

Dr. Ali DEMİR SOY

YAŞLANMANIN VE ÖLÜMÜN EVRİMSEL ÖYKÜSÜ

THE EVOLUTIONARY TALE OF AGING AND DEATH

ÖZET

Bu yazıda, RNA molekülünün oluşumundan, DNA molekülünün oluşumuna, prokaryotlara, ökaryotlara, çok hücreliliğe, bellek oluşumuna geçişin öyküsü verilmiştir. Hücre ve doku organizasyonu kurulurken katılan yapıların farklılaşmasının (sinir hücrelerinde) yaşlanma ve ölümle olan ilişkisi ele alınmıştır. Ölüm mekanizmasının, canlılar dünyasına girmesiyle birlikte evrimsel gelişmedeki olumlu etkisi irdelenmiştir. Eşeysiz çoğalmadan eşeyli çoğalmaya geçişle birlikte, yani mayozun bulunuşu ile birlikte, canlılar dünyasında hem gamet düzeyinde hem zigot düzeyinde ortaya çıkan çeşitlenme ve bunun evrimsel seçmedeki olumlu yönü vurgulanmıştır. Ayrıca mitokondri neden sadece yumurta tarafından yavruya verildiği yaşlanma biyolojisi açısından incelenmiştir. Yaşam süreci içerisinde etkileşmelerin, örneğin, sıcaklığın, morötesi ve diğer yüksek enerjili ışınların, hücre içerisinde oluşan serbest radikallerin, başta insektisitler olmak üzere doğal olarak alışık olmadığımız diğer kimyasal maddelerin yaşlanma üzerindeki olumsuz etkileri ve en sonunda da hem mitokondri hem çekirdek DNA'sındaki tahribatların ve olası yer değiştirmelerin yaşam uzunluğu üzerindeki olumsuz etkisi incelenmiştir. Sonunda da önümüzdeki yıllarda ve yüzyıllarda yaşlanma ve ölüm ile ilgili olası gelişmelerin bir yorumu ve projeksiyonu verilmeye çalışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Yaşlanma, Evrim, Mitokondri, Telomer, Mayoz, Apoptosis.

ABSTRACT

In this article, the story of the transition from RNA to DNA molecules; to prokaryotes, eucaryotes, multi-cells and to the formation of memory is given. During the establishment of cells and tissue organisations, the participating structures (mitochondria), novel formations (telomere) and the relation between the resulting cell-tissue differentiation (in nerve cells) and ageing or death is examined. The positive effect of the mechanism of death on the evolutionary development, following its establishment in the world of living, is discussed. The positive aspects of diversity on natural selection, both at gametic and zygotic levels, as the asexual reproduction is replaced by the sexual, which means the establishment of meiosis in the world of living, is emphasised. In addition, what causes the ova to be the only source of sexual, which means the establishment of meiosis in the world of living, is emphasised. In addition, what causes the ova to be the only source of mitochondria is also examined in gerontological (biology of ageing) point of view. The reason for the differences in life spans, the death genes and the programmed death, "Apoptosis", are mentioned. The negative effects of interactions in the life process like the high temperature, UV and other high-energy radiations, intracellular free radicals and mainly insecticides or other unnatural chemicals, on ageing, and finally, the negative effects of the destructions in both mitochondria and nuclear DNA and also probable translocations on the life spans are studied. Consequently, the comments and projections on the probable developments concerning the ageing and death which are expected in the coming years and centuries are presented.

Key Words: Ageing, Evolution, Mitochondria, Telomere, Meiosis, Apoptosis.

Geliş: 15.03.1998

Kabul: 12.04.1998

Hacettepe Üniversitesi Beytepe Kampusu Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü-ANKARA

İletişim: Prof. Dr. Ali DEMİR SOY Hacettepe Üniversitesi Beytepe Kampusu Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü-ANKARA Tel: (0312)2352500/1527 Fax: (0312)2992028 e-mail: demirsoy@eti.cc.hun.edu.tr

YAŞLANMANIN VE ÖLÜMÜN EVRİMSEL ÖYKÜSÜ

"Ölüm haktır, her fani onu er ya da geç bir defa tadacak-tır" tümcesi, semavi dinlerin, hatta ilkel dinlerin, paylaştıkları öğretinin ve benimsenmelerinin temel dayanağını oluşturmuştur.

Ölümün kaçınılmazlığı, zaman olarak belirsizliği ve olayın ortaya çıkmasından sonraki bilinmezliği, her düşüncede ve her inançtaki insanda, yüzyıllardır, şiirlerle, nesirlerle, şarkılarla, inançlarla tanımlanmaya çalışılan, "korkuların en büyüğü"nü yaratmıştır. Ölüm olgusu karşısında çaresiz kalan insanoğlu, bu belirsizliği, kader denen ilahi tanımlama ve ilahi varlığa sığınma gibi bir yaklaşımla çözmeye çalışarak rahatlamaya çalışmış ve böylece değişik inançlara sahip toplumlarda, her biri kendine göre ilginç olan ve "geçmişin bir öyküsü olarak" saygı duyulması gereken bir mitolojinin doğmasına neden olmuştur. Fakat inanan da inanmayan da aynı akıbeti paylaşmıştır. Dünyada ortaya çıkmış her varlık er ya da geç, bu evrimsel yasaya boyun eğmiştir.

Bu korku, her inançtaki toplumda, Ölümünden sonra bir yaşam biçiminin sürdürülmesi öyküsünün işlenmesini ve buna dayanarak dünyadaki insan yaşamının yönlendirilmesini sağlamıştır.

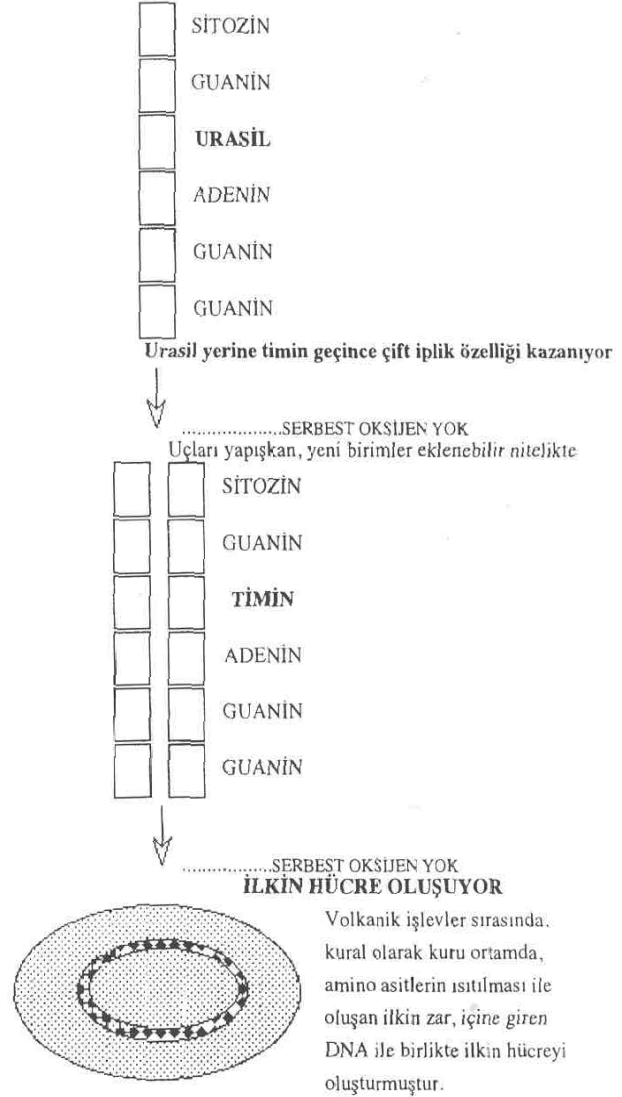
Belirsizlik sürdüğü ve kaçınılmaz sonun durumu bir türlü doyurucu bir şekilde aydınlatılmadığı için, uzun ya da sonsuz yaşama için her türlü yol denenmiş; bunun için sihirli maddeler aranmış; doğaüstü güçlerin yardımlarına sığınılmıştır. Fakat, bu yolları deneyenlerin de denemeyenlerin de, hepsinin, yaşamı, zamanı gelince sonlanmıştır.

Ölümlerle ilgili öykülerin, düşüncelerin, korkuların, acıların, hayallerin, tarihin her döneminde insanoğlunun en fazla kafa yordığı konu olduğu bilindiği için, burada bu fantezilere yer verilmeden, bugünkü doğa bilgilerinin ışığı altında, ölüm olayının ne zaman, niçin ve nasıl canlı yapısına eklendiğini yorumlamaya çalışalım.

Bundan yaklaşık 3-4 milyar yıl önce, belki tüm evrende bir defaya mahsus olmak üzere, bir piyango çekilişi yapılmış ve büyük bir olasılıkla da baş ikramiye dünyaya isabet etmişti. Bu piyango, tek bir iplik şeklinde, S (sitozin), G (guanin), U (urasil) ve A (adenin) nükleotitlerinden oluşmuş, kendi kendini çoğaltabilen ilk molekül olan RNA'nın ortaya çıkmasıydı. Kendi kendini çoğaltabilen bu moleküller, diğer bir adlandırma ile "Ribozomlar", değişik kombinasyonlara sahip o imalarına karşın, kullanabilecekleri temel birimler (yapı taşları, yani G, S, U ve A nükleotitleri), morötesi ışınlar, radyoaktif tepkimeler ve yanardağ işlevleri ile daha önce, bol miktarda hazırlanıp biriktirildiği için, bu ilkin ve ilkel canlılık moleküllerinin, bir anlamda canlıların, birbirleriyle herhangi mücadeleye girmesine, dolayısıyla bir diğerine üstünlük kurmasına, yani doğal seçim ile hızlı bir şekilde evrimleşmesine gerek yoktu. Zaman içinde urasilin yerine T (timin) geçince, bir iplikçikli RNA'dan iki iplikçikli DNA oluştu. Bu son molekül çok daha kararlı yapıya sahipti ve bileşimini daha uzun süre devam ettirme yeteneğine sahipti. Bu kararlı yapı zamanla, doğal seçimle, büyük ölçüde RNA'nın yerini aldı ve duruma göre üzerindeki özel bölgelerle RNA'nın sentezini de üstlendi. Her iki

molekülün bir arada bulunması protein sentezleme mekanizmasının başlangıcını oluşturdu; buna bağlı olarak, ilk defa DNA-enzim birliği oluştu. Bu zengin organik-etsuyu-çorbasında, bu ilkel canlı yapı birliği, milyonlarca yıl, denizlerin dibinde, "ekmek elden, su gölden" misali kendini eşledi.

Şekil-1: RNA'dan İlkel Hücreye Evrimleşme



Bu sırada, yanardağ işlevleri ile amino asitlerin eritilmesi sonucu jelimsi yapılar meydana geldi. Bazı DNA molekülleri bu keseler içine girince çevrenin yıkıcı etkilerinden koruyan önemli bir kılıfa kavuştu. Daha sonra birçok ek gelişmelerle bu yapı, tanı bir hücre zarına dönüştü. Hücre zarının oluşumu, diğer hücre organellerinin oluşumuna da zemin hazırladı ve sonuçta hücre organellerinin bazılarının oluşumu ile daha karmaşık yapıli organizmalara

doğru bir evrimleşme başladı. Her organelin oluşumu dünyadaki bir koşulun eksikliği (örneğin temel besin maddelerinin eksilmesi sonucu kloroplastın evrimleşmesi) ya da fazlalığı (kloroplastın ortaya çıkışına bağlı olarak atmosferdeki oksijen miktarının artması ve bunun da mitokondrilerin evrimleşmesine neden olması gibi) ile canlı bünyesine eklenmiş ve gittikçe karmaşıklığa doğru basamak basamak çıkmıştır.

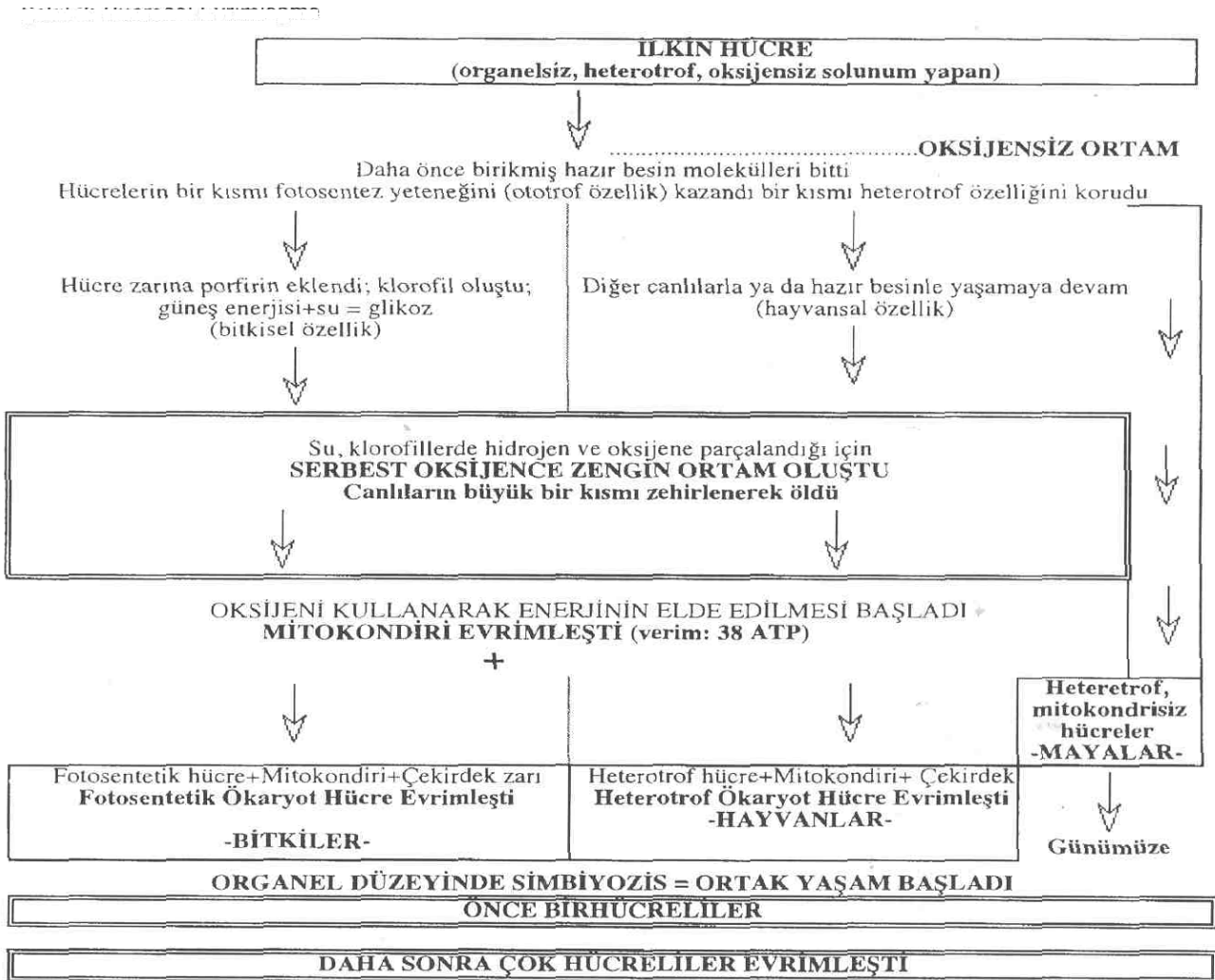
Hiçbir kaynak sonsuz olamayacağı için, zamanla daha önce hazırlanmış olan bu hazır besinler tükenmeye başladı ve canlılar dünyasına açlık duygusu ilk defa bu gelişme ile girdi ve besin için yarışma ortaya çıktı. Bu nedenle bir insanı korkutmak için, seni işinden atarım aç bırakırım tehdidi, seni öldürürüm tehdidinden çok daha etkilidir. Çünkü canlılar dünyasına, içgüdüsel olarak giren ilk korku açlık korkusudur, Ölüm korkusu değil...

Bu döneme kadar, kalıtsal materyalin kısıtlanmadan, kendini eşlemesi, yani, çoğalma söz konusuydu. Hatta kalıtsal materyali taşımakla yükümlü olan, ilkel düzeyde organize olmuş prositoplazma, ilkin hücrede, geriye artık ya da

atık **herhangi** bir kitle (yani naaş ya da leş) bırakmadan, bölünmeye eşlik ediyor ve bu birlik "kural olarak" ölümsüz bir şekilde yaşamını sürdürüyordu.

Bakteri ve bazı bir hücreli organizmaların yaşandığı söylenemez. Ölmeyen herhangi bir hücre, eninde sonunda bölünüp iki genç hücre üretir. O halde bunlarda "bölünme" gençleşme olayıdır

Bugün de, bu dönemin canlılarının evrimleşmiş bir uzantısı olarak kabul edilen bakteriler, ikiye bölünmek suretiyle yaşamlarını süresiz devam ettirebilirler. Buradaki tek sorun ikiye (ya da daha fazla sayıya) bölünen ata bireyin esas temsilcisinin hangisi olduğu, yani ataya ait benlik duygusunun hangisi tarafından taşınacağıdır. Yanıtı, basit düzeyde: Her ikisi de olabilir. Fakat klasik bir anlamda benlik duygusunun bu aşamada ortaya çıktığı da söylenemez. Çünkü, daha sonra değineceğimiz gibi, bu aşamada alınan uyarıları bellek oluşturacak şekilde biriktiren bir sistem, yani, daha sonra sinir sistemi adını alacak sistem, canlılar dünyasına girmemişti. Dolayısıyla bu aşamadaki canlıların, örneğin bakterilerin koşullandırması da mümkün olamamaktadır.



Eğer koşullar, kuramsal olarak optimum tutulursa, birey ve onun soyları, vücut hücrelerinin dönüşsüz şekilde bozulması olarak tanımlanan ölüm dediğimiz gerçeği tanımadan, yaşamlarına ve çoğalmalarına süresiz devam ederler. Burada, doğal olarak, kalıtsal materyalde meydana gelebilecek mutasyon gibi değişimlerin ortaya çıkaracağı farklılıkları ya da yetersizlikleri göz ardı etmemek gerekir. Programlanmamış bu kalıtsal değişimlerle, bireyler, yaşamlarını, o ortamda ya da herhangi bir ortamda artık sürdüremeyebilirler. Fakat, bu bir ölüm olarak değil, bir çeşit anomali olarak değerlendirilmelidir. **Böylece, yaşam, "ölüm" olayını öngörmeden sahneye çıktı.**

Bu gelişmeler olurken, dünyadaki -anorganik yollarla oluşmuş-ilk besin stokları iyice tükenmiş ve besin klasik bir tanımla "aslının ağzından" sağlanmaya başlamıştı. Besinin bir diğerine göre daha etkinlikle ve kolaylıkla sağlanabilmesi için hem vücudun büyüülmesi gerekiyordu hem de vücut üzerinde besini arayarak bulacak ve vücut içine uygun şekilde alacak ya da aynı besine talip olan bir diğer ırktaşını, türdeşini ya da farklı bir canlıyı korkutacak ya da bertaraf edecek ek donanımı geliştirmek gerekiyordu. Böylece ilk defa kalıtsal materyali taşıyan, dölden döle ölmeden geçen özgün bir kısım (tarihsel tanımlama ile germoplazma, bu cümleden olmak üzere testis ve ovaryumdaki kalıtsal kitle) bir de bu kalıtsal kitleyi koruyan, bireyin gereksinmelerini karşılayan ve en önemlisi kalıtsal materyaldeki şifrelerin doğrudan değil, bir aracı vasıtasıyla (yani fenotiple) doğal seçim için ortam koşullarına sunulmasını sağlayan, seçim bittikten sonra da, yeni fenotiplerin seçilimine olanak sağlamak için ölen (ortadan kalkan) bir vücut (tarihsel tanımıyla somatoplazma) kısmına ayrılmıştı.

Her iki plazma da, başlangıçta, aynı hücre kapsamında bulunduğu için, ölüm, yani leş oluşumu, sadece bölünmeden sonra hücrenin kabuk ya da uzantılarının (somanın) atılması şeklinde ortaya çıkıyordu, yani, kısmi hücresel ölüm söz konusuydu. Bireysel ölüm hâlâ canlılık alemine girmemişti.

BESİNİNİ KENDİ KENDİNE ÜRETMENİN "FOTOSENTEZİN" FATURASI: MİTOKONDRIYAL YAŞLANMA

Dünyada inorganik yoldan sentezlenmiş besinler bitince birçok canlı çeşidi açlık nedeniyle ortadan kalktı. Ancak bunlarda biri ya da birkaçı, hücre zarına kattığı porfirin yapısından dolayı, karmaşık bir yolla fotosentez mekanizmasını geliştirdi. Böylece güneş ışınları kullanılarak, su, serbest oksijen ve hidrojene kadar parçalanmaya başlandı. Hidrojen, glikozun yapımında kullanıldı. Canlı böylece dünyada en çok bulunan bir maddeden, yani sudan, protonunu elde etmenin yolunu öğrenmiş oluyordu. Fakat bu arada çok tehlikeli, hatta zehirli olan bir madde ortama veriliyordu. Bu maddenin bugünkü adı oksijendi. Bu zehirli maddeden dolayı birçok canlı oksitlenerek öldü. Fakat içlerinden biri yine karmaşık bir yolla, bu zehirli maddeyi, metabolizmalarının çok daha randımanlı çalışması için kullanmanın yolunu buldu ve böylece mitokondriler evrimleşti. Hem fotosentez yapan hem de mitokondri özelliği taşıyan bakterilerin hücre içerisine girmesi ve simbiyozis yapması ile çok daha karmaşık hücreler: Bitkisel nitelikli ve oksijen-

li solunum yapan hayvansal nitelikli hücreler evrimleşti. Öyle ki:

Bugün yaygın olarak benimsenen simbiyotik kurama göre, bakteri nitelikli hücrelerin bir hücrenin içine girmesi ve simbiyoz yaşama uyum yapmaları ile, ökaryotik dediğimiz, sırası ile çekirdekli, bitkilerde fotosentezi gerçekleştiren kloroplastlı ve en son aşamada ise hem bitkilerde hem de hayvanlarda oksijeni kullanarak yüksek verimli enerjinin elde edilmesini sağlayan mitokondri hücreler oluşmuştur.

Birçok bulgu mitokondrilerin simbiyotik bakterilerden köken aldığını gösterir. Bu bulgulardan en önemlisi, mitokondri DNA'sının (mtDNA) replikasyonunun hücre döngüsünden bağımsız yürütülmesi ve prokaryotik DNA metabolizma inhibitörlerine duyarlı olmasıdır. Evrimleşme sürecinde, büyük bir olasılıkla, mitokondriden çekirdeğe bazı genler geçmiştir ve bu yüzden mtDNA'nın büyüklüğü ve kodlama kapasitesi düşüş göstermiştir. Ya da mitokondride şu ya da bu nedenle ortadan kalkan genlerin görevini çekirdekteki genler yüklenmiştir.

Bu işbirliğinin önemli kazancının yanı sıra, ödenmesi gereken bir faturası olmuştur. Elde ettiği kazanç: Bu aşamaya kadar her glikoz molekülü için sadece 2 net ATP elde eden canlılar, mitokondrileri bünyelerine almak suretiyle, bir glikoz molekülünden artık 38 net ATP elde etmeye başlamışlardı. Fakat mitokondrilerin sadece bir zincirden oluşan DNA molekülleri, hücre içerisinde eşeyli üreme ya da başka bir yolla gen alışverişi yapamadıkları için, yani rekombinasyon olanakları ortadan kalktığı için, bireyin (hücrenin) yaşam süreci içerisinde dış koşulların etkisiyle, mutasyona (lara) uğrayıp, işlevlerinde gittikçe aksamaların ortaya çıkması kaçınılmaz olmuştur. İşte programlanmamış hücre yaşlanması, büyük bir olasılıkla ilk defa bu aşamada ortaya çıkıyordu, Nitekim bir amipin sitoplazması, uygun yöntemlerle, büyüdükçe kesilmiş ve sitoplazmasını tamire kalkışan amipin, bölünmeden çok uzun bir süre (bir deneyde 600 gün) yaşadığı saptanmıştır. Eğer amipte mutasyon oluşmaz ise, amip, süresiz denilebilecek bir zaman diliminde bölünmeden yaşamını sürdürebilir. Fakat gözlemler, er ya da geç, özellikle mitokondrilerdeki mutasyonların kaçınılmaz olduğunu ve mitokondri kazanmış her canlının, programlanmamış bir yaşlanma sürecine girdiğini göstermektedir.

Böylece programlanmış ölüm ve bölünmeyle telomer kısalması olmasa bile, çekirdekli bir hücreliler, yani, Protozoa türleri kaçınılmaz ölümle karşı karşıya kalmışlardır. Fazla enerji elde etmenin faturası, yaşlanma ve ölüm gerçeğiyle ödenmeye başlanmıştı.

Bu mitokondri öyküsü, organizasyon bakımından daha gelişmiş canlılarda, özellikle uzun yaşayan çokhücrelilerde, garip bir mekanizmanın da temelini atmıştı.

Çoğumuz mitokondrilerin neden sadece yumurta ile kalıtıldığını, spermilerin bu işten ne için arındığını, merak etmiştir. Ayrıca, yine birçoğunuz, birçok hayvanda ve keza insanda, spermilerin yaşam boyu üretilmesine karşın, yumurtaların neden ana karnında ilk 3-4 ay içerisinde birinci mayoz evresini geçirerek, beklemeye geçtiğini ve daha sonraki evrelerde yeni yumurta üretilmediğini merak etmiştir, işte bu farklılığın temelinde, mitokondrilerin DNA'sının

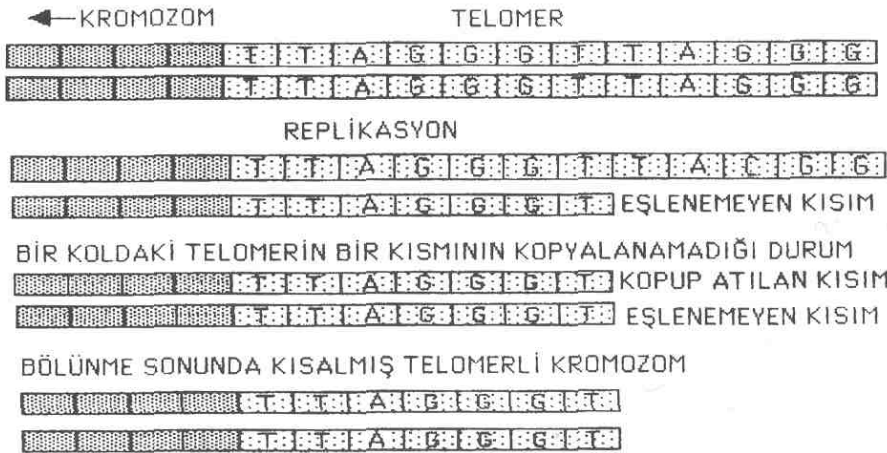
korunması kaygusu yatmaktadır. Eğer ömür boyu mitokondri üretimi yapılmış olsaydı, yaşam süreci boyunca alınacak zararlı etkilerin mitokondrilerde ortaya çıkaracağı mutasyonların (zararlı bozulumların) yeni kuşaklara aktarılması kaçınılmaz olacak ve yetersiz bireylerin ortaya çıkması ile büyük bir enerji israfına neden olacaktı. İşte bu nedenle, yumurta hücrelerindeki mitokondriler, embriyonik gelişmenin ilk evrelerinde (ilk 3 ayında) oluşturularak, bir çeşit korunmaya alınmakta ve bu haliyle zigota aktarılmaktadır. Embriyonik evrenin 3. ayında I. mayozu gerçekleştiren yumurta, hiçbir fizyolojik aktivite göstermeden, ergenliğe yani menstruasyona kadar bir çeşit donmuş gibi bekler. Yüksek enerjili ışınların yıkıcı etkisi (örneğin röntgen çektime gibi) hariç mutlak bir korunmaya alınmışlardır. Zigotta yumurta aracılığıyla geçen bu mitokondriler, kural olarak ilkin halini koruyarak, kuşaklar boyu değişmeden aktarılmanın yolunu bu şekilde bulmuştur. Spermle mitokondri kalıtımı olmadığı için, spermilerin, erkeklerde, yaşam boyu üretilmesinde sakınca olmamıştır. Bu yolla germinatif (eşeyssel) mitokondri kalıtımı güvenceye alınmıştır. Fakat somatik mitokondriler tehlikeye maruz kaldıkları için, birçok anomalinin yanısıra mitokondriyal yaşlanma ve somatik ölüm kaçınılmaz olmuştur. Mitokondrilerin yaşlanmasına daha sonra biraz daha ayrıntılı olarak değineceğiz.

Biz, tekrar, bir hücrelilerin çok hücrelilere geçiş yaptığı döneme geri dönelim.

TELOMERİN OLUŞUMU "PROGRAMLANMIŞ ÖLÜME İLK ADIM"

Programlanmış ölümün ilk ortaya çıkışı ve dayandığı mekanizma, daha önce başka bir amaç için geliştirilmiş ilginç bir yapıya dayandırıldı. Bu yapının adı telomerdir: Belirli (sınırlı) özelliği denetleyen bakteri DNA'sı tek bir çember halinde tutulup replike edilebiliyordu. Çünkü büyüklüğü optimumdu. Fakat evrimleşmeye bağlı olarak özellik sayısı artınca, onu denetleyen DNA zincirinin boyu da arttı ve optimum büyüklüğü aştı. Artık bu kadar uzun bir molekül bir defada sentezlenemezdi. Eğer parçalara ayrılrsa,

Sekil-3: Mitoz Yoluyla Bölünmede (Eşeyssiz Üreme) ve Mayoz Yoluyla (Eşeyli Üremede) Çeşitlenme



kromozomların uç kısımları yapışkan özellik gösterdiği için şu ya da bu şekilde sonunda yine birbirlerine kaynaşıyordu. Ne zaman ki DNA zincirinin içine TTGGG (birçok ökar yotta) ya da TTAGGG (insan da dahil birçok memelide bazlarından oluşmuş bir kısım girdi, o zaman bu bölgede DNA zinciri bir çeşit koparak ayrıldı ve bu baz dizilimi olan kısımlar bir çeşit yalıtılmış uç gibi davranarak, birbirlerini yapışma özelliklerini yitirdiler. Böylece bir zamanları iplik-halka şeklinde olan DNA zinciri çubuksu (lineer) yapıya dönüştü. Yine de çok uzun olan bu zincirler, bölünmeye hazırlanırken ve bölünme sırasında özel enzimlerle sentezlenen proteinlerin katılımı ile, makaraya sarılan bi bobin gibi kısalarak, tanıdığımız tipik kromozomları oluşturular; aktif olan evrede (interfazda), yani vejetatif evrede ise okunabilmeleri için tüm uzunlukları boyunca çözüldüler. Her iki evrede de kromozomların ucunda yalıtımı sağlamal için, bugün telomer olarak adlandırdığımız TTAGGG baz dizilimi yer alır. Yani insanda 46 kromozom olduğuna göre ve her kromozom her iki ucunda telomer taşıdığına göre; bir insanda toplam 92 telomer vardır. Kromozomlar (ayrı ayrı parçalar) halinde düzenlenen bir zamanların tek zincirli halka DNA'sı, eşeyli bölünme sırasında anadan ve babadan gelen homolog kromozomların, bölünme düzleminin kuzey ya da güney yarısına rasgele dizilmesi sırasında yeni kombinasyonlar yaptığı için evrimsel olarak çok büyük bir uyur yeteneği kazandırmıştı. Öyle ki:

Eşeyli çoğalmaya geçince, bir bireyde hem anadan hem babadan gelen kromozom takımı olduğu ve bu kromozomlar mayoz bölünmede (yani eşey bezlerinde oluşan bölünme şeklinde) hücrenin ortasındaki ekvatoryal düzleme, üst (kuzey) ya da alt (güney) kutbuna tamamen rastgele dizileceği için, bir erkekte ya da bir dişide olabilecek gamet çeşitliliği (kombinasyonu), insanda 23 çift kromozom olduğu için $2^{23} = 8.388.608$ 'dir. Yani bir erkek ya da dişi hiç mutasyon olmamış ise ya da kromozomlar arasında parça değişimi olmamış ise bu kadar çeşitte (kalıtsal kombinasyonu farklı) sperm ya da yumurta meydana getirir. Bir bireyin oluşabilmesi için iki gametin bir araya gelmesi gerekeceği ve bu da yeni bir kombinasyona neden olacağı için, bir karı kocadan, hiç mutasyon olmamış ve kromozomlar arasında parça değişimi (crossing-over) olmamış ise $8.388.608 \times 8.388.608 = 70.368.744.000$ (yaklaşık yetmiş milyar) çeşit (yapısı birbirinden farklı) çocuk olur. Yani bir karı kocanın her ikisinde hiç mutasyon olmamış, kromozomlar arasında parça değişimi olmamış ise, 70 milyardan fazla çocuğu olursa; bu çocuklardan ancak ikisi kalıtsal olarak birbirine tamamen benzer. Kaldı ki bu çocuklar farklı ortamlarda gelişecekleri için, yine de farklı sonuca ulaşılacaktır. Ayrıca, mayoz bölünme sırasında ana ile baba kromozomları arasında rasgele parça değişimi yapıldığı, her

bireyde belirli sayıda mutasyon olduğu için, bu kombinasyonun sayısal değeri 100'lerce milyarın, hatta trilyonların üstüne taşmaktadır. Böyle bir çeşitlenme canlıya uyum için olağanüstü olarak sağladı; kombinasyonlardan birinden biri yeni bir ortama uyum için en uygun yapıyı gösterebilirdi. Ne var ki, böyle bir çeşitlenmenin bedeli programlanmış ölümlerden ilkinin temelini de hazırlamıştı. Telomerlerin bu çeşitlenmeye zemin hazırlaması bir taraftan da ölüme giden yolun taşlarını düşüyordu. Öyle ki:

Kromozomların her bölümünde, bir kolu, telomer kısmında bir miktar kısalır. Bu eylem yaşlanmayı ve ölümlü hazırlayan faktörlerin basında gelir. Dolayısıyla çok ve hızlı bölünme (bununla ilişkin olarak hücre bölünmesini hızlandıran ve artıran ek önlemler, belki vitaminler) ömür uzatıcı bir eylem değil, bazı zamanlarda kısaltıcı bir eylem olarak da düşünülebilir.

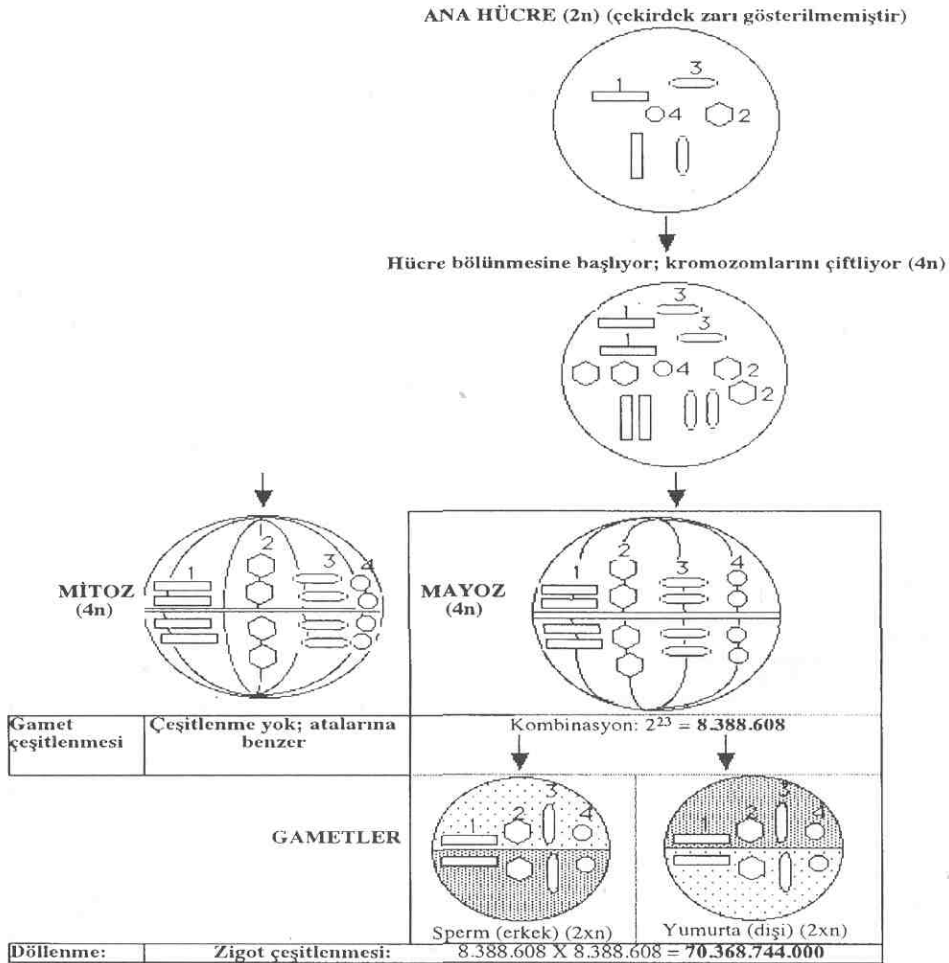
Kesilen kısmın yenilenmesini sağlayan telomeraz enzimidir. Telomeraz enzimi etkin olarak işlev gören hücrelerde kromozom kısalması görülmez. Kanser hücrelerinde telomeraz aktivitesi sürekli kaldığı için, sınırsız, sonsuz hücre bölünmesi yani sınırsız yaşam söz konusudur. Ayrıca

telomeraz enzimi etkin olarak işlev gören hücrelerde (büyük bir olasılıkla embriyonik hücrelerde de) kromozom kısalması görülmez.

Enzim aktivitesi düşen telomerler kısalır ve hücre yaşlanması ortaya çıkar. Telomeraz bozukluğu olan maya hücrelerinde, daha önce telomer bütünlüğünün devamından sorumlu olduğu düşünülen Coc 13 proteininin, esas işlevinin, kromozom uçlarını yıkımdan korumak olduğu ve keza telomeraz enziminin kromozom uçlarına ulaşmasına yardımcı olduğu bulunmuştur (Nugent et al, Science 274, 239-252, 1996).

Bu sakınca, heksamerik nukleotit tekrarlarının TTAGGG oluşması ile giderildi, yani TTAGGGTTAGGG.. Çünkü her hücre bölünmesinde bu dizilerden bir kısmı polimerazın **bağlanma noktası bir miktar içeriden olduğu için kesilip atılıyordu**. Telomerik kayıp, lagging (kesikli) DNA iplikçığının tam olarak replike olmamasından kaynaklanmaktadır. Bu iplik üzerindeki terminal RNA primerinin ortadan kaldırılması, normal olarak bir sonraki okazaki fragmentlerinin uzantılarıyla doldurulan bir boşluk ortaya çıkar. Bir sonraki okazaki fragmenti için kalıp olarak hizmet edecek olan kromozomun 5' ucunun ötesinde DNA olmadığından, bir boşluk ortaya çıkmaktadır. Çeşitli

Şekil-4: Bir Kromozomda Bölünmeye Bağlı Olarak Telomer kısalması



somatik dokularda yer alan hücreler için telomer kaybı, in vitro ortamda 25-200 baz çifti/bölünme sayısı başına şekildedir. Telomer uzunluğunun, bir hücrenin replikasyon yapma tarihinin indikatörü ve hücrenin arta kalan replikasyon potansiyelinin moleküler Ölçütü (saati) olabileceğine ilişkin güçlü bulgular vardır. Telomer kaybının hücre yaşlanmasına büyük katkıları olan faktör olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür. Bu fikir, in vitro denemelerde çoğaltılan tüm somatik hücrelerde telomer kaybının olduğunun saptanmasıyla ve in vivo olarak da yaşlı hücrelerin telomerlerinin genç hücrelerinkinden daha kısa olduğunun saptanmasıyla ileriye sürülmüştür. Fibroblastların çoğalma kapasitesinin bu hücreleri veren bireyin yaşına bağlı olarak büyük değişiklik gösterdiğini saptamıştır ve bunu telomer uzunluğuyla açıklamışlardır. Çünkü arta kalan replikasyon kapasitesi ile başlangıçtaki telomer uzunluğu ile güçlü korelasyon vardır. Bu araştırmacılar aynı zamanda Hutchison-Gilford hastalığı gibi hızlanmış yaşlanma sendromuna yakalanmış hastalardan alınan fibroblastlarda, replikasyon kapasitesinde ve telomer uzunluğunda indirgenme olduğunu not etmişlerdir. Down sendromlu hastalarda prematüre yaşlarda birçok yaşlanma özellikleri gösterdiği ve bu hastalardan alınan limfositlerde aynı yaştaki kontrol grubundan alınanlarla karşılaştırıldığında üç kat daha fazla telomer kaybı olduğu görülmüştür. Bu hücre bölünmesi başına düşen telomer kaybı oranının artmasıyla, erken dönemde fenotipik olarak yaşlılığın ortaya çıkmasına katkıda bulunulduğunun bir işaretidir.

İnsanlarda (bireysel olarak) bu tekrarın sayısı 5.000-20.000 arasında değişir. Örneğin 20.000 tekrar taşıdığını söylediğimiz bir bireyin eşey hücrelerinde, bu heksomerik yapı, 20.000 baz çiftinden oluşmuştur. Bu bireyin gençlik döneminde bir somatik hücrede ortalama uzunluk 10.000 baz çiftine düşer; daha ileri yaşlara doğru bu miktar gittikçe küçülür ve orta yaşlılarda 5.000-7.000 baz çiftine iner. Hiya-ma ve ark., 60 yaşına kadar bireylerin periferik kan dolaşımında yer alan tek çekirdekli hücrelerde telomeraz aktivitesinde gittikçe azalma olduğunu gözlemiştir. Bu yaştan sonra ise aktivite değişmemektedir. Bu durumda 20.000 tekrar taşıyan bir birey, 5.000 tekrar taşıyana göre daha çok hücre bölünmesi yapabileceği için kıyaslamalı olarak daha uzun yaşayacaktır. Böylece kaderimiz özünde telomer uzunluğu ile çizilmiş oluyordu. Canlıların tümü bu tekrar sayısını, yaşam ve evrimsel süreç içerisinde optimum uyum yapacak generasyon (kuşak) ömür uzunluğuna göre ayarlayarak tekrar koydu. Az tekrarı olanlarda, telomer ve buna bağlı olarak ömür uzunluğu kısa (birim zamanda çeşit değiştirme şansı fazla), dolayısıyla uyum yeteneği fazla; tekrarı fazla olanlarda ise telomer ve buna bağlı olarak ömür uzunluğu uzun (birim zamanda çeşit değiştirme şansı az), dolayısıyla uyum yeteneği kısıtlı oldu. Böylece her canlının kendine uygun ömür uzunluğu saptanmış oldu.

Telomer saatinin hastalıkların teşhisinde kullanılması

Böylece telomer uzunluğu, hücrenin arta kalan replikasyon yapma kapasitesini belirleyen bir saat olarak hizmete girdi. Saat durduğu zaman, hücre çoğalmayı sona

erdirmekte ve yaşlanma başlamaktadır. Nadiren, bir hücre, yaşlanma olayını egemenliği altına alıp, sonunda yaşlanmayı durdurup ölümsüzlüğe ulaşmaktadır. Bu olay, hemen hemen her zaman telomer uzunluğunu sabit tutan (saati geri alarak) telomeraz enziminin işleviyle ortaya çıkmaktadır ve çoğu tümörün sürekli büyümesi için bu süreç gereklidir. Telomeraz aktivitesi, insan primer tümörlerinin %85'inde gözlenmiştir; bu nedenle kanserin varlığının tespitine yarayan yeni bir işaret olabileceği ileri sürülmüştür ve kanseri tedavi etmede antitelomeraz terapisinin yeni bir yol olabileceği olasılığını artırmaktadır. Böyle bir fikir, lösemi ve prelösemiye uygulanabilir mi? Telomer uzunluğu ölçülerinin ve telomeraz aktivitesinin saptanmasının, halihazırda kliniklerde kanser teşhisi konmada ya da çeşitli tiplerdeki kanserlerin (kronik lenfoid lösemi, akut lenfoid lösemi, kronik myeloid lösemi, akut myeloid lösemi, prelösemi myelodisplastik sendromu) evrelerini belirlemede kullanılan mevcut yöntemlere ilave yeni bir yöntem olmasına kesin gözüyle bakılmaktadır. Telomer uzunluğunu tahmin etmek için, geliştirilen yöntemde "terminal restriction fragmenti"nin uzunluğu esas alınmaktadır. Telomeraz aktivitesinin alt sınırının saptama İse PCR-'ye dayalı "telomerik repeat amplifikasyon protokolu" (TRAP) sayesinde geliştirilmiştir. Bu yöntemle günümüzde, 10-100 kadar hücre kullanılarak kan kanserlerinin analizi yapılabilecek düzeyde kolaylaştırılmıştır. Anti-telomeraz terapisinin, bu hastalıkları ve diğer bazı hastalıkları tedavi etmede değerli olabileceğine ilişkin belirtiler vardır. Fakat bunun tam uygulanabilir hale geçebilmesi için henüz bir süre zamana gereksinim olduğu görülmektedir.

Telomer uzunluğunun ölçümü, ortada tekrarlanan TTAGGG ve ona komşu olan tekrarlanmış subtelomerik DNA içerisinde "restriction enzimi tanıma bölgesinin" yokluğuna dayanmaktadır. Bu uzunluklar, genomik DNA'nın büyük bir kısmının restriksiyon enzimleriyle parçalanmasıyla arta kalan büyük DNA parçacıklarının uzunluğunu analiz etmekle tahmin edilebilir. DNA, daha sonra, TTAGGG tekrarlarını içeren işaretli oligonükleotitlerle karşılaştırılarak incelenir.

TRF'nin (terminal restriction fragmenti) ölçülen büyüklüğü, hem subtelomerik DNA'nın ve hem de işlevsel restiction bölgesinden yoksun olan telomerik DNA'nın toplam uzunluğuna karşılık gelir.

Sürekli bölünmeyi sağlayan enzim: Telomeraz

Bakteri hücresi çember replikasyon gösterir. Herhangi bir telomer kısmı olmadığı için, her bölünmede kısalma sözkonusu değildir. Bu nedenle prokaryot hücrenin ömür uzunluğu, bölünme sayısı ile sınırlanmamıştır.

Telemorler, bir hücreli ökaryotik organizmalarda ya da onlara yakın ilkel çok hücreli organizmalarda bölünmeyle kısalmaz. Çünkü bu iki grupta da ribonükleoprotein enzimi, yani telomeraz varlığını sürdürmektedir. Telomeraz, tek iplikçikli telomerik uca bağlanır ve kendi RNA komponentini uçtaki tekrarlanmış bölgeyle aynı hizaya getirir. Daha sonra bu enzim revörs transkriptaz olarak işlev gö-rerek, RNA'sını kalıp olarak kullanılarak, G-rich iplikçiginin ucunda TTAGGG tekrarını sentezler. Bu iplikçikler

(G-rich iplikçığı) DNA polimeraz tarafından lagging (kesikli) iplikçığının uzamasına izin verir. Bu enzim böylece, telomeraz aktivitesi görülmeyen hücrelerde gerçekleşen DNA replikasyonu süresince, telomer erozyonunu önler (örneğin bir amipin kural olarak sonsuz bölünebilmesi bu nedene dayanır).

Ölümsüz hücre hattında, telomeraz düzeyinin yüksek oluşu ile ilgili bulgular ve çoğu kötü huylu tümörlerin bazı ölümsüz hücrelerden meydana gelmiş olma olasılığı, çeşitli lösemileri de içine alan birçok tümör çeşidindeki telomerazlarla ilgili araştırmaları kamçılamıştır. Tümör biyopsilerindeki telomeraz aktivitelerini ölçen oldukça hassas anteliler geliştirilmiştir.

Bazı örneklerde, telomerleri stabil (kararlı) olan hücreler proliferasyona (bölünmeye) devam etme yeteneğine sahip olduğu görülmektedir. Kanser ilerlemesinin çok basamaklı süreçleri boyunca, ölümsüz hücrelerde genellikle telomerler kritik kısa uzunluğa düştüğü görülür ve genom kararsız hale gelir. Ölümsüz hücreler, genellikle kromozomal bozukluklar taşırlar. Bu bozuklukların bazıları telomerik uçta ortaya çıkar. Şimdiye kadar, çoğu primer kanser vakalarının incelenmesinde telomeraz aktivitesi tespit edildiğinden, büyük bir olasılıkla telomeraz, bu tip hücrelerde telomer uzunluğunun sabit kılınması için gereklidir.

Telomeraz aktivitesi, hücre döngüsünün G1, S ve G2+M evrelerinde tespit edilmiştir; fakat bu hücre G0 evresine girdiğinde büyüme faktörlerinden yoksun kalmasına uygun olarak, kontak inhibisyonla, farklılaşmayla telomeraz aktivitesi baskı altına alınmaktadır. Postmitotik olan farklılaşmış hücreler dışında G0 süresince bu baskılanma tamamıyla dönüşümlüdür ve normal çoğalmakta olan hücrelerdeki telomeraz baskılanmasından tamamıyla farklı bir yolla ortaya çıkmaktadır.

Önemli not: Son zamanlarda güncel olan genetik kopyalamada, eğer telomeri kısalmış (yaşlanmış) bir somatik hücre alınıp kopyalanırsa, meydana gelen birey büyük bir olasılıkla potansiyel olarak geriye kalan telomer kısmını kullanacağı için, ömür uzunluğu alındığı bireyin geri kalan ömür uzunluğuna denk olacaktır, yani kısa yaşayacaktır.

PROGRAMLANMIŞ ÖLÜM "APOPTOSİS" KALITSAL ŞİFREYE EKLENİYOR

Besin sağlama, korunma, saldırma vs. için çok hücreliliğe geçilince, her birey başlangıçta kendi benliğini ya da bireyselliğini korumasına karşın (bu aşamada birbirinden ayrılan her birey, yeniden bir koloni meydana getirme potansiyeline sahiptir), evrimleşmenin ilerlemesiyle, bireyin vücut hücrelerinde, görev dağılımı ve buna bağlı olarak farklılaşmalar ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu kolonideki bireylerin bir kısmı beslenme, bir kısmı algılama, bir kısmı korunma, bir kısmı hareket görevini yüklenirken (somatoplazma - vücut hücreleri), diğer bir grup (germoplazma) sadece kalıtsal materyali gelecek döllere aktarma görevini yüklenmiştir. Bu germinatif hücrelerin esas, yani kalıtsal, moleküler bileşenleri, yani DNA, başlangıçtan bugüne kadar, değişerek; fakat ölümsüz bir şekilde aktarılarak kalıtılmıştır.

Daha iyiye daha yetkine daha güçlüye ulaşmak için yeni

fenotiplerin, yeni vücutların doğal seçilime uğraması gerekmiş ve böylece ata fenotiplerin ortadan kalkma zorunluluğu doğmuştur. İlk defa "**Progamlanmış Ölüm**" telomerlerin kısalmasının dışındaki ölüm etkisine ek olarak, genomun içerisine serpiştirilmiş ayrı birimler halinde, yani "**Ölüm Genleri**" olarak yerleştirilmiştir. Bu evreden sonra, canlılar, saate bağlanmış bir yaşlanma sürecini ve sonuçta ölüm olayını kaçınılmaz olarak yaşamaya başlamıştır.

Hücresinin yaşamı ya programlanmış ölümle ya da nekrozla, yani dış etmenlerin etkisi altında son bulur. Nekroz fiziksel incinmeler sonucu meydana gelir ve kalıtsal olarak programlanmaz. Buna karşın, özel gelişimlere ve çevresel uyarılara karşı, önceden tasarlanmış, genetik olarak programlanmış ölüme "**Apoptosis**" denir. Her ikisinin septomları birbirinden farklıdır. Nekroz, sitoplazmik organel yıkımı ve plazma zarının bütünlüğünün yitirilmesi ile kendini gösterir. Buna karşın, apoptosisde hücrenin içinde kabarcıklar (kofullar), kromatin kondensasyonları ve çekirdek DNA parçalanmaları (fragmantasyon) artar. Apoptotik, yani yaşlanan hücre, inflammatöre (yangılı) tepkiyi önler; fakat nekrozlu hücre bu yangı tepkisini önleyemez. Bu nedenle apoptosis doku ya da hücre, çevresindeki hücelere zarar vermeden temiz bir mekanizma olarak tanımlanır. Bununla birlikte nekrozun meydana getirdiği yıkıntı ve iltahaplar apoptosisi, apoptosisin induksiyonu ise nekrozu meydana getirebilir.

Apoptosisin ölçümü için ölçüt, hücre canlılığının azalması, DNA fragmantasyonu, hücre ve çekirdek morfolojisi, sistein proteaz aktivitesi, FACS analizi ve zayıflamış subG1 ve Bcl2 (insan lenfomasından translokale bir gen olarak tanımlanmıştır) inhibisyonudur. Bunlardan sistein proteaz nematotlardan insanlara kadar apoptosisin denetiminde rol oynar ve temel olarak işleyişinin aynı olduğu varsayılır. Proteazdan elde edilen bilgiler diğerleri için de kullanılabilir.

Neden canlıların tümü her biri kendine özgü olmak kaydıyla, aşağı yukarı belirlenmiş bir yaşam uzunluğuna sahiptir. Hatta aynı gruptan olan canlılarda belirgin ömür uzunluğu farklılıkları neden vardır. Örneğin bir tavuk 5-10 yıl, halbuki aynı yapısal özellikleri gösteren bir kartal 100 yıl yaşamaktadır. Neden otların bir kısmı bir yıllık, bir kısmı iki yıllık bir kısmı çok yıllıktır?

Ömür uzunluğunu, biyolojik olarak, bireyin çevre koşullarına uyum yeteneği ya da zorunluluğu sağlar. Bu olgu, doğal seçilimle oluşmuş, türün varlığını sürdürmek ve çevresine uyumunu sağlamak için oluşmuş, tipik bir canlılık özelliğidir. Örneğin her yıl ortadan kalkıp, yeni bir yılda yeni bir vücutla, doğanın değişen koşullarına seçim için kendini sunan bir canlının, vücudu yüz yılda ortadan kalkan diğer bir canlıya göre kalıtsal yeteneğini geliştirme ve sunma, yani çeşit değiştirme şansı çok daha yüksektir. Bu nedenle ortama uyma şansları çok fazladır. Böylece birçok canlı nasıl beslenirse beslensin, ömrü birkaç ay, bir yıl ya da iki yıldır. Kalıtsal materyaline bir rastlantı sonucu eklenmiş, metabolizmayı durdurucu, yapıyı yıkıcı, yenilenmeyi önleyici genler, ölümü, dolayısıyla ömür uzunluğunu denetler duruma geçmiştir. Bu genler mutasyonlarla bir rastlantı sonucu eklenmiş olacağı gibi, vücudun şekillenmesini

sağlayan yıkıcı (örneğin embriyolojik gelişme sırasında parmak aralarının ayrılması, doku ve organların şekillenmesini sağlayan) genlere benzeyen genlerin bir çeşit değişimiyle de ortaya çıkabilir ya da bu genlerin pleiotropik (bir genin birden fazla özelliği kontrol etme) özelliğiyle ortaya çıkabilir.

Artık vücudun öldürülmesi, bu aşamadan sonra, bir kalıtsal program dahilinde yürütülmeye başlanmıştır. İlk defa ölüm genleri ya da yaşam uzunluğunu saptayan genler, gelişim programının kalıtsal bir özelliği ve bir parçası olarak karşımıza çıkmaktadır. Böylece bu genlerin bir saat gibi işleyiş özelliğine bağlı olarak her canlı için sınırlı bir yaşam uzunluğu belirlenmiştir. Daha önceki evrelerde, şu ya da bu şekilde (örneğin ısıtmakla) canlılar canlılıklarını yitirmişlerse de, bunların sadece program dahilinde olmayan molekül bozulmaları nedeniyle ortaya çıktığını bildiğimiz için, böyle bir durum için, klasik ölüm kavramını kullanamayız.

Yaşlanmayı Önleyen Gen

İnsanların genç kalmasını sağlayan bir protein vardır. Buna benzer bir protein bir hücreli bir canlıda, bira mayasında (*Saccharomyces cerevisiae*) bulundu. Amerikan bilim adamlarına göre, bunun gibi "ömrü uzatma faktörleri" evrimin erken bir evresinde oluşmuşlardır ve halen birçok türün hücrelerinde vardır. Bu protein, hücrenin çekirdeği içinde bulunan "çekirdekçik" (nükleolus) denilen bir yapıyı koruyarak ömrü uzatmaktadır, çekirdekçikte, hücrenin protein fabrikaları olan ribozomların önemli kısımları kromozomlardan kopya edilir. Boston'daki ünlü Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nden Leonard Guarente, çekirdekçik için: "Bu, hücrenin en yaşamsal noktasıdır" demektedir. Guarente'nin çalışmaları, Werner sendromu denilen bir hastalıktan esinlenmiştir. Bu hastalıkta WRN geninin görev yapmaması sonucu çocuk 20 yaşlarında ihtiyarlar; saçları ağarır, derisi buruşur ve yaşlılık hastalıkları, örneğin gözde perde (katarakt) ve kemiklerde erime (osteoporoz) başlar. Bu hastaların çoğu 50 yaşına varmadan ölür. Geçen yıl WRN geninin helikaz denilen enzimin sentezini sağladığı anlaşıldı. Helikaz, DNA ve RNA çift sarmallarının açılmasını sağlayan enzimdir. Demek ki bu moleküllerin açılmaması yaşlılığı getirmektedir. Bu arada Guarente, bira mayasının yaşlanmasını inceledi. Bu bir hücreli canlı "tomurcuklanma" ile çoğalır; yani ana hücrede önce bir çıkıntı oluşur, sonra bu çıkıntı koparak yeni bir bira mayası meydana getirir; bu sırada yavru hücre, ana hücrenin kromozomlarının bir kopyasını da almış olur. Ana hücre birkaç düzine tomurcuk verdikten sonra ölür. Araştırmacılar WRN geninin karşılığı olan SGSI genini incelediklerinde şunu buldular: Mayada bu gen tahrip edilirse maya ortalama ancak 9,5 tomurcuk verebiliyordu; normal mayalar ise 24-25 kere tomurcuklanabilmekteydi. Guarante ve arkadaşları, SGSI proteininin çekirdekçikte yoğunlaştığını buldular. SGSI'yi kodlayan gen tahrip edilince çekirdekçik paramparça oluyor ve ana hücre erkenden ölüyordu. İlginç olarak, yaşlanan maya hücrelerinde de ölümden az önce çekirdekçik paramparça olduğu görüldü. Demek ki SGSI, çekirdekçikte DNA'yı çözerek ve sağlamlaştırarak ömrü uzatmakta, yaşlılığı önlemektedir. Bu çalışmalar, yaşlılığı önleme

geninin ve çekirdekçik'in yaşlılıktaki önemini ortaya koymu-
bulunuyor.

BELLEĞİ KAZANMANIN FATURASI OLARAK YAŞLANMA VE ÖLÜM

Çok hücreliliğe geçince ve merkezi sinir sistemi oluşunca, yaşam uzunluğunu sınırlayan üçüncü bir etmen daha ortaya çıkmış oldu. Çünkü günlük yaşanan deneyimlerin ve koşulların biriktiği yer merkezi sinir sistemiydi. Bellek birikimi, kalıtsal materyal üzerinde değil, özellikle hücre zarı başta olmak üzere sitoplazma ile ilgili birimler üzerinde, moleküler bağlanma ya da elektriksel formatlanma şeklinde olduğuna göre, merkezi sinir hücrelerinin mitozla bölünmesi, somatoplazmanın ikiye paylaşımı ile sonuçlanacak, bu da kazanılan bilginin ikiye parçalanması anlamına gelecek ve böylece bilginin bir bütün olarak anlamsızlaşmasına neden olacaktı. Bu nedenle, embriyolojik gelişmelerin belirli bir evresinde (örneğin insanda ana karnında 4. ayda), sentrozom dışarıya atılarak, bölünme durdurulmak suretiyle bu aksaklık giderilmiştir. Böylece kazanılmış deneyimlere dayanılarak anlamlı tepkilerin korunması, ileri aşamalarda, anlamlı düşünmenin ortaya çıkması sağlanmıştır. "Her kazancın ödenmesi gereken bir faturası vardır" evrensel ilkesine göre, bu kazancın, ödenmesi gereken faturası, sinir hücrelerinin zaman içinde ölmesi ve yerine yenilerinin konmaması olmuştur. Bu nedenle ömrünün son çeyreğine gelmiş bir köpek, koklama duyusunun % 80'nini, 70 yaşına gelmiş bir insan, tatma duyusunun yaklaşık % 60'ını, işitme duyusunun yaklaşık % 40'ını yitirmektedir (Tablo 1). Dokuların ve hücrelerin gelişme ve yenilenmesinde organizatör ve uyarıcı sistem olarak görev alan sinir sisteminin bu yolla etkisizleşmesi, kaçınılmaz olarak yaşlanmayı ve sonuçta ölümü ortaya çıkarmıştır. Yaşlanma, genel bir kavram olarak, sırasıyla, kalıtsal yapının ve dış faktörlerin etkisiyle, hücredeki biyokimyasal tepkimelerden başlayarak, hücre, doku, organ ve birey düzeyindeki işlevlerin etkinliğinin azalması olarak tanımlanabilir. Bu nedenle belki yaşın ölçüsü yıl, yaşlanmanın ölçüsü ise bireyin kimyasal ve buna bağlı olarak fiziki etkinliğinin göreceli derecesi olarak alınmalıdır.

Tablo 1: Yaşları 30 ile 75 arasındaki erkeklerde bazı yapılarda ve işlevlerde meydana gelen azalmalar.

Özellik	Azalma Yüzdesi
Beyin ağırlığı	44
Omurilikteki sinir hücrelerinin sayısı	37
Sinir uyarılarının hızı	40
Tat tomurcuklarının sayısı	64
Beyine kan sevki	20
Dinlenme halinde kalbin verimi	30
Değer değiştirdikten sonra kanın normal pH'ına dönüş hızı	83
Böbrekte süzmeyi sağlayan altbirimlerin sayısı	44
Böbrekte süzme hızı	31
Akciğerlerin kapasitesi	44
Ekzersiz sırasında maksimum O ₂ alımı	60

Beynin oluşumu, ömür uzunluğunu sınırlıyor: "Programlanmış ölümü ilk tadan canlı PLANARIA"

Bir hücrelilerin yaygın olduğu dönemde, bir süre sonra besin krizi ortaya çıkınca, molekülleri birbirinden ayıran duyu almaçlarını daha yetkin bir şekilde taşıyanlar daha başarılı oldular. Çünkü, çevreyi tanıma daha etkin bir şekilde yürütülüyordu. Bu duyu almaçlarının arasındaki iletim ağı, uzun bir evrimsel öyküden sonra *Planaria* denen bir çok hücrelide, sinir uzantıları ve sinir yumağı şekline dönüştü. Uzantılar bize kadar uzanan çok hücreli hayvanların tümünde sinir yollarını oluşturdu. Tat ve koku verici moleküllerle en çok karşı karşıya kalan yutak kısmının üst kısmındakiler ise, yoğunlaşarak, her biri birkaç sinir hücresinden oluşmuş, birkaç gangliyonla dönüştü. Alman duyuların bellek şeklinde saklanabilmesi için de bu bölgedeki gangliyonların nöronları, gelişmelerinin belirli bir evresinde, sentrozomlarını hücre dışına atarak, bölünme yeteneklerini yitirirler. Bu hayvanlar koşullandırılıp yüzlerce parçaya ayrılırsa, sadece nöron taşıyan parça hariç, her parça dışarıdan hiç besin almadan kendini yenileyerek yeni bir bireye gelişebilir. Buna karşın, bu gangliyonların haricindeki kısımlar, belleklerini (koşullandırılmalarını) zamanla yitirmelerine karşın, gangliyonları taşıyan kısım belleği (koşullandırmayı) ömrü boyunca koruyabilir. Yani öğrenmenin (koşullandırmanın) bedeli, ömür uzunluğu sınırlı olan hücrelerin oluşumuyla sağlanabildi. Kaçınılmaz ölüm ilk defa bu hayvanlarla canlılar dünyasına girdi.

ASTRONOMİK RİTMİN ÖMÜR UZUNLUĞUNU SINIRLAYICI ETKİSİ

Ölümü, dolayısıyla yaşam uzunluğunu, yani ömrü denetleyen genlerin işlevlerinin düzenlenmesi, dünyadaki astronomik ritimden ayrı düşünülemez. Yani ömür uzunluğunun klasik ölçüsü olan yıl terimi, özünde, astronomik ritmin düzenli değişmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkan döngüdür. Canlıların işlevleri de bu ritmik döngüye bağlı olmak zorundaydı. Bu nedenle **bitkiler** ve onlara doğrudan ya da dolaylı olarak bağımlı olan hayvanlar, bu ritmik döngüyü algılamak ve o sinyali, yaşamlarının evrelerine (dolayısıyla ölümlerinin sonlanması için gerekli emrin verilmesi gibi) aktarmak zorundaydılar. Bu nedenle sıcak ve günlük ışık alma süresi uzun olan yerlerde yaşayan aynı türe bağlı bireylerin **Ömür** uzunluğu oransal olarak kısalmaktadır. Bunun için canlılar dünyasından önemli kanıtlar da elde edilmiştir. Öyle ki, bir canlının, özellikle insanın erginliğe ulaşma çağı ile ömür uzunluğu arasındaki doğrusal orantı, birçok durumda kanıtlanmış durumdadır: Ergenlik çağına ulaşma yaşı ile 6'nın çarpımı, o bireyin kuramsal yaş uzunluğunu vermektedir; bu da, erginliğe normal olarak geç ulaşanların daha uzun yaşayacağını yorumlanmasını sağlayabilir. Ergenliğe ulaşmanın da sıcaklık ve özellikle fotoperiyotla yakından ilgili olduğu bilinmektedir. Alınan fazladan ışın ve sıcaklığın, bu saati daha hızlı çalıştırarak ömrü kısalttığı birçok hayvan deneyinde kanıtlanmıştır. **Böylece ömür uzunluğunu sınırlayan (kısaltan) ilk iki etmeni, yani, sıcaklığı ve alınan güneş ışığı süresini (fotoperiyodu) yakalamış olmaktadır.** Bunlar doğal sınırlayıcı etkilerdir.

YAŞLANMAYI HIZLANDIRAN ETMENLERE GENEL BİR BAKIŞ

Bundan sonra anlatacağımız, bu **ölüm** olayını kolaylaştıracak **faktörlerin** etkisiyle ilgilidir.

Yaşam uzunluğunu sınırlayan bu doğal sınırlayıcı etmenlerin yanı sıra, canlının moleküler yapısını (birbirini tanıma ve bir diğeri ile iletişimi sağlamada ve keza gerekli maddelerin hücre içine alınmasında ve atık maddelerin hücre dışına atılmasında en önemli görevi yapan hücre zarının, enerjinin sağlanmasında görev yapan mitokondrinin ve DNA'sının, hücrenin beyni olan çekirdek DNA'sının ve belki endoplazmik retikulum ile onun türevlerinin yapısını) bozan ya da DNA işlevlerini normal sürecinden farklı olarak durduran ya da harekete geçiren doğal anorganik bazı bileşikler (örneğin silikat kristalleri gibi) ya da hiçbir canlının herhangi bir biyokimyasal sentezleme yolunda ara ürün olarak dahi sentezlenemeyen yapay organik bileşikler (örneğin tarımsal ilaçlar, bazı boya molekülleri, hatta temizlik malzemesi olarak kullanılan bazı moleküller vs.) yaşlanma sürecini hızlandıran yerine göre anomalilerin ortaya çıkmasını sağlayan en önemli etmenler olarak tanımlanabilirler.

Bu nedenle ömür uzunluğunu sınırlayan bir diğer önemli etmen, bu yaklaşımla, "canlılar dünyasında biyokimyasal yolların bir ara ürünü olarak kısa bir süre için olsa bile hiç bir şekilde üretilmeyen, yani canlılar dünyasının tanışık olmadığı" yapay moleküllerin geniş ölçüde kullanıma girmesidir.

MİTOKONDİRİ TAHRİBATINA BAĞLI OLARAK YAŞLANMA

Mitokondri dokunun işlevine göre her hücrede farklı sayıda bulunur, örneğin kalp hücresinde, ATP gereksinmesinden dolayı 200-1000 kadar olabilir. Zaman süreci içerisinde bunlardan birinde ya da birkaçında meydana gelebilecek zararlı bir mutasyon, bu mitokondrinin aktarıldığı hücreleri başarısız yapacaktır. Sağlam mitokondrilerin aktarıldıkları ise başarı olacaktır. Böylece hücrenin gelecek yavru hücrelerinin bir kısmı bu tahribattan korunacaktır. Eğer enerji elde etme mekanizmasının kalıtsal şifresi kromozom içerisine yerleştirilmiş olsaydı, burada meydana gelebilecek bir mutasyon hücrenin tüm geleceğini tehdit edecekti. Halbuki hücrenin en önemli mekanizması olan enerji mekanizmasını, çekirdek dışına çıkarılarak, çok sayıda mitokondri denen birimlere dağıtması, kendini güvenceye almadan başka bir şey değildir.

Mitokondride, hemen hemen sadece ATP üreten genler vardır ve bunlar da çember replikasyonla telomer kısmı olmadığı için sürekli replike olabilirler. Yaklaşık 16.5 kb'lık kalıtsal materyali yaklaşık 13 geni oluşturur. D-10b dediğimiz kısım ise hızlı çoğalma yeteneğindedir.

İnsan mtDNA'sı 16596 baz çifti uzunluğundadır ve en önemli kodlama işlevi, iç mitokondri zarındaki solunum zincirinin çok alt-üniteli enzimlerinin bileşenleri olan 13 peptidi kodlamaktır. Mitokondri oksidatif fosforilasyon merkezidir. ATP'lerin çoğu buradan gelir. Memelilerde mtDNA, çekirdek DNA'sıdan daha hızlı mutasyon geçirir. Histonlar ile örtülü olmayan mtDNA, en azından geçici olarak, iç zara tutunur. Mitokondri iç zarı ise, oksidatif fos-

forilasyondan Ötürü, reaktif oksijen türevlerinin (ROS) büyük ölçüde üretildiği yerdir. Normal metabolizma ürünleri olan reaktif oksijen türevleri, DNA'da çeşitli bozulmalara, özellikle kopmalara yol açar. Mitokondri DNA'sında, normal durumdakinden farklı olarak ortaya çıkan oksitlenmiş bazların, çekirdek DNA'sındakinlerden 16 kat daha fazla sayıda hasar meydana getirebileceğini göstermektedir. Önemli reaktif oksijen türevleri, süper oksit (O₂), hidroksil radikali (OH), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve atomik oksijendir. Mitokondrideki süperoksit ve hidrojen peroksit, sırasıyla, Mn içeren süperoksit dismutaz (SOD) ve Se (selenyum) içeren glutatyon peroksidaz tarafından metabolize edilir. Ayrıca vitamin antioksidantlar da ROS'ları ortadan kaldırır.

Reaktif oksijen türevleri (ROS) dışında, alkilleyici maddeler ve çok halkalı aromatik hidrokarbon bileşikleri de, mtDNA'yı çekirdek DNA'sına oranla daha çok fazla tehdit etmektedir.

Yaşlı hayvanlarda mitokondrilerin ürettiği ROS miktarı, gençlere oranla daha yüksektir. Oksidatif DNA hasarı büyük bir olasılıkla yaşlanmanın başlıca nedenlerinden biridir. Reaktif oksijen türevlerinin, DNA'da, hem şeker fosfat iskeleti üzerinde kırma ya da koparma hem de bazlar üzerinde nokta mutasyonları biçiminde etkileri vardır. Mitokondriyal DNA'dan kopan parçaların çekirdek genlerine girdiği bulgulanmıştır. İnsanda, bu fragmentler, ilk kez HLA hücrelerinde gözlenmesine karşın, diğer hücre tiplerinde de çekirdek genlerine giren diziler saptanmıştır. Yaşla birlikte insan dokularında büyük oranda mtDNA kopmaları meydana gelmektedir. Fragmentlerin sitoplazmaya geçişine olanak veren etmenler arasında, bakteri enfeksiyonu ile endotoksin salınması, hücrelerin aşırı alkol ve sıcaklık değerleri ile karşışa kalmaları sayılabilir. Bu etkiler doğrultusunda, mitokondri zarı zayıflayıp yıpranmaktadır. Mitokondriden çekirdeğe olan gen akışının tersine, bazen çekirdek DNA'sından köken almış diziler mtDNA'ya girebilmektedir; Öyle ki, ters transkripsiyon ile mRNA, DNA'ya dönüşmekte ve daha sonra bu molekül mitokondriye girmektedir. Ayrıca, mtDNA'nın tüm organel ile birlikte, mitotik bir hatanın sonucunda, bozulmadan nükleusa girmesi mümkün gözükmektedir. Böylece bir kez çekirdeğe giren mtDNA, parçalanarak, bir kaç fragmentinin DNA'ya katılması mümkündür.

Mitokondriyal DNA'dan kopan parçaların çekirdek genlerine (ya da tersi) girmesi patolojik sorunlar yaratmaktadır. Kodlayıcı bir gene, regülatör bir diziye hatta bir intron segmentine dahi fragment girişinin patolojik bir yanı vardır. Göğüs, kolon, prostat ve akciğerdeki pek çok neoplazi, genellikle yaşa bağımlı olarak artar ve en azından kanserlerin bir kısmının, mtDNA kökenli dizilerin onkogenlere ve tümör süpressörlere girmesiyle ortaya çıktıkları düşünülmektedir. Yine, yaş ilerledikçe, yetişkin insanlarda, kalp kası, beyin, karaciğer ve iskelet kası hücrelerinde mtDNA kopmalarının meydana geldiği bulunmuştur. ROS'lar, kopmaların dışında, DNA ile reaksiyona girdiklerinde, bir çok baz modifikasyonu oluşturdıkları da gözlenir. En iyi bilinen ROS kaynaklı oksitlenmiş baz, 8-hidroksideoksiguanozindir

(SOHdG). Bu bileşiğin pek çok mutasyon oluşturduğu da bilinmektedir ve sabit durum düzeyi bazı organların çekirdek DNA'sında yaşlanma ile yükselir. Mitokondriyal enzim düzeyleri de yaşla birlikte değişebilmektedir; insan kalbinin, diyaframının ve bacak kasının histokimyasal analizi, sitokrom c oksidaz içermeyen hücrelerin yaşa bağılı olarak arttığını göstermiştir.

Sonuç olarak, mtDNA tamir düzeyinin çekirdek genlerindeki çok daha düşük verim gösterdiği düşünülürse, mitokondriyal genlerdeki bozuklukların yaşlanma ile ilgili olarak ciddi etkilerinin olduğu çok açıktır. Çok sayıdaki deney, mtDNA modifikasyonları ile doğal ya da patolojik yaşlanma arasında güçlü bir ilişkinin bulunduğunu açığa çıkarmıştır. Mitokondri DNA'sında etkileri nötr olmayan mutasyonların birikmesi ve ardından sitoplazmik ayrılmanın gerçekleşmesinin, organizma yaşlanmasında önemli yeri olduğu ileri sürülmektedir (Richter, 1992; Shay and Werbin, 1992).

YAŞLANMA VE ÖLÜM OLAYLARININ GELECEKTEKİ OLASI DURUMU

Dünyadaki kaynaklar azaldıkça, insan dahil tüm öğelerin verimli kullanımının sınırları zorlanmaktadır. İnsan yaşamına da bu gözle bakılmasının kaçınılmaz olduğu "benimsesek de benimsesek de" görünmektedir. Bunun ilk bilimsel araştırma zemini "Human Genom Project" olarak bilinen "İnsan Genomu Projesi"dir. Başlangıçta sadece insan soyundaki özellikleri denetleyen genleri saptamayı amaçlayan bu araştırma, bugün yaklaşık 10.000 araştırmacının doğrudan ya da dolaylı ve yaklaşık 40 küsur ülkenin katıldığı, 2000 yılına kadar bütçesi 100 milyar dolar olan insanlık tarihinin en büyük araştırma projesidir. Bugüne kadar yaklaşık 30 milyar doları harcanmış ve 21. kromozomun tümü diğer birkaç kromozomun da bir kısmı kalıtsal dizilim açısından açıklanmış durumdadır. Bugüne kadar 50.000 genin yapısı açıklanmıştır; 2005 yılına kadar diğer genlerin (toplam 100.000) yapısının da açıklanması beklenilmektedir. Ayrıca insan soyundaki her genin bir tüp içerisinde bağımsız olarak korunması da gündemdedir.

Bu çalışmaların sonunda yaklaşık 4.000 civarında "bugüne kadar insanın kaderi olarak bilinen" kalıtsal hastalığın gen düzeyinde yeri saptanmıştır. Önümüzdeki birkaç yıl içerisinde bu sayının 5000'ni aşacağı varsayılmaktadır.

Bu saptamaları izleyen birkaç 10 yıl içerisinde, yani büyük bir olasılıkla en geç 2010 yılından sonra, bugün bir kusur ya da eksiklik olarak tanımlanmış "tıp diliyle hastalığın" insan soyundan temizlenmesi bir hayal olmayacaktır. Böylece ilk olarak insan soyu, kalıtsal hastalıklarından kurtulmuş olacaktır. Böylece toplum olarak ortalama insan ömrü 80-100 üzerine çıkmış olacaktır.

Daha sonra gen düzeyinde ıslah başlayacaktır. Bu ise, bir insanın denetimli gen kombinasyonları ile maksimum etkili çalışmasını (mekanik ve psikolojik olarak) sağlayacaktır. Herhangi bir canlıdaki bir gen (örneğin bir çekirdekdeki bir gen, ya da bir havuçta C vitaminini sentezleyen bir gen), diğer tüm canlıların, bu bağlamda insanın gen kombinasyonu içerisinde uygun bir şekilde sokulabilecektir. Bu yolla iyileştirme, insan soyuna örneğin 20 senelik bir ek ömür uzunluğu kazandıracaktır.

Bu süreç içerisinde ya da daha sonra, her canlı ve her birey için belirli bir farklılıkla çalışan biyolojik saatin mekanizması aydınlatılacak ve bugüne kadar bize evrimleşmemiz için hizmet veren ölüm genlerinin yapısı ve etkileşimi açıklanacaktır. Bu genlerin, eğer, pleotropik (yani birden fazla özelliği denetleyen) etkisi yoksa ya da bu etkisi başka bir mekanizma ile bertaraf edilirse, dışarıya alınması ya da yapısının değiştirilmesi, insan soyunda, doğuştan saptanmış ömür uzunluğu süresi üzerindeki ipoteğin kaldırılması olacağı için, ortalama ömür uzunluğu 200 yıl civarında olacaktır.

Burada aklımıza gelen bir soru olabilir. En uygun gen kombinasyonu ve ölüm genlerinden arınmış bir insan soyu neden sonsuz yaşamasın. Bunun yanıtı basit olarak verilebilir. Canlıların hemen tümü, bazı dokularının yenilenme yeteneğini, işlev etkinliği sağlamak için (örneğin kas ve sinir başta olmak üzere) embriyonik gelişme süreciyle sınırlı tutmuşlardır. Dolayısıyla daha sonra bir yenilenme ya şimdilik olanaksız görülmektedir ya da işlev yitirmesine neden olacağı için anlamsız görülmektedir.

İnsanı oluşturan trilyonlarca hücrenin her biri ayrı ayrı doğal koşulların etkisine maruz kalmaktadır ve bu etkilerin bir kısmı kalıtsal materyalin bozulmasına neden olmaktadır. Yenilenebilir hücrelerde bu bozuklukların düzeltilebileceğini varsaysak dahi, embriyonik olarak bölünmesi dönüşsüz olarak durdurulmuş hücrelerde, bunu gerçekleştirmenin çok uzun süre olanaksız olduğu varsayılabilir. İşte trilyonlarca hücrenin her birini ayrı ayrı değiştiremeyeceğimize göre, bu hücrelerin kalıtsal yapı bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkacak işlev yitirilmesi, yani yaşlanma ve ölüm kaçınılmaz olacaktır.

İnsanlık tarihinin en korkunç acısı olarak tanınan; tüm canlıların bilinçli ya da bilinçsiz olarak kaçmaya çalıştığı; fakat başaramadığı bu yasanın, yapısal gelişmeyi, soyut düşünmeyi sağlayan en önemli faktör olduğunu her zaman göz önünde tutarak, anlamlı ve normal yaşanmış bir ömrün, yaşamamız kadar önemli ve doğal olduğunu kabul etmek gerekir.

Bu nedenle "Türkiye'de ilk defa, geleceğin önemli bir araştırma ve bilim dalı olacak yaşlanma konusunda çıkacak bu bilimsel derginin ilk makalesine" başlarken her fani ölümü bir defa tadacaktır, diye başlanmıştır; fakat ölümü evrimsel açıdan inceleyen ve yorumlayan bu makalenin şu cümlelerle bitmesi gerekir: İnsanı diğer canlılardan ayıran en önemli özelliklerden biri, yani, "insanı insan yapan özelliklerinden biri", biyolojik işlevleri son bulurken, kendinden sonra gelecek kuşaklara, biyolojik materyallerinden dışında bir şeyler bırakabilmesidir. Dilerim bu makaleyi okuyanlar bu bazı yaşamları boyunca ya da bitiminde tadacaklardır.

KAYNAKLAR

1. Bell AG, (1918). The Duration of Life and Conditions Associated with Longevity. A study of the Hyde Genealogy. Genealogical Records Office. Washington.
2. Bergamini E, (1992), Protein Degradation and Modification. Ann.N. Y. Acad. Sci., 663: 43-47.
3. Comfort A, (1956), Ageing: The Biology of Senescence. Routledge and Regan Paul, London.
4. Cristofalo VJ, (1992), Changes in Gene Expression During Senescence in Culture. Exp. Geront, 27: 429-432
5. Cristofalo VJ, Pignolo RJ, Rotenberg M O, (1992), Molecular Changes with in vitro Cellular Senescence. Ann. N. Y. Acad. Sci., 663: 185-194.
6. Cutler RG, (1976), Evolution of Longevity in Primates, J. HumanEvol., 5: 169-202.
7. Cutler RG, (1980), Evolution of Human Longevity. in Borek C, Femoglio CM, King DW, (Eds.): Advances in Pathobiology 7. Aging, Cancer and Cell Membranes, New York. Thieme-Stratton Inc., pp: 43.
8. Demirsoy A, (1998): Evrenin Çocukları "Yaratılışın Öyküsü" Meteksan Yayınları: 91-06-Y-0057-08 29Ü s., 74 Şekil, Ankara, (altıncı basım).
9. Demirsoy A, (1998): Genel Biyoloji/Biological Science, 5,th Edition W .T. Keeton and J. Gould, W.W. Norton Company ISBN 0-393-96385-3, 1194 pp (editör: Demirsoy, A) (Translated in Turkish).
10. Demirsoy A, (1998): Genel Biyoloji/Genel Zooloji (Yaşamın Temel Kuralları), Cilt I/kısım I, Hacettepe Üniversitesi Yayınları A: 52, Meteksan Basımevi, 770 s., 357 Şekil, Ankara, (on ikinci basım).
11. Demirsoy A. (1998); Genel Biyoloji/Genel Zooloji, Cilt. I/Kısım 2. Hacettepe Üniversitesi Yayınları A: 53, Meteksan, 447 s., 316 Şekil, Ankara, (on birinci basım).
12. Demirsoy A, (1998): Kalıtım ve Evrim, METEKSAN Yayınları: No;11. Meteksan Basımevi, 902 s., 534 Şekil, Ankara, 1998 (onbirinci basım).
13. Demirsoy A. (1998): Omurgalıların Karşılaştırmalı Morfolojisi, hazırlanmakta. Demirsoy, A. (1998): Son İmparatora Öğütler-Bilim Toplumu/ Advises to last Emperor-Science population. Meteksan Yayınları; 96-06-Y0057-01, Meteksan, 258 pp, (dördüncü basım).
14. Hartl RW, Setlw RB, (1974), Correlation Between Deoxyribonucleic Acid Excision Repair and Life Span in a Number of Mammalian Species. P. N. A. S., 71: 2169-2173.
15. Kallmann FJ, (1957), Twin Data on the Genetics of Ageing; in wolstenholme and O¹ connor Methodology of the Study of Ageing. Ciba Found. Coll. on Ageing, 3: 131-148
16. Pearl R, (1940), Introduction to Medical Biometry and Statistics, Saunders, Philadelphia, Pennsylvania. Pearl, R. and Miner, J. R. (1935), Experimental studies in the Duration of Life. XIV, The Comparative Mortality of Certain Lower Organisms. Quart. Rev. Biol., 10: 60.
17. Richter C, (1992), Reactive Oxygen and DNA Damage in Mitochondria, Mut. Res., 275: 249-255.
18. Rockstein M, Sussman M, (1979), Biology of Aging. Wadsworth Publishing Company Belmont. Kalifornia.
19. Rosenberg B, Kemeny G, Smith LG, Skumick ID, Bandwiski MJ, (1973), The Kinetics and Thermodynamics of Death in Multicellular Organisms. Mech. Ageing Devel., 2: 275-294.
20. Shay JW, werbin H, (1992), New Evidence for the Insertion of Mitochondrial DNA into Human Genome: Significance for Cancer and Aging. Mut. Res., 275; 227-235.
21. Slagboon PE, Vigg J, (1992), The Dynamics of Genome Organization and Expression During the Aging Process. Ann. N. Y. Acad. Sci., 673: 58-69.
22. Strehler BL, (1962), Time, Cells and Aging. Academic Press, New York.