Arşiv Kaynak Tarama Dergisi
Archives Medical Review Journal

DERLEME/REVIEW

Yaşlanma İle İlişkili Metabolik Sinyal Yolakları

Metabolic Signaling Pathways Associated with Aging

Gülsevinç Aksoy[1]

[1]Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

ABSTRACT

Aging is a complex and multifaceted biological process defined as the deterioration of biological functions due to physiological changes occurring in organisms over time and controlled by the interaction of genetic and metabolic factors. Metabolic changes are important hallmarks of aging, and the aging process is under tight metabolic control. Genetic and pharmacological modification of certain metabolic pathways, or dietary modifications such as calorie restriction, have been shown to increase lifespan and slow the progression of aging-related diseases in many organisms. In this context, signaling mechanisms such as the Insulin/ Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) signaling pathway, Mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway, AMP-activated protein kinase (AMPK) pathway, and sirtuin pathways have been highlighted. In this review will be explained the relationship between aging and metabolic factors such as insulin/IGF-1, mTOR, AMPK, sirtuin pathways, and calorie restriction that control the aging process.
Keywords: Aging, metabolism, signaling pathways, calori restriction

ÖZET

Yaşlanma, organizmalarda zamana bağlı olarak meydana gelen fizyolojik değişiklikler nedeniyle biyolojik işlevlerin bozulması olarak tanımlanan, genetik ve metabolik faktörlerin etkileşimi ile kontrol edilen kompleks ve çok yönlü bir biyolojik süreçtir. Metabolik değişiklikler yaşlanmanın önemli belirtileridir ve yaşlanma süreci sıkı bir metabolik kontrol altındadır. Bazı metabolik yolakların genetik ve farmakolojik olarak düzenlenmesi veya kalori kısıtlaması gibi diyet değişiklikleri ile birçok organizmada ömür uzunluğunun artabildiği ve yaşlanma ile ilişkili hastalıkların ilerlemesinin yavaşlayabildiği gösterilmektedir. Bu bağlamda, İnsülin/İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) sinyal yolağı, Memelilerde Rapamisin Hedefi (mTOR) yolağı, AMP Aktive Protein Kinaz (AMPK) yolağı, sirtuin yolakları gibi sinyal mekanizmaları ön plana çıkmıştır. Bu derlemede, yaşlanma sürecini kontrol eden İnsülin/IGF-1, mTOR, AMPK, sirtuin sinyal yolaklarının ve kalori kısıtlamasının yaşlanma ile ilişkisi açıklanacaktır.
Anahtar kelimeler: Yaşlanma, metabolizma, sinyal yolakları, kalori kısıtlaması

Giriş

Yaşlanma, organizmalarda zamana bağlı olarak meydana gelen fizyolojik değişiklikler nedeniyle biyolojik işlevlerin bozulması olarak tanımlanan, genetik ve metabolik faktörlerin etkileşimi ile kontrol edilen kompleks ve çok yönlü bir biyolojik süreçtir[1-2]. Belirli dokularda yaşlanmanın hızlanması, nörodejenerasyon, obezite, diyabet ve kardiyovasküler ve neoplastik hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli bozukluklara yol açabilmektedir[3-4]. Hücresel düzeyde yaşlanmada; genomik dengesizlik, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, epigenetik değişiklikler ve metabolik sinyal yolakları rol oynamaktadır. Özellikle metabolik sinyal yolakları, hücre içi enerji dengesinin sağlanması, büyüme, stres yanıtı ve ömür uzunluğunun düzenlenmesinde kritik roller üstlenir. Metabolik değişiklikler yaşlanmanın önemli belirtileridir ve bazı metabolik yolakların genetik ve farmakolojik olarak düzenlenmesi veya diyet değişiklikleri ile birçok organizmada ömür uzunluğunun artabildiği ve yaşlanma ile ilişkili hastalıkların ilerlemesinin yavaşlayabildiği gösterilmektedir[5]. Bu bağlamda, İnsülin/İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) sinyal yolağı, Memelilerde Rapamisin Hedefi (mTOR) yolağı, AMP Aktive Protein Kinaz (AMPK) yolağı, sirtuin yolakları gibi sinyal mekanizmaları ön plana çıkmıştır. Yaşlanma sürecinin sıkı bir metabolik kontrol altında olması ile ilgili en dikkat çekici kanıt, ömür uzunluğunu artırmada kalori kısıtlamasının etkisinin çokça araştırılmasından gelmektedir[6]. Bu derlemede, yaşlanma ile değişen metabolik sinyal yolakları ve yaşlanma ile ilişkili metabolik faktörler ele alınacaktır.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Gülsevinç Aksoy, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Adana/Türkiye e-mail:gulsevincay@cu.edu.tr

2026;35(1):19-28
doi:10.17827/aktd.1759870
Geliş tarihi/ Received: 06.08.2025
Kabul tarihi/Accepted: 03.12.2025

Yaşlanmanın moleküler ayırt edici özellikleri

2013 yılında yaşlanma sürecine katkıda bulunduğu düşünülen ve birlikte yaşlanma fenotipini belirleyen "genomik instabilite, telomer kısalması, epigenetik değişiklikler, proteostaz kaybı, besin algılamada deregülasyon, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, hücresel yaşlanma, kök hücre tükenmesi ve hücreler arasındaki iletişimdeki değişiklikler" olmak üzere dokuz ayırt edici özellik önerilmiştir[1]. 2023 yılında bu ayırt edici özelliklere makrootofajideki engeller, kronik inflamasyon ve disbiyoz eklenmiştir. Tüm bu özellikler, birincil, antagonistik ve bütünleştirici olarak 3 gruba ayrılmıştır. Birincil özellikler; genomik instabilite, telomer kısalması, proteostaz kaybı ve epigenetik değişimleri, antagonistik özellikler; mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, besin algılamada deregülasyon ve hücresel yaşlanmayı ve son olarak bütünleştirici özellikler ise kök hücre tükenmesi, kronik inflamasyon, disbiyoz ve hücrelerarası iletişimde değişiklikleri kapsamaktadır[7]. Genom, telomer, epigenom, proteom ve organelleri etkileyen hasarları yansıtan birincil özellikler, zamanla giderek birikir ve yaşlanma sürecine açıkça katkıda bulunur. Hasara verilen tepkileri yansıtan antagonistik işaretler, yoğunluklarına bağlı olarak zıt etkilere sahip olup, yaşlanma sürecinde daha ayrıntılı bir rol oynar. Düşük seviyelerde faydalı veya koruyucu etkilere aracılık ederler, ancak yüksek seviyelerde organizma için zararlı hale gelirler. Örneğin Reaktif Oksijen Türleri (ROS) hücre sinyal iletimini ve hayatta kalmasına aracılık eder, ancak yüksek seviyelerde hücresel hasara neden olabilir. Benzer şekilde, optimal düzeyde besin algılama ve anabolizma hayatta kalmak için önemlidir, ancak yüksek düzeyleri patolojiye neden olabilir. Son olarak, birincil ve antagonistik ayırt edici özelliklerin neden olduğu birikmiş hasar artık telafi edilemediğinde bütünleyici ayırt edici özellikler ortaya çıkmaktadır ve bu özellikler birlikte yaşlanma hızını belirler. Metabolizma yaşlanma ile ilişkili özellikleri etkilemektedir, dolayısıyla metabolizma ile ilişkili sinyal yolaklarının hedeflenmesi ve beslenme müdahaleleri, insanların sağlığını ve ömür uzunluğunu artırmaya yönelik umut verici stratejiler olarak görülebilir[7-8].

Yaşlanma ile İlişkili Metabolik Sinyal Yolakları

Hücresel sinyal yolakları, hücrelerin homeostazlarını korumak için hücre dışı ortamdan gelen uyarılara ve hücresel sinyallere uygun şekilde yanıt vermelerini sağlamaktadır. Besinlerin bulunabilirliğini ve hücrelerin enerji durumunu algılayan hücre sinyal yolakları, tüm vücut metabolik homeostazını koordineli bir şekilde düzenlemek için diğer hormonal ve büyüme faktörü sinyal yolaklarıyla iletişim kurmaktadır. Yaşlanma ile birlikte metabolik düzenleme de dahil olmak üzere çeşitli hücresel işlevler kademeli olarak bozulmaktadır. Yaşlanma ve metabolik düzenleme arasındaki ilişki iki yönlüdür: Yaşlanma, temel metabolik sinyal yolaklarının aktivitesini bozar ve bunun sonucunda ortaya çıkan metabolik düzensizlik, yaşlanmanın hızlanmasına neden olur. Örneğin, insülin sinyal yolağının aktivitesindeki yaşa bağlı bozulma, insülin direncine yol açar. Düzensiz glikoz atılımının bir sonucu olarak ortaya çıkan hiperglisemi, ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumunu teşvik eder ve bu da doku hasarına neden olarak metabolik düzensizliği daha da kötüleştirir ve organizmanın yaşlanma sürecini hızlandırmaktadır. İnsülin/IGF-1 Sinyal Yolağı (IIS) ve mTOR yolağı, çok sayıda model organizmada yaşam süresini ve sağlıklı yaşam süresini düzenlediği gösterilen en kapsamlı olarak incelenen yolaklardır. Dahası, en etkili çevresel müdahale olan kalori kısıtlamasının çok sayıda türde yaşam süresini ve sağlıklı yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir[9,10]. Bu derlemede insülin/IGF-1, mTOR, AMPK, sirtuin sinyal yolaklarının ve kalori kısıtlamasının yaşlanma ile ilişkisi açıklanacaktır.

İnsülin/İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)-1 Sinyal Yolağı (IIS)

IIS yolağı, protein sentezini, glikoz metabolizmasını, hücresel çoğalmayı ve farklılaşmayı düzenleyen en önemli hücresel yolaklardan biri olup, etkilerini tirozin kinaz aktivitesine sahip hücre yüzeyi transmembran reseptörlerine bağlanarak ve bunları aktive ederek göstermektedir[11-12]. IGF-1, büyüme hormonu (GH) uyarımına yanıt olarak başta karaciğer olmak üzere beyin, kas ve böbrek gibi diğer dokularda da salgılanır ve farklı büyüme faktörü reseptörleri aracılığıyla çeşitli hedef dokuların metabolizmasını doğrudan etkileyebilir[11,13]. İnsülin, spesifik bir reseptör olan insülin reseptörü (IR) ile etkileşime girer ve sonunda glikoz alımını uyaran karmaşık bir hücre içi downstream yolakları aktive eder[14]. İnsülin, insülin reseptörlerine ve IGF-1 de IGF-1 Reseptörlerine (IGF-1R) bağlanırken, yapısal olarak benzerlik gösterirler ve RAC-Alfa Serin/Treonin-Protein Kinaz (Akt) ve Forkhead box-O transkripsiyon Faktörleri (FOXO) gibi neredeyse aynı hücre içi sinyal moleküllerini paylaşırlar[15]. Aktive olmuş insülin ve IGF-1 reseptörleri, İnsülin Reseptörü Substratı (IRS) ailesinin de içinde bulunduğu çeşitli substratları fosforile eder. Tirozinle fosforile edilmiş IRS

proteinleri, fosfoinozitid 3-kinaz (PI3K)/Akt, Ras/MAPK (Mitogenle Aktive Olan Protein Kinaz) ve mTOR yolakları gibi downstream yolakların aktivasyonunu tetikler[16]. PI3K aktivasyonu lipid, protein ve lipid sentezi gibi önemli metabolik süreçleri yönetir ve insülin sinyal yolağının düzenlenmesinde en önemli bileşendir ve aktifleşen PI3K, Fosfoinozit-Bağımlı Protein Kinaz-1 (PDK1)'i ve Protein Kinaz B'yi (PKB) aktive eden Fosfotidilinositol-3,4,5-Trifosfatın (PIP3) sentezini katalizler[17,18]. PKB, hücre sağkalımı, büyüme ve glikojen sentezinin düzenlenmesi, gen ekspresyonu ve glikoz alımı için önemli olan birçok substratı fosforile eder[14]. Bu yolakta aktifleşen Akt, Glikojen Sentaz Kinaz 3 (GSK3) inhibisyonu aracılığıyla glikojen sentezini, mTOR aracılığıyla protein sentezini ve pro-apoptotik proteinlerin inhibisyonu ile sağkalımı indükleyerek hücresel homeostazı korumada görevlidir[19]. Akt ayrıca, antioksidan enzimler de dahil olmak üzere çeşitli genler üzerinde etkileri olan FOXO gibi birkaç transkripsiyon faktörü aracılığıyla gen ifadesini düzenler[11,15].

IIS yolağı büyüme, üreme ve yaşlanma gibi sistem genelindeki işlevleri beslenme durumuna bağlamadaki rolü omurgasızlardan memelilere ve insanlara kadar birçok organizmada korunmuş olup, evrensel olarak önemli ve yaşlanmayı düzenleyen bileşenler içerir[16,20]. IGF-1 sinyal yolağı, model organizmalarda yaşlanmayı ve yaşa bağlı hastalıkları düzenleyen ilk tanımlanmış genetik yolaktır ve bu çalışmalar besin algılama sinyal yolaklarında genetik manipülasyonun, yaşam süresini değiştirebileceğine dair ilk kanıtı sağlamıştır[21]. İnsülin sinyal yolağının yaşlanma ile ilişkisi, ilk olarak C.elegans'da insülin ve IGF-1 reseptörlerinin homologunu kodlayan DAF-2 mutasyonlarının ömür uzunluğunu yaklaşık iki katına çıkardığı belirlendiğinde ortaya çıkarılmıştır[21,22]. Daha sonraki çalışmalarda, DAF-2'nin yanı sıra, memelilerde insülin ve IGF-1 sinyal yolağı ile homolog yolaklarda görevli birçok gendeki mutasyonun, C.elegans ve D.melanogaster'in ömür uzunluğunu artırdığı gösterilmiştir[23]. Bunlardan biri olarak, C.elegans'da IIS yolağında görevli PI3K alt birimini kodlayan age-1 genindeki mutasyonların da yaşam süresini önemli ölçüde uzattığı gösterilmiştir. Bir FOXO homoloğu olan DAF-16 geninin tek başına ömür uzunluğunu artırmada yeterli olmadığı gösterilmiştir, bunun yerine DAF-16'nın DAF-2 ve age-1'deki mutasyonların ömrü uzatması için gerekli olduğu belirlenmiştir[24,25]. Ayrıca DAF-7'deki (C. elegans Dönüştürücü Büyüme Faktörü-β (TGF-β) ailesinin bir üyesini kodlayan bir gen) mutasyonların neden olduğu yaşam süresi uzaması, DAF-16'ya bağımlıdır; bu da TGF-β yolunun IIS aracılı uzun ömürlülüğün upstream düzenleyicisi olduğunu göstermektedir. DAF-16'daki mutasyonlara benzer şekilde, hsf-1 (Isı Şoku Transkripsiyon Faktörünün C. elegans homologunu kodlayan gen), skn-1 (Nükleer Solunum Faktörü 2'nin (Nrf2) C. elegans homologunu kodlayan gen) veya pqm-1'deki (C2H2 tipi çinko parmak ve lösin fermuarı içeren proteini kodlayan gen) mutasyonlar DAF-2 mutantlarının yaşam süresi uzatma fenotipini baskılar[24]. Hsf-1'in knock-down edilmesi DAF-2 ve age-1 mutantların uzun ömür fenotipini baskılayıp yaşam süresini kısaltırken, hsf-1'in aşırı ekspresyonu ömür uzunluğunu artırmıştır. Bu bulgular, hsf-1, skn-1 ve pqm-1'in farklı hedef genlere sahip olmalarına rağmen, ömür uzunluğunu artma yönündeki genleri düzenlemek için DAF-16 ile işbirliği yaptığını göstermektedir[20].

İnsülin sinyal yolağı ve yaşlanma arasındaki bağlantının belirlenmesinde klotho geninin keşfi oldukça önemlidir[17]. Bu gen başlangıçta vasküler kalsifikasyon, hiperfosfatemi ile birlikte değişen kalsiyum/fosfat metabolizması ve kısalmış yaşam süresi fenotipi geliştiren bir fare suşunda mutasyona uğramış bir gen olarak tanımlanmıştır[25]. Son çalışmalar, Klotho proteininin aşırı ekspresyonunun insülin ve IGF1 sinyalleşmesini inhibe edebileceğini ve dolayısıyla yaşam süresini uzatabileceğini, Klotho mutantlarının ise erken yaşlanma fenotipine sahip olduğunu göstermiştir[11].

Düşük serum IGF-1 düzeyleri ile uzun ömürlülüğü arasında bir ilişki bulunmaktadır, ancak büyüme hormonu sentezi ve salınımındaki azalmanın bir sonucu olarak, IGF-1 seviyeleri ilerleyen yaşla birlikte azalır. İnsanlarda serum IGF-1, ergenlik döneminde en yüksek seviyededir ve orta yaştan başlayarak yaşam boyunca bir düşüş gösterebilir; bu durum yaşlanmanın başlangıcıyla paralellik gösterir[15]. Yüksek veya düşük seviyelerde GH/IGF-1 hormonu ifade eden çeşitli endokrin mutantlar, GH/IGF-1 ekseninin işlevindeki eksikliklerin kaçınılmaz olarak cüceliğe yol açması nedeniyle, somatotropik eksenin büyüme ve vücut boyutunun düzenlenmesindeki önemini vurgulamaktadır[11]. İnsülin/IGF-1 yolağının farelerde ömür uzunluğu artışı ile bağlantılı olduğu, IGF-1 veya insülin sinyal yolağında değişimlere sahip olan genetiği değiştirilmiş fare çalışmaları ile gösterilmiştir[17]. Örneğin; hipofiz fonksiyon kaybı olan Ames ve Snell cüce fareleri ve GH veya GHR knock-out edilmiş hayvanların tümü, normal hayvanlara kıyasla önemli ölçüde daha uzun bir yaşam süresine sahiptir ve ortalama sağ kalım %50-70 oranında iyileşmiştir[26]. Normal tükrük

bezi gelişimi için gerekli olan Prop1 transkripsiyon faktöründe meydana gelen bir mutasyona sahip Ames cüce farelerde, dolaşımdaki IGF-1 düzeyinin düşük olduğu bulunmuştur. Bu mutant farelerde, wild tip farelere göre ömür uzunluğunda ortalama %50 artış gözlenmiştir. Snell cüce fareler tükrük bezi gelişiminde görevli bir diğer transkripsiyon faktörü olan Pit1'in homozigot delesyonuna sahiptir ve wild tip ile karşılaştırıldığında, dişilerde %51'e erkeklerde %29'a kadar ömür uzunluğu artmıştır. IGF-1 reseptörünün her iki kopyasındaki mutasyon lethal iken, IGF-2 reseptör bakımından heterozigot knock-out farelerde, wild tip ile karşılaştırıldığında, ömür uzunluğunda %35 oranında artış gözlenmiştir. Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, IGF-1'in ömür uzunluğunda önemli bir düzenleyici olabileceği ve birçok türde ömür uzunluğu ile metabolik düzenleme arasında bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır[17,27,28].

İnsülin/IGF-1 yolağının C.elegans'da ömür uzunluğu ile olan ilişkisi ortaya konulmasından bu yana yaşlanmayı hedeflemede uygun hedefler olarak görülmüştür. İnsülin/IGF benzeri sinyal yolağı üzerinden azalan sinyal iletimi, C.elegans'ın ömür uzunluğunu %250'ye kadar artırabilirken, sineklerde ise bu oran %85 civarındadır[17]. IGF-1R homologu olan DAF-2'nin yaşam süresini güçlü bir şekilde etkilediği C. elegans'ta bile, 30'dan fazla insülin/IGF-1 benzeri sinyal molekülü vardır ve her birinin göreceli katkısı belirsizdir[29]. Mevcut veriler, IGF-1 ve IGF-1R'nin memelilerde de uzun ömürlülüğün düzenleyicileri olarak hareket ettiği fikrini desteklese de, nematod ve memeli insülin/IGF-1 sinyalizasyonu arasındaki farklara dikkat etmek önemlidir. Memelilerde yaşlanma ve insülin sinyal yolağı arasındaki ilişki oldukça komplekstir, çünkü birçok metabolik etki insülin düzeyini artırabilir veya düşürebilir. Ayrıca memeliler, solucanlarda ve sineklerde bulunan insülin/IGF1 benzeri reseptöre homolog olan farklı reseptörlere sahiptir[17]. Deneylerin karmaşıklığı ve IGF-1 ve IGF-1R'nin homozigot olarak silindiğinde yenidoğanlar için ölümcül olan komplikasyonlar göz önüne alındığında, bu çalışmalar arasında doğrudan göreceli etki karşılaştırmaları yapmak imkansızdır. Ayrıca insanlarda, insülin/IGF ekseninin yaşlanma sürecindeki rolüne dair kanıtlar hala tartışmalıdır ve klinik çalışmalar, sağlıklı yaşlı kişilerde GH tedavisiyle ilişkili çeşitli riskler olabileceğini göstermektedir[26]. Ayrıca insülin/IGF-1'in yaşam süresi ve sağlık üzerindeki faydaları ile ilgili birçok kanıt bulunmasına rağmen, insanlardaki yaşa bağlı hastalıklardaki kesin rolünün tanımlanması gerekmektedir. Dolayısıyla, tüm bu veriler göz önünde bulundurulduğunda, IGF-1'in başlangıçta varsayıldığı kadar önemli olmayabileceği anlaşılmaktadır[26].

mTOR (Memelilerde Rapamisin Hedefi) Yolağı

Memeli TOR proteini olan mTOR, çeşitli kanser türleri için FDA (Gıda ve İlaç Dairesi, ABD) tarafından onaylanmış farmakolojik bir bileşik olan rapamisinin hücre içi hedefidir[30]. mTOR yolağı hücresel yaşlanma, bağışıklık tepkileri, otofaji, mitokondriyal fonksiyon ve protein homeostazisi (proteostaz) dahil olmak üzere yaşlanmayla ilişkili birçok süreçte rol oynamaktadır. TOR, Fosfatidilinosital-3 Kinaz İlişkili Kinaz (PI3KK) ailesine ait büyük bir protein serin/treonin kinazdır ve evrimsel olarak korunmuş olup homologları maya, nematod, sinek, bitki ve memelilerde bulunur. Memeliler de dahil olmak üzere daha yüksek ökaryotlarda, mTOR tek bir gen tarafından kodlanır ve protein ürünü, işlevsel ve yapısal olarak ve rapamisine duyarlılıkları açısından farklılık gösteren iki ayrı kompleksin (mTOR Kompleksi 1 (mTORC1) ve 2 (mTORC2) 3) bir bileşenidir[4]. mTORC1 makromoleküllerin biyosentezini artıran anabolik süreçleri yönlendirir ve amino asitler, hormonlar, büyüme faktörleri, enerjetik stres ve oksijen gibi çok sayıda hücre dışı uyaran ve hücre içi sinyale yanıt verir[4,31]. Bu faktörler, nükleotid, lipid ve protein sentezi de dahil olmak üzere mTOR'a bağlı anabolik süreçleri başlatırken, otofajiyi inhibe eder ve bu da hücre büyümesi ve çoğalmasının uyarılmasına neden olur. mTORC1'in en önemli fonksiyonu çok sayıda substratın fosforilasyonu ile aracılık edilen protein sentezinin düzenlenmesidir[32]. Toplam protein sentezinin yaklaşık %30'u mTORC1 bağımlıdır. mTORC1'in rapamisin ile inhibisyonu, endoplazmik retikulum stresini ve protein sentezini azaltarak sağkalım olasılığını artırabilir. C.elegans'da mTOR'un homoloğu let-3632 ve mTOR protein kompleksindeki DAF-15'deki mutasyonlar artan ömür uzunluğu ile ilişkilendirilmiştir[17,31]. Ancak memelilerdeki mTOR yolağının metabolik etkileri tamamen anlaşılamamasına rağmen, son yirmi yıldaki deneysel veriler, TORC1'in besin sinyallemesinin ana mediyatörü olduğunu ve büyüme düzenlemesinde merkezi bir rol oynadığını göstermektedir[17,30]. TORC1 aktivitesi, başta amino asitler olmak üzere besin bulunabilirliği tarafından düzenlenir. Daha gelişmiş organizmalarda, insülin ve IGF, besin varlığını iletmek ve TORC1'i aktive etmek için kritik öneme sahiptir. TOR'un upstream yolağında, PI3K ve AKT aracılığıyla insülin sinyalizasyonu, AMPK aracılığıyla enerji sinyalizasyonu (ATP:AMP oranı) ve iyi karakterize edilmemiş yollar aracılığıyla stres

sinyalizasyonu dahil olmak üzere birçok sinyal yolağı bulunmaktadır. mTOR'un down stream yolağında ise, S6K1 ve 4EBP1 olarak bilinen, mTORC1 tarafından fosforile edilen ancak mTORC2 tarafından fosforile edilmeyen en iyi çalışılmış iki efektör bulunur. Bu iki efektör, translasyonel başlatmanın düzenlenmesinde rol oynar. Bunun dışında, mTOR otofajik başlatma kompleksi olan Unc-51 Benzeri Otofaji Aktive Eden Kinaz-1 (ULK1)- Otofaji ile İlişkili Protein 13 (ATG13)'i doğrudan fosforilasyon yoluyla düzenlemektedir[30].

Hücre büyümesi ve yaşlanma, görünüşte iki antagonistik biyolojik süreçtir, çünkü hücre büyümesi bir kütle birikimi süreci iken, yaşlanma bir durma halidir[30]. Ancak, ortaya çıkan son veriler bu iki hücresel sürecin birbirine bağlı olduğunu göstermektedir ve mTOR'un hücresel yaşlanmayı teşvik etmede bir rolü olduğunu savunmaktadır. Bu süreçlerin ilişkisine dair kanıtlar mTORC1 inhibisyonunu sağlayan rapamisin çalışmalarından sağlanmıştır[33]. in vitro insan veya fare hücrelerinden elde edilen son veriler, çeşitli hücre tiplerinin yaşlanmasında mTOR'un önemli rolünü ortaya çıkarmaya başlamıştır. Örneğin, bir insan fibrosarkom hücre hattı olan HT-p21 hücrelerinde, hücre döngüsünü inhibe ederken eş zamanlı olarak büyümeyi uyarmak, hücresel yaşlanma için iyi bilinen bir belirteç olan yaşlanmayla ilişkili beta-galaktosidaz aktivitesini artırmakta ve ilginç bir şekilde, bu hücrelerin rapamisin ile tedavi edilmesi, yaşlanma belirteçlerini azaltmaktadır[34]. Bu çalışmaların ilginç bir özelliği, hücre döngüsünde durmuş hücrelerin rapamisin ve IPTG (p21 ekspresyonunu indükleyerek hücre döngüsünün durmasını sağlamak için kullanılan bir bileşik) ortadan kalktığında, hücre döngüsüne yeniden girebilmeleridir. Kontrolde, 3 gün boyunca tek başına IPTG uygulanmasının geri dönüşümsüz hücre döngüsü durmasına neden olmaktadır. Bu veriler, rapamisin tarafından mTOR inhibisyonunun hücresel yaşlanmanın ilerlemesini geciktirebileceğini göstermektedir. Ayrıca başka bir normal insan fibroblastı olan WI-38'de, rapamisin tedavisinin kemoterapi ilacı doksorubisin (DOX) tarafından tetiklenen yaşlanmayı önlediği veya hafiflettiği bildirilmiştir. Dahası bir insan retina pigment epitel hücre hattı olan ARPE-19 hücrelerinde, rapamisinin yalnızca hidrojen peroksit (H_2O_2) kaynaklı yaşlanmayı azaltmakla kalmadığı, aynı zamanda kalıcı protein kaybını da önlediği belirlenmiştir[35].

TOR yolağı, çeşitli sinyallerle uyarılan ve sonucunda farklı sinyalleri uyaran bir kesişim noktasında işlev yapmaktadır[15]. mTOR yolunun yaşam süresini düzenlemedeki merkezi rolü, kısmen bir besin sensörü olarak işlevine atfedilmiştir. IIS ağı da dahil olmak üzere besin algılama yolaklarının, uzun ömürlülüğün başlıca belirleyicileri olarak hareket ettiği düşünülmektedir. mTOR yolağı inhibisyonu gibi IIS'nin de yaşam süresini düzenlemedeki önemi çok sayıda türde (C. elegans, D. melanogaster veya M. musculus) kesin olarak belirlenmiştir. İnsülinin veya IGF-I'in insülin reseptörüne veya IGF-1R (veya her ikisine) bağlanmasıyla IIS aktivasyonu, PI3K/AKT aktivasyonuna yol açar. Ek büyüme faktörü reseptörleri (örneğin, epidermal büyüme faktörü reseptör ailesi veya ERBB) aracılığıyla sinyal iletimi, RAS/RAF/MEK/ERK yollarını aktive eder. AKT, ERK ve onun downstream efektörü RSK1, TSC2'yi fosforile edip inaktif hale getirdikçe, PI3K ve RAS/RAF/MEK/ERK yolakları büyük ölçüde mTORC1'de birleşir[4]. TOR'un downstream'inde de yaşlanmayla bağlantılı birçok yolak vardır. Arttırılmış TOR aktivasyonu, kısmen artırılmış ribozom biyogenezi ve translasyonu yoluyla artan hücre büyümesini ve çoğalmasını teşvik ederken, azaltılmış TOR sinyallemesi artırılmış otofaji ve mitokondriyal biyogenezine yol açar. Bu alt akış çıktılarından herhangi biri yaşam süresinin uzamasıyla ilişkilendirilebilir. Azaltılmış TOR sinyalleşmesinin, ayrıca hücresel nikotinamidde azalma veya Sir2 enzimi için sırasıyla bir inhibitör ve kofaktör olan Nikotin Adenin Dinükleotid+ (NAD+)'da artış yoluyla Sir2 fonksiyonunu artırdığı bildirilmiştir[25]. mTOR besin algılama mekanizmasının önemli bir aracıdır ve ökaryotlarda yaşam süresinin iyi bilinen bir düzenleyicisidir. Rapamisin tarafından mTOR'un inhibisyonu, mTOR komplekslerinin genetik bozulması ve hipomorfik mTOR alelleri, farelerin yaşam süresini uzatır ve farelerin yaşlanmasını yavaşlatır. Son olarak, en eski ve en yaygın olarak bildirilen uzun ömürlülüğü artıran müdahale olan kalori kısıtlaması (CR), tüm bu yolakların zayıflatılması yoluyla etki ederek ömür uzunluğunun artırılmasına katkı sağlamaktadır[30].

AMPK (AMP aktive protein kinaz) Yolağı

AMPK aktivasyonu, mTOR'un aksine temelde katabolik süreçleri yönlendirmektedir. AMPK ilk olarak kolesterol ve yağ asidi sentezinde görevli enzimleri fosforilleyen ve inaktive eden bir serin/treonin protein kinaz olarak tanımlanmış olup, katalitik bir α ve düzenleyici β ve γ altbirimlerinden oluşan bir heterodimerdir. Bu oldukça korunmuş besin yolağı, enerjinin ve beslenmenin homeostazisinde oldukça önemli bir role sahiptir. Periferal dokularda enerji homeostazisinin devamlılığı ve bu fizyolojik çevrede hücrelerin işlevini sürdürmesini sağlayan katabolik süreçleri direkt olarak aktive eder[17]. AMPK farklı moleküler mekanizmalar

aracılığıyla besin azlığı durumunda meydana gelen AMP:ATP oranı artışı ile aktifleştikten sonra, ATP üreten katalitik reaksiyonları tetikleyerek ve ATP tüketen anabolik süreçleri inhibe ederek hücresel enerji homeostazının yeniden sağlanmasını sağlar. AMPK sinyallemesinin aktivasyonu, ağırlıklı olarak Karaciğer Kinaz B1 (LKB1), Ca2+, Kalmodulin Bağımsız Protein Kinaz B ve TGF-β ile aktive olan kinaz dahil olmak üzere üç upstream kinaz aracılığıyla gerçekleşir. AMPK sinyallemesinin downstream medyatörleri, mitokondriyal biyogenezi artırarak otofaji yolunun ve enerji homeostazını geri kazandıran metabolizmanın düzenlenmesine katkıda bulunur. AMPK aktivasyonu, Glikoz Taşıyıcı 1/4, Peroksisom Proliferatör-Aktifleştirilmiş Reseptör Gama Koaktivatörü-1a (PGC1a) ve FOXO'lar dahil olmak üzere önemli metabolik substratların ve transkripsiyonel düzenleyicilerin fosforilasyonuna yol açar[25].

Fonksiyon kaybı çalışmalarındaki kanıtlar, AMPK knock-out'ının otofaji ve mitofajide başarısızlığa neden olabildiğini, temel kardiyak sinyal moleküllerini downregüle edebildiğini ve kardiyak fonksiyonda yaşa bağlı değişikliklere neden olabildiğini göstermiştir. Kas-spesifik AMPK knock-out'ı, yaşlı bir fare modelinde azalmış kas fonksiyonu, azalmış mitokondriyal fonksiyon ve otofaji/mitofaji proteinlerinin birikimini göstermiştir. AMPK ve otofajinin down regüle fosforilasyonu ayrıca böbreklerde ve renal tübüler hücrelerde ve yaşlanan beyinde yaşlanmaya aracılık eder[25].

AMPK yolağı mayadan farelere kadar ökaryotlarda yaşam süresinin pozitif bir düzenleyicisidir[26]. C.elegans'da yapılan çalışmalarda AMPK'nın ömür uzunluğu artışında rol oynadığı gösterilmiştir. AMPK-α altbiriminin homoloğu olan aak-2 geninin aşırı ekspresyonu %13'e kadar ömür uzunluğunu artırmaktadır[17,31]. Bir AMPK aktivatörü olan metforminin C. elegans'ta yaşam süresini artırdığı ve fare çalışmalarında sağlıklı yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir ve birden fazla yaşa bağlı hastalığı izleyen insan denemelerine yönlendirilen ilk bileşiktir[26]. Metforminin, mitokondriyal elektron taşıma zincirindeki kompleks I aracılığıyla AMPK'yı kısmen aktive ettiği ve hücresel AMP/ADP oranını artırdığı düşünülmektedir. Metformin en yaygın olarak diyabet ilacı olarak bilinmesine rağmen, birkaç çalışmada uzun dönem metformin kullanımının bazı türlerde ömür uzunluğunu artırdığı ve insanlarda genel ölüm oranını azalttığı gösterilmiştir. AMPK'nin birçok hücresel fonksiyonu bulunmakla birlikte, AMPK aktivasyonu ile mTORC1 baskılanır ve makrootofaji aktif hale gelir[31]. Yaşlanmanın, AMPK sinyallemesinin inhibe edici mekanizmalarının işlevini artırdığı açıktır. AMPK aktivasyonu, uzun ömürlülüğü artıran birçok yolla bağlantılıdır. Örneğin, inflamasyonu inhibe eder, IGF-1/insülin/mTOR sinyallemesini baskılar, sirtuin sinyallemesini uyarır ve mitokondriyal bozuklukları önler. Bu, AMPK aktivasyonunun yaşlanmayı yönetmek için umut verici bir strateji olduğunu göstermektedir[25].

Sirtuin Yolakları

Sirtuinler (SIRT'ler), hem prokaryotlarda hem de ökaryotlarda önemli sinyal yolaklarını düzenleyen NAD bağımlı histon deasetilazlar olup çok sayıda biyolojik süreçte rol oynarlar[36]. Sirtuinler, substrat proteinlerinin lizinlerinden asetil veya asil gruplarının uzaklaştırılmasını ve bunların ADP ribozuna aktarılmasını katalize eder ve dahil oldukları biyolojik süreçlere bağlı olarak farklı substratlar üzerinde spesifik olarak etki edebilirler[25]. Sirtuin ailesinin mayalarda replikatif ömür uzunluğunun önemli bir düzenleyicisi olarak görev yaptığı gösterilmiştir. Sirtuinlerin ömür uzunluğundaki rolü metazoanlarda oldukça korunmuştur[37]. Şimdiye kadar, mayalardaki Sir2'nin homologu olarak yedi enzim (SIRT1-SIRT7) tanımlanmıştır. Memeli SIRT1-7'leri farklı enzimatik aktivitelere ve hücre içi bölmelere sahiptir. SIRT1 ve SIRT6, çekirdekte bulunan yaşlanma ve yaşam süresinin uzamasıyla yakından ilişkilidir; bazı SIRT1'ler ise çekirdeğin dışında, sitoplazmada bulunur. SIRT1 ve SIRT6 düzeylerinin farelerin yaşlanan fibroblastlarında, akciğer epitel hücrelerinde ve endotel hücrelerinde azaldığı bildirilmiştir. Yaşlanma kaynaklı SIRT1 inaktivasyonu, mitokondriyal biyogenez, oksidatif metabolizma ve ilişkili antioksidan savunma yolları üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir ve elektron taşıma zincirinde hasara ve mitokondriyal fonksiyonda düşüşe yol açar[38]. SIRT1'in downstream efektörlerini deasetillemedeki başarısızlığı, mitokondriyal antioksidan savunmalarında bir azalmaya yol açabilir. SIRT1 ve SIRT6 ekspresyonunun farmakolojik inhibitörler veya small interferens RNA'lar aracılığıyla inhibisyonu, endotel hücrelerinde erken yaşlanma benzeri fenotipleri teşvik ettiği bildirilmiştir. Bunun aksine, SIRT1 ve SIRT6'nın aşırı ekspresyonu, insan koroner arter hücrelerinde, domuz aort endotel hücrelerinde ve akciğer hücrelerinde stres kaynaklı hücresel yaşlanmayı baskılar. SIRT6'nın aşırı ekspresyonu, wild tip farelerde yaşam süresini önemli ölçüde artırırken, SIRT6 eksikliği olan farelerin kontrollere göre daha kısa yaşam sürelerine sahipti. SIRT1 ve SIRT6'nın çeşitli organlarda yaşlanma karşıtı

rolleri bulunmaktadır. Merkezi sinir sisteminde, yaşlı sıçan beyninde hipokampal SIRT1 seviyesi veya aktivitesinde bir düşüş gözlemlenmiştir. SIRT1, farelerde merkezi sirkadiyen kontrolü sağlar. Beyin SIRT1 eksikliği olan genç fareler yaşlanmaya bağlı sirkadiyen değişiklikler yaşarken, SIRT1'i aşırı eksprese eden fareler yaşlanmaya karşı korunur; bu da SIRT1 aktivitesindeki bir düşüşün yaşlanmada önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Vasküler yaşlanma, endotel ve vasküler düz kas hücrelerinin yaşlanmasını içerir. Hem telomer kısalmasıyla birlikte replikatif yaşlanma hem de stres kaynaklı erken yaşlanma, vasküler hücre büyümesinin durmasına ve vasküler homeostazın kaybına neden olur ve kardiyovasküler hastalıkların başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunur. Yaşlanan farelerde, SIRT1 ekspresyonunun endotel hücrelerinde veya vasküler düz kas hücrelerinde azaldığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak, SIRT1 tarafından p53'ün deasetilasyonu azalmış ve bu da hücrelerin oksidatif stresi kontrol etme yeteneğini kaybetmesine ve erken yaşlanmasına neden olmuştur. SIRT1 ayrıca endotel hücrelerinde yaşlanmayı önlemek için FOXO1 ve Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) yolağını düzenlemektedir[15].

Sirtuin proteinleri, kalori kısıtlamasının ömür uzunluğu üzerindeki yararlı etkisine aracılık etmektedir. Ayrıca sirtuin yolağı insülin/IGF yolağı ile kesişmektedir ve memeli hücrelerinde SIRT1, FOXO ile direkt etkileşime girerek FOXO'yu deasetile etmektedir[37]. Transkripsiyonel ko-aktivatör olan PGC-1α, glukoz ve lipid mitokondriyal oksidasyonu ile bağlantılı farklı yolakları düzenleyen bir bileşendir. Son çalışmalarda SIRT1'in bu iki yolak ile bağlantılı olan PGC-1α 'nın deasetilasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir. Besin kıtlığı durumunda, PGC-1α deasetilasyona uğrayarak mitokondriyal ve yağ asit oksidasyonu ile ilgili genlerin açılmasına sebep olur. Düşük konsantrasyondaki glukoz, SIRT1 aracılığıyla sinyal yolağının başlamasına neden olur. Benzer şekilde besin kıtlığı sırasında karaciğerde SIRT1 düzeyi artmakta ve PGC-1α deasetillenmektedir, böylece hepatik glukoz düzeyi ve yağ asitlerinin β-oksidasyonu artmaktadır. Yapılan çalışmalarda, yüksek kalori alımında SIRT1 deasetilazları aktive eden bir bitki polifenolü olan resveratrol ile muamele edilen sıçanlarda ömür uzunluğunda artış gözlenmiştir. Resveratrol PGC-1α deasetilasyonu indükleyerek mitokondri fonksiyonunun iyileşmesine ve obezitenin engellenmesine sebep olmaktadır[17].

SIRT sinyal yolları, AMPK veya mTOR tarafından düzenlenen veya doğrudan NAD eksikliğinden kaynaklanan besin eksikliğiyle düzenlenen besin sensörleridir. NAD eksikliği, özellikle mitokondrideki sitrik asit döngüsünde ara metabolizma olmak üzere enerji metabolizmasının azalmasının bir sonucudur. NAD seviyelerinin yaşlı solucanlarda ve yaşlı farelerde karaciğer ve iskelet kası dahil olmak üzere birçok dokuda yaklaşık iki kat azaldığı gösterilmiştir. NAD'deki sistemik düşüş, yaşlanmanın SIRT'leri neden etkilediğine dair makul bir açıklama olarak ortaya çıkmıştır[17]. Pek çok çalışma, hücresel NAD seviyelerinin artırılmasının yaşlanma karşıtı bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Nikotinamid Fosforibozil Transferazın (NAMPT) aşırı ekspresyonuyla indüklenen artan NAD miktarı, vasküler hücreleri oksidatif stres kaynaklı yaşlanmadan korumuştur. Nikotinamid Mononükleotid (NMN) takviyesi, pankreas β hücrelerinde yaşlanmaya bağlı NAD azalmasını geriye döndürmüş ve SIRT1'in aşırı eksprese olduğu yaşlı farelerde tehlikeye giren insülin salgılama yeteneğini tersine çevirmiş veya mitokondriyal hasarı azaltmış ve hücresel ve organizma düzeylerinde yaşa bağlı fizyolojik düşüşü tersine çevirmiştir[39]. Başka bir NAD ara maddesi olan Nikotinamid Ribozidi (NR), NR kinaz yoluyla NMN'ye dönüştürüldükten sonra NAD'ye dönüştürülebilir. NMN gibi NR de solucanlarda ve farelerde NAD seviyelerini yükseltir ve yaşlanmaya karşı koyar. NR takviyesi ayrıca mitokondriyal NAD düzeylerini artırır ve sitosolik veya mitokondriyal proteinlerin SIRT aracılı deasetilasyonunu uyarır; bu da NAD'nin yaşlanma karşıtı etkisiyle ilişkili olabilir[17].

Mayada Sir2 ekspresyonu ömür uzunluğunu artırmaktadır ve benzer şekilde SIR2 ortologlarının aşırı ekspresyonunun C. elegans ve D. melanogaster'de yaşam süresini uzattığı bildirilmektedir. Mayadaki Sir2'nin C.elegans'da ortoloğu olan sir-2.1'in kopya sayısındaki artış solucanlarda ömür uzunluğunu %15-50'ye kadar artırmıştır[37]. Ancak Sirtuinlerin memeli ömür uzunluğu üzerinde korunmuş bir role sahip olduğu ile ilgili kanıtlar bulunmasına rağmen, Sir2'nin mayadaki yaşlanmayla ilgili başka işlevleri olabileceği düşünülmektedir. Örneğin, Sir2'nin hasarlı moleküllerin ana ve yavru hücreler arasında asimetrik olarak bölünmesi için gerekli olduğu ve bu aktivitenin muhtemelen replikatif yaşam süresiyle bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla Sir2'nin yaşlanmaya özgü aktivitelerinin tam olarak anlaşılması için daha fazla deneysel bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır[25].

Kalori Kısıtlaması (KK)

Beslenme, uzun ömür ve hastalık gelişimiyle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Kemirgenlerde ve insanlarda, yüksek kalorili yiyeceklerin aşırı tüketimi vücutta yağ üretimini, yağ depolanmasını ve obeziteyi artırır. Obez kişilerde yaşlanma sırasında yüksek insülin, kan şekeri, kolesterol ve trigliserit seviyeleri görülme olasılığı daha yüksektir ve bu faktörlerin kombinasyonu yaşlanma yolaklarını aktive ederek yaşlanma sürecini hızlandırabilir, hastalığa ve ölüme yol açabilir[3]. KK, enerji gereksinimlerinin altında besin alımıyla karakterize bir beslenme müdahalesi türüdür. Optimal beslenmeyi sürdürmek için, enerji alımı kısıtlanırken, diyetin metabolik homeostaz için yeterli enerji sağlaması ve mikro besinler ve diyet lifi açısından zengin olması gerekir. Optimal KK dozu, obezite ve komplikasyonlarının önlenmesinde ve tedavisinde ve yaşlanma karşıtı etkilerde kilit bir rol oynar[10].

Kalori kısıtlamasının birçok ökaryot türünde ömür uzunluğunu artıran en etkili yol olduğu düşünülmektedir[31]. Beslenme düzenlemesi ve kalori kısıtlamasına dayalı çalışmalar, farelerde orta düzeyde kalori kısıtlamasının yaşam süresini orta düzeyde uzattığını ve metabolik, serebrovasküler ve bilişsel işlev endekslerini iyileştirdiğini göstermiştir. Kalori kısıtlaması, hipokampal nöronlardaki mitokondriyal işlevle ilgili bir mekanizma yoluyla Alzheimer hastalığı olan farelerde bilişselliği iyileştirmekte ve plak yükünü azaltmaktadır. Toplam kalori ve makro besin dengesi de dahil olmak üzere besin alımının kontrol edilmesinin, yaşlanma ve metabolik sağlık üzerinde, yaygın olarak kullanılan üç yaşam uzatma ilacından (metformin, sirolimus ve resveratrol) daha büyük bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir[3]. İnsan olmayan primatlardaki veriler, KK'nin yaşa bağlı kas kaybını, işitme kaybını ve beyin dejenerasyonunu yavaşlattığını ve kemirgen ve primat modellerinde sağlık ve yaşam süresini uzattığını göstermektedir. %10-%30 kalori kısıtlaması yapan insanlarda, oksidatif stresin çeşitli belirteçlerinde (DNA hasarı ve Süperoksit Dismutaz (SOD) aktivitesi) ve uzun ömür biyobelirteçlerinde (açlık insülin seviyesi ve vücut sıcaklığı) düşüşler gözlemlenmiştir. Klinik öncesi çalışmalar, kalori kısıtlamasının yaşlanmayı geciktirebileceğini ve temel besin algılama yollarını düzenleyerek uzun ömürlülüğü destekleyebileceğini göstermiştir. KK ve AMPK aracılığıyla aktive edilmiş sinyal iletiminin, hem farelerde hem de solucanlarda yaşam süresini artırabileceği bildirilmiştir[15]. Yakın zamanda yapılan bir çalışma ayrıca, orta düzeyde kalori kısıtlamasının, yaşlanmayla ilişkili olan asidik ve sistein açısından zengin (SPARC) proteinlerin üretimini azaltabileceğini ve yaşlıların sağlıklı yaşam sürelerini uzatabileceğini göstermiştir. Bu da, beslenme düzeninin iyileştirilmesinin uzun ve sağlıklı bir yaşam sürmenin önemli bir yolu olduğunu doğrulamaktadır[3].

Hücresel olarak, ömür uzunluğundaki iyileşmelerin, inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltarak sağlıklı yaşam süresini iyileştiren bir dizi sinyal yolağı aracılığıyla sağlandığı görülmektedir. Açlık, AMP/ATP oranında bir artışa ve AMPK, mTOR'un inhibisyonuna ve otofaji artışına yol açmaktadır. FOXO'lar ve PGC-1a gibi bir dizi transkripsiyon faktörü, kan şekeri düzenlemesini, mitokondriyal biyogenezi ve hücre sağ kalımını iyileştiren genlerin ifadesini tetiklemek için aktive edilir[10]. Ancak, uzun vadeli KK sağlık sorunlarına yol açabilir. Uzun vadeli KK'nin IGF-1 seviyeleri üzerindeki potansiyel düşürücü etkisi, kas proteini yıkımını uyarması konusunda endişeye yol açmıştır; bu süreç daha sonra kemik, kas kütlesinde ve dolayısıyla vücut ağırlığındaki azalmayla orantılı olarak azalmış kas aerobik kapasitesiyle sonuçlanmaktadır. Literatürdeki fare çalışmaları, uzun vadeli şiddetli KK'nin temel hormonların üretiminin bozulmasına yol açabileceğini göstermektedir. Ancak insan deneylerinde, yetersiz beslenme olmaksızın uzun süreli KK müdahalesinin serum IGF-1 konsantrasyonlarını değiştirmede hiçbir etkiye sahip olmamasına rağmen, protein kısıtlamasının IGF-1 konsantrasyonlarını düşürebileceğini gösterilmiştir; bu da protein kısıtlamasının potansiyel olarak IGF-1 sinyallemesini inhibe edebileceğini ve mTOR aktivitesini aşağı regüle ederek otofaji aktivasyonuna ve protein sentezinin inhibisyonuna yol açabileceğini göstermektedir[15]. Ayrıca birçok çalışmada metiyonin kısıtlaması da sıçanlarda protein kısıtlamasına benzer şekilde ömür uzunluğuna artışa sebep olduğu gösterilmiştir. Bu methiyonin etkisi azalan ROS üretimi, sistesin düzeyinde azalma, gen ekspresyonundaki değişimler ve S-adenozilmetiyonin ve S-adenozilhomosistein düzeylerindeki azalmanın etkisiyle açıklanabilir[31]. Yaşlanma karşıtı ve sağlığı desteklemek için yeterli protein ve mikro besin alımıyla orta düzeyde KK (%10-%30 enerji azalması) önerilmektedir. Belirli besin öğelerinin eksikliği, yan etkilere neden olmak üzere belirli besin algılama sinyal yollarını tetikleyebilir. Uzun süren ve şiddetli KK'nin olası yan etkilerini önlemek için sağlık uzmanlarının endişelerinin dikkate alınması gerekmektedir. Kalori kısıtlaması yapılırken, aynı zamanda vücut için yeterli besinin sağlanması gereklidir[15].

Sonuç

Yaşlanma ile ilişkili yolaklar karmaşık bir ağ içinde birbirine bağlıdır[15]. Bunlardan IIS yolağı ve mTOR yolğı, çok sayıda model organizmada yaşam süresini ve sağlıklı yaşam süresini düzenlediği gösterilen en kapsamlı olarak incelenmiş yolaklardır[9]. Yaşlanma sırasında AMPK, SIRT ve IGF-1 yolları downregüle edilirken, mTOR yolu upregüle edilir[15]. Ayrıca, çok sayıda türde ömür uzunluğunu ve sağlıklı yaşam süresini uzattığı gösterilen en etkili çevresel müdahale olan kalori kısıtlamasının, insülin/IGF-1 dolaşım seviyelerinde değişikliklere eşlik etmektedir[9]. Literatürdeki kanıtlara ve bu derlemede ifade edilen bilgilere dayanarak, AMPK, SIRT ve IGF-1'i aktive etmeye ve mTOR'u inhibe etmeye çalışılmasının yaşlanma karşıtı faydalar sağlayabileceği sonucuna varılabilir. Bu durumun, orta düzeyde KK ile ve/veya yaşlanmayla ilişkili sinyal yolaklarını hedefleyebilen ajanlar kullanılarak ümit verici bir şekilde yönetilebileceği düşünülmektedir[15].

Kaynaklar

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. Cell. 2013;153(6):1194-217.
2. Barzilai N, Huffman DM, Muzumdar RH, Bartke A. The critical role of metabolic pathways in aging. Diabetes. 2012;61(6):1315-22.
3. Li Y, Tian X, Luo J, Bao T, Wang S, Wu X. Molecular mechanisms of aging and anti-aging strategies. Cell Commun Signal. 2024;22(1):285. doi: 10.1186/s12964-024-01663-1.
4. Papadopoli D, Boulay K, Kazak L, Pollak M, Mallette FA, Topisirovic I, Hulea L. mTOR as a central regulator of lifespan and aging. F1000Res. 2019;8:F1000 Faculty Rev-998.
5. Catic A. Cellular Metabolism and Aging. Prog Mol Biol Transl Sci. 2018;155:85-107.
6. Puigserver P, Kahn CR. Mammalian Metabolism in Aging. Molecular Biology of Aging. 1st ed. (Eds. GLP, PG, WDC): 545-574. Cold Spring Harbor Laboratory, New York. 2008.
7. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. Cell. 2023;186(2):243-278.
8. Döğüş Y, Çürük MA. Yaşlanmanın Mitokondriyal Bütünlüğünün Denetlenmesi. ADYÜ Sağlık Bilimleri Derg. April 2018;4(1):680-705.
9. Bettedi L, Foukas LC. Growth factor, energy and nutrient sensing signalling pathways in metabolic ageing. Biogerontology. 2017;18(6):913-929.
10. Riera CE, Merkwirth C, De Magalhaes Filho CD, Dillin A. Signaling Networks Determining Life Span. Annu Rev Biochem. 2016;85:35-64.
11. Salminen A, Kaarniranta K. Insulin/IGF-1 paradox of aging: regulation via AKT/IKK/NF-kappaB signaling. Cell Signal. 2010;22:573-7.
12. White MF. The IRS-signalling system: a network of docking proteins that mediate insulin action. Mol Cell Biochem. 1998;182:3-1.
13. Poreba E, Durzynska J. Nuclear localization and actions of the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) system components: Transcriptional regulation and DNA damage response. Mutat Res Rev Mutat Res. 2020;784:108307.
14. Avogaro A, de Kreutzenberg SV, Fadini GP. Insulin signaling and life span. Pflugers Arch. 2010;459:301-14.
15. Yang L. Nutrient sensing and aging. In Molecular, Cellular, And Metabolic Fundamentals Of Human Aging, 1st ed (Eds. EF Fang, LH Bergersen, BC Gilmour): 41-53. San Diego, Elsevier Inc./Academic Press, 2022.
16. Biglou SG, Bendena WG, Chin-Sang I. An overview of the insulin signaling pathway in model organisms Drosophila melanogaster and Caenorhabditis elegans. Peptides. 2021;145:170640.
17. Puigserver P, Kahn CR. Mammalian Metabolism in Aging. In Molecular Biology of Aging, 1st ed (Eds. LP Guarente, L Partridge, DC Wallace): 545-574. New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2007.
18. Saini V. Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. World J Diabetes 2010;1:68-75.
19. Papadopoli D, Pollak M, Topisirovic I. The role of GSK3 in metabolic pathway perturbations in cancer. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2021;1868:119059.
20. Altintas O, Park S, Lee SJ. The role of insulin/IGF-1 signaling in the longevity of model invertebrates, C. elegans and D. melanogaster. BMB Rep. 2016;49:81-92.
21. Kenyon C. The first long-lived mutants: discovery of the insulin/IGF-1 pathway for ageing. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2011;366:9-16.
22. Venz R, Pekec T, Katic I, Ciosk R, Ewald CY. End-of-life targeted degradation of DAF-2 insulin/IGF-1 receptor promotes longevity free from growth-related pathologies. Elife. 2021;10:e71335.
23. Berk Ş. Insulin and IGF-1 extend the lifespan of Caenorhabditis elegans by inhibiting insulin/insulin-like signaling and mTOR signaling pathways: C. elegans - Focused cancer research. Biochem Biophys Res Commun. 2024;729:150347.
24. Uno M, Nishida E. Lifespan-regulating genes in C. elegans. NPJ Aging Mech Dis. 2016;2:16010.
25. Vijg J, Campisi J, Lithgow GJ. Molecular and cellular biology of aging. 1st ed. Washington DC United States, The Gerontological Society of America. 2015.
26. Johnson SC. Nutrient Sensing, Signaling and Ageing: The Role of IGF-1 and mTOR in Ageing and Age-Related Disease. In Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part I Biomedical Science, 1st ed vol 90 (Eds. JB Harris, VI Korolchuk): Singapore, Springer, 2018:49-97.
27. Masternak MM, Darcy J, Victoria B, Bartke A. Dwarf Mice and Aging. Prog Mol Biol Transl Sci. 2018;155:69-83.

28. Sell C. Minireview: The Complexities of IGF/Insulin Signaling in Aging: Why Flies and Worms Are Not Humans. Mol Endocrinol. 2015;29:1107-13.
29. Gahoi S, Gautam B. Identification and analysis of insulin like peptides in nematode secretomes provide targets for parasite control. Bioinformation. 2016;12:412-15.
30. Xu S, Cai Y, Wei Y. mTOR Signaling from Cellular Senescence to Organismal Aging. Aging Dis. 2013;5:263-73.
31. Newgard CB, Pessin JE. Recent progress in metabolic signaling pathways regulating aging and life span. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014;69:21-7.
32. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. Cell. 2017;168:960-76.
33. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. Cell. 2012;149:274-93.
34. Demidenko ZN, Blagosklonny MV. Growth stimulation leads to cellular senescence when the cell cycle is blocked. Cell Cycle. 2008;7:3355–61.
35. Demidenko ZN, Zubova SG, Bukreeva EI, Pospelov VA, Pospelova TV, Blagosklonny MV. Rapamycin decelerates cellular senescence. Cell Cycle. 2009;8:1888–95.
36. Wu QJ, Zhang TN, Chen HH, Yu XF, Lv JL, Liu YY et al. The sirtuin family in health and disease. Signal Transduct Target Ther. 2022;7:402.
37. Greer EL, Brunet A. Signaling networks in aging. J Cell Sci. 2008;121:407-12.
38. Zhang HN, Dai Y, Zhang CH, Omondi AM, Ghosh A, Khanra I et al. Sirtuins family as a target in endothelial cell dysfunction: implications for vascular ageing. Biogerontology. 2020;21:495-516.
39. Nadeeshani H, Li J, Ying T, Zhang B, Lu J. Nicotinamide mononucleotide (NMN) as an anti-aging health product - Promises and safety concerns. J Adv Res. 2021;37:267-78.