinsiyetlerin risk durumu eşittir.

Ailesel ALS hastalığı farklı mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Hastalığa neden olan 124 adet farklı SOD1 mutasyonu belirlenmiştir.⁴¹ SOD1 geninin ekspresyonu sonucu önemli bir antioksidan enzim olan Cu/Zn-SOD oluşur. Cu/Zn-SOD, süperoksit radikalinden hidrojen peroksit ve oksijen molekülü oluşmasını sağlar, böylelikle çevresindeki süperoksit miktarını azaltır. Otozomal dominant kalıtıma sahip ALS hastalarının %10-20'sinde Cu/Zn-SOD'un kodlanmasını sağlayan kromozom 21 üzerindeki gende mutasyon bulunmaktadır. Bu gendeki mutasyonlardan dolayı metallerin bağlanma bölgelerindeki ya da yakınlarındaki amino asit kalıntıları değişir. Bu şekilde mutant genden oluşan proteinlerin aktivitesinde azalma görülmektedir. Transgenik farelerle yapılan çalışmalar, ALS hastalığının SOD aktivitesinin azalmasından değil, oluşan mutant Cu/Zn-SOD polipeptidinin kendisinin motor nöronlar için toksik olması sonucu geliştiğini bildirmektedir. Yapılan çalışmalar mutant Cu/Zn-SOD moleküllerinin kümelenme

41 Berdyński, M., Miszta, P., Safranow, K., Andersen, P. M., Morita, M., Filippek, S., Żekanowski, C., & Kuźma-Kozakiewicz, M. (2022). SOD1 mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis analysis of variant severity. *Scientific Reports*, 12(1), 103. <https://doi.org/10.1038/s41598.021.03891-8>.

eğiliminde olduklarını ve fibril yapılar oluşturarak toksik etki yapabileceğini göstermiştir. Cu/Zn-SOD enziminin hücre içerisindeki yerleşimi sitozol dışında ve mitokondriyal zarlar arası alandadır. Böylelikle toksik protein mitokondriyal disfonksiyona yol açabilir. Transgenik fare modellerinde mitokondriyal dejenerasyon belirgin olmakla beraber, ALS hastalığının semptomlardan önce de görüldüğü bildirilmektedir. Motor nöronlar çok uzun olmaları nedeniyle çok fazla miktarda Cu/Zn-SOD içerir. Anormal yapılı SOD'lar nörofilamentlere bağlanabilir. Böylelikle nörofilament proteinlerinde nitrasyon ve oksidatif hasar oluşur.⁴² ALS hastalığına sahip bireylerin omuriliğinde glikoksidasyon ürünleri ile protein karbonilleri, 3-nitrotirozin ve DNA'da 8-OH-dG miktarları artmaktadır. SOD-1 mutantına sahip farelerde omurilikte belirlenen nitratlanmış proteinlerden bazıları aktin, ATP sentaz ve enolaz enzimidir. Nitrasyonun hastalığın belirtileri oluşmadan gerçekleştiği gözlemlenmiştir. İncelenen oksitlenmiş proteinlerin UCHL1 ve Cu/Zn-SOD içeriyor olması ubiquitin-proteazom döngüsü ile olan bağlantıyı belirtir. Sağlıklı motor nöronlarda NOS miktarları yüksek değilken hasar gördüklerinde iNOS oluşabilmektedir. Nitratlı Hsp90 molekülünün motor nöronlar için toksik olabileceği iddia edilmiştir. Ek olarak hastalığa sahip kişilerin omuriliğinde demir, çinko ve COX 2 miktarlarında yükselme görülmektedir. ALS hastalığının tedavi yöntemlerini geliştirebilmek için insan SOD enzimini aşırı eksprese eden mutant farelerin kullanımı çok yaygındır. Tedavide kullanılan riluzol ilacının presinaptik uçlarda glutamat salınımının inhibisyonunu sağlayarak farelerin ömrünü uzattığı görülmüştür. ALS tedavisinde kullanılan bu ilaç, ALS hastalarının yaşam sürelerini uzatmaktadır.

Friedreich ataksisi

Friedreich ataksisi mitokondride demir metabolizmasında görev alan frataksin proteininin oluşumunu sağlayan 9. kromozom üzerindeki bir genin mutasyonları nedeniyle oluşmaktadır.⁴³ Hastalık genellikle 15 yaşından sonra başlamaktadır. Genin sahip olduğu bu mutasyon intron-1 bölgesindeki trinükleotid tekrar dizisinin genişlemesidir. Bu durum genin transkripsiyonunu azaltıcı etki gösterir. Frataksin miktarlarının az olması, kompleks I, II, III, IV'de ve akonitazda Fe/S kümelerinin oluşmasını önlemektedir. Frataksin proteinin kalpte yüksek miktarlarda bulunması nedeniyle bu hastalığa

42 Barber, S. C., Mead, R. J., & Shaw, P. J. (2006). Oxidative stress in ALS: a mechanism of neurodegeneration and a therapeutic target. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1762(11-12), 1051-1067. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2006.03.008>.

43 Marmolino, D. (2011). Friedreich's ataxia: past, present and future. *Brain Research Reviews*, 67(1-2), 311-330. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2011.04.001>.

sahip bireylerin ölümü kalp ile ilişkili problemlerden kaynaklanır. İnhibe SOD sinyallerinden kaynaklanan sürekli oksidatif hasarın, mitokondri eksikliğine bağlı olarak kardiyak ve nöronal hücrelerin ölmesine yol açtığı bildirilmiştir. Yapılan araştırmalar Friedreich ataksisinde kullanılan bir antioksidan molekül olan idebenonun sınırlı terapötik fayda sağladığını ve burada oksidatif hasardaki rolünün etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda bu ilacın yüksek 8-OH-dG miktarlarını azalttığı bildirilmiştir. Koenzim Q ve α -tokoferol kombinasyonlarının da hasta bireylere yardımcı olduğu belirtilmiştir.

Huntington hastalığı

Huntington hastalığı otozomal dominant, kalıtsal bir hastalıktır. Genellikle 30 yaşından önce görülmeyen ve ilerleyici bir nörodejeneratif hastalık olan Huntington hastalığı başlamasından sonra 20 yıl ya da daha uzun süreler devam eder. Hastalarda psikiyatrik bozukluklar, istemsiz seğirmeler, demans ve hareketlerde kontrolsüzlük gibi semptomlar görülür. Hastalık huntingtin proteinini oluşturan kromozom 4 üzerindeki bir gendeki hatadan kaynaklanır. Huntingtin proteininin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte otofaji seviyelerinin kontrolünde, sistein sentezinin düzenlenmesinde ve bir nörotrofik faktör olan BDNF'nin mikrotübüllerde taşınmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Sağlıklı gende ortalama olarak 19 kez CAG trinükleotidi tekrar eder ve protein oluşumunda N-terminal kısmına yakın bir bölgede glutamin kalıntısını kodlarken, Huntington hastalığında tekrarlamaya sıklığı ortalama 43 gibi çok daha yüksektir. Daha çok glutamin kodlanır ve poliglutamin yapıları oluşur. Hastalığa da ilgili gende tekrar uzunluğunun 40 veya daha fazla olması sebep olur. Hatalı huntingtin proteini yapısında çok fazla glutamin tekrarlarının olması nedeniyle toksiktir. Toksisitenin nedeni olarak, hatalı huntingtin proteinin kümelenerek ubiquitin ve proteazom bileşenlerini içeren inklüzyon cisimleri oluşturma eğilimi yüzünden proteazomun fonksiyonunun bozulabileceği olması belirtilmektedir.⁴⁴ Hastalarda otofaji metabolizmasının da iyi çalışmadığı belirtilmiştir. Mutant huntingtin proteinine sahip hücrelere ve farelere trehaloz şekerinin verilmesiyle mutant proteinlerin birikiminin ve toksisitenin azaldığı bildirilmiştir. Huntington hastalığına oksidatif hasarın katkısı olup olmadığını anlayabilmek için yapılan incelemelerde, striatal nöronların DNA'sında 8-OH-dG miktarının, NOX2 aktivitesinin ve beyin omurilik sıvısı F2-IsoP seviyelerinin arttığı görülmüştür.

44 Ortega, Z., & Lucas, J. J. (2014). Ubiquitin-proteasome system involvement in Huntington's disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 7, 77. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2014.00077>.

Transgenik fare modelleri ile yapılan çalışmalarda da mitokondri fonksiyonunun bozulması, artmış 8-OH-dG miktarları, nitrotirozün oluşması ve lipid peroksidasyonunun artışı bildirilmiştir. Huntington hastalığına sahip bireylerin ve transgenik farelerin beyin dokuları ile yapılan redoks proteomiks uygulamasında enerji metabolizmasında görevi olan α -enolaz, gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz ve akonitaz gibi proteinlerde oksidatif hasar tespit edilmiştir.⁴⁵ Hasta bireylerde yapılan postmortem çalışmalarda, mutant huntingtin proteininin mitokondrilere yerleştiği ve onlara zarar vermesi sonucu akonitaz ve kompleks II, III aktivitelerinde azalmaya neden olduğu görülmüştür. Kompleks II'nin inhibe olması reaktif türlerin üretimini artırır. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, striatum ve kortekste NADPH oksidaz aktivitesinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Lipoik asit, NADPH oksidaz inhibitörü, kreatin, sisteamin, koenzim Q ve minosiklin uygulamalarının motor faaliyetleri artırdığı ve nöronların ölümünü yavaşlattığı bildirilmiştir.

Nöronal seroid lipofuksinozlar

Nöronal seroid lipofuksinozlar otozomal resesif hastalıklardır. Dejeneratif olan bu hastalıklar ilerleyici veya ölümcüldür. Hastalık önce beyin ve retinanın etkilenmesinden dolayı demans, görme kaybı ve nöbet semptomları ile başlar. Semptomların görüldüğü zamana göre hastalığın ismi infantil nöronal seroid lipofuksinoz, juvenil nöronal seroid lipofuksinoz ve yetişkin nöronal seroid lipofuksinoz olarak değişmektedir. Nöronal seroid lipofuksinoz hastalığına çoklu gen mutasyonlarının oluşması ve lizozomal fonksiyonu etkilemesi sebep olur. Beyin korteks ve serebellumunda yaş pigmenti olan lipofuksin benzeri floresan pigmentlerinin birikimi görülmektedir. Lizozomlardan oluşturulan depolama gövdelerinin içinde pigmentler bulunmaktadır. Infantil dışındaki diğer nöronal seroid lipofuksinoz türlerinde, depolama gövdelerinin içerisindeki protein yapıların çoğu altbirim c'dir. Bu yapı mitokondriyal ATP sentazın hidrofobik bir bileşenidir. Nöronal seroid lipofuksinoz hastalığında anormal lizozomların birikmesinin otofajiden gelen proteinleri parçalama fonksiyonunda zorlanmalarından dolayı oluştuğu düşünülmektedir.⁴⁶

45 Perluigi, M., Poon, H. F., Maragos, W., Pierce, W. M., Klein, J. B., Calabrese, V., Cini, C., De Marco, C., & Butterfield, D. A. (2005). Proteomic analysis of protein expression and oxidative modification in r6/2 transgenic mice: a model of Huntington disease. *Molecular & Cellular Proteomics*, 4(12), 1849-1861. <https://doi.org/10.1074/mcp.M500090-MCP200>.

46 Wei, H., Kim, S. J., Zhang, Z., Tsai, P. C., Wisniewski, K. E., & Mukherjee, A. B. (2008). ER and oxidative stresses are common mediators of apoptosis in both neurodegenerative and non-neurodegenerative lysosomal storage disorders and are alleviated by chemical chaperones. *Human Molecular Genetics*, 17(4),

Merkezi sinir sistemindeki pek çok bozukluğun oksidatif hasar ile ilişkisi olduğu belirtilmiştir.⁴⁷ Bunlardan bazıları ve ilişkili metabolik süreçler aşağıda yer almaktadır. Tüm bu hastalıklarda görülen oksidatif hasar belirtileri, hastalığın mekanizmasından, tedavi amaçlı kullanılan ilaçlardan veya psikolojinin neden olduğu beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri gibi farklı nedenlerden kaynaklanabilir.

- Kronik yorgunluk sendromu: X'e bağlı adrenolökodistrofi hatalı taşıyıcıdan dolayı peroksizomların uzun zincirli yağ asitlerini oksitleyemediği bir hastalıktır.
- Zellweger sendromunda peroksizomlar doğru bir şekilde birleşemez.
- Niemann-Pick C1 hastalığı kolesterolün hücre içi taşınmasını sağlayan proteinleri etkileyen mutasyonları barındırır. Bu hastalıkta lizozomlarda kolesterol ve oksidasyon ürünleri birikmektedir.
- Rett sendromu sinaptik plastisitenin düzenleyicilerinden metil-CpG bağlayıcı protein-2'nin kodlanmasını sağlayan gendeki mutasyonlarla oluşur. Hastalığın erken dönemlerinde plazmada adrenik asidin oksidasyon ürünlerinin miktarı oldukça fazladır. Bu durum hastalıkta lipit peroksidasyonunun etkili olduğunu gösterir. Epilepsi hastalığında da geçirilen nöbetlerin eksitotoksikite içermesi GSH miktarının azalması ve oksidatif hasarın artmasına neden olur.

MARMARA
ÜNİVERSİTESİ

469-477. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm324>.

47 Salim, S. (2017). Oxidative Stress and the Central Nervous System. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 360(1), 201-205. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.237503>.