

AYLIK POPÜLER BİLİM DERGİSİ

BİLİM ve TEKNİK



YENİ UFUKLAR

ÖLÜMSÜZLÜK ?

NİSAN 2003 SAYISININ ÜCRETSİZ EKİDİR

HAZIRLAYAN : DOÇ. DR. FERDA ŞENEL
Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi

ÖLÜMS

"Hatırlar mısın, sen doğduğunda ağlıyordun ve etrafındaki herkes gülüyordu. Öyle bir hayat sür ki, sen öldüğünde herkes ağlasın, senin yüzünde ise anlamlı bir gülümseme olsun."

(Eski bir tapınak yazıtından-Xsenius İ.Ö. 9.yüzyıl)

Doğmak ve büyüme yaşamın inkar edilemez gerçekleri olarak kolayca kabul edilse de, yaşlanmak ve ölüm insanları korkutuyor. Binlerce yıldır insanların verdiği en büyük savaş belki de bu ikiliye karşı. Yaşlanma süreci, birçok fiziksel değişikliği birlikte getiriyor. Önceleri çok güçlü olan bedenini yerini daha güçsüz ve hassas bir bedenine, keskin zekanın yerini daha zor öğrenen ve daha fazla unutan bir beynin alması, yaş ilerledikçe insanları korkutan gerçekler. Yaşam döngüsü geleneksel olarak dört döneme ayrılıyor. Bunlar çocukluk, gençlik, yetişkinlik ve yaşlılık dönemleri. İlk iki dönem yetişkinliğe hazırlık olarak kabul ediliyor. Yaşlanma kronolojik ve biyolojik olmak üzere ikiye ayrılıyor. Kronolojik yaşlanma, insanın doğumundan itibaren içinde bulunduğu zamana kadar geçen yıllara bağlı yaşlanmayı gösterirken, biyolojik yaşlanma da kalıtım, sağlık ve iş gücüne göre saptanan görünüş yaşlanması. Biyolojik yaşı belirleyen, kalıtsal etmenlerin yanında kimyasal, psikolojik, çevresel etmenlerle yaşam tarzı. Kişiden kişiye değişmekle birlikte, biyolojik yaş, kronolojik yaştan farklılıklar gösteriyor. Takvim yaşıyla her zaman çakışmayan biyolojik yaşı belirlemede, uzmanlar tüm organların işlevsel ölçütlerini ve metabolizmada oluşan değişimleri göz önünde bulunduruyorlar. Yaşlanma süreci çok erken yaşlarda başlıyor. Yaklaşık 35-40'lı yaşlardan itibaren vücutta hücre kayıpları başlıyor. İlk kaybedilen, zihinsel yetenekler. Zihinsel yeteneklerimiz, dorukta oldukları gençlik

yıllarımızdan sonra, beyin hücrelerinin zamanla artan kaybına bağlı olarak azalıyor; ama bunun yerini deneyimler alıyor. 70'li, 80'li yaşlarda hücrelerin ve organların işleyişlerinde aksamalar oluyor. 80'li yaşlardan sonrası vücutun dengesini korumada sıkıntı başlıyor; organlar görev yapmakta yetersiz kalıyor ve bunun ilerlemesi sonucu da ölüm ortaya çıkıyor.

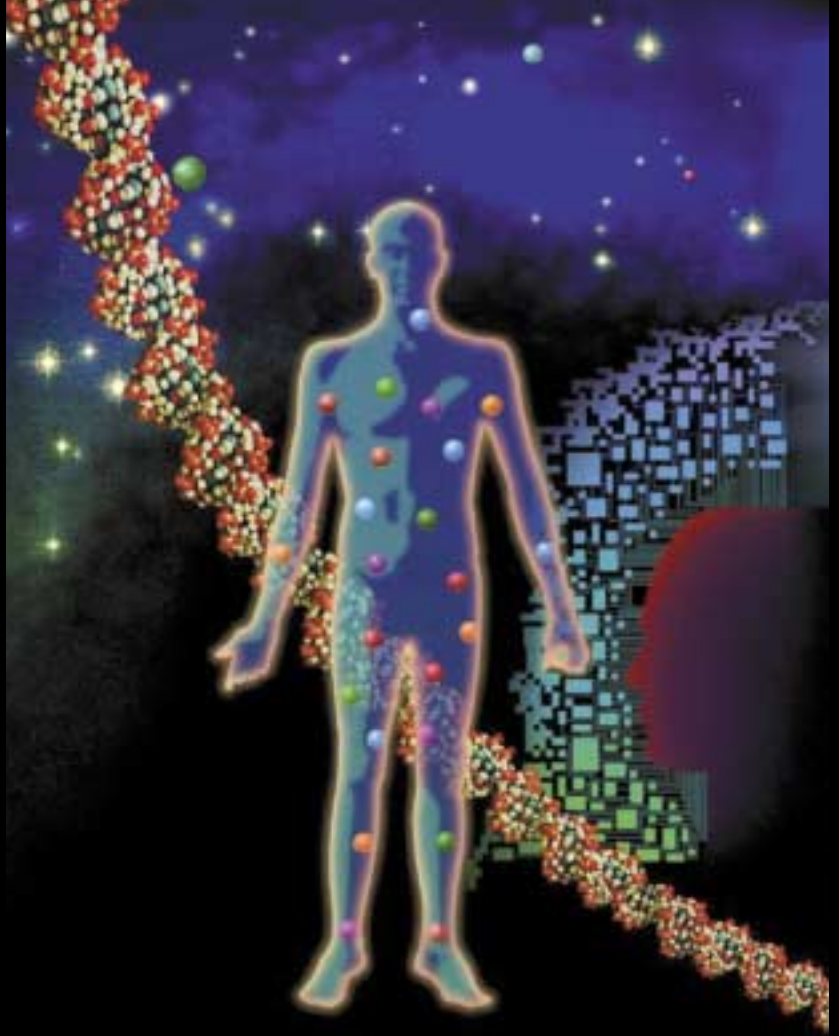
Yaşlılık, yaşam sürecinin, çocukluk, gençlik, erişkinlik gibi doğal ve zorunlu bir çağı. Yaşlı sağlığının korunmasıyla ilgili olarak Kiev'de 1963 yılında gerçekleşen Dünya Sağlık Örgütü toplantısında, yaşlılığa ilişkin bir sınıflandırma sistemi ortaya konuldu. Bu sisteme göre 45-59 arası "orta yaş", 60-74 yaş arası "yaşlı" ve 75'in üzeri "ileri yaşlı" kabul edildi. Günümüzde yaşlılık sınırını birçok kaynak 65 olarak kabul ediyor. Yaşlılık tanımı ve sınırları, ortalama yaşam süresine bağlı olarak, tarih boyunca ve toplumdan topluma değişkenlik gösteriyor. Ortalama yaşam süresi Eski Roma'da yaklaşık 22 yılken, 19. yüzyılda 41 yıldı. Geçen yüzyıl sona, ererken 50 yıl olan ortalama yaşam beklentisi bugün gelişmiş ülkelerde 75-80 yıla çıkmış durumda. Bu rakam İzlanda'da kadınlarda 79,2, erkeklerde 73; İskandinav ve Batı Avrupa ülkelerinde kadınlarda 75, erkeklerde 72,7 civarında. Gelecek yüzyılda ortalama yaşam beklentisinin genel olarak erkeklerde 80, kadınlarda 90 yıla çıkabileceği tahmin ediliyor. Buna karşılık yaşam beklentisinin 40-45 yılı aşmadığı en düşük ortalamalar, Afrika ülkelerinde. Beklenen yaşam süresinin uzaması ve özellikle gelişmiş ülkelerde üretkenlik hızının azalmasıyla, dünya nüfusu bir önceki 50 yıla göre daha hızlı yaşlandı. Dünyadaki 600 milyon yaşlı bireyin yaklaşık 2/3'ünün gelişmekte olan ülkelerde olduğu düşünülüyor. Bu oran 1960'larda 1/2 olarak bulunmuştu. Gelişmiş bazı ülkelerde 60



ÜZLÜK?

yaş ve üzerindeki nüfus, tüm nüfustan daha hızlı artıyor. Yaşlı nüfusun toplam nüfusa oranı, ABD'de 20. yüzyılın başında % 4'ten bugün %11'e çıktı. Önümüzdeki 30 yıl içinde, bu oranın %20 olması bekleniyor. Ülkemizdeki yaşlı oranıysa 1935'te %3,9'dan, günümüzde %4,5'e ulaşmış durumda. 2030'da beklenen oran, %6. Yaşlı nüfusun artması, tıp alanındaki ilerlemelere ve beklenen yaşam süresinin uzamasına bağlı bir gelişme. Gelişmiş ülkelerde, toplumun bir parçası olan yaşlı bireyin yaşam kalitesini korumak ve etkin bir yaşam sürmesini sağlamak, çok önemli bir hedef.

Johns Hopkins Üniversitesi mezunları arasında yapılan bir ankette, "yaşlanmak nasıl bir şeydir" sorusuna en anlamlı yanıt olarak, "gittikçe küçülen bir adada yaşamak gibi bir şey" ifadesi, en çok kabul gören yanıt olmuş. Ancak yaşlanmayı hep fiziksel bir çöküş ve geriye gidiş olarak algılamak gerekmiyor. Birçok yaşlı, gençleri altedebilecek yeteneklere sahip. Demokritos, "kuvvet ve güzellik gençliğin malları, yaşlılığın çiçeğiysen ölçülülük" sözleriyle, gençlikle yaşlılık arasında anlamlı bir karşılaştırma yapıyor. Yaşlı beyinler daha geniş bir sözcük ve bilgi haznesine, olayları daha geniş açıdan yorumlama özelliğine sahip olabiliyor. Çiçero'nun yaşlılık üzerine söylevi şu sözlerle bitiyor: "Keşke sizler de bu çağa gelseniz de benden dinlediklerinizin doğru olduğunu kendi deneylerinizle anlayabilseydiniz". Sanat eserleri yaratmış, bilim alanında büyük keşiflerde bulunmuş, şu ya da bu şekilde dünyaya şekil vermiş ve dünyayı harekete geçirmiş 70, 80 ya da daha yaşlı olağanüstü insanların varlığı biliniyor. Örneğin Sophocles,



Oedipus Rex'i 75 yaşındayken yazdı. Pablo Picasso, 91 yaşında ölüncüye kadar, verimli biçimde resim yapmayı sürdürdü. 97 yaşında ölen Bertrand Russel, 80 yaşında Nobel Edebiyat Ödülü'nü alırken yaptığı konuşmada insan yaşamını şöyle tanımladı: "İnsan yaşamı bir nehre benzer. Başlangıçta küçük, kendi yatağını güç bela dolduran, eski kayaların ve çağlayanların arasından heyecanla geçen bir nehir gibidir. Yavaş yavaş nehir daha geniş bir hal alır, kıyıları birbirinden uzaklaşır, sular çok daha sakin akmaya başlar ve sonunda, gözle görülebilir bir kopma olmaksızın denize karışır ve kendi benliklerini kaybederler."

YAŞLA GELEN DEĞİŞİKLİKLER

Günümüzde "yaşlanma" bir bilim dalının konusu haline geldi. Yaşlanmanın mekanizmalarını ve meydana getirdiği değişiklikleri inceleyen bilim dalına, "geras" (ileri yaş) ve "logos" (bilim) sözcüklerinden oluşan "gerontoloji" deniliyor. "Geras" ve "iatros" (hekim) sözcüklerinin birleşiminden oluşan "geriatri" ise yaşlıların hastalıkları, tedavileri ve iyileştirilmeleriyle ilgilenen "yaşlılık hekimliği" anlamına geliyor. Yaşın ilerlemesiyle vücutta birçok değişiklik meydana geliyor. Bu hücresel değişiklikler, sürekli bir araştırmanın konusu. Bu konuda her geçen gün yeni bir bilgi elde ediliyor ve yeni bir kuram ortaya atılıyor. En erken yaşlanma beyinde başlıyor. Merkezi sinir sistemindeki hücrelerin, yani nöronların kaybına ya da işlevlerindeki değişikliklere ve beyin kan akımındaki azalmaya bağlı olarak, beyin metabolizmasında değişiklikler görülüyor. Kırklı yıllardan sonra, her yıl beyin hücrelerimizin %1'inin öldüğü düşünülüyor. Hücreleri birbirine bağlayan geçiş yolları daralıyor ve hücrelerarası mesaj geçiş hızı yavaşlıyor. Bunun sonucunda, tanıma, öğrenme ve bellek işlevleri azalıyor,



tepki zamanı uzuyor. Ancak, yaşla bağdaşmayacak kadar unutkan olana kadar, beyin hücrelerinin yarısının ölmesi gerekiyor. Çünkü beyinde yedek yollar, yedek sistemler var ve bunlar devreye giriyor. Öte yandan beynimizi ne kadar çok kullanırsak o kadar fazla devre oluşuyor. Bu nedenle, beynini çok kullananlarda zihinsel yaşlanma belirtilerine daha geç rastlanıyor. Yaşlanmayla duyu organlarının işlevlerinde, özellikle işitme ve görmede azalma başlıyor. Sıklıkla uyku bozuklukları görülüyor. Yatakta geçirilen sürenin artmasına karşın toplam uyku süresi azalıyor ve uykuya geçiş süresi uzuyor.

Bunların dışında, hormonal sistemde, solunum, sindirim ve kas-iskelet sistemlerinde, kalp, damarlar ve deride, yaşlanmaya bağlı değişiklikler görülüyor. Vücudu mikroplara karşı koruyan bağışıklık sistemi de, garanti süresini dolduran makineler gibi ömrünü dolduruyor ve basit bir grip, ileri yaştaki bir kişiyi rahatlıkla öldürebiliyor. Yaşlılıkla meydana gelen bütün bu değişiklikler zamanla vücudun tüm dengesini bozuyor ve ölümle sonuçlanıyor. Yaşlanma, biyolojik, psikolojik ve sosyal boyutların etkileşim içinde olduğu karmaşık bir olay. Yaşla birlikte hücrelerde meydana gelen değişiklikler, yalnızca bedeni etkilemekle kalmıyor, psikolojik ve sosyal olarak da kişiyi etkiliyor. Yaşlanan kişi üretkenliğinin azaldığını düşünüp kendisini toplum dışına itilmiş gibi görebiliyor. Yaşın ilerlemesiyle bellekte ağır kayıplar olmasa bile, en azından sözcükleri 'çağırma' zorluk yaşanabiliyor. Yaşlanmayla kişilik yapısında da değişiklikler görülüyor. Yeni koşullara uyma, yeni düşünce ve planları kabullenmede güçlükler ortaya çıkıyor. Yaşlı insanda, öğrenme kapasitesinin azalmasına bağlı "neofobi" yani değişiklik ve yeniliklerden korkma durumu başlıyor, yeni durumlar konusunda karar vermede yetersizlikler yaşanıyor. Bu nedenle yaşlılar, her zamanki yaşantılarını değiştirmemeye özen gösteriyorlar. Eskiye özlem, kişisel eşyalarına aşırı bağımlılık başlıyor. Bazan önceki kişilik özellikleri abartılı biçimde sergilenirken, bazen de eski kişilik özellikleri tümüyle değişebiliyor. Yaşlanmayla kişinin toplumsal yaşamında, rollerinde de önemli değişiklikler oluyor. Yaşlı, emekliliği toplum içindeki yerinin ve saygınlığının kaybı olarak görebiliyor. Eşlerin ve diğer yakınların kaybı, çocukların evden ayrılışı, yaşlıda stres yaratan diğer unsurlar. Ünlü filozof Eflatun'un, yaşlılıktaki değişiklikler üzerine yaptığı "tek başıma gelmediği için yaşlılıktan korkun" yorumu da, bir bakıma doğru gibi görünüyor.

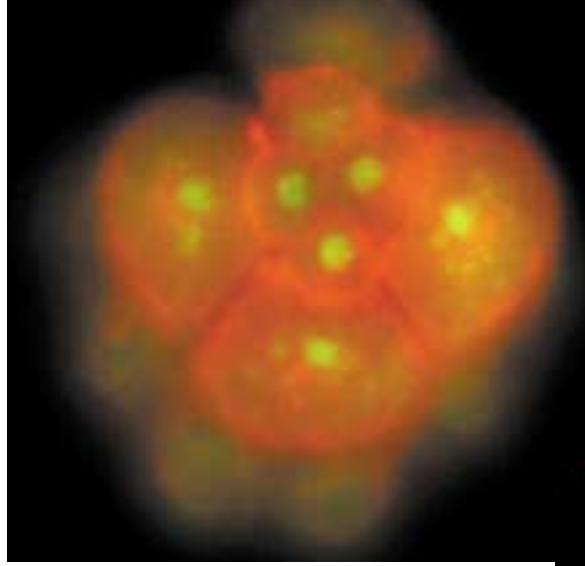


HÜCRE DENETİM MEKANİZMALARI

Hücrelerin yaşam döngüsü de insaninkine benziyor: doğmak, büyümek, üremek ve ölmek. İnsan hücre döngüsü kabaca 4 faza ayrılıyor. Üretken ve aktif bir hücre G_1 -S- G_2 ve M fazlarından geçiyor. "S" fazında hücrelerde hızlı bir DNA üretimi gerçekleşiyor. Hücreler, bu fazda DNA'larının aynısını sentezleyerek onu iki katına çıkarıyor, böylece sonraki kuşaklara geçecek şifreyi kopyalamış oluyorlar. "M" fazındaysa hücre çekirdeği ve kromozomlar bölünerek, S fazında sentezlenen genetik şifrenin birer kopyası yeni oluşan hücelere geçiyor.

Böylece bir hücreden, aynı genetik yapıda iki hücre oluşuyor. " G_1 " ve " G_2 " ise bekleme fazları. Yani hücrenin DNA (S fazı) ve kromozom bölünmesi (M fazı) için kendisini hazırladığı süre. Bu fazlarda, hücre içinde hızlı bir protein sentezi görülüyor ve hücre metabolizması artıyor. M fazını tamamlayan hücreler tekrar G_1 fazına geçebildiği gibi, bazen de hiçbir bölünmeye uğramaksızın durağan halde kalabiliyorlar. Normal görevlerini yerine getirebilen, ancak bölünmeye uğramayan bu hücrelerin içinde buldukları faza " G_0 " deniliyor. Bu hücreler çok uzun süre bu konumda kalabiliyor, ancak bazı koşullar sağlandığında diğer fazlara geçebiliyorlar.

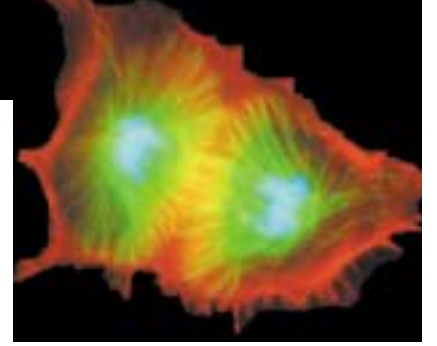
Hücre çoğalmasındaki fazlar çok sayıda hücre içi molekülün denetiminde. Denetim mekanizmalarındaki en ufak değişiklik, hücre ömrünü etkiliyor. Protein yapısındaki bu moleküllerin fazla ya da az çalışması hücre ömrünü kısaltabiliyor; ya da tam tersine, kontrolsüz ve sınırsız çoğalmaya neden olabiliyor. Hücre çoğalmasını denetleyen proteinlerin başlıcaları "siklin" denilen moleküller. Siklin bağımlı "kinaz"lar ya da "siklin baskılayıcı" proteinler de hücre denetiminde çok önemli. Retinoblastoma geni ve p53 molekülü de diğer önemli denetim mekanizmalarında önemli rol oynuyorlar. Bu moleküller,



hücrelerin ne zaman çoğalması ya da ne zaman durması gerektiğini söylüyor. Örneğin p53 proteini, hücre bölünmesini sınırlıyor. Genetik yapısı bozulmuş ya da hasarlı hücrelerde p53 artıyor ve bu da hücrelerin bölünmesini baskılayarak hasarlı hücrelerin çoğalmasını engelliyor. Yani p53, bir bakıma hücrenin fren sistemi. Bu molekül yeterince çalışmadığı zaman hücre denetimi kayboluyor ve hücreler sınırsız biçimde çoğalıyor, yani kanserleşiyorlar.

Hücrelerin bölünmesini ya da duraklamasını sağlayan siklin, p53 gibi proteinlerin çalışması, yani hücre denetim mekanizmalarının etkinleşmesi ya da duraklanması, çeşitli iç ve dış etkenlere bağlı. Hücre dışından gelen sinyaller, G_1 fazı gibi hücre bölünmesinin erken dönemlerinde etkili oluyor. Bu aşamadan sonra denetim, tümüyle hücre içinden denetleniyor. Hücre bölünmesinin erken dönemlerinde bazı büyüme hormonları ya da diğer moleküller, hücre duvarındaki özel almaçlara yapışarak hücre bölünme sürecini başlatabiliyor. Protein yapısındaki bu moleküller hücre duvarına yapıştıktan sonra "tirozin kinaz" denilen protein, diğer proteinleri aktif hale geçirerek hücre içinde bir dizi reaksiyon başlatıyor. Bu reaksiyonlar, bir şelalenin akışı gibi hücre duvarından başlayıp çekirdeğe ulaşıyor. Oluşan bu sinyallerin sonucunda siklin,

siklin bağımlı kinaz gibi moleküller etkinleşerek hücre bölünmesi başlıyor. Hücre bölünmesini tetikleyen sinyaller olduğu gibi, hücre bölünmesini engelleyen sinyaller de var. Örneğin hücre DNA'sında meydana gelen hasarlar ya da hücrelerde biriken zararlı maddeler, hücre denetim mekanizmalarını tam tersi yönde harekete geçirerek hücre çoğalmasını durduruyorlar. Bu durumlarda retinoblastoma geni ya da p53 gibi baskılayıcı proteinler



etkinleşerek hasarlı hücrelerin çoğalmasını engelliyorlar. Hasarlı hücreler yalnızca çoğalmayı bırakıp duraklamakla kalmıyor, kendilerini de öldürüyorlar. Apoptosis denilen bu olay, vücudun kansere karşı geliştirdiği en önemli mekanizmalardan biri. Hücre denetim mekanizmasında hata barındıran hücreler, kontrolsüz çoğalarak kanserleşiyorlar.

Sağlıklı bir yaşam için, hücrelerin, ne zaman çoğalıp ne zaman ölmeleri gerektiğini bilmeleri çok önemli. Hücrelerdeki yaşam-ölüm dengesi çok hassas. Milyonlarca molekülün görev aldığı bu sistem, genlerimizdeki DNA'nın denetiminde. Henüz, hücre denetim mekanizmalarının tüm ayrıntıları bilinmiyor. Hücre yaşam süresini belirleyen birçok reaksiyon olmasına rağmen, belki de tümü, daha keşfedilmemiş tek bir mekanizmanın parçaları. Bilim henüz bu parçaları birleştirebilmiş değil. Fakat her geçen gün bilmecenin yeni bir halkası çözülüyor. Bütün bu parçalar birleştirildiğinde belki de hücre üzerinde mutlak hakimiyet kuracağız.

YAŞLANMANI



Altında yatan sırlar tam olarak anlaşılamamış olsa da, yaşlanma, sürekli bir araştırma konusu. Vücuttaki hücreler belirli bir süre bölündükten sonra duraklama dönemine giriyor ve daha sonra kendilerini yok ediyorlar. 1961 yılında Leonard Hayflick ve Paul Moorhead adlı araştırmacılar, hücre kültürlerindeki hücrelerin, belirli sayıda bölündük-

ten sonra duraklamaya girdiklerini ilk kez gösterdiler. Bağ dokusu hücreleri üzerinde yapılan bu keşiften sonra, tüm vücut hücrelerinin aynı özelliğe sahip olduğu gösterildi. Bilim adamları, hücre genleri üzerinde yapılan değişiklikler sonrasında hücre kültürlerinde ölümsüz olan hücreler elde edilebilse de, henüz ölümsüz bir deney hayvanı üretme-

yi başaramadılar. İnsan vücudundaki kalp, beyin hücreleri gibi bazı hücreler olgunlaştıklarında bölünme kapasitelerini kaybediyor ve uzun süre hiçbir değişim göstermeden canlı kalabiliyorlar. Yaş ilerledikçe bu hücreler yavaş yavaş ömürlerini tamamlayarak ölmeye başlıyorlar. Yerine yenileri gelmediği için, bir süre sonra kalp yetmezliği, Alzhe-

Hücre İntiharı

Bütün hücreler yaşıyor ve ölüyorlar. Hücre ölümü iki şekilde gerçekleşiyor. Bunlardan biri, hasar görme sonucu ölüm. Dışarıdan gelen bir etken hücrelere hasar verip onları öldürebiliyor; örneğin çok yüksek ya da çok düşük ısı, zehirli kimyasal maddeler, mikroplar ya da mekanik yaralanmalar. Bu tür hücre ölümünde hücre içi denetim mekanizmalarının etkisi yok. Yani hücre kendi isteğiyle ölmüyor. Diğer bir hücre ölüm şekliyse "apoptosis" denilen programlı hücre ölümü. Apoptosis, hücrenin kendisini öldürmesi, yani intihar etmesi. Bu intihar genellikle iki nedene bağlı. Bunlardan ilki, yeni oluşan ve daha gerekli hücrelere yer açabilmek. Örneğin, yeni oluşan fetusta parmaklar arasındaki hücreler zamanla kendilerini yok ederek normal el şekli oluşuyor. Apoptosis diğer bir örneğe, gebelik için hazırlanan rahimin iç yüzeyinin, döllenme olmadığında kendisini yok etmesi. Bu da kadınlarda her ay görülen adet kanamasına yol açıyor. Bu tür programlı hü-

cre ölümü, fizyolojik, yani normal bünyesel değişiklik olarak kabul ediliyor.

Diğer bir hücre intihar nedeniyse, hücrenin, içindeki bozulmalara bağlı olarak işe yaramaz hale gelmesi. Normal yaşamını devam ettiremeyecek kadar hasar gören hücre, bu hasarla çoğalmaktansa intihara karar veriyor. Örneğin, zararlı bir virüsle enfekte olmuş bir hücre bundan kurtulamadığında kendisini öldürüyor. Vücuda yabancı molekül girdiğinde harekete geçen öldürücü T hücreleri, bu molekül yok edildikten, yani görevleri bittikten

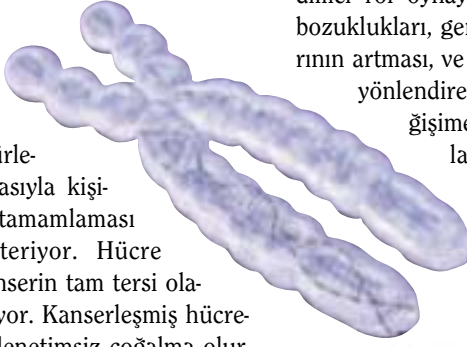
sonra kendilerini yok ediyor. Böylece etkin hale geçen öldürücü T hücrelerinin, vücudun sağlıklı diğer hücrelerine saldırması engelleniyor. Hücre intiharını tetikleyen önemli bir diğer nedense, hücre DNA'sında oluşan hasarlar. Hücreler çoğalırken milyonlarca molekülden oluşan DNA, kendisini hızla kopyalıyor. DNA'nın kopyalanması sırasında milyonda bir ya da daha az oranda hata meydana gelebiliyor. Bu tür hatalar, genetik yapısı değişmiş hücrelerin oluşumuna yol açabileceği için, bu hücreler derhal yok ediliyor. Görev yapamaz ya da kanserleşmiş hücrelerin yok edilmesi, yaşamın sürekliliği için çok önemli. Her gün yüzlerce hatalı hücre oluşuyor ve bunlar hemen öldürülüyor. Apoptosis, bu hücrelerin yok edilmesindeki en önemli kilit mekanizma.

Hücrenin kendisini ne zaman öldüreceğini anlaması da, oldukça karmaşık bir mekanizmaya bağlı. Programlanmış ölümü, hücre içi ya da dışarıdan gelen sinyaller başlatıyor. Hücre içindeki enerji üretim merkezi olan mitokondriler, aynı zamanda hücre ölümünü de denetliyorlar. Hücrede oluşan hasar, mitokondrilerin dış zarındaki proteinler tarafından algılanıyor ve bunlardan sonra çeşitli pro-

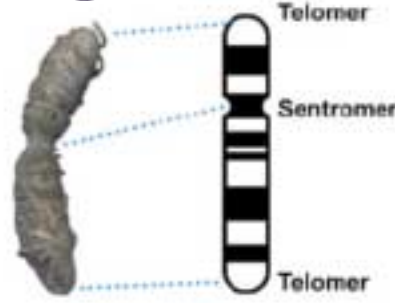


N BİYYOLOJİSİ

imer gibi hastalıklar görü- lüyor. Yani, yaşamsal or- ganlardaki hücrelerin ömürle- rini tamamlamasıyla kişi- nin ömrünü tamamlaması paralellik gösteriyor. Hücre yaşlanması, kanserin tam tersi ola- rak kabul ediliyor. Kanserleşmiş hücre- de sınırsız ve denetsiz çoğalma olur- ken bazı hücrel reaksiyonlarda artış görülüyor. Yaşlanmış hücredeyse tam tersine, bölünme de dahil olmak üzere birçok işlev duraklama dönemine giri- yor. Yaşlanmanın nedenleri ve bunu başlatan sinyaller tam olarak bilinmi- yor. Hücre DNA'sının kimyasal reaksi- yonlar sırasında gördüğü hasar ve yı- ranma; hücre zarında, enzimlerde ve önemli yapısal proteinlerde oluş- an bozulmalar, hücre yaşlanmasının nedenle- ri arasında gösteriliyor. Zamanla hücre içinde biriken atık ve zehirli maddeler- in verdiği zararlar da hücre ömrünü kısaltıyor. Hücrelerdeki tamir ve geri- dönüşüm mekanizmaları yavaşladıkça, hasarlı ve bozuk hücre oranı artıyor. Vücuttaki kimyasal reaksiyonlarda yar-



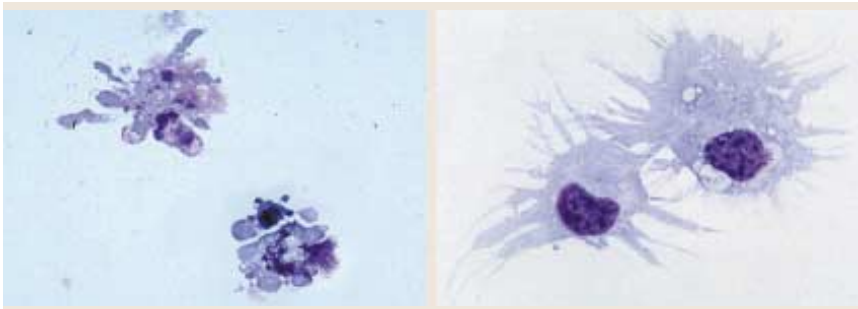
dımcı rol oynayan enzimlerin işlevsel bozuklukları, genlerin şifreleme hatalarının artması, ve kimyasal reaksiyonları yönlendiren sinyal yollarının de- ğişime uğraması, hücre yaş- lanmasının temelini oluşturuyor. Hücre- lerdeki program- lanmış ölüme karşı aynı oranda



yeni hücre oluşmaması, organizmayı ölüme götürüyor.

Kromozomlar ve Genler. Genler, proteinleri kodlayan belirli uzunluktaki DNA parçaları. Proteinlerin, biyokimyasal reaksiyonlarda hızlandırıcı rol oynamak ya da yapıtaş olarak görev yapmak gibi sayısız işlevi var. Genetik şifre-

deki en ufak değişiklik protein sentezi- ni etkiliyor. Hücrenin işçileri olan proteinlerin yapısı bozulduğunda, görevle- rini gerektiği gibi yerine getiremeyen hücrenin genel yapısında da değişiklikler oluyor. Hücre DNA'sı sürekli de- ğişime uğramakla birlikte, normal genç bir hücre DNA'daki bozulmaları tamir ede- biliyor. Zamanla hücrelerin kendilerini tamir etme becerileri azalıyor ve DNA yapısında meydana gelen değişiklikleri onarmada güçlük başlıyor. DNA'yı koruyucu mekanizmaların da 'yaşlanma- sı', DNA'yı daha hassas ve kırılğan hale getiriyor. Bu da hücrelerin ömrünü kı- saltıyor ya da tam tersine onlara sınırsız ve kontrolsüz bölünme gücü kazan- dırıyor; yani kanserleştiriyor. Yaşın iler- lemesiyle DNA yapısında meydana ge- len bozulmalar, belirli kanser türlerinin ileri yaşlarda görülmesinin altında ya- tan nedenlerden. Bazı hastalıklarda, DNA yapısındaki bozulmalar hücre yaş- lanmasına neden olarak ömrü kısaltı- yor. DNA zincirinin açılarak hasarlı böl- gelerin tamirini sağlayan "DNA heli- kaz" enzimindeki yapı bozukluğu, er- ken yaşlanma hastalığı olarak bilinen Werner sendromuna yol açıyor. Bu has- talardan elde edilen hücrelerin telomer-



Başıklık sisteminde bulunan normal dendritik hücreler, melanoma (cilt kanseri) hücreleriyle aynı kültürde 48 saat kaldıklarında, intihar ediyorlar. Apoptosis hücre küçülmesi, hücre içi sıvının yoğunlaşması, zarın dağılması, genetik maddenin yoğunlaşması ve çekirdeğin parçalanması biçiminde ortaya çıkıyor.

teinler salgılanmaya başlıyor. Bu proteinler, mito- kondrinin zarından dışarı çıkarak hücre içine yayı- lıyorlar. Hücre içinde biriken ve parçalayıcı özelli- ğe sahip proteinler, hücrenin diğer yapıtaşlarını ve DNA'sını yok etmeye başlıyor. Bu proteinlerin çok miktarda birikmesiyle, hücre yavaş yavaş sindirile- rek sonunda parçalanıyor. Apoptosisi başlatan tek şey, hücre içinden gelen sinyaller değil. Hücrenin yüzeyinde bulunan bazı almaçların tetiklenmesiyle

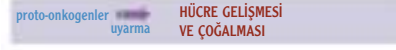
de programlı hücre ölümü başlatılabilir. "Fas" ve "TNF" gibi almaçlar uyarılınca, "kaspas" deni- len moleküller etkinleşerek hücrenin yok edilmesi sağlanıyor. Hücre dışından gelen sinyaller, bazen de mitokondrilerde apoptosisi başlatan bir prote- inin sentezine yol açıyor. AIF (Apoptosis-Inducing Factor) denilen bu protein, mitokondride sentez- lendikten sonra hücrenin içerisine geçiyor ve apop- tosisini başlatıyor.

Hücre intiharı, yaşamak için çok önemli. Ömrü- nü doldurmuş, görevini tamamlamış ya da hasar görmüş hücrelerin kendilerini yok etmeleri, diğer hücrelerin sağlıklı yaşayabilmesi için çok önemli. Apoptosis, kanseri önleyen en önemli mekanizma. Vücutumuza giren virüslerin hücrelerimize yerleş-erek, kanser de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklara yol açmalarını, büyük ölçüde apoptosisi engelliyor. Bunca yararının yanı sıra, apoptosisi insan ömrünü sınırlayan bir mekanizma. Hücre denetim mekaniz- maları iki ucu sivri bıçak gibi. Bir yandan işe yara-mayan zararlı hücreleri yok ederken, diğer yandan organizmanın yaşam süresini kısıtlıyor. Apoptosis özelliği yok edilerek hücrelerin yaşam süresi uzatı- labilir, ancak bu durumda hücrelerin kanserleşmesi engellenemeyebilir. Halen hücre denetim mekaniz- maları üzerindeki bilgimiz sınırlı. Hasarlı hücreleri yok ederek gerekli hücrelere yer açan denetim me- kanizmalarını değiştirip yaşam süresini uzatırken, hücre denetimini bütünüyle kaybetme olasılığı var. Günümüz teknoloji ve çağdaş bilim, henüz doğal denetim sistemlerinin üzerinde mutlak hakimiyet kurabilmiş değil. Yakın bir gelecekte de bu hakimiyet- in bütünüyle kurulabileceği, kuşku görünüyor.

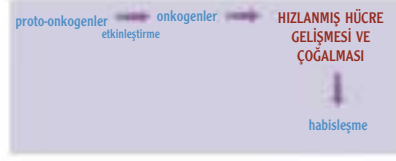
leri de normal hücrelere göre çok daha hızlı kısıyor. Bu hücrelerin strese dayanma gücü de normale göre daha düşük. Bazı deney hayvanlarının yaşam süresinin genlerde değişiklik yapılarak uzatılması, yaşam sırnının büyük ölçüde genlerde saklı olduğunu gösteriyor. Farelerde p66 geni devredışı bırakılarak hücrelerin strese dayanıklılığı artırılıyor. Genetik yapısı değiştirilen bu farelerde, hücrede zararlı atıkların birikimi ve apoptosis yavaşlıyor. Bu hücresel değişiklikler farelerin daha uzun yaşamasına yol açıyor. Deneysel çalışmalarda p16 ya da p53 genleri değiştirilerek bu hücrelerin kanserleşmesi sağlanıp, farelerin yaşam süresi kısaltılabiliyor. Hücrelerdeki ras ve raf gibi kanser genlerinin etkinleşmesi de sınırsız ve kontrolsüz hücre çoğalmasına yol açıyor. Yapılan yeni çalışmalarda, bilim adamları genetik değişikliklerle bazı solucan türlerinin yaşam süresini önemli ölçüde uzattılar. Bu organizmalarda "clk" genlerinin hücresel reaksiyonlarda çok önemli olduğunu bulan araştırmacılar, bu genlerde ufak değişiklikler yaparak, 9 gün olan normal yaşam süresini 2 ayın üzerine çıkarmayı başardılar. Bütün bu veriler de gösteriyor ki, hücre çoğalmasını ya da duraklamasını denetleyen mekanizmaların ve dolayısıyla yaşamın süresini belirleyen faktörlerin başında genler geliyor. Tabii tek başına genler de hücre denetimi için yeterli değil. Hücre içi reaksiyonları yöneten proteinler, reaksiyonları başlatan ve bitiren

NORMAL HÜCRE BÖLÜNMESİ

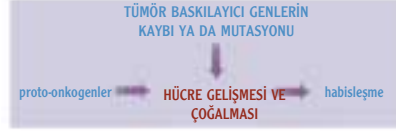
► Tümör baskılayıcı genler tarafından yönetiliyor



ONKOGEN ETKİNLİĞİ SONUCU KANSER OLUŞUMU



MUTASYON (DEĞİŞİM) GEÇİRMİŞ TÜMÖR BASKILAYICI GEN ETKİNLİĞİYLE OLUŞAN KANSER



sinyaller, hücrede biriken atık moleküller ve telomerler, hücrelerin yaşam süresini belirleyen diğer önemli unsurlar.

Serbest oksijen radikalleri. Hücre yaşlanmasının temelinde yatan önemli etkenlerden birinin, serbest oksijen radikalleri olduğu düşünülüyor. Hücrelerdeki bazı kimyasal reaksiyonlar sırasında, hücre için zehirli olan ve ölümüne yol açabilecek zararlı atıklar oluşuyor. "Serbest oksijen radikalleri" denilen moleküller, hücredeki önemli moleküllere bağlanarak onları görev yapamaz hale getiriyor. Bazı yağların ve proteinlerin yapısını ya da elektrik yükünü değiştiren bu moleküller, sinyal yollarını kapatarak hücre içi reaksiyonları etkisiz hale getiriyor. Hücrenin tüm kimyasal yapısını bozan bu zehirli moleküller, sonuçta hücrenin ölümüne yol açıyor.

yor. Süperoksit, hidrojen peroksit ve perhidroksil gibi moleküller esas olarak, hücrenin enerji kaynağı olan mitokondrielerde açığa çıkıyor. Normal, sağlıklı hücrelerde bu atık maddelerin verilebileceği hasarı onaran bazı enzimler var. Hücre içinde "peroksim" denilen keseciklerde bulunan süperoksit dismutaz, D-aminoasit oksidaz ve katalaz gibi enzimler, oluşan atık ürünlerin etkisini yok edip oluşan hasarı tamir ediyorlar. Bu enzimin etkinliğinin azaldığı yaşlı hücrelerde, gerekli koruma ve tamir görevlerini yerine getiremiyorlar. C ve E vitaminleri, N-asetil-sistein ve alfa-lipoik asit, hücre koruyucuları. Bu moleküllerin bazı gıdalarla doğal yoldan, ya da özel preparatlar yoluyla alınmasının, hücre yaşlanmasını geciktirdiği varsayılmakta.

Mitokondrial bozulma. Hücre yaşlanmasının sınırlarını taşıyan mitokondrieler, hücrelerin enerji üretim merkezleri. Dış ve iç olmak üzere iki zardan oluşan mitokondrielerin görevi, şeker molekülünden ATP elde etmek. ATP ise tüm vücut işlevlerinde kullanılan enerji kaynağı. Bir hücrede birkaç yüz mitokondri bulunuyor. Mitokondrielerde üretilen, yalnızca enerji değil. Enerji üretimi sırasında serbest oksijen radikalleri de burada oluşuyor. Ayrıca, hücre ölümünün mitokondrielerde başladığı düşünülüyor. Hücrelerdeki bozulmayı, yani hastalanmayı ilk 'sezinleyen' birim olan mitokondri, hücrenin kendi kendini yok etmesini sağlayacak olan programlı hücre ölümünü, yani "apoptosis"i başlatıyor. Mitokondrial DNA'da (mtDNA) bozulma meydana geldiğinde, mitokondrieler enerji üretimini durdurarak serbest oksijen radikallerinin açığa çıkmasını sağlıyorlar. Bozulmaya uğramış mtDNA, yaşlılıkla ilgili sağrıık, görme bozukluğu gibi belirtileri ya da Alzheimer gibi hastalıkları başlatabiliyor. Tam tersine, uzun yaşayan hayvanlardaysa mtDNA molekülünün, mitokondrielerde daha az biriktiği tespit edilmiş durumda.

Lizozomlar. Lizozomlar, hücrelerdeki hasarlı proteinlerin, yağların ve mitokondrielerin depolandığı kesecikler. Kullanılmayan hasarlı moleküller, lizozomların içerisinde bulunan enzimlerce eritilip yok ediliyor. Bir bakıma lizozomlar, hücrelerin atık yok etme depoları. Bunlar yalnızca gereksiz ve zararlı molekülleri yok etmekle kalmayıp, hücre

Erken Yaşlanma Hastalığı

Her geçen gün yaşlanmanın biyolojisi daha iyi anlaşılıyor ve yaşlanma genleri bulunuyor. Yaşlanmaya karşı geliştirilen tedaviler için bu bilgiler çok önemli. Eğer yaşlanmanın sırrı genlerimizde saklıysa, bunlar üzerindeki değişikliklerle hayatı uzatmak mümkün olacak. Genetik şifredeki bozukluğun yaşam süresiyle ilişkisini en dramatik şekilde ortaya koyan durum "Werner sendromu". Erken yaşlanmaya yol açan bu hastalıkta çok erken yaşlarda kalp hastalıkları, katarakt, saç dökülmesi, kemik erimesi gibi yaşa bağlı değişiklikler görülüyor. Werner sendromu olan kişilerin hücreleri, kültürlerde de yaşlarına göre daha az yaşıyor. Bu kişiler erken yaşta ölüyor. Yapılan çalışmalar, Werner sendromu'na bir gendeki bozukluğun yol açtığını gösterdi. "DNA helikaz" enzimini kodlayan gendeki bozukluk, bu proteinin eksikliğine yol açıyor. DNA helikaz enziminin DNA tamirinde ve bölünmesinde önemli işlevleri var. Bu enzimde eksiklik olduğunda, kromozom yapısında bozulmalar oluyor. Bilimadamları DNA helikaz genini kodla-

mayı başardılar. Yaşlanmayla direkt bağlantısı gösterilmesi açısından bu gen önem taşıyor. Bir tek gendeki değişikliğin neredeyse tüm yaşlılık belirtilerini ve hastalıklarını meydana getirmesi, oldukça heyecan verici bir gelişme olarak kabul ediliyor. Yaşlanmaya yol açan bu genin yapısının belirlenmesi, yaşlanmaya karşı savaşta önemli rol oynayacak gibi. Bilimadamları, şimdi de uzun yaşayan kişilerde bu gendeki değişikliği araştırıyorlar. Belki de uzun yaşayan kişilerdeki en önemli farklılık, DNA helikaz geninin yapısındaki değişiklikte saklı. Genetik mühendisliği sayesinde DNA helikaz geninde yapılacak değişikliklerle hücrelerin yaşam süresini ve buna bağlı insan hayatını uzatmak mümkün olabilir. Gelişen teknoloji ve gen mühendisliğindeki ilerlemeler bu ve buna benzer genetik müdahaleleri her geçen gün daha kolay hale getiriyor. Kanser veya kronik hastalıkların tedavisinde uygulanmaya başlayan genetik tedavi yöntemleri yakın bir gelecekte insan ömrünü uzatmakta da kullanılacak.

içerisine alınan bakterilerin de sindirilmesini sağlıyorlar. Böylece, vücut savunmasında önemli rol oynuyorlar. Lizozomların diğer bir görevi de, hücre duvarındaki hasarlı bölgelerin tamirini yapmak. Ancak lizozomların en önemli görevi, hücre düzenini bozan her şeyi yemek. Hücrelerin yaşlanmasıyla birlikte lizozomlar taşıyabileceklerinin ötesinde maddeyle doluyor ve görevlerini yeterince yapamıyorlar. İçinde bulunan zararlı maddelerin artması, lizozomun dengesini bozuyor. Lizozomların, içerisinde buldukları hücreyi yemelerini engelleyen faktör, kılıfları. Görevini yapamayan hasarlı lizozomun kılıfı yırtılınca, içerisindeki enzimler ve zararlı moleküller hücre içine yayılıyor ve hücreyi parçalayıp öldürüyor.

Glikasyon ve çapraz bağlar. Şeker molekülleri, hücrelerdeki proteinlere ve DNA'ya glikasyon denilen yolla bağlanabiliyor. Şekerlerin bağlanması sırasında, zamanla proteinlerde çapraz bağlar oluşuyor. Bunlar, proteinin esnekliğini ve işlevini azaltıyor. Hücrelerde biriken serbest oksijen radikalleriyse bu bağların oluşumunu hızlandırıyor. Çapraz bağ oluşumu, en önce kolajen ve elastin adlı proteinlerde oluyor. Meydana gelen bu değişiklik, vücutta istenmeyen bir dizi reaksiyona yol açabiliyor. Glikasyon ve çapraz bağ oluşumu, damar sertliği, kalp ve böbrek hastalıkları, eklem sertlikleri, cilt değişiklikleri, katarakt, yara iyileşmesinin gecikmesi ve Alzheimer hastalığı gibi yaşa bağlı bozuklukların oluşumuna yol açıyor.

Hüresel yaşlanma ve telomerler. Telomerler, kromozomların her iki ucunda adeta şapka gibi duran DNA-protein bileşimi moleküller. Hücreler bölünürken kromozomlar da sayılarını ikiye katlıyorlar. Böylece, bir hücreden aynı kromozom yapısına sahip iki hücre meydana geliyor. Her hücre bölünmesinin ardından, telomerlerde az miktarda kısalma meydana geliyor. Hücrelerin belirli bir sayıda bölünmesini açıklayan mekanizmalardan biri telomer kısalması. Kromozomların ucundaki telomerler kıaldıkça, hücrelerin bölünme kapasitesi azalıyor. Bir süre sonra da hücre çoğalması tamamen duruyor. Yani hücreler duraklamaya giriyor. Kültür ortamı içinde hücrelerde, genellikle 40-60 bölünme sonrası, kromozomlar telomerlerini kaybediyor. Bazı hücrelerde kısalan telomerleri onaran "telomeraz"

adı verilen bir enzim var. Telomeraz enzimi, zamanla kısalan telomerleri onarak yok olmalarını engelliyor. Böylece hücreler daha uzun süre çoğalıyor. Erişkin hücrelerin çoğunda, telomeraz enzimi işlev görmez durumda. Bu nedenle, erişkin hücreler her bölünmede telomerlerinin bir kısmını kaybediyor. Telomerleri iyice kısalan hücreler artık çoğalamıyor ve normal faaliyetleri de bozulmaya başlıyor; yani yaşlanıyor ve artık ölüme hazırlanıyor. Erişkin koyun hücre DNA'sı kullanılarak kopyalanan Dolly'nin hücrelerindeki telomerler, yaşlılarına göre daha kısaydı. Geçenlerde ölen Dolly'nin yaşlılarına oranla daha kısa yaşaması, belki de telomer kısalığına bağlı olabilir. Erken yaşlanma hastalığı olarak bilinen "progeria"ya yakalanan hastaların hücrelerindeki telomerler, normale göre daha kısa ve her bölünmede daha çabuk kısalıyor. Bu hastalığa yakalananların çok kısa ömürlü olmasının nedenlerinden birinin bu olduğu kabul ediliyor. Ancak, telomer teorisi yaşlanmayı tek başına açıklayamıyor. Örneğin, telomerleri insan hücrelerinden daha uzun olan fareler, ortalama 2 yıl yaşıyorlar. Bütün bu bulgular gösteriyor ki, hücre yaşlanması oldukça karmaşık bir olay ve tek bir nedene bağlanamıyor.

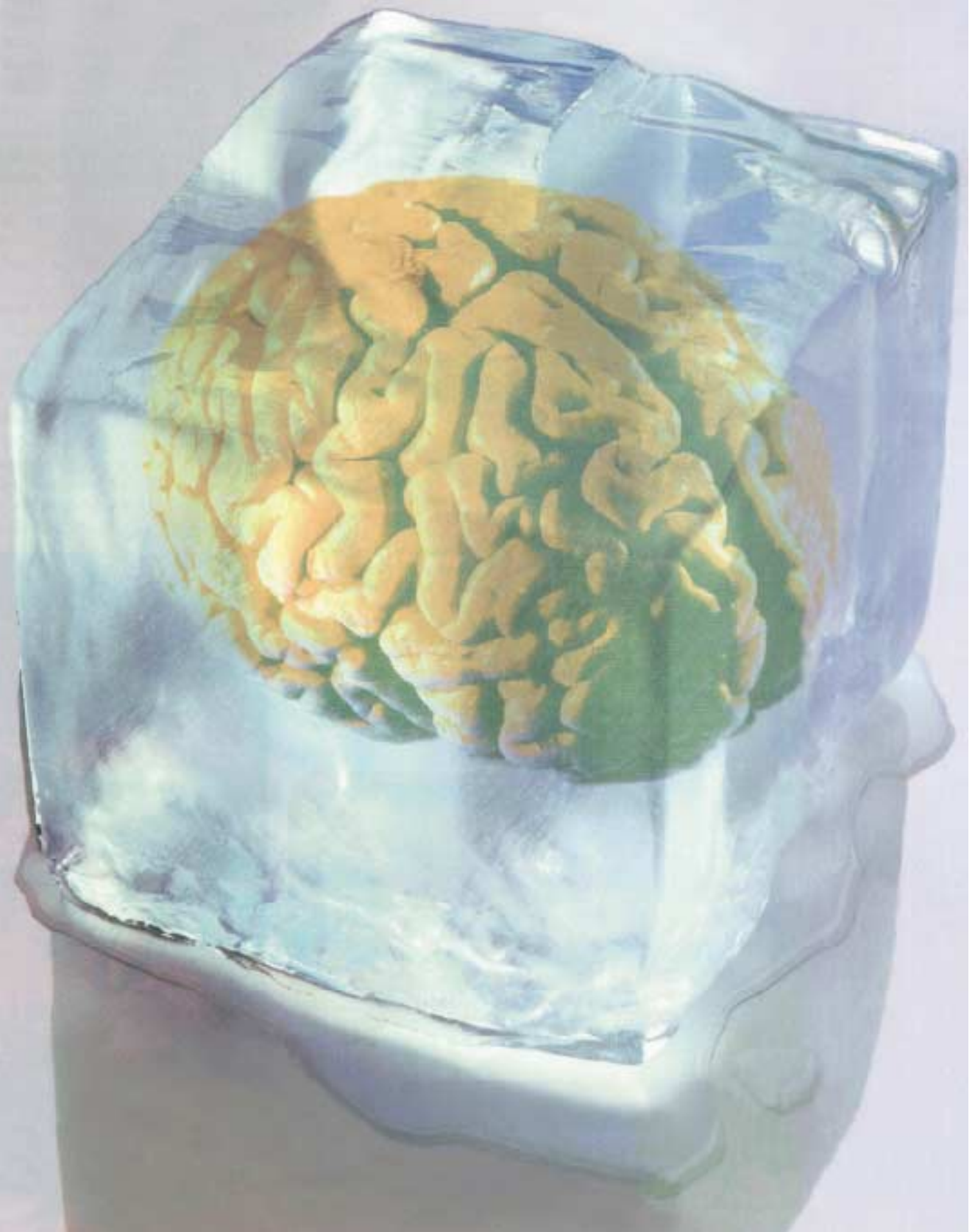
Hücre sinyalleri. Hücrelerde kimyasal reaksiyonları başlatan, kontrol eden veya sonlandıran bir dizi sinyal mekanizması var. Bu mekanizmalardaki bozulmalar, hücrelerin işlevini etkiliyor.

Örneğin, vücuda yabancı bir hücre girildiğinde, interlökin-2 adlı molekül salgılanıyor. Bu molekül beyaz kan hücrelerindeki özel algılayıcılara bağlandığında, bir dizi reaksiyona yol açarak yabancı hücreye karşı savaş başlatıyor. Yapılan çalışmalarda bazı sinyal yollarının hücre yaşam süresini etkilediği gösterildi. Bazı basit organizmalarda insülin algılayıcılarının uyarılmasıyla yaşam sürelerinin değiştirilebileceği ortaya çıktı. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, düşük kalorili diyetler verilerek insülin algılayıcılarının daha az uyarılmasının, glikasyonu, çapraz bağ oluşumunu ve serbest oksijen radikallerinin oluşumunu azaltarak hücre yaşam süresini artırdığı belirlendi. Daha sonraki çalışmalar insülin algılayıcılarının uyarılmasıyla oluşan sinyallerin insan yaşam süresini de etkileyebileceğini gösterdi. Bu teoriler henüz ispatlanmadı; ancak üzerinde yoğun çalışmalar yapılıyor.

Kök hücreler. Bölünerek çeşitli hücre türlerine dönüşebilen kök hücrelerin bu yeteneği zamanla azalabiliyor. Kök hücrelerden yeni hücrelerin oluşmasındaki duraklama, telomerlerindeki kıalmaya ve DNA'larındaki ya da hücre içi sinyal yollarındaki bozulmaya bağlanıyor. Kök hücrelerde meydana gelen değişiklikler her ne kadar yaşlanmayı açıklayan bir teori olarak kabul edilmesede, yakın bir gelecekte kök hücre tedavisiyle organ yaşlanmasının önüne geçmek mümkün olabilecektir.



ÖLÜMSÜZLÜK İ



ÇİN MÜCADELE



Alcor Yaşam Uzatma Vakfı'nın Arizona'daki tesislerinde Dr. Jerry Lemler, içi sıvı nitrojen dolu tankları kontrol ediyor. Tanklarda 49 ölünün baş ve vücutları korunuyor.

Dondurma ve Saklama

İnsanoğlunun ölümsüzlük için verdiği mücadele, varoluşuyla başlıyor. Rivayete göre bundan çok çok önce Lokman Hekim, ölümsüzlüğün sırrını bulur. Ölümsüzlük iksirinin formülünü kağıda yazar. Kaşif köprüden geçerken, sert bir rüzgar aniden iksirin formülünü alıp götürür. İşte, rüzgar bu iksirinin formülünü götürdüğünden beri insanoğlu ölümsüzlüğün peşinde. Eski mısırlılar zamanında firavunlar, kendilerini ölümsüzlüğe taşımak için mumyalatıp piramidlerin içine yerleştirmişlerdi. Böylece vücutları korunacak ve tekrar hayata döndüklerinde eskisi gibi sağlıklı bir yaşam sürecektir. Hatta, sonraki yaşamlarında kullanacakları eşyaları da yanında konuluyordu. İnsan vücudunu mumyalayarak ölümsüzlüğe taşıma fikrini sadece mısırlılar kullanmadı. Başta Kuzey Amerika olmak üzere, dünyanın bir çok yerinde mumyalanmış insan vücutları bulundu. Bu gösteriyor

ki, insan vücudunu ölümsüzlüğe kavuşturma fikrinin her toplumda çok önemli yeri olmuş. Bu fikir günümüzde de mevcut. Tabii, eskisi gibi vücudu mumyalayarak değil. Gelişen teknolojiyle yeni bir kavram ortaya çıktı: İnsan bedenini dondurmak. Çok düşük ısılarda insan metabolizması yavaşlıyor. Belirli bir ısının altındaysa, neredeyse hiçbir kimyasal reaksiyon gerçekleşmiyor. Alaska'da buzullar arasında bulunan bazı insan cesetlerinin yüzlerce yıl geçmesine rağmen hiçbir bozulmaya uğramadığı görülmüş. Bütün bunlardan yola çıkan insanoğlu, yeni bir arayışa girdi: Acaba insan vücudunu kendi kontrolümüzde hiç bozulmadan yıllarca saklayabilir miyiz? Günümüz teknolojisiyle çeşitli dokuları ya da hücreleri hızlı bir dondurma yöntemiyle yıllarca saklamak mümkün. Genellikle sıvı nitrojen kullanılarak, dokular -190°C'ye kadar soğutulabiliyor. Çok hızlı dondurulan bu hücreler, daha sonra eritildiklerinde, eski

işlevlerini kazanabiliyorlar. Buna en iyi örnek, sperm dondurma. İnsanlar çok çeşitli nedenlerle spermlerini "sperm bankaları"nda dondurabiliyorlar. Doğum kontrol amacıyla vazektomi ameliyatına, yani sperm kanallarını bağlatmaya karar veren bir erkek, daha sonra fikrini değiştirebilir ve tekrar çocuk sahibi olmak isteyebilir. Bu nedenle, vazektomi öncesi spermlerini dondurmaya karar verebilir. Ya da kanser tedavisi görececek bir erkek, verilecek ilaçların kısırlık yapma riskine önlem olarak tedavi öncesinde spermlerini dondurabilir. Sperm dondurma yöntemine en yeni örnekse Körfez Savaşı'na katılan Amerikan askerleri. Bir çok asker savaşa giderken spermlerini dondurdu. Böylece, savaşta sakat kaldıklarında ya da öldüklerinde, eşleri onların spermlerini kullanabilecek. Sperm örneğine benzer şekilde bir çok hücre, dondurularak saklanabiliyor.

Günümüz teknolojisinde, canlı insan vücudunu hiçbir zarar vermeden

dondurmak ve sonra da eriterek eski sağlıklı yapısına kavuşturmak mümkün değil. Ancak, halen gündemde olan ve tartışılan nokta, insanın ölümden sonra ya da ölüme çok yakın olduğu an dondurulması. Kalp durduğu anda, daha vücuttaki hücrelerin tamamı ölmeden dondurma fikri son yıllarda sıkça gündeme gelen ve tartışılan bir konu. Bu düşünceyi savunan kişiler, önümüzdeki yüzyılda halen nedeni ve tedavisi bilinmeyen bir çok hastalığın tedavi edilebileceğini savunuyor. Örneğin, ölümcül bir hastalığa yakalanıp son günlerini yaşayan bir insan, belki de birkaç yüzyıl sonra kolayca tedavi edilebilecek. Bu fikirden yola çıkan bazı araştırmacılar, vücudu dondurarak hiçbir değişikliğe uğratmadan uzun süre korumayı hedefliyorlar. Böylece yıllar sonra, tıp yeterince ilerlediğinde hasta beden çözülecek ve zamanın doktorları hastayı kolayca tedavi edecekler. Dondurma işlemi için mutlaka ölümcül bir hastalığa yakalanmış olmak da gerekmiyor. Normal yaşam süresini dolduran, ancak birkaç yüzyıl sonra tekrar yaşamayı düşünen bir kişi, öldüğü anda dondurulmayı ve hatta hangi yüzyılda tekrar çözüleceğini vasiyet edebiliyor. Sigorta firmalarının organize ettiği bu işleme "cryosuspension", yani dondurarak saklama deniliyor. Her ne kadar günümüz mantığına aykırı olsa da, insan dondurma özellikle Amerika'lı zenginlerin gündeminde. Sırf bu konuyla ilgilenen araştırmacılar var. Bu araştırmacılar, dokuların hangi ısılarda korunabileceğini araştırıyorlar. Gelgelelim, halen insan dondurmayla ilgili bir çok açık nokta var. Canlı bir organizma ne kadar hızlı dondurulsa da, tekrar hayata döndürülemiyor. Yapılan hayvan deneylerinde, hücrelere kalıcı hasar vermeden dondurma ve çözme işlemi başarılamadı. Yani, canlı bir insanı dondurarak saklamak henüz çok uzak görünüyor. Tartışılan bir başka konuya, ölen kişinin ne zaman dondurulacağı. Biliniyor ki, kalp durduktan sonra kan dolaşımı derhal duruyor ve organlar kansız kalıyor. Bu noktadan sonra en hızlı ölen organ beyin. İnsan beyni, en fazla 6 dakika oksijensizliğe dayanabiliyor. Yani 6 dakikadan fazla beyne kan gitmezse beyin ölüyor. Diğer organlar, biraz daha uzun süre kansızlığa dayanabiliyor. Böbrekler, en fazla 30-45 dak-

ka oksijensiz kalabiliyor. Ölen hücrelerde kalıcı hasarlar meydana geldiği için, dondurulsa dahi sonradan bunların hayata geri getirilemeyeceği düşünülüyor. Bu nedenle, kalp durduğu anda ilk birkaç dakika içerisinde vücudun dondurulması gerekiyor. Bu süre içerisinde vücuttaki kanın alınıp yerine genişleme özelliği olmayan ve koruyucu özelliğe sahip bir sıvının verilmesi gerekiyor. Kanı ayrıca dondurarak saklamak gerekiyor. Tabii günümüz şartlarında bütün bunlar oldukça zor görünüyor. Yine de bazı kişiler sigorta firmalarına, kalbi durduğu anda dondurulmak için vasiyet bırakıyor.

Dondurma Yöntemleri

Hücre dondurmada en sık kullanılan yöntem olan sıvı nitrojenin sağladığı -197°C'de dahi, hücrelerde kimyasal reaksiyonlar tamamen durmuyor. Bir süre sonra bu hücrelerde kimyasal reaksiyonların yan ürünü olan ve hücrelere son derece zarar veren serbest oksijen radikalleri oluşuyor. Araştırmacılar, bu ısının da altında hücreleri koruyabilen yöntemler üzerinde çalışıyorlar. Sıvı helyumla çok düşük sıcaklık elde etmek mümkün. Sıvı helyumla dokular, mutlak sıfır olarak kabul edilen -273°C'ye kadar soğutulabiliyor. Bu sıcaklıkta hiçbir kimyasal reaksiyonun olmayacağı düşünülüyor. Sıvı nitrojenle dondurulan vücudun yıllarca hatta yüzyıllarca saklanabileceği düşünülürken, sıvı helyumla bu süre sınırsızlığa ulaşıyor.

Basit metabolizması olan az hücreli hayvanlarda ve böceklerde yapılan çalışmalar, henüz insan dondurmaya hazır olmadığımızı gösterse de oldukça umut verici. Bilimadamları, bazı ilkel canlıların sıvı içeriğini boşalttıktan sonra, bunları dondurup tekrar erittiklerinde, normal yaşamlarına döndüklerini gösterdi. Sıvı içeriği boşaltılmayınca meydana gelen buz kristalleri, hücre hasarına yol açıyor. Japon bilim adamları, böceklerin larvaları üzerinde yaptıkları çalışmalarda umut verici sonuçlar aldılar. "*Cnidocampa flavescens*" denen böceğin larvası, ilk önce -30 sonra da -180 °C'de bekletildi. Daha sonra eritildiklerindeyse, bu larvaların yaşama geri dönüp büyüdükleri gözlemlendi. Ancak, bu larvalar hiçbir zaman erişkin böcek olamadı. Düşük sı-

caklıklarda meydana gelen değişikliklerden hücreyi korumak için değişik yöntemler araştırılıyor. Gliserol kullanımı, koruma yöntemlerinden biri. Gliserol, hücre içerisinde donma sırasında oluşan yüksek konsantrasyondaki maddelerin verdiği hasarı engelliyor. Gliserolle korunan kurbağa spermeleri, -6°C'de rahatlıkla saklanıyor ve eridiklerinde kuyruk hareketini koruyor. Etilen glikolse, bir başka koruma maddesi. Etilen glikol, çok düşük sıcaklıklarda meydana gelen buz kristallerinin oluşumunu engelleyerek, hücre hasarını azaltıyor. İnsan sperm hücreleri ise hiçbir koruma olmaksızın dondurularak yıllarca saklanabiliyor.

Hücreler veya ilkel organizmalar dondurularak yıllarca saklanabilse de memeliler için bu tam olarak geçerli değil. İngiliz araştırmacı Dr.Smith, hamsterleri neredeyse donma derecesine getirdikten sonra tekrar çözme başardı. Vücutları katılaşmış sertleşen ve beyinlerinde %50 oranında kristalleşme gözlenen hamsterler, çözüldükten sonra tekrar eski beyin fonksiyonlarına kavuştu. Bu deney, beyin hücrelerinin donmaya dayanıklı olduğunu göstermesi açısından önemli sayılıyor. Daha sonra ileri teknoloji uygulanarak yapılan deneylerde, dondurulan farelerin %80'inin hayata geri döndürülebildiği gösterildi. Başka bir deneydeyse, Dr. J. R. Kenyon ve arkadaşları bir köpeği donma derecesine kadar soğutup kalbini durdurdular ve daha sonra çözerek yaşama geri döndürdüler. Hayvanlar üzerinde kısa süreyle, çok düşük olmayan sıcaklıklarda dondurma uygulayan bu yöntemlerden alınan sonuçlar, henüz insan dondurmak için yeterli değil.

Düşük Sıcaklığın Verdiği Hasarlar

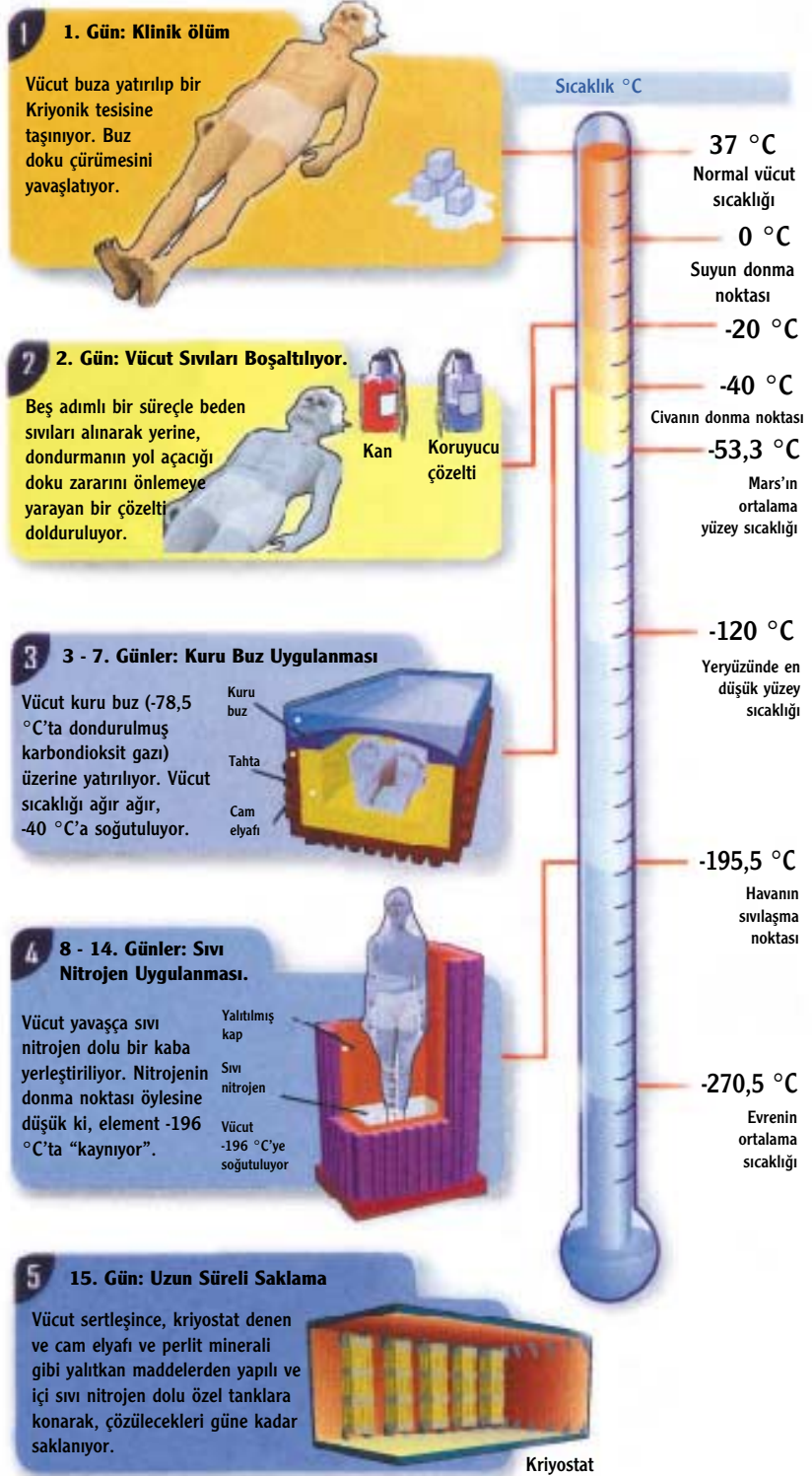
Düşük sıcaklığın insan hücrelerine verdiği kalıcı hasar nedeniyle dondurma ve saklama işlemi başarılı sonuç vermiyor. Düşük sıcaklık, değişik mekanizmalarla hücrelere hasar veriyor. Bunlardan ilki buz kristallerinin oluşumu. Çok düşük sıcaklıklarda hücrelerdeki sıvılar, buz kristallerine dönüşüyor. Buz kristalleri mekanik etkiyle hücre hasarına yol açıyor. Yavaş soğutmayla dondurulduklarında, sıvılar

hücre dışarısına çıkıyor ve kristaller hücrelerin içinde değil, arasında oluşuyor.

Bu dondurma sisteminde oluşan kristaller büyük oluyor. Hızlı dondurmayla oluşan kristallerse çok daha küçük olduğundan daha az mekanik hasara yol açıyor. Ancak, hızlı dondurmada hücre içi sıvıların dışarı çıkmasına zaman kalmadığı için, tüm kristaller içeride kalıyor. Bu da, yine hücre hasarına neden oluyor. Dondurucu soğğun verdiği diğer bir hasar türüyse kimyasal. Donmanın etkisiyle su kristalleri oluşunca, hücrenin geri kalan kısmındaki moleküllerin derişimi çok yüksek düzeylere ulaşıyor. Yüksek derişimdeki bu moleküller, hücre zarına zarar verip hücre ölümüne yol açıyorlar. Sıcaklık değışiklikleri, protein yapısını da etkiliyor. Sentezlediklerinde ilk olarak tek bir zincir halinde olan proteinlerin görev yapabilmesi için, değışik şekillerde katlanıp üç boyutlu bir yapılarında bozulma olan proteinler, tam olarak görev yapamıyorlar. Bu yapı, ısıya oldukça duyarlı. Çok yüksek ya da düşük sıcaklıklarda bu yapıları bozuluyor; yani proteinler "denatüre" oluyor. Proteinlerin denatüre olması, birçok hücrel reaksiyonu durduruyor. Hücrelerde yapı taşı olarak görev yapan, örneğin hücre zarında bulunan proteinler denatüre olduğunda hücre parçalanabiliyor. Hücreleri dondurmanın bir başka olumsuz etkisi de hücre metabolizmasının bozulması. Hücre içindeki kimyasal reaksiyonlar, yani hücre metabolizması, oldukça ince bir denge içerisinde çalışıyor. Bu reaksiyonlar sırasında su, protein gibi moleküller ve enerji kullanılıyor. Dondurma sırasında her molekülün devre dışı kalması farklı zamanlarda olabildiği için, hücre metabolizmasında kısa süreli de olsa bir dengesizlik yaşanıyor. Bu sırada hücrede istenmeyen atık maddeler oluşabiliyor. Serbest oksijen radikalleri gibi moleküller, birikip hücrelerde kalıcı hasara ya da hücre ölümüne yol açıyor. Dondurma sırasında meydana gelen "termal şok", hücre ölümüne yol açan diğer bir neden. Henüz nedeni tam olarak anlaşılamayan bir mekanizmayla hızlı sıcaklık değışimleri, bir çok hücreyi öldürüyor. Hızlı sıcaklık değışiminin hücre zarlarında değışik gerilim kuvvetleri yarattığı

Bir Ölüyü Dondurmanın 5 Basamağı

Şimdiye kadar aralarında bazı ünlü sporcuların da bulunduğu 100'den fazla ölü Kriyogenik olarak ya da deep-freeze dolaplarında dondurulmuş bulunuyor. Tıpkı yiyecekleri koruyan bir buzdolabı gibi, ölü dondurma süreci de vücuttan sıcaklık çekiyor. Vücut soğudukça doku içindeki moleküller hareketsiz kalıyor ve çürüme duruyor.



ve buna bağlı parçalanmalar olduğu sanılıyor. Yalnızca dondurma işlemi sırasında değil, dondurulduktan sonraki saklama süresinde de hücrel hasarlar oluşabiliyor. Sıvı nitrojenle elde

edilen düşük sıcaklıklarda bile hücrel etkinliğin tam olarak durmadığı biliniyor. Hücrel reaksiyonlar çok yavaş da olsa -196°C'de bile sürüyor. Sıvı helyum kullanılarak daha da dü-

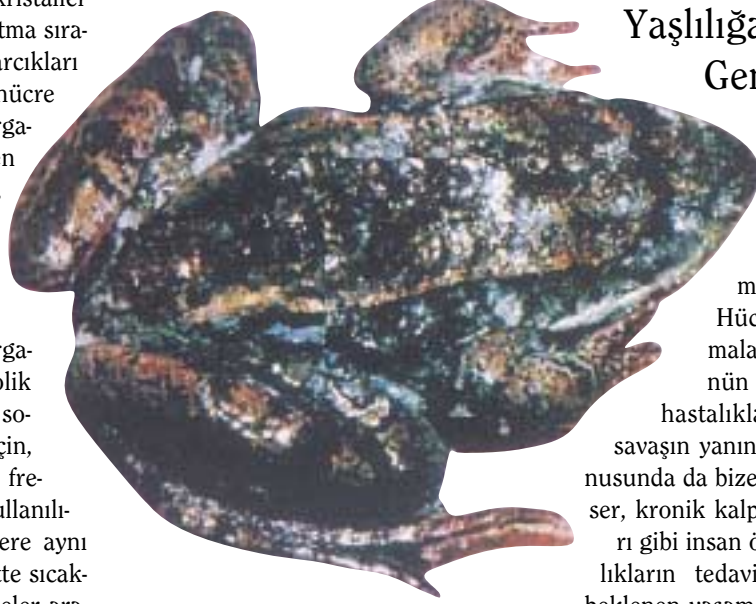
şük sıcaklıklar elde ediliyor ve mutlak sıfır derecesine ulaşılmaya çalışılıyor.

Hücreleri dondururken ya da saklarken oluşan hücresel hasar kadar önemli bir başka sorunsu, onları çözerken oluşan hasar. Donan hücreyi tekrar normal sıcaklığa getirirken çeşitli değişimler oluyor. Küçük buz kristalleri, dönüşüme uğrayarak büyük kristaller haline geliyor. Büyük kristaller de hücrelere hasar veriyor. Isıtma sırasında hücre içinde hava kabarcıkları oluşabiliyor. Bu kabarcıklar hücre ölümüne yol açıyor. Donan organizmayı çözerken, çok homojen bir ısıtma da önemli . Yani, tüm hücrelerin aynı anda ve aynı sıcaklık düzeyinde çözülmesi gerekiyor. Eğer çözülen hücreler arasında zamanlama farklılığı olursa, organizmada oldukça ciddi metabolik bozukluklar oluşabiliyor. Bu sorunun üstesinden gelmek için, "mikro-dalga" denen yüksek frekansdaki radyo dalgaları kullanılıyor. Bu dalgalar, tüm hücrelere aynı anda nüfuz ederek aynı şiddette sıcaklık veriyor. Böylece, tüm hücreler arasında çözülme süreci son derece eşit gerçekleşiyor.

İnsan dondurma ve saklama teknolojisinde aşılacak önemli engeller var. Dondurma işleminde en önemli hedef, protein yapısının bozulmasına ve kristal oluşumuna fırsat vermeden dokuyu dondurmaktır. Bunun yanı sıra, kullanılan koruyucu maddelerin daha da geliştirilmesiyle, daha dayanıklı hücreler elde edilmeye çalışılıyor. Hızlı bir dondurma tekniği ve kullanılacak çok özel koruyucu maddelerle, belki de insan hücreleri, dokuları veya tüm vücut hasar görmeden dondurulup yıllarca saklanabilecek.

Yakın bir gelecekte tüm bilimsel engeller aşılar insan dondurma ve saklama işlemi gerçekleşir mi bilinmez. Ama bunun yalnızca bilimsel değil, kültürel, hukuksal ve dini boyutları da tartışma konusu. Dondurulan bir kişi, yüzlerce yıl sonra çözülürse çok ciddi bir kültürel şok yaşayabilir. Acaba günümüz insanı gelecekteki koşullara bir anda uyum sağlayabilir mi? Konuşulan dil, kafa yapısı, kültür tümüyle değişmiş olabilir. Kişi, yıllar sonra farklı dili konuşan, değişik araçlar kullanan, değişik kuralları olan bir top-

lumla karşılaşır bu kültürde eriyebilir. Günümüz ortamında son derece mutlu bir insan, belki de ileri bir uygarlık içerisinde uyumsuz ve mutsuz bir birey olarak yaşamaya mahkum olacak. Yeni ortamında, belki de hiçbir tanıdığı ve sevdiği kişi göremeyecek. İleri uygarlıkta büyük bir yalnızlık ve depresyon kişiyi bekliyor olabilir.



Bu Kanada orman kurbağasının kanında bulunan doğal "antifiriz" maddeler, hayvanın 0 °C'nin altındaki sıcaklıklarda canlı kalmasını sağlıyor.

Bir başka sorunsu, olayın hukuksal boyutu. Ölen kişi dondurulsa bile, tüm mal varlığı varislerine geçiyor. Yani, kişi öldükten sonra hukuksal olarak hiçbir malı olmuyor. Yıllar sonra tekrar dirildiğinde hayata sıfırdan başlamak zorunda kalabilir. Kişi dondurulduğu sırada ait olduğu ve yaşadığı ülke tamamen yok olmuş ya da değişmiş olabilir. Bu durumda, dondurulan kişinin hangi ülkenin vatandaşı olacağı tartışma konusu. Belki bunlardan da önemli olan konuya, kişinin belleğinde meydana gelebilecek değişiklikler. Donma ya da saklama sırasında bellek kaybı meydana gelebilir. Bu durumda, birey kendi benliğini bulmakta güçlük çekebilir. Özellikle yakın bellek kaybının olacağı kesin görünüyor. Elektriksel iletinin önemli rol oynadığı yakın bellek, bu sinyallerin korunmasına bağlı olarak kaybolacak. Uzak belleğin mekanizması tam bilinmese de, hücre içerisinde bazı kimyasal değişikliklere yol açarak saklandığı düşünülüyor. Bu değişikliklerin dondurma, saklama ve çözme aşamalarında ne derece koru-

nabileceği bilinmiyor.

Tüm bu sorulara henüz yanıt getirilebilmiş değil. İnsanı dondurmak ve yıllar sonra hayata geri dödürerek tekrar yaşatmak çok güzel bir hayal olarak görülse de beraberinde getirebileceği bireysel ve toplumsal sorunlar da oldukça ciddi görünüyor.

Yaşlılığa Karşı Genetik Savaş

Yaşlanmaya karşı savaş yıllardır sürüyor. İnsanlık tarihinin en uzun savaşını yaşlanmaya ve ölüme karşı verilen savaş.

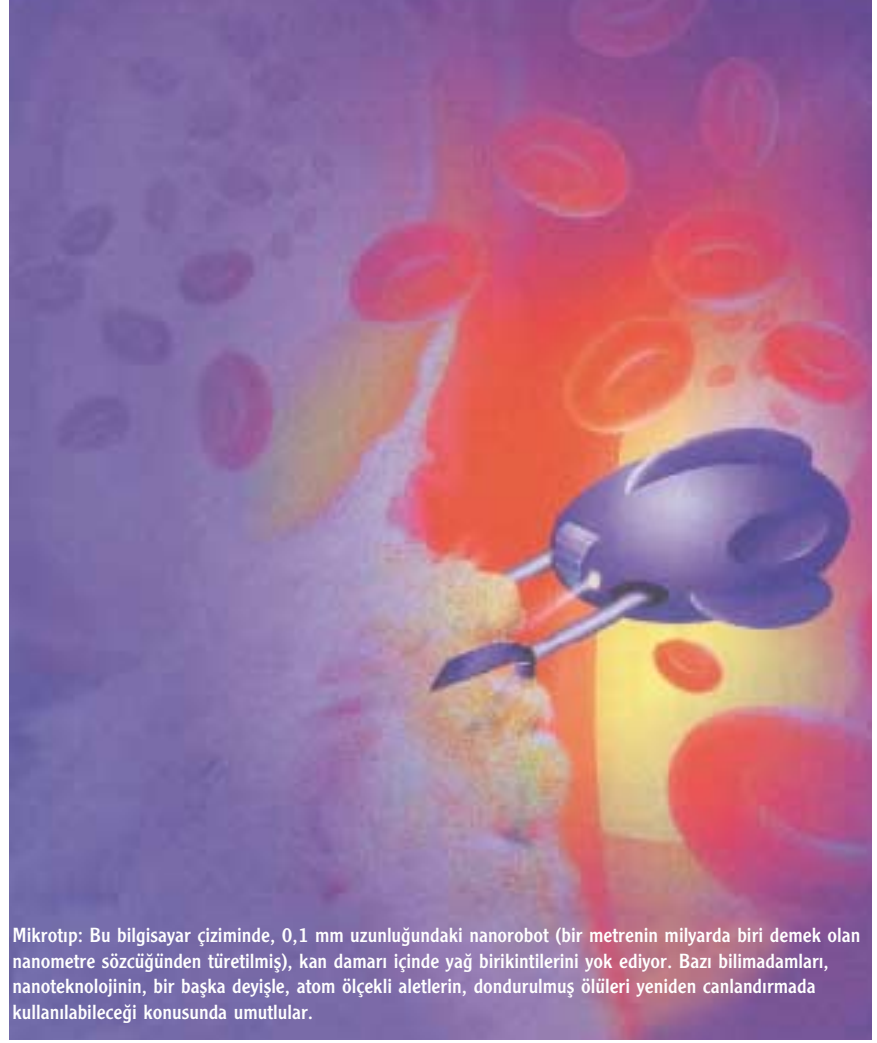
Hücre kontrol mekanizmalarının ve hücre ölümünün daha iyi anlaşılması, hastalıklara karşı verdiğimiz savaşın yanında yaşamı uzatma konusunda da bize yardımcı oluyor. Kanser, kronik kalp ve böbrek hastalıkları gibi insan ömrünü kısaltan hastalıkların tedavisindeki ilerlemelerle, beklenen yaşam süresi her geçen gün daha da artıyor. Ancak, bilimadamları yalnızca bu hastalıkların önüne geçerek değil, hücre ömrünü uzatarak da yaşamı uzatmayı hedefliyorlar.

Hücre yaşamını kısaltan ya da kendilerini öldürmelerine yol açan basamakların çoğu biliniyor. Hücre denetimini sağlayan mekanizmaların bir kısmı üzerinde egemenlik kurabiliyoruz. Günümüz biliminde hücrelerde duraklamaya ve ölüme neden olan genlere müdahale ederek hücre ömrü uzatılabilir. Ancak en önemli sorun, hücre ömrünü kısaltan ya da programlı ölümüne yol açan mekanizmaları devre dışı bırakırken hücrenin kontrolsüz ve sınırsız büyümesini engellemek. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, hücrelerin, bölünmelerini denetim altında tutarak sınırsız çoğalmayı engelleyen "p53" proteini devre dışı bırakıldığında daha uzun süre yaşadıkları ve bölündükleri gösterildi. p53, hücrelerin nereye kadar çoğalacaklarını ve ne zaman ölme gerektiğini söyleyen proteinlerden biri. Yani, hücrenin çok önemli bir denetim mekanizması. Bu proteini kodlayan gende değişiklik yapılarak, bazı deney hayvanlarının yaşam süreleri önemli ölçüde uzatıldı. Ancak, bu tek-

nikteki en önemli sorun, p53 denetiminden kurtulan hücrelerin ne zaman duracaklarını bilememeleri. Bir çok kanser hücresinde bu gende bozukluk saptandı. p53 geni hasar gören hücreler, sürekli çoğalarak kanserleşiyor. Bu geni değiştirerek hücre yaşam süresini uzatmak iki yanı da keskin bir kılıca benziyor. Belki de diğer hücre kontrol mekanizmaları anlaşıldıkça, hücreler kanserleştirilmeden ömür uzatılabilecek.

Üzerinde çalışılan diğer bir yöntemse "RNA müdahalesi". RNA, genetik şifredeki bilgiyi çekirdekten alıp hücre içerisine götüren ve ribozom denen hücre içi yapılarda protein sentezine yardımcı olan moleküller. DNA bilgisini taşıyan taşıyıcı RNA'lar (mRNA), protein sentezinde çok önemli. Eğer bilgi ribozomlara doğru olarak taşınıp içindeki bilgi doğru olarak aktarılmazsa, sonuçta meydana gelen proteinin yapısı da bozuk oluyor. Bu mekanizmayı kullanarak, sentezlenmesi istenmeyen proteinleri bloke etmek mümkün. Yeni yöntemle, hücre çoğalmasını durduran proteinlerin şifresini taşıyarak sentezlenmesine yardımcı olan mRNA'lar, ribozomlara ulaşmadan yakalanıp etkisiz hale getirilebiliyor. Böylece, gerekli protein sentezlenmiyor. mRNA'ları durdurmak için kullanılan molekülse, yine bir RNA. Müdahaleci RNA olarak adlandırılan ve özel olarak hazırlanmış bu RNA'lar hücrelere verildiklerinde, hedeflenen RNA molekülüne yapıyorlar. Gerekli genetik bilgiyi taşıyan mRNA, müdahaleci RNA ile birleşince hızla bozulmaya uğrayıp parçalanıyor. Böylece, bilgisini taşıdığı protein sentezlenmiyor. Her mRNA için farklı müdahaleci RNA hazırlanabiliyor. Bu yöntemle, hücreyi istenmeyen proteinden daha sentezlenmeden arındırmak mümkün.

Benzer bu teknoloji DNA için de kullanılıyor. Hücre kontrolünü yönlendiren proteinlerin bilgisi, hücre çekirdeğindeki DNA'da, yani genlerimizde saklı. Yapımı istenmeyen proteinleri kodlayan genleri bloke ederek sentezi engellemek mümkün. Gen tedavisi denen bu yöntem, halen kanser hastalıklarında da kullanılıyor. Bilimadamları bu yöntemle, hücre çoğalmasını frenleyen p53, cdk ve benzeri genleri bloke etmeyi başardılar. Hücreye verilen moleküller, hedef gene giderek üzerine



Mikrotp: Bu bilgisayar çiziminde, 0,1 mm uzunluğundaki nanorobot (bir metrenin milyarda biri demek olan nanometre sözcüğünden türetilmiş), kan damarı içinde yağ birikintilerini yok ediyor. Bazı bilimadamları, nanoteknolojinin, bir başka deyişle, atom ölçekli aletlerin, dondurulmuş ölüleri yeniden canlandırırma kullanılabileceği konusunda umutlular.

yapıyor. Üzeri kaplı olan DNA segmentleri RNA tarafından okunmadığı için, genetik bilgi ribozomlara aktırılmıyor. Buna bağlı olarak da protein sentezi başlatılmıyor.

Hücre ömrünü kısaltan bir başka unsurda telomerler. Hücreler bölündükçe, kromozomların her iki ucunda bulunan telomerler de kısalıyor. Belirli bir bölünmeden sonra telomerler çok kısalıyor ve hücre artık bölünemiyor. Kısalan telomeri onararak telomer kısalmasını engelleyen "telomerase" enzimi, hücre ömrünün uzamasını sağlıyor. Telomerase enzimi insanlarda sadece üreme hücrelerinde, yani sperm ya da yumurtada ve kök hücrelerde aktif halde. Normal bir hücredeyse inaktif halde. Eğer telomerase enzimi etkinleştirilirse, hücre sınırsız sayıda bölünebiliyor. Deneysel çalışmalarda bu enzim genetik müdahaleyle etkinleştirilebiliyor. Telomerase enzimi etkinleşen hücreler, kültürlerde daha uzun süre yaşıyorlar. Bu enzim telomerlerin yalnızca kısalmasını engelliyor; yani telomer boyunu uzatmıyor. Bilimadamları, şimdi de telomer boyunu uzatacak enzimlerin kodlanması üzerinde çalışıyorlar. Tabii bu çalışmalarda da en büyük sorun, telomer kısalmasına uğramayan hücrelerin kan-

serleşmesi. Bu, hızlı giden bir arabanın kontrolünü kaybedip uçurumdan yuvarlanmasına benzetiliyor. Kanser hücrelerinde telomerase enzimi, çok aktif. Bu hücrelerin sınırsız çoğalmasında, telomerlerin rolü büyük. Hücre telomerlerini uzatırken, uzun dönemde hücreyi kanserden korumak oldukça zor görünüyor.

Kansere karşı savaşta uygulanan en önemli strateji hücrenin fren sistemlerini devreye sokmak olurken, yaşlanmaya karşı savaştaysa bunun tam tersine, hücre freninin ortadan kaldırılıp gaza basılması hedefleniyor. Kanser ve ölümsüzlük, birbirinin tam tersi kavramlar gibi görünseler de, mekanizmaları benzer. Vücudumuzda ölümsüzleşen ve istilacı hücrelere kanser diyoruz ve buna karşı var gücümüzle savaşıyoruz. Öte yandan, hücrelerimizin sınırsız bölünebilmesi için de olağanüstü bir çaba harcıyoruz. Kanser hücresiyle, ölümsüz sağlıklı hücre arasındaki farklılık tam olarak anlaşılıp, hassas hücre dengeleri oluşturulduğunda ölümsüzlüğe ulaşmak belki de mümkün olabilecek. Ancak ölüm ve ölümsüzlüğün bir çok sırrı daha anlaşılamadı. Şu andaki bilgimiz, birbirine uzak gibi görünen bu iki kavramın aslında iç içe olduğunu anlamakla sınırlı görünüyor.