

TELOMER BİYOLOJİSİ VE HÜCRESEL YAŞLANMA

Yaşlılıkta Moleküler, Fizyolojik ve Bilişsel Mekanizmalar
TIP 5001

Doç. Dr. Güvem GÜMÜŞ AKAY
guvemakay@gmail.com

Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D.
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Disiplinlerarası Sinirbilimleri A.D.
Beyin Araştırmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi

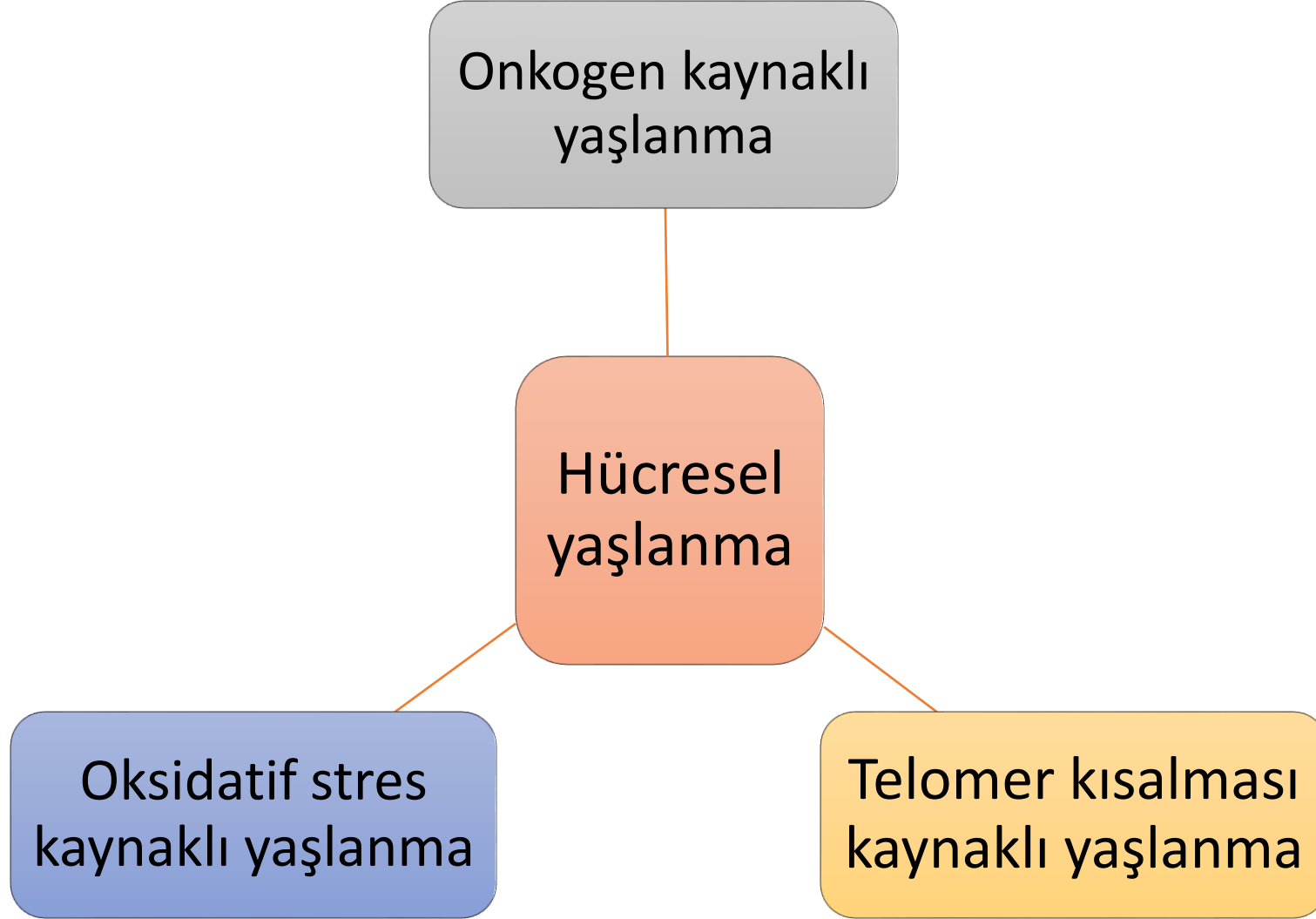
THE SERIAL CULTIVATION OF HUMAN DIPLOID CELL STRAINS¹

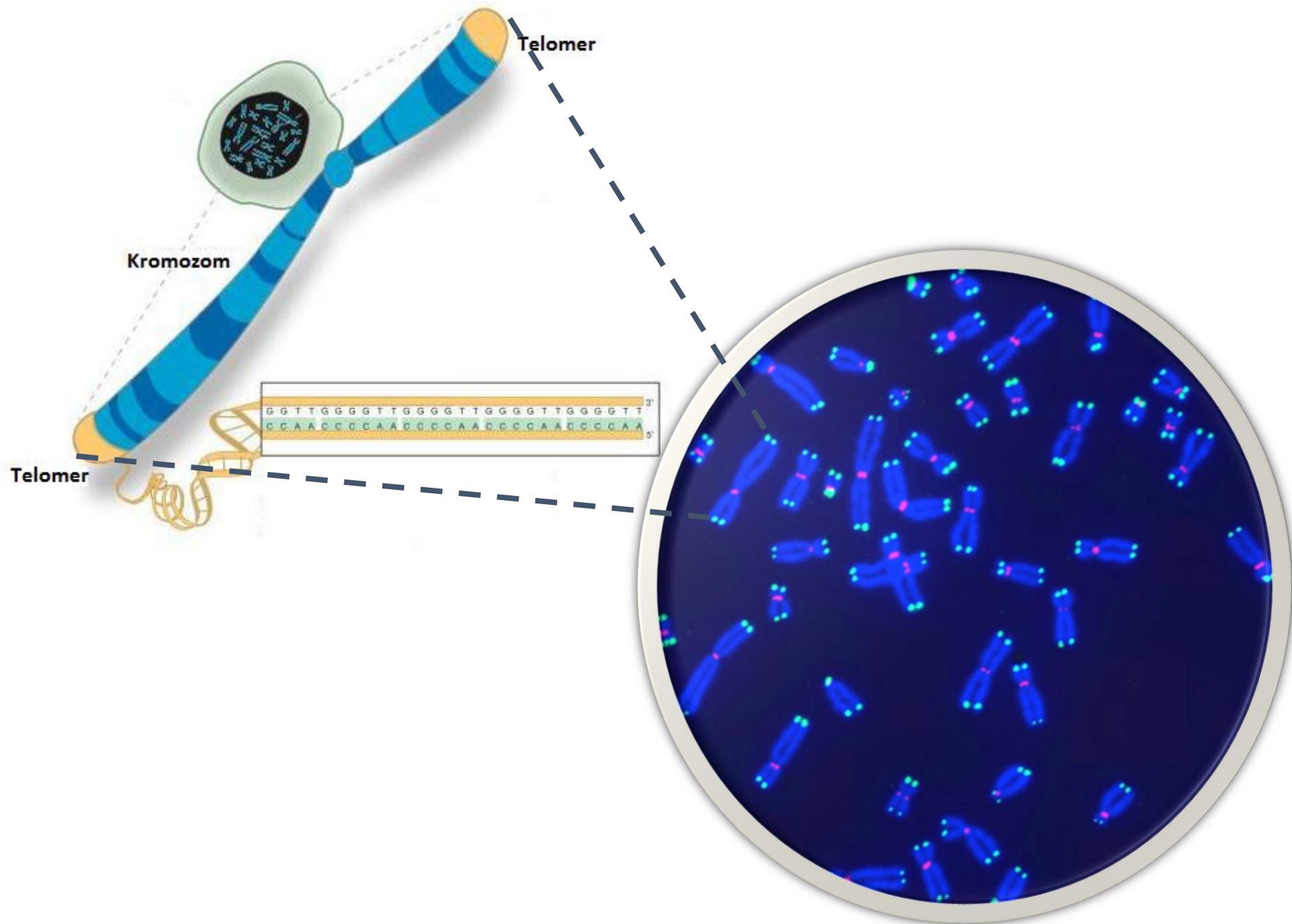
L. HAYFLICK and P. S. MOORHEAD

Wistar Institute of Anatomy and Biology, Philadelphia, Pa., U.S.A.

Hücre döngüsünün, endojen veya ekzojen kaynaklı stres koşullarına cevaben, geri dönüşümsüz duraklaması: **Hücre yaşlanma=senesens**





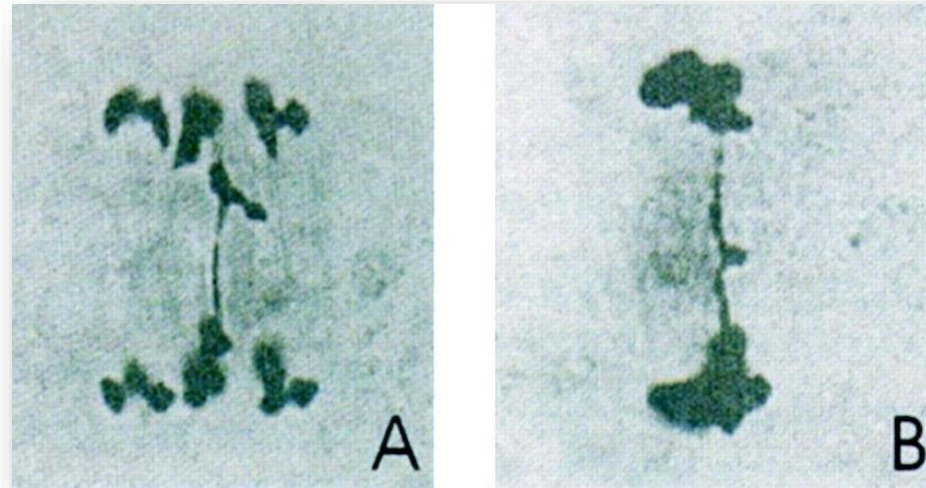




Hermann Muller (1890-1967)



Barbara McClintock (1902 –1992)

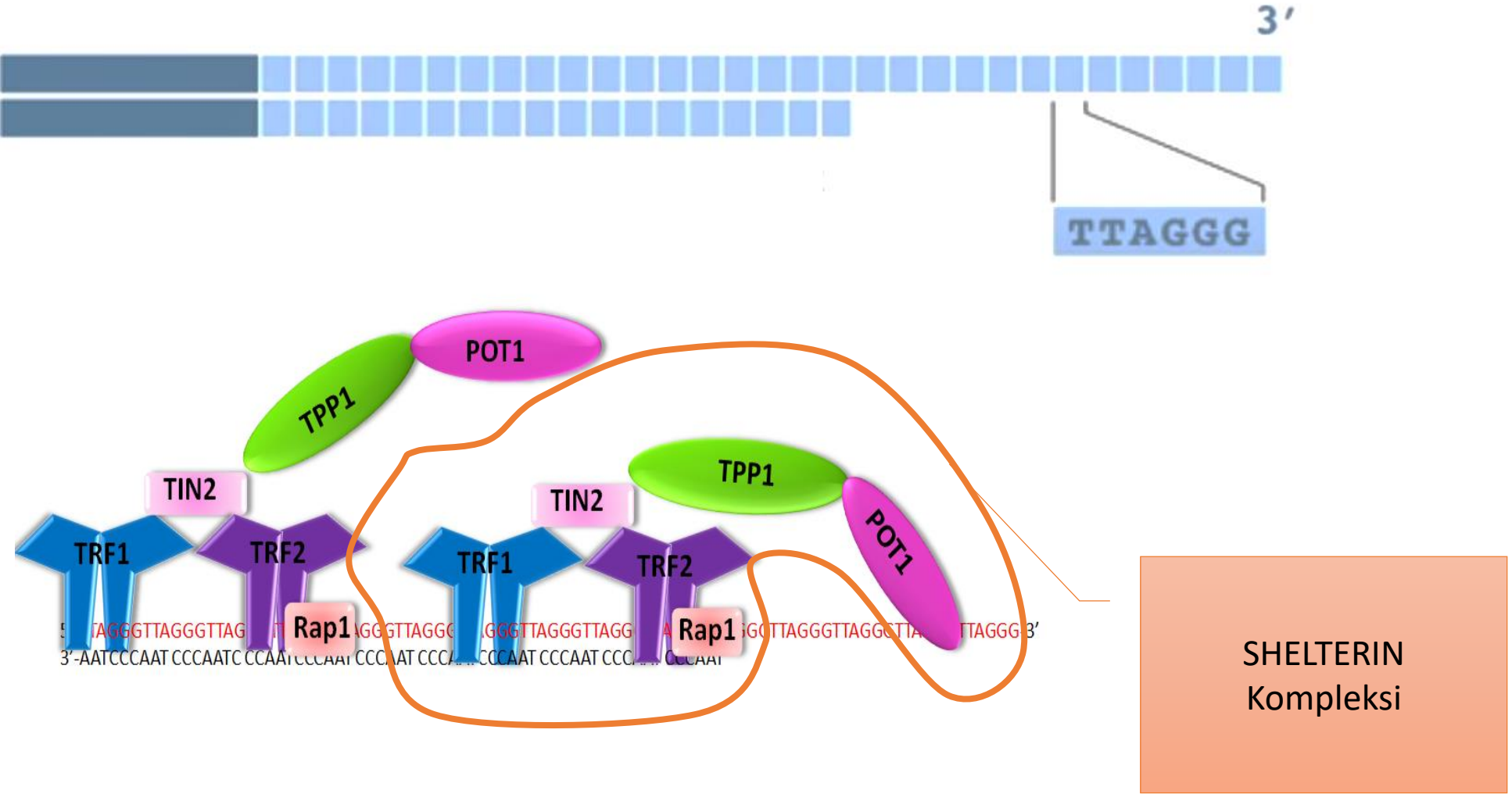


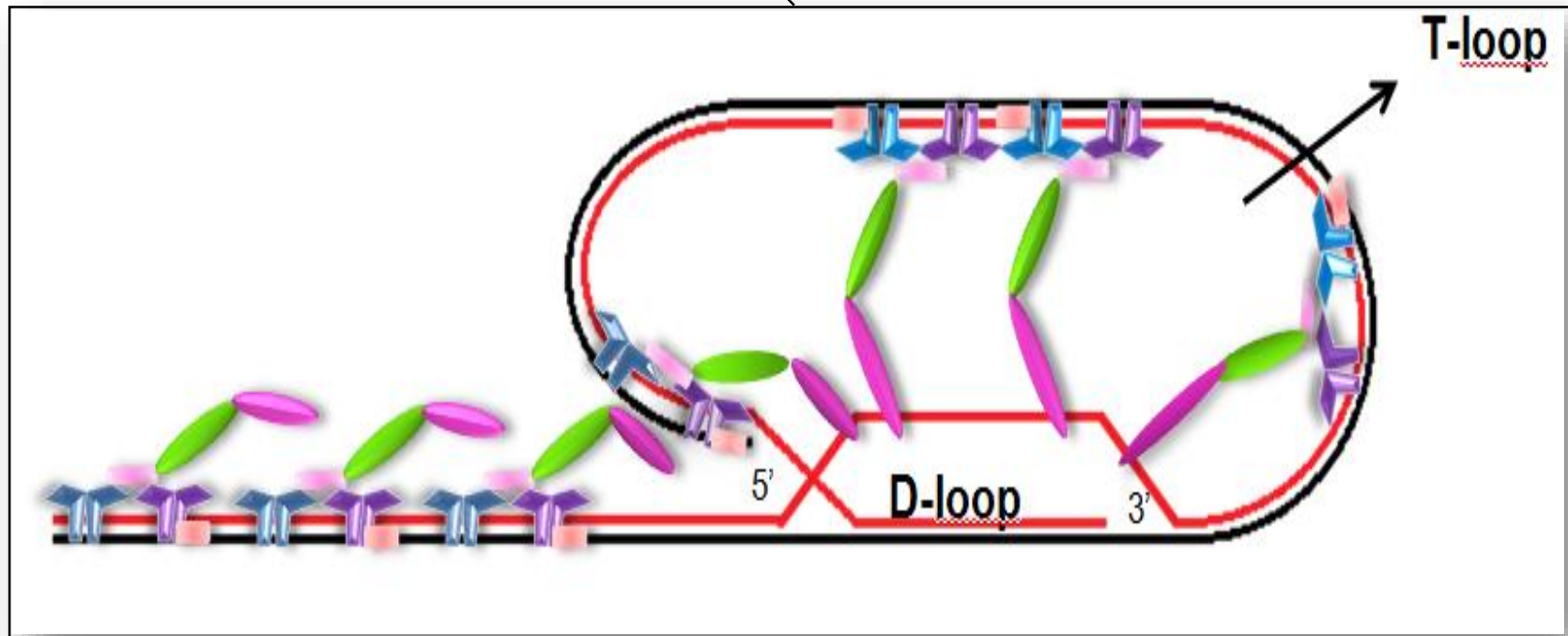
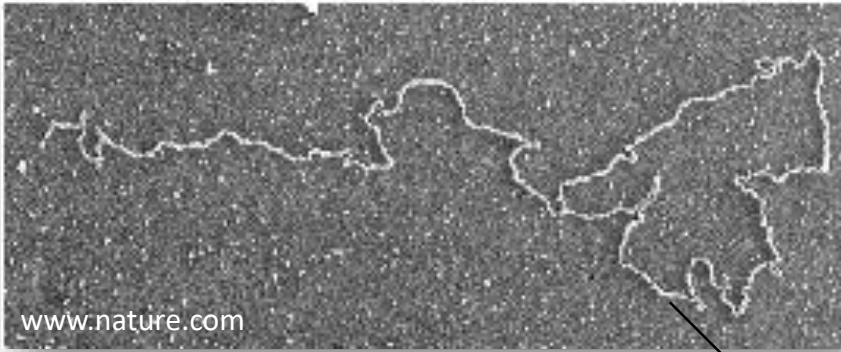
Telos: Uç, son

Melos: Parça

Lengauer C PNAS, 2001

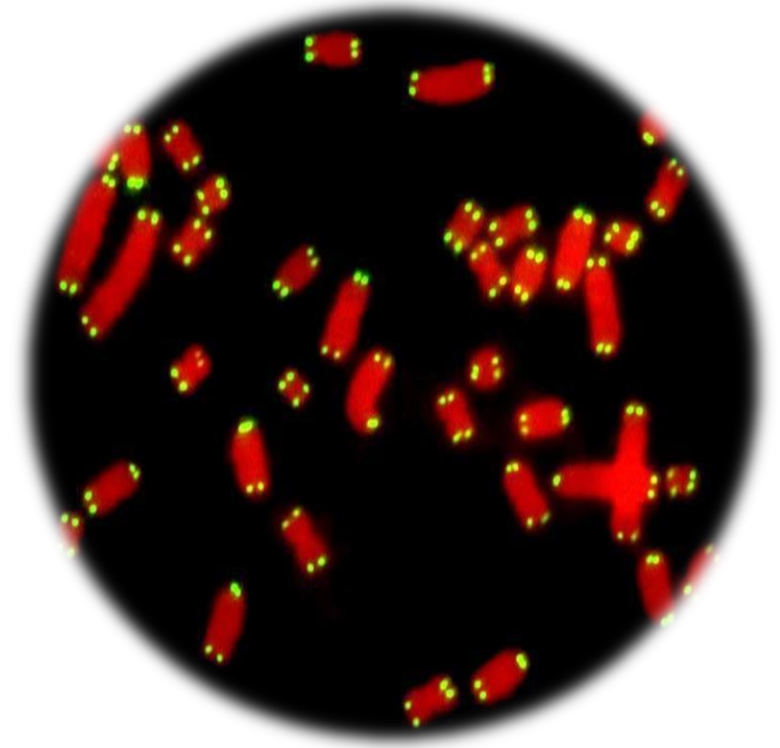
Telomerler





Telomerler

- Kromozomları korumak
 - Rekombinasyon
 - Uç-uca füzyonlar
 - Hasarlı DNA olarak algılanmak
- Kromozomların nükleus içinde fonksiyonel organizasyonuna katkı sağlamak
- Gen ifadesinin düzenlenmesinde rol oynamak



Telomerler

**Moleküler sayaç gibi
davranarak hücrelerin replikatif
kapasitesini belirler**



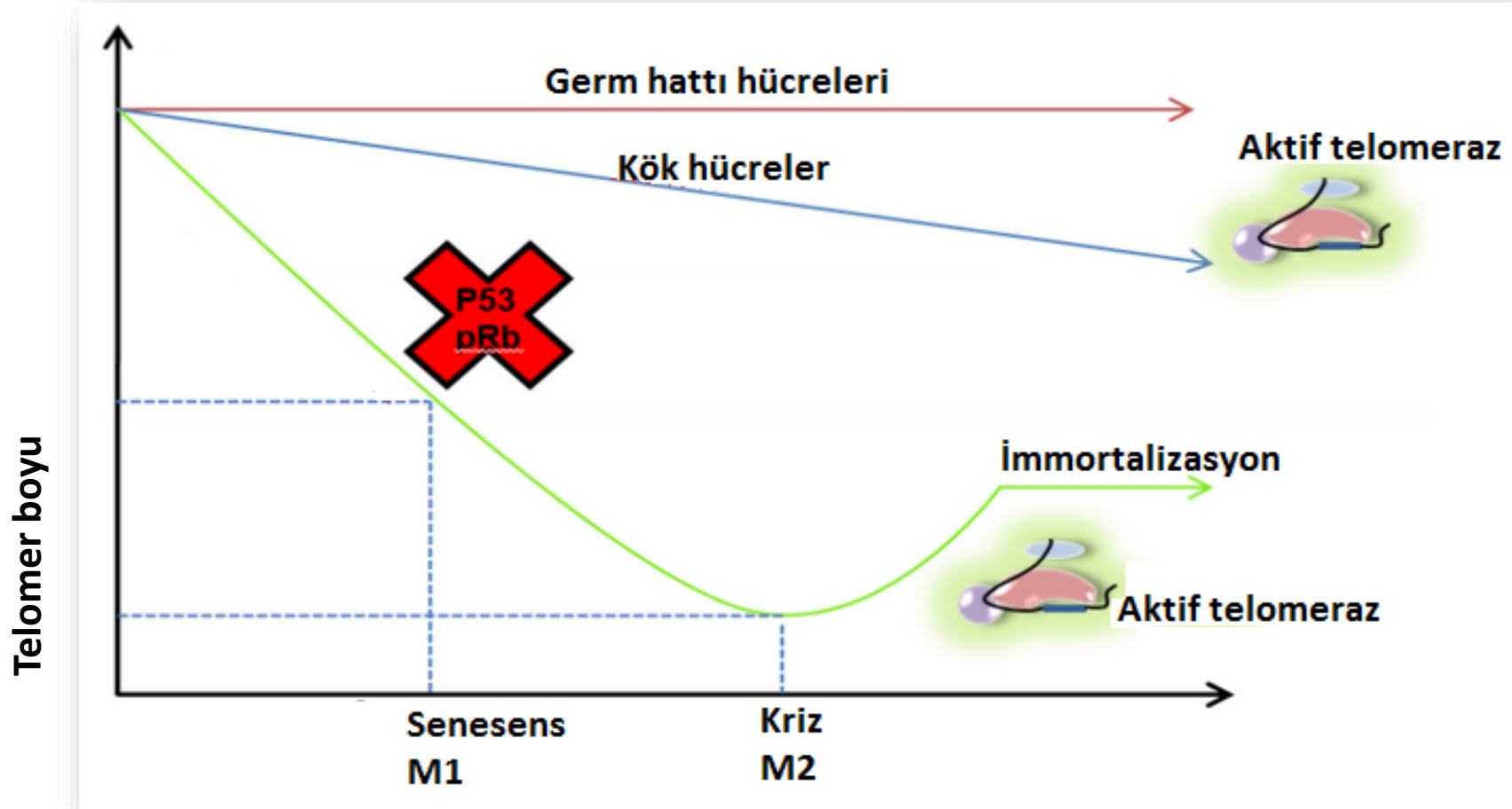
Telomerlerin kademeli olarak ksalması



Kromozom instabilitesi



Hücresel yaşlanma (senesens) / Hücre ölümü



Hücre çoğalması



Telomer



**Yaşlanma/ Erken
Yaşlanma**

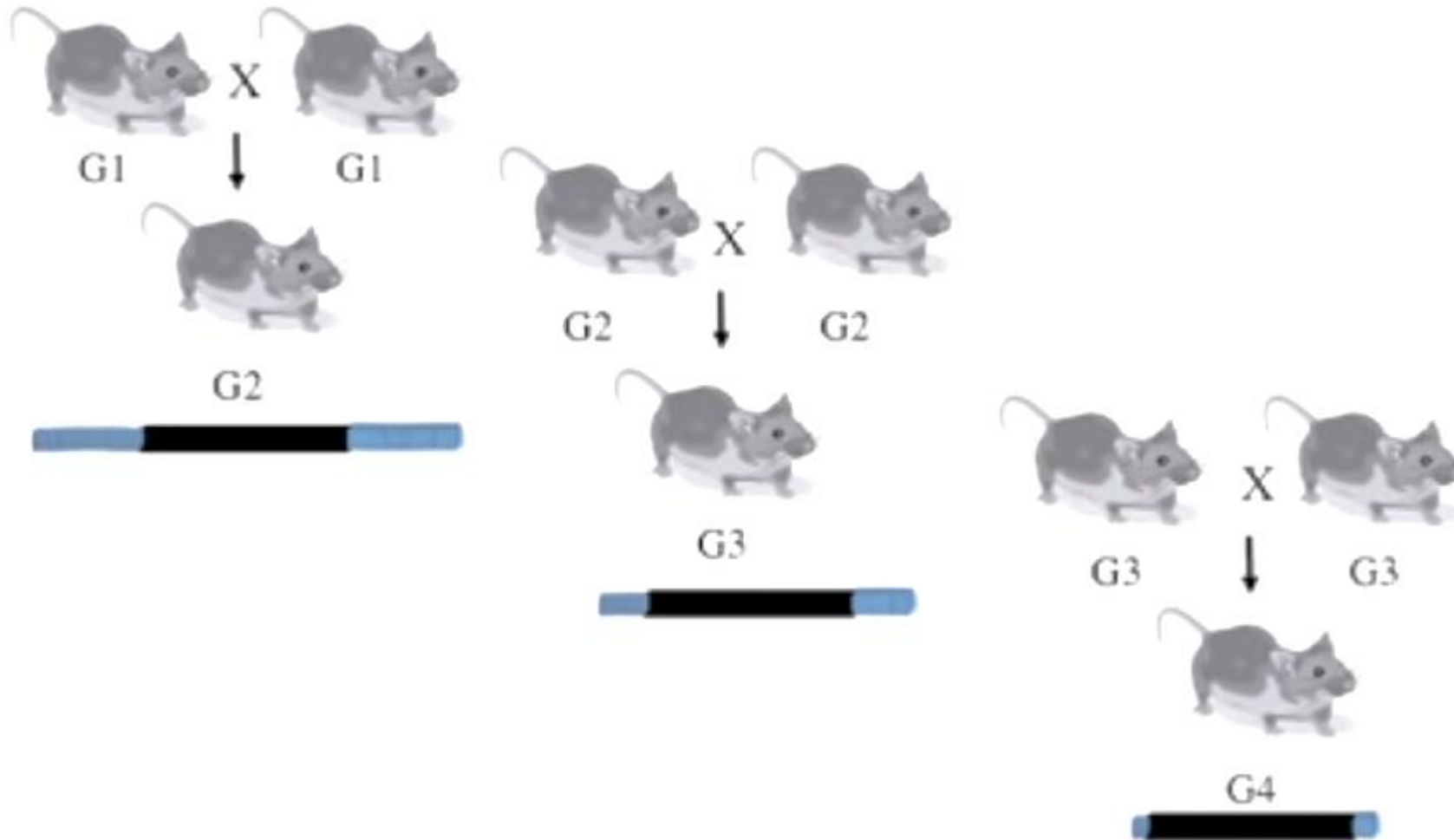


Hastalık



Telomer Boyu Genetik ve Çevresel
Faktörlerden Etkilenir

Telomeraz KO farelerde progresif telomer kısalması



Doku rejenerasyon kapasitesinin kaybı, erken yaşlanma

- 5 ve 6. jenerasyonda
- Kromozomal füzyon artışı
- Farklı dokularda artmış apoptozis/hücre sel senesens
 - Testisler: Germ hücrelerinde apoptozis
 - Barsaklar: Villüs atrofisi
 - Kan: Kemik iliği yetmezliği
 - Deri: Geç yara iyileşmesi
 - Tüyler: Erken beyazlama

Dyskeratosis Congenita

- Deri ve Tırnak Problemleri
 - Deride hiperpigmentasyon
 - Oral lökoplakiler
 - Anormal tırnak gelişimi
- Artmış Mortalite
 - Kemik iliği yetmezliği
 - Diğer organ yetmezlikleri

.....

The RNA component of telomerase is mutated in autosomal dominant dyskeratosis congenita

Tom Vulliamy*, Anna Marrone*, Frederick Goldman†, Andrew Dearlove‡, Monica Bessler§, Philip J. Mason* & Inderjeet Dokal*

- *DKC*
- Geçtiğimiz 10 yıllık süreçte ise **telomer disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiş bir grup dejeneratif hastalık** ile ilgili yeni bir araştırma alanının doğmasına neden olmuştur.

Telomeropatiler

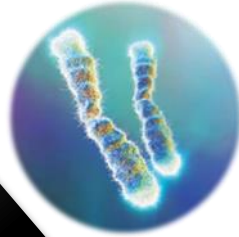
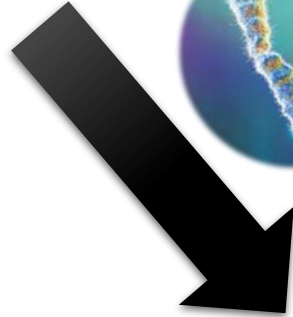
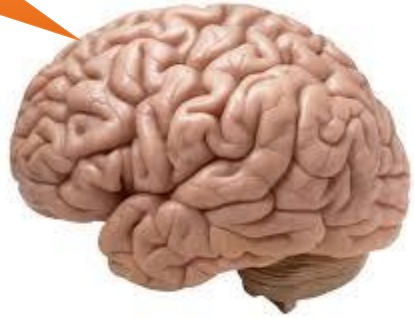
Yaşlanma ile birlikte

- Telomer boyunun kısalması
- Azalmış kök hücre sayısı / fonksiyonu
- Doku/Organ rejenerasyon kapasitesinin düşmesi
- Bazı hastalıklara yatkınlığın artması



Telomer Boyu Genetik ve Çevresel
Faktörlerden Etkilenir

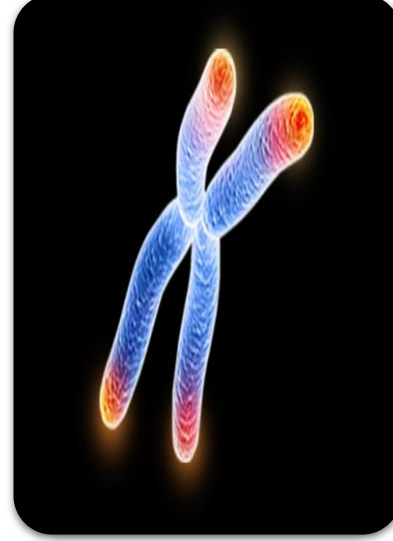
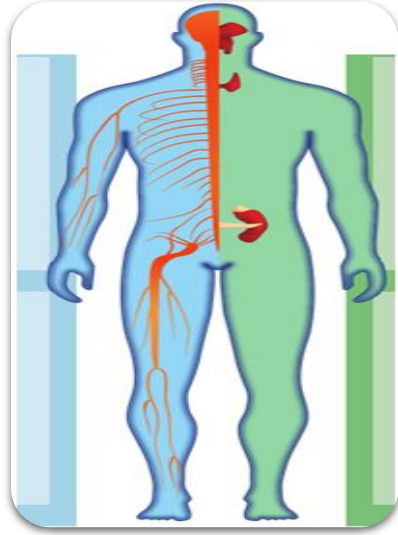
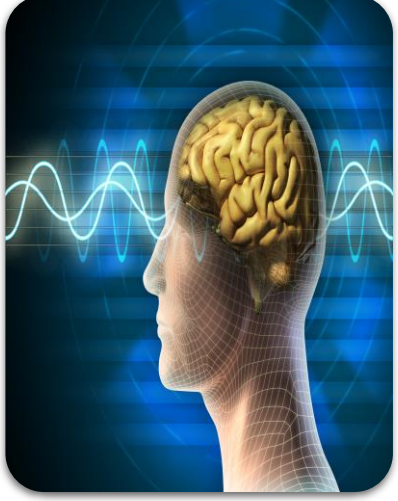
STRES



HASTALIK

Kısalmiş telomer boyu

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Enfeksiyöz hastalıklar
- Koroner ateroskleroz
- Prematür myokardiyal enfarktüs
- Kalsifik aortik stenoz
- Artmiş nabız basıncı
- Alzheimer hastalığı
- ...



Stres

- Objektif durumlar
 - Kronik stresörler
 - Yaşam olayları
- Zihinsel filtre
 - Algılanan stres

Fizyolojik Yanıt

Otonomik ve
Nöroendokrin Sistemler
Kortizol, İnsülin
Sitokinler

Hücresel Yanıt

- Oksidatif stres
- **Telomer erozyonu**
- Hücresel yaşlanma

Hastalık

- İmmün sistem bozuklukları
- İnsülin direnci, T2DM
- KVH
- Bilişsel bozukluklar
- Vasküler demans, Alzheimer Hastalığı
- Romatoid artrit, Osteoporoz
- Kanser
- ...