

**PS 001: SAĞLIKLI YAŞLANMADA BESLENME MODELLERİ VE MİTOKONDRI İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ****Ahmet AHMETOĞLU**

Kastamonu Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü / Lisans Öğrencisi

**GİRİŞ:** Mitokondri, yaklaşık 1,5 milyar yıl önce prokaryot bağımsız bir hücreye ökaryot bir hücrenin içine girerek önemli bir organel haline gelmiştir. Bakteriyel atalarının kalıntıları, polisistronik genlere sahip bağımsız bir genom, aseptik bölünme modu (yani fisyon) gibi üstün özelliklere sahip bir organeldir. Hücre ATP'nin büyük bir kısmının üretimi, programlanmış hücre ölümü, bağışıklık tepkisi, makromoleküler sentez, kalsiyum regülasyonu ve hücre içi endokrin sinyallemeye dahil olmak üzere temel hücre süreçleri koordine eden ana düzenleyici merkezler olarak işlev görürler.

Yaşlanmayla ilgili olarak 1920'lerde Raymond Pearl, metabolik hızların yaşam süresiyle ters orantılı görüldüğünü belirtmiştir. Bunun üzerine 1950'lerde Denham Harman, yaşlanmanın serbest radikal teorisini öne sürmüştür. Bu teoride, mitokondriden geldiğini düşündüğü reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunun, daha sonra hasarlı proteinlerin, lipidlerin ve DNA'nın birikmesine yol açtığı ve böylece yaşlanmaya ve yaşa bağlı hastalıklara yol açtığı öne sürülüyordu. Zamanla bu teori de gözden düşerek mitokondrinin çeşitli etkilere yaşlanmada önemli etkenlerinin olduğu ortaya çıkmıştır.

Mitokondri, hücre içi ROS üretiminin ana kaynağıdır. Daha sonra mitokondriyal ROS, özellikle hidroksil radikalleri, proteinler, nükleik asitler, fosfolipidler dahil makromoleküllerle reaksiyona girebilir ve bunlara zarar verebilir, böylece işlevlerini bozabilir. Proteinler ve lipidler kalıcı bir hasar olmadan dönüştürülürken, onarılmamış ROS'un neden olduğu DNA hasarı kalıcı olabilir ve zamanla birikebilir. Mitokondriyal DNA (mtDNA)'nın, büyük ölçüde üretim yerine yakınlığı nedeniyle ROS aracılı mutajenezeye karşı daha savunmasız olduğu düşünülmektedir. Ayrıca mtDNA'nın çekirdek DNA'sına göre onarım kapasitesi daha düşüktür. Mitokondriyal DNA elektron taşınması için gerekli kritik proteinleri kodlarken, herhangi bir patojenik mtDNA mutasyonunun ölçülebilir bir biyoenerjetik etkiye sahip olması için belirli bir hücre veya dokuda %60'tan fazla (büyük ihtimal %90'a yakın) bir eşige ulaşması gerektiği düşünülmektedir. Yaşa bağlı mtDNA mutasyonları, mitokondriyal DNA polimeraz  $\gamma$  (POLG) tarafından ortaya çıkan replikasyon hatalarına atfedilir. İnsan POLG'sinde 300'den fazla patolojik mutasyon mevcuttur ve bu mutasyonlar, Parkinson hastalığı ve diğer yaşa bağlı patolojiler dahil olmak üzere geniş bir yelpazedeki koşulların gelişimi ile bağlantılıdır. Bununla birlikte, yeni çalışmalar mitokondrinin oksidatif mtDNA lezyonlarını onarabildiğini göstermektedir. Bu etki, mtDNA'ya bağlanan nükleoid kompleksi, solumun zincirinden uzaklaşma, mitokondriyal dinamikler ve mitofajiyile sağlanabilmektedir. Yaşlanmayla mitokondriyal ROS ve mtDNA hasarları artsa da bu hasarın yaşlanma sürecine olan etkisi net olarak bilinmemektedir. Bu nedenle yaşlanmada önemli bir etken olarak görülse de hala tartışılmakta ve araştırılmaktadır. Beslenmeye, fiziksel aktiviteyi ve zihinsel sağlığı optimize eden yaşam tarzı değişiklikleri faktörlerinin, daha yüksek bir ortalama yaşam beklentisi ve hastalık risklerini azaltmakla önemli ilişkileri olduğu bilinmektedir.

**METOD/BULGULAR/TARTIŞMA:****Aralıklı Oruç**

Zaman kısıtlı beslenme (TRF), aralıklı oruç (IF) veya açlığı taklit eden diyetler (FMD), sağlığı iyileştirmeye ve bazı durumlarda uzun ömürlülüğü artırmaya yönelik diğer diyetetik müdahaleleri olarak gösterilmektedir. Yeme alışkanlıkları, organizmayı koordine etmek için farklı dokuların ifade modelini değiştiren hormonların ve habercilerin salgılanmasını düzenleyen sirkadiyen ritimlerle bağlantılıdır. Hücre otonom ritimleri, PER veya CRY gibi diğer transkripsiyonel faktörlerin ifadesini düzenleyen CLOCK, BMAL1/NPAS2 veya ROR gibi transkripsiyon faktörlerinin ifadesine dayanır. Bunlar, gen ekspresyon paterninin kendi kendine devam eden bir günlük döngüsüne yol açan, oluşturucuların geri besleme inhibitörleri olarak işlev görür. Moleküler düzeyde, sirkadiyen sinyal ile açlık/beslenme sinyali arasında etkileşimler vardır. CLOCK ve BMAL1'in salınımlı ifadesi, NAD<sup>+</sup> üretiminde yer alan NAMPT'nin ifadesini düzenler ve bu nedenle SIRT deasetilazlarını modüle eder, bu şekilde sirkadiyen ritmi besin algılama sisteminin aşağı akış efektörleri ile ilişkilendirir.

Düzenli olarak oruç dönemleri ile dinlenme ve tamir dönemleri, aktivite dönemleri ile enerji tüketilen dönemler arasında bir senkronizasyon vardır. Bu, her iki girdinin, sirkadiyen ritim ve beslenme/açlık döngüsünün, salınımlı ifade kalıplarını güçlendiren aynı yönde çıkışmasına izin verir. Bununla birlikte, tüm gün boyunca besin alımı olan insanlar, sirkadiyen ritimler ile aktivite/yeme periyotları arasındaki doğal senkronizasyonu bozarak metabolik değişikliklere ve obeziteye yol açabilir. Bu nedenle, sirkadiyen ritimlerin yeme davranışı ile senkronizasyonunu güçlendiren TRF veya IF gibi müdahaleler, yaşam süresi üzerinde olası bir etki ile sağlığı iyileştirmek için olası araçlar olarak önerilmiştir.

**Kalori Kısıtlama**

Yaşlanma karşıtı beslenme yaklaşımlarının başında kalori kısıtlama gelmektedir. Maya, solucan, sinek ve fare gibi küçük canlılarda kalori kısıtlamasının yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. Maymunlarla yapılan çalışmalarda da yaşam süresini uzattığı bildirilse de bazı net olmayan noktalar belirtilmiştir. Uzun süre yaşama endeksi Japonya'nın Okinawa adasında oldukça yüksektir. Bu adada yaşayanların temel beslenmesi genele oranla %17'lik kalori kısıtlaması göstermektedir. Aynı zamanda yüksek düzeyde sebze, meyve, bitkisel protein ve balık içermektedir. Kalori kısıtlaması ile yapılan insan çalışmaları genel olarak olumlu etkiler gösterse de genetik arka plan, cinsiyet, kısıtlama yüzdesi ve kısıtlamanın başladığı zamanın farklı sonuçlar sunduğu gösterilmiştir.

**Diyette Sınırlı Tulan Besin Ögeleri**

Aşırı beslenmeye bağlı olarak insülin gibi kalıcı uyarıcı sinyaller aracılığıyla artan mTORC1 aktivasyonu, S6K1'in aktivasyonuna yol açarak IRS1'in artan inhibitör serin fosforilasyonuna yol açabilir. Kalori kısıtlama ve/veya düşük proteinli diyetler, artan insülin duyarlılığına yol açan bu yolu tersine çevirebilir. Bunun yanı sıra dallı zincirli amino asitlerin azlığı da GCN2 ve AMPK'yi aktive eder. Bu nedenle, mTORC1, AMPK ve GCN2, hem kalori kısıtlama hem de protein kısıtlamasının ortak düğümleri olabilir. Bu, sağlığı ve uzun ömürlülüğü iyileştirmek için daha düşük miktarlarda spesifik amino asitler ve/veya diğer besin maddeleri içeren diyetleri kullanma olasılığını düşündürmektedir.

**Diyette Artırılan Besin Ögeleri**

Okinawalılar ve Akdenizliler, daha uzun yaşam beklentisi ve daha iyi sağlık süresi olan popülasyonlar arasındadır. Okinawan diyeti, daha fazla taze sebze ve meyve ile büyük bir kısmı balık ve soyadan gelen daha düşük miktarda protein içerir. Akdeniz diyetleri ayrıca taze sebze, meyve, bakliyat ve zeytinyağı kullanır. Akdeniz diyetleri daha fazla protein kullanılabile de, balık da diyetin önemli bir parçasıdır. Bu nedenle, her iki diyet de vitaminler, mineraller, fitokimyasallar (polifenoller, fitosteroller, karotenoidler, terpenoidler, vb.), A, E, C vitaminleri, temel çoklu doymamış yağ asitleri ve lif bakımından yüksek görünmektedir.

**SONUÇ:** Beslenme ile elde edilen makro ve mikro besin ögeleri mitokondrinin işlevini etkilemektedir. Sağlıklı bir yaşlanma için mitokondri işlevini olumlu etkileyecek bir beslenme modeli uygulanmalıdır. Bu süreçte toplumlara göre beslenme modellerinin yaşlanma ile ilişkisinin anlaşılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bilinenler ışığında ağırlık kontrolünün sağlanması ve Akdeniz diyeti genel olarak önerilmektedir..

**KAYNAKLAR:**

- Son, J. M., & Lee, C. (2021, March). Aging: All roads lead to mitochondria. In Seminars in Cell & Developmental Biology. Academic Press.
- Speakman, J. R. (2005). Body size, energy metabolism and lifespan. Journal of Experimental Biology, 208(9), 1717-1730.
- Mattison, J. A., Colman, R. J., Beasley, T. M., Allison, D. B., Kemnitz, J. W., Roth, G. S., ... & Anderson, R. M. (2017). Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. Nature communications, 8(1), 1-12.
- Mitchell, S. J., Madrigal-Matute, J., Scheibye-Knudsen, M., Fang, E., Aon, M., González-Reyes, J. A., ... & De Cabo, R. (2016). Effects of sex, strain, and energy intake on hallmarks of aging in mice. Cell metabolism, 23(6), 1093-1112.
- Martel, J., Ojcius, D. M., Ko, Y. F., Ke, P. Y., Wu, C. Y., Peng, H. H., & Young, J. D. (2019). Hormetic effects of phytochemicals on health and longevity. Trends in Endocrinology & Metabolism, 30(6), 335-346.