

# SERBEST RADİKALLER VE YAŞLANMA İLİŞKİSİ

Şermin TETİK

## 41.1. Giriş

Yaşlanma, strese cevap verme yeteneğinin ve homeostatik dengenin azalması ve yaşla ilişkili hastalıkların gelişme riskinin yüksek olduğu bir durum olarak tanımlanabilir. “Serbest radikal yaşlanma teorisi” ilk önce 1956’da Harman tarafından tanımlandığında, serbest radikallerin makro moleküllerle reaksiyona girerek yaşlanmaya neden olabileceği ve bunun sonucunda oksidatif olarak hasar görmüş moleküllerin birikimine neden olduğu ileri sürülmüştür. Reaktif oksijen türleri (ROS), oksidatif hasarın ana nedeni olarak kabul edilse de insan hayatının sürdürülebilirliği için O<sub>2</sub> gerektiğinden, ROS oluşumu ve oksidasyon işlemleri yaşamın ayrılmaz bir parçası olmuştur. ROS yalnızca endojen olarak değil, aynı zamanda çeşitli çevresel etkilere maruz kalma durumlarında ekzojen olarak da oluşmaktadır. Bu bölümde genel olarak ROS etkisi ile oluşan oksidatif stresin, DNA, lipidler ve proteinler gibi makro moleküllerin oksidasyonu yoluyla hasar verdiği oksitlenmiş proteinlerin yaşlanmaya bağlı birikimi sonucunda yaşlanma sürecine nasıl katkıda buldukları açıklanmıştır. Ayrıca, yaşlanma teorilerini destekleyen maya, bakteri, hücre kültürü ve insan hücrelerinde yapılan modelleme sistemleri anlatılmıştır.

Yaşlanma, serbest radikal teorisine rağmen henüz tümüyle açıklanamayan, çok yönlü bakış açısıyla aydınlatılmaya ihtiyaç duyulan kompleks bir olaydır. Serbest radikal teorisine göre kısmi olarak yaşlanma hipotezinin kabul görmesi yaşlanma sürecinin basit bir şekilde anlatılmasına yardımcı olmuştur. Bilindiği gibi oksidanların çeşitli etkileri arasında özellikle protein oksidasyonu, proteinlerin en bol bulunan moleküller olması ve organizmadaki fonksiyonları nedeniyle çok önemlidir.

Canlı organizmalarda solunum yolu ile alınan oksijenin önemi, enerji metabolizmasındaki rolü nedeniyle büyüktür. Oksidatif atmosfer, çevresel stresin en önemli nedenlerinden biri olduğu için aerob ve anaerob organizmalar yaşamak için farklı yollar geliştirmişlerdir. Aerob ve anaeroblar fonksiyonel solunumda farklı metabolik yollar kullanırlarken, aerobların oksijen türevlerinin toksisitesi ile başa çıkabilmek üzere adaptasyon gösterdiklerine inanılmaktadır. Farklı türler arasında benzer metabolik yollar olsa da, reaktif oksijen türlerinin oluşum hızıyla metabolik potansiyelin ters orantılı olduğu görülmektedir. “Büyük Oksidasyon Olayı” olarak adlandırılan ve günümüzden 1,9 - 2,7 milyar yıl arasında gerçekleşen fotosistem sırasında oksijenin atmosferik değeri yükseldiği için bu andan itibaren anaerob organizmalar moleküler oksijene duyarlı hale gelmişler. Bu durumda aerobik solunumun da gelişimini sürdürmesinin nedeni oksijenin hücreye girebilmek için membranlardan difüze olması ve proteinlerin yüksek oksijen konsantrasyonlarına adaptasyonun sinyallerini vermesidir.

İnsanlarda yaşlanma sürecini incelemek, insan yaşamını etkileyen diyet, çevre, hastalıklar ve yaşam koşulları gibi çeşitli faktörler nedeniyle oldukça zordur. Bu ise yaşlanma sürecinin temel mekanizmalarını ve altta yatan süreçleri bulmayı zorlaştırılmaktadır. Okside proteinlerin yaşa bağlı birikmesine neden olan mekanizmaları açıklayabilmek için çeşitli modeller geliştirilmektedir. Protein oksidasyon kinetiğini, protein birikimini ve protein *turn over*’ını ölçmek için hücre ve organizma modelleri kullanılmaktadır.

Protein oksidasyon ürünleri, türlerin çeşitliliğine göre farklı özelliklere sahip olmaktadır. Bu yüzden tür farklılığına göre izlenen sonuçlar üzerinden geliştirilecek yaklaşımlar önem kazanmaktadır.

## 41.6. Kaynaklar

- Agarwal S, Sohal R S. Relationship between aging and susceptibility to protein oxidative damage. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;194: 1203–1206.
- Agbas A, Zaidi A, Michaelis E K. Decreased activity and increased aggregation of brain calcineurin during aging. *Brain Res* 2005;1059: 59–71.
- Ahmed E K, Picot C R, Bulteau A L, Friguet, B. Protein oxidative modifications and replicative senescence of WI-38 human embryonic fibroblasts. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 2007;1119: 88–96.
- Akagawa M, Yamazaki K, Suyama K. Cyclopentenosine, major tri- functional crosslinking amino acid isolated from acid hydrolysate of elastin. *Arch. Biochem. Biophys* 1999;372: 112–120.
- Aksenova M V, Aksenov M Y, Carney J M, Butterfield D A. Protein oxidation and enzyme activity decline in old brown Norway rats are reduced by dietary restriction. *Mech Ageing Dev* 1998;100: 157–168.
- Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell* 2005;120:483–495.
- Beier K, Volkl, A, Fahimi HD. The impact of aging on enzyme proteins of rat liver peroxisomes: quantitative analysis by immunoblotting and immunoelectron microscopy. *Virchows Arch. B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.* 1993;63: 139–146.
- Brendan A I, Patrick F. Chinnery. Mitochondrial dysfunction in aging: Much progress but many unresolved questions. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1847: 1347–1353.
- Brennan M. Changes in the cross-linking of collagen from rat tail tendons due to diabetes. *J Biol Chem* 1989;264: 20953–20960.
- Buttemer WA, Abele D, Costantini D. From bivalves to birds: oxidative stress and longevity. *Funct Ecol* 2010;24:971–983.
- Carney J M, Starke-Reed P E, Oliver C N, Lendum R W, Cheng M S, Wu J F, Floyd R A. Reversal of age-related increase in brain protein oxidation, decrease in enzyme activity, and loss in temporal and spatial memory by chronic administration of the spin-trapping compound N-tert-butyl-alpha-phenylnitron. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1991;88: 3633–3636.
- de la Cruz C P, Revilla E, Venero J L, Ayala A, Cano J, Machado A. Oxidative inactivation of tyrosine hydroxylase in substantia nigra of aged rat. *Free Radic Biol Med* 1996;20: 53–61.
- Dyer D G, Dunn J A, Thorpe S R, Bailie K E, Lyons T J, McCance D R, Baynes J W. Accumulation of Maillard reaction products in skin collagen in diabetes and aging. *J Clin Invest* 1993;91: 2463–2469.
- Fulop T, Larbi A, Fortun A, Robert L, Khalil A. Elastin peptides induced oxidation of LDL by phagocytic cells. *Pathol Biol* 2005;53: 416–423.
- Grune T, Catalgol B, Jung T, Editors. *Protein Oxidation and Aging.* John Wiley & Sons, INC; 2013.
- Grune T, Reinheckel T, Davies K J. Degradation of oxidized proteins in K562 human hematopoietic cells by proteasome. *J Biol Chem* 1996;271: 15504– 15509.
- Ikeda H, Tauchi H, Sato T. Fine structural analysis of lipofuscin in various tissues of rats of different ages. *Mech Ageing Dev* 1985;33: 77–93.
- Isakkson C, Sheldon BC, Uller T. The challenges of integrating oxidative stress into life- history biology. *Bioscience* 2011;61:194–202.
- Julien S, Schraermeyer U. Lipofuscin can be eliminated from the retinal pigment epithelium of monkeys. *Neurobiol Aging* 2012;33: 2390–2397.
- Monaghan P, Costantini D. *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants Free radicals-an evolutionary perspective.* Editor: Laher I. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014.
- Mutlu-Turkoglu U, Ilhan E, Oztezcan S, Kuru A, Ykac-Toker G. & Uysal M. Age-related increases in plasma malondialdehyde and protein carbonyl levels and lymphocyte DNA damage in elderly subjects. *Clin Biochem* 2003; 36: 397–400.
- Papet I, Meunier N, Bechereau F, Glomot F, Obled C, Coudray C. Effect of zinc supplementation on protein metabolism in late-middle-aged men: the Zenith study. *Nutrition* 2008;24: 155–161.
- Parrado J, Bougria M, Ayala A, Castano A, Machado A. Effects of aging on the various steps of protein synthesis: fragmentation of elongation factor 2. *Free Radic Biol Med* 1999;26: 362–370.
- Passi S, Ricci R, Cataudella S, Ferrante I, De Simone F, Rastrelli L. Fatty acid pattern, oxidation product development, and antioxidant loss in muscle tissue of rainbow trout and *Dicentrarchus labrax* during growth. *J Agric Food Chem* 2004;52: 2587–2592.
- Rivett A J. Regulation of intracellular protein turnover: covalent modification as a mechanism of marking proteins for degradation. *Curr Top Cell Regul* 1986;28: 291–337.
- Salmon AB, Richardson A, Perez VI. Update on the oxidative stress theory of aging: does oxidative stress play a role in aging or healthy aging? *Free Radic Biol Med* 2010;48:642–655.
- Stadtman E R. Protein oxidation and aging. *Free Radic Res* 2006;40: 1250–1258.
- Terman A, Brunk U. Myocyte aging and mitochondrial turnover. *Experimental Gerontology* 2004;39:701-705.

- Tetik S, Ahmad S, Alturfan AA, Fresko I, Disbudak M, Sahin Y, Aksoy H, Yardimci KT. Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients. *Indian J Biochem Biophys* 2010; 47: 353-358.
- Tetik S, Kaya K, Eksioğlu-Demiralp E, Yardimci T. Oxidative Modification of Fibrinogen Affects Its Binding Activity to Glycoprotein (GP) IIb/IIIa. *Thromb Hemost Clin Appl* 2010;16:51-59.
- Tetik S, Uras F, Yardimci KT. Protein Oxidation: Basic Weiev On Characterization, Detection And Consequences. *Adv Mol Med* 2007;3(4):63-67.
- Tetik S, Kılıç A, Ahmad S, Aksoy H, Yardımcı KT. Oxidative stress causes plasma protein modification. *IJEB* 2015; 53: 25-30.
- Tian L, Cai Q, Wei H. Alterations of antioxidant enzymes and oxidative damage to macromolecules in different organs of rats during aging. *Free Radic Biol Med* 1998;24: 1477-1484.
- Yan L J, Levine R L, Sohal R S. Oxidative damage during aging targets mitochondrial aconitase. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1997,94: 11168-11172.
- Yan L J, Sohal R S. Analysis of oxidative modification of proteins. *Curr. Protoc Protein Sci.* Chapter 14, 2011.
- Yan L J, Sohal R S. Mitochondrial adenine nucleotide translocase is modified oxidatively during aging. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1998;95: 12896- 12901.