

## Yaşlanmanın Biyolojisi

### The Biology of Aging

Selim NALBANT

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi, İstanbul

#### Özet

Yaşlılık kaçınılmaz bir süreçtir. Hastalıklara artmış hassasiyet ve dış etkenlere karşı oluşan cevapta azalmış yanıtın bir sonucudur. Bu etkilenmelerin sonucunda yaşla birlikte mortalite de artmaktadır. Ancak, yaşlanmanın sebeplerini anlamak bugünkü laboratuvar tekniklerle sınırlıdır. Yaşlılıkta meydana gelişen değişiklikler moleküler seviyeden organizmik seviyeye yaklaştıkça da daha belirgin hale gelir fakat bugün için bunu tam olarak gösterebilecek kolay ölçülebilir biyokimyasal bir belirteç yoktur.

En önemli problemlerden biri yaşlanmanın mekanizmasını açıklayacak tek bir teorinin olmamasıdır. Yaşlılık teorileri stokstatik ve kalıtsal olmak üzere ikiye ayrılır. Bunlar serbest oksijen radikalleri ve mitokondrial DNA teorilerinde olduğu gibi birbirinin parçası olan teoriler de değildir. Ancak, hücre ölümünün ve organizmik yaşlanmanın birbirinin aksi pleotropik etkileşim ve gelişimsel etmenlerle birlikte malign transformasyondan koruduğuna ait kanıtlar da vardır. Diğer bir deyişle, "Yaşlanma kanserden kurtulmanın bir bedeli olabilir".

Dolayısıyla, bugün için hem sağlık çalışanları hem de hastalar için sağlıklı yaşamak en temel hedef olmalıdır. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2006;52(Özel Ek A):A12-A17*

**Anahtar Kelimeler:** Yaşlanma, stokstatik, mitokondrial DNA

#### Summary

Aging is an unavoidable process. Increased susceptibility and vulnerability to the diseases are the results of the decreased physiological capacity and the reduced ability to respond to environmental stresses. Results of all these effects increase mortality with aging. However, to understand all the causes of aging are limited with the availability of the today's laboratory technique. On the other hand, changes of aging are manifest from the molecular to the organismic level but there is no defined easily measurable biomarker to show this.

One of the major problems is lacking of unique theory exist to explain the mechanisms of aging. Theories of aging can be divided into two general categories: stochastic and developmental-genetic. These are not mutual, particularly when considering the free radical/mitochondrial DNA theory of aging. Increasing evidence suggests that cellular senescence and organismic aging are antagonistically pleiotropic manifestations of evolutionary pressures to prevent malignant transformation. In other words, "Aging may be the price we pay to avoid cancer".

So, for today the major aim should be to live in a healthy condition as much as possible for the health workers and the patients. *Turk J Phys Med Rehab 2006;52(Suppl A):A12-A17*

**Key Words:** Aging, stochastic, mitochondrial DNA

Yaşlanma insanlarda her şeye rağmen asla durmayan, devam eden biyolojik bir süreçtir. Fizyolojik kapasitede azalma ve çevresel stresler hastalıklara olan hassasiyeti de artırır. Sonuçta bütün bu etkenler yaşla birlikte ölüm riskinin artmasına neden olur. Diğer taraftan, yaşlılığa ait değişiklikler moleküler seviyeden organizma seviyesine kadar her aşamada gerçekleşir. Bütün bu aşamalarda çevresel, genetik ve benzeri etkenleri tespit etmemizin yanında yaşlanmayı objektif olarak gösterebilecek biyokimyasal belirteçlere de bugün için sahip değiliz.

Buraya kadar bahsi geçen yaşlılık zaman ilişkili olarak kullanılan yaşlılıktır. Biyolojik olarak yaşlılığın tanımını yapmak ise oldukça zordur. Çünkü yaşlılık ve yaşlanma kelimeleri farklı dönemlerde farklı anlamlar içerir. Ancak, genel olarak olgunluk sonrası anlaşılan "yaşlılık (aging)" azalmış homeostazis ve artmış hassasiyet anlamına gelir. Gelişen bu süreçte bazı aşamalı doğal değişiklikler gelişir ki bunlar çocukluk-puberte - genç erişkin (matürasyon) ve orta-ileri yaşlar (geri dönüş) şeklindedir. Bunun dışında "normal yaşlanma" sıradan, herkeste görülen fizyolojik azalmayı (menopoz, kreatinin kliren-

sinde azalma vs.) ve “alışılmış yaşlanma (usual aging)” sıklıkla görünen patolojik olaylar bütününü (koroner damar hastalıkları) ifade eder (1).

Biyolojik yaşlılığın tam karşılığını verebilecek kelime ise senescere'den (büyüme, to be old) gelen, “senescence” dir. Latince olan bu kelime olgunlaşmadan ölüme kadar geçen bütün süreyi ifade eder. “Yaşlılık Bilimi” açısından ise, sadece ölüme sona eren hücresel düzeydeki büyüme kapasitesinin ifadesidir. (“The process by which the capacity for cell division, growth, and function is lost over time, ultimately leading to an incompatibility with life; ie, the process of senescence terminates in death”) (1). Dolayısıyla, biyolojik yaşlanmanın genel özellikleri:

- Olgunluk döneminden sonra yaşlandıkça artmış mortalite
- Yaşla doku biyokimyasında meydana gelen değişiklikler
- Yaşla azalmış fizyolojik değişiklikler
- Hastalıklara artmış duyarlılık ve hassasiyettir.

Buraya kadar bahsedilen yaşlanmanın temel prensip ve özelliklerini açıklamaya çalışan biyolojik mekanizmalar genellikle teori seviyesindedir ve hiç biri tek başına yaşlanmayı açıklamak için yeterli değildir. Bu nedenle bu teorilerin öğrenim kolaylığını da sağlamak için çeşitli sınıflamalar yapılmıştır. Bunlardan en bilineni aşağıdaki sınıflamadır:

#### a) Dış Etkenler (Stokastik):

1. Somatik Mutasyon ve DNA Tamir Teorileri
2. Ölümcül Hata (Error-Catastrophe) Teorisi
3. Proteinlerin Değişikliğe Uğraması Teorisi
4. Serbest radikal (Oksidatif Stres)/Mitokondriyal DNA

#### b) İç Etkenler (Gelişimsel-Kalıtısal):

1. Uzun yaşam (Longevity) genleri
2. İvmelenmiş Yaşlılık Sendromları
3. Nöroendokrin Teori
4. İmmunolojik Teori
5. Hücresel Yaşlılık (Senescence) Teorisi
6. Hücre Ölümü Teorisi

### a) Dış Etkenler (Stokastik)

Bu tip, rastlantısal olarak canlı moleküllerde oluşan hataların toplamının yaşlılığı gelişimine neden olduğunu savunur. Oluşan bu hataların yarattığı hasarlar sonucu birikim oluşur ve fizyolojik aktivite azalır. “Somatik mutasyon teorisi” bunun en bilinenidir.

**1. Somatik mutasyon ve DNA tamiri:** Bir rodent popülasyonuna iyonize radyasyon verildiğinde:

- İyonize radyasyon, popülasyonun ortalama yaşam süresini kısaltmıştır.
- Yaşam süresinde gelişen kısıalma yaşlanma olmadan glomeruloskleroz ve artmış kanser gelişimine bağlı olarak gelişmiştir. Diğer bir değişle bir dış etken organ seviyesinde farklılaşma yaratarak yaşam süresini etkilemiştir (2).

DNA tamiri somatik mutasyon teorisinin daha özel bir şeklidir. Bu teoriye dayandırılan bir çalışmada, değişik türlerden elde edilen hücre kültürlerinde ultraviyole ile yaratılan DNA hasarının tamir edilebilirliği doğrudan ortalama yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur. Daha sonra bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda yeterli kanıt elde edilememiş olmasına rağmen yaşla DNA tamir yeteneğinin değişmediği sonucuna varılmıştır. Ancak, ortalama tamir yeteneği ve tamir hızından çok “site-specific tamir” gibi DNA'nın özel bölgelerinin tamir yetene-

ğinde gelişen azalmanın daha önemli gibi olduğu düşünülmektedir (3).

**2. Ölümcül Hata (Error-Katastrophe) Teorisi:** DNA veya diğer ara moleküllerin üretiminde yer alan protein sentezinde hata gelişimini esas alır. Hatalı molekül sentezi normal protein üretimi esnasında da olur ve temizlenir. İlginçtir ki, değişikliğe uğramış proteinler yaşlanan hücrelerde gelişmez. Hatalı ya da değişikliğe uğramış bu proteinler yaşlı hücrelerde azalmış klirense bağlı olarak birikir ve organizmanın ölümüne neden olur. Yaşlanma ile ilgili sayısız değişikliğe uğramış protein bildirilmemesine rağmen yaşlılığa özgün bir protein bildirilmemiştir (4).

**3. Proteinlerin Değişikliğe Uğraması:** Proteinlerde meydana gelen değişiklikler yapısal değişikliklerin yanında fonksiyonel değişiklikler şeklinde de olabilir. Bu değişiklikler özellikle protein yapısındaki enzimlerde gerçekleşir. Bu enzimlerin spesifik fonksiyonları azalırken, ısıya cevapları da değişir (5).

Diğer taraftan yapısal proteinlerde de bazı değişiklikler olur ve karbon içerikleri artar. Bu değişikliklerin mekanizmaları:

- Doğrudan oksidasyon
- Metal-katalizörlü oksidasyon
- Lipid oksidasyonu
- Glikolizasyondur.

Bu mekanizmalarla ilgili bilgilerimizin son yıllarda artmasıyla birlikte bunlara karşı hem koruyucu hem de tedavi edici tıbbi yaklaşımlarda da önemli gelişmelerin gündeme gelmesi beklenmektedir. Özellikle enzimatik olmayan yoldan gelişen karbohidrat-proteinlerin amino grupları ile etkileşimi “İleri Şekerlenme Ürünleri” (Advanced Glycosylation end-products, AGE) ve amyloid birikimi bunlardan en iyi bilinenleridir.

Kollajen, elastin ve kristalin gibi hücre dışı matrix proteinlerinde meydana gelen değişiklikler ile kovalent çapraz bağların gen ekspresyonunun bozulmasına yol açar. Özellikle katarakt ve damar duvar sertleşmesinde bu mekanizmanın önemli rol oynadığı bilinmektedir. “Protein Carboxyl Methyltransferase (PCMT)” ise, spontan olarak gelişen atipik proteinlerin tamirinde rol oynayan en önemli enzimdir. Bu proteinin 290°C'de üretiminin arttırılmasıyla hücre kültürlerinin ömrü önemli ölçüde uzatılmıştır. Yaşlanmayla bu enzimin hem fonksiyonlarında hem de ısıya olan duyarlılıklarında değişiklikler olmaktadır (6).

**4. Oksidatif Stres:** İlk olarak “Harman” yaşlılığa bağlı değişikliklerin büyük çoğunluğunun elektron yükü bulunan molekül ve atomlardan kaynaklanan ve yüksek oranda reaktif olan serbest radikallere bağlı olduğu teorisini ortaya attı (7). Bu teoride aslında hem dış etkenler hem de gelişimsel ve kalıtsal özellikler geçerlidir. Aerobik metabolizma sonucunda süperoksid radikaller (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) gelişir. Bu radikaller süperoksid dismutaz enzim tarafından hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve oksijene dönüştürülür (Şekil 1). İlk zamanlar hidrojen peroksit geliştikten sonra serbest oksijen radikallerinin doku hasarının son bulduğu sanılırdı. Ancak, bugün için bu moleküllerin daha reaktif olan hidroksil radikallere (OH<sup>•</sup>) dönüşebildiğini ve serbest radikallerin doku hasarı etkisinin daha da arttığını biliyoruz. Örneğin süperoksid dismutaz enziminin hayvanlarda aşırı üretimi onların yaşam sürelerini uzatmazken, süperoksid dismutaz enzimine ilave olarak ortamdan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de uzaklaştırıldığında yaşam süresi uzamıştır. Buna karşın anti-oksidan uygulamalarına ait çalışmaların hiçbirinde yaşam sürelerinde anlamlı bir uzama saptanamamıştır. Reaktif oksijen radikalleri gen exp-

resyonunun düzenlenmesinde, hücre çoğalmasında ve apoptotik hücre ölümünde de rol alırlar (8-10).

Serbest oksijen radikallerine ait metabolizma mitokondriyal olarak yürütülür. Yaşla birlikte çizgili kas, kalp kası, diyafram ve beyinde de mitokondriyal DNA'da progresif serbest oksijen radikali hasarı (mitokondriyal stres teorisi) gelişir. Meydana gelen bu hasarın kalp kasında 129 yaştan daha fazla yaşla bağdaşmayacağı hesaplanmıştır. Bu tip mitokondriyal solunum hasarları sadece normal dokularda değil Parkinson, Alzheimer, Huntington Chorea ve diğer yaşla artan hareket bozukluklarında da artmaktadır. Ancak, kalori kısıtlamasıyla bu hasarın azaldığı gösterilmiştir.

Serbest oksijen radikallerine bağlı yaşlanma ile ilgili teoriler bilimsel olarak kanıtlanamasa da ticari olarak çok ilgi görmüş, pek çok çalışma yapılmıştır. Yaşlanmayı yavaşlattığına dair en güçlü veriler aşağıdaki mekanizmalara aittir (10-13):

- Ko-enzim Q10
- Tokoferol
- Nikotinamid
- Askorbik asid
- Kalori kısıtlaması
- Diyetset anti-oksidanlar

## b) Gelişimsel-Kalıtsal (İç Etkenler)

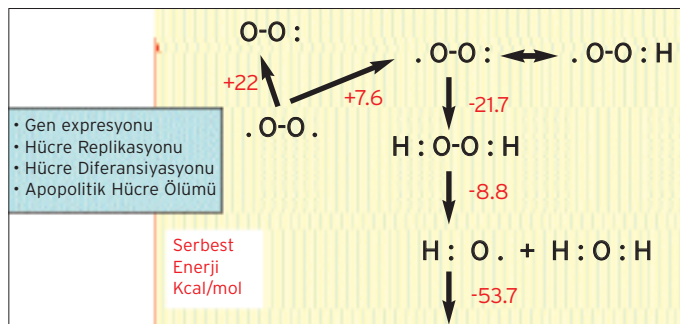
Yaşlanmanın kalıtsal olarak programlanmış gelişimsel mekanizmalarla kontrol edilen bölümünü oluşturur. Tek ve çift yumurta ikizleri ile yapılan çalışmalarla önemli bilgilere ulaşılmış olmasına rağmen hala pek çok bilgiye ihtiyaç vardır.

### 1. Uzun Yaşam (Longevity) genleri:

Uzun yaşam genleri ile ilgili çalışmalarda son 30 yılda çok uzun mesafeler alınmıştır. Özellikle "hasara karşı gelişen cevap" teorisinin geliştirilmesi ile bu çalışmalar farklı bir boyut kazanmıştır. Bu teoriye göre organizmada meydana gelen hasarlar birikime neden olmaktadır. Oluşan bu hasara karşı genetik kontrol mekanizmaları ile yanıt oluşturulmazsa yaşlılık gerçekleşmektedir. Bu mekanizmada genetik kontrolü oluşturan genlere "Longevity Genleri" ya da "Uzun Yaşam Genleri" denilmektedir (Şekil 2). Bu teoride hasar yaratabilecek oluşumlardan en önemlisi metabolik olaylardır (14,15).

Yaşlılık ile ilgili gen çalışmaları daha çok nematodlarda yapılmıştır. Özellikle Caenorhabditis Elegans (Tablo 1) (16-18), D. Melanogaster (Şekil 3) (19-22) en çok çalışılanlardır.

**2. İvmelenmiş Yaşlılık Sendromları:** Bu tür hastalıklar yaşlılığın incelenmesi için uzun süredir model oluşturmuş ancak, bazı modeller hayal kırıklığı yaratmışlardır. Bu sendromların en çok incelenenleri Werner Sendromu, Down Sendromu ve Hutchinson-Gilford Sendromu'dur. Bu hastalıklar özellikle yaş-



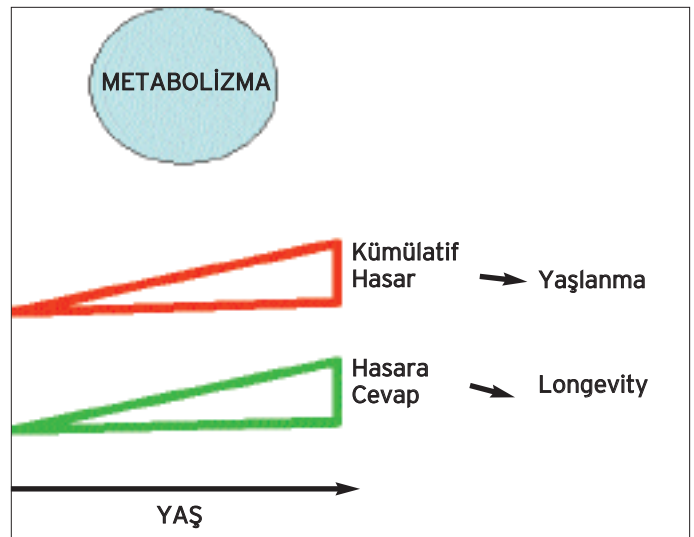
Şekil 1: Oksidatif stresin gelişimi etki mekanizması.

lanmanın bütün fenotipik özelliklerini kısa sürede gösterdikleri için araştırmacılar için önemlidir (Tablo 2).

**3. Nöroendokrin Teori:** Bu teoride yaşlanmanın sadece nöronal ve nöronlarla ilgili hormonal mekanizmalarda fonksiyonel azalmaya bağlı olarak geliştiği savunulur. Bu teorisin en önemli dayanağı hipotaloma-hipofizer aksın büyümenin düzenlenmesinde ve yaşlanmanın temel mekanizmalarında yer alıyor olmasıdır. Özellikle kadınlarda üretkenlik sona erince bu aksın fonksiyonlarında da hızlı bir azalma olur. Bu teori hipofizektomi yapılmış farelerde de test edilmiş ve doğrulanmıştır. Diğer taraftan yaşam süreleri kısa olan farelerde beyin dopaminergic iletimin azaldığı da gösterilmiştir. Bu konu ile yapılmış pek çok çalışma olmasına rağmen en önemli konu bulgulardan hangisinin patolojik, hangisinin yaşlılığa bağlı değişiklik olduğunun çözümlenememiş olmasıdır (24).

**4. İmmünolojik Teori:** İmmünolojik teori iki temele dayanır: a) Bağışıklık sisteminin fonksiyonel kapasitesi yaşla azalır. T hücrelerinde mitojenlere cevap ve enfeksiyöz hastalıklara direnç azalır. b) Otoimmün hastalıklar ve otoimmün fenomen yaşla artar. Her iki teori de kuramsal olarak doğru olmasına rağmen bu teorilerin ispatlanamayan yönü ikincil mekanizmaların açıklanmamasıdır (25).

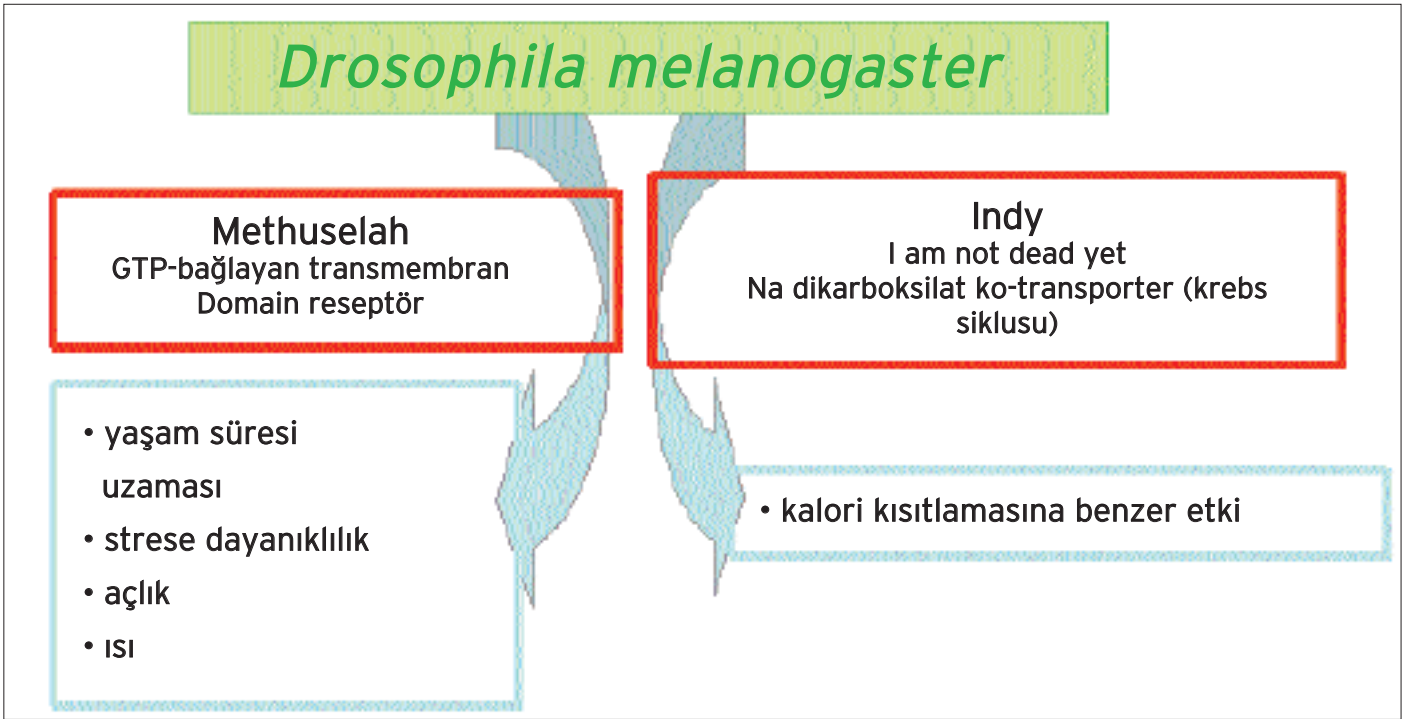
**5. Hücresel Yaşlanma (senescence):** Hücresel yaşlanmanın ve senescence'nin açıklanmasında hücre kültürleri en önemli araştırma materyalleridir. Ancak, olayın çok kompleks olması buna her zaman olanak tanımamaktadır. Hayflick ve Moorhead "replikatif senescence" olarak tanıyan bir hücre kültürü modeli geliştirdi. Bu modele göre yaşlanma sadece hücresel değil aynı zamanda organizmada bir mekanizmadır. Diğer bir değişle olayı tek bir hücre bazında değil ama fonksiyonlarda ortalama bir azalma olarak değerlendirmek gerekir. Halen geçerli olan bu model sayesinde özellikle fibroblastların yaşlanması konusunda önemli gelişmeler sağlanmıştır (26).



Şekil 2: Longevity gen teorisinin şekilsel özeti.

Tablo 1: Caenorhabditis Elegans uzun yaşamla ilgili genleri.

Gen	Yaşlılık hızını ayarlar
Age-1	Yaşlılık hızını ayarlar
Daf-2 ve daf-23	Gelişimde gecikme
Spe-26	Fertiliteyi azaltır
Clk-1	Biyolojik saat kontrolü



Şekil 3: D. Melanogasterdeki uzun yaşam genlerinin etki mekanizması.

Tablo 2: İvmelenmiş yaşlılık sendromlarının genel özellikleri.

Sendrom	Kalıtım	Genetik	Maksimum Yaşam Süresi	Klinik	Hücresel Değişiklikler	Moleküler Değişiklikler
Werner Sendromu	Otozomal Resesif	WRN kaybı (RecQ ailesinden bir helikaz)	60	Deri atrofisi, saç kaybı, arterioskleroz, osteoporoz, kas atrofisi, katarakt, hiperlipidemi, DM, hipogonadizm kanser	Büyümede yavaşlama, hücre kültürlerinde azalmış replikatif yaşam süresi, kromozomların farklı dizilimleri, topoizomerez I zehrine hassasiyet	Artmış mutasyon hızı (özellikle DNA delesyonu) Hızlı teomer kısalması hücresel replikatif yaşam süresinde kısalma DNA replikasyon defekti
Hutchinson-Gilford	Otozomal Dominant (?)	Bilinmiyor	25	Deri atrofisi, saç kaybı, cilt altı yağ dokusu kaybı, arterioskleroz, osteoporoz, hipogonadizm		DNA tamir defekti
Down Sendromu	Sporadik	Trizomi-21	70	Saç kaybı, amiloidoz, Alzheimer, katarakt, damar hst, lösemi, DM, hipogonadizm, cilt-altı yağ dokusu azalması		Artmış amiloid prekürsör protein DNA tamir defekti
Cockayne Sendromu	Otozomal Resesif	CS-B ve A mutasyonu (ATPaz ailesinden)	40(?)	Cilt altı yağ dokusu kaybı Fotosensitivite Nörodejenerasyon Hipogonadizm	UV duyarlılığı	Bozulmuş transkripsiyon nükleotid tamiri Radyasyon sonrası azalmış transkripsiyon tamiri RNA polimeraz II transkripsiyon hasarı
Ataksi-Talenjektazi	Otozomal Resesif	ATM kaybı (protein kinaz)	40-50	Nörodejenerasyon Bağışıklıkta azalma Kanser Hipogonadizm Okülokütanöz talenjektazi Cilt ve saç değişiklikleri	Hasarlı hücre siklusu Azalmış hücre replikasyonu Kromozomal yeniden dizilim Yetersiz apoptoz	Gecikmiş p53 fosforilasyonu ve DNA hasarından sonra birikimi Kısa telomer Çift zincir DNA kırıklarının tamirinde hasar

Yaşla birlikte gelişen telomer kısalma fenomeni hücrelerin büyüme potansiyelleri (senescence) için kurulu bir saat gibidir. Telomerler kromozomların sonunda degradasyon ya da diğer kromozomlarla füzyonunu engelleyen yapılardır. Yaşla birlikte telomerlerin boyu özellikle lenfositlerde kısılırken, kök hücrelerde bir değişiklik olmamaktadır (27).

p53 geni de hücre yaşam siklusunu, apoptozu, DNA tamirini ve transkripsiyonunu kontrol ederek hücreyel senescence devamında yer alır. Telomeraz aktivitesi olmayan farelerde p53 gen ekspresyonu aşırı şekilde artmaktadır. Aksine p53 delesyonunda ise, başlangıçta telomeraz aktivitesi azalmakta daha sonra büyük bir malign transformasyon oluşmaktadır (28).

Görüldüğü gibi hücreyel senescence oldukça karışık ve tek bir mekanizmaya dayanmamaktadır. Bu nedenle başta moleküler biyoloji konusunda bazı teknik gelişmelere ihtiyaç bulunmaktadır. Bugün gelinen noktada esas ihtiyaç duyulan şey bazı yasal düzenlemelerdir.

**6. Hücre Ölümü:** Bilinen iki temel hücre ölümü vardır: Nekrozis ve Apoptozis. Nekroz rastlantısal bir son olmasına karşın apoptoz genetik kontrollü bir sonudur. Apoptoz homeostazın devamı açısından gereklidir. Engellendiğinde, malign transformasyon artarken kontrolsüz olarak arttığında total fonksiyon kaybı gelişmektedir. Programlanmış hücre ölümü ile apoptoz birbirinin yerine kullanılmasına rağmen aynı şeyi ifade etmemektedir. Programlanmış hücre ölümü gelişimsel bir olayken apoptoz hücre ölüm modellerinden biridir. Apoptozda inflamatuvar olay önemli bir yer tutarken programlanmış hücre ölümünde buna gerek yoktur (28-30).

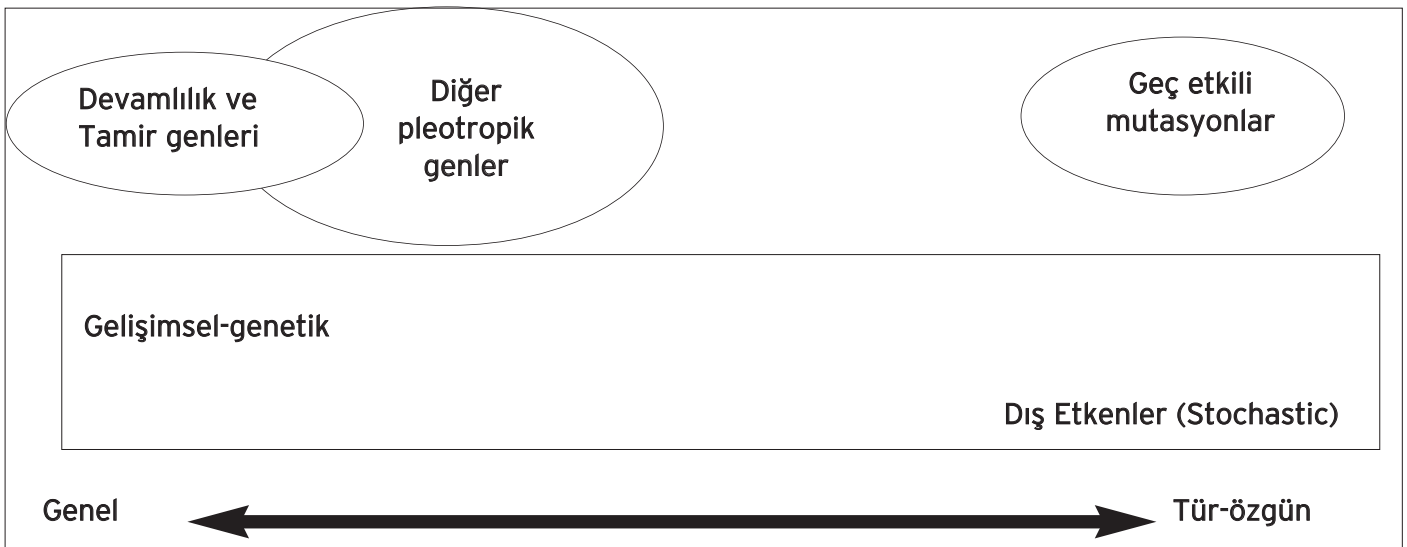
Bu konuda yapılmış en önemli çalışmalardan biri olan kalori kısıtlaması ve apoptozun ilişkisinin incelendiği Grasl ve James'in 1994'teki çalışmalarıdır. Her iki çalışmada da kalori kısıtlamasının T-lenfosit apoptozunu arttırdığı ve yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (29).

Sonuç olarak, canlı organizmada yaşlılık birbirine benzeyen fenomenlerde oluşmasına rağmen büyük ölçüde bireysel farklılıklar göstermektedir. Yaşlanmanın genel biyolojik özelliklerini bilmemize rağmen bu özelliklerin yarattığı pleotropik etkileri henüz anlayabilmiş değiliz. Kaldı ki, yukarıda bahsettiğimiz teorilerin hiçbiri de tek başına bütün mekanizmayı açık-

lamak için yeterli değildir (Şekil-4). Kanımca bugün için biz hekimler olarak yaşlanmayı evrimin bir parçası olarak algılamak ve yaşabildiğimiz kadar sağlıklı yaşamak ve yaşatmaktan başka yapabileceğimiz bir şey yok.

## Kaynaklar

1. Elena Armandola: Time and the Biology of Aging. Medscape General Medicine 2005;7(1):1-4.
2. Walburg HE. Radiation-induced life-shortening and premature aging. Adv Radiat Biol 1975;5:145-79.
3. Orgel LE. The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to aging. Proc Natl Acad Sci USA 1963;49:517-21.
4. Levine RL, Stadtman ER. Protein modifications with aging. In: Schneider EL, Rowe JW, editors. Handbook of the biology of aging. San Diego (CA): Academic Press; 1996. p.184-97.
5. Gracy RW, Yuksel KU, Chapman MD, et al. Impaired protein degradation may account for the accumulation of "abnormal" proteins in aging cells. In: Adelman RC, Dekker EE, editors. Modern aging research, modification of proteins during aging. New York: Alan R. Liss; 1985. p.1-18.
6. Chavous DA, Jackson FR, O'Connor CM. Extension of the Drosophila lifespan by overexpression of a protein repair methyltransferase. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:14814-8.
7. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. J Gerontol 1956;11:298-300.
8. Linnane AW, Zhang C, Baumer A, Nagley P. Mitochondrial DNA mutation and the ageing process: bioenergy and pharmacological intervention. Mutat Res 1992;275:195-208.
9. Fleming JE, Miquel J, Cottrell SF, Yengoyan LS, Economos AC. Is cell aging caused by respiration-dependent injury to the mitochondrial genome? Gerontology 1982;28:44-53.
10. Wallace DC. Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases? Science 1992;256:628-32.
11. Ozawa T. Genetic and functional changes in mitochondria associated with aging. Physiol Rev 1997;77:425-64.
12. Larsen PL, Clarke CF. Extension of life-span in Caenorhabditis elegans by a diet lacking coenzyme Q. Science 2002;295:120-3.
13. Zainal TA, Oberley TD, Allison DB, Szveda LI, Weindruch R. Caloric restriction of rhesus monkeys lowers oxidative damage in skeletal muscle. FASEB J 2000;14:1825-36.
14. Jazwinski SM. Longevity, genes, and aging. Science 1996;273:54-9.
15. Murakami S, Johnson TE. A genetic pathway conferring life ex-



Şekil 4: Yaşlılık genlerinin ve pleotropik etkilerin bilinen mekanizması.

- tension and resistance to UV stress in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 1996;143:1207-18.
16. Kimura KD, Tissenbaum HA, Liu Y, Ruvkun G. *daf-2*, an insulin receptor-like gene that regulates longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 1997;277:942-6.
  17. Kenyon C, Chang J, Gensch E, et al. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 1993;366:461-4.
  18. Lin K, Dorman JB, Rodan A, Kenyon C. *daf-16*: an HNF-3/forkhead family member that can function for double the life-span of *Caenorhabditis elegans*. *Science* 1997; 278:1319-22.
  19. Lin YJ, Seroude L, Benzer S. Extended life-span and stress resistance in the *Drosophila* mutant Methuselah. *Science* 1998;282:943-6.
  20. Rogina B, Reenan RA, Nilsen SP, Helfand SL. Extended lifespan conferred by cotransporter gene mutations in *Drosophila*. *Science* 2000;290:2137-40.
  21. Dudas SP, Arking R. A coordinate upregulation of antioxidant gene activities is associated with the delayed onset of senescence in a long-lived strain of *Drosophila*. *J Gerontol* 1995;50:117-27.
  22. Rose MR, Vu LN, Park SU, Graves JL, Jr. Selection on stress resistance increases longevity in *Drosophila melanogaster*. *Exp Gerontol* 1992;27:241-50.
  23. Kuro-o M. Disease model: human aging. *Trends Mol Med* 2001;7:179-81.
  24. Mobbs CV. Neuroendocrinology of aging. In: Schneider EL, Rowe JW, editors. *Handbook of the biology of aging*. San Diego (CA): Academic Press; 1996. p. 234-82.
  25. Walford RL. Immunologic theory of aging: current status. *Fed Proc* 1974;33:2020-7.
  26. Hayflick L, Moorhead PS. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1965;37:614-36.
  27. Hemann MT, Strong MA, Hao LY, Greider CW. The shortest telomere, not average telomere length, is critical for cell viability and chromosome stability. *Cell* 2001;107:67-77.
  28. Ferbeyre G, Lowe SW. The price of tumour suppression? *Nature* 2002;415:26-7.
  29. Grasl-Kraupp B, Bursch W, Ruttkay-Nedecky B, Wagner A, Lauer B, Schulte-Hermann R. Food restriction eliminates preneoplastic cells through apoptosis and antagonizes carcinogenesis in rat liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:9995-9.
  30. Troen BR. The biology of aging. *Mt Sinai J Med* 2003;70:3-22.