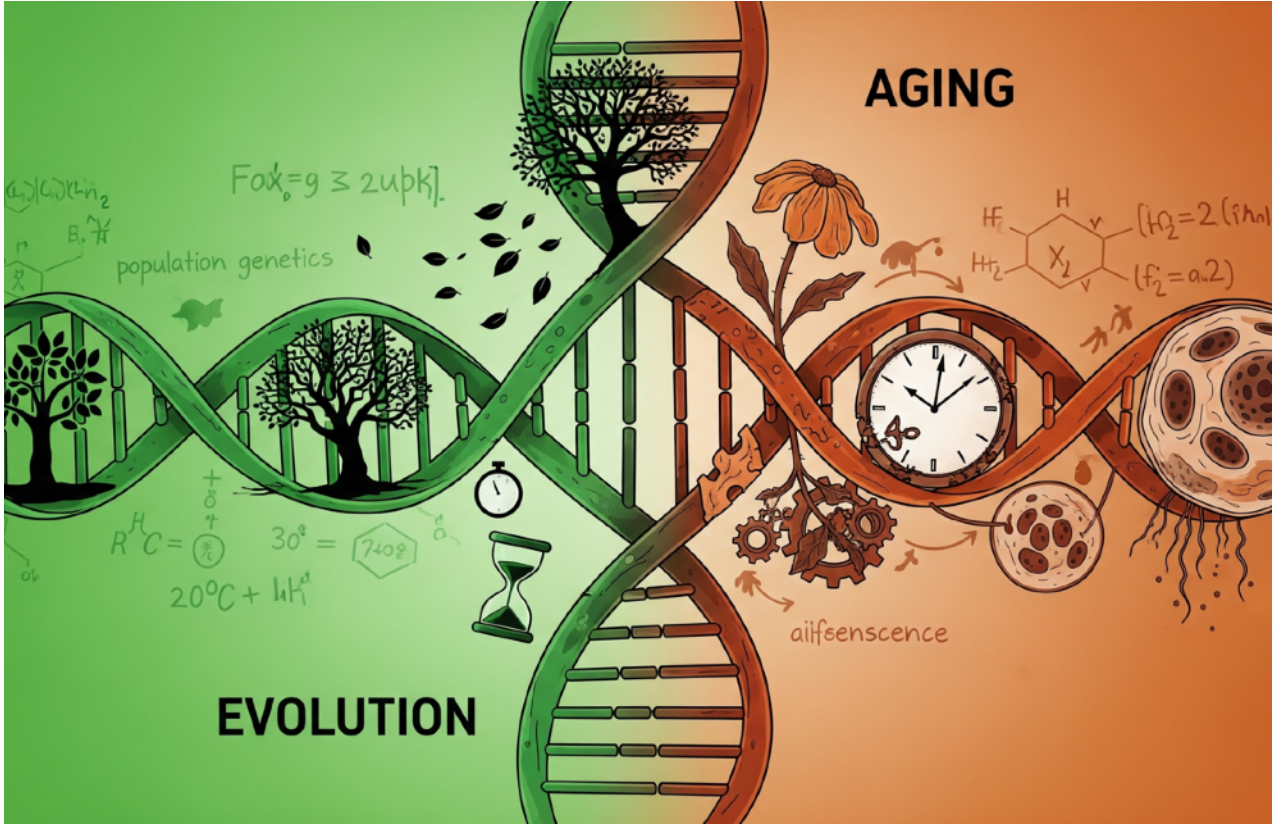


LONGEVITY DERNEĞİ BÜLTEN



Evrimsel Perspektifte Yaşlanma Süreci

Yaşlanma (senesens), canlı organizmalarda zamanla ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel bozulmaların toplamıdır. Evrimsel biyoloji açısından bakıldığında, yaşlanma kaçınılmaz bir süreç değildir; aksine, doğal seçilimin etkisiyle şekillenmiş bir biyolojik olgudur.

Doğal Seçilim ve Yaşlanma

Doğal seçilim, bir organizmanın üreme başarısını artıran özellikleri tercih eder. Genç yaşlarda hayatta kalma ve üreme şansını artıran genler, popülasyonda daha sık görülür. Ancak, organizmalar yaşlandıkça bu seçilim baskısı azalır. Bunun nedeni, bireylerin çoğunun zaten üremiş veya üreme şansını kaybetmiş olmasıdır.

Yaşlanma, evrimsel açıdan gençlikte üreme başarısını artıran ancak ileri yaşlarda olumsuz sonuçlara yol açan genlerin ve biriken zararlı mutasyonların bir sonucudur.

Bu durum "antagonistik pleiotropi" ve "birikici mutasyonlar" gibi iki temel evrimsel teoriyle açıklanır:

1. Antagonistik Pleiotropi Teorisi

Bazı genler, genç yaşlarda avantaj sağlarken ileri yaşlarda zararlı etki gösterebilir. Doğal seçim, gençlikte faydalı olan bu genleri destekler; çünkü üreme başarısına katkı sağlar. Zararları ise ileri yaşlarda ortaya çıktığı için seçim baskısından kaçır.

2. Birikici Mutasyonlar (Mutation Accumulation) Teorisi

Bireyler yaşlandıkça, doğal seçilimin onları "koruma" gücü azalır. Bu nedenle ileri yaşlarda ortaya çıkan zararlı mutasyonlar popülasyonda birikir. Çünkü bu mutasyonlar, üreme döneminden sonra etkisini gösterdiği için doğal seçim tarafından etkin biçimde elenmez.

Yaşlanmanın Evrimsel Açıklaması

Evrimsel açıdan bakıldığında, doğada hayatta kalmak zor ve genellikle tehlikelidir. Çoğu organizma, yaşlanmadan önce çevresel tehlikeler nedeniyle hayatını kaybeder. Bu sebeple, yaşlanmaya karşı etkili koruyucu mekanizmaların evrimleşmesi için güçlü bir seçim baskısı oluşmaz.

Örneğin:

- Fareler genellikle 1-2 yıl yaşarlar; yırtıcılar nedeniyle yaşlılık dönemine ulaşan azdır.
- İnsanlar ise gelişmiş sosyal yapıları ve teknolojileri sayesinde çevresel tehlikelerden korunur ve bu nedenle ileri yaşlara ulaşabilen nadir türlerden biridir.

Sonuç

Yaşlanma, evrimsel açıdan gençlikte üreme başarısını artıran ancak ileri yaşlarda olumsuz sonuçlara yol açan genlerin ve biriken zararlı mutasyonların bir sonucudur. Doğal seçilimin etkisinin yaşla birlikte azalması, yaşlanmanın kaçınılmaz gibi görünmesine neden olur.

Bilim insanları bugün hâlâ yaşlanmanın moleküler mekanizmalarını ve bu süreci yavaşlatmanın yollarını araştırıyor. Ancak evrimsel perspektif, neden yaşlandığımızı anlamak için en temel çerçeveyi sunuyor.

Referanslar

- Williams, GC (1957). Pleiotropi, Doğal Seçim ve Yaşlanmanın Evrimi. *Evrimsel Biyoloji*, 11(4), 398–411.
- Medawar, PB (1952). *Biyolojinin Çözölemeyen Bir Sorunu*. HK Lewis, Londra.
- Kirkwood, TBL ve Austad, SN (2000). Neden yaşlanırsınız? *Nature*, 408(6809), 233–238.
- Rose, MR (1991). *Yaşlanmanın Evrimsel Biyolojisi*. Oxford Üniversitesi Yayınları.
- Hamilton, WD (1966). Doğal seçimle yaşlanmanın şekillendirilmesi. *Teorik Biyoloji Dergisi*, 12(1), 12–45.



MOREE
LONGEVITY

Yaşlanmak için çok
gençsiniz





Urolitin-A: Longevity Üzerine Etkileri ve Klinik Potansiyeli

Urolithin-A (UA), ellagitanninlerin bağırsak mikrobiyotası tarafından metabolize edilmesiyle oluşan bir metabolittir. Son yıllarda, yaşlanma biyolojisi ve sağlıklı yaşam süresi (longevity) üzerindeki etkileriyle özellikle dikkat çekmektedir. Preklinik ve klinik çalışmalar, UA'nın mitokondriyal fonksiyonu iyileştirici, inflamasyonu azaltıcı ve hücresel yaşlanmayı geciktirici etkilerini ortaya koymuştur.

Biyokimyasal Özellikler ve Metabolizma

Urolithin A, başlıca nar, ceviz ve çeşitli meyvelerde bulunan ellagitanninlerin kalın bağırsaktaki mikroorganizmalar tarafından dönüşümüyle oluşur. Ancak bu dönüşüm kişisel mikrobiyota kompozisyonuna bağlıdır; bu nedenle her birey UA'yı aynı düzeyde üretmez.

Mikrobiyota Profilleri ve Metabolit Tipleri:

Bireyler, UA üretimi açısından üç ana mikrobiyota fenotipine ayrılır:

- **Metabolizer Tip A:** UA'yı yüksek oranda üretenler.
- **Metabolizer Tip B:** Farklı urolithin türevleri (örn. Urolithin B) üretenler, UA üretimi düşük.
- **Non-producer:** Hiç UA üretmeyenler.

Bu farklılıklar, bağırsaklarda spesifik mikroorganizmaların (ör. *Gordonibacter* spp., *Ellagibacter isourolithinifaciens*) bulunup bulunmamasına bağlıdır.

- **Bireysel Farklılıklar:** UA'nın sağlık yararlarından faydalanmak, kişinin mikrobiyal kapasitesine bağlıdır. Bazı bireyler, ellagitannin açısından zengin besinleri tüketseler dahi yeterli UA üretemeyebilir.

- **Probiyotik/Persönalize Yaklaşımlar:** Gelecekte, UA üretimini artırmak amacıyla *Gordonibacter* gibi mikroorganizmaları içeren probiyotikler veya kişiye özel mikrobiyota düzenleyici tedaviler gündeme gelebilir.

- Doğrudan UA Takviyesi: Mikrobiyota profiline bakılmaksızın, saflaştırılmış UA takviyesiyle farmakolojik dozlara ulaşmak mümkün hale gelmiştir. Bu, bireyler arası farklılıkları ortadan kaldırabilir.

Güncel Çalışmalar

- Yapılan klinik araştırmalarda, doğrudan UA takviyesi verilen bireylerde, mikrobiyota profiline bakılmaksızın benzer biyolojik etkiler gözlemlenmiştir (Andreux PA, Nat Metab 2019).

- Bazı araştırmalar, Batı toplumlarında UA üretici fenotipin %40-50 oranında olduğunu; Asya popülasyonlarında ise bu oranın daha düşük olabildiğini göstermektedir.

Longevity (Sağlıklı Yaşlanma) Etkileri

UA'nın longevity üzerindeki başlıca etkisi *mitokondriyal homeostazı* desteklemesidir. Yaşlanma ile beraber mitokondriyal fonksiyonda azalma ve oksidatif stres artışı görülür. UA, PINK1/Parkin yolu üzerinden mitofajiyi aktive ederek hasarlı mitokondrilerin uzaklaştırılmasını teşvik eder. Bu süreç, hücrel enerji dengesini koruyarak yaşlanmaya bağlı fonksiyon kayıplarını azaltır.

Preklinik Bulgular

- *C. elegans* modelinde UA uygulaması yaşam süresini %45'e kadar uzatmıştır [Ryu ve ark., Nat Med 2016].
- Farelerde kas fonksiyonunu artırmış ve yaşla ilişkili kas kaybını (sarkopeni) azaltmıştır [Andres-Mateos ve ark., Nat Commun 2020].

Klinik Veriler

- Sağlıklı yaşlı bireylerde yapılan faz I/II çalışmalarda UA'nın mitokondriyal biyogenezi artırdığı ve kas dayanıklılığına olumlu etkiler sağladığı bildirilmiştir [Andreux ve ark., Nat Metab 2019].

Anti-inflamatuar ve Antioksidan Etkiler

Kronik inflamasyon ("inflammaging"), yaşlanmanın temel bileşenlerinden biridir. UA, NF-κB yolunu inhibe ederek pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu azaltır. Ayrıca, ROS (reaktif oksijen türleri) düzeylerini düşürerek oksidatif hasara karşı hücreleri korur.

DNA Hasarı ve Hücrel Senesens

UA'nın telomer stabilizasyonu ve DNA tamir mekanizmalarını desteklediğine dair preklinik bulgular mevcuttur. Hücrel senesensi baskılayarak yaşlanma ile ilişkili patolojilerin önüne geçebilir.

Güvenlilik ve Klinik Kullanım

Mevcut veriler, UA'nın 500 mg/gün'e kadar olan dozlarda iyi tolere edildiğini göstermektedir. Yan etkiler genellikle hafif ve geçicidir (ör: gastrointestinal şikayetler). Ancak uzun dönem güvenlik verileri henüz sınırlıdır.

Sonuç ve Klinik Perspektif

Urolithin A, özellikle mitokondriyal fonksiyonun sürdürülmesi yoluyla sağlıklı yaşlanmayı destekleyen güçlü bir biyomoleküldür. Klinik uygulamada, özellikle ileri yaş bireylerde kas fonksiyonunun korunması ve metabolik sağlık açısından umut vaat etmektedir. Ancak, geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

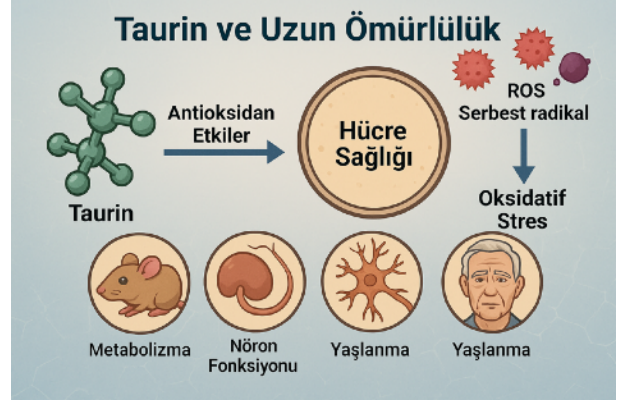
Kaynakça

1. Ryu D, et al. Urolithin A induces mitophagy and prolongs lifespan in *C. elegans* and increases muscle function in rodents. *Nat Med.* 2016;22(8):879–888.
2. Andreux PA, et al. The mitophagy activator urolithin A is safe and induces a molecular signature of improved mitochondrial and cellular health in humans. *Nat Metab.* 2019;1(6):595–603.
3. Andres-Mateos E, et al. Urolithin A improves muscle function by inducing mitophagy in muscular dystrophy and aging. *Nat Commun.* 2020;11(1):1–15.

TAURİN VE BERBERİN, YAŞLANMANIN HÜCRESEL MEKANİZMALARINI HEDEFLEYEREK SAĞLIKLI YAŞAM SÜRESİNİ UZATMA POTANSİYELİ SUNUYOR

Cardiology in Review dergisinde yayımlanan ve Science dergisindeki çığır açıcı bir çalışmayla desteklenen yeni araştırmalar, beslenme takviyeleri taurin ve berberinin, yaşlanmanın temel hücresel mekanizmalarına karşı koymada umut vaat eden rollerini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, sağlıklı yaşlanma stratejileri ve yaşam süresinin uzatılması için yeni yollar açabilir.

Yaşlanma, ilerleyici fizyolojik gerileme ve hastalıklara karşı artan yatkınlıkla karakterize edilen çok yönlü bir biyolojik süreçtir. Mitokondriyal işlev bozukluğu, genomik istikrarsızlık, telomer yıpranması ve hücresel yaşlanma dahil olmak üzere, bu sürecin temelini oluşturan moleküler ve hücresel değişiklikler bulunmaktadır. Gelişen araştırmalar, besin eksikliklerinin yaşlanmayı hızlandırmadaki rolünü vurgulamakta ve taurin ile berberin gibi besin takviyelerini ön plana çıkarmaktadır.



Taurin: Yaşlanmanın Temel Belirtilerini Hedefleyen "Uzun Ömür Amino Asidi"

Kükürt içeren bir amino asit olan taurin, hücre koruması, osmoregülasyon ve antioksidan savunmada kritik bir rol oynamaktadır. Yaşlanmayla birlikte farelerde, maymunlarda ve insanlarda dolaşımdaki taurin konsantrasyonlarının azaldığı tespit edilmiştir.

Çığır açan hayvan çalışmaları, bu düşüşün tersine çevrilmesinin faydalı etkilerini göstermiştir:

Taurin takviyesi, solucanlarda ve farelerde sağlıklı yaşam süresini ve ömrü uzatmıştır. Farelerde medyan yaşam süresinde %10 ila %12 artış gözlenmiştir.

Maymunlarda ise taurin takviyesi, vücut ağırlığı, yağ oranı, kemik mineral yoğunluğu ve içeriği, açlık glikoz seviyeleri, karaciğer fonksiyonu ve bağışıklık sistemi gibi sağlık parametrelerinde iyileşmeler sağlamıştır.

İnsanlarda yapılan analizler, daha düşük taurin konsantrasyonlarının daha yüksek vücut kitle indeksi (BMI), bel-kalça oranı, tip 2 diyabet ve inflamasyon belirteçleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Akut egzersizin ardından insanlarda taurin seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir, bu da egzersizin sağlık yararlarının bir kısmının taurinle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Mekanik olarak, taurinin yaşlanma süreçlerini hafiflettiği ve şunları içerdiği düşünülmektedir:

- Hücresel yaşlanmayı azaltma.
- Telomeraz eksikliğine karşı koruma.
- Mitokondriyal işlev bozukluğunu bastırma ve mitokondriyal sağlığı geliştirme.
- DNA hasarını azaltma.
- İnflamasyonu (inflammaging) azaltma

- Epigenetik değişiklikleri modüle etme.
- Besin algılama ve proteostaz yollarını modüle etme.
- Kök hücre sağlığını veya yenilenmesini teşvik etme.

Taurin, vücudumuz tarafından sentezlenebilen ancak yaşlandıkça seviyeleri azalan "koşullu esansiyel bir amino asit" olarak kabul edilmektedir. Diyetle başlıca hayvansal ürünlerden ve aynı zamanda deniz yosunundan da yeterli miktarlarda alınabilir. Araştırmacılar, düşük taurin alımının veya doku seviyelerinin, bir dizi hastalığa katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir.

Berberin: Anahtar Sinyal Yollarını Modüle Eden Bitkisel Bileşik

Berberin, bir izokinolin alkaloidi olup, yaşlanma karşıtı etkilerini adenosine monofosfatla aktive olan protein kinaz/mekanistik hedefli rapamisin (AMPK/mTOR) ve sirtuin 1 gibi anahtar sinyal yollarını modüle ederek ve mitohormezisi teşvik ederek göstermektedir. Hayvan çalışmaları, berberinin sağlık ömrünü ve yaşam süresini uzatma potansiyeline sahip olduğunu kanıtlamaktadır.

Gelecek Araştırmalar ve Klinik Uygulamalar

Bu umut verici sonuçlara rağmen, insan klinik denemeleri hala sınırlıdır. Gelecekteki araştırmalar, taurin ve berberinin moleküler yollarını aydınlatmaya, kalori kısıtlaması gibi diğer müdahalelerle birleşik etkilerini değerlendirmeye ve klinik uygulamalar için optimum dozu belirlemeye odaklanmalıdır.

"Flattening the biological age curve by improving metabolic health: to taurine or not to taurine, that's the question" başlıklı bir inceleme makalesi, taurinin insan sağlığı üzerindeki etkinliğini değerlendirmek için iyi tasarlanmış ve yeterli güce sahip bir randomize kontrollü deneye acil ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır. Taurin, kilogram başına düşük maliyetli (<1 ABD doları/1g) ve insanlarda bilinen toksik etkisi olmayan bir bileşiktir.

Araştırmacılar, bu "uzun ömür amino asidi"nin, yaşlanmanın temel yönlerini ele almak ve sağlıklı yaşlanma ve yaşam süresini uzatma stratejilerini ilerletmek için umut verici terapötik adaylar olduğunu belirtmektedir.

Kaynak

1-Taurine and Berberine: Nutritional Interventions Targeting Cellular Mechanisms of Aging and Longevity. Cardiology in Review () :10.1097/CRD.0000000000000885, February 19, 2025.

2-Flattening the biological age curve by improving metabolic health: to taurine or not to taurine, that's the question. J Geriatr Cardiol. 2023 Nov 28;20(11):813–823.

3-Taurine deficiency as a driver of aging. Science. 2023 Jun 9;380(6649):eabn9257.



www.longevitydernegi.com