

# Yaşlanma ve Telomeraz

## Aging and Telomerase

İclal Geyikli\*

Sibel Bayıl\*\*

Hülya Çiçek\*\*\*

\* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Gaziantep

\*\* Gaziantep Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Gaziantep

\*\*\* Gaziantep Üniversitesi Merkez Laboratuvarı Biyokimya Bölümü, Gaziantep

### ÖZET

Telomerler, ökaryot hücre kromozomlarının her iki ucunda bulunan, heterokromatin yapıda özel deoksiribonükleik asit dizisi olup kromozom stabilitesinde, gen ekspresyonunda, kromozomal replikasyonda, tümör oluşumunda, yaşlanmada ve hücre bölünmesinde rol aldığı bilinen yapılardır. Telomeraz enzimi kendisine ait ribonükleik asit ve proteinlerden oluşan bir ters transkriptaz enzimi olup telomer boyunun kontrolünden sorumludur. Yaşlanma sürecinde telomerlerin artan ilgi odağı olması nedeniyle yaşlanmada telomer kısalması ve telomeraz konusunu derlemeyi amaçladık.

**Anahtar Sözcükler:** Telomeraz, yaşlanma, telomer

### ABSTRACT

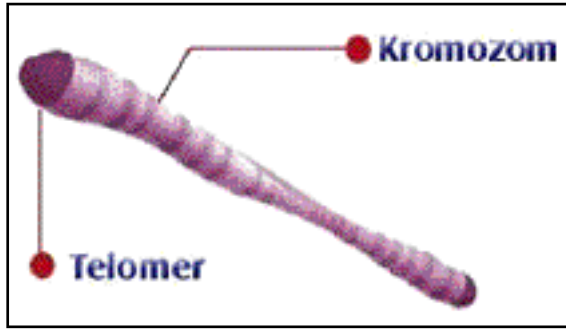
Telomeres are specialized heterochromatin structures at the end of eukaryotic cell chromosomes, composed of specific deoxyribonucleic acid sequences which are known to play role in chromosomal replication, tumor beginning, aging and cell division. Telomerase is a reverse transcriptase enzyme that carries its own ribonucleic acid molecule, which is used as a template when it elongates telomerase. Because telomeres have increasingly gained attention due to their role in ageing, we aimed to review the literature about telomere shortening and telomerase during senescence.

**Key Words:** Telomerase, aging, telomere

### GİRİŞ

Belirli bir yaşam süresinin söz konusu olduğu canlılarda, yaşam süresinin kromozomların üzerinde bulunan telomer bölgeleriyle ilişkili olduğu yapılan çeşitli çalışmalarla açığa kavuşturulmuştur. Telomerler, her hücre bölünmesinde boyları biraz daha kısalan ve boyları "sınır" kabul edilen noktaya geldiği anda da hücre bölünmesinin durmasına neden olan yapılardır. DNA polimerazın DNA'yı sadece 5'-3' yönünde sentezleyebilmesi ve replikasyonu sırasında kısa RNA primerle-

rinin uzaklaştırılması, geri kalan (lagging) iplikçikte tam olmayan replikasyona ve her hücre bölünmesinde telomer uzunluğunun azalmasına yol açar. Kromozomların uçlarında yer alan telomerik yapılar, tekrarlayan TTAGGG ünitelerinden oluşur (1). İnsanlarda, telomerik sıralamalar çift iplikli DNA'dan tek iplikli bölgeye 5' den 3' yönüne uzanır. 3 G bölgesi telomer bağlı proteinleri bulundurur ve telomer korumasının yapıldığı bölgedir (2). Telomerin yapısı Şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 1. Telomerin yapısı.

Telomerler ve onlarla ilişkili proteinler ve yapılar DNA hasar mekanizmasında kromozom sonlarını kamufle ederler. Telomerler böylece kromozomal bütünlüğü sağlamak için bir nevi koruyucu mekanizma görevinde bulunurlar (3-7).

Telomerler kısalsa ya da koruma mekanizmalarında bir değişim olursa, kromozom sonlarında çift zincir kırıkları şiddetlenir. Normal hücrelerde telomer fonksiyon bozukluğuna bağlı DNA cevap tamir mekanizmasının aktivasyonu, G1 DNA hasar kontrol noktasını harekete geçirir, p21/p16'yı ve dolayısıyla yaşlanmayı uyarır. Bu durumlarda, DNA hasar noktasındaki sinyal bozulur, telomer füzyonlarını, köprü kromozomlar, kromozom kırıkları, ayrım hataları ve kırılmış kromozomların füzyonunu içeren döngüler meydana gelebilir. Bu olaylar hücre döngüsünün durmasını, yaşlanmayı ve apoptozisi ya da fonksiyonel DNA hasar kontrol noktası olmadığında ise sınırsız hücre proliferasyonunu indükleyen sinyal yollarını tetikler (7). Telomerler, yaşlanma ve kanserdeki rolleri nedeniyle artan bir ilgi odağı olmuşlardır (3-6).

Telomeraz, ribonükleoprotein yapısında bir enzim olup kendi RNA'sını kalıp olarak kullanarak sentezlediği heksomerik parçaları (TTAGGG) kromozomal uçlara ekleyerek kromozomal uçlardaki kaybı dengelemektedir. Telomer, telomeraz tarafından en genel olarak telomer devam ve sınırsız replikasyon mekanizması ile sentezlenir (8).

Telomerazlar, germ hücreleri, embriyonik kök hücreler, tek hücreli ökaryotlar ve kanser

hücrelerinde bulunurlar. Embriyonik hücreler ve erişkin kök hücrelerinde aktif olan bu enzim, normal somatik hücrelerde saptanamamakta, öldürülemeyen kanser hücrelerinde ise yeniden aktive olmaktadır (9).

İnsan telomeraz enziminin bilinen 3 komponenti mevcuttur:

1. İnsan telomerazı RNA komponenti (hTR): De novo telomer sentezi için kalıp oluşturur.
2. İnsan telomerazı reverse transkriptazı (hTERT): Protein yapıdadır ve bir revers transkripsiyon domaini içerir.
3. İnsan telomerazı protein komponenti (TP 1)

### Hüresel Yaşlanma ve Telomerler

Hücre yaşlanırken morfolojik olarak hacmi artar ve sitoplazması donuklaşır. Ayrıca, gen ekspresyonunda, nükleer yapılarda, proteinlerin işlenmesinde bozulmalar izlenirken, bu hücreler metabolik olarak canlıdır. Yaygın ve geleneksel olarak yaşlılıkla ilişkili -galaktozidaz ve P16INK4A tümör süpresori yaşlılık belirteçleri olarak kullanılmaktadır (10). Telomerler hüresel replikasyonda anahtar rol oynamaktadır ve telomerlerin kaybı hücrenin replikasyon yeteneğini kaybetmesine yol açar.

İnsan telomerleri yaşa ve hücre tipine göre yaklaşık 6-12 kb uzunluğundadır. Her replikasyon sırasında telomer bölgeleri 50-100 baz çiftini kaybeder. Telomerlerin kısalmaları ilk olarak 1961 yılında doku kültürü çalışmaları sırasında Hayflick tarafından gözlemlenmiştir. Hayflick insan fibroblastları ile yaptığı çalışmalarda, hücrelerin belirli bir bölünme sayısından sonra artık bölünemediğini fakat metabolitik aktivitelerini devam ettirdiğini saptamıştır (9,10).

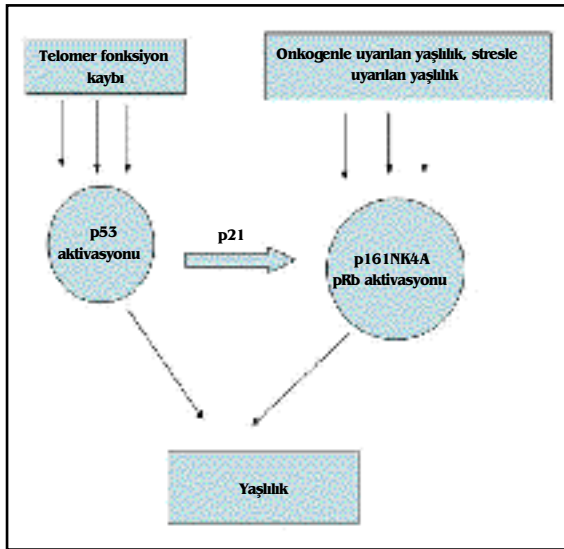
Yapılan çalışmalarda yaşlanmış hücrelerin metabolik olarak aktif kaldığı, ancak daha fazla yeni hücrenin oluşmadığı ve en sonunda da öldükleri gösterilmiştir. O zamanlar hüresel yaşlanmanın, organizmanın yaşlanması ile doğrudan ilgili olduğu bilinmemek-

teydi. Genç insanlardan alınan hücrelerin, yaşlılardan alınan hücrelere göre kültür ortamında daha fazla bölündüğü gösterilmiştir (11).

İnsan embriyo hücreleri, yaklaşık 60-80 defa bölündükten sonra yaşlanmaya başlar. Eğer hücreler orta yaşlı insanlardan alınır, yaşlanmadan önce 10-20 defa bölündükleri izlenir. Ömrü uzun olan türlerdeki bölünme sayısı, kısa ömürlü olan türlerden daha fazladır. Örneğin, fareden alınan hücreler 10-15 defa bölünürken, kaplumbağadan alınan hücreler 100'den fazla bölünme geçirmektedir. Bunun dışında erken yaşlanma izlenen Werner sendromu olan hastalardaki hücre bölünmesi sayısının, normal insanlarınkinden daha az olduğu da gösterilmiştir (11).

Yapılan araştırmalar sonucunda elde edilen bulgular, yaşlanan hücrelerin karakteristik özelliklerinden birinin telomerler olduğunu ortaya koymuştur (13). Telomerlerdeki kısalma olayı hücrenin biyolojik ve mitotik bir saati olarak düşünülmektedir (14).

İnsan hücrelerinde replikasyonu sınırlayan iki yolak bulunmaktadır. Bunlardan birincisi telomer bağımlı (p53 bağımlı), diğeri ise p16INK4A ve pRb tümör süpresörlerine bağlı (kısmen tanımlanmış ve stres sinyalleri ile uyarılan) yolaklardır (Şekil 2). Genel olarak,



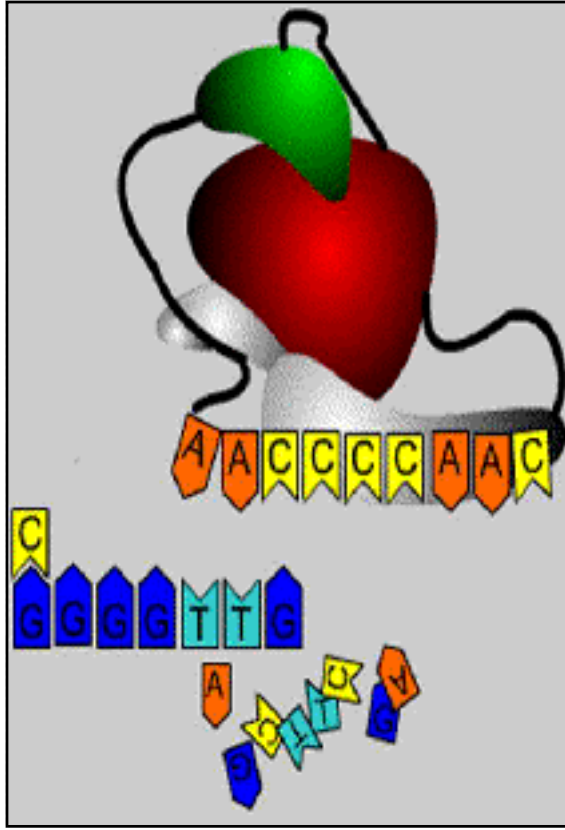
**Şekil 2.** Yaşlılığın iki önemli yolağı: p53/p21 ve p16INK4A.

bu mekanizmalar onkogen tarafından indüklenen yaşlılık esnasında aktive olabilir. p53/p21 ve p16INK4A/pRb stres kaynaklı erken yaşlılığı tetikleyebilir ve sonrasında da bozulmuş telomer fonksiyonu yaşlılığı indükleyebilir (15).

Bitkiler, meristem dokularında telomeraz enzimi içermeleri nedeniyle, hayvanlarda görülen "yaşlanmayı" yaşamazlar. Meristem dokunun sürekli olarak hücre bölünmesini ve yeni organların (kök, yaprak, çiçek, vs) oluşumunu indükleme sebebi de bundan kaynaklanır. Ancak yine de, bazı bitki türlerinin belirli ömürleri bulunur. Mevsimlik ya da yıllık bitkileri bunlara örnek olarak verebiliriz. Ancak bunların dışındaki bitkilerde, yaşlanma nedeniyle sona eren "programlanmış" bir yaşam süresi bulunur. Arabidopsis olarak adlandırılan bir tür tere bitkisiyle yapılan deneylerde, telomeraz enzimi yokluğunda bile bitkinin büyümeye devam ettiği görülür (16). Bu sonuç, yine hayvan hücrelerinde görülmeyen bir özellik olarak, bitkilerin telomeraz enziminin kaybına rağmen yenilenebildiklerini gösterir. İnsanlarda ise, embriyolojik süreç içerisinde, yaşamsal organlar oluşur. Buna ek olarak, herhangi bir organın kaybı durumunda, istisnai durumlar dışında bu organın rejenerasyon yoluyla canlı organizmada yeniden oluşturulması da mümkün değildir. Bu nedenle, organ kaybı durumunda fonksiyon kaybı görülür. İnsanlarda hücre bölünmesi, özellikle belirli bir yaştan sonra, herhangi bir organı onarma ve yaşam süresince fonksiyonel tutma amacına yönelmektedir (17). Şekil 3'de insan telomerazının yapısı görülmektedir.

### İnsan Telomerazının Yapısı

Hücre yaşlanmasının hücre bölünmesine bağlı olduğunu gösteren yeterli deneysel kanıtlar mevcuttur. Toplam hücre ömrü, kronolojik zaman ile değil popülasyonun katlanma sayısı ile ölçülmektedir. Eğer hücre yaşlanması hücre bölünme sayısını kontrol eden, genetik aktarılan bir program ile düzenleniyorsa moleküler düzeydeki bu mekanizmayı anlamak



Şekil 3. İnsan telomerazının yapısı (17).

önemlidir (18). Son yıllarda, kromozomların, telomerik uçlarındaki ilerleyici azalma ile ilgili kanıtların artışı, hücre kültürü ve in-vivo olarak yaşlanma olayı ile ilgili mekanizmalardan biri olarak değerlendirilmektedir. Telomerlerin kısılmasının, sonunda hücreysel yaşlanma ile sonuçlanan çoğalma karşıtı sinyalleri tetiklediği düşünülür (19).

Cawthon ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 143 kişinin DNA örneklerinde telomer boyu ölçülmüş, daha kısa telomere sahip olanların 3 kat daha yüksek kalp hastalıklarından ölüm oranına ve 8 kat daha yüksek enfeksiyon hastalıklarından ölüm oranına sahip oldukları tespit edilmiştir (20). Bu ve diğer benzer çalışmalar telomer uzunluğunun yaşam süresinin bir biyomarkeri olabileceğini düşündürür. Ancak yapılan bir çalışmada beyaz kan hücrelerinde telomerler uzunluğunun hastalık ve ölüm oranı ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (21).

Telomer dizileri yetişkin hücrelerinde limitsiz bir hücre bölünmesine izin vermemektir. Bu hipoteze göre somatik hücreler telomerik dizileri tam olarak oluşturur ve telomerase enzimi aktivitesini göstermezler. Bunun sonucunda her hücre bölünmesinde telomer boyları biraz daha kısalmıştır (21,22). Bu kısılma zamana bağlı değildir, hücrenin bölünme sayısına ve kaybettiği baz çiftlerine bağlıdır.

Hayflick Limiti ya da M1 (Mortality State 1) olarak adlandırılan bölgeye ulaşıldığında hücreler geri dönüşümsüz olarak yaşlanmaya "senescense" girerler (21). Bu durumda hücreler metabolik olarak aktiftirler fakat çoğalma özelliklerini kaybederler.

İkinci bir kontrol noktası da M2 (Mortality State 2) kriz noktasıdır. Bu basamakta birçok hücre, kısalmıştır ve fonksiyonlarını kaybeder. Telomerler tarafından oluşturulan kromozomal anormallikler sonucunda hücreler apoptoze girerler. Fakat yine de canlı kalabilen hücreler vardır. Canlı kalabilen hücreler, telomerase aktivitesini yeniden kazanmış, ölümsüz hücrelerdir (23,24).

Embriyogenezis, maturasyon, erişkinlerde zindelik periyodu olarak bilinirken, yaşlılık ise ölüm olasılığının arttığı yaşam periyodu olarak tanımlanır.

Yaşlanmada telomer hipotezi beş veri ile desteklenebilir:

1. Genç bireylerle karşılaştırıldığında yaşlı bireylerin somatik doku telomerleri daha kısalmıştır.
2. Somatik hücrelerdeki telomerler üreme hücrelerinden daha kısalmıştır.
3. Erken yaşlanma sendromu olan progeryalı çocukların telomerleri aynı yaştaki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha kısa bulunur.
4. Genç bireylerin normal hücreleri hücre kültüründe büyüdükçe telomerleri giderek kısalmıştır.
5. Telomerlerin deneysel olarak uzatılması kültüre edilmiş hücrelerin çoğalma kapasitesini artırır.

**Sonuç**

Bir görüşe göre ne kadar yaşlı varsa o kadar mekanizma vardır denilir. Bu anlamda telomeraz tek bir parametre değil üzerinde çalışmaların artırılması konusunda umut verici mekanizmalardan biridir. Deneysel uygulamalarda normal hücrelerin telomeraz ile maruziyeti geniş kapsamlı bilgi ve tecrübe gerektirir. Telomer uzunluğunun artırılması ile yaşlanma oranının değiştirilebileceğine dair yapılan çalışmalar gerçekten heyecan vericidir (13,16,17,25). Bu konudaki çalışmaların desteklenmesi ve biyokimyasal verilerle ilişkisinin belirlenmesi için ileri düzeyde çalışmaların yapılması gerekmektedir.

**KAYNAKLAR**

1. Eissa S, Labib R, Mourad S. Comparasion of Telomerase Activity And Matrix Metalloproteinase -9 in Voided Urine And Bladder Wash Samples As A Useful Diagnostic Tool For Bladder Cancer. *European Urology* 2003; 44: 687- 4.
2. Smogorzewska A. De lange T. Regulation of telomerase by telomeric proteins. *Annu Rev Biochem* 2004; 73(1): 177-208.
3. Blasco MA. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. *Nat Rev Genet* 2005; 6(8): 611-22.
4. Collado M, Blasco MA. Cellular Senescence in cancer and aging. *Cell* 2007; 130(2): 223-33.
5. Serrano M. Cancer regression by senescence. *N Engl J Med* 2007; 356(19): 1996-7.
6. Verdun RE, Karlseder J. Replication and protection of telomeres. *Nature* 2007; 447(7147): 924-31.
7. Greider C. Telomerase biochemistry and regulation Telomeres. 1995; 35-68.
8. Bousman S, Schneider G, Shampay J. Telomerase activity is widespread in adult somatic tissues of *Xenopus* *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution*. 2003; 295: 82-86.
9. Ben-Porath I, Weinberg RA. When cells get stressed: an integrative view of cellular senescence. *J Clin Invest* 2004; 113: 8-13.
10. Shay JW, Zou Y, Hiyama E, Wright EW. Telomerase and cancer. *Human Molecular Genetics* 2001; 10(7): 677-85.
11. Moyzis RK, Buckingham JM, Cram LS, Dani M, Deaven LL, Jones MD, et al. A highly conserved repetitive DNA sequence, (TTAGGG)<sub>n</sub>, present at the telomeres of human chromosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 85: 6622-6.
12. Hayflick L. Aging under glass. *Mutation Research* 1991; 256: 69-80.
13. Allsopp RC, Vaziri H, Patterson C, Goldstein S, Younglai EV, Futcher AB, et al. Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 10114-8.
14. Weinrich SL, Pruzan R, Ma L, Ouellette M, Tesmer VM, Holt SE. et al. Reconstitution of human telomerase with the catalytic protein subunit hTRT. *Nature Genet* 2000; 12: 340-1.
15. Hastie N, Dempster M, Dunlop MG, Thompson AM, Gren DK, Allshire RC. Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with ageing. *Nature* 1990; 346: 866-8.
16. Campisi J. Senescent cells, tumor supression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell* 2005; 120(4): 513-22.
17. Fuchs J, Brandes A, Schubert I. Telomere sequence localization and karyotype evolution in higher plants. *Plant Syst Evol* 1995; 19: 227-41.
18. <http://sci.ege.edu.tr/~genbio/telomer.htm>
19. Peter J. Hornsby. Telomerase and the aging process. *Expo Gerontol* 2007; 42(7): 575-81.
20. Shawi M, Autexier C. Telomerase, senescence and ageing. *Mechanisms of Ageing and Development* 2008; 129: 3-10.
21. Eun SJ, Lee TH, Cho HH, Suh SY, Jung S. Expression of Telomerase Extends Longevity and Enhances Differentiation in Human Adipose Tissue-derived Stromal Cells. *Cell Physiol Biochem* 2004; 14: 261-8.
22. Klapper W. Telomere Biology in Human Aging and Aging Syndromes. *Mechanisms of Aging and Development* 2001; 122: 695-712.
23. Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA. Association between telomere lenght in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet* 2003; 361: 393-5.
24. Martin-Ruiz CM, Gussekloo M, Van Heemst D, Von Zglinick T, Westendorp RG. Telomer lenght in white blood cells is not associated with morbidity or mortality in the oldest old: a population based study. *Aging Cell* 2005; 4: 287-90.
25. Greider CW. Telomeres and senescence: the history, the experiment, the future. *Curr Biol* 1998; 178-81.

**Yazışma adresi:**

Dr. İclal Geyikli  
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Biyokimya Anabilim Dalı, Gaziantep  
Tel : 0.342 360 44 23  
GSM: 0.532 716 41 66