

Keyifli Okumalar Dileriz

Binlerce kategoride milyonlarca PDF e-kitap, ders kitapları, dergiler ve romanlara platformumuz üzerinden ücretsiz ulaşabilirsiniz.

RESMİ WEB SİTEMİZ

<https://rantey.org>

Yedek ve Duyuru Kanallarımız

Sitemize erişim engeli gelmesi veya adres değişikliği durumunda aşağıdaki kanallardan güncel giriş adresine erişebilirsiniz:

- Telegram: <https://t.me/birkitapbir>
- WhatsApp Kanalımız : <https://whatsapp.com/channel/0029VbDHv8uE50Us4lvMoc0Y>

tıbbi paradigmada bir devrim

HORMESİS

Editörler

Mark P. Mattson
Edward J. Calabrese

Çeviri Editörü

Dr. Murat Baş



CELSUS
KITABEVI

tıbbi paradigmada bir devrim

HORMESİS

Editörler: Mark P. Mattson - Edward J. Calabrese

Çeviri Editörü: Dr. Murat Baş

Hücrenin/organizmanın toksik, kimyasal veya çevresel bir faktöre düşük dozda maruziyeti, canlının ADAPTASYON kazanma sürecini hızlandırır. Organizmaların hayatta kalmak ve çoğalmak için çevrelerindeki çok çeşitli uyaranlar/stresler karşısında dayanıklı olmak ve adaptif cevap verebilmek için var olan bu mekanizmaları, evrim süreci için vazgeçilmez bir fenomen olan HORMESİS terimi ile açıklanır. Hormesis, hücrenin veya organizmanın yaşamını tehdit eden iç veya dış fizyolojik ve patojen uyaranlara/zedeleyicilere karşı verilen cevabın tek fazlı (lineer) olmadığını, iki uçlu (bifazik) hatta çoklu (multifazik) olduğunu anlatır. Organizmadaki adaptif süreç ve stabilite (homeostaz) bu fizyolojik-patolojik uyaranların dengesine (doz, şiddet ve sıklık) bağlı olarak korunur veya bozulur. Hormesötik uyaranlar adaptif epigenetik fenomenleri ortaya çıkarmaktadır.

Hormesisin bifazik doz-cevap karakteristiği, toksikoloji alanında yapılan deneylerden alınan ortak sonuçtur, fakat bu düşük-doz verisi çoğu zaman göz ardı edilir ve hakim olan görüş toksin seviyelerini mümkün olduğunca düşürmek üzerinde durur. Fakat aslında, pek çok vakada, bu 'toksinler'in düşük dozlarda önemli ve yararlı etkilerinin mevcut olduğu görülmüştür. Hepsisi olmasa da ilaçların pek çoğu hormetik doz davranışı sergiler.

Son on yılda, hormetik yanıtların yaygın olduğuna, yinelenenebildiğine, genellenebildiğine, bağımsız bir biyolojik model olduğuna ve uç nokta ve kimyasal sınıf/fiziksel stres olduğuna dair kanıtlar ortaya çıkması nedeniyle hormesise olan ilgide artış meydana gelmiştir. Bulgular bize biyomedikal dünyanın doz-yanıt ilişkisinin doğasına dair bir hata yaptığını ve toksikoloji ve risk değerlendirme faaliyetlerinin doğruluğundan ödün verdiğini göstermiştir -ki buna çevresel etkilenme standartları da dâhildir- ve ilaç gelişimi/keşfi ve ilaç güvenliği çalışmalarını engellemiş olduğu görülmektedir. Bu da, hormetik doz-yanıt modelinin son yüzyıl boyunca neredeyse tamamen marjinalize edilmiş/dışlanmış olduğu düşünüldüğünde algıda ciddi bir değişime işaret etmektedir. Bu değişim özellikle önemlidir, çünkü doz-yanıt ilişkisi toksikoloji ve farmakoloji gibi disiplinlerde merkezi rol oynayan bir ilkedir. Toksikolojik ve farmakolojik eşiklerin altındaki tedavinin etkili olduğu inkâr edilerek toksikoloji alanında doz-yanıt ilişkisinin doğasına dair hatalı bir anlayış geliştirilmiştir. Kanıtların ezici üstünlüğü de uzun süredir saygı gören eşik doz-yanıt modelinin insanların genellikle rutin olarak maruz kaldığı eşik altı alanda yanıtları öngörme konusunda başarısız olduğu sonucunu desteklemektedir.

Maladaptif süreçler nasıl ki kronik hastalıkların temelini teşkil ediyorsa Readaptif tedaviler de kronik hastalıkların tedavisinde aynı şekilde kullanılabilecek terapötik enstrümanlardır. Kitabın Yazarlarından ;

Dr. Mark P. Mattson Çalışmaları çevresel toksikoloji üzerine olmakla birlikte, bu çalışmaların merkezini çevresel kirliliğin oluşturduğu toksisitenin genetik ve beslenme faktörlerini de içeren biyolojik faktörler ve toksikolojik hormesisin olası çevresel sonuçları oluşturmaktadır.

Dr. Calabrese, çalışmalarını çevresel kirliliğe olan hassasiyeti etkileyen ana faktörler üzerinde yoğunlaştırmış olup, akademik dergilerde yayınlanmış 600'den fazla makalesi ve toksikoloji ve çevresel kirlilik alanlarında yazılmış 24 tane kitabı bulunmaktadır. Dr. Calabrese, pek çok ödüle layık görülmüş olup, en son aldığı ödül prestijli Marie Curie Ödülü'dür.

Hormesis etkisi gösteren terapötik enstrümanların başında FARMAKOLOJİ, TIBBİ DETOKS-ŞELASYON, OZONTERAPİ, HOMEOPATİ ve FITOTERAPİ gelir. BÜTÜNCÜL TIP HEKİMLİĞİ, önce PARADİGMA DEĞİŞİKLİĞİ ile başlar. Bu kitabın bu değişikliği yarattığını düşünülerek, Türkçe'ye kazandırılmıştır.

tıbbi paradigmada bir devrim

HORMESİS

Editörler

Mark P. Mattson
Edward J. Calabrese

Çeviri Editörü

Dr. Murat Baş





CELSUS BİLGİ TEKNOLOJİLERİ SAN. TİC. LTD. ŞTİ. © 2019

Bu kitabın basım, yayın ve satış hakları Celsus Bilgi Teknolojileri San. Tic. Ltd. Şti.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kâğıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN
978-605-81103-4-2

Yayıncı Sertifika No
42174

Kitabın Adı
HORMESİS
Biyoloji, Toksikoloji ve Tıpta Bir Devrim

Sayfa Tasarımı
Halil İbrahim Çelik

Editörler
Mark P. Mattson
Edward J. Calabrese

Kapak Tasarımı
Halil İbrahim Çelik

Baskı ve Cilt
Ziraat Gurup Matbaacılık A.Ş.

Çeviri Editörü
Dr. Murat Baş

Matbaa Sertifika No
14429

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Bu ürünün içeriği ve kullanımı, bütün olarak veya kısmi olarak, *Celsus Bilgi Teknolojileri* ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün en güncel tıbbi gelişmeleri yansıttığı iddiasında değildir ve *Celsus Bilgi Teknolojileri* bu ürünün bilgileri ve bu ürüne dair bilgilerin doğruluğu, eksiksizliği ve yeterliliğine dair herhangi bir iddia, söz ve garanti sunmamaktadır. Bu ürün, profesyonel tıbbi kararın eşleniği veya yedeği değildir. *Celsus Bilgi Teknolojileri* ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak ve/

veya dayalı olmayarak yapılan bütün hareketlerden doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanarak oluşturmaları, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Celsus Bilgi Teknolojileri, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler veya özelleştirmelerden sorumlu değildir.



www.celsuskitabevi.com

Hormesis terimi “yüksek dozlarda zarar verici olan bir kimyasal ajana veya çevresel faktöre düşük dozda maruz kalınmasının hücrede veya organizmada adaptif bir yararlı etkiyi indüklediği bir süreci” ifade etmek için kullanılmaktadır. (Calabrese ve ark., 2007; Mattson, 2008). Zorlu ve çetin çevre koşullarında hayatta kalabilmek ve üreyebilmek amacıyla organizmalar ve onların hücresel bileşenleri evrimleşerek karşılaştıkları çeşitli tehlikelere ve “streslere” adaptif yanıt vermek için moleküler mekanizmalar geliştirmişlerdir. Gıda ve su yoluyla alınan kimyasallar (metaller, fitokimyasallar, vb.) ve enerjinin azalması (gıda kıtlığı) bu gibi streslerin örnekleridir. Çoğu olguda hücrenin veya organizmanın streslere yanıtı bifazik doz yanıtı şeklinde olup düşük dozlarda yararlı/adaptif yanıtlar (işlevde artış, hasar ve hastalığa karşı direnç artışı) ve yüksek dozlarda ise advers/yıkıcı etkiler (disfonksiyon, moleküler hasar, hattâ ölüm) olarak ortaya çıkmaktadır. Biyolojik sistemlere özgü bifazik (hormetik) doz yanıtının prevalansı biyolojinin temel bir ilkesi olan hormesise dikkat çekmektedir.

Bu kitapta, meslektaşlarım ve ben biyolojik sistemlerde hormesisin çevreye karşı verilen moleküler ve hücresel yanıtların merkezinde yer aldığına ilişkin kanıtlar sunuyoruz. Binlerce hormesis (düşük dozlarda stimülatör/yararlı etkiler ve yüksek dozlarda inhibitör/toksik etkiler şeklinde görülen bifazik doz yanıtları) örneklerinin birçoğu toksikoloji alanından gelmektedir (Calabrese, 2008). Çevre Koruma Ajansı [Environmental Protection Agency (EPA)] halen bifazik doz yanıtının önemli bir bilimsel gerçek olduğunu büyük ölçüde görmezden gelmeye devam etmektedir. Onların yaklaşımı, çevredeki “toksin” düzeylerini mümkün olduğu kadar aşağıya çekmektedir. Ne var ki en azından bazı durumlarda “toksik” kimyasalların çevreden uzaklaştırılmasından olumsuz etkilenebilmektedir. Öne çıkan örnekler selenyum, çinko ve demir gibi metaller olup bunların tümü yüksek miktarlarda tüketildiklerinde toksiktir ama sağlık için düşük miktarda mevcut olmaları esansiyeldir (Dodig ve Cepelak, 2004; Frassinetti ve ark., 2006; Wright ve Baccarelli, 2007). Diğer majör örneklerse bitkilerde böcek savucu (toksin) işlevi gören ama insanlar tarafından tüketildiğinde adaptif stres yanıtı yollarını stimüle eden fitokimyasallardır (Cheng ve Mattson, 2006).

Birçok endojen hücresel sinyal yolağının hücre fizyolojisi üzerindeki etkilerini (hücre bölünmesi, kas ve sinir hücrelerinin çoğalması ve hatta öğrenme ve bellek gibi davranışlar) hormetik mekanizmalar üzerinden göstermesi ilginçtir. Örneğin eksitator nörotransmitter glutamat sinapslarda presinaptik terminallerden salınarak postsinaptik nöronun dendritlerinden içeri kalsiyum akımıyla bağlantılı reseptörleri aktive eder. Böylece glutamat duysal bilgi işlem, motor yanıtlar, öğrenme ve bellek ve emosyonel davranışlarla ilgili nöron devrelerinin işlevinde temel bir rol oynamaktadır. Düşük seviyelerdeki bu glutamat ayrıca daha şiddetli strese karşı nöronların korunmasına yardımcı olan proteinlerin üretimini içeren adaptif stres yanıtlarını aktive eder. Söz konusu stres direnci proteinleri nörotrofik faktörleri, antioksidan enzimleri ve Bcl2 gibi antiapoptotik proteinleri içermektedir. Ne var ki, sinapslardan artan salınma ve/veya azalmış temizlenmeye bağlı anormal ölçüde yüksek glutamat seviyeleri nöronların dejenerasyonuna ve ölümüne neden olabilir. Glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonuna bağlı bu nörotoksik etkiler epilepsi, inme, travmatik beyin ve spinal kord hasarı hastalarında ve muhtemelen Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalıklarında görülmektedir. Başka doku ve organlardaki sinyal yolaklarında da benzer bir durum söz konusudur. Sonuç olarak bilimsel ve biyomedikal uzmanlık dalları hormetik sinyal yolaklarının moleküler bileşenlerini açıklamak için çalışmalı ve bu bilgileri insanlarda görülen birçok farklı hastalık için yeni hormesis bazlı önleyici ve tedavi edici müdahaleler geliştirmek için kullanılmalıdır.

Bu kitap 10 bölümden oluşmaktadır. Çok sayıda yazar bir veya daha fazla bölümün yazılmasına katkıda bulunmuştur. İlk bölüm hormesis kavramını, biyolojik sistemlerde bifazik doz yanıtlarının prevalansını ve hormesisin gelecekte bilim, tıp ve kamu politikasıyla ilgili kararlara dair sonuçlarını ele almaktadır. İkinci bölümü hormesisin toksikoloji ve risk değerlendirmedeki rolüne odaklanmakta olup özellikle çevresel toksinler üzerinde durmaktadır. Hormesisin evrimsel perspektiften ele alan bir bölümde ise organizmaların “toksinlere” adaptif olarak yanıt vermek için, geliştirdikleri mekanizmalara ilişkin örneklerin yanı sıra bu kimyasalların metabolik sistemleriyle nasıl bütünleştikleri irdelenmektedir. Sonraki üç bölümde sub-toksik dozlarda kimyasallara ve başka streslere maruz kalan hücrelerin ve organizmaların hormetik yanıtlarına aracılık eden çok iyi korunmuş sinyal mekanizmalarının birçoğu tarif edilmektedir. Bunlar G protein-bağlantılı reseptörleri ve ısı şoku proteinleri, antioksidan enzimleri ve büyüme faktörleri gibi sitoprotektif proteinleri kodlayan genlerin indüksiyonuna yol açan reseptörleri ve sinyal yolaklarını içermektedir. Reseptör sistemlerinin ve hücre yanıtlarının karmaşıklığı, hormesisin moleküler mediatörlerinin girift yapısının anlaşılması yönünden zengin bir olay yeridir. Egzersiz ve diyet modifikasyonunun (özellikle diyetle alınan enerjinin kısıtlanması; kalori kısıtlaması) sağlık yararları iyi bilinmektedir. İki bölümde egzersizin ve diyet modifikasyonunun vücudun yer yanındaki hücrelerde hormetik sinyal yolaklarının aktivasyonundan kaynaklanan yararlı etkilere ilişkin kanıtlar sunulmaktadır.

Egzersiz ve kalori kısıtlamasının beyin sağlığı üzerinde önde çıkan hormetik etkileri özellikle karmaşıktır. Veriler hormetik mekanizmaların yaşlanmayla birlikte bozulabileceğini ve bu durumun yaşa bağlı hastalıkların gelişmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Biz bugün Birleşik Devletler’de bir obezite ve diyabet epidemisinin ortasındayız. Bu majör sağlık sorunu bütün kıtalardaki endüstrileşmiş ülkelere yayılmaktadır. Kitabın bölümlerinden birinde “couch potato” olarak ifade edilen durağan yaşam tarzının kısmen hormetik yanıt yollarının aktivasyonunu baskılayarak obezite ve diyabete neden olduğuna ilişkin kanıtlar sunulmaktadır.

Hormetik Eczane başlığını taşıyan bölümle kitap sonlanmakta olup bu bölümde hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için doğal ürünlerin ve insan yapısı ilaçların hormesis bazlı etki mekanizmalarının geleceği ele alınmaktadır. On altıncı yüzyılın başlarında Paracelsus bütün ilaçların yüksek dozlarda zehirli olduklarını ve tedavilerin en iyi sonucu almak için doz-yanıt ilişkilerinin dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini fark etmişti.

Biz de bu kitapta, ilaç keşfi için olduğu kadar yaşam kalitesini iyileştirmek amacıyla beslenme ve yaşam tarzı faktörlerinin optimize edilmesinde hormesise dayalı yaklaşımların yeni fark edilen büyük potansiyelini vurguluyoruz.

Kaynaklar

- Calabrese EJ et al. (2007) Biological stress response terminology: integrating the concepts of adaptive response and preconditioning stress within a hormetic dose-response framework. *Toxicol Appl Pharmacol* 222: 122–128.
- Calabrese EJ (2008) Hormesis: why it is important to toxicology and toxicologists. *Environ Toxicol Chem*. 27:1451–1474.
- Cheng A, Mattson MP (2006) Neurohormetic phytochemicals: low-dose toxins that induce adaptive neuronal stress responses. *Trends Neurosci* 29: 632–639.
- Dodig S, Cepelak I (2004) The facts and controversies about selenium. *Acta Pharm* 54: 261–276.
- Frassinetti S, Bronzetti G, Caltavuturo L, Cini M, Croce CD (2006) The role of zinc in life: a review. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 25: 597–610.
- Mattson MP (2008) Hormesis defined. *Ageing Res Rev* 7: 1–7.
- Wright RO, Baccarelli A (2007) Metals and neurotoxicology. *J Nutr* 137: 2809–2813.

İçindekiler

Hormesis: Nedir ve Niçin Önemlidir.....	1
Mark P. Mattson and Edward J. Calabrese	
<i>Çeviri: Dr. Murat BAŞ - Muhammed İkbâl BAŞ</i>	
Hormesis: Bir Zamanların Marjinalize Edilmiş, Şimdinin ise Kanıtlarla Desteklenmiş Doz-Yanıt ilişkisi	15
Edward J. Calabrese	
<i>Çeviri: Dr. Murat BAŞ – Dr. Beytiye AKAY</i>	
Hormesisin Evrimdeki Temel Rolü	57
Mark P. Mattson	
<i>Çeviri: Dr. Murat Baş – Dr. Beytiye AKAY</i>	
Hücreyel Hormesisin Transkripsiyonel Mediatorleri	69
Tae Gen Son, Roy G. Cutler, Mark P. Mattson ve Simonetta Camandola	
<i>Çeviri: Dr. Coşkun AKAY</i>	
Dozdaki Şeytan: Receptör Sistemlerinin ve Yanıtların Karmaşıklığı	95
Wayne Chadwick ve Stuart Maudsley	
<i>Çeviri: Dr. Murat BAŞ - Dr. Coşkun AKAY</i>	
Egzersizle İndüklenen Hormesis	109
Alexis M. Stranahan ve Mark P. Mattson	
<i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Sadi KAYIRAN – Yrd. Doç. Dr. Yılmaz SAVAŞ</i>	
Beslenme, Enerji Alımı, Hormesis ve Sağlık	123
Bronwen Martin, Sunggoan Ji, Caitlin M. White, Stuart Maudsley ve Mark P. Mattson	
<i>Çeviri: Dr. Murat KEKLİKOĞLU</i>	
Durağan Yaşam Tarzı: Hormesisin Antitezi	139
Mark P. Mattson, Alexis Stranahan ve Bronwen Martin	
<i>Çeviri: Dr. Elif Petek DERELİOĞLU</i>	
Hormesis ve Yaşlanma	153
Suresh I.S. Rattan and Dino Demirovic	
<i>Çeviri: Dr. Elif Petek DERELİOĞLU</i>	
Hormetik Eczane-Farmakoloji, Hastalıkların Önlenmesi ve Tedavisinde Doğal Ürünlerin ve İnsan Yapımı İlaçların Geleceği.....	175
Edward J. Calabrese ve Mark P. Mattson	
<i>Çeviri: Dr. Murat KEKLİKOĞLU</i>	
Dizin	197

Yazarlar Hakkında

Çeviri: Muhammed İkbâl BAŞ

Dr. Mark P. Mattson Baltimore'daki Ulusal Yaşlanma Enstitüsü'nde bulunan Nörobilim Laboratuvarı'nın başkanı olup, beyin yaşlanmasının moleküler ve hücresel mekanizmaları ve nörodejeneratif bozuklukları anlamayı amaçlayan çalışmalarda en ileri teknolojileri kullanan çok yönlü bir araştırma ekibine liderlik etmektedir.

Kendisi aynı zamanda John Hopkins Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde profesördür. 450'den fazla orijinal araştırma makalesi ve derleme makalesi yayınlanmış olup, nörodejeneratif bozukluklar ve yaşlanmanın mekanizmaları alanlarında 10 adet kitap çalışması mevcuttur. Dr. Mattson'ın 60'tan fazla doktora sonrası ve doktora öncesi öğrencisi bulunmakla birlikte dünyada en çok alıntı yapılan nörobilimcidir.

Dr. Edward J. Calabrese, Amherst'deki Massachusetts Üniversitesi'ne bağlı Çevresel Sağlık Bilimleri Programı'nda program yöneticisi olup aynı zamanda bir profesördür. Çalışmaları çevresel toksikoloji üzerine olmakla birlikte, bu çalışmaların merkezini çevresel kirliliğin oluşturduğu toksisitenin genetik ve beslenme faktörlerini de içeren biyolojik faktörler ve toksikolojik hormesisin olası çevresel sonuçları oluşturmaktadır.

Dr. Calabrese, çalışmalarını çevresel kirliliğe olan hassasiyeti etkileyen ana faktörler üzerinde yoğunlaştırmış olup, akademik dergilerde yayınlanmış 600'den fazla makalesi ve toksikoloji ve çevresel kirlilik alanlarında yazılmış 24 tane kitabı bulunmaktadır.

Dr. Calabrese, pek çok ödüle layık görülmüş olup, en son aldığı ödül prestijli Marie Curie Ödülü'dür.

Katkıda Bulunanlar

Çeviri: Muhammed İkbāl BAŞ

Mark P. Mattson

Nörobilim Laboratuvarı Ulusal Yaşlanma Enstitüsü Intramural Araştırma Programı
Baltimore, MD 21224, ABD
mattsonm@grc.nia.nih.gov

Edward J. Calabrese

Çevresel Sağlık Bilimleri Departmanı Halk Sağlığı ve Sağlık Bilimleri Fakültesi
University of Massachusetts Amherst, MA 01003, ABD
edwardc@schoolph.umass.edu

Tae Gen Son

Nörobilim Laboratuvarı Ulusal Sağlık Enstitüleri Ulusal Yaşlanma Enstitüsü
Baltimore, MD 21224, ABD
sont2@grc.nia.nih.gov

Roy G. Cutler

Nörobilim Laboratuvarı Ulusal Sağlık Enstitüleri Ulusal Yaşlanma Enstitüsü
Baltimore, MD 21224, ABD
cutlerro@grc.nia.nih.gov

Simonetta Camandola

Nörobilim Laboratuvarı Ulusal Yaşlanma Enstitüsü Intramural Araştırma Programı
Baltimore, MD 21224, ABD
camandolasi@grc.nia.nih.gov

Wayne Chadwick

Reseptör Farmakolojisi Birimi Ulusal Yaşlanma Enstitüsü Ulusal Sağlık
Enstitüleri Biyomedikal Araştırma Merkezi Baltimore, MD 21224, ABD
chadwickwa@nia.nih.gov

Stuart Maudsley

Nörobilim Laboratuvarı Ulusal Sağlık Enstitüleri Ulusal Yaşlanma Enstitüsü
Baltimore, MD 21224, ABD
maudsleyst@grc.nia.nih.gov

Alexis M. Stranahan

Psikoloji ve Beyin Bilimleri Departmanı Johns Hopkins Üniversitesi Baltimore,
MD 21218, USA
alexis.stranahan@jhu.edu

Bronwen Martin

Klinik Araştırma Laboratuvarı Ulusal Sağlık Enstitüleri Ulusal Yaşlanma Enstitüsü
Baltimore, MD 21224, ABD
martinbro@mail.nih.gov

Sunggoan Ji

Nörobilim Laboratuvarı Ulusal Sağlık Enstitüleri Ulusal Yaşlanma Enstitüsü
Baltimore, MD 21224, ABD
jis2@mail.nih.gov

Caitlin M. White

Nörobilim Laboratuvarı Ulusal Sağlık Enstitüleri Ulusal Yaşlanma Enstitüsü
Baltimore, MD 21224, ABD
whitecm2@mail.nih.gov

Suresh I. S. Rattan

Hücrel Yaşlanma Laboratuvarı Moleküler Biyoloji Departmanı Aarhus
Üniversitesi DK 8000 Aarhus C, Danimarka
rattan@mb.au.dk

Dino Demirovic

Hücrel Yaşlanma Laboratuvarı Moleküler Biyoloji Departmanı Aarhus
Üniversitesi DK 8000 Aarhus C, Danimarka
rattan@mb.au.dk

Çeviri Editörünün Önsözü

Saygıdeğer Meslektaşlarım;

Hücresinin/organizmasının toksik, kimyasal veya çevresel bir faktöre düşük dozda maruziyeti, canlının ADAPTASYON kazanma sürecini hızlandırır. Organizmaların hayatta kalmak ve çoğalmak için çevrelerindeki çok çeşitli uyaranlar/stresler karşısında dayanıklı olmak ve adaptif cevap verebilmek için var olan bu mekanizmaları, evrim süreci için vazgeçilmez bir fenomen olan HORMESİS terimi ile açıklar. Hormesis, hücrenin veya organizmanın yaşamını tehdit eden iç veya dış fizyolojik ve patojen uyaranlara/zedeleyicilere karşı verilen cevabın tek fazlı (lineer) olmadığını, iki uçlu (bifazik) hatta çoklu (multifazik) olduğunu anlatır. Organizmadaki adaptif süreç ve stabilite (homeostaz) bu fizyolojik-patolojik uyaranların dengesine (doz, şiddet ve sıklık) bağlı olarak korunur veya bozulur. Hormesötik uyaranlar adaptif epigenetik fenomenleri ortaya çıkarmaktadır.

Hormesisin bifazik doz-cevap karakteristiği, toksikoloji alanında yapılan deneylerden alınan ortak sonuçtur, fakat bu düşük-doz verisi çoğu zaman göz ardı edilir ve hakim olan görüş toksin seviyelerini mümkün olduğunca düşürmek üzerinde durur. Fakat aslında, pek çok vakada, bu ‘toksinler’in düşük dozlarda önemli ve yararlı etkilerinin mevcut olduğu görülmüştür. Hepsisi olmasa da ilaçların pek çoğu hormetik doz davranışı sergiler.

Son on yılda, hormetik yanıtların yaygın olduğuna, yinelenebildiğine, genellenebildiğine, bağımsız bir biyolojik model olduğuna ve uç nokta ve kimyasal sınıf/fiziksel stres olduğuna dair kanıtların ortaya çıkması nedeniyle hormesise olan ilgide artış meydana gelmiştir. Bulgular bize biyomedikal dünyanın doz-yanıt ilişkisinin doğasına dair bir hata yaptığını ve toksikoloji ve risk değerlendirme faaliyetlerinin doğruluğundan ödün verdiğini göstermiştir -ki buna çevresel etkilenme standartları da dâhildir- ve ilaç gelişimi/keşfi ve ilaç güvenliği çalışmalarını engellemiş olduğu görülmektedir. Bu da, hormetik doz-yanıt modelinin son yüzyıl boyunca neredeyse tamamen marjinalize edilmiş/dışlanmış olduğu düşünüldüğünde algıda ciddi bir değişime işaret etmektedir. Bu değişim özellikle önemlidir, çünkü doz-yanıt ilişkisi toksikoloji ve farmakoloji gibi disiplinlerde merkezi rol oynayan bir ilkedir.

Toksikolojik ve farmakolojik eşiklerin altındaki tedavinin etkili olduğu inkâr edilerek toksikoloji alanında doz-yanıt ilişkisinin doğasına dair hatalı bir anlayış geliştirilmiştir. Kanıtların ezici üstünlüğü de uzun süredir saygı gören eşik doz-yanıt modelinin insanların genellikle rutin olarak maruz kaldığı eşik altı alanda yanıtları öngörme konusunda başarısız olduğu sonucunu desteklemektedir.

Maladaptif süreçler nasıl ki kronik hastalıkların temelini teşkil ediyorsa Readaptif tedaviler de kronik hastalıkların tedavisinde aynı şekilde kullanılabilecek terapötik enstrümanlardır. Kitabın Yazarlarından ;

Dr. Mark P. Mattson Çalışmaları çevresel toksikoloji üzerine olmakla birlikte, bu çalışmaların merkezini çevresel kirliliğin oluşturduğu toksisitenin genetik ve beslenme faktörlerini de içeren biyolojik faktörler ve toksikolojik hormesisin olası çevresel sonuçları oluşturmaktadır.

Dr. Calabrese, çalışmalarını çevresel kirliliğe olan hassasiyeti etkileyen ana faktörler üzerinde yoğunlaştırmış olup, akademik dergilerde yayınlanmış 600’den fazla makalesi ve toksikoloji ve çevresel kirlilik alanlarında yazılmış 24 tane kitabı bulunmaktadır. Dr. Calabrese, pek çok ödüle layık görülmüş olup, en son aldığı ödül prestijli Marie Curie Ödülü’dür.

Hormesis etkisi gösteren terapötik enstrümanların başında FARMAKOLOJİ, TIBBİ DETOKS - ŞELASYON, OZONTERAPİ, HOMEOPATİ ve FİTOTERAPİ gelir. BÜTÜNCÜL TIP HEKİMLİĞİ, önce PARADİGMA DEĞİŞİKLİĞİ ile başlar. Bu kitabın bu değişikliği yarattığını düşünerek, Türkçe’ye kazandırmak istedik. Emeği geçen tüm çeviri kurulundaki arkadaşlara ve kitabı ticari getirisinden ziyade Bütüncül Tıp’a yapacağı katkılarını gözetken Celsus Yayınevi’ne yürekten teşekkür ediyorum.

Dr. Murat BAŞ
Çeviri Kurulu Adına

Hormesis: Nedir ve Neden Önemlidir?

Mark P. Mattson & Edward J. Calabrese

Çeviri: Dr. Murat BAŞ – Muhammed İkbāl BAŞ

Özet: Hormesis, bir hücrenin, bir organizmanın ya da bir organizma grubunun, bir maddenin ya da bir durumun (kimyasal, duyuşsal uyarın ya da metabolik stres) gi-derek artın miktarlarına maruz bırakıldığında sergilediği bifazik yanıtıdır; genellikle düşük doz maruziyetleri uyarıcı ya da yararlı yanıtları ortaya çıkarırken, yüksek doz maruziyetleri inhibisyona ya da toksisiteye neden olur. Hormesisin bifazik doz-ya-nıt karakteristiği, toksikoloji alanında yapılan deneylerden alınan ortak sonuçtur, fakat bu düşük-doz verisi çoğu zaman göz ardı edilir, ve hakim olan görüş toksin seviyelerini mümkün olduğunca düşürmek üzerinde durur. Fakat aslında, pek çok vakada, bu ‘toksinler’in düşük dozlarında önemli ve yararlı etkilerinin mevcut ol-duğu görölmüştür. Bu yararlı ‘toksin’lerin en meşhur olanları eser metaller olan selenyum, krom ve çinkodur. Hormonlar, nörotransmitterler, büyüme faktörleri, kalsiyum ve protein kinazları da dahil olmak üzere hormetik doza verilen yanıtlar temel hücrelerarası ve hücre içi sinyallerde kendini gösterir. Bunun yanında, sağlığa katkıda bulunan egzersiz ve beslenmedeki enerji kısıtlaması gibi günlük yaşam tarzı faktörleri de, adaptif hücre stresinin yanıt yollarının (ACSRP) aktive edilmesi yo-luyla -kısmen de olsa- hormetik bir mekanizma gibi davranır. ACSRPs’ler genellikle reseptörlerin kinazlar ile eşlenmesine ve antioksidan enzimler, şaperon proteinleri ve büyüme faktörleri gibi sitoprotektif proteinlerin ekspresyonunu/ifadesini başla-tan transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna katılırlar. Hormesisin tanınması ve deneylerde kullanılması, kanserler, kardiyovasküler hastalıklar ve nöredejerenatif bozukluklar gibi pek çok hastalığın önlenmesi ve tedavi edilmesinde özgün yakla-şımaların ortaya çıkmasına yol açacaktır.

Anahtar Kelimeler: Adaptasyon • Bifazik • Çevresel Koruma • Evrim • Önkoşul-landırma • Stres • Toksinler

M.P. Mattson (✉)

Nörobilim Laboratuvarı Ulusal Yaşlanma Enstitüsü Intramural Araştırma Programı Baltimore, MD 21224, ABD

e-mail: mattsonm@grc.nia.nih.gov

Hormesis Biyolojik Sistemlerin Temel Bir Özelliğidir

Hormesis tanımlayan karakteristik özellik, düşük dozlardaki uyarıcı ya da yararlı etkisini ve yüksek dozlardaki olumsuz ve inhibe edici etkisini tanımlayan bir bifazik doz-yanıt eğrisi ile gösterilebilir. Kimyasalların yükselen dozlarına olan bifazik yanıtlar çok çeşitli ajanlar (civa, arsenik, pestisit, radyasyon vb) ve organizmalar (bakteri, solucan, sinek, kemirgen, insan ve pek çok diğer organizma) için geniş olarak tanımlanmıştır. Aslında, toksinler, lineer (düz) bir yanıttansa (toksisitenin maruziyetle orantılı olarak artması) hormetik doz bir yanıt (düşük dozlarda uyarıcı ya da yararlı etki ve yüksek dozlarda inhibisyon ve toksisite) vermeye daha çok meyillidirler. Calabrese, biyoloji, toksikoloji ve tıp alanlarındaki binlerce hormetik doz cevabı örneğini listelemiştir. (Calabrese & Brain, 2005; Cook & Calabrese, 2006; ve bu kitaptaki 'Bölüm 2 Hormesis: Bir Zamanların Marjinali, Şimdinin Kanıtlarla Desteklenmiş En Temel Doz Cevabı' bölümünü inceleyebilirsiniz)

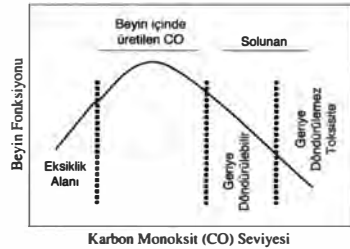
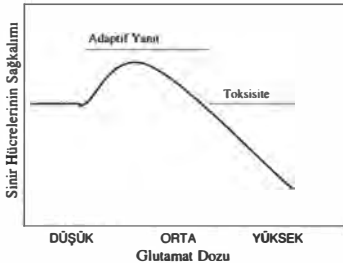
Hormetik doz cevabına dair şu örnekler verilebilir: Kadmium'un düşük dozları salyangozlarda üreme kapasitesini artırırken, yüksek dozları ölümcül olabilmektedir (Lefcort ve arkadaşları, 2008); Radyasyon'un düşük dozları bitkilerdeki büyüme oranını artırırken, farelerde yaşam süresini uzatmaktadır (Luckey, 1999); ve yüksek dozlarda tüketildiğinde kansere yol açan kimyasallar düşük dozlarda alındığında açık bir şekilde kanser hücresinin büyümesini engellemektedir. (Calabrese, 2005)

Paracelsus, dört yüzyıl önce, ilaçların aslında düşük dozlarda alındığında yararlı etkiler gösteren birer toksin olduğunu belirtmiştir. (Şekil 1) Bifazik doz-yanıt ilişkisi, çevresel ajanlar ve ilaçlara olan maruziyetle sınırlı olmamakla birlikte biyolojiye, fizyolojiye ve bütün organizmaların günlük deneyimlerine sirayet etmiş durumdadır. İnsan sağlığı söz konusu olduğunda bifazik etkiler ortaya koyan ajanlardan en çok bilinenleri vitamin ve minerallerdir. Beslenmeden elde edilen eser bir element olan Selenyum, insan sağlığı için vazgeçilmezdir çünkü en az 30 selenoproteinin düzgün çalışabilmesi için gereklidir (Dodig & Cepelak, 2004) Fakat Selenyum'un yüksek seviyeleri toksik özellik göstermekle birlikte ölüme bile sebep olabilmektedir. D Vitamini, diğer pek çok sürece olan katkısının yanında kemik sağlığı ve gelişimi ile yara iyileşmesi için kritik öneme sahiptir, fakat; D Vitamini'nin aşırı alınması böbreklerde ve diğer organlarda hiperkalsemi ve onunla ilişkili patolojilere sebep olabilmektedir (Vieth, 2007). A Vitamini pek çok organın gelişmesi için gerekli olmakla birlikte, göz sağlığının ve yetişkinlerdeki diğer dokuların sağlığının korunması için elzemdir, ancak; A Vitamini'nin aşırı alınması karaciğer hasarının ortaya çıkmasına, osteoporoz gelişmesine ve ayrıca kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkilerin ortaya çıkmasına sebep olabilir (Penniston & Tunumihardijo, 2006). Demir, alyuvarlar için vazgeçilmez olup diğer hücre tiplerindeki düzenleyici fonksiyonlarda önemli görevler üstlenmektedir, fakat; aşırı demir alımı dokularda oksidatif hasara sebep olabilmektedir (Van Gossum & Neve, 1998)

Hormesis merkezlerinin bir diğer örneği de, beyindeki sinir hücreleri arasındaki elektriksel aktivite transferinde kritik rol oynayan bir amino asit nörotransmitteri olan glutamattır. Beyin, okuma ve yazma gibi aktivitelerle meşgul olduğunda glutamatın görece düşük dozları salınarak sinir hücrelerinin büyümesine ve hayatta

kalmasına yardım edecek şekilde adaptif hücre stresinin yanıt yollarını (ACSRP) aktive eder (Şekil 2).

Şekil 1 Paracelsus kimyasalların ve minerallerin tıp alanında kullanılmasına öncülük eden İsviçreli bir simyager ve doktordu. Bir kimyasalın terapötik ya da toksik olmasında dozun önemini kavramış olmasının yanında doz-yanıt eğrisinin bifazik doğasının tüm ilaçlarda ortak ve egemen olduğunu kavraması çalışmalarını çok önemli bir noktaya taşımıştır. Herşey zehirdir hiçbir şeyin zehirli olmadığı söylenemez; zehirli olmayan tek şey dozdur.” -Paracelsus



Şekil 2. Sinir hücrelerinin nörotransmitter glutamata verdikleri hormetik yanıtlar ve gaz halindeki taşıyıcı karbon monoksit (CO). Düşük ve orta dozlardaki glutamat, sinaptik iletkenliğe ve plastisiteye, öğrenme ve hafızaya ve diğer davranışlara aracılık eder. Yüksek dozlardaki glutamat nöronlarda yüksek miktarda kalsiyum akışına yol açarak nöron hasarı ve ölümüne sebep olur; bu durum epilepsi ve felçlerin yanında Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalığında da ortaya çıkabilir. Beyin hücreleri tarafından karbon monoksit üretimi gerçekleşir ve beyin içindeki sinyalizasyonda, nöronlar arasında ve kan damarlarındaki hücrelerde önemli rol oynar. Karbon monoksit solunması kanda ve dokularda karbon monoksit seviyelerinin yükselmesine ve -eğer uzun süre devam ederse- asfiksiye ve ölüme neden olabilir.

(“Şeklin Renkli Versiyonu kitabın sonunda, Renkli Görseller bölümünde verilmiştir.)

Fakat glutamatın aşırı dozları sinir hücrelerine zarar vererek epilepsi nöbetlerinde ve aynı zamanda Alzheimer ve Parkinson hastalıklarında meydana gelen uyarıcı-toksisite adı verilen bir süreç içerisinde sinir hücrelerinin ölümüne sebep olabilir. Karbon monoksitin de hücreler ve organizmalar üzerinde bazı etkileri vardır. Karbon monoksit genelde yanmalı motorların egzoz gazında bulunması ile tanınır, fakat karbon monoksitin aynı zamanda kan damarlarının gevşemesini kolaylaştırma ve sinir hücrelerinin arasındaki iletişime katkıda bulunma yolu ile gerçekleştirdiği önemli sinyalizasyon fonksiyonları bulunmakla birlikte karbon monoksit vücuttaki hücreler tarafından da üretilmektedir (Kaczorowski & Zuckerbraun, 2007, Şekil 2).

Hücrelerdeki bir diğer hormetik molekül sınıfı ise serbest oksijen radikalleridir - DNA'ya, proteinlere ve membran lipitlerine zarar verebildiklerinden dolayı olumsuz bir şöhetleri vardır. Serbest radikallerin yaşlanma sürecinde ve kardiyovasküler ve enflamatuvar hastalıklar, kanserler ve nörodejeneratif bozuklular da dahil pek çok hastalıkta önemli rol oynadıklarına inanılmaktadır (Giacosa & Filiberti, 1996; Mattson & Liu, 2002)

Fakat buna rağmen, son zamanlarda yapılan araştırmalar, bazı serbest radikallerin düşük miktarlarının hücre içinde ACSRP'lerin aktivasyonuna dahil olarak önemli görevler üstlendiklerini göstermektedir (Ridnour ve arkadaşları, 2006; Valco ve arkadaşları, 2007).

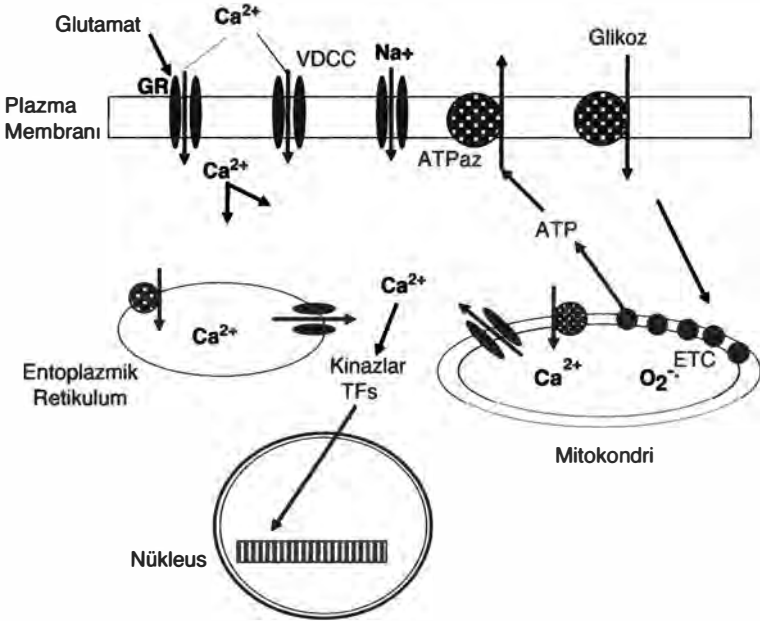
Bunun bir örneği, oksidatif fosforilasyonun (adenoz trifosfat - ATP üretim süreci) bir yan ürünü olarak mitokondriyal elektron taşıma zinciri tarafından üretilen süperoksit anyon radikalidir ($O_2^{\cdot-}$). Süperoksit normal şartlarda, $O_2^{\cdot-}$ 'nin Hidrojen Peroksit (H_2O_2), hidrojen peroksitin de daha sonra katalaz ve glutatyon peroksidazlarının faaliyetleri sonucunda suya (H_2O) dönüştüğü süperoksit dismutazlarının faaliyetleri sonucu 'detoksifiye edilir.' Bundan dolayı $O_2^{\cdot-}$ seviyeleri normal şartlarda düşük tutulur. Fakat bazı durumlarda (örneğin antioksidan enzimlerinde yaşanan düşüşlerle beraber) $O_2^{\cdot-}$ nin yüksek seviyeleri ortaya çıkabilir ve hidroksil radikali ve - nitrik oksit ile olan etkileşim sonucunda - peroksinitrit de dahil olmak üzere oldukça reaktif serbest radikallere dönüşerek hücreye zarar verebilir (Mattson, 2004).

Nörotransmitterler, sitokinler ve kalsiyum akışı gibi fizyolojik sinyallere yanıt olarak, $O_2^{\cdot-}$ üretilerek kinazların ve transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna aracılık eder (Camello-Almaraz ve arkadaşları, 2006; Kishida & Klann, 2007). $O_2^{\cdot-}$ benzeri reaktif oksijen türleri aynı zamanda bağışıklık hücrelerinin yanıtlarına da aracılık eder. Örneğin, eksojen (alerjenler) ve endojen (hasarlı hücrelerden salınan moleküller) faktörlere yanıt olarak, mast hücreleri $O_2^{\cdot-}$ ve degranülasyonu, lökotrien salgılanmasını ve sitokin üretimini tetikleyen diğer serbest radikalleri meydana getirir (Suzuki ve arkadaşları, 2005). Serbest radikaller aynı zamanda vasküler endotel hücre fonksiyonunu ve kan basıncını regüle eden sinyalizasyon süreçlerinde önemli rol oynar (Wolin, 1996). Mitokondri normal şartlarda patlama ve 'parlamalar'da $O_2^{\cdot-}$ üretimi gerçekleştirir ve $O_2^{\cdot-}$ patlamalarının muhtemel fonksiyonlarından biri de adaptif hücre stresinin yanıt sinyalizasyonu yollarını aktive etmektir.

Hormesis Evrimin Temel Özelliklerinden Birinin Tezahürüdür

Organizmalar, hayatta kalmak ve çoğalmak için çevrelerindeki çok çeşitli riskler karşısında dayanıklı olmak ve kısıtlı enerji kaynakları için rakiplerine karşı üstünlük kurmak zorundadır. Strese adaptif yanıt verebilmek için var olan mekanizmalar, evrim süreci için vazgeçilmez olup bütün organizmaların genomlarına kodlanmıştır. Erken yaşam formları, geniş yelpazedeki toksik metallere, ultraviyole ışınlar ve büyük ölçüde değişiklik gösteren sıcaklık değişimlerine maruz kaldıkları düşmanca bir çevrede yaşamışlardır. Bu çevresel streslere direnebilen organizmalar, hayatta kalma konusunda daha ayrıcalıklı olmuşlardır. Bu kitabın 3. bölümünde 'Hormesis'in Evrim'deki Başlıca Rolü' isimi bölümünde, evrim sürecindeki strese karşı geliştirilen adaptasyonların farklı çeşitlerine ait örnekler bulunmaktadır. Ölümcül olma potansiyeli taşıyan çevre koşullarına maruz kalınan faktörlerle başa çıkabilmenin başlıca yollarından biri de, büyük ihtimalle hücre ve organizmanın hareket kabiliyetinin evrimleşmesini sağlayan ortamdan uzaklaşma dürtüsüdür. Buna alternatif olarak, zedeleyici-toksik ajanla mücadele etmek üzere geliştirilen fizyolojik süreçleri değiştirebilme ve yeni duruma adapte olabilmeye yeteneği, organizmanın bulunduğu yerde kalmasına olanak sağlamaktadır. Ayrıca, çeşitli çevresel streslerin düşük seviyelerine verilen adaptif yanıtlar, organizmaların hayatta kalabilecekleri çevrenin kapsamını genişletmelerine imkan vermektedir. Örneğin, topraktaki ve içme suyundaki arsenik seviyeleri, yerkürenin farklı yerlerinde büyük ölçüde değişiklik göstermekte olup, bazı bölgelerde hastalığa ve ölüme sebep olacak kadar yüksektir (Mukherjee ve arkadaşları, 2006). Fakat, Arseniğin düşük dozları, stres ve hastalığa karşı koruyucu özelliği olabilen adaptif bir stres yanıtı oluşturan arsenik maruziyetinin bifazik (hormetik) profilini tetikleyerek hücreleri oksidatif strese karşı koruyabilmekte ve DNA hasarını engelleyebilmektedir (Snow ve arkadaşları, 2005).

Daha öncesinde özelleşmiş çevresel faktörlere karşı savunmasız olan hücre ve organizmalar, bu faktörlere karşı daha dirençli hale gelmek üzere evrimleşmişlerdir. Bunun yanında, pek çok örnekte görüldüğü üzere, organizmalar pek çok açıdan 'toksik' olan element ve molekülleri kendi yararına kullanabilecek şekillerde evrimleşmişlerdir. Bu duruma verilecek en iyi örneklerden biri, daha önce de bahsedilen, yüksek dozlarda toksik olan ve muhtemelen evrimin erken dönemlerinde düşük dozlarda da toksik özellikler gösteren selenyumdur. Evrim esnasında, selenyum, organizmalar tarafından belirli enzimlerin fonksiyonlarını zenginleştirmekte kullanılmış olup şimdilerde insanlar da dahil pek çok organizmanın sağlığı ve hayatta kalımı için gerekli olan bir maddedir (Boosalis, 2008). Kalsiyum iyonu (Ca^{2+}), hücre içi sinyalizasyondaki önemli rolü ile ve aynı zamanda proliferasyon, diferansiyasyon, hareket kabiliyeti ve salgılama da dahil olmak üzere geniş yelpazedeki hücre yanıtlarının mediyatörü olması ile bilinmektedir (Shreiber, 2005). Fakat Ca^{2+} 'nin hücrelerde aşırı düzeyde birikmesi, nörodejerenatif bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklar da dahil olmak üzere pek hastalıklarla ilişkili olan hücre içi fonksiyon bozukluklarına ve hücre ölümlerine neden olabilmektedir (Allen ve arkadaşları, 1993; Mattson, 2007). Bu nedenle, hücreler, Ca^{2+} bağlayan proteinler ve plazma ve



Şekil 3. Hücrelerdeki Ca^{2+} seviyelerini ve hareketlerini düzenleyen kalsiyum sinyalizasyon yolları. Ca^{2+} konsantrasyonu sitoplazmadaki seviyelerle (genel olarak 100-300 nM) kıyaslandığında hücre dışında çok daha yüksektir (1-2 mM). Bu değişim, Ca^{2+} sızdırmazlığına sahip olan fakat bünyesinde Ca^{2+} 'yi dışarı çıkaran ATP bağımlı pompalar (Ca^{2+} + ATPaz) mevcut olan bir plazma membranı tarafından sağlanır. Bu plazma membranı ayrıca voltaj-bağımlı Ca^{2+} kanallarına (VDCC) ve N-metil-D-aspartat tipindeki glutamat reseptörü (GR) gibi ligand-bağımlı Ca^{2+} kanallarına sahiptir. Ca^{2+} , proliferasyon, diferansiyasyon, hareketlilik ve kinazların ve transkripsiyon faktörlerinin aktive olması sayesinde meydana gelen gen ifadesi de dahil çok çeşitli hücre cevabını düzenleyen sinyal olarak işleyen diğer kanallar vasıtasıyla hücre için girer. Ca^{2+} , sarko-endoplazmik retikulum Ca^{2+} + ATPaz (SERCA) aktivitesi aracılığı ile endoplazmik retikulum içerisinde taşınır.

endoplazmik retikulum membranındaki Ca^{2+} kanalları ve Ca^{2+} pompaları da dahil olmak üzere aşırı Ca^{2+} birikiminin önüne geçmek üzere bir dizi mekanizma oluşturarak evrimleşmişlerdir (Şekil 3). Ca^{2+} 'yi regüle eden mekanizmaların ve Ca^{2+} 'nın aracılık ettiği sinyalizasyon yollarının kompleks düzenleri, bilişsel fonksiyonlar, sebep-sonuç ilişkisi kurma ve hayatta kalma stratejileri planlama gibi olayların temelini oluşturan sinapslarda meydana gelen olaylar (nörotransmitter salınımı ve nörotransmitterlere verilen post-sinaptik yanıtlar) da dahil olmak üzere karmaşık organizmaların özelleşmiş fonksiyonlarına hizmet etmek için evrimleşmiştir (Blitzer ve arkadaşları, 2005). Toksik olma potansiyeli bulunan kimyasalların, düşük konsantrasyonlarda ya da kontrollü (kısa süreli) yüksek dozlarında, eksitabl hücrelerdeki Ca^{2+} akımı ve çıkarılması sürecinde de olduğu gibi, pek çok kritik fizyolojik fonksiyona hizmet ettiği dair pek çok örnek bulunmaktadır.

Hormetik Yanıtların Hücresel ve Moleküler Medyatörleri

Bir toksinin ya da stres yaratan ajanın düşük dozlarına olan maruziyet, hücre üzerinde nasıl yararlı etki yaratabiliyor? Pek çok farklı sinyalizasyon yollarının, hücrelerdeki adaptif stres yanıtlarına aracılık ettiği gösterilmiştir ve şüphesiz bir çok başka mekanizma da keşfedilmeyi beklemektedir. Genel olarak bu hormetik yollar, sensör molekülleri, hücre içi taşıyıcıları ve sitoprotektif proteinlerin şifresini çözerek gen ifadesini tetikleyen transkripsiyon faktörlerini içermektedir. Evrim sürecindeki bu dirençli proteinlerin önemi, genomda bulunan genlerin büyük bir kısmının stres yanıtlarında rol oynadığı gerçeği ile örneklendirilmektedir (Cooper ve arkadaşları, 2003). Nrf-2-ARE yolu (Kang ve arkadaşları, 2005) ve sirtuin-FOXO yolu (Jiang, 2008) da dahil olmak üzere oksidatif strese verilen hormetik yanıtlara aracılık eden ACSRP'ler tanımlanmıştır. Bu yolların hepsi, hücreleri antioksidan enzimler, şaperon proteinleri ve enerji metabolizmasına dahil olan proteinler de dahil olmak üzere strese karşı koruyan bir dizi proteinin şifresinin çözülerek gen ifadesinin tetiklendiği çekirdekte zirveye ulaşmaktadır. Bu yollar daha ziyade kimyasallar tarafından aktive edilmektedir. Örneğin, brokoli sebzesinde yüksek miktarda bulunan sülfofran, (kırmızı üzümde ve şarapta bulunan) Nrf-2 ile etkileşime geçerek, sirtuin yolunu aktive eder ve allicin (sarımsak ve soğanda bulunan bir kimyasal) membran üzerindeki TRP kanallarını aktive ederek içeriye doğru kalsiyum akışı oluşturur (Mattson & Craig, 2006)

Diğer yandan, pek çok toksin olma potansiyeline sahip madde ve durum, özel olarak belirtilmemiş bir oksidatif, metabolik ya da iyonik stresi tetikleyerek ACSRP'leri aktive eder. Pek çok hücre tipindeki oksidatif ve metabolik strese yanıt olarak aktive olan iki transkripsiyon faktörü NF- κ B (Mattson & Meffert, 2006) ve hipoksi tarafından tetiklenebilir faktör 1'dir (HIF1; Loo & Schumacker, 2008). NF- κ B, tüm vücuttaki enfeksiyon/enflamasyonlara ve doku zedelenmelerine verilen hücresel yanıtları koordine eder. NF- κ B'nin lenfositler ve makrofajlar gibi bağışıklık hücrelerindeki aktivasyonu, enfeksiyöz ajanları yok etme ve hasarlı dokulardaki ölü hücreleri temizleme şeklinde işleyen tümör nekroz faktörü gibi sitokinlerin üretimini tetikler. Nöronlar gibi hücrelerdeki NF- κ B aktivasyonu, örnek olarak, mangan süper oksit dismutazı ve Bcl-2'in ifade edilmesini tetikleyerek kendi hayatta kalımını sağlar (Mattson & Meffert, 2006). Düşük seviyelerdeki NF- κ B aktivasyonu yararlı iken, sürekli devam eden yüksek seviyedeki aktivasyonu dokularda patolojik hasara yol açabilir. HIF1, hipoksiye ve egzersiz esnasında kas hücrelerindeki artan hücresel enerjiye yanıt vermektedir.

Hormetik yanıtlara aracılık eden yüksek seviyede özelleşmiş moleküler koruyucuların bir sınıfı da proteinleri hasara karşı koruma görevi yapan ısı şok proteinleridir. Isı şok proteinlerinin üretimi, sadece yüksek sıcaklık seviyelerinde değil, kimyasal toksin maruziyeti ve doku enflamasyonu sırasında ortaya çıkan oksidatif ve metabolik stres durumlarında da hızla yükselir. Isı şok proteinleri daha sonrasında hücrenin farklı kısımlarındaki hassas proteinlere bağlanır ve oksijen serbest

radikallere ve diğer zarar verici kimyasallara karşı koruma sağlar. Bazı moleküler koruyucular, tehdiye maruz kalmış nöronları terk etme ve komşu nöronları tehlike konusunda uyarma şeklinde çalışır. Büyüme faktörleri bir diğer erken uyarı sistemidir - savaş alanında olan ama henüz saldırı altında olmayan hücrelerin savunma sistemlerini seferber ederler. Örneğin, egzersiz, iskemi ve belli 'ekzototoksin'lere maruz kalma gibi çoklu streslere yanıt olarak beyin hücreleri, komşularının hayatta kalmasını sağlayabilmek için fibroblast büyüme faktörü, sinir büyüme faktörü ve beyin kaynaklı nörotrofik faktörler de dahil bir kaç farklı büyüme faktörü üretir (Mattson ve arkadaşları, 1995)

Tıp Dünyasında Hormesis: Doz da Önemlidir, Tedavi Sıklığı da.

Hepsi olmasa da ilaçların pek çoğu hormetik doz davranışı sergiler: Terapötik dozlarda yararlı olup, yüksek dozlarda toksik etki gösterirler. Yüksek dozlarda toksik etkileri, ilacın spesifik molekül hedefindeki (genellikle bir reseptör veya enzim) yüksek düzeydeki aktiviteden (inhibisyon veya stimülasyon) ya da metabolizma da yarattığı herhangi bir etkiden kaynaklanabilmektedir. Örneğin, Beta-Adrenerjik Reseptör Antagonistlerinin düşük dozları kan basıncının düşürülmesinde etkili iken, daha yüksek konsantrasyonları dolaşım bozukluklarına sebep olabilmektedir (Love & Elshami, 2002). Diazepam (Valium) gibi γ -aminobütrik asit reseptörleri terapötik dozlarda kaygı düzeyinin düşürülmesinde etkili iken, yüksek konsantrasyonları bilişsel ve motor fonksiyonlarda tam tersi etki yaratmaktadır (Gorenstein ve arkadaşları, 1994) Aspirin'in düşük dozları, platelet agregasyonunu ve pıhtı formasyonunu inhibe ederek miyokard enfarktüsüne karşı koruyucu etki gösterirken, yüksek dozları prostaglandin üretimini inhibe ederek ağrıyı düşürmesine karşın ülser formasyonunun oluşmasına sebep olarak olumsuz etki göstermektedir (Vane & Botting, 2003)

Sıkça reçete edilen bazı ilaçlar, hormetik mekanizmalar sayesinde yararlı aktivitelerin oluşmasına sebep olabilir. Bunun bir örneği psikiyatrik bozukluklar üzerinde yapılan araştırmalarda görülmektedir. Fluksotin (Prozac) ve paroksetin (Paxil) gibi antidepresanlar, sinir hücrelerini uyarak nöronların büyümesini ve hayatta kalmasını sağlayan bir protein olan beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) üretilmesini sağlar. Antidepresanlara yanıt vermeyen hastalar, beyin içerisinden elektrik akımı geçirilmesi yoluyla sinir hücrelerinin güçlü bir şekilde uyarılmasını içeren ve daha dramatik bir hormetik tedavi olan elektrokonvülsif şok terapisinden fayda görebilirler. Yaygın bir şekilde reçete edilen diyabet ilacı metformin, kısmi olarak, orta seviye stresi tetikleyerek egzersiz sırasında ortaya çıkan etkiye benzer şekilde etki gösterebilir. Hem egzersiz hem de metformin, AMP tarafından aktive edilen protein kinazı (AMPK) isimli bir proteinin aktivitesini stimüle ederek, kas hücrelerinin insüline olan hassasiyetinin düşürülmesine sebep olur.

Zorlayıcı çevresel bir faktörün yararlı veya zararlı olup olmadığı konusunda, doz tek başına kritik bir etmen olmayıp, bunun yanında maruziyet sıklığı da önemli

bir belirleyicidir. Çünkü hücrelerin stresten fayda sağlayabilmesi için iyileşmesi gerekmektedir. Egzersizin daha yararlı olabilmesi için gereken iyileşme periyodunun önemi yaygın olarak bilinmektedir. Daha az bilinen şey ise, beslenmedeki enerji kısıtlaması, fitokimyasallar ve hatta bazı ilaçlar da dahil pek çok diğer hormetik stresin yararlı etkilerinin görülebilmesi için gereken iyileşme periyodunun önemi-dir. Oruç tutmak, binlerce yıldır pek çok inanışın/dinin bir parçası olmasına rağmen, orucun sağlığa olan çok çeşitli faydalarının geniş kitlelerin dikkatini çekmesi Upton Sinclair'in 1911 yılında yayınladığı 'Oruç Tedavisi' isimli yayını ile mümkün olmuştur. Sinclair tecrübelerinin yanında çok çeşitli hastalıklara sahip diğer insanların oruç tutarak nasıl 'iyileştiğini' aktarmaktadır. Çalışmalar, düzenli tutulan orucun sağlık ve beyin ve kalp de dahil olmak üzere başlıca organların fonksiyonları üzerinde iyileşme sağladığını göstermiştir (Bruce-Keller ve arkadaşları, 1999; Duan ve arkadaşları, 2003; Maswood ve arkadaşları, 2004; Wan ve arkadaşları, 2003a, 2003b; Meger ve arkadaşları, 2006) Oruç sırasında meydana gelen hafif düzeydeki stres, doku ve organ fonksiyonlarını korumak için gereken besin maddelerinin sağlanması için bir yeniden besleme ve iyileşme periyodu olarak gösterdiği yararlı etkileri sebebiyle önemlidir. Bu sebeple, farmakoloji ve tıp alanlarının en büyük amaçlarından biri, semptomların iyileşmesini maksimize ederken yan etkileri minimize eden ilaç yönetiminin dozaj ve sıklık dengesini sağlamak olmalıdır. Ne yazık ki genel yaklaşım, ki beslenme desteklerinde de bu anlayış egemendir, bir kimyasalın en çok faydasının vücuttaki konsantrasyonu sabit bir seviyeye getirildiğinde görüleceği yönündedir. Fakat bu kavram, hormetik bir mekanizma olarak hareket eden ilaçlara ve besinsel bileşenlere ya da desteklere uygulanamayacaktır. Bunun yerine, pek çok kimyasal, hücrelere kimyasal tarafından tetiklenen strese adaptif bir şekilde yanıt verebilmesi için iyileşme süresi tanıyan pulsatil ya da intermitent bir yöntem benimsendiğinde optimal terapötik yararlarını gösterebilecektir.

Meyve ve Sebze Toksinlerindeki Kimyasallar Düşük Dozlarda Yararlı mıdır?

Yeni ortaya çıkan kanıtlara göre, meyve ve sebzelerdeki sağlığa iyi gelen kimyasallar ve bazı ilaçlar, ACSRP'leri aktive ederek yararlı etkiler göstermektedirler. Meyve ve sebze tüketiminin kardiyovasküler hastalıklara, belli başlı kansellere ve bazı nörodejeneratif bozukluklara yakalanma riskini düşürdüğüne ait kanıtlar, sağlığa yararlı olan bu özel kimyasalları belirleme çabalarını doğurmuştur. Serbest radikallerin verdiği zararlar önde gelen hastalıklarda kendini gösterdiği için, fitokimyasalların direkt antioksidan aktivitesinin bu yararlı etkileri gösterdiğine dair inanç yaygınlaşmıştır. Fakat çoğu fitokimyasal sadece, normal miktarlarda tüketilen meyve ve sebzelerden alınandan çok daha yüksek konsantrasyonlarda antioksidan olarak etki gösterir ve çoğunlukla, antioksidanların hareket mekanizmalarına bir karşı tez olarak, fitokimyasallar için bir bifazik doz-yanıt ilişkisi bulunmaktadır

(düşük dozlar yararlı etki gösterirken, yüksek dozlar toksik etki gösterir). Bunun yanında, bir çok klinik deney, antioksidanların yüksek dozlarının kanserin, kardiyovasküler hastalıkların ve Alzheimer Hastalığı'nın tedavisi üzerindeki yararlı etkilerini göstermekte başarısız olmuştur. Bu tür bilgilere dayanarak, evrimsel değerlendirmelerde ve bizim araştırmamızda, direk antioksidan bir mekanizma yerine, pek çok fitokimyasalın hücrelerdeki hafif düzeydeki stres yanıtını tetikleyerek sağlık üzerindeki yararlı etki gösterdiğine inanıyoruz.

Bitkilerdeki önemli bir evrimsel adaptasyon çeşidi de, toksik maddeler üretebilme ve onları meyvelerin kabuğu ve yaprakların tomurcukları gibi bölgelerde onları yiyebilecek böcek ve diğer organizmaları uzak tutmak amacıyla konsantre olarak tutabilme kabiliyetine sahip olmaktır. Bu 'biyo-pestisitler'in yüzlerce çeşidi vardır fakat beslenmemizde normal miktarlarda tükettiğimizde vücudun toksin konsantrasyonunu arttırma konusunda yetersiz kalırlar. Bunun yerine, bu fitokimyasallar bir ya da birden fazla özelleşmiş adaptif stres sinyal transdüksiyon yolağını ve transkripsiyon faktörünü aktive eder (Mattson & Cheng, 2006). Örneğin, brokolide (sülfofran olarak) ve köri baharatlarında (curcumin olarak) bulunan kimyasallar, sitoplazmada bulunan Nrf-2 isimli proteini aktive eder, ki bu protein sonrasında antioksidan enzimleri ve 'faz 2 detoksifikasyonu' enzimlerine ait genleri aktive etmek üzere çekirdeğe doğru yönelir. Diğer bir hormetik yolak ise, son zamanlarda keşfedilen, siyah üzüm ve şarabın sağlığa yararlı etkiler göstermesini sağlayan resveratol tarafından aktive edilen yolaktır. Resveratol, sırasıyla FOXO-1 isimli transkripsiyon faktörünü stimüle ederek oksidatif strese karşı savaşılan proteinleri üretilmesine sebep olan sirtuin-1'i aktive eder. Allicin (sarımsakta bulunan) ve kapsaisin (kırmızı biberde bulunan) da dahil olmak üzere diğer fitokimyasallar, içcriye doğru kalsiyum akışı ile sonuçlanan geçici reseptör potansiyeli (TRP) adı verilen hücre membranındaki porlarının açılmasına yol açarlar. Sonrasında kalsiyum, BDNF ve diğer büyüme faktörlerini tetikleyen cAMP-yanıtlı element-bağlayıcı protein (CREB) isimli transkripsiyon faktörünü aktive eder. Fitokimyasallar tarafından aktive edilen bu farklı yollar, hücreleri strese karşı korur ve böylece yaralanma ve hastalıkların oluşmasını engeller.

Hormesis Homepati Değildir

Homeopati, Samuel Hahnemann'ın sağlıklı bir bireyde hastalık sendromu üreten ajanların hastalar üzerinde tedavi amaçlı kullanılması yönündeki çalışmalarına dayanan 200 yıllık bir tıp teorisidir. Bu da homeopatinin meşhur '**benzer benzeri iyileştirir**' prensibinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Hahnemann, uyguladığı tedavilerin ölçülemeyecek kadar düşük dozlarda etkili olduğuna inanıyordu, ki bu durumun kendi homeopatik tıp camiasında olduğu kadar daha geniş ölçüdeki biyomedikal camiada da şüphe uyandırmış olması muhtemeldir. Homeopati ve hormesis konsepti, kuzey Almanya'daki Greiswald Üniversitesi'nden Hugo Schulz'un çalış-

maları sayesinde birbiriyle ilişkilendirilmiştir. 1888’lerin ortasında Schulz, kimyasal dezenfektanların düşük dozlarda maya metabolizmasını stimüle edip, yüksek dozlarda inhibisyon sağladığını gözlemlemiştir. Schulz bu gözleminin ardından homeopatinin tıbbi uygulamalarının altında yatan bilimsel prensibi keşfettiğini düşünmüştür. Bu görüşünü, öldüğü 1932 yılına kadar savunmuştur. Schulz’ın çalışmalarının genel olarak homeopati ile hiçbir bağlantısı yoktur. Bu çalışmalar, toksik eşiği geçen dozlar ve hemen altındaki dozlar olarak bilinen doz-yanıt sürekliliğini gerçekleştirmeye dayanır. Hormetik doz cevabı, klasik doz cevabının bir bileşenidir. Kanıtlarla desteklenen çok sayıdaki veri, toksik eşiğin hemen altında olan dozlardaki adaptif yanıtların gözlenebileceğini göstermiştir. Burası, eşiğin altındaki çoklu büyük düzenlerin oluşturduğu ve ve moleküllerin var olup olmadığının belli olmadığı ölçülemeyecek kadar düşük konsantrasyondaki doz alanı değil, hormetik doz alanıdır. Bundan dolayı, hormesisin biyolojik sürecinin, homeopatinin sadece insandan oluşan yapısına bağlanmasının tek nedeni Hugo Schulz tarafından yapılan bir hatadır.

Hormesis’in Çevresel Koruma ve Tıp İçin Önerileri

Cehalet mutluluk değildir. Bu kitabın bölümleri içerisinde tanımlandığı ve dökümanete edildiği gibi, doz-yanıt araştırmalarının tamamından gelen verilerin elde edildiği hormesisin biyolojik sistemlerdeki hakimiyetine dair yapılan çalışmaların çevresel kirlilik ve hasta tedavisinde karar verici olan kişileri bilgilendirmek amacıyla ulaşılabilir olması gerekmektedir. Çevredeki pek çok kimyasal, özellikle doğal kaynaklardan gelenler, yüksek dozlarda toksik olmasına rağmen düşük dozlarda yararlı etkiler ortaya çıkarmaktadır. Bunun örnekleri arasında, metaller (selenyum, çinko, demir v.b.) ve gazlar (oksijen, karbon monoksit, ozon v.b.) bulunmaktadır. Bundan dolayı, amaçlanan şey, dozların hormetik aralığını ortaya koymak ve ardından dozlara olan maruziyetleri bu optimal aralıkta kalmaya zorlamaktır. Toksik bir kimyasalı, düşük dozlardaki biyolojik etkilerini bilmeden çevreden uzaklaştırmak, kimyasalın dozlarını hormetik doz aralığında tutmaya kıyasla daha düşük sağlık standartları yaratacaktır.

İlaç geliştirmeleri sırasında, ilaç dozuna karar verilirken benimsenen genel yaklaşım ilk önce toksisitenin gözlemlendiği minimum dozu belirlemek ve ardından bir şekilde bu toksik dozun altında kalacak terapötik dozu belirlemektir. Pek çok çalışmada, terapötik olarak karar kılınan doz hormetik doz ile büyük ölçüde örtüşecektir. Örneğin, fluoksetin ve paroksetin gibi antidepresanların terapötik dozları, beyindeki nöronlarda BDNF ifadesinin stimüle edilmesi ile sonuçlanan adaptif stres cevabını tetiklemektedir (Martinowich & Lu, 2008). BDNF ise nöronların büyümesini, plastisitesini ve hayatta kalım süresini artırır ve hipokampüste kök hücrelerinden yeni nöronların üretilmesini tetikler (Mattson ve arkadaşları, 2004). Antidepresanın bununla ilgili olan orta dereceli eksersiz etkisi,

BDNF'nin dahil olduğu benzer bir hormetik mekanizmanın arabuluculuğunda da gerçekleşebilir (Li ve arkadaşları, 2008). Fakat, diğer çalışmalarda, özellikle ilacın hormetik bir mekanizma olarak davrandığı çalışmalarda, tedavi dozu en etkili doz olmayabilir. Örneğin, aspirinin çok düşük seviyedeki (toksik dozların oldukça altındaki) dozları, miyokard enfarktüsü ve felç riskini azaltabilir (Webster & Douglas, 1987; Hennekens, 2002). Bu durum, yaygın olarak düşük (muhtemelen hormetik) dozlarda kullanılan pek çok ilacın yeniden değerlendirilmesi konusunda kaydadeğer bir ilgi ve potansiyel bir klinik önem oluşturmaktadır. Pre-klinik modellerde çalışılan düşük dozların bir araya getirilmesi, 'hedef-dışı' yararlı düşük-doz eylemleri olan ajanları ortaya çıkaracaktır.

Teşekkür: Bu çalışma Ulusal Sağlık Enstitüleri'ne bağlı Ulusal Yaşlanma Enstitüsü Intramural Araştırma Programı tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

- Allen DG, Cairns SP, Turvey SE, Lee JA (1993) Intracellular calcium and myocardial function during ischemia. *Adv Exp Med Biol* 346: 19–29.
- Blitzer RD, Iyengar R, Landau EM (2005) Postsynaptic signaling networks: cellular cogwheels underlying long-term plasticity. *Biol Psychiatry* 57: 113–119.
- Boosalis MG (2008) The role of selenium in chronic disease. *Nutr Clin Pract* 23: 152–160.
- Bruce-Keller AJ, Umberger G, McFall R, Mattson MP (1999) Food restriction reduces brain damage and improves behavioral outcome following excitotoxic and metabolic insults. *Ann Neurol* 45: 8–15.
- Calabrese EJ (2005) Cancer biology and hormesis: human tumor cell lines commonly display hormetic (biphasic) dose responses. *Crit Rev Toxicol* 35: 463–582.
- Calabrese EJ, Blain R (2005) The occurrence of hormetic dose responses in the toxicological literature, the hormesis database: an overview. *Toxicol Appl Pharmacol* 202: 289–301.
- Camello-Almaraz C, Gomez-Pinilla PJ, Pozo MJ, Camello PJ (2006) Mitochondrial reactive oxygen species and Ca^{2+} signaling. *Am J Physiol Cell Physiol* 291: C1082–C1088.
- Cook R, Calabrese EJ (2006) The importance of hormesis to public health. *Environ Health Perspect* 114: 1631–1635.
- Cooper B, Clarke JD, Budworth P, Kreps J, Hutchison D, Park S, Guimil S, Dunn M, Luginbühl P, Ellero C, Goff SA, Glazebrook J (2003) A network of rice genes associated with stress response and seed development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 4945–4950.
- Dodig S, Cepelak I (2004) The facts and controversies about selenium. *Acta Pharm* 54: 261–276.
- Duan W, Guo Z, Jiang H, Ware M, Li XJ, Mattson MP (2003) Dietary restriction normalizes glucose metabolism and BDNF levels, slows disease progression, and increases survival in huntingtin mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 2911–2916.
- Freyssenet D (2007) Energy sensing and regulation of gene expression in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 102: 529–540.
- Giacosa A, Filiberti R (1996) Free radicals, oxidative damage and degenerative diseases. *Eur J Cancer Prev* 5: 307–312.
- Gorenstein C, Bernik MA, Pompéia S (1994) Differential acute psychomotor and cognitive effects of diazepam on long-term benzodiazepine users. *Int Clin Psychopharmacol* 9: 145–153.
- Hennekens CH (2002) Update on aspirin in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Am J Manag Care* 8: S691–S700.

- Jiang WJ (2008) Sirtuins: novel targets for metabolic disease in drug development. *Biochem Biophys Res Commun* 373: 341–344.
- Kaczorowski DJ, Zuckerbraun BS (2007) Carbon monoxide: medicinal chemistry and biological effects. *Curr Med Chem* 14: 2720–2725.
- Kang KW, Lee SJ, Kim SG (2005) Molecular mechanism of nrf2 activation by oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 7: 1664–1673.
- Kim HP, Morse D, Choi AM (2006) Heat-shock proteins: new keys to the development of cytoprotective therapies. *Expert Opin Ther Targets* 10: 759–769.
- Kishida KT, Klann E (2007) Sources and targets of reactive oxygen species in synaptic plasticity and memory. *Antioxid Redox Signal* 9: 233–244.
- Lefcort H, Freedman Z, House S, Pendleton M (2008) Hormetic effects of heavy metals in aquatic snails: is a little bit of pollution good?. *Ecohealth* 5: 10–17.
- Li Y, Luikart BW, Birnbaum S, Chen J, Kwon CH, Kermie SG, Bassel-Duby R, Parada LF (2008) TrkB regulates hippocampal neurogenesis and governs sensitivity to antidepressive treatment. *Neuron* 59: 399–412.
- Loor G, Schumacker PT (2008) Role of hypoxia-inducible factor in cell survival during myocardial ischemia-reperfusion. *Cell Death Differ* 15: 6866–6890.
- Love JN, Elshami J (2002) Cardiovascular depression resulting from atenolol intoxication. *Eur J Emerg Med* 9: 111–114.
- Luckey TD (1999) Nurture with ionizing radiation: a provocative hypothesis. *Nutr Cancer* 34: 1–11.
- Mager DE, Wan R, Brown M, Cheng A, Wareski P, Abernethy DR, Mattson MP (2006) Caloric restriction and intermittent fasting alter spectral measures of heart rate and blood pressure variability in rats. *FASEB J* 20: 631–637.
- Martinovich K, Lu B (2008) Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 33: 73–83.
- Maswood N, Young J, Tilmont E, Zhang Z, Gash DM, Gerhardt GA, Grondin R, Roth GS, Mattison J, Lane MA, Carson RE, Cohen RM, Mouton PR, Quigley C, Mattson MP, Ingram DK (2004) Caloric restriction increases neurotrophic factor levels and attenuates neurochemical and behavioral deficits in a primate model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 18171–18176.
- Mattson MP, Lovell MA, Furukawa K, Markesbery WR (1995) Neurotrophic factors attenuate glutamate-induced accumulation of peroxides, elevation of intracellular Ca^{2+} concentration, and neurotoxicity and increase antioxidant enzyme activities in hippocampal neurons. *J Neurochem* 65: 1740–1751.
- Mattson MP, Liu D (2002) Energetics and oxidative stress in synaptic plasticity and neurodegenerative disorders. *Neuromolecular Med* 2: 215–231.
- Mattson MP (2004) Metal-catalyzed disruption of membrane protein and lipid signaling in the pathogenesis of neurodegenerative disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1012: 37–50.
- Mattson MP, Maudsley S, Martin B (2004) BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 27: 589–594.
- Mattson MP, Cheng A (2006) Neurohormetic phytochemicals: low-dose toxins that induce adaptive neuronal stress responses. *Trends Neurosci* 29: 632–639.
- Mattson MP, Meffert MK (2006) Roles for NF-kappaB in nerve cell survival, plasticity, and disease. *Cell Death Differ* 13: 852–860.
- Mattson MP (2007) Calcium and neurodegeneration. *Aging Cell* 6: 337–350.
- Mukherjee A, Sengupta MK, Hossain MA, Ahmed S, Das B, Nayak B, Lodh D, Rahman MM, Chakraborti D (2006) Arsenic contamination in groundwater: a global perspective with emphasis on the Asian scenario. *J Health Popul Nutr* 24: 142–163.
- Penniston KL, Tanumihardjo SA (2006) The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *Am J Clin Nutr* 83: 191–201.

- Ridnour LA, Thomas DD, Donzelli S, Espey MG, Roberts DD, Wink DA, Isenberg JS (2006) The biphasic nature of nitric oxide responses in tumor biology. *Antioxid Redox Signal* 8: 1329–1337.
- Schreiber R (2005) Ca^{2+} signaling, intracellular pH and cell volume in cell proliferation. *J Membr Biol* 205: 129–137.
- Snow ET, Sykora P, Durham TR, Klein CB (2005) Arsenic, mode of action at biologically plausible low doses: what are the implications for low dose cancer risk?. *Toxicol Appl Pharmacol* 207: 557–564.
- Suzuki Y, Yoshimaru T, Inoue T, Niide O, Ra C (2005) Role of oxidants in mast cell activation. *Chem Immunol Allergy* 87: 32–42.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J (2007) Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39: 44–84.
- Vane JR, Botting RM (2003) The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res* 110: 255–258.
- Van Gossum A, Neve J (1998) Trace element deficiency and toxicity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1: 499–507.
- Vieth R (2007) Vitamin D toxicity, policy, and science. *J Bone Miner Res* 22(Suppl 2): V64–V68.
- Wan R, Camandola S, Mattson MP (2003a) Intermittent fasting and dietary supplementation with 2-deoxy-D-glucose improve functional and metabolic cardiovascular risk factors in rats. *FASEB J* 17: 1133–1134.
- Wan R, Camandola S, Mattson MP (2003b) Intermittent food deprivation improves cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in rats. *J Nutr* 133: 1921–1929.
- Wang W, Fang H, Groom L, Cheng A, Zhang W, Liu J, Wang X, Li K, Han P, Zheng M, Yin J, Wang W, Mattson MP, Kao JP, Lakatta EG, Sheu SS, Ouyang K, Chen J, Dirksen RT, Cheng H (2008) Superoxide flashes in single mitochondria. *Cell* 134: 279–290.
- Webster J, Douglas AS (1987) Aspirin and other antiplatelet drugs in the prophylaxis of thrombosis. *Blood Rev* 1: 9–20.
- Wolin MS (1996) Reactive oxygen species and vascular signal transduction mechanisms. *Microcirculation* 3: 1–17.

Hormesis: Bir Zamanların Marjinalize Edilmiş, Şimdinin ise Kanıtlarla Desteklenmiş Doz-Yanıt İlişkisi

Edward J. Calabrese

Çeviri Dr. Murat BAŞ – Dr. Beytiye AKAY

Özet - Biyomedikal dünyası, yirminci yüzyılın ilk yarısında doz ile yanıt arasındaki ilişkisinin doğasına dair ciddi bir hata yapmış ve bu hata günümüze kadar devam etmiştir. Bu hata klasik tıp ile homeopati arasındaki çatışmanın bir yan ürünüydü. Biyomedikal dünyanın önde gelenleri homeopatiye olan desteği tanımamak için homeopatinin önerilen açıklayıcı prensibi olan hormetik bifazik doz-yanıt modelini reddetmiştir. Alternatif bir model olarak eşik doz-yanıt modeli benimsenmiş olup toksikoloji/farmakolojide ve bunların sayısız uygulamasında hızlı bir şekilde merkezi bir pozisyon edinmiştir. Neredeyse tüm dünyada kabul görmesine karşılık eşik modelinin eşik altındaki doz düzeylerinde yanıtları doğru bir şekilde tahmin edebilme becerisini sağlamak adına ne bu modelin kabul edildiği dönemde ne de yirminci yüzyılın kalanında herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Diğer yandan, hormetik bifazik doz-yanıt modeli ise marjinalize bir hal almış ve ana akım farmakoloji/toksikoloji eğitimi ve uygulaması, kitap hazırlanışı, profesyonel mesleki dergi yayınları, yıllık toplantı sunumları, bağış fonlama ve hükümet risk değerlendirmelerinde kullanımdan dışlanmıştır. Son on yıl hormetik yanıtların yaygın olduğu, yinelenemediği ve genellenemediğine ve bağımsız bir biyolojik model olduğu, uç nokta ve kimyasal sınıf/fiziksel stres olduğuna dair kanıtlar nedeniyle hormesise olan ilgide bir artış gözlenmiştir. Geniş serili çalışmalar bize eşik modelinin yanıtları eşik altındaki düzeylerde doğru bir şekilde yorumlanmadığını, ancak hormetik doz-yanıt modelinin ise oldukça başarılı olduğunu göstermiştir. Bu bulgular bize biyomedikal dünyanın doz-yanıt ilişkisinin doğasına dair bir hata yaptığını ve toksikoloji ve risk değerlendirme faaliyetlerinin doğruluğundan ödün verdiğini göstermiştir -ki buna çevresel etkilenme standartları da dâhildir- ve ilaç gelişimi/keşfi ve ilaç güvenliği çalışmalarını engellemiş olduğu görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Hormesis • Hormetik • Bifazik • U-şekilli • J-şekilli • Doz-yanıt ilişkisi • Adaptif yanıt • Ön koşullandırma • Bilim tarihi

E.J. Calabrese (✉)

Department of Environmental Health Sciences, School of Public Health ve Health Sciences,
University of Massachusetts, Amherst, MA 01003, USA
e-mail: edwardc@schoolph.umass.edu

Giriş

Doz-yanıt ilişkisi farmakoloji ve toksikoloji alanlarında asli bir kavramdır. Çalışmaların nasıl dizayn edileceğine ve biyoistatistiksel modellemenin nasıl gerçekleştirileceğine, mekanistik araştırmanın genel odağına, ilaç verimliliği ve güvenliği değerlendirmesine ve hükümetin insanları ve diğer canlıları gıda, hava, su ve toprak tehdidine karşı korumak için gerçekleştirdiği çevresel risk değerlendirme uygulamalarına yol göstermektedir. Doz-yanıt ilişkisi aynı zamanda biyolojinin de temel bir kavramıdır -ki evrim teorisinde ve bu teorinin altında yatan süreçler olan mutasyon, DNA onarımı ve pek çok integratif adaptif yanıtta merkezi bir role sahiptir. Biyoloji ve sağlık bilimlerinde merkezi bir role sahip olan doz-yanıt ilişkisi açık bir şekilde ortak deneyimler temelinde neredeyse tüm dünyada bilimsel bir kavram olarak görülmektedir. İşte genel olarak toplumun ve bilim dünyasının düştüğü tuzak da tam olarak buradadır.

Son yüzyıl boyunca bilim dünyası, eşik doz-yanıt modelini, kimyasal ve fiziksel stres ajanlarının neredeyse her tür yaşam formunda ve biyolojik organizasyonda pek çok biyolojik süreci nasıl etkilediğinin bir açıklaması olarak kabul etmiştir. Bu kavram, tüm biyoloji disiplinlerine ve düzenleyici uygulamalara entegre bir hale gelmiş ve kesinlikle temel bir kavram halini almıştır. Fen bilimlerinde kaynama, erime ve donma noktaları gibi eşik değerlere ve ilaçlar ile diğer ürünlere ilişkin artan deneyimlere dair genel kanı eşik doz-yanıt modelinin üstünlüğüne dair bu “bilimsel” kararı desteklemektedir. Bilim dünyası ve genel olarak halk arasında, doz-yanıt modeline ilişkin adaptasyon da önemlidir, nitekim ilgili kavramın geçerliliğine dair inanç ve dolayısıyla da farklı disiplinlerin merkezi bir unsur olarak konumlanması ve kabul edilmesi görüşünü desteklemektedir.

Bu hata, evrimsel biyolojiye, bedenin adaptif yanıtlarının doğasına ve ilaç ve kimyasalların test ve değerlendirmesine ilişkin bilgimizi ciddi şekilde etkilemiş olmakla birlikte, hatalı olarak adledilen öncelikler ve aşırı müsrif harcamalar nedeniyle ulusal ve küresel ekonomileri ve birey ve toplum sağlığını olumsuz şekilde etkilemiştir. Bu hata da tıpkı yüksek düzeyde bulaşıcı bir hastalık gibi farmakoloji ve toksikoloji alanında ortaya çıkmış ve tüm biyoloji dallarına ve hatta hükümetlerin düzenleyici kuruluşlarına ve bunların kararlarına kadar uzanmıştır. Doz-yanıt ilişkisinin doğasına ilişkin kanıdaki bu hata, yirminci yüzyılın ilk yarısında kabul görür bir hal almış ve günümüze kadar da bu durum devam etmiştir (Calabrese, 2005b, Calabrese, 2005c; Calabrese 2007; Calabrese ve Baldwin, 2003a) -ki hangi bilimsel fikirlerin araştırılacağı üzerinde ciddi etkilere sahip olan baskın devlet düzenleme ve fonlama kültürü tarafından da bu durum desteklenmektedir.

Bu bölümde doz-yanıt ilişkisinin geçmişi ve bilim dünyasının bu konudaki hatasının temelleri ele alınmaktadır. Destekleyici dokümanlar ve geniş toplumsal etkilere ilişkin bakışla birlikte biyoloji bilimleri için en temel ve uygun doz-yanıt ilişkisi ortaya konulmaktadır.

Hangi Doz Yanıt Modelinin Biyolojide Baskın Olacağını Bilim Değil Tarihsel /Siyasi ve Sektörel Karışıklıklar Belirlemiştir

Bu hata uzun yıllar boyunca doz-yanıt ilişkisinin esas doğası olarak neyin görüleceğini belirlemiş olup, 100 Yıl Savaşları'nın homeopati ile günümüzde "klasik" olarak adlandırılan tıp arasında gerçekleşen acı verici ve uzun bir bilimsel versiyonudur. Yirminci yüzyılın sonu ve yirmi birinci yüzyılın başlarında yaşayan insanlar için bu "tıbbi" tartışma klasik tıbbın tartışmasız bir zafer kazandığı ve bu nedenle bir dipnottan fazlası olarak görülmeyen küçük bir olaydır. Ancak, burada bunu ele almayacağız. Bu tıp temelli çatışmanın sonucunda temel doz-yanıt ilişkisi (bifazik doz-yanıt modeli) homeopatinin temel ve gözle görülür bir özelliği olduğu için çapraz ateşte kalmıştı.

Bifazik doz-yanıt ilişkisinin homeopati ile bağlantısı Kuzey Almanya'da Greifswald Üniversitesi'nde farmakoloji profesörü olan Hugo Schulz (1853-1932) tarafından ortaya konmuştur. Schulz, kimyasal dezenfektanların maya metabolizması üzerindeki etkilerini incelediği laboratuvar çalışmalarında (Schulz, 1888) gözlemlediği bifazik doz yanıtlarının (bir başka deyişle, düşük doz uyarım ve yüksek doz inhibisyon) büyük oranda genellenebileceğini ve homeopatinin açıklayıcı ilkesi olarak görülebileceğini düşünmekteydi. Schulz [1923, İngilizce çevirisi için bkz: (Crump, 2003)] keşfinin otobiyografik bölümünde bulgularının yinelenebilirliğini vurgulamıştır -ki bu da daha geniş bir potansiyel antiseptik gamı üzerinde Schulz'un bulgularını yeniden teyit etmek ve genelleştirmek için özellikle dizayn edilmiş olan detaylı çalışmalarla desteklenen bir bakış açısıdır (Branham, 1929). Idaho Üniversitesi'nde ormancılık alanında çalışan ve kırmızı ardıç ağacı özütünün birden çok fungal suç metabolizması üzerinde düşük dozdaki benzer bifazik etkilerini inceleyen Chester M. Southam ve John Ehrlich (Southam ve Ehrlich, 1943) bu doz yanıt kavramına Yunanca'da 'uyarmak/harekete geçirmek/kışkırtmak' anlamına gelen "hormesis" adını vermiştir.

Mayalar üzerine gerçekleştirdiği ve entelektüel olarak dönüşüm yaratan çalışmaları öncesinde Schulz, klasik tıp üzerine eğitim almış olup kimya ve farmakoloji alanında güçlü bir altyapıya sahiptir. Schulz aynı zamanda modern fizyolojisinin kurucularından biri olan Eduard Pflüger'den de mentörlük almıştır. Ancak Schulz uzun süreli bir entelektüel ilişki içinde bulunduğu saygıdeğer bir homeopatik hekim olan aile dostu sayesinde homeopatik prensip ve uygulamalara büyük oranda açıldı (Bohme, 1986). Schulz'un Greifswald'daki kariyerini başlattığı sıralarda (1882) gerçekleştirilen araştırmalar bir homeopatik ilaç olan verartinin gastroentrit tedavisi için başarılı bir uygulama olduğunu göstermişti. Ettirgen bakteriler yakın bir zamanda tanımlanmış ve kültive edilmiş olduğu için Schulz (Schulz, 1885) bu ilaçların bakterileri öldürerek mi çalıştığını inceleme olanağı yakalamıştır. Pek çok farklı konsantrasyon kullanılarak gerçekleştirilen kapsamlı testler ise ilacın bunu yapmadığını ortaya çıkarmıştır. Her ne kadar bu gözlemler Schulz'un ilacın etkin-

liğine olan inancını sarsmamış olsa bile, ilacın hücre öldürme dışında farklı bir mekanizma üzerinden faaliyet gösterdiğini düşünmeye itmiştir.

Birkaç yıl sonra Schulz (Schulz, 1888) bir dizi kimyasal dezenfektanın maya metabolizması üzerindeki bifazik konsantrasyon etkilerini gözlemlemiş ve veratrinin gastroentritli hastaların tedavisinde ne şekilde etkili olduğunu ortaya çıkardığına inanmıştır. Diğer bir deyişle, Schulz ilacın düşük dozlarda iken bireyin enfeksiyona direnç göstermesini sağlayan ve iyileşmeyi kolaylaştıran adaptif süreçleri indüklediğini iddia etmiştir. Daha sonra da homeopatinin altında yatan açıklayıcı ilkeyi keşfettiğine inanarak bu hipotezini daha geniş bir homeopatik düzleme yaymıştır.

Schulz hızlı bir şekilde homeopati taraftarları arasında öne çıkmış ve profesyonel hayatının kalanını bu konudaki daha ileri çalışmalara ve entelektüel ilerlemeye adanmıştır. Schulz tıp ve farmakoloji dünyasında pek çok yayını ve önde gelen profesyonel dergilerdeki (örn., Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology) aktif editöryel katkıları ile hilindiği için (Starke, 1998) homeopati taraftarları Schulz'ün klasik tıbbı meydan okuduğunu düşünmüş ve kendi tıbbi uygulamalarını meşrulaştıracağına inanmıştır. Bu aynı zamanda Schulz'ün, bulgularının ve yorumlarının bu tartışmada merkezi bir rol kazanması ve homeopati taraftarı bakış açısına muhalif olanların eleştirilerinin odağına yerleşmesi anlamına gelmekteydi. Farmakoloji ve bunun bilimsel ürünü olan toksikoloji şeklindeki entelektüel muhalefet (yani klasik tıp) Schulz'ün bilimsel bulgularını kabul edememiştir, çünkü bunun homeopatiye destek olacağını düşünmüşlerdir.

Schulz'ün bilimsel deneylerinin (Schulz, 1888) kapsamlı bir analizi de bunun direkt olarak homeopatik tıbbi uygulama teorisi ve pratiği ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Tıbbi tedavilerin çoğunluğu mevcut hastalık semptomlarını azaltmak ve nüks etmelerini engellemek için gerçekleştirilmektedir. Bu da birey hasta olduğunda ve tıbbi yardım aradığında gerçekleşir. Homeopatik tedavinin ise normalde hastalığın başlaması sonrasında uygulanması beklenir. Schulz'ün çalışmalarında ve literatürdeki pek çok hormesis örneğinde görüleceği üzere, araştırmalar hastalık başlangıcı veya kimyasal olarak yaratılan hasar sonrasında gerçekleşen bir maruziyet içermektedir. Her ne kadar Schulz kendi bulgularının homeopatik görüşün merkezinde yer aldığını düşünse de bilim dünyası Schulz'ün bu yorumlarını dikkate almayarak kritik bir hata yapmıştır. Bunun yerine Schulz'ün bulgularının ve doz-yanıt genellemesinin geçerliliğine itiraz etmişlerdir ki bu da farmakoloji ve toksikoloji üzerinde çok ciddi etkiler yaratan bir karar olmuştur. Schulz'e meydan okuma yönündeki bu stratejik ama hatalı karar sonrasında iki tür aksiyon ortaya çıkmıştır: (1) Schulz bifazik doz-yanıt modeli (o dönemde Arndt-Schulz yasası olarak anılmaktaydı) marjinalleştirilmeliydi ve (2) dikkate değer bir alternatif üretilmeliydi ki bu da yirminci yüzyılda klinik farmakoloji, toksikoloji ve risk değerlendirmesinin temelinde yer alacak olan eşik doz-yanıt modeliydi.

Schulz'e yönelik en ön plandaki eleştiri oldukça başarılı bir farmakoloji araştırmacısı ve akademisyen olarak hükümet karar vericileri üzerinde ciddi etkiye sahip

olan Alfred J. Clark'tan (1885–1941) gelmiştir (Verney ve Barcroft, 1941; Gaddum, 1962). Ölümünden neredeyse 70 yıl sonra bile Clark halen farmakoloji alanında son derece saygın olup ve Edinburgh'da adına özel bir kürsü bulunmakta ve burs verilmektedir. Clark (Clark, 1933, 1937) Schulz'ü ve doz yanıt teorilerini dışlayıcı şekilde eleştiren (Calabrese, 2005a) ve onu homeopatideki "ekstremist" bileşenlerle ilişkilendiren (Clark, 1927) pek çok etkili kitabın da yazarıdır. Clark'ın 1970lerin sonunda basılan "Handbook of Pharmacology" adlı kitabı ölümünden otuz yıl sonra bile saygı görmekte ve pek çok farmakolog ve toksikolog jenerasyonunu etkilemektedir.

Clark'ın profesyonel başarıları ise verileri dikkatli ve objektif şekilde değerlendirilmesine ve büyük miktardaki karmaşık ve teknik bilgiyi bilimsel olarak geçerli ve güçlü bir şekilde elde edebilme ve entegre edebilme becerisine dayanmaktadır. Schulz'e ilişkin analizinde ise bu bütünlük ve objektiflik sürpriz bir şekilde Clark'ın normalde oldukça yüksek olan standartlarının altına düşmüş, retrospektif bir değerlendirmede (Calabrese, 2005a) de Clark'ın kendi pozisyonunu desteklemek için kendisine ait yayımlanmış çalışmaları seçerek kullandığı ama Schulz'ün mayalar ve dezenfektanlarla gerçekleştirdiği çalışmayı (Branham, 1929) ve genel bifazik doz-yanıt konseptini destekleyen (Calabrese ve Baldwin, 2000a, Calabrese ve Baldwin, 2000b, Calabrese ve Baldwin, 2000c, Calabrese ve Baldwin, 2000d, Calabrese ve Baldwin, 2000e) ciddi bağımsız bulguları eklemediği ortaya konmuştur. Burada dikkat çekici bir nokta da Schulz'ün kendini savunacak konumda olmamasıdır, nitekim Clark'ın eleştirileri Schulz'ün 1920lerin başında tamamen emekli olması sonrasında gelmiştir ve Clark'ın iki eleştirel kitabının ilk baskıları öncesinde Schulz (1932) yaşamını yitirmiştir (Clark, 1933, 1937). Ayrıca, dikkat çeken bir cerrahi ve biyomedikal araştırmacısı August Bier onu savunmuş ve politik güçler ise derhal bir zamanlar saygı duydukları, bir çok sefer biyoloji ve tıp alanında Nobel ödülüne aday gösterilen Bier'i (Goerig ve ark., 2000) güçlü bir şekilde eleştirmek için harekete geçmişler, ciddi başarı ve üne sahip olan ve benzer şekilde "parti çizgisinden sapmış" olabilecek diğer bilim insanlarına pek de üstü kapalı olmayan mesajlar iletmışlerdir.

Clark'ın homeopati ve Schulz'a yönelik eleştirileri homeopatik tıbbın Flexner adı verilen rapor (Flexner, 1910) tarafından ağır şekilde eleştirildiği bir döneme denk gelmiştir ki bu rapor Rockefeller Vakfı'nın arka çıkması ve yazarın devam eden çabaları neticesinde sonraki 20 yıl içerisinde ABD'deki homeopatik tıp okullarının büyük çoğunluğunun kapatılmasına neden olmuştur (Berliner, 1985). Doz-yanıt kavramına ilişkin olarak taşma noktasının son entelektüel bileşeni ise Clark'ın iş arkadaşları (Gaddum, 1933; Bliss, 1935) (Clark'ın asistanına Bliss bildirisinde teşekkür edildiğine dikkat edilmeli) tarafından bağımsız şekilde yukarıda bahsi geçen toksikoloji/farmakoloji eşliğinin üzerindeki dozlarda verilen yanıtlardan sorumlu olarak probit doz-yanıt modelinin geliştirilmiş olmasıdır. Bliss bildirisinin (Bliss, 1935) ekinde saygın biyoistatistikçi R. A. Fischer tarafından sunulan eleştirel bir istatistiksel düzeltmede düşük doz bölgesindeki yanıtları asimtotik yaklaşım

kontrol grubu değerlerine sınırlamak için maksimum olasılık tahmini kullanılmıştır. Aslında kontrol grubunun altındaki herhangi bir yanıt varyasyon olarak değerlendirilecekti ve bu nedenle de olası bir J şekilli ya da ters U şekilli doz-yanıt eğrisi biyolojik realitesi reddedilecekti. Bundan dolayı farklı güçler yakınlaşmış ve toksikoloji ve farmakolojinin gelecek 80 yıl boyunca doz-yanıt ilişkisine bakış şeklini belirlemiştir. Eşik doz-yanıt modelinin kabul edilmesi bu alanlarda ilerlemenin önünü açmıştır ki buna hayvan modellerin, çalışma tasarımlarının, risk değerlendirme uygulamalarının ve hükümet düzenlemelerinin seçimi de dâhildir.

Her ne kadar hormetik perspektifi destekleyen son derece kaliteli pek çok araştırma makalesi (Calabrese ve Baldwin, 2000a, Calabrese ve Baldwin, 2000b) olsa bile hormetik benzeri doz-yanıt ilişkisi ana akım farmakoloji ve toksikolojiden yirminci yüzyıl boyunca ciddi anlamda başarılı şekilde dışlanmışır. Bu gibi destekleyici bilimsel çalışmaların varlığına karşın klasik tıp sahadaki kontrol ve yönlendirmeyi elinde tuttuğu için hormetik doz-yanıt ilişkisi marjinalize edilmiş, bu süreçte toksikoloji disiplini de bir dönüşüm geçirmiştir. Bifazik doz-yanıt ilişkisini inkar eden (Calabrese ve Baldwin, 2000c, Calabrese ve Baldwin, 2000d, Calabrese ve Baldwin, 2000e) yirminci yüzyılın bilimsel önderleri toksikolojiyi düşük doz-yüksek doz disiplini haline getirmiştir. ABD Ulusal Kanser Enstitüsü'nün (NCI) toksisite spektrumunu belirlemek için sadece iki doz – Maksimum Tolere Edilen Doz (MTD) ve MTD/2 – üzerine kurulu kanser biyodeneylelerinin zaman içerisindeki gelişimi Clark'ın yirminci yüzyıl kronik toksisite ve karsinogen değerlendirmeye dair görüşlerinde önemli etkiye sahiptir. Peki, toksikolojiye yönelik dikkati sadece eşik üstü değerlere yönelterek sahada neler kaybedilmiştir? Bu soru yanıtlanmadan önce bifazik doz yanıtının var olduğunu ve yinelenebilir olduğunu ortaya koymak ve mekanistik zeminiyle birlikte sıklığını ele almak gerekmektedir.

Hormetik Doz Yanıt İlişkisi

Hormetik benzeri bifazik doz yanıtlarının değerlendirilmesinde önemli bir faktör de pek çok araştırmacının 1970'lerin ortası ve 1980'lerin başından günümüze artan bir şekilde pek çok farklı biyomedikal alanda bu doz-yanıt ilişkisini destekleyen gözlemlerini yayınlamış olmasıdır. Bu gözlemler bazı teknolojik ilerlemelerle de ilişkilendirilmiştir ki bunlardan birisi de farklı ortamlarda kimyasalların daha düşük konsantrasyonlarını ölçebilme kapasitesini ciddi düzeyde arttıran ve dolayısıyla da daha önceki dönem ile kıyaslandığında çok daha geniş bir aralıkta toksikolojik ve farmakolojik değerlendirmeler yapılabilmesine imkan tanıyan ciddi ilerlemelerdir. Bu durum aynı zamanda hücre kültürlerindeki deneysel majör gelişmelerle de ilişkilendirilmiştir ki bunlardan birisi 96 ve daha fazla kuyucuklu, çok sayıda kimyasalın birden çok konsantrasyon düzeyinde ve ekonomik olarak son derece verimli bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanıyan plakların kullanımınıdır. Bu ilerlemeler

insan tümör hücrelerinin bir dizi endojen ve eksojen ajana verdiği yanıtların değerlendirilmesinin (Calabrese, 2005c) yanı sıra özellikle de kimyasal uyarımlı immün yanıtlarda ön plana çıkmaktadır (Calabrese, 2005b).

Her ne kadar hormetik benzeri bifazik doz yanıtları büyük oranda raporlanmış olsalar da genellikle farklı biyoloji alt disiplinlerinde (genellikle de her bir disipline özel şekilde) bifazik doz yanıt ilişkisini açıklamak için kendilerine has bir tanımlama/terim kullanılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 2’de hormetik benzeri bifazik doz yanıtlarının tanımlanmasında kullanılan ana terimlerin bazılarına yapılan atıfların zaman çizelgesi bulunmaktadır (Web of Science veri tabanına dayanmaktadır). Bu tablo bize son birkaç on yılda bifazik doz yanıt kavramına yapılan atıf sıklığının artmış olduğunu göstermektedir ki bunun anlamı da doz-yanıt kavramının yerleştiği ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve ABS Halk Sağlığı Hizmetleri ile birlikte 1970 yılından itibaren ABD Çevre Kurumu Ajansı gibi hükümet organları ile birlikte farmakoloji ve toksikoloji alanlarında da oturduğudur.

Tablo 1 Bifazik Doz Yanıtını Tarif Etmek için Kullanılan Terimler

U-şekilli	Ters U- şekilli
J- şekilli	İki yönlü
Bifazik	Hormesis
İkili etki	Arndt-Schulz yasası
Bimodal	Hueppe kuralı
Bitonik	Çan eğrisi
Farmakolojik dönüşüm	Yerkes-Dodson yasası
Paradoks etkisi	İşlevsel antagonizm

Tablo 2 10 yıllık zaman zarfında Web of Science temelinde hormesis ve ilişkili terimleri içeren alıntılarının sıklığı: 1945–2007

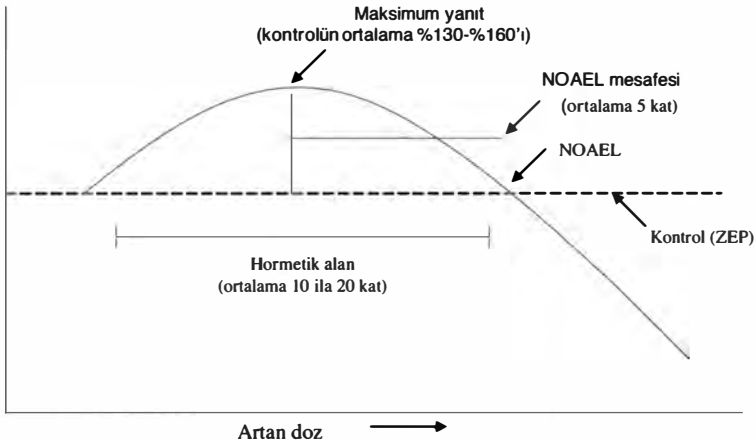
Terim	Atıf sıklığı						
	1945-1954	1955-1964	1965-1974	1975-184	1985-1994	1995-2004	2005-2007
Çan şekilli eğri	0	0	0	1	193	495	128
Çan şekilli doz yanıt	0	0	0	2	97	252	38
U-şekilli doz yanıt	0	0	0	0	48	195	58
U-şekilli eğri	0	0	0	1	149	408	145
J-şekilli eğri	0	0	0	0	21	114	39
Bifazik doz yanıt	0	0	1	9	182	346	63
Fonksiyonel antagonizm	0	2	0	23	341	1,235	330
Hormesis	1	1	0	10	92	485	247

Bu terimler genellikle benzer sayısal özellikleri ve genel mekanistik stratejileri olan doz yanıtlarını tanımlamak için kullanılmışlardır. Bu geniş tanımlayıcı terim dizisi daha geniş bir alan olan biyoloji/biyomedikal alanında ise ciddi bir zorluk yaratmıştır, çünkü terminoloji farklılığı hormetik benzeri bifazik doz-yanıt ilişkisinin genel doğasını çözebilme becerisini olumsuz şekilde etkilemektedir (Calabrese ve ark., 2007).

Hormesis Veri Tabanı

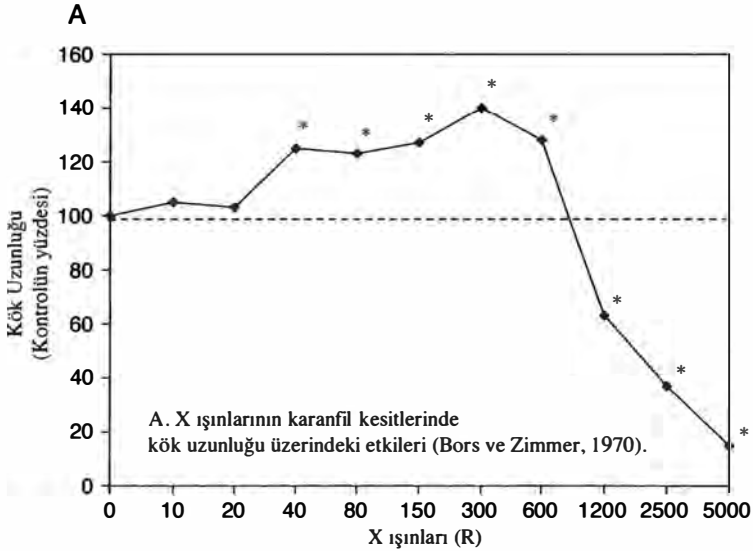
Hormetik doz yanıtlarını daha sistematik ve objektif bir şekilde incelemek için doz yanıtlarının öncelikle çalışma tasarımı, istatistiksel anlamlılık, uyarıcı yanıt büyüklüğü ve bulguların yinelenirliği de dâhil bir dizi ön değerlendirme kriterini karşılamak durumunda olduğu bir veri tabanı oluşturulmuştur. Bu veri tabanından elde edilecek bilgiler oldukça kapsamlı olup hormesis kanıtı içeren 8000 üzerinde doz yanıtı mevcuttur. Veri tabanının analizleri gerçekleştirilerek hormetik doz yanıt ilişkisinden ne beklendiği ve bunların biyolojik model, sonlanım noktası ve kimyasal sınıf/fiziksel stres bağlamında genellenebilme kapasitesi değerlendirilmiştir (Calabrese ve Baldwin, 1997; Calabrese ve Blain, 2005).

Hormetik doz-yanıt ilişkisi toksikolojik/farmakolojik eşik değerini aşan durumlarda eşik doz-yanıt ilişkisine benzerdir. Ancak, bu eşik değeri altında iki doz yanıt modeli farklılaşmaktadır. Eşik doz yanıt modelinde bu eşik değerinin altında anlamlı bir tedavi etkisi olmadığı, yanıtların ancak rastgele bir şekilde kontrol grubu değerleri üzerinden tahmin edilebileceği varsayılmaktadır. Hormetik doz yanıt modelinde ise yanıtların rastgele olmayan bir şekilde eşik yanıtının hemen altından başlayarak kontrol grubuna kıyasla artacağı beklenmektedir.



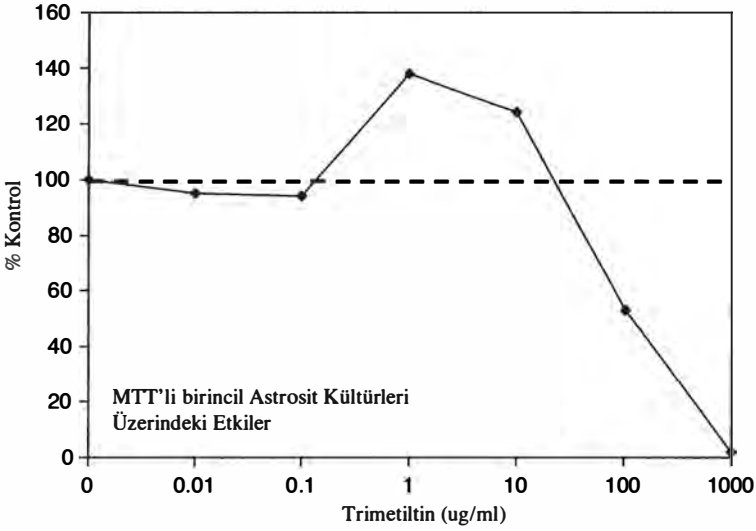
Şekil 1 Hormesisin sayısal değerlerini gösteren doz-yanıt eğrisi. NOAEL, gözlenen herhangi bir yan etkinin olmadığı düzey; sıfır eşdeğer noktası (ZEP) (diğer bir deyişle, kontrol değerine eşit olan değer)

Hormesis veri tabanından elde edilen veriler analiz edildiğinde (Calabrese ve Blain, 2005) uyarı yanıtını büyüklüğünün karakteristik olarak mütevazı olup neredeyse her zaman kontrol grubunun iki katından daha az ve maksimum uyarı yanıtlarının büyük bir çoğunluğunun kontrol değerlerinden ortalama %20 ila 60 daha yüksek olduğu görülmektedir (Şekil 1). Uyarı yanıtının genişliği genellikle eşığın hemen altından eşik değerinin 1/20'sine kadar uzanan bir aralıkta yer almaktadır. Ancak, uyarı aralığı ciddi şekilde değişebilir -ki hormetik veri tabanındaki doz yanıtlarının yaklaşık %2'si 1000 kattan daha büyüktür. Şekil 2'de hormetik doz yanıt ilişkilerine dair bir dizi örnek görülmektedir. Bu örnekler hormetik etkilerin pek çok farklı biyolojik model, uç nokta ve kimyasal sınıfında ortaya çıkışını göstermektedir.

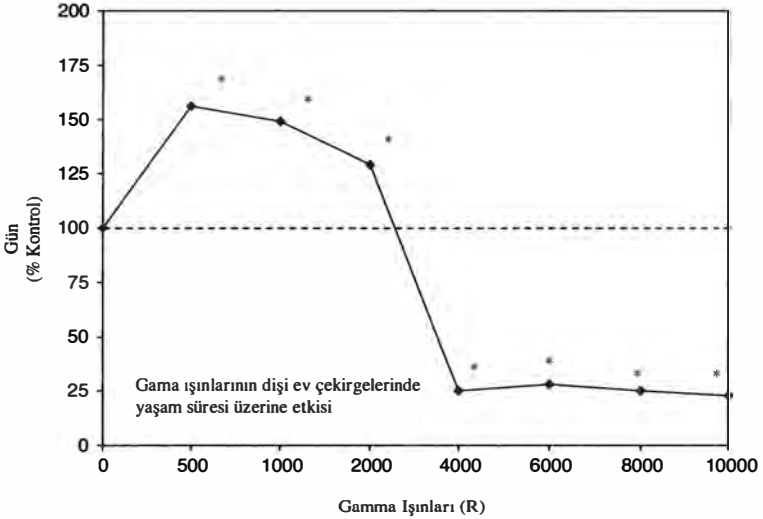


Şekil 2 Seçili hormesis örnekleri, geniş bir aralıktaki biyolojik modeller, uç noktalar ve kimyasal-fiziksel stresör ajanları yansıtmaktadır. A. X ışınlarının karanfil kesitlerinde kök uzunluğu üzerindeki etkileri (Bors ve Zimmer, 1970). B. MTT'li [3-(4,5- dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide deneyi] birincil astrozit kültürleri üzerindeki etkiler (Cookson ve ark., 1995). C. Gama ışınlarının dişi ev çekirgelerinin yaşam süresi üzerindeki etkisi. (Hunter ve Krithayakiern, 1971). D. Akridinin defnenin üreme performansı üzerindeki etkileri (Parkhurst ve ark., 1981). E. Kurşun ve bakırın yay kuyruk böceğinin sağkalımı üzerindeki etkileri (Sandifer ve Hopkin, 1997). F. Deksmetazonun insan kültive retinal pigment epiteliyal (RPE) hücreleri üzerinde hücre büyümesi ve yaşayabilirliği üzerindeki etkileri (Wu ve ark., 2002). G. 2-Metill-4-klorofoneksiasetik asit (MCPA) ve yulaf kök büyümesi (Wiedman ve Appleby, 1972). H. Kadmiyum ve sucul bitki nitrat redüktaz aktivitesi (Rai ve ark., 1998). I. Alüminyum ve fare kanı gama-aminovulünik asit aktivitesi (Veira ve ark., 2000). J. Alkol ve fare serum düzeyleri (Cicero ve Badger, 1977). K. Siklopentiladenozin (CPA) ve domuz koroner arteri (Merkel ve ark., 1992). L. Arsenik ve insan lenfosit DNA sentezi (Meng 1993). M. Streptomisin farelerde mortalite üzerine etkisi (Welch ve ark., 1946). N. Serbest oksijen radikallerinin fibroblast proliferasyonunun modülasyonu (Murrell ve ark., 1990).

B. MTT'li [3-(4,5- dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide deneyi] birincil astrosit kültürleri üzerindeki etkiler (Cookson ve ark., 1995).

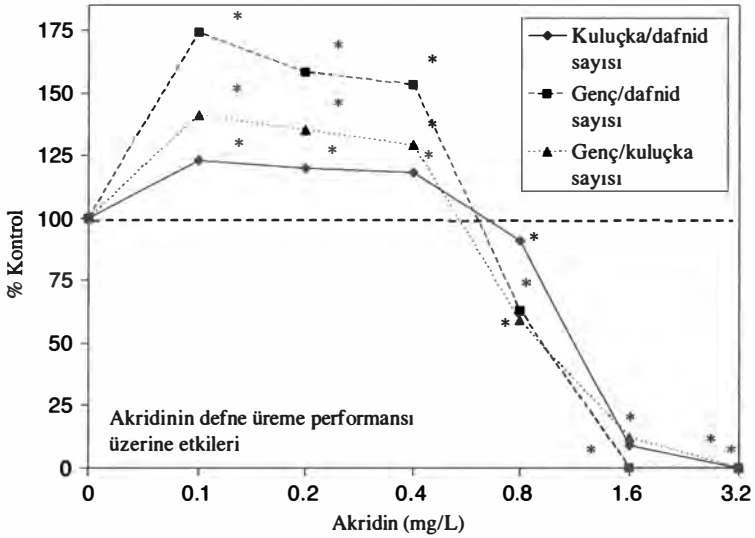


C. Gama ışınlarının dişi ev çekirgelerinin yaşam süresi üzerindeki etkisi. (Hunter ve Krithayakiern, 1971).

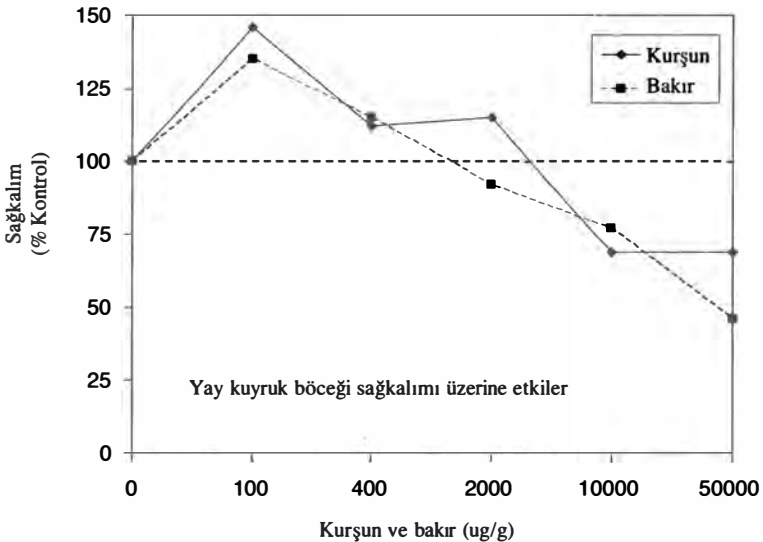


Şekil 2 (devamı)

D. Akridinin defnenin üreme performansı üzerindeki etkileri
(Parkhurst ve ark., 1981).

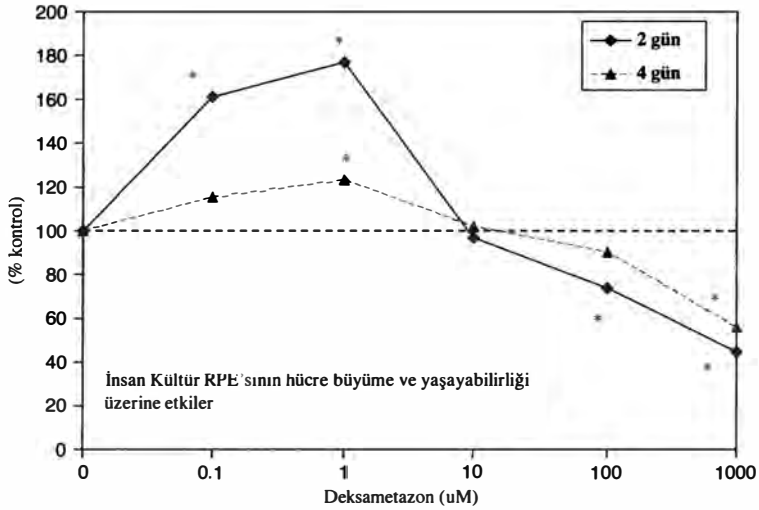


E. Kurşun ve bakırın yay kuyruk böceğinin sağkalımı üzerindeki etkileri
(Sandifer ve Hopkin, 1997).

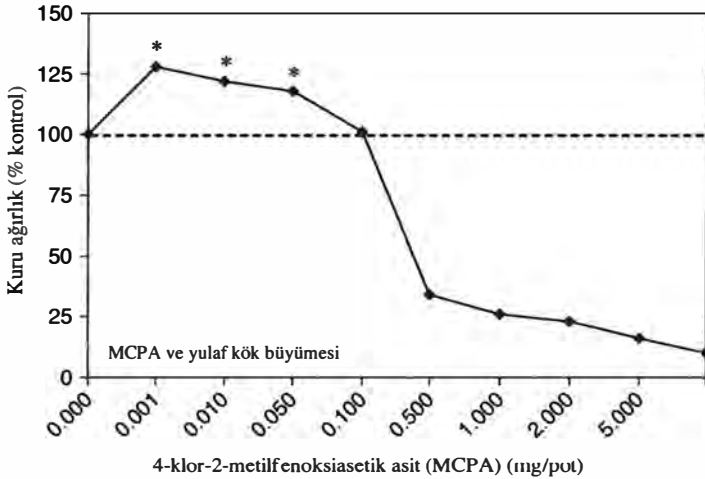


Şekil 2 (devamı)

F. Deksmetazonun insan kültür ve retinal pigment epiteliyal (RPE) hücreleri üzerinde hücre büyümesi ve yaşayabilirliği üzerindeki etkileri (Wu ve ark., 2002).

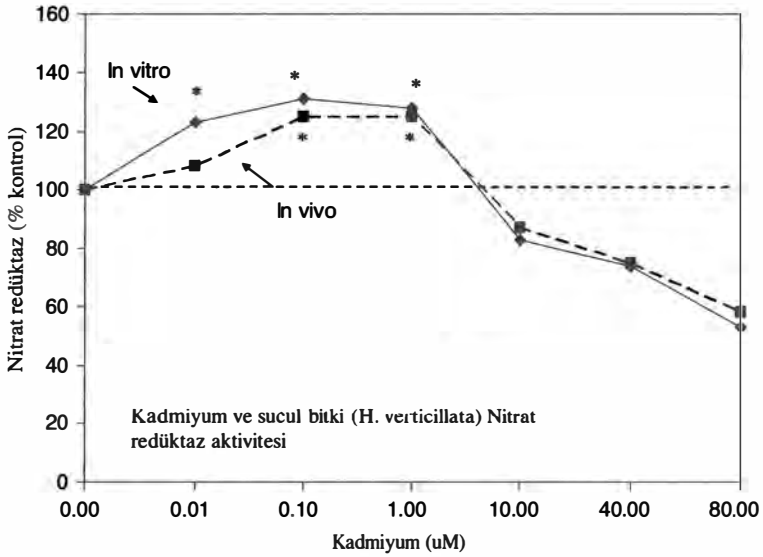


G. 2-Metill-4-klorofoneksiasetik asit (MCPA) ve yulaf kök büyümesi (Wiedman ve Appleby, 1972).

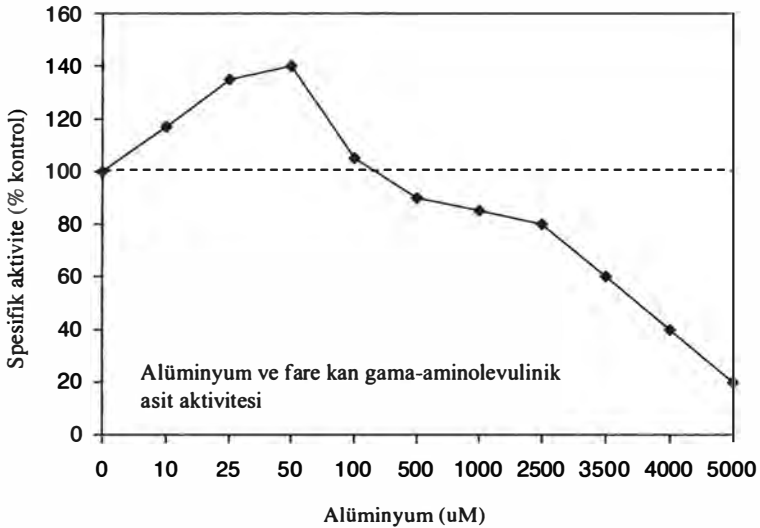


Şekil 2 (devamı)

H. Kadmiyum ve sucul bitki nitrat redüktaz aktivitesi (Rai ve ark., 1998).

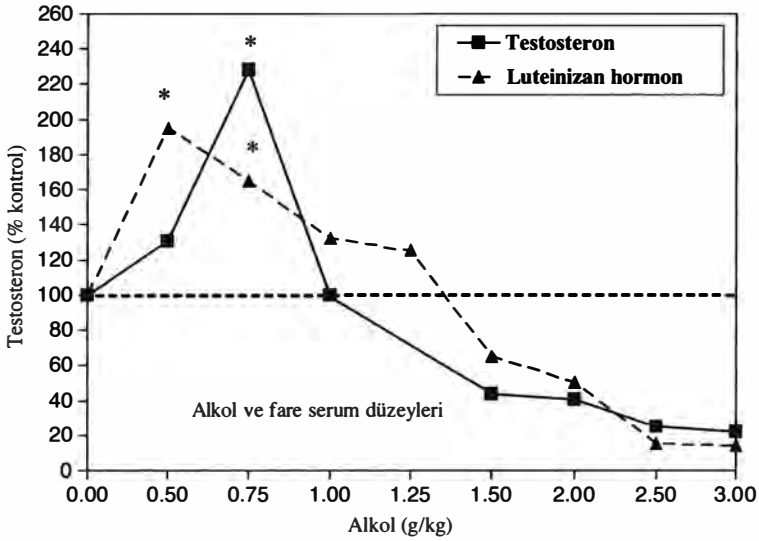


I. Alüminyum ve fare kanı gama-aminolevulinik asit aktivitesi (Vieira ve ark., 2000).

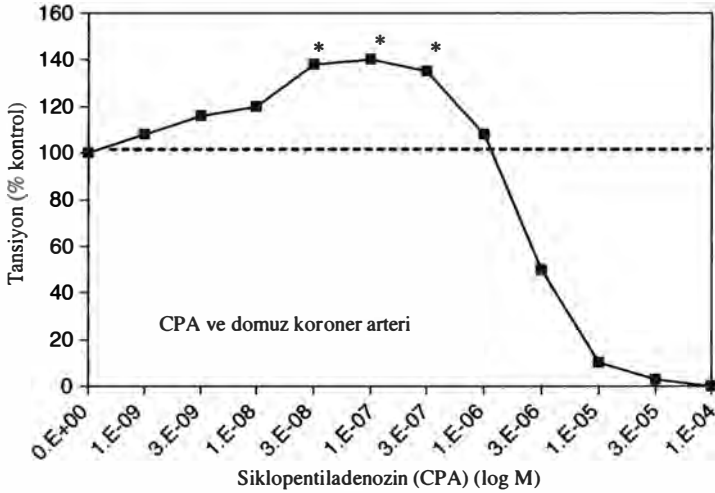


Şekil 2 (devamı)

J. Alkol ve fare serum düzeyleri (Cicero ve Badger, 1977).

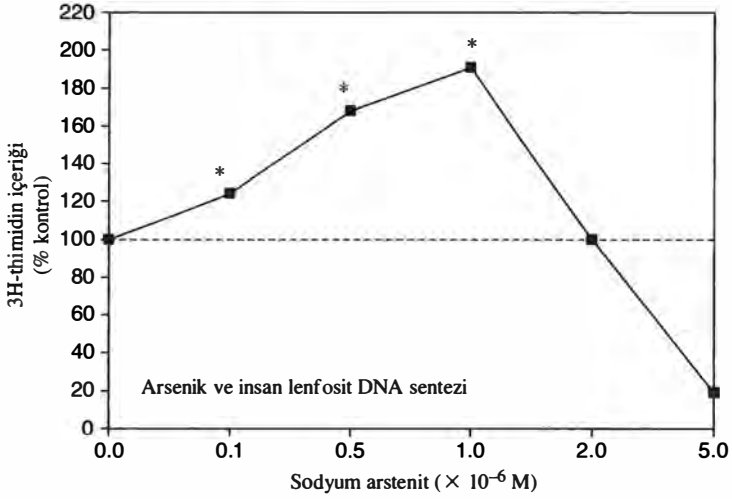


K. Siklopentiladenozin (CPA) ve domuz koroner arteri (Merkel ve ark., 1992).

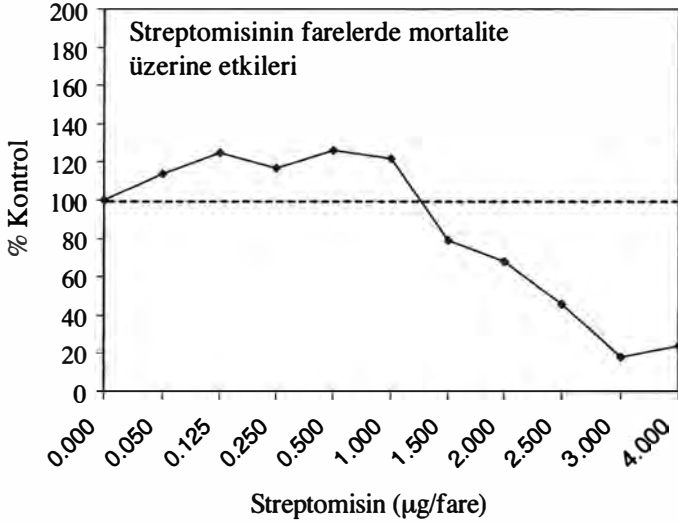


Şekil 2 (devamı)

L. Arsenik ve insan lenfosit DNA sentezi (Meng 1993).

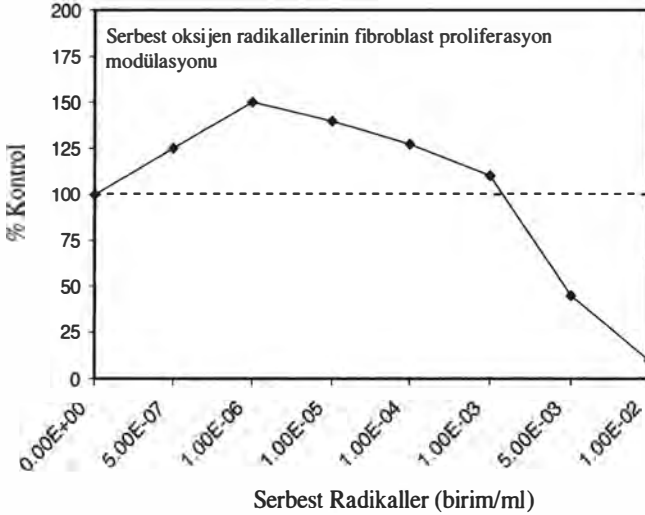


M. Streptomisin farelerde mortalite üzerine etkisi (Welch ve ark., 1946).



Şekil 2 (devamı)

N. Serbest oksijen radikallerinin fibroblast proliferasyonunun modülasyonu (Murrell ve ark., 1990)



Şekil 2 (devamı)

Hormetik veri tabanı detaylı olarak incelendiğinde, hormetik doz yanıt ilişkisinin hem yüksek düzeyde genellenebilir olduğunu hem de evrimsel çerçevede konulduğunu görülmektedir.

Toksikoloji ve Farmakolojide Hormesis Sıklığı

Yukarıda bahsedilen veri tabanının sınırlılıklarını değerlendirmek için ikinci bir hormetik veri tabanı oluşturulmuştur. Apriori (=önceden, verili olan bilgi) giriş kriterlerinin eksikliği toksikoloji ve farmakoloji literatüründe hormesisin sıklığının tahmin edilebilirliğini sınırlamaktadır. Her ne kadar hormetik doz-yanıt ilişkisinin gerçekleşmesi ve biyolojik ve istatistiksel özelliklerini gösteren pek çok kanıt olsa da bu veri tabanı hormetik yanıtların usulüne uygun şekilde dizayn edilmiş çalışmalarda vakaların %1 'inde mi yoksa %50 'sinde mi gerçekleştiğini belirlemekte yetersiz kalmaktadır. Bu durum özellikle de düşük sıklıktaki yanıtlar ve yaygın ve genellenebilir yanıtlar için farklı öncelikleri olan düzenleyici birimler için önemlidir. Bu tür belirlemeler düzenleyici birimlerin bu tür kimyasalları standart bir çerçevede ne şekilde yöneteceğine ilişkin stratejileri etkileyebilmektedir. Eğer hormetik etkiler düşük sıklıktaysa (örneğin çalışmaların %1 'inden daha azında gerçekleşiyorsa) vaka bazında değerlendirilebilirler. Eğer dikkate değer düzeyde yüksek bir sıklıkta gerçekleşiyorlarsa genel prosedürlerin sistemik değerlendirilmeyi mümkün kılacak şekilde geliştirilmeleri gerekir. İkinci hormetik veri tabanında yaklaşık 21.000 makale ilk apriori giriş kriterlerini karşılayabilme kapasiteleri açısından de-

ğerlendirilmiştir; bu kriterleri karşılayanlar apriori değerlendirme kriterlerine tabi tutulmuşlardır. Bu değerlendirme sonucunda ise hormetik etkilerin hem giriş hem de değerlendirme kriterlerini karşılayan vakaların yaklaşık %40'ında gerçekleştiği belirlenmiştir (Calabrese ve Baldwin, 2001). Bu bulgular toksikoloji ve farmakoloji literatüründe hormetik doz yanıtlarının genel sıklığının ilk tahminlemesini ortaya koymuştur. Bu veri tabanı daha sonra hormetik ve eşik doz-yanıt modellerinin toksikolojik/farmakolojik eşiklerin altında yanıtları tahmin kapasitesini test etmek için kullanılmıştır. Bu spesifik değerlendirmede, hormetik doz yanıtları, öngörülen eşik doz yanıt modelinden çok daha yaygın olarak (yani, 2.5: 1) meydana gelmiştir (Calabrese ve Baldwin, 2003a). Bu hormetik bulgular daha sonra ABD NCI veri tabanı kullanılarak iyi karakterize edilmiş, DNA onarım ve hücre döngü kontrolüne ilişkin genetik değişiklikler yapılmış 13 maya suşu üzerinde yaklaşık 2200 potansiyel antitümör ilacın etkilerini incelemek için genişletilmiştir (yaklaşık 57.000 konsantrasyon yanıtı) (Calabrese ve ark., 2006). Bu bulgular, tekrarlanabilir uyarıcı yanıtların klasik toksikolojik / farmakolojik eşik değerlerin altında meydana geldiği ve bu yanıtların, çok yaygın olmamasına rağmen, eşik doz-yanıt modeli tarafından zayıf bir şekilde tahmin edildiği varsayımını güçlü bir desteklemektedir.

Hormetik yanıtlara ilişkin gerçekleştirilen kapsamlı değerlendirmeler immüno- loji (Calabrese, 2005b), insan tümör hücre dizileri (Calabrese, 2005c) ve sinir bili- mi alanlarında yayımlanmış olup bunlardan bazıları nörolojik koruma (Calabrese, 2008a), akson aşırı büyümesi (Calabrese, 2008b), bellek (Calabrese, 2008c), ağrı (Calabrese, 2008d), stres yanıtları (Calabrese, 2008e), anksiyolitik ilaçlar (Calab- rese, 2008f), epilepsi ilaçları (Calabrese, 2008g) ve inme (Calabrese, 2008 h) olup detaylı kritik incelemeler ise aynı zamanda kemoterapötikler (Calabrese, 2003a), apoptoz (Calabrese, 2001a), hücrel migrasyon davranışı (Calabrese, 2001b), çevresel kontaminantlar (örn., inorganikler) (Calabrese, 2003b) ve ayrıca dopamin (Calabrese, 2001c), nitrik oksit (Calabrese, 2001d), östrojen (Calabrese, 2001e), testosteron (Calabrese, 2001f), serotonin (Calabrese, 2001g), opioidler (Calabrese, 2001h) ve adrenerjik ajanlar (Calabrese, 2001i) gibi pek çok endojen agonistler gibi alanlarda da gerçekleştirilmiştir. Bu ciddi literatür ise hormesisin yüksek oran- da genellebilir olduğunu, biyolojik model, uç nokta ve stresten bağımsız olduğunu göstermektedir. Bu bulgular eşik modellerin ve düşük dozlarda doğrusal olan mo- dellerin genellikle düşük doz yanıtlarını doğru şekilde tahmin edemediğini göster- mektedir.

Hormesisin Etkileri

Hormetik veri tabanı üzerindeki detaylı değerlendirmeler hormesis kavramının bi- yolojik kavramlar, toksikolojik/farmakolojik prensipler, çevresel risk değerlendirme teori ve uygulamaları, klinik tıp ve endüstriyel/tarımsal uygulamalar gibi pek çok alanda ciddi etkilere sahip olabileceğini göstermektedir. Şimdi bunları ele alalım.

Biyolojik Kavramlar Üzerindeki Etkiler

Hormesis Performansı Ölçer

Toksikolojik temelli hormesis doz-yanıt ilişkilerinde gözlenen düşük doz uyarım biyolojik performansı yansıtmaktayken daha yüksek dozlarda gerçekleşen inhibitör yanıtlar genellikle toksisiteyi tarifler. Bu genel şema benzer bir uyarıcı yanıtın tipik olarak eşik altında da gerçekleşeceğini ve doz toksisite, reseptör duyarsızlaşması ya da diğer nedenlerden dolayı doz arttığında inhibisyonun ya da kontrol değerlerine dönüşün ortaya çıkacağını ifade eden bir farmakolojik çerçevedir.

Toksikoloji uzun süredir yüksek dozlara yapılan vurgu ve toksik yanıtların değerlendirilmesi doğrultusunda domine edilmiştir. Toksisite durumunda, doz eşikinin ötesine geçildiğinde artmış bir hasar potansiyeli söz konusudur. Bu da karaciğer hasarı biyomarkerleri ya da kanser biyodeneylelerinde hayvanlardaki tümör sayısı durumlarında olduğu üzere doku enzimlerinin seruma salgılanmasında görülebilmektedir. Sistemin biyolojik performansını hormetik doz yanıtında olduğu şekilde gösterebilme potansiyeli genellikle es geçilmiştir, çünkü eşik altı yanıtlar sistematik olarak incelenmemiştir. Hormetik uyarıcı yanıtının biyolojik performansın bir manifestasyonu olduğunun ortaya konması önemli bir kavramsal yorumlamadır. Biyolojik performans yanıtlar biyolojik organizasyonun her düzeyinde gerçekleşmekte olup biyolojik plastisitenin sınırlarına uyar ve sistem işlevini optimize eder. Biyolojik performansı eksprese eden hücre proliferasyonu, büyüme, yaşam süresi uzunluğu, güç, hastalık direnci, kavrama artışı ve diğerleri gibi pek çok uç nokta bulunmaktadır. Bu nedenle de hormetik doz yanıtı hem eşik üstü toksisite özelliği hem de biyolojik performansı niteleyen toksisite altı, uyarıcı bileşenin mevcut olması beklentisiyle doz-yanıt kavramını genişletir.

Düşük doz performans uyarımının birey için yararlı olmadığı durumlar da mevcuttur. Bu durumlara örnek olarak prostat gibi organ genişlemesi nedeniyle hücresel proliferasyon artışı (Chueh ve ark., 2001), retinal epiteliyel hücre proliferasyonu aracılığı ile retina ayrılma riski artışı (Wu ve ark., 2002) ya da zararlı mikroorganizmaların proliferasyonu (Randall ve ark., 1947; Garrod, 1951) verilebilir. Diğer yandan, infektivite koşullarında gerçekleşse ya da doku organizmaya zararlı olacak bir yanıtı vermek için biyolojik olarak “kandırılabilir” bile bu örneklerde biyolojik performansın bir dışavurumu olarak hormesis kavramı geçerlidir. Performans yanıtı sınırlı büyüklüğe sahiptir, plastisite ile sınırlıdır ve yanıt işlevini optimize etmektedir.

Hormesis Biyolojik Plastisitenin Sayısal Olarak Tahminlenmesini Sağlar

Performans işlevi yüksek düzeyde genellenebilir olduğu ve sayısal özellikleri olduğu için hormetik doz yanıtı biyolojik sistemlerde biyolojik plastisitenin büyüklüğünün genel bir tahminini temsil etmektedir ve muhtemelen de hormetik uyarıcı etkilerin büyüklüğündeki dikkat çekici sınırlılıklardan sorumludur. Bu durumda

anamlı bir birleştirici biyolojik kavramı temsil etmektedir. Hormetik uyarıcı yanıtı olan düşük doz uyarımının temel bir biyolojik plastisite türünün sayışallaştırılması- nı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Adaptif Yanıt/Ön Koşullandırma: Hormesis Manifestasyonları

Son birkaç on yıl boyunca radyasyon ve kimyasal toksikolojide adaptif yanıt üzerine ciddi araştırmalar yapılmıştır. Adaptif yanıt, etkilenen hücre, organ ya da organiz- manın daha önce toksik ajan ya da stres durumunun düşük dozuna maruz kalması sonrasında aynı ajana ya da strese daha yüksek düzeydeki maruziyetinden kaynaklı toksisiteye direnebilme kapasitesi arttığında gerçekleşir (Calabrese, 2008i). Benzer bir adaptif yanıt türü ön koşullandırma olup araştırmacılar köpeklerde masif mi- yokardiyal enfarktüstten 24 saat önce uygulanan hipoksik stresin kardiyak hasarı yaklaşık %80 azalttığını gözlemişlerdir (Murry ve ark., 1986). Hem adaptif yanıt hem de ön koşullandırma kavramları stresin düşük ön dozunun daha sonra ortaya çıkacak ciddi bir tehdi- de karşı kalıcı bir koruma ile sonuçlanan moleküler olaylar dizisini ortaya çıkardığı benzer bir temporal süreci ifade etmektedir. Adaptif/ön koşullandırma yanıtının hormesis ile kilit bağlantısı adaptasyon ve ön koşullandırma dozlarının detaylı şekilde değerlendirilmesi ile elde edilmektedir. Diğer bir deyişle, ön doz daha sonraki koruma etkisini maksimize eden bir doz-yanıt optimumu orta- ya çıkarmaktadır. Yüksek dozların düşürölmesi ve giderek daha düşük olan dozlar koruyucu yanıtları oluşturur. Daha yüksek adaptasyon ya da ön koşullandırma doz- ları ise daha sonra gerçekleşecek daha yüksek dozlardaki maruziyetin toksisitesini daha da arttırabilir. Bu ilişkinin grafiği hazırlanırsa hormetik doz yanıtı ile adaptif şekilde bifazik doz yanıtının sayışal özellikleri de ortaya konabilir.

Hormesisin adaptif yanıt ile ilişkisi maya modeli *Saccharomyces cerevisiae* için geçi- ci hidrojen peroksit adaptasyonunun optimal koşullarını tanımlayan Davies ve ark. (Davies ve ark., 1995) tarafından keşfedilmiştir. Kritik ilk adımda yazarlar hidrojen peroksitin hücre proliferasyonu üzerindeki etkilerini dokuz konsantrasyon kullanarak belirlemişlerdir. Düşük hidrojen peroksit konsantrasyonlarının (0.4mM ya da daha düşük) hücre koloni büyümesini yaklaşık %20 arttırdığı bir hormetik benzeri bifazik doz yanıt ilişkisi raporlanmıştır. Hidrojen peroksit kullanılarak en- düklenen toksisite 0.5 ila 0.8mM arasında başlamıştır. Bu bilgiler ışığında adap- tasyon ya da ön koşullandırma dozu düşük doz uyarı/hormetik alandan sečilmiřtir. Hormetik alandan adaptif doz uygulanan ve sonrasında bir zorlayıcı (örneğin hücre ölümü) doz verilen maya hücresi uygulamaları sadece adaptif yanıt sergilememiş, aynı zamanda yaşayabilirlik değerleri de kontrol değerlerinin ortalama %20 ila %50 üzerine çıkmıştır.

Alometrinin Bir Ekspresyonu Olarak Hormesis

Biyoloji biliminde önemli bir kavram da alometridir ki bu kavram beden ağırlığı ve/ veya yüzey alanının bir fonksiyonu olarak pek çok biyolojik parametrenin sayışal

olarak entegrasyonunu sağlar (Calder, 1996). Alometrik ilişkiler özellikle toksikoloji ve farmakoloji bilimleri için çok önemlidir, çünkü ilaç tedavilerinin hem bireysel bazda hem de tür bazında toplu olarak tahminlenebilmesi için biyomatematiksel bir çerçeve sunarlar. Hormetik doz-yanıt ilişkisinin alometrik olarak modellenilebilir ve bu ilişkiler türler içi ve arasında tutarlıdır. Hormetik yanıt türden bağımsız olarak normalize kontrol grubuna kıyasla benzer orantısal bir artış gösterecek, bu nedenle de alometrik ilişki için bir temel oluşturacaktır. Bu gözlem de hormetik doz yanıtının insan uç noktaları için türler arasında genellenebileceği fikrini desteklemekte ve bu kavramı evrimsel çerçeve ile birleştirmektedir.

Toksikolojik/Farmakolojik Sonuçlar

Hormetik Doz-Yanıt İlişkisinin Algılanmasını Etkileyen Faktörler

Birden Fazla Terim Kullanımı

Hormetik doz-yanıt ilişkisi için pek çok terim kullanılmıştır (Tablo 1). Doz-yanıt ilişkisinin aynı kantitatif özellikleri için bu kadar çok terim kullanımı (pek çoğu alt disiplinlere has) düşük doz alanında ilişkinin doğasına dair kavram karmaşası yaratmıştır. Aynı doz-yanıt kavramı için bu kadar çok terim kullanımında payı olan önemli bir faktör de bilim dalları arasında iletişimin azalmasına neden olan ve giderek artan uzmanlaşmadır.

Makul Uyarım ve Tarihsel Olarak Zayıf Çalışma Tasarımları

Hormetik benzeri bifazik doz-yanıt ilişkisinin ortaya çıkışı, genellenebilirliği ve yinelenilebilirliğinin anlaşılmasının zorluğuna katkı sağlayan bir diğer faktör de pek çok hormetik doz-yanıt ilişkisinin makul uyarım (%30 ila 60) ile eşik altı bölgede karakterize edilmesidir -ki bu durum en ayırt edici karakteristiktir (Calabrese ve Blain, 2005). Hormetik uyarıcı yanıtının makul büyüklüğü dikkate alındığında toksisiteyi belgelendirmek ve toksik eşiği tahmin etmek için çalışmalarda sadece birkaç doz düzeyi bulunduğunda teyit gerçekleştirmek zor olabilmektedir.

Kontrol Grubu: Yüksek Varyasyon

Hızlı/dinamik arka plan değişkenliği olan biyolojik modellerin kullanımı hormetik hipotezlerin değerlendirilmesinde sorun olmaktadır. Bu tür bir değişkenliğin varlığı tedavinin olası etkilerini değerlendirme noktasında istatistiksel gücü arttırmak için örneklemin boyutunun artırılmasını gerektirmektedir.

Düşük Arka Plan Hastalık İnsidansı

Toksikoloji alanında deneylerin gerçekleştirilmesi için finansal maliyetleri düşürmek adına olabildiğince az denek kullanırken istatistiksel gücü arttırmak adına düşük hastalık insidanslı biyolojik modellerin kullanımı benimsenmiştir. Bu tür çalışma dizaynında da zorluklar mevcuttur, nitekim pek çok kamu düzenleyici otoritesi standart test protokollerinde bunu zorunlu tutmaktadır. Kontrol grubunda düşük arka plan hastalık insidansı gözlemlendiğinde (en azından pratik anlamda) hormetik doz yanıt hipotezlerini değerlendirmek neredeyse imkânsızdır. Tarihsel olarak hasar değerlendirmesinde kullanılan bu test stratejisi hasar değerlendirme hedefleri ve uygulamalarının hormetik benzeri bifazik doz-yanıt ilişkisinin varlığı ya da yokluğunu değerlendirme noktasında eksik kaldığını göstermektedir. Bu kadar ihmal edilebilir hastalık insidansına sahip kontrol gruplarının kullanılması, eşikli dozesponse modelinin, düşük doz bölgesinde, itibarsızlaştırılmış bir varsayım için geçerli ve uygun olduğu inancını güçlendirir (Calabrese ve Baldwin, 2003a; Calabrese ve Baldwin, 2001; Calabrese ve arkadaşları, 2006).

Geçici Bileşen Eksikliği

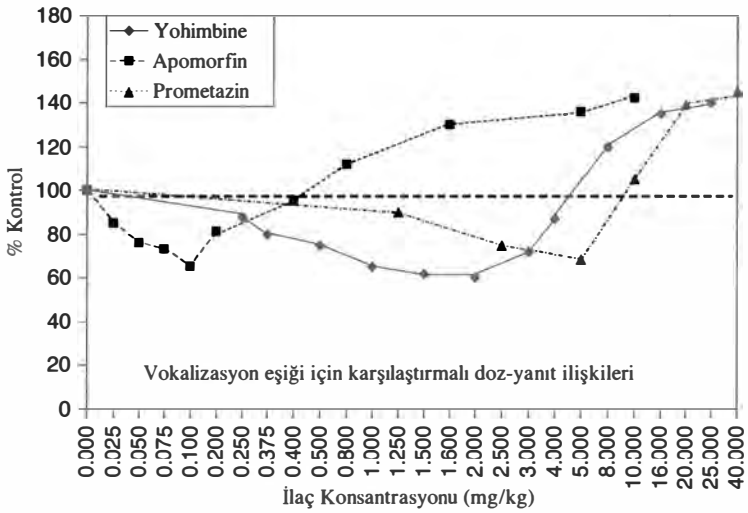
Hormetik doz tepkilerini ayırt etmek zor olabilir, çünkü genellikle standart tehlike değerlendirmelerinde bulunmayan bir zaman bileşeni gerektirir. Hormetik doz tepkileri, homeostazdaki bir bozulmanın (yani toksisitenin) ardından mütevazı bir aşırı kompanzasyon stimülasyonunu temsil ettiğinden, kimyasal veya fiziksel stresin etkilerini değerlendirmek için zaman içinde biyolojik duyarlılığı belgelemek gerekir. Dolayısıyla, biyolojik model uygun doz aralığında ve uygun geçici çerçeve içinde test edilmezse, hormetik doz tepkisi kolayca gözden kaçırılabilir.

Özet

Düzenleyici kurumların zorunlu kıldığı kronik biyodeneylerde hormetik etkilerin değerlendirilme şansı ya çok düşüktür ya da yoktur, çünkü düşük arka plan hastalık insidansı olan hayvan modeller ile birlikte çok az sayıda ve çok yüksek dozlar kullanılmaktadır. Hormetik doz-yanıt ilişkisinin dikkate alınmamasının önemli sonuçları olabilmekte, eşik altı alanda zararlı veya yararlı etkilerin belirlenmesini engelleyebilmektedir.

Kimyasal Potens ve Hormesis

Aynı uç noktayı etkileyen farmasötik ajanlar genellikle çok farklı potansiyeller gösterebilir. Bununla birlikte, bir ajanın aynı nokta için başka bir ajandan çok daha güçlü olmasına rağmen, hormetik yanıtın özellikleri oldukça benzerdir (Calabrese, 2008d) (Şekil 3). Daha önce de belirtildiği gibi, uyarıcı yanıtlar benzer şekilde



Şekil 3 Yohimbine, apomorphin ve prometazinin ağrı açısından J şekilli doz yanıt ilişkisi. Sırasıyla Paalzow ve Paalzow (1983a), Paalzow ve Paalzow (1983b), ve Paalzow ve Paalzow'a (1985) ait Şekil 1, 2 ve 4'ün karşılaştırması

biyolojik sistemlere ait endojen plastisitelerinin getirdiği kısıtlamalara tabidir. Bu nedenle potens, hormetik doz tepkisinin kantitatif özelliklerini etkilemez.

Hormesis: Yeni Bir Sinerji Kavramı/Potansiyasyon

Toksositeye ilişkin olarak, diğer bir deyişle doz yanıt ilişkisinin eşik üst, kısmı için kimyasal etkileşimler üzerine ciddi araştırmalar yapılmıştır (Calabrese, 1991). Düzenleyici kurumlar, katkı ya da sinerjistik etkileşimlerin nasıl değerlendirileceğine ilişkin politika beyanları yazmışlardır (ABD EPA, 1986). Bununla birlikte, doz yanıt ilişkisinin performans kısmındaki kimyasal etkileşim konusunu dikkate almamışlardır (örneğin eşik düzeyinin altı) (Calabrese, 2008j). Doz-yanıt ilişkisinin toksisite ve performans kısımları arasında kimyasal etkileşimlere dair ayrım insan sağlığı noktasında farmakotiklerin değerlendirilmesinde dikkate alınmamıştır. Kimyasal etkileşimler ve hormesis / performans durumunda, düşük doz uyarıcı bölgedeki doz yanıtı, biyolojik plastisite tarafından uygulanan sınırlamalara tabidir. Yantıdaki artışların doz-yanıt ilişkisinin toksisite kısmında görüldüğü üzere birden çok kat değil, makul uyarımı sadece %30 ila 60 arasında geçmesi beklenecaktır. Pratik açıdan bakıldığında hormesisle ilişkili sinerji plastisite ile sınırlı maksimum yanıtı yakın bir yanıtın elde edilmesi için gereken dozun düşmesi şeklinde gözlenir. Bu durum ise ilaçların kemirgen modellerin algıları üzerindeki etkilerini değerlendiren

Flood ve ark. (Flood ve ark., 1983, 1985) tarafından raporlanmıştır. İlgili yazarlar tekil olarak algıyı yaklaşık %50 düzeyinde iyileştiren ajanları kombine etmişlerdir. Bu ilaçlar farklı şekillerde kombine edildiğinde maksimum yanıt değilmiş ancak (her ne kadar makul düzeyde olsa da) maksimum yanıtı elde etmek için her bir ajandan kullanılması gereken doz miktarı ilaç kombinasyon deneylerinde düşmüştür. Bu nedenle de bu performans odaklı deneylerdeki sinerji açık bir şekilde doz düzeyinde gözlenebilmektedir. Bu bulguların pratik bir ifadesi, tek bir etkili ajan ile elde edilenin ötesinde ilaç kombinasyon çalışmalarında mutlak algı derecesinin artmamasına rağmen, mütevazı maksimum yanıtın çok daha düşük dozlar kullanılarak elde edilebileceğidir. Birkaç kombine ilacın miktarları, bu sayede istenmeyen ilaç yan etkileri olasılığını belirgin şekilde azaltmaktadır.

Her ne kadar kimyasal etkileşim kavramı en iyi şekilde hormesis/performansın doz kısmında gözlenmiş olsa da yanıt büyüklüğü kısmında da gözlenebilmiştir. Ancak, herhangi bir yanıt sinerjisinin izlenmesi zordur, nitekim maksimum yanıt aralığının %30 ila %60'ı aralığında gerçekleşmesi gerekmektedir. Bu da bize hormetik ortamda sinerjinin yanıt tarafındaki örneklerin sadece çok düşük arka plan değişkenliği olan kontrol gruplarının kullanılması durumunda ele alınabileceğini göstermektedir.

Biyolojik plastisitenin sınırlılıklarının kimyasal etkileşimler üzerindeki etkileri farmakoloji endüstrisi için önemlidir. İlaç tedavileri (tek bir ya da kombinasyon olarak uygulanmasına bakılmaksızın) hormetik maksimumdan daha yüksek bir yanıt yaratamazlar. Bu nedenle de, eğer bir ilaç Alzheimer hastasının hafızasını %30 ila %60 arasında iyileştiriyorsa ilaç kombinasyonunun bu değeri aşmaması beklenecektir.

Bireyler Arası Farklılık ve Hormesis

Hormetik/performans uyarım yanıtı toksik eşiğin hemen altından itibaren başlar. Optimal performans dozu ile toksisitenin başlaması ve gerçekleşmesi arasında genellikle 5 ila 10 faktör vardır. İnsanlarda bireyler arası farklılık genellikle 10 ila 20 kat arasında ve bazen daha fazla olduğu için (Calabrese, 1985) ortalama adı verilen birey için tahmin edilen optimal ilaç dozları muhtemelen heterojen bir popülasyonda bir dizi olası yanıtlar yaratacaktır ki bunlara son derece etkili olması ve optimal bölgede elde edilmiş yanıt da, eşiğin altında ya da üstünde kalarak tedavi etkisinin düşük düzeyde olması ya da hiç olmaması ve toksisitenin başlaması da dâhildir. Optimal performans ve toksisite alanlarının bireyler arasında yanıt farklılıkları nedeniyle örtüşmesi klinik uygulamada sıklıkla görülmektedir. Bu nedenle hasta tedavi dozlarının her zaman hassas şekilde ayarlanması gerekmektedir. Mikropların ya da tümör hücrelerinin öldürülmesinin hedeflenmesi hekim açısından çok daha az zorlayıcı olacaktır. Bu durumda hekim eşik yanıtın toksisite kısmına odaklanacaktır. Bu olgu aynı zamanda daha sonra ele alınacağı üzere epidemiyolojik çalışmaların yorumlanması açısından da önemlidir.

Epidemiyoloji ve Hormesis

Doz-yanıt ilişkileri popülasyondaki heterojenlikten ciddi şekilde etkilenmektedir. Ciddi etnik, yaş ve sağlık değişkenliğinin olduğu epidemiyolojik araştırmalarda bu özellikle önemlidir. Heterojenitenin genel entegre popülasyon temelli doz-yanıt ilişkisi üzerindeki etkisini değerlendirmek için bir dizi alt grubun belirlendiği ve hormetik, eşik veya lineer olabilecek spesifik doz-yanıt ilişkisi özelliklerinin verildiği bir simülasyonlar serisi gerçekleştirdik ve toplam popülasyondan farklı oranlar aldık. Bu uygulama bize yukarıdaki parametrelerden herhangi birisini değiştirerek popülasyon temelli doz-yanıt ilişkisinin tamamının şeklinin değiştirilebileceğini göstermiştir. Doz-yanıt ilişkisinin nihai entegre popülasyon temelli şekli lineer, eşik, bifazik ya da multifazik olabilir.

Bu uygulama epidemiyolojin değerlendirmelerin hormetik ya da diğer bir tür doz-yanıt ilişkisi incelemesinde sorun olabileceğini göstermektedir. Gruplar arası doz-yanıt farklılığının gerçekleşmesi ve toplum içindeki diferansiyel oranı her bir alt grup düzeyinde gerçekleşen doz-yanıt dinamiklerini maskeleyen bir karma doz-yanıt ilişkisi yaratabilir. Doz yanıtının doğasını değerlendirmenin bu olası karmaşıklığını akılda tutmak, özellikle de düşük doz alanında iken, veri yorumlaması noktasında çok önemlidir.

Hormesis ve Tıp

Hormesisin tıp açısından ciddi sonuçları bulunmaktadır, nitekim doz yanıtının kalitatif ve kantitatif özelliklerini tanımlamaktadır. Burada kısaca tıbbi uygulamaların geniş spektrumunu betimleyeceğiz.

Tümör Hücrelerinin Düşük Doz Uyarımı

Hormetik doz-yanıt ilişkisi antitümör ajanların düşük doz alanında tümör hücrelerinin proliferasyonunu arttırabileceği ihtimalini akla getirmektedir. Bu öngörü ise insan tümör hücre serilerinin proliferasyonu üzerinde antitümör ajanların etkilerine ilişkin kapsamlı bir inceleme ile teyit edilmiştir (Calabrese, 2005c). 120'den fazla ajan için 30'dan fazla doku içeren 136 insan tümör hücresinde hormetik benzeri bifazik doz yanıtları bildirilmiştir. Her ne kadar mekanizmalar sıklıkla farklı ve her bir tümör türüne has olsa da doz-yanıt ilişkilerinin şekli hormetik bifazik model ile uyumludur. Her ne kadar yanıt için uç nokta ölçümleri 1 saat ile 21 gün arasında değişkenlik gösterse bile, ajan ve tümör hücre dizisine bağlı olarak hormetik bifazik doz-yanıt ilişkisinin tutarlı olduğu raporlanmıştır.

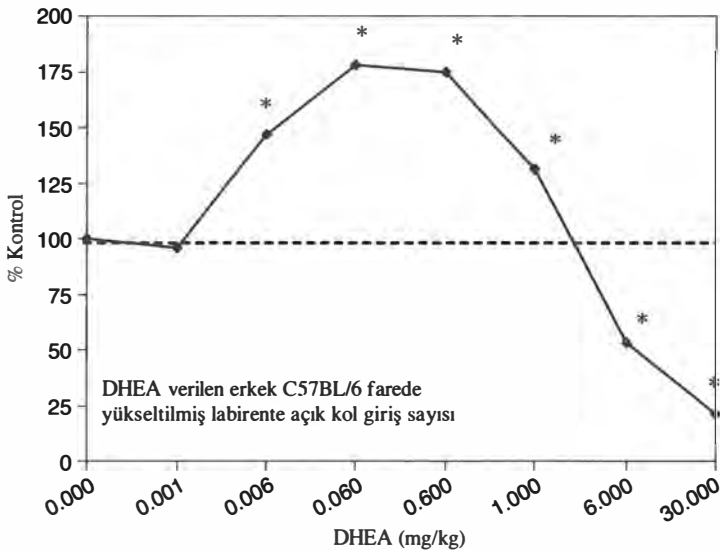
Bu bulgular bize pek çok antitümör ajanının hastalarda tümör hücre proliferasyonunu artırma potansiyeli olduğunu göstermiştir. Bu durum özellikle uzun biyolojik yarılanma ömrü olan ajanlar için önemlidir. Örneğin, kemoterapötik antitümör ajanı suraminin insanda yarılanma ömrü 30 ila 40 gün olup tümör hücre proliferasyonunu bifazik doz-yanıt şeklinde endükleme kapasitesi bulunmaktadır (Foekens ve ark., 1992).

Antibiyotikler Tarafından Mikroplarda Düşük Doz Uyarımı

Benzer hormetik benzeri bifazik doz yanıtları bakteriler, mantarlar, mayalar ve alglerin koloni büyümelerinde geniş bir kimyasal gamı için bildirilmiştir (Calabrese ve Baldwin, 2000a). Benzer bulgular *in vitro* (Garrod 1951; Miller ve ark., 1945; Ungar ve Muggleton, 1946) ve *in vivo* (Randall ve ark., 1947; Welch ve ark., 1946) çalışmalar gerçekleştirilerek sentetik antibiyotikler için de bu antibiyotiklerin 1940'ların ortalarında keşfinden hemen sonra bildirilmiştir (Şekil 2m). Ayrıca, Foley ve Winter (Foley ve Winter, 1949) penisilinin *Candida albicans* inoküle edilmiş tavuk embriyolarında mortaliteyi artırdığını bildirmiştir. Antibiyotiklerin düşük konsantrasyonlarının iyileşen hasta morbiditesi ve mortalitesi raporlarına katkı sağladığı düşüncesi pek çok bildiride ortaya konmuştur (Garrod, 1951). Farklı antiviral ilaçların pek çok virüsün proliferasyonunu kolaylaştırabildiği bilinmektedir (Lee ve ark., 1999; Nyberg ve ark., 2004). Ancak, bu bulguların klinik sonuçlarının incelenmesi gerekmektedir.

Anksiyolitik İlaçlar

Hormetik doz yanıtı hangi reseptör yolunun yanıtı aracılık ettiğine bakılmaksızın anksiyolitik ajanı doz-yanıt özelliklerini ortaya koyar. Vakaların büyük çoğunluğunda düşük dozlar hayvan modellerde anksiyeteyi düşürmüştür, yüksek dozlar ise anksiyeteyi artırmıştır (Calabrese, 2008f; Melchior ve Ritzmann, 1994) (Şekil 4).

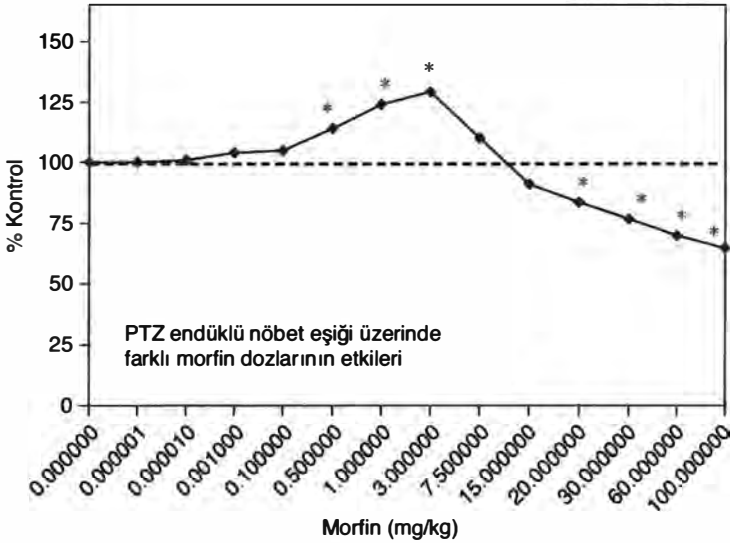


Şekil 4 Dehidroepiandrosteron (DHEA) verilen erkek C57BL/6 farede yükseltilmiş labirente açık kol giriş sayısı. *P < 0.05 düzeyinde kontrolden anlamlı farklılık (Melchior ve Ritzmann, 1994)

Bu tür bulgular anksiyolitik ilaçları değerlendirmek için rutin olarak kullanılan pek çok deneysel davranış protokolü ile de tutarlıdır (örneğin yükseltilmiş labirent, açık saha testi, karanlık/aydınlık testi, delikli kart testi ve sosyal etkileşim testi gibi).

Konvülziyon/Nöbet İlaçları

Nöbet ilaçlarının düşük dozları genellikle nöbet yanıtının başlama eşik düzeyini yükseltirken yüksek dozlarda ise yanıt eşiği düştüğü için nöbet başlangıcını kolaylaştırmaktadır. Olası nöbet ilaçlarına yönelik izleme çalışmalarında hayvan modellere spesifik dozlarda nöbete neden olan pentilenetetrazol (PTZ) gibi standart nöbet indükleyici ajanlar rutin şekilde hayvan modeline bağlı olarak uygulanmıştır. Olası nöbet ilaçları PTZ gibi ajanlar tarafından nöbetin başlangıç eşiğini artırma kapasitesi sergileyen, yani nöbetin gerçekleşmesini zorlaştıran ilaçlardır. Bu hormetik olaya ilişkin bir örnek morfin için bildirilmiştir (Honar ve ark., 2004) (Şekil 5).



Şekil 5 Pentilentetrazol (PTZ) ile endüklenen nöbet üzerinde morfinin farklı dozlarının etkileri. *S $P < 0.05$ düzeyinde kontrole göre anlamlı farklılık (Honar ve ark., 2004)

Hafıza Geliştirici İlaçlar

Pek çok ilacın öğrenme ve hafızayı geliştirme kapasitesi olduğu hayvan modellerde gösterilmiştir ki bu çalışmalar McGaugh ve Petrinovich (McGaugh ve Petrinovich, 1965) tarafından antikolinesteraz ajan fizostigmin ile gerçekleştirilen seminal çalışma ile başlamıştır. Genel olarak bu tür hafıza geliştirici ilaçlar modelden ve dikkate

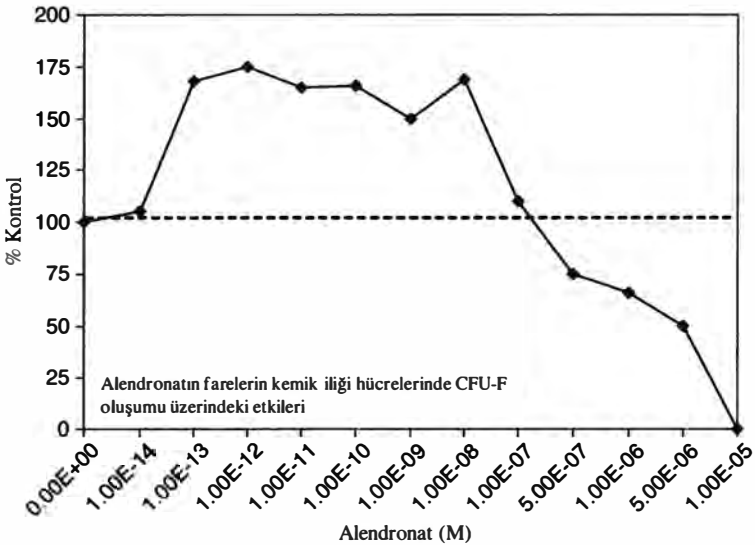
alınan spesifik öğrenme ya da hafıza uç noktasından ya da bu ilaçların kombinasyon içinde verilip verilmemesinden bağımsız olarak U şekilli bir doz-yanıt ilişkisi sergilemişlerdir (Flood ve ark., 1983, 1985). Hormetik benzeri bifazik yanıtların bu genellenmiş paterni ABD Gıda ve İlaç Dairesi FDA tarafından onaylanan tüm Alzheimer ilaçlarında görülmektedir (Calabrese, 2008c; Wise ve Lichtman, 2007).

İnme İlaçları

Neredeyse üç düzine olası inme ve akut beyin hasarı ilacı standart bifazik doz-yanıt ilişkisi sergileyen hormetik mekanizmalar üzerinden hasarı azaltmıştır (Calabrese, 2008h). Bu tür hormetik benzeri bifazik ilişkilerde bir dizi inme ve hasar modeli ve aynı zamanda doku iyileşme süreci ya da hasar önlemenin farklı evreleri ya da mekanizmaları üzerinden hareket eden ajanlar kullanmıştır.

Osteoporoz

Osteoporozun tedavisinde yaygın olarak kullanılan bifosfonatlar hormetik doz-yanıt ilişkisini takip etmektedir. Detaylı in vitro hayvan modeli ve insan araştırmaları osteoporozlu insanlarda genellikle kullanılına (Liberman ve ark., 1995; Rossini ve ark., 1994) eşdeğer dozlarda kullanıldığında osteoblast oluşumu için bu tür doz yanıtlarının sergilendiğini ortaya koymuştur (Giuliani ve ark., 1998) (Şekil 6).



Şekil 6 Alendronatın farelerin kemik iliği hücrelerinde koloni oluşturan birim oluşumu (CFU-F) oluşumu üzerindeki etkileri (Giuliani ve ark., 1998)

Saç Uzaması

Minoxidil gibi saç uzamasını arttıran ilaçlar bunu hormetik doz-yanıt ilişkisi ile adaptif bir şekilde gerçekleştirirler (Boyera ve ark., 1997).

Pulmoner Hipertansiyon

Epidemiyolojik araştırmalar Prozac'ın uzun süreli kullanımını yetişkinlerde düşen pulmoner hipertansiyon riski ile ilişkilendirirken fetüsler için ise bu risk artmıştır. Sprague-Dawley fareleri ile gerçekleştirilen takip çalışmaları bu ilacın yetişkin dişi farelerde doza bağlı bir şekilde pulmoner arteriyel düz kas hücresi proliferasyonunu azalttığını ortaya çıkarmıştır (Fornaro ve ark., 2007). Ancak, Prozac ise fetal farede aynı uç nokta için hormetik benzeri düşük doz uyarım ve yüksek doz inhibisyon yaratmıştır. Bu bulgular yetişkin insanlarda görülen koruyucu etkiler ve fetüste artan pulmoner hipertansiyon riski ile de uyumludur. Bu bulgular özellikle de düşük dozun yarattığı zararlı etki ve yüksek maruziyetin pulmoner hipertansiyon riskin azaltması nedeniyle ilgi çekicidir.

Fibrotik Hastalıklar (örn., Dupuytren Kontraktürü)

Yüksek hücre yoğunluğunda fibroblastların varlığı ile patolojik fibrotik koşullar arasında ilişki bulunmaktadır. Fibrozun biyokimyasal ve ultrayapısal özelliklerinden pek çoğunun fibroblast yoğunluğundaki artışa ikincil olduğu düşünülmektedir. Murrell ve ark.'na (Murrell ve ark., 1990) göre, elde mikrovasküler iskemi ile ilişkili fibrotik bir durum olan Dupuytren kontraktürünün ilerlemesi kültive insan fibroblastlarının hormetik benzeri bifazik şekilde proliferasyonunu uyarabilen ve engelleyebilen serbest oksijen radikallerine maruziyet sonucu gerçekleşmektedir (Şekil 2N). Düşük doz bölgesinde uzun süreli uyarım bu nedenle Dupuytren kontraktürünün ortaya çıkışına katkı sağlarken serbest radikal salımını engelleyen ajanlar ise bunu engeller.

İstenmeyen Yan Etkilerden Kaçınma

1990'ların başında bildirilerde ilaçlar tamamen agonist yerine kısmen agonist ve kısmen antagonist karakter sergilemeye başladığında insanlarda daha az yan etkinin gözlemlendiği ortaya konmaya başlamıştır (Im ve ark., 1995; Jacobsen ve ark., 1996a, Jacobsen ve ark., 1996b; Jacobsen ve ark., 1999). Kısmi agonistler/antagonistler sıklıkla ters U şekilli doz-yanıt ilişkisi sergilerler. Kısmi agonistler/antagonistler nedeniyle istenmeyen yan etkilerin gerçekleşme riskinin düşmesi hedeflenmeyen dokularda yanıt tetikleyebilme kapasiteki düşüş temelinde varsayılmıştır. Kısmi agonist/antagonistin ters U şekilli doz-yanıt ilişkisi aynı zamanda ilaç optimizasyonu için daha geniş bir terapötik aralık potansiyeli sunmaktadır. Bu teorik çerçeve hormetik benzeri ters U şekilli doz-yanıt ilişkileri sergileyen kısmi agonist/anta-

gonist özellikli sentetik ajanlar araştırılırken farmakolojik firmalar tarafından da kullanılmıştır.

Farmakoloji firmalarının ilaçların istenmeyen yan etkilerini minimize etmek için hormetik benzeri ters U şekilli doz-yanıt ilişkileri arayışında oluşu bu çözümün doğal seçim sürecinde halihazırda çözülmüş olabileceğini düşündürmüştür. Aslında pek çok endojen agonist ters U şekilli doz-yanıt özellikleri olan kısmi agonist/antagonistlerdirler. Bu da hormetik doz-yanıt ilişkisinin seçilmesinin ve yaygın şekilde genellenmesinin endojen agonistlerden kaynaklı istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkışını minimize etmek olduğunu göstermektedir.

Çevresel Risk Değerlendirmesi

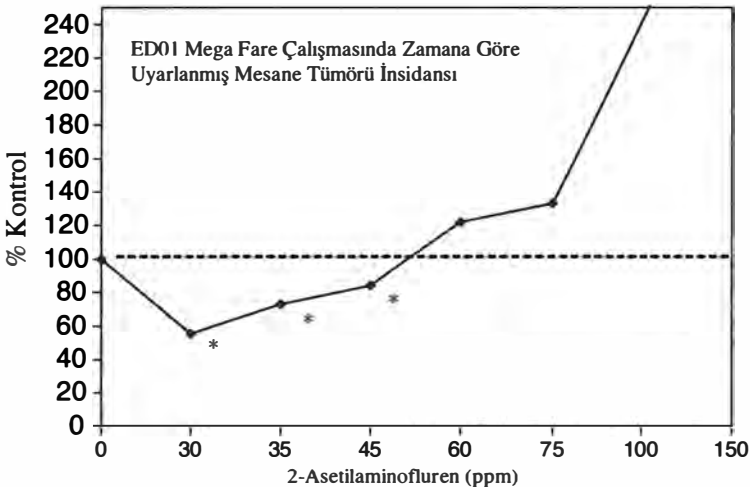
Risk değerlendirme alanında 1920lerde eşik doz-yanıt modeli çerçevesinde güvenlik faktörleri geliştirilmiştir. Örneğin, 1925 yılında eşik doz-yanıt modeli ilk olarak işçileri radyasyondan korumak için kullanılmıştır (Mutscheller, 1925). Radyasyon nedeniyle kanser korkusu 1950lerin ortalarında eşik doz-yanıt modelinin düşük dozlarda lineer olan bir modele yerini bırakmasına neden olmuştur (NCRPM, 1954). FDA 1950lerin ortalarında güvenlik faktörlerinin (günümüzde belirsizlik faktörleri adı verilmektedir) yanı sıra eşik doz-yanıt modelinin kullanımını benimsemiştir (Lehman, 1954). ABD Ulusal Bilimler Akademisi Güvenli İçme Suyu Komitesi 1977 yılında ABD Çevre Koruma Ajansının karsinojen olmayanlar için eşik doz-yanıt modelini kullanmaya devam ederken karsinojenlerden kaynaklanan risklerin tahmin edilmesinde doğrusal düşük doz modelleme yaklaşımını kullanmayı kabul etmesini ve radyasyon topluluğu önderliğini takip etmesini önerene kadar eşik doz-yanıt modeli tüm toksik uç noktalar için kimyasal toksikoloji ve risk değerlendirme alanını domine etmeye devam etmiştir (NAS, 1977).

Düşük dozlarda lineer modellemenin karsinojen risk değerlendirme için kullanımı prensip olarak tartışmalı olagelmıştır, çünkü kanser risklerini tahmin etmede oldukça tutucu olabilmektedir. Bu yaklaşımın bir sonucu olarak çalışanlar ve toplum sağlığı için gerçekleştirilen sağlık düzenlemeleri son derece yüksek bir maliyetle sonuçlanmıştır ve ABD'deki hükümet birimleri her 70 yıllık ömür için 1 milyon insanda 1 ilave kanserden fazlasının olmaması şeklinde minimum risk hedeflerini yakalamaya çalışmıştır. Bu yaklaşımdaki temel problem bu tür model temelli risk öngörülerinin pratikte deneysel olarak ya da epidemiyolojik olarak teyit edilemeyecek olmasıdır. Bir genotoksik karsinojenin (2-asetilaminoflora [2-AAF]) doz-yanıt ilişkisinin düşük doz alanındaki şeklini belirlemek için FDA günümüzde mega fare çalışması adı verilen ve 24000 hayvanın kullanıldığı bir çalışma yürütmüştür. Sonuçta ise riskin tespit edilebilirlik düzeyinin oldukça düşük hassasiyette olduğu belirlenmiştir (100 bireyde 1 kanser). Deneysel sistemlerin modelin kanser riskini 1000'de 1 düzeyi ve altında kanser riskini tahmin edebildiğini teyit edememesi düzenleyici birimler için ciddi bite kredibilite sorunu ortaya çıkmıştır. Halka kabul edilebilir riskleri anlatırken ajansların sıklıkla kullandığı milyonda birlik ris-

kin pratikte test edilemeyecek, onaylanamayacak ya da reddedilemeyecek teorik matematiksel bir yapı olduğu ortaya konmuştur. Bu tür tahminler teyit edilemeyen bir “inanç sistemine” dayanırlar ki burada biyoistatistiksel modelin mevcut biyolojik inandırıcılığa ilişkin bilgi düzeyimiz temelinde doğru olması daha muhtemeldir.

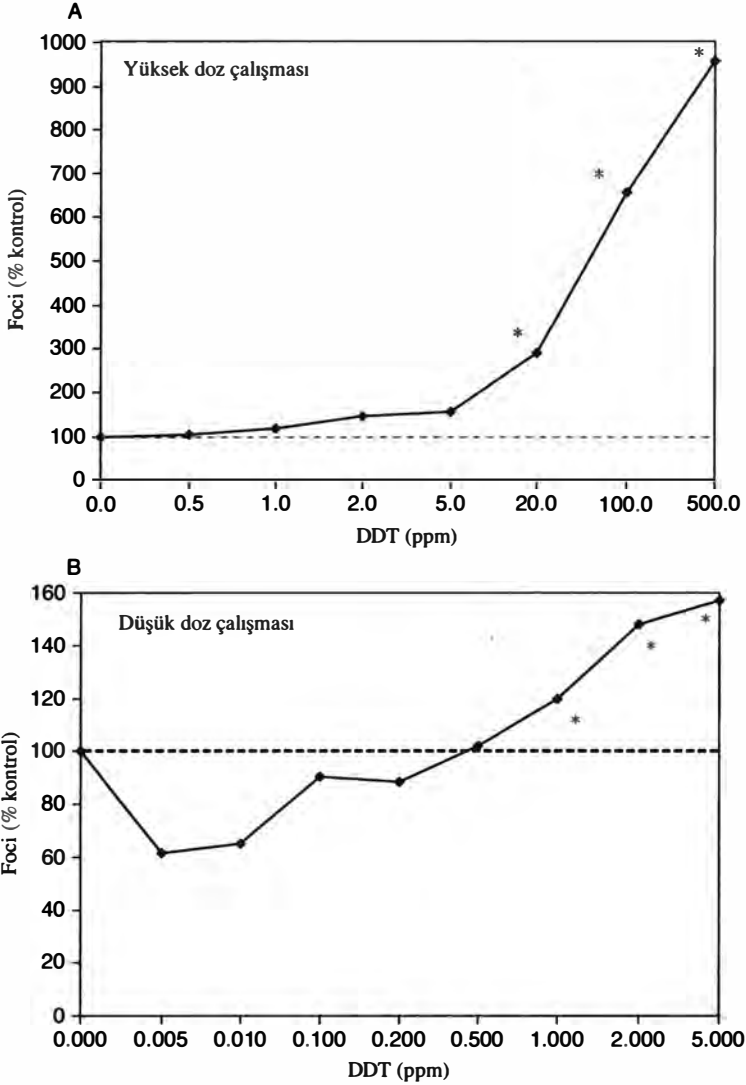
Mega Fare çalışmasının anlamlılığından ve ABD ve diğer ülkelerdeki risk değerlendirme uygulamaları üzerindeki olası etkilerinden ötürü ABD Toksikoloji Derneği (SOT) 14 üyeli bir uzman paneli oluşturarak çalışmanın metodlarını ve verilerini değerlendirmiş ve derginin (Fundamental ve Applied Toxicology) neredeyse tüm sayısını bu analizlere ayırmıştır (Bruce ve ark., 1981). SOT uzman panelinin bu karsinojenin mesane kanseri için hormetik doz-yanıt ilişkisine dair kuşku içermeyen kanıtlar ortaya koyması özellikle çok önemlidir (Şekil 7). Bu uzman ekibi açık bir şekilde sadece kanser etkisi için bir eşik olmadığını, aynı zamanda hormetik doz-yanıt modelinin de öngördüğü şekilde eşik değerinin altında bu riskin ciddi arka plan düzeyinin altına düştüğünü ifade etmiştir. Bu J şekilli doz yanıtının çok sayıda hayvanın barındırıldığı altı odanın her birinde tutarlı olduğu görülmüş olup bu da bir tür replikasyon kanıtı sunmuştur. Bu nedenle de kanserle ilişkili olarak gerçekleştirilen en büyük kronik kemirgen biyodeneyinde hormetik doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Bu çalışma sadece hormetik doz-yanıt ilişkisi bulgularını desteklemekle kalmamış, aynı zamanda düşük dozlarda lineer modelin öngörülerinin 100’de 1’in altındaki risk düzeylerinde test edilemeyeceğini de ortaya çıkarmıştır.

J şekilli doz yanıtlarına dair benzer bulgular karsinojenik ve mutajenik ajanlar için de raporlanmıştır. Örneğin, yasaklı bir pestisit olan diklorodifeniltrikloroetan (DDT) örneğinde EPA düşük dozda lineer modelleme temelinde karaciğer karsinogeni şeklinde bir düzenleme yapmıştır.



Şekil 7 ED01 mega fare çalışmasında zamana uyarlı mesane tümörü insidansı (Bruce ve ark., 1981)

Pek çok araştırmada DDT'nin kemirgenlerde karaciğer karsinojeni olduğu, ama bunun sadece yüksek dozlarda gerçekleştiği ifade edilmiştir. Doz sürekli olarak düşürüldüğünde karaciğer kanseri riski düşmekte, doz-yanıt ilişkisi hormetik bir hal almaktadır (Şekil 8) (Fukushima ve ark., 2005; Sukata ve ark., 2002).



Şekil 8 Diklorodifeniltrikloroetan'ın (DDT) farklı ama kısmen örtüşen karsinojen dozlarının değerlendirildiği iki biyodeneyde F344 ratlarında plasental glutatyon S-transferaz (GST-P) pozitif odak noktalarının sayısı üzerindeki etkileri. Dikkat: doz düştükçe J şekilli doz-yanıt ilişkisi görünür hale gelmektedir. Ayrıca iki grafik arasındaki ölçek farkına da dikkat ediniz. (Sukata ve ark., 2002.)

Takip mekanistik araştırması yüksek dozlarda kanser yanıtları ve düşük dozlarda kemoprotektif etkilerin altında yatan mekanistik nedenleri ortaya koymuştur. Tıpkı 2-AAF örneğinde olduğu gibi, DDT endüklü hepatik fokinin düşük dozda lineer şekilde yorumlamalar deneysel çalışmalarla teyit edilmemiş iken hormetik doz-yanıt model ise teyit edilmiştir.

Toplumsal açıdan önemli bir soru ise, özellikle de her ikisi de düşük doz alanında öngörü konusunda verimsiz olduğu düşünüldüğünde, düzenleyici kurumların eşik ve düşük dozlarda doğrusal modelleri çevresel risk değerlendirmelerinde kullanmaya devam etmelerinin gerekip gerekmediğidir (Calabrese ve Baldwin, 2001; Calabrese ve ark., 2006; Calabrese ve Baldwin, 2003b). Düşük doz alanında doğru şekilde tahminde bulunma konusunda yetersiz olan toksikolojik modellerin risk değerlendirme amacıyla kullanımı kamu politikası için oldukça tartışmalıdır. Alternatif olarak ise hormetik doz-yanıt modeli risk değerlendirme uygulamaları için dikkate alınabilir çünkü test edilebilmektedir ve eşik ve lineer modellerin başarısız olduğu testlerden başarıyla geçmiştir (Calabrese, 2005d). Hormetik doz-yanıt modeli risk değerlendirmesinde kullanım konusunda Tablo 3'te de görüldüğü üzere pek çok avantaj sunmaktadır.

Her ne kadar optimal performans dozlarının belirlenmesine yönelik klinik sorunlar zor olabile de bunlar çevresel düzenleme alanındaki kimyasal risk değerlendirmesinden ciddi şekilde farklıdır. Karsinojen olmayanlar için risk değerlendirmesi durumunda standart uygulama çoklu bağımsız belirsizlik faktörlerinin kullanımıdır. Prosedürlerde hayvan modelinden ortalama insana ekstrapolasyonun belirsizliklerinden sorumlu 10 faktör kullanılır. Diğer 10 belirsizlik faktörü ise ortalama birey ile artan risk arasında bireyler arasındaki farklılıklardan sorumludur. Bu iki bağımsız risk faktörleri grubunun kullanımı normal ve yüksek risk segmentlerindeki insan grupları için koruma sağlamaktadır. Hormesis kavramı bu klasik doz-yanıt/risk yönetim metodolojisini rafine etmektedir. Calabrese ve Baldwin (Calabrese ve Baldwin, 2002) normal ve yüksek risk alt gruplarının hormetik doz-yanıt ilişkileri sergilediğini, yüksek risk grubunda doz-yanıt ilişkisinin artan yatkınlıkları nedeniyle dola kaydığını ortaya koymuşlardır. Normal popülasyon için optimal doz yüksek risk grubu için toksik alanda olabilir ya da yüksek risk grubu için optimal dozun normal popülasyon için etkisi olmayabilir. Eğer amaç genel popülasyonda sağliksal yanıtı optimize etmek ise bu iki grup (normal ve yüksek risk grupları) arasında bir çatışma olacaktır. Hormesisin olmadığı koşullar altında bu tür bir çatışma olmayacaktır, çünkü süreç basit bir şekilde dozu öngörülen risklerin altına düşürmek şeklinde olacaktır, olası yararlar göz ardı edilecektir. Ancak, hormetik doz yanıt modeli ise biyolojik olarak daha akla yatkın bir konumdadır. Bu nedenle de gelecekte düzenleyici kurumların hormetik doz yanıtı temelinde bir politika opsiyonu olarak sağliksal optimizasyonu konusunu ele almalarının gerekeceği beklenmektedir.

Tablo 3 Hormesis: Biyoloji ve Tıbbi Nasıl Etkiliyor**Biyolojik Kavramlar Üzerindeki Etkisi**

Performans – Düşük doz uyarım bir biyolojik performans ölçümüdür

Plastisite – Uyarım yanıtının büyüklüğü biyolojik plastisite indeksidir

Alometri – Hormesis yanıtları alometrik analize uyar

Adaptasyon – Telafi edici uyarım adaptasyonun temel örneğidir

Evrım – Hormetik yanıt büyük oranda korunur

Stres – Düşük düzeyde stres sistem performansını optimize eder

Toksikolojik/Farmakolojik Kavramlar Üzerindeki Etkisi

Doz-yanıt özellikleri – İyi tanımlanmış bir uyarım büyüklüğü mevcuttur

Doz-zaman etkisi – Telafi edici yanıtı incelemek için zaman bileşeni gerekmektedir

Potensi – Hormetik yanıt potensiden bağımsızdır

Hormetik sinerji – Eşik altında kimyasal etkileşimi ifade eder

Mekanizma stratejisi – Hormesisin birden çok yakın mekanizması bulunmaktadır

Çalışma tasarımı – Makul düşük doz uyarım dengelenmemiş çalışma tasarımlarını destekler

Çalışma yinelenabilirliği – Sonuçların yinelenebilirliğini gösterme ihtiyacının artması

Çevresel Sağlık Risk Değerlendirme Uygulamaları

Öngörülerin teyit edilmesi – Gözlenebilen alanda gerçekleşir, test edilebilir

Eşik altındaki zararın öngörülmesi ve sayısallaştırılması – başka modelde bu yapılamamaktadır

Eşik altındaki yararları öngörme ve sayısallaştırma – başka modelde bu yapılamamaktadır

Biyolojik model seçimi – zarar ve yararların belirlenebilmesine bağlıdır

Kanser ve kanser harici risk değerlendirmelerinin hormesis aracılığı ile harmonizasyonu – kanser ve kanser dışı uç noktaların doz-yanıt özelliklerinin hormetik model ve bağımsız mekanizma ile benzer olması nedeniyle

Risk hedeflerinin değişmesi – sadece zarardan kaçınılmaz, aynı zamanda halk sağlığı optimize edilir

Maliyet/yarar – yararları da içeren hormesis yöntem ve stratejilerin maliyet/yararını değiştirir

Biyoistatistiksel modelleme – sınırlayıcı modellerin kökene nüfuz etmesini kolaylaştırır

Belirsizlik faktör uygulama metodolojisi – halk sağlığını optimize etmek için yeniden tasarlanmış

Tıbbi Sonuçlar

İlaç geliştirme ve keşfi – hormesis etkisi potansiyel değeri belirler

Terapötik pencere – performans uç noktaları için hormetik uyarım genişliği

Klinik deneyler – çalışma tasarımına U şekilli doz-yanıt ilişkilerini dâhil etme gerekliliği

(devam ediyor)

Tablo 3 (devamı)**Spesifik Tedavi Alanları**

Yaşlanma – Düşük stres dozları hormetik mekanizmalar aracılığıyla ömrü uzatır

Kemik – Bifosfonatlar hormetik olarak işlev görür ve düşük dozlardayken kemikleri güçlendirir

Benign prostatik hiperplazi (BHP) – Farklı ilaçlar hormetik doz aracılığı ile BHP'yi indükler

Kanser – Pek çok antitümör ilacı tümör hücrelerinin proliferasyonuna neden olur

Kardiyovasküler hastalık – Statinlerin düşük dozları hormesis üzerinden vaskülatörü etkiler

HIV tedavisi – Antiviral ilaçların düşük dozları virüslerin üremesine neden olur

Hafıza – Pek çok hafıza ilacın aksiyonu U şekilli doz-yanıt ilişkisini takip eder

Sinir koruma – Pek çok ajan nöronların hormetik olarak korur

Oküler – İlaçların düşük dozları retinal ayrışma riskini arttırabilmektedir

Ağrı – Pek çok ağrı kesici ilaç hormetik mekanizmalar aracılığı ile bifizik olarak işlev görür

Prion hastalıkları – Antiprion ilaçlar düşük dozlarda iken hastalığı arttırabilir

Seksüel davranış – İlaçların çoğu erkeklerde seks performansını hormetik olarak geliştirir

Cilt/saç – Minoxidil hormetik süreçler üzerinden saçları uzatır

Antibiyotikler – Pek çok antibiyotikğin düşük dozları bakteriyel koloni büyümesini arttırabilmektedir

Pulmoner hipertansiyon – yaygın olarak kullanılan anksiyolitik ilaç Prozac'ın düşük dozları pulmoner arterlerdeki düz kasların proliferasyonunu arttırarak fetüste pulmoner hipertansiyon riskini yükseltmektedir

Fibrotik koşullar (örn., eldeki Dupuytren kontraktürü) – Serbest oksijen radikallerinin düşük dozları insan fibroblastlarının üremesini arttırır ve fibroblast yoğunluğunda artışla birlikte patolojik sonuçlara neden olur.

Tarım Ve İlişkili Endüstriyel Uygulamalar

Büyüme oranları – Düşük dozlarda stres kümes hayvanlarında büyümeyi geliştirir

Hayvancılık – Hormetik süreçler aracılığı ile bitki üretkenliğini arttırır

Alelokimya – Bitki köklerinden salınan kimyasallar hormetik şekilde faaliyet gösterir

Pestisit birikimi – Herbisitlerin düşük dozları bitki gelişimini iyileştirebilir

Mahsul üretimi – Hormetik mekanizmalar büyümeyi arttırabilir

Düşen hastalıklar – Plant hastalıkları hormetik mekanizmalar aracılığı ile azaltılır

Mikrobiyal metabolizma – Hormetik mekanizmalar mikroorganizmalarda sera gazı alımını iyileştirir

Bio-yakıt hücreleri – Hormetik mekanizmalar mikroorganizmalarda biyoyakıt hücreler için hidrojen tutumunu artırır

İlaç üretimi – Hormetik mekanizmalar palitaxel (Taxol) gibi kemoterapötik ajanların sentezini artırır

Sonuç

Bu bölüm hormesinin, biyomedikal alt disiplinlerdeki pek çok yayında elde edilen ciddi yinelenebilirlik düzeyinin yanı sıra rakip doz-yanıt modellerle yapılan geniş serili karşılaştırmalardan elde edilen bulgular ışığında en gerekli doz-yanıt ilişkisi olduğunu savunmaktadır (Calabrese ve Baldwin, 2003a; Calabrese ve Baldwin, 2001; Calabrese ve ark., 2006). Bu da hormetik doz-yanıt modelinin sahip son yüz-yıl boyunca neredeyse tamamen marjinalize edilmiş ve dışlanmış olduğu düşünüldüğünde algıda ciddi bir değişime işaret etmektedir. Bu değişim özellikle önemlidir, çünkü doz-yanıt ilişkisi toksikoloji ve farmakoloji gibi disiplinlerde merkezi rol oynayan bir ilkedir. Profesyonel bilim grupları kendi disiplinlerinin kilit ilkelerine ilişkin olarak bir hata yaptıklarında, özellikle de toplumun ilaç keşfine, kimyasalların ve ilaçların güvenliklerinin incelenmesine ve çevresel, mesleki ve gıda güvenliği standartlarını etkileyen yönetsel risk değerlendirme uygulamalarına ilişkin olarak toplumun kararlarında oynadığı yönlendirici rol dikkate alındığında ciddi bir kaygıya neden olur.

Doz-yanıt modellerinin anlaşılması, seçilmesi ve kullanımına ilişkin bu hatanın temeli karmaşık olup büyük oranda homeopati ve klasik tıp arasındaki uzun süreli ve tatsız çekişmeye dayanmaktadır (Calabrese, 2005a). Bu aynı zamanda hormetik doz yanıtını incelemenin içsel zorluklarına, daha güçlü çalışma tasarımı, daha yüksek istatistiksel güce ve bulguların yinelenebilirliği gerekliliklerine bağlıdır ki bunların tamamı da hormetik uyarımın düşük düzeyli olması ve daha ihtimamlı bir inceleme ve dokümantasyon gerektirmesine dayanmaktadır. Toksikolojik ve farmakolojik eşiklerin altında tedaviye ilişkin etkiler olduğu inkar edilerek toksikoloji alanında doz-yanıt ilişkisinin doğasına dair hatalı bir anlayış geliştirilmiştir.

Bu bölümde yeni ve geliştirilmiş bir doz-yanıt ilişkisi konsepti ortaya koyulmuştur. Yani, doz yanıtının en temel özelliği dozlar eşik değeri aştığında başlayan toksik bileşen ve eşik değerin altına iner inmez başlayan performans uyarımı bileşenine sahip olmasıdır. Doz-yanıt ilişkisinin ikili doğası (biyolojik performans temsil eden düşük doz hormetik uyarım) yeni bir yorumdur. Düşük doz performans uyarımı eşsiz özelliklere sahiptir; maksimumda iken genellikle kontrol değerinin %30 ila %60 üstündedir. Doz yanıtının bu performans özelliği tüm organizasyon düzeylerinde biyolojik sistemlerin biyolojik plastisitesinin sayısal olarak tahminlenmesini sağlar. Bu nedenle de hormetik doz-yanıt ilişkisi temel, birleştirici ve açıklayıcı bir biyolojik kavramdır ve ilaçlar, kimyasallar ve radyasyonun değerlendirilmesinde önemli bir sayısal araçtır.

Doz yanıtının performans ve toksisite özelliklerinin varlığının biyoloji ve biyomedikal disiplinlerinde önemli sonuçları bulunmaktadır (Tablo 3). Örneğin, yüksek konsantrasyonlarda iken antitümör ilaçları tümör hücre dizilerinin ve diğer hücre türlerinin üremesini engellerken düşük konsantrasyonlarda bu ajanlar genellikle hormetik doz yanıtının kantitatif özellikleri ile adaptif uyarıcı etkiler sergilerler. Benzer yanıtlar antibiyotikler, antifungal ajanlar ve antiviral ilaçlar için de bildiril-

miştir (Calabrese ve Baldwin, 2003b). Pratik açıdan bakıldığında doz-yanıt ilişkisinin toksisite bölümünde hedeflenen tüm tıbbi tedaviler farmakokinetik faktörler nedeniyle değişken bir zaman aralığı için hormetik veya performans bölgesinde bir konsantrasyon elde ederler. Bu da hem performans hem de toksisite boyutlarını içeren tüm doz-yanıt sürekliliğini ortaya çıkarmak için kimyasalların zarar potansiyelini değerlendirenler için oldukça önemlidir. Genel olarak bakıldığında kimyasal ajanların toksikolojik değerlendirmeleri doz yanıtının sadece eşikten yukarıdaki kısmına odaklanır. Yine de tüm risk değerlendirme uygulamalarında doz yanıtının performans bileşenine ilişkin herhangi bir bilgi üretilmeden, ölçümlenen toksikolojik eşiğin oldukça altında dozlara verilen yanıtları tahmin etmek için ekstrapolasyon prosedürleri bulunmaktadır. Doz yanıtının performans bileşeni aslında “gerçekte var olmadığı” yönündeki hatalı varsayım gibi durumlarda görmezden gelinmiştir.

Kanıtların ezici üstünlüğü de uzun süredir saygı gören eşik doz-yanıt modelinin insanların genellikle rutin olarak maruz kaldığı eşik altı alanda yanıtları öngörme konusunda başarısız olduğu sonucunu desteklemektedir. Kamunun düzenleyici kararlarında yol gösterici olarak bu modele güvenilmeye devam edilmesi artık sorumlu bir kamu politikası değildir. Pek çok kanıt bize hormetik doz-yanıt modelinin yüksek düzeyde genellenebilir olduğunu ve eşik altı alanda yanıtları doğru şekilde öngörebildiğini, eşik ve düşük dozda lineer modellere göre bariz şekilde daha başarılı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle de, özellikle de bu modellerin düşük doz etkileri öngörme konusunda başarısız olduğu dikkate alınarak, halihazırda kullanımdaki doz-yanıt modellerinin (yani eşik ve lineer) biyoloji ve sağlık bilimlerinde ve ayrıca düzenleyici kurumlarda kullanımının devamına ilişkin ve hormetik doz-yanıt modeli gibi daha doğru ve geçerli modellerle değiştirilmesine dair ciddi bir yeniden değerlendirme yapılması gerekmektedir.

Teşekkürler Bu çalışma Air Force Office of Scientific Research, Air Force Material Command, USAF, tarafından FA9550-07-1-0248 sayı ile desteklenmiştir. ABD Hükümeti herhangi bir telif notasyonu yapmaksızın resmi amaçlar için baskı yapma ve dağıtma konusunda yetkilidir. Buradaki görüş ve çıkarımlar yazara aittir ve Hava Kuvvetleri Bilimsel Araştırmalar Ofisi'nin ya da ABD Hükümeti'nin görüşlerini ya da resmi politikalarını yansıttığı şeklinde yorumlanamaz.

Referanslar

- Berliner H (1985) *A System of Scientific Medicine. Philanthropic foundations in the Flexner era.* New York: Tavistock Publications.
- Bliss CI (1935) The calculation of the dosage-mortality curve. *Ann Appl Biol* 22: 134–167.
- Bohme H (1986) Hugo Schulz (8/6/1853–7/13/1932) his life and work. Dissertation from the Medical Department of the Free University of Berlin. Translated from the German by Julia M. Ryan, University of Massachusetts, Amherst.
- Bors J, Zimmer K (1970) Effects of low doses of x-rays on rooting and yield of carnation. *Stimulation News* 11: 16–21.

- Boyer N, Galey I, Bernard BA (1997) Biphasic effects of minoxidil on the proliferation and differentiation of normal human keratinocytes. *Skin Pharmacol* 10: 206–220.
- Branham SE (1929) The effects of certain chemical compounds upon the course of gas production by baker's yeast. *J Bacteriol* 18: 247–264.
- Bruce RD, Carlton WW, Ferber KH, Hughes DH, Quast JF, Salsburg DS, Smith JM (Members of the Society of Toxicology ED01 Task Force) (1981) Re-examination of the ED01 study—adjusting for time on study. *Fund Appl Toxicol* 1: 67–80.
- Calabrese EJ (2008a) Pharmacological enhancement of neuronal survival. *Crit Rev Toxicol* 38:349–389.
- Calabrese EJ (2008b) Enhancing and regulating neurite outgrowth. *Crit Rev Toxicol* 38: 391–418.
- Calabrese EJ (2008c) Alzheimer's disease drugs: an application of the hormetic dose response model. *Crit Rev Toxicol* 38: 419–452.
- Calabrese EJ (2008d) Pain and U-shaped dose responses: occurrence, mechanisms and clinical implications. *Crit Rev Toxicol* 38: 579–590.
- Calabrese EJ (2008e) Stress biology and hormesis: the Yerkes-Dodson law in psychology: a special case of the hormesis dose-response. *Crit Rev Toxicol* 38: 453–462.
- Calabrese EJ (2008f) An assessment of anxiolytic drug screening tests: hormetic dose responses predominate. *Crit Rev Toxicol* 38: 489–542.
- Calabrese EJ (2008 g) Modulation of the epileptic seizure threshold: implications of biphasic dose responses. *Crit Rev Toxicol* 38: 543–556.
- Calabrese EJ (2008h) Drug therapies for stroke and traumatic brain injury often display U-shaped dose responses: occurrence, mechanisms and clinical implications. *Crit Rev Toxicol* 38: 557–577.
- Calabrese EJ (2008i) Converging concepts: adaptive response, preconditioning, and the Yerkes-Dodson law are manifestations of hormesis. *Ageing Res Rev* 7: 8–20.
- Calabrese EJ (2008j) Hormesis and mixtures. *Toxicol Appl Pharmacol* 229: 262–263.
- Calabrese EJ (2007) Threshold-dose-response model—RIP: 1911 to 2006. *BioEssays* 29: 686–688.
- Calabrese EJ (2005a) Historical blunders: how toxicology got the dose-response relationship half right. *Cell Mol Biol* 51: 643–654.
- Calabrese EJ (2005b) Hormetic dose-response relationships in immunology: occurrence, quantitative features of the dose response, mechanistic foundations, and clinical implications. *Crit Rev Toxicol* 35: 89–295.
- Calabrese EJ (2005c) Cancer biology and hormesis: human tumor cell lines commonly display hormetic (biphasic) dose responses. *Crit Rev Toxicol* 35, 463–582.
- Calabrese EJ (2005d) Toxicological awakenings: the rebirth of hormesis as a central pillar of toxicology. *Toxicol Appl Pharmacol* 204: 1–8.
- Calabrese EJ (2003a) Chemotherapeutics and hormesis. *Crit Rev Toxicol* 33: 305–354.
- Calabrese EJ (2003b) Inorganics and hormesis. *Crit Rev Toxicol* 33: 215–304.
- Calabrese EJ (2001a) Apoptosis: biphasic dose responses. *Crit Rev Toxicol* 31: 607–614.
- Calabrese EJ (2001b) Cell migration/chemotaxis: biphasic dose responses. *Crit Rev Toxicol* 31:524–615.
- Calabrese EJ (2001c) Dopamine: biphasic dose responses. *Crit Rev Toxicol* 31: 563–584.
- Calabrese EJ (2001d) Nitric oxide: biphasic dose responses. *Crit Rev Toxicol* 31: 489–502.
- Calabrese EJ (2001e) Estrogen and related compounds: biphasic dose responses. *Crit Rev Toxicol* 31: 503–516.
- Calabrese EJ (2001f) Androgens: biphasic dose responses. *Crit Rev Toxicol* 31: 517–522.
- Calabrese EJ (2001 g) 5-Hydroxytryptamine (serotonin): biphasic dose responses. *Crit Rev Toxicol* 31: 553–562.
- Calabrese EJ (2001 h) Opiates: biphasic dose responses. *Crit Rev Toxicol* 31: 585–604.
- Calabrese EJ (2001i) Adrenergic receptors: biphasic dose responses. *Crit Rev Toxicol* 31: 523–538.
- Calabrese EJ (1991) Multiple chemical interactions. Chelsea, MI: Lewis Publishers.

- Calabrese EJ (1985) Uncertainty factors and interindividual variation. *Regul Toxicol Pharmacol* 5:190–196.
- Calabrese EJ, Baldwin LA (2003a) The hormetic dose response model is more common than the threshold model in toxicology. *Toxicol Sci* 71: 246–250.
- Calabrese EJ, Baldwin LA (2003b) Chemotherapeutics and hormesis. *Crit Rev Toxicol* 33: 305–353.
- Calabrese EJ, Baldwin LA (2002) Hormesis and high risk groups. *Regul Toxicol Pharmacol* 35: 414–428.
- Calabrese EJ, Baldwin LA (2001) The frequency of U-shaped dose-responses in the toxicological literature. *Toxicol Sci* 62: 330–338.
- Calabrese EJ, Baldwin LA (2000a) Chemical hormesis: its historical foundations as a biological hypothesis. *Hum Exp Toxicol* 19: 2–31.
- Calabrese EJ, Baldwin LA (2000b) The marginalization of hormesis. *Hum Exp Toxicol* 19: 32–40.
- Calabrese EJ, Baldwin LA (2000c) Radiation hormesis: its historical foundations as a biological hypothesis. *Hum Exp Toxicol* 19: 41–75.
- Calabrese EJ, Baldwin LA (2000d) Radiation hormesis: the demise of a legitimate hypothesis. *Hum Exp Toxicol* 19: 76–84.
- Calabrese EJ, Baldwin LA (2000e) Tales of two similar hypotheses: the rise and fall of chemical and radiation hormesis. *Hum Exp Toxicol* 19: 85–97.
- Calabrese EJ, Baldwin LA (1997) The dose determines the stimulation (and poison): development of a chemical hormesis database. *Int J Toxicol* 16: 545–559.
- Calabrese EJ, Blain R (2005) The occurrence of hormetic dose responses in the toxicological literature, the hormesis database: an overview. *Toxicol Appl Pharmacol* 202: 289–301.
- Calabrese EJ, Bachmann KA, Bailer AJ, Bolger PM, Borak J, Cai L, Cedergreen N, Cherian MG, Chiueh CC, Clarkson TW, Cook RR, Diamon DM, Doolittle DJ, Dorato MA, Duke SO, Feinendegen L, Gardner DE, Hart RW, Hastings KL, Hayes AW, Hoffmann GR, Ives JA, Jaworowski J, Johnson TE, Jonas WB, Kaminski NE, Keller JG, Klaunig JE, Knudsen TB, Kozumbo WJ, Lettieri T, Liu S-Z, Maisseu A, Maynard KI, Masoro EJ, McClellan RO, Mehendale HM, Mothersill C, Newlin DB, Nigg HN, Oehme FW, Phalen RF, Philbert MA, Rattan SIS, Riviere JE, Rodricks J, Sapolsky RM, Scott BR, Seymour C, Sinclair DA, Smith-Sonneborn J, Snow ET, Spear L, Stevenson DE, Thomas Y, Tubiana M, Williams GM, Mattson MP (2007) Biological stress response terminology: integrating the concepts of adaptive response and preconditioning stress within a hormetic dose-response framework. *Toxicol Appl Pharmacol* 222: 122–128.
- Calabrese EJ, Staudenmayer JW, Stanek EJ, Hoffmann GR (2006) Hormesis outperforms threshold model in NCI anti-tumor drug screening data. *Toxicol Sci* 94: 368–378.
- Calder WA (1996) Size, function, and life history Mineola, NY: Dover Publications.
- Chueh S-C, Guh J-H, Chen J, Lai M-K, Teng C-M (2001) Dual effects of ouabain on the regulation of proliferation and apoptosis in human prostatic smooth muscle cells. *J Urol* 166: 347–353.
- Cicero TJ, Badger TM (1977) Effects of alcohol on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the male rat. *J Pharmacol Exp Ther* 201: 427–433.
- Clark AJ (1937) Handbook of experimental pharmacology. Berlin: Verlag Julius Springer.
- Clark AJ (1933) Mode of action of drugs on Cells. London: Arnold.
- Clark AJ (1927) The historical aspects of quackery, Part 2. *Br Med J* 2: 960.
- Cookson MR, Mead C, Austwick SM, Pentreath VW (1995) Use of the MTT assay for estimating toxicity in primary astrocyte and C6 glioma cell cultures. *Toxicol in Vitro* 9: 39–48.
- Crump T (2003) Contemporary medicine as presented by its practitioners themselves, Leipzig, 1923:217–250. *Hugo Schulz. Nonlinearity Biol Toxicol Med* 1: 295–318
- Davies, JMS, Lowry, CV, and Davies, KJA (1995) Transient adaptation to oxidative stressing yeast. *Arch Biochem Biophys* 317: 1–6.

- Flexner A (1910) Medical education in the United States and Canada. A report to the Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching. New York.
- Flood JF, Smith GE, Cherkin A (1985) Memory enhancement: supra-additive effect of subcutaneous cholinergic drug combinations in mice. *Psychopharmacology* 86: 61–67.
- Flood JF, Smith GE, Cherkin A (1983) Memory retention: potentiation of cholinergic drug combinations in mice. *Neurobiol Aging* 4: 37–43.
- Foekens JA, Sieuwerts AM, Stuurman-Smeets EMJ, Dorssers LCJ, Berns EMJJ, Klijn JGM (1992) Pleiotropic actions of suramin on the proliferation of human breast cancer cells in vitro. *Int J Cancer* 51: 439–444.
- Foley GE, Winter WD (1949) Increased mortality following penicillin therapy of chick embryos infected with *Candida albicans* var *Stellatoidea*. *J Infect Dis* 85: 268–274.
- Fornaro E, Li D, Pan J, Belik J (2007) Prenatal exposure to fluoxetine induces fetal pulmonary hypertension in the rat. *Am J Respir Crit Care Med* 176: 1035–1040.
- Fukushima S, Kinoshita A, Puatanachokchai R, Kushida M, Wanibuchi H, Morimura K (2005) Hormesis and dose-response-mediated mechanisms in carcinogenesis: evidence for a threshold in carcinogenicity of non-genotoxic carcinogens. *Carcinogenesis* 26: 1835–1845.
- Gaddum JH (1962) Pharmacologists of Edinburgh. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2: 1–10.
- Gaddum JH (1933) Methods of biological assay depending on the quantal response. London: His Majesty's Stationery Office.
- Garrod LP (1951) The reactions of bacteria to chemotherapeutic agents. *Br Med J* 1: 205–210.
- Giuliani N, Pedrazzoni M, Negri G, Passeri G, Impicciatore M, Girasole G (1998) Bisphosphonates stimulate formation of osteoblast precursors and mineralized nodules in murine and human bone marrow cultures in vitro and promote early osteoglastogenesis in young and aged mice in vivo. *Bone* 22: 455–461.
- Goerig M, Agarwal K, Esch JS (2000) The versatile August Bier (1861–1949), father of spinal anesthesia. *J Clin Anesth* 12: 561–569.
- Honar H, Riaz K, Homayoun H, Sadeghipour H, Rashidi N, Ebrahimkhani MR, Mirazi N, Dehpour AR (2004) Ultra-low dose naltrexone potentiates the anticonvulsant effect of low dose morphine on clonic seizures. *Neuroscience* 129: 733–742.
- Hunter PE, Krithayakiern V (1971) Effect of gamma radiation upon life expectancy and reproduction in the house cricket, *Acheta domesticus* (orthopter: Gryllidae). *Ann Entomol Soc Am* 64: 119–123.
- Im HK, Im WB, Pregenzer JF, Carter DB, Jacobsen EJ, Hamilton BJ (1995) Characterization of U-97775 as a GABAA receptor ligand of dual functionality in cloned rat GABAA receptor subtypes. *Br J Pharmacol* 115: 19–24.
- Jacobsen EJ, TenBrink RE, Stelzer LS, Belonga KL, Carter DB, Im HK, Im WB, Sethy VH, Tang AH, VonVoigtlander PF, Petke JD (1996a) High affinity partial agonist imidazol[1,5-a]quinoxaline amides, carbamate, and ureas at the γ -aminobutyric acid A/benzodiazepine receptor complex. *J Med Chem* 39: 158–175.
- Jacobsen EJ, Stelzer LS, Belonga KL, Carter DB, Im WB, Sethy VH, Tang AH, VonVoigtlander PF, Petke JD (1996b) 3-Phenyl-substituted imidazo[1,5-a]quinoxalin-4-ones and imidazo[1,5-a]quinoxaline ureas that have high affinity at the GABAA/benzodiazepine receptor complex. *J Med Chem* 39: 3820–3836.
- Jacobsen EJ, Stelzer LS, TenBrink RE, Belonga KL, Carter DB, Im HK, Im WB, Sethy VH, Tang AH, VonVoigtlander PF, Petke JD, Zhong WZ, Mickelson JW (1999) Piperazine imidazo[1,5-a]quinoxaline ureas as high-affinity GABAA ligands of dual functionality. *J Med Chem* 42: 1123–1144.
- Lee JB, Hayashi K, Hayashi T, Sankawa U, Maeda M (1999) Antiviral activities against HSV-1, HCMV, and HIV-1 of rhamnan sulfate from *Monostroma latissimum*. *Planta Med* 65: 439–441.
- Lehman AJ (1954) Untitled. *Assoc Food Drug Off* 18: 33.

- Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguezportales J, Downs RW, Dequeker J, Favus M, Seeman E, Recker RR, Capizzi T, Santora AC, Lombardi A, Shah RV, Hirsch LJ, Karpf DB (1995) Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 333: 1437–1443.
- McGaugh JL, Petrinovich LF (1965) Effects of drugs on learning and memory. *Int Rev Neurobiol* 8: 139–196.
- Melchior CL, Ritzmann RF (1994) Dehydroepiandrosterone is an anxiolytic in mice on the plus maze. *Pharmacol Biochem Behav* 47: 427–441. Evidence Now Supports Hormesis 55
- Meng G (1993) Effects of arsenic on DNA synthesis in human lymphocytes. *Arch Environ Contam Toxicol* 25: 525–528.
- Merkel LA, Lappe RW, Rivera LM, Cox BF, Perrone MH (1992) Demonstration of vasorelaxant activity with an A1-selective adenosine agonist in porcine coronary artery: involvement of potassium channels. *J Pharmacol Exp Ther* 260: 437–443.
- Miller WS, Green CA, Kitchen H (1945) Biphasic action of penicillin and other sulphonamide similarity. *Nature* 155: 210–211.
- Murrell GAC, Francis MJO, Bromley L (1990) Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals. *Biochem J* 265: 659–665.
- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA (1986) Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 75: 534–537.
- Mutscheller A (1925) Physical standards of protection against Roentgen ray dangers. *Am J Roentgenol* 13: 65–69.
- National Academy of Sciences (NAS) (1977) Drinking water and health. Washington, DC: National Academy of Sciences.
- National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRPM) (1954) Permissible dose from external sources of ionizing radiation. Washington, DC: U.S. Department of Commerce.
- Nyberg K, Ekblad M, Bergstrom T, Freeman C, Parish CR, Ferro V, Trybala E (2004) The low molecular weight heparin sulfate-mimetic, PI-88, inhibits cell-to-cell spread of herpes simplex virus. *Antiviral Res* 63: 15–24.
- Paalzow GHM, Paalzow LK (1985) Promethazine both facilitates and inhibits nociception in rats: effect of the testing procedure. *Psychopharmacology* 85: 31–36.
- Paalzow GHM, Paalzow LK (1983a) Opposing effects of apomorphine on pain in rats. Evaluation of the dose-response curve. *Eur J Pharmacol* 88: 27–35.
- Paalzow GHM, Paalzow LK (1983b) Yohimbine both increases and decreases nociceptive thresholds in rats evaluation of the dose-response relationship. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol* 322: 193–197.
- Parkhurst BR, Bradshaw AS, Forte JL, Wright GP (1981) The chronic toxicity to *Daphnia magna* of acridine, a representative azarene present in synthetic fossil fuel products and wastewater. *Environ Pollut (Series A)* 24: 21–30.
- Rai UN, Gupta M, Tripathi RD, Chandra P (1998) Cadmium regulated nitrate reductase activity in *Hydrilla verticillata* (Lf) Royle. *Water Soil Air Pollut* 106: 171–177.
- Randall WA, Price CW, Welch H (1947) Demonstration of hormesis (increase in fatality rate) by penicillin. *Am J Public Health* 37: 421–425.
- Rossini M, Gatti D, Zamberlan N, Braga V, Dorizzi R, Adami S (1994) Long-term effects of a treatment course with oral alendronate of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 9: 1833–1837.
- Sandifer RD, Hopkin SP (1997) Effects of temperature on the relative toxicities of Cd, Cu, Pb, and Zn to *Folsomia candida* (collembolan). *Ecotoxicol Environ Safety* 37: 125–130
- Schulz H (1888) Über Hefegifte. *Pfluger's Archiv Gesamte Physiol* 42: 517–541.
- Schulz H (1885) About the treatment of cholera nostras with veratrine [in German]. *Deutsch Arzneipflanzen Forsch Wochenzeit* 11: 99–100. [Translated by Julia M. Ryan, University of Massachusetts, Amherst.]

- Southam CM, Ehrlich J (1943) Effects of extract of Western red-cedar heartwood on certain wood-decaying fungi in culture. *Phytopathology* 33: 517–524.
- Starke K (1998) A history of Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol* 358: 1–109.
- Sukata T, Uwagawa S, Ozaki K, Ogawa M, Nishikawa T, Iwai S, Kinoshita A, Wanibuchi H, Imaoka S, Funae Y, Okuno Y, Fukushima S (2002) Detailed low-dose study of 1,1-bis(p-chlorophenyl)-2,2,2-trichloroethane carcinogenesis suggests the possibility of a hormetic effect. *Int J Cancer* 99: 112–118.
- Ungar J, Muggleton P (1946) The effect of penicillin on the growth of human type M tuberculosis. *J Pathol Bacteriol* 58: 501–504.
- U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA) (1986) Guidelines for the health risk assessment of chemical mixtures. *Fed Regist* 57: 34014–34025.
- Verney EB, Barcroft J (1941) AJ Clark (Obituary). *Obituary Notices Fellows. Roy Soc* 3: 969.
- Vieira VLP, Rocha JBT, Schetinger MRC, Morsch VM, Rodrigues SR, Tuerlinckz SM, Bohrer D, do Nascimento PC (2000) Effect of aluminum on δ -aminolevulinic acid dehydratase from mouse blood. *Toxicol Lett* 117: 45–52.
- Welch H, Price CW, Randall WA (1946) Increase in fatality rate of *E. typhosa* for white mice by streptomycin. *J Am Pharmaceut Assoc* 35: 155–158.
- Wiedman SJ, Appleby AP (1972) Plant growth stimulation by sublethal concentrations of herbicides. *Weed Res* 12: 65–74.
- Wise LE, Lichtman AH (2007) The uncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist memantine prolongs spatial memory in a rat delayed radial-arm maze memory task. *Eur J Pharmacol* 575: 98–102.
- Wu W-C, Kao Y-H, Hu D-N (2002) A comparative study of effects of antiproliferative drugs on human retinal pigment epithelial cells in vitro. *J Ocular Pharmacol Ther* 18: 251–264.

Evrimde Hormesisin Önemli Rolü

Mark P. Mattson

Çeviri : Dr. Murat BAŞ – Dr. Beytiye AKAY

Özet: Hormesis Darwin ve Wallace’ın doğal seçim yoluyla evrim teorisinin altında yatan ana mekanizmadır. Organizmaların, çevresel tehlikelere daha ağır düzeydeki benzer ve farklı tehlikelere direncini arttıracak şekilde düşük düzeyli maruziyete adaptif şekilde yanıt verebilme becerileri evrimsel süreç için önemlidir. Hayatta kalan ve çoğalan organizmalar başarılı bir şekilde sınırlı enerji (gıda) kaynakları üzerine rekabet ederken çevresel tehlikelerden en iyi şekilde kaçınabilen veya bunları tolere edebilenlerdir. Bu nedenle de sağ-kalım değeri için seçilen genlerin pek çoğu hücreleri strese (sıcaklık-şok proteinleri, antioksidan enzimler, antiapoptotik proteinler, vb.) karşı koruyan ya da çevresel streslere verilen davranışlara aracılık eden (nörotransmitterler, hormonlar, spesifik hücresi büyüme faktörleri, vb.) proteinleri kodlarlar. Hormesisin doğal seçilime nasıl aracılık ettiğini ortaya koymak için subtoksik düzeylerde hormetik yanıtları aktive edebilecek çevresel koşulların örnekleri ve bu tür adaptif stres yanıtlarına aracılık eden hücresel ve moleküler yollar ve genlerin örnekleri sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler Rekabet • Darwin • Ekoloji • Doğal Seçim • Selenyum • Stres dayanımı • Sağkalım

Giriş

Dünya üzerindeki yaşam sınırlı (organik) kaynaklar ve radyasyon, toksik metaller ve diğer tehlikelere maruziyetin oluşturduğu zorlu bir ortamda ortaya çıkmıştır (Williams, 2007). Günümüzde de organizmalar türe, lokasyona ve popülasyon yoğunluğuna bağlı olarak ciddi düzeyde farklılık gösteren pek çok zorlukla karşılaşmaktadır.

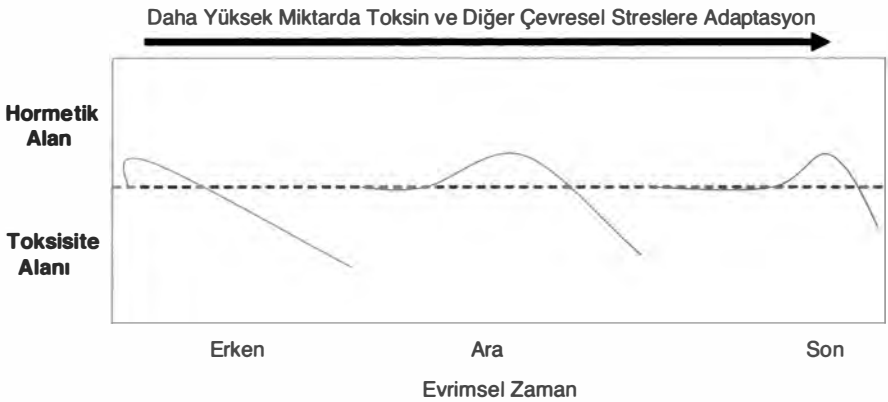
M.P. Mattson (✉)

Laboratory of Neurosciences, National Institutes of Health, National Institute on Aging, Baltimore, MD 21224, USA

e-mail: mattsonm@grc.nia.nih.gov

Bireyin sağkalımı ve genlerini bir sonraki nesle aktarabilmesi çevresel stresörlerle başa çıkabilmesi ya da onlara direnebilmesini ve sınırlı kaynaklar (gıda, barınma, eş, vb.) için başarılı şekilde rekabet edebilmesini sağlayan fenotipik özelliklere bağlıdır. Bakteriler ve protozoa gibi basit organizmalar toksik metallerle maruziyet, dehidrasyon ve aşırı yüksek ya da düşük sıcaklıklar nedeniyle ölebilmektedirler. Bu tür tehlikelere karşı koruma sağlayan evrimsel adaptasyonlar toksin geçirmeyen membranlar ve hücre motilite mekanizmalarıdır. En yüksek derecede evrimleşmiş tür olan insanlarda ise doğurgan yaşa gelmeden önce ölümün ana nedenleri bulaşıcı hastalıklar, açık, kazalar ve intihardır. Doğuştan ve hümmoral immün sistemler, tarımsal metotlar, emniyet kemerleri ve polis kuvvetleri insanların sağkalım ve çoğalma şanslarını arttıran evrimsel adaptasyonlara verilebilecek örneklerdendir. Bu bölümde evrime hormesis merkezi bakışa ilişkin olarak kanıtları ve gerekçeleri sunacağım.

Organik moleküller, hücreler, çok hücreli organizma popülasyonlarındaki evrimleşme kompleksindeki artışla karakterize edilmektedir. Bu karmaşık biyolojik sistemlerin amaçları genel olarak hücreleri ve organizmaları çevresel streslerden korumaktır. Hormesis ise bir hücre ya da organizmanın bir strese (kimyasal, termal, enerjik, psikolojik, vb.) ölümcül düzeyin altındaki bir dozda maruz kalmasının hücreyi/organizmayı aynı ya da farklı bir türde daha ağır streslere karşı koruyan adaptif stres yanıt yollarını aktive ettiği bir süreçtir (Şekil 1). Bazı durumlarda hormesis yolları stresin ağırlığı ve/veya süresi nedeniyle aktive edilebilir ama hücreyi ya da organizmayı korumada başarısız olabilir. Diğer durumlarda (örn.; yaşlanma ve hastalık durumları) hormetik sinyal yolları kompromize edilebilmektedir. Evrim geçirmiş olan sayısız hormetik mekanizma bulunmaktadır. Örneğin, iyon kanalları ve pompaları olan lipit membranların gelişimi hücrelerin intraselüler iyon konsantrasyonlarını katı şekilde kontrol edebilmelerini ve toksik düzeyde Na^+ ve Ca^{2+} aşırı yüklemesini engellemelerini sağlamıştır (Gotoh ve ark., 2007; Thomas ve Rano, 2007).



Şekil 1 Toksinlere maruziyet için hormetik doz alanı toksin direncine ilişkin özgün mekanizmaların evrimi sonucunda daha yüksek maruziyet düzeylerine kaymıştır ve bu da organizmaların daha stresli ortamları ele geçirebilmesine olanak tanımıştır.

Demir, bakır, selenyum ve çinko gibi metaller için özel bağlanma alanları olan proteinlerin evrilmesi hücrelere bu potansiyel olarak toksik metalleri şelatlayan araçlar sunmuş ve aynı zamanda metal bağlayıcı proteinlere (demir/bakır süperoksit dismutaz, selenoproteinler, ferritin, hemogloblin ve pek çok diğeri) yeni işlevsel özellikler bahşetmiştir (Crichton ve Pierre, 2001).

Sinir sisteminin evrimi organizmalara basit (tehlikeli ajandan refleksif şekilde kaçış) veya kompleks (otomobil kazalarında ölüm ve yaralanma olasılığını azaltmak için emniyet kemerleri ve hava yastıklarının geliştirilmesi) davranışsal tepkileri aktive ederek çevresel tehlikelere yanıt verebilmelerini sağlamıştır. Memelilerdeki “kaç ya da dövüş” yanıtı beyin, hipotalamus, pituitör bez ve adrenal bezi içeren nöroendokrin sinyal yollarının ve aynı zamanda otonomik sinir sisteminin çetin bir şekilde aktivasyonunu içerir (Kopin, 1995). Bu adaptif stres yanıt sisteminin anlık sonucu olarak masküloskeletal ve kardiyovasküler sistemlerin kullanımı için karaciğerdeki enerji rezervleri mobilize edilir. Sonraki fizyolojik değişimlere aracılık eden iki kilit hormon kortizol ve epinefrindir ki bunlar adrenal bezdeki hücreler tarafından üretilirler. Bu değişimler hayvının kaçma veya zorluğa (predatör, orman yangını, vb.) karşı koyma şansını maksimize ederler. Ancak, nöroendokrin stres yanıtının devam eden aktivasyonu (kronik psikososyal stres koşulları altında olabileceği gibi) dokuların disfonksiyonu ve bozulması ve bozulmuş bir hormesis ile sonuçlanır ki bunlar da kardiyovasküler hastalık, diyabet, osteoporoz ve psikiyatrik rahatsızlıklar gibi patolojik durumlarla sonuçlanırlar (Chrousos, 2000). Bu örnekler stresin hem büyüklüğünün hem de süresinin organizmanın strese başarılı bir şekilde yanıt verip veremeyeceğini belirlediğinin altını çizmektedir; hormetik yanıtın başarılı olabilmesi için genellikle toparlanma süresi gerekir.

Bifazik Doz Yanıtı ve Evrim

Hormesis hücrenin ya da organizmanın doğal ya da deneysel pertürbasyonuna “düşük doz uyarıcı veya faydalı etki ve yüksek doz inhibitör veya toksik etki” ile karakterize edilen bifazik doz yanıtının gerçekleştiği bir süreçtir (Calabrese ve ark., 2007; Mattson ve Calabrese, 2008). Hormesis terimi en yaygın şekilde toksikolojide ve biyomedikal alanlarda kullanılmaktadır ki bu disiplinlerde araştırmacılar bu terimi hücrelerin ya da organizmaların ağır metaller, pestisit petrokimyasallar ve benzerleri gibi toksinlere bifazik yanıtını tanımlamak için kullanırlar (Calabrese ve Blain, 2005; Calabrese ve ark., 2007).

Toksikoloji, kanser biyolojisi, diyet, sinir bilimi, ilaç geliştirme ve diğer alanlardan elde edilen veriler üzerinde gerçekleştirilen bir meta analizde bifazik doz yanıtının yaygın şekilde var olduğu ortaya konmuştur (Calabrese ve Blain, 2005). Hücre ya da organizmanın düşük dozdaki toksine verdiği yanıt genellikle öncelikle homeostazın kesintiye uğramasını takip eden adaptif dengeleyici süreci içermektedir. Bu nedenle de hormesisin kısa tanımı “yüksek dozlarda zararlı olan bir kimyasal ajan ya da çevresel faktörün düşük dozuna maruz kalmanın hücre ya da organizmada adaptif yararlı etkiler oluşturduğu bir süreç” şeklindedir. Spesifik hormetik yanıt türlerini açıklamak için bazı farklı terimler de kullanılmaktadır ki bunlara “önkoşullandırma” ve “adaptif stres yanıtı” da dâhildir (Calabrese ve ark., 2007). Literatürde çevresel toksinlere hormetik doz yanıtlarının prevalansı kapsam-

lı bir şekilde incelenmiştir (Calabrese ve Blain, 2005), tıpkı karsinogenezin anlaşılması ve engellenmesi üzerinde kimyasal aracılıklı Hormesisin önemli etkileri gibi (Calabrese, 2005).

Bifazik doz yanıtı nadiren evrimin önemli bir yönü olarak görülmüştür. Ancak, Parsons (2001) Hormesis ekoloji ve evrim açısından açıklamıştır. Parsons “adaptasyonun çevresel değişkenlerle birlikte doğrusal olmayan bir şekilde değişkenlik gösterdiğini”, “daha stresli uç koşullarda maksimum adaptasyon orta düzeylerde elde edilirken ve toksik ajanlar mevcut olduğunda ise düşük konsantrasyonlarda maksimum uyumun elde edildiğini” ifade etmiştir. Parsons organizmaların ortamdaki farklı streslerle başa çıkmak için geniş ölçekli biyolojik mekanizmalar evrimleştirdiği ortamlarda barındığını ileri sürmüştür ki buna hormetik alan adı verilmektedir. İlk bakışta organizmaların en iyi şekilde ancak stres düzeylerinin düşük olduğu ve bu nedenle de streslere direnmek için minimum enerji harcayacağı ortamlarda hayatta kalabileceğini düşünmek belki mantıklı gelebilir. Ancak, enerji (gıda) kaynakları sınırlı olduğu için bu enerji kaynakları için rekabette harcanan enerji daha sert ama daha az popülasyonlu alanlarda karşı koyan faktörler için harcanacak enerji miktarından daha yüksek olabilmektedir. Örneğin, “prince’s plume” (*Stanleya pinnata*) adlı bitki yüksek düzeyde toksik selenyum elementi biriktirmektedir ki bu onu tırtıl otçulundan korumaktadır. Ancak, istilacı lahana yaprak güvesi (*Plutella xylostella*) selenyum toksisitesine direnebilecek bir mekanizma evrimleştirmiştir ve yüksek düzeyde toksik selenyum içeren bu bitkiye üstün gelmektedir (Freeman ve ark., 2006) ki bu sayede de diğer insektlerin erişemediği bu gıda kaynağına erişebilmektedir. Benzer şekilde, proteobakterilerin bazı türleri selenit, tellurit ve toprakta nadir bulunan diğer oksitlerin yüksek düzeylerine direnç göstermektedirler ve bu sayede de diğer türlerin öldüğü topraklarda hayatta kalabilmekte ve bu ortamlarda enerji kaynakları için düşen rekabetten yarar sağlamaktadırlar (Moore ve Kaplan, 1992). Bu sayede de belirli ortamlarda hayatta kalmak ve çoğalmak üzere farklı organizma türleri evrimleşmişlerdir ki bundan ötürü günümüzde dünyanın tüm karasal ve sucul ortamlarında yaşam bulunmaktadır.

Bitkiler arazide tohumların yayılması ve köklerin büyümesi sayesinde yavaş bir şekilde yayılım gerçekleştirirler. Hormetik yolları geliştiren genlerin seçilimi sayesinde bitkiler, atalarını yok etmiş olan düzeyde streslerin bulunduğu ortamlarda ve iklimlerde zaman içinde yaşayabilmişlerdir. Hareketli olmadıkları ve bu nedenle de sıcak ya da soğuk, kuraklık ya da herbivorlar gibi streslerden kaçamadıkları için bitkilerin genomunun büyük bir kısmı onları çevresel ekstremler ve tüketimden koruyacak proteinler kodlamaktadır. Örneğin, pirinç bitkisi insana kıyasla daha çok gen barındırır ve pirinç genlerinin pek çoğu adaptif stres yanıt yollarında faaliyet gösteren proteinler kodlarlar (Cooper ve ark., 2003). Farklı streslere verilen gen ekspresör yanıtları üzerine gerçekleştirilen mikrodizi analizler korunan subselüler stres yanıt yollarını ve belirli türde streslere tepki verirken diğerlerine vermeyen gen setlerini ortaya çıkarmıştır (Hoffmann ve Willi, 2008). Bazı çevresel faktörlere verilen bifazik doz yanıtları daha önceki çalışmalarda ortaya konmuştur (Calabrese ve Blain, 2008). Düşük düzeydeki adaptif yanıtlara evrimsel olarak korunan hormetik sinyal yolları muhtemelen aracılık etmektedir.

Benim görüşüme göre insanın evriminin geleceği kısmen belirsizdir, çünkü teknolojiye ilerlemeler adaptif selüler stres yanıtlarını uyaran zorluklara maruziyette

bir düşüşe neden olmuştur. Bu tür zorluklardan bazıları egzersiz, diyet enerji kısıtlaması ve sıcak/soğuk havaya maruz kalmaktır.

Günümüzde prematüre ölüm ile sonuçlanan majör hastalıkların kısmen aşırı yemek tüketimi ve sedanter yaşam tarzı kombinasyonundan kaynaklandığı bilinmektedir. Bu kitaptaki “Couch Potato: Hormesisin Antitezi” başlıklı bölüm beden ve beyin hormetik zorluklardan kaçınmasının olumsuz taraflarına odaklanmaktadır. Ancak, insan evriminin bu noktasında (Tablo 1), hormetik zorluklardaki azalmanın üreme üzerinde bir negatif etkiye sahip olduğu görülmemektedir ve daha üstün adaptif stres yanıt mekanizmaları olan bireylerin seçiliminin gerçekleşmeyeceği beklenebilir. Dolayısıyla da insanların postreproduktif sağlığı ve uzun ömürlülüğü zararlı mutasyonların birikimi sonucunda gelecekte düşüş gösterebilir (Parsons, 2003). İnsanların karşı karşıya kaldığı en büyük zorluklar genellikle psikolojik olanlardır ve buna göre depresyon ve anksiyete ve bipolar bozukluklar gibi psikiyatrik problemlerin prevalansında bir artış yaşanmıştır (Kessler ve ark., 2007). İlgi çekici bir nokta da ortaya çıkan kanıtların psikiyatrik bozukluklar ve düşük enerji metabolizmasının (örn., insülin direnci ve diyabet) altında yatan ortak bir nörokimyasal/nörobiyolojik mekanizma olduğunu düşündürmesidir. Bu kanıtlar şu şekildedir: (1) metabolik sendromun yanı sıra depresyon ve anksiyete bozuklukları beyindeki düşük beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve düşen serotonerjik sinyalizasyon düzeyleri ile ilişkilidir (Krabbe ve ark., 2007); (2) egzersiz ve diyet enerji kısıtlaması beyindeki BDNF düzeylerini yükseltir ve glukoz regülasyonunu geliştirir (Mattson ve ark., 2004a; Yamanaka ve ark., 2008); (3) egzersiz depresyon, anksiyete ve bipolar bozukluğu olan hastalarda semptomları iyileştirir (Barbour ve ark., 2007) ve (4) serotonin ve BDNF sinyalizasyonunu (serotonin gerilim inhibitörleri) arttıran antidepresanlar da glukoz regülasyonunu geliştirir (McIntyre ve ark., 2006). Bu nedenle de nörotransmitter serotonin ve nörotrofik faktör BDNF egzersiz ve antidepresanlara verilen hormetik yanıtların kilit araçları olarak görülebilirler. Her ne kadar artan serotonin ve BDNF düzeylerinin nöronlar üzerinde sıklıkla yararlı etkileri olsa da serotonin ve BDNF reseptörlerinin aşırı aktivasyonu nöronların sağkalımı ve plastisitesini olumsuz şekilde etkileyebilmektedir (McDonald ve ark., 2002; Capela ve ark., 2007) ki bu da bu iki hormesis aracısının bifazik doz yanıtı etkileri ile uyumludur.

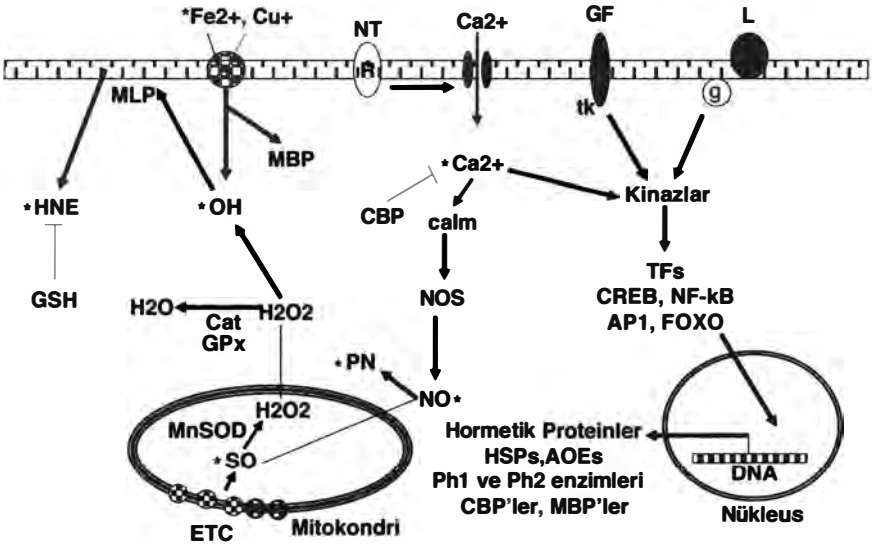
Tablo 1 Toksik maddelere ve hücre ve organizmaların bu maddelerle başa çıkmak ya da onlardan yarar sağlamak için geliştirdiği adaptasyonlara örnekler

Madde	Adaptasyon
O ₂	Elektron taşıma zinciri, antioksidan enzimler
CO ₂	Respiratuar verişim
CO	Guanilat siklaz, hemoproteinler
NO	Guanilat siklaz
Fe ²⁺	Ferritin, transferrin
Cu ⁺	Serüloplazmin
Ca ²⁺	Membranlar, iyon kanalları, taşıyıcılar, bağlayıcı proteinler
H ₂ S	Sülfid dehidrojenaz
UV radyasyonu	Pigmentler

Hücrel ve Moleküler Hormetik Mekanizmalar

Soylarının tükenmesini engellemek için organizmalar karşılaştıkları çevresel tehlikelerle başa çıkacak karmaşık mekanizmalar geliştirmişlerdir. Hücrelerdeki bu tür hormetik yanıt yolları genellikle iyon kanalları, kinazlar ve deasetilazlar gibi proteinler ve sitoprotektif proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonunu regüle eden transkripsiyon faktörlerini içermektedir (Mattson ve Cheng, 2006). Bu yolların örnekleri arasında kalsiyumla birleştirilmiş nöronlardaki CREB ve AB1 transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu (Marini ve diğerleri, 2008); nörotransmitter glutamat reseptörleri, aktive edildiğinde plazma zarını depolarize eden ve kas hücrelerinde bulunan kalsiyum girişini sağlayan sodyum kanalları olan asetilkolin reseptörleri (Booth, 1988); karaciğer hücrelerinde insülin reseptörleri ile bağlanabilen, PI3 kinaz-Akt kinaz-FOXO transkripsiyon faktörü (Matsumoto ve diğerleri, 2006); reaktif oksijen türevlerinin (süperoksit ve hidrojen peroksit) artmasıyla transkripsiyon faktörü Nrf-2'nin aktivasyonu ile sonuçlanan (Kang ve diğerleri, 2005); ve AMP kinazın aktivasyonu ve mTOR kinazın inhibisyonu ile sonuçlanan hücrel enerji (ATP ve NAD +) seviyelerinde bir azalma (Martin ve Hall, 2005).

Hormetik streslerin indüklediği genler, ısı-şok proteinleri gibi protein şaperonları, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGFs) ve beyin kaynaklı büyüme faktörü (BDNF) gibi büyüme faktörleri benzeri bazı stres dayanım proteini kategorilerini kodlayan genleri içermektedir (Mathers ve ark., 2004; Mattson ve ark., 2004; Young ve ark., 2004). Protein şaperonlar diğer proteinlere bağlanırlar ve bu nedenle de kendilerini korur ve oksidatif hasardan korurlar. Örneğin, ısı-şok proteini (HSP-70) stabilize ederek ve Bcl-2 gibi antiapoptotik proteinlerin çalışmasını sağlayarak nöronları iskemik hasardan korurlar (Yenari ve ark., 2005). Daha önceki çalışmalar HSP-27'nin hücreleri glutatyon düzeylerini artırarak ve intrasölüler demir düzeylerini düşürerek oksidatif strese karşı koruduklarını göstermiştir (Arrigo ve ark., 2005) (Şekil 2). Aerobik egzersiz mitojenle aktive olan protein (MAP) kinazlar ve antioksidan enzim mangan süperoksit dismutazın ekspresyonunu endükleyen transkripsiyon faktörü NF- κ B'nin aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır (Kramer ve Goodyear, 2007). NF- κ B travmatik yaralanma, enfeksiyon ve oksidatif stres gibi bir dizi hasara verilen hormetik yanıtlara aracılık etmektedir (Mattson ve Meffert, 2006). Evrimsel olarak korunmuş olan ve stres altındaki hücrelerin çevre hücreleri kötüleşen koşullar hakkında uyardığı bir mekanizma stres altındaki hücreler tarafından bir ya da daha fazla büyüme faktörünün üretimidir. Büyüme faktörleri tipik olarak PI3 kinaz-Akt ya da MAP kinaz yolları ile bağlı tirozin kinaz reseptörünü aktive eder ki bu da sitoprotektif proteinlerin ekspresyonunu endükleyen transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile sonuçlanır.



Şekil 2 Hücreler sürekli olarak önemli fizyolojik rolleri olan endojen toksinlere maruz kalırlar ve bu sayede de toksinleri hormetik konsantrasyon aralığında sınırlandıran mekanizmalar evrimleştirmişlerdir. Toksik maddelerden (yıldız ile işaretli) bazıları Fe^{2+} , Cu^{+} , Ca^{2+} , süperoksit (SO), hidroksil radikali (OH), nitrik oksit (NO), peroksinitrit (PN) ve 4-hidroksinonenal (HNE)'dir. Hormetik mekanizmalar, glutatyon (GSH), metal bağlayıcı proteinler (MBP) ve kalsiyum bağlayıcı proteinler (CBP) gibi toksinleri bağlayan proteinleri; manganez süperoksit dismutaz (MnSOD), katalaz (Cat) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimler; nörotransmitterler (NT), büyüme faktörleri (GF) ve G protein-bağlı reseptörler ligandları (L) için reseptörlerin aktivasyonu, sitoprotektif proteinlerin ekspresyonunu indükleyen kinazların ve ısı şok proteinleri (HSP'ler), antioksidan enzimler (AOE'ler), faz 1 (Ph1) ve faz 2 (Ph2) enzimler, CBP'ler ve MBP'ler, calmodulin dahil transkripsiyon faktörlerinin (TF'ler) aktivasyonu ile sonuçlanır.

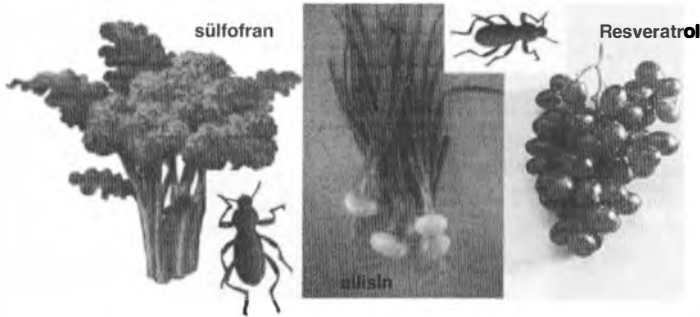
Örneğin, bir kalp krizi sırasında beyin hücreleri hücrelerin iskemi ile ilişkili metabolik ve oksidatif strese dirençlerini arttırmak için tamamı nöronlar üzerinde çalışan fibroblast büyüme faktörü (FGF), IGF-1 ve BDNF üretirler (Mattson ve ark., 2002, 2004; Yamanaka ve ark., 2008); bu büyüme faktörleri olmasa pek çok sinir hücresi kalp krizi nedeniyle ölürdü (Mattson ve ark., 2000; Arumugam ve ark., 2009). Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi yaşla ilişkili nörodejeneratif bozukluklar kısmen de olsa bozuk hormesis sinyalizasyon mekanizmaları ile ilişkili olabilirler ki bunlardan birisi de BDNF gibi nörotrofik faktörlerin aktivasyonu veya üretimindeki düşüştür. Hormesis and Aging adlı kitabın bir bölümü "homeodinamik alandaki" (adaptif yanıt becerileri) düşüşün nasıl yaşlanmanın önemli bir yönü olabileceğini açıklamaktadır.

Hormesis ve Evrimsel Stratejiler: Çeşitlilik ve Özelleşme

Genetik mutasyonların/çeşitliliğin hormetik mekanizmaların evrimine katkı sağladığı iki genel yol işlevsel protein ve yolların repertuarının genişletilmesi (çeşitlilik) ve spesifik bir stresle başa çıkmaya adanmış genlerin sayısını arttırmaktır (özel-

leşme). Çeşitliliğin makul bir örneği hücreleri sadece termal strese değil aynı zamanda oksidatif, metabolik ve kalsiyum kaynaklı strese karşı koruma becerisine sahip “ısı-şok” proteinlerinin evrimidir (Fehrenbach ve Niess, 1999). Türler farklı yerlerde yaşamak için evrildikçe mutasyonların ısı-şok proteininin yanıt verdiği stres gamını genişletirken orijinal yararlı etkilerini de koruyacak şekilde seçilmiş olması muhtemeldir (Şekil 2). Sitokrom P450 (CYP) gibi toksin metabolize edici enzimler hormetik mekanizmanın genetik çeşitliliğine bir örnek olarak görülebilir. CYP’ler en çok karaciğer hücreleri üzerinde incelenmiştir ki bu hücrelerde doğal veya insan yapımı toksinler/ilaçları detoksifiye ettiği bilinmektedir (Campbell ve Hayes, 1974; Schuetz, 2001). Bazı durumlarda diyet fitokimyasallar yaygın olarak kullanılan ilaçları metabolize eden aynı CYP’ler tarafından metabolize edilirler ki bu durum ilaç dozu ayarlaması sırasında da karışıklığa neden olmaktadır, çünkü diyetle alınan kimyasallar ilaç farmakokinetiklerini değiştirebilmektedir (Delgoda ve Westlake, 2004). Her ne kadar karaciğer ksenobiyotik metabolizmanın temel bölgesi olsa da CYP’ler aynı zamanda diğer organlardaki hücreler tarafından da eksprese edilmektedirler. Örneğin, beyin hücreleri bazı CYP’leri eksprese etmektedirler ve bir dizi fitokimyasalları ve ilaçları metabolize edebilmektedirler (Ravindranath ve ark., 1995). CYP’ler tipik olarak subletal miktardaki toksinler tarafından endüke edilirler ve bu nedenle de hormetik yanıtların önemli bir aracısı olarak görülebilirler. CYP’ler bu nedenle hücrelerin ve organizmaların evrim boyunca karşılaştıkları pek çok toksik ajana karşı korunmasında ve türlerin yeni bölgelere yayılmasında önemli rol oynarlar (Şekil 3).

Pek çok stresle başa çıkan ısı-şok proteinleri ve CYP’lerin aksine spesifik çevresel streslerle başa çıkmak için bazı genler evrilmiştir. Örneğin, demir serbest formunda (Fe^{2+}) iken yüksek oranda toksiktir ama proteinlerle bağlandığında görece zararsızdır.



Şekil 3 Fitokimyasal hormesis. Bitkiler tarafından insektleri ve mikroorganizmaları kökleri, yaprakları, meyveleri ve tomurcuklarını yemekten uzak tutmak için pek çok kimyasal üretilir. Ancak, hayvanlar ve insanlar tarafından düşük miktarlarda tüketildiklerinde bu bitki “toksinlerinden” bazıları kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve nörolojik bozukluklara karşı koruma sağlayan adaptif stres yanıtlarını uyatabilmektedirler. Bu tür fitokimyasallar ve bitkilere verilebilecek örneklerden bazıları sülforafan (brokoli), alisin (soğanlar ve sarımsak) ve resveratrol’dür (kırmızı üzüm ve şarap).

(“Şeklin Renkli Versiyonu kitabın sonunda, Renkli Görseller bölümünde verilmiştir.)

Su kaynakları ve gıda maddelerinde demir yaygın olarak bulunduğu için organizmalar spesifik olarak demiri bağlayan ve taşıyan ya da metabolize eden farklı proteinler evrimleştirmişlerdir ki bunlara feritin, transferin ve serüloplazmin de dâhildir (Mackenzie ve ark., 2008). Benzer şekilde bakır, çinko ve en bilineni kalsiyum dâhil olmak üzere potansiyel olarak toksik diğer maddeleri regüle eden proteinleri kodlayan pek çok gen bulunmaktadır (kalmodulin, kalbindin, Ca^{2+} -ATPazlar ve diğerleri) (Kawasaki ve ark., 1998; Gifford ve ark., 2007). Kalsiyum ve demirin kimyasal özellikleri ve göreceli bolluğu muhtemelen bu iyonları bağlayan veya hareket ve işlevini kontrol eden proteinleri kodlayan bu kadar çok genin evrilmiş olmasının ana nedenleri olabilir. Kalsiyum ve demirin çoklu fizyolojik işlevlerinin daha sonraki evrimi, kalsiyum veya demir olmaksızın hayatta kalamayacak olan (tıpkı insanlar gibi) organizmaları ortaya çıkarmıştır. Hormesise ilişkin olarak hücrelerin ve organizmaların serbest demir ve kalsiyumu hormetik konsantrasyon aralığında veya altında tutmak için oldukça etkili mekanizmalara sahip olduğu açıktır. Kalsiyum açısından ise intrasölüler kalsiyum düzeylerindeki orta düzeyli ve geçici yükselişlerin hormetik yanıtlara aracılık ettiği ortaya konmuştur. Farklı hafif streslere (örn., öğrenme, beden hareket veya hafif iskemi ile ilişkili aktivite) yanıt olarak kalsiyum girişinin gerçekleştiği beyindeki nöronlar bunun için harika bir örnektir. Nöronun içinde ise kalsiyum kinazları ve transkripsiyon faktörlerini aktive eder ki bu da nöroprotektif trofik faktörleri, antioksidan enzimleri ve hücre onarım proteinlerini kodlayan genlerin endüksiyonu ile sonuçlanır. Ancak, intrasölüler kalsiyumun aşırı kontrolsüz yükselişi hormetik mekanizmaları baskılar ve hücre hasarı ve ölümü ile sonuçlanır; kalsiyumun toksik düzeye çıkmasının pek çok farklı hastalıkta rol aldığına inanılmaktadır ki bunlardan bazıları Alzheimer, miyokardial enfarktüs ve inmedir (Bezprozvanny ve Mattson, 2008; Przyklen ve ark., 1999; Marini ve ark., 2007).

Hormesisteki rolleri açısından bakıldığında duyu organlarının evrimi hem özelleşme hem de çeşitliliğe örnek teşkil etmektedir. Olfaktör sistemde pek çok madde nin düşük düzeylerine yüksek oranda duyarlı olan reseptörler ve birden çok beyin bölgesine sinyal aktaran burun soğanındaki nöronlarla iletişim kuran reseptörler bulunmaktadır (Bargmann, 2006). Bazı durumlarda koku (predatörün feromonu ve yangın dumanı) anlık “kaç ya da dövüş” yanıtını ortaya çıkarırken diğer kokular (aynı türün karşı cinsinden gelen feromonlar ve gıdalardaki uçucu kimyasallar) yeme veya çiftleşme davranış programlarını ortaya çıkarırlar. Genetik/evrimsel perspektiften bakıldığında ise olfaktör reseptörleri (G protein bağlı reseptörler) kodlayan genlerdeki mutasyonlar tespit edilebilen moleküllerin (kokular) sayısını arttırırken aynı zamanda duyu organının spesifitesini de yükseltmiştir (Niimura ve Nei, 2006). Olfaktör reseptörlerin predatörlerden, potansiyel eşlerden ve gıda kaynaklarından gelen kokulara olan duyarlılığını arttıran genleri olan bireylerin sağkallım konusunda avantajları olacaktır. Diğer yandan, ışığın algılanmasında rol alan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar algılanan ışık dalgaboyu aralığının ve renk vizyonunun genişlemesi ve organizmanın olası tehlikelerin (belirli mesafedeki predatör) düşük düzeyini tespit edebilme ve uygun hormetik davranışsal yanıtı aktive edebilme becerisinde artışla sonuçlanmıştır.

Sonuçlar ve Geleceğe Yönelik Öneriler

Adaptif stres yanıtlarının doğal seçim yoluyla evrim sürecindeki önemli rolü Charles Darwin (<http://darwin-online.org.uk/contents.html>) tarafından ortaya konmuştur ve bu tarihten itibaren canlılığın tüm düzeylerinde (moleküler, hücresel, organ sistemleri, bireyler ve popülasyonlar) destek görmüştür. Evrimsel süreçlerde adaptif stres yanıtlarının önemini açıklamak için hormesis teriminin kullanılmasının bir kazanç sağlamadığı savunulabilir. Ancak, bu bölümde ve bu kitapta sunulan örneklerden de anlaşılacağı üzere, hormesis tanımlayan bifazik doz yanıtı evrimde teorisinde genel adaptif stres yanıtını rafine etmekte ve daha genel bir bilgi sunmaktadır.

Teşekkürler Bu çalışma Intramural Research Program of the National Institute on Aging, National Institutes of Health tarafından desteklenmiştir.

Referanslar

- Alt FW (2007) Sirtuins and cellular stress responses. *Ageing Res Rev* this issue
- Arrigo AP, Viot S, Chaufour S, Firdaus W, Kretz-Remy C, Diaz-Latoud C (2005) Hsp27 consolidates intracellular redox homeostasis by upholding glutathione in its reduced form and by decreasing iron intracellular levels. *Antioxid Redox Signal* 7: 414–422.
- Arumugam TV, Phillips TM, Cheng A, Morrell CH, Mattson MP, Wan R (2009) Age and energy intake interact to modify cell stress pathways and stroke outcome. *Ann Neurol*. In press.
- Barbour KA, Edenfield TM, Blumenthal JA (2007) Exercise as a treatment for depression and other psychiatric disorders: a review. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 27: 359–367.
- Bargmann CI (2006) Comparative chemosensation from receptors to ecology. *Nature* 444:295–301.
- Bezprozvanny I, Mattson MP (2008) Neuronal calcium mishandling and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 31: 454–463.
- Booth FW (1988) Perspectives on molecular and cellular exercise physiology. *J Appl Physiol* 65:1461–1471.
- Calabrese EJ (2005) Cancer biology and hormesis: human tumor cell lines commonly display hormetic (biphasic) dose responses. *Crit Rev Toxicol* 35: 463–582.
- Calabrese EJ, Blain R (2005) The occurrence of hormetic dose responses in the toxicological literature, the hormesis database: an overview. *Toxicol Appl Pharmacol* 202: 289–301.
- Calabrese EJ, Bachmann KW, Bailer AJ, Bolger PM, Borak J, Cai L, Cedergreen N, Cherian MG, Chiueh CC, Clarkson TW, Cook RR, Diamond DM, Doolittle DJ, Dorato MA, Duke SO, Feinendegen L, Gardner DE, Hart RW, Hastings KL, Hayes AW, Hoffmann GR, Ives JA, Jaworski Z, Johnson TE, Jonas WB, Kaminski NE, Keller JG, Klaunig JE, Knudsen TB, Kozumbo WJ, Lettieri T, Liu SZ, Maisseu A, Maynard KI, Masoro EJ, McClellan RO, Mehendale HM, Mothersill C, Newlin DB, Nigg HN, Oehme FW, Phalen RF, Philbert MA, Rattan SI, Riviere JE, Rodricks J, Sapolsky RM, Scott BR, Seymour C, Sinclair DA, Smith-Sonneborn J, Snow ET, Spear L, Stevenson DE, Thomas Y, Tubiana M, Williams GM, Mattson MP (2007) Biological stress response terminology: integrating the concepts of adaptive response and preconditioning stress within a hormetic dose-response framework. *Toxicol Appl Pharmacol* 222: 122–128.
- Calabrese EJ, Blain RB (2008). Hormesis and plant biology. *Environ Pollut* 87: 727–732.
- Campbell TC, Hayes JR (1974) Role of nutrition in the drug-metabolizing enzyme system. *Pharmacol Rev* 26: 171–197.

- Capela JP, Fernandes E, Remião F, Bastos ML, Meisel A, Carvalho F (2007) Ecstasy induces apoptosis via 5-HT(2a)-receptor stimulation in cortical neurons. *Neurotoxicology* 28: 868–875.
- Chrousos GP (2000) The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24(Suppl 2): S505.
- Cooper B, Clarke JD, Budworth P, Kreps J, Hutchison D, Park S, Guimil S, Dunn M, Luginbühl P, Ellero C, Goff SA, Glazebrook J (2003) A network of rice genes associated with stress response and seed development. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 4945–4950.
- Crichton RR, Pierre JL (2001) Old iron, young copper: from Mars to Venus. *Biometals* 14: 99–112.
- Delgoda R, Westlake AC (2004) Herbal interactions involving cytochrome p450 enzymes: a mini review. *Toxicol Rev* 23: 239–249.
- Fehrenbach E, Niess AM (1999) Role of heat shock proteins in the exercise response. *Exerc Immunol Rev* 5: 57–77.
- Freeman JL, Quinn CF, Marcus MA, Fakra S, Pilon-Smits EA (2006) Selenium-tolerant diamond-back moth disarms hyperaccumulator plant defense. *Curr Biol* 16: 2181–2192.
- Gifford JL, Walsh MP, Vogel HJ (2007) Structures and metal-ion-binding properties of the Ca²⁺-binding helix-loop-helix EF-hand motifs. *Biochem J* 405: 199–221.
- Gotoh M, Sugawara A, Akiyoshi K, Matsumoto I, Ourisson G, Nakatani Y (2007) Possible molecular evolution of biomembranes: from single-chain to double-chain lipids. *Chem Biodivers* 4: 837–848.
- Hoffmann AA, Willi Y (2008) Detecting genetic responses to environmental change. *Nat Rev Genet* 9: 421–432.
- Kang KW, Lee SJ, Kim SG (2005) Molecular mechanism of nrf2 activation by oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 7: 1664–1673.
- Kawasaki H, Nakayama S, Kretsinger RH (1998) Classification and evolution of EF-hand proteins. *Biometals* 11: 277–295.
- Kessler RC, Merikangas KR, Wang PS (2007) Prevalence, comorbidity, and service utilization for mood disorders in the united states at the beginning of the twenty-first century. *Annu Rev Clin Psychol* 3: 137–158.
- Kopin IJ (1995) Definitions of stress and sympathetic neuronal responses. *Ann N Y Acad Sci* 771: 19–30.
- Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C, Fischer CP, Lindegaard B, Petersen AM, Taudorf S, Secher NH, Pilegaard H, Bruunsgaard H, Pedersen BK (2007) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia* 50: 431–438.
- Kramer HF, Goodyear LJ (2007) Exercise, MAPK, and NF-kappaB signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 103: 388–395.
- Mackenzie EL, Iwasaki K, Tsuji Y (2008) Intracellular iron transport and storage: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid Redox Signal* 10: 997–1030.
- Marini AM, Jiang X, Wu X, Pan H, Guo Z, Mattson MP, Blondeau N, Novelli A, Lipsky RH (2007) Preconditioning and neurotrophins: a model for brain adaptation to seizures, ischemia and other stressful stimuli. *Amino Acids* 32: 299–304.
- Marini AM, Jiang H, Pan H, Wu X, Lipsky RH (2008) Hormesis: a promising strategy to sustain endogenous neuronal survival pathways against neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev* 7: 21–33.
- Martin DE, Hall MN (2005) The expanding TOR signaling network. *Curr Opin Cell Biol* 17: 158–166.
- Matsumoto M, Han S, Kitamura T, Accili D (2006) Dual role of transcription factor FoxO1 in controlling hepatic insulin sensitivity and lipid metabolism. *J Clin Invest* 116: 2464–2472.
- Mattson MP, Maudsley S, Martin B (2004a) BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 27: 589–594.

- Martin B, Mattson MP, Maudsley S (2006) Caloric restriction and intermittent fasting: two potential diets for successful brain aging. *Ageing Res Rev* 5: 332–353.
- Mathers J, Fraser JA, McMahon M, Saunders RD, Hayes JD, McLellan LI (2004) Antioxidant and cytoprotective responses to redox stress. *Biochem Soc Symp* 71: 157–176.
- Mattson MP, Culmsee C, Yu ZF (2000) Apoptotic and antiapoptotic mechanisms in stroke. *Cell Tissue Res* 301: 173–187.
- Mattson MP, Duan W, Chan SL, Cheng A, Haughey N, Gary DS, Guo Z, Lee J, Furukawa K (2002) europrotective and neurorestorative signal transduction mechanisms in brain aging: modification by genes, diet and behavior. *Neurobiol Aging* 23: 695–705.
- Mattson MP, Maudsley S, Martin B (2004a) BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 27: 589–594.
- Mattson MP, Maudsley S, Martin B (2004b) A neural signaling triumvirate that influences ageing and age-related disease: insulin/IGF-1, BDNF and serotonin. *Ageing Res Rev* 3: 445–464.
- Mattson MP, Cheng A (2006) Neurohormetic phytochemicals: low-dose toxins that induce adaptive neuronal stress responses. *Trends Neurosci* 29: 632–639.
- Mattson MP, Meffert MK (2006) Roles for NF-kappaB in nerve cell survival, plasticity, and disease. *Cell Death Differ* 13: 852–860.
- Mattson MP, Calabrese EJ (2008) Best in small doses. *New Scientist* 2008(August 9): 36–39.
- McDonald JW, Stefovskaja VG, Liu XZ, Shin H, Liu S, Choi DW (2002) Neurotrophin potentiation of iron-induced spinal cord injury. *Neuroscience* 115: 931–939.
- McEwen BS (2007) Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 87: 873–904.
- McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH (2006) The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Expert Opin Drug Saf* 5: 157–168.
- Moore MD, Kaplan S (1992) Identification of intrinsic high-level resistance to rare-earth oxides and oxyanions in members of the class proteobacteria: characterization of tellurite, selenite, and rhodium sesquioxide reduction in *Rhodobacter sphaeroides*. *J Bacteriol* 174: 1505–1514.
- Niimura Y, Nei M (2006) Evolutionary dynamics of olfactory and other chemosensory receptor genes in vertebrates. *J Hum Genet* 51: 505–517.
- Parsons PA (2001) The hormetic zone: an ecological and evolutionary perspective based upon habitat characteristics and fitness selection. *Q Rev Biol* 76: 459–467.
- Parsons PA (2003) From the stress theory of aging to energetic and evolutionary expectations for longevity. *Biogerontology* 4: 63–73.
- Przyklenk K, Simkhovich BZ, Bauer B, Hata K, Zhao L, Elliott GT, Kloner RA (1999) Cellular mechanisms of infarct size reduction with ischemic preconditioning. Role of calcium?. *Ann N Y Acad Sci* 874: 192–210.
- Ravindranath V, Bhamre S, Bhagwat SV, Anandatheerthavarada HK, Shankar SK, Tirumalai PS (1995) Xenobiotic metabolism in brain. *Toxicol Lett* 82–83: 633–638.
- Schuetz EG (2001) Induction of cytochromes P450. *Curr Drug Metab* 2: 139–147.
- Thomas JA, Rana FR (2007) The influence of environmental conditions, lipid composition, and phase behavior on the origin of cell membranes. *Orig Life Evol Biosph* 37: 267–285.
- Williams RJ (2007) A chemical systems approach to evolution. *Dalton Trans* 14: 991–1001.
- Yamanaka M, Itakura Y, Ono-Kishino M, Tsuchida A, Nakagawa T, Taiji M (2008) Intermittent administration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ameliorates glucose metabolism and prevents pancreatic exhaustion in diabetic mice. *J Biosci Bioeng* 105: 395–402.
- Yenari MA, Liu J, Zheng Z, Vexler ZS, Lee JE, Giffard RG (2005) Antiapoptotic and antiinflammatory mechanisms of heat-shock protein protection. *Ann N Y Acad Sci* 1053: 74–83.
- Young JC, Agashe VR, Siegers K, Hartl FU (2004) Pathways of chaperone-mediated protein folding in the cytosol. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5: 781–791.

Hücresel Hormesisin Transkripsiyonel Medyatörleri

Tae Gen Son, Roy G. Cutler, Mark P. Mattson, ve Simonetta Camandola¹
Çeviri: Dr. Coşkun AKAY

Özet: Hormesis, hücrelerin ve organizmaların, akut subtoksik dozdaki belli çevresel streslere (ör., sıcaklık, oksidasyon, çevresel toksinler) verdiği yararlı adaptif yanıtlardır. Rutin egzersiz, kalori kısıtlaması veya diyet ile düşük seviyede fitotoksinlerin sindirimi şeklinde tekrarlayan hormesis, hasarlanmış moleküllerin hücresel katabolik döngüsünü stimüle edebilir ve koruyucu mekanizmaları artırabilir. Elde edilen net sonuç organizmanın zarar verici tehlikeli durumlarla daha iyi başa çıkabilmesidir (ör., önkoşullanma). Hormesisin yararlı olmasındaki anahtar noktalar şunlardır; (1) stres/toksin yoğunluğu, kalıcı hasar oluşturmada etkili yanıt oluşturabilecek kadar (subtoksik) ve (2) maruziyet süresi, onarım ve iyileşmeye izin verecek kadar sınırlı (akut) olmalı. Hormetik adaptif yanıtın temeli gen ekspresyon regülasyonudur. Farklı stresler kendilerine has yanıt meydana getirirler de, prototipik hormetik indükleyicilerin karşılaştırılması birkaç transkripsiyon faktör ailesinin rol aldığını ortaya çıkarmıştır. Nrf2, NF-κB, HSF ve FOXO'nun periyodik pulsatil aktivasyonunun farklı biyolojik modelde çeşitli hormetik uyarılarının faydalı etkilerini elde etmede mutlak gerekli olduğu bulunmuştur. Bu bölümde, hormetik adaptif kapsamındaki moleküler mekanizmalar ve bu transkripsiyon faktör ailelerini kodlayan genler tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler Transkripsiyon faktörleri • Hormesis • Egzersiz • Kalori kısıtlaması • Fitokimyasallar • HSF • Nrf2 • FOXO • NF-κB

Giriş

Organizmaların ve hücrelerin kısa süreli orta düzeyde strese maruz bırakılması onları, sonrasında potansiyel bir saldırıya hatta daha şiddetli bir strese dirençli hale getirir. Bu fenomen hormesis olarak bilinir ve, hücrelerin ve organizmanın, strese yanıtı ile indükte gen ekspresyonunu upregüle etme yeteneği ve ilişkili idame ve onarım süreçleriyle ilgilidir. Hormetik konseptin geçerliliği çeşitli biyolojik sistemlerde kimyasal, fiziksel ve biyolojik stresler yapılan deneylerde gösterilmiştir. Hormetik stres paradigmaları egzersiz, kalori kısıtlaması, ısı şoklaması, radyasyon ve pro-oksidanlardır (Minois, 2000, Rattan, 2004). Egzersiz iskelet kası ve kardiyovasküler sistem için oksidatif ve metabolik bir strestir, serbest radikaller, asitler

T.G. Son (✉)

Laboratory of Neurosciences, National Institutes of Health, National Institute on Aging, Baltimore, MD 21224, USA

e-mail: sont2@grc.nia.nih.gov

ve diğer hasarlandırıcı ara ürünler oluşturur (McArdel ve ark. 2002). Bununla birlikte ve hatta bu yüzden, orta düzeyde günlük egzersiz yaşam kalitesini belirgin bir şekilde yükseltir ve hastalıkları önler (Rattan, 2004). Benzer şekilde organizmalar bir metabolik stres olarak besin kısıtlamasına giderler, öyle ki kalori kısıtlamasının evrimsel olarak *Caenorhabditis elegans* kadar uzak organizmalarda ve primatlarda hayat süresini uzattığı ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (Kirkwood ve Shanley, 2005; Bishop ve Guarente, 2007a).

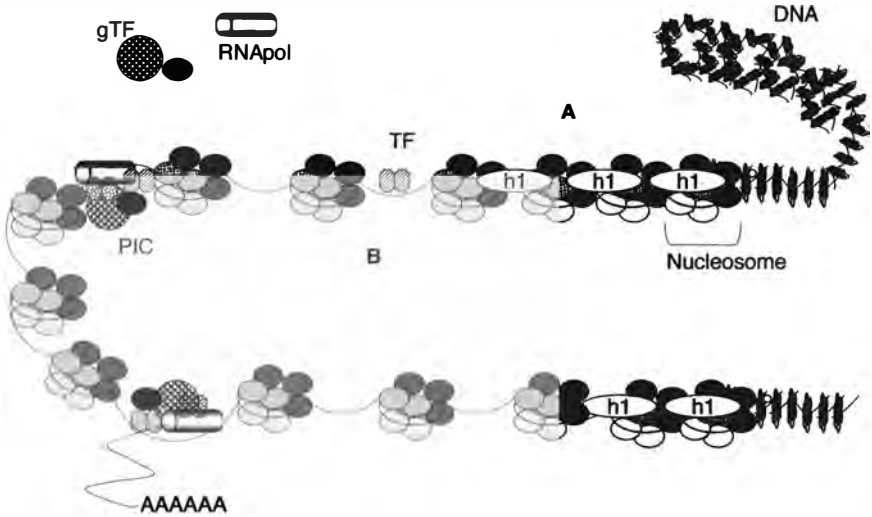
Hücre ve organizmaların kısa ve uzun süreli çevresel değişikliklere gen ekspresyonlarını modifiye ederek adaptasyon sağlaması birkaç transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel mekanizma ile gerçekleşir. Bu mekanizmalar arasında kromatin remodelizasyon ve transkripsiyonu, hücre sinyalizasyonu, mRNA birleştirme, poliadenilasyon ve lokalizasyonu ile protein lokalizasyon, modifikasyon ve degradasyon mekanizmaları bulunmaktadır. Transkripsiyon birçok adaptif stres yanıtında en önemli olay olduğundan, transkripsiyonel regülasyon mekanizmalarının anlaşılması için çok fazla çaba harcanmıştır. Farklı stresler, doğasına, büyüklüğüne ve maruziyet süresine bağlı olarak farklı ekspresyon paternleri ortaya çıkarırlar. Etkilerinden sorumlu anahtar mekanizmalar açıklandıkça ortaya çıkmıştır ki, hepsinde olmasa bile stres durumlarının çoğunda ortak bir korunmuş çekirdek yanıt bulunur. Stres-indükte genler arasında ısı-şok proteinleri ve antioksidan enzimler ile enerji metabolizmasında yer alan proteinleri kodlayan genler bulunur. Stres ile ekspresyonunun baskılandığı genler büyümeyle ilişkili fonksiyonları kontrol eden genlerdir. Bu da kaynakların stres üretimine geri çevrildiğini gösterir.

Bu bölümde temel olarak transkripsiyonel regülasyon konseptini inceleyecek, adaptif hormetik yanıtta yeni bulunan anahtar oyuncular olan transkripsiyon faktörleriyle ilgili mevcut bilgileri özetleyeceğiz.

Transkripsiyonel Regülasyonun Doğası

Ökoryotik DNA çekirdek içinde 6×10^9 çift baz içeren 23 çift kromozom halinde bulunur ve binlerce spesifik DNA-bağlayıcı transkripsiyon faktörü ile etkileşime girer. Temel kromatin yapısı nükleozom birimidir. Her nükleozom bir çekirdek histon oktomeri içerir. Histon oktomerler, H2A ve H2B heterodimerler çifti arasına sıkıştırılmış H3 ve H4 histonlarından meydana gelen merkezi heterotetramerden oluşur. Her histon oktomerinde etrafına sarılmış yaklaşık 147 baz çifti supersarmal DNA bulunur ve nükleozomlar birbirinden değişken şekilde, türe özgü 28 ile 43 baz çiftli DNA bağlayıcılar ile ayrılır. Kromatin fiber tek bir histon H1 molekülü ile 30nm lik daha yoğun bir yapıya katlanır, histon nükleozomal DNA'nın başlangıcında, ortasında ve sonunda bağlanan nükleozomal birimlerle bir arada köprü oluşturur. Birçok sıralı sarmallanma, heterokromatin adı verilen, kompakt 100 ila 400nm "sarmallı-sarmal" interfaz kromatini oluşumu sağlar. Hem sarmallı-sarmal hem de nükleozomal yapılar, fizyolojik iyonik gerilimde stabildir ve istenmeyen gen transkripsiyonunu engellerler. Gen ekspresyonunun transkripsiyonel aktivas-

yonu, dekontansasyon ve kromatin remodeling ile sağlanır. Transkripsiyonel aktif kromatinin daha az kompakt yapısı olan öökromatin uygun transkripsiyon faktörlerinin hedef genler üzerindeki lokalize sekans-spesifik bölgelere bulaşmasını sağlar (Şekil 1). Transkripsiyon faktörleri kökteş DNA sekanslarına bağlandıklarında histon asetilaz aktivitesi vasıtasıyla koaktivatör proteinleri harekete geçirir, ve böylece kromatin yapısı zayıflayıp nükleozom yapısı değışerek kromozal DNA'nın kaymasına olanak tanır. Birçok ilave bazal kromatin faktörlerinin de dahil olmasıyla transkripsiyon başlangıç bölgesinde pre-inisiasyon kompleksi oluşumu gerçekleşir ve hnRNA sentezi sırasında RNA polimeraz II desteklenir (Şekil 1). Kromatin organizasyon ve *cis*-regulatör sekanslara bağlanma kontrolü transkripsiyonel regülas-yondaki majör kontrol noktalarında gerçekleşir.



Şekil 1 Gen ekspresyonunun transkripsiyonel aktivasyonunun şematik gösterimi. **A.** Kromatin remodeling enzimleri ve histon asetilazlar nükleozom seviyesinde DNA yapısının dekontansasyona neden olur. **B.** Spesifik ulaşılabilir DNA-bağlayıcı bölgelere transkripsiyon faktörlerinin (TF) geçişi, pre-inisiasyon kompleksi (PIC) oluşumu ve RNA polimeraz II (RNApol) tarafından transkripsiyonu kolaylaştıran koaktivatör ve genel transkripsiyon faktörlerini (gTF) tetikler.

Hormetik Sinyal Yolakları

Büyük-genom yaklaşımlarının uygulanması birçok farklı stres koşuluna verilen gen ekspresyon yanıtlarına geniş bir bakış açısı sağlamıştır (Murray ve ark., 2004; Kultz, 2005; Bahn ve ark., 2007). Sinyal yolakları farklı stres maruziyetlerinde orta payda olarak ön plana çıkmıştır. Bu yolakların arasında Nrf2/ARE, FOXO, HSF ve NF- κ B yolakları bulunur.

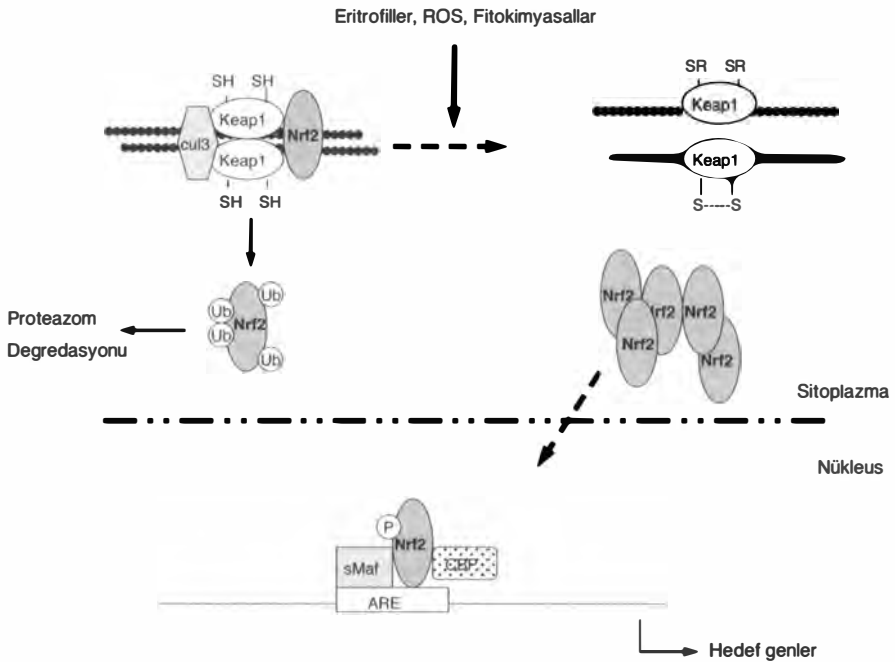
Nükleer Faktör–Eritroid 2p45 (NF-E2)–İlişkili Faktör (Nrf2)/Antioksidan Yanıt Elementi (ARE) Sinyal Yolağı

Yüzlerce milyon yıllık evrim sürecinde, hücreler ve organizmalar kendilerini, elektrofıl ve her yerde bulunan reaktif oksijen türevlerinin kötü etkilerinden korumak için antioksidan ve faz II detoksifiye enzim sistemi geliştirmişlerdir. Yapılan çalışmalarda, antioksidan ve detoksifiye genlerinin 5' komşuluklu regülatör bölgeleri içinde, antioksidan yanıt elementi (ARE) veya elektrofıl responsif element (EpRE) olarak bilinen, genel bir *cis*-davranışlı çoğaltıcı element (5'-GTGACnnnGC-3') tanımlanmıştır. (Surh, 2003; Shen ve ark., 2005). ARE-responsif genler arasında glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon redüktaz, epoksit hidrolaz, aldehit redüktaz, UDP-glukuronil transferaz (UGT), heme oksijenaz-1 (HO1), NADP(H):quinon oksideoredüktaz (NQO1), tiyoredoksin ve γ -glutamilsistein sentetaz (γ -GCS) bulunur (Surh, 2003). ARE konsensüs sekansına bağlanan ve ARE-hedef genlerin aktivasyonunu regüle eden transkripsiyon faktörü Nrf2'dir.

Nrf2, Keap1, ve ARE Yolağının Regülasyonu

Nrf2 1994'te, β -globin loküs promoter bölgesinin NF-E2 sekansına bağlanan bir faktör olarak izole edildi (Moi ve ark. 1994). Temel lösin kilitleyici transkripsiyon faktörlerinin "cap 'n' collar" (CNC) alt ailesine aittir (Zhang, 2006; Kensler ve ark., 2007). Bu aile içinde birbiriyle çok ilişkili p45 NF-E2, Nrf1, Nrf2 ve Nrf3 proteinlerine ek olarak bunlarla daha uzak bağlantılı iki transkripsiyonel represör olan Bach1 ve Bach2 bulunur (Zhang, 2006; Kensler ve ark., 2007). Diğer lösin kilitleyici proteinleri gibi Nrf2 ARE konsensüs sekansına monomer veya homodimer olarak bağlanamaz, etkili DNA bağlama ve transaktivasyon aktivitesi için küçük Maf protein aile üyeleri heterodimer oluşturmalıdır (Itoh ve ark., 1997). sMAF proteinlerinden başka, *in vitro* çalışmalarda Nrf2'nin c-Jun ve ATF4 ile de heterodimer oluşturabildiği gösterilmiştir (Venugopal ve Jasiwal, 1998; He ve ark., 2001). Bu proteinlerle etkileşim belli koşullarda önemli olmakla birlikte (Venugopal ve Jasiwal, 1998; He ve ark., 2001), *in vivo* önemleri belirsizdir. Nrf2 dimerizasyonunu, DNA'ya bağlanmayı ve transaktivasyon aktivitesini regüle eden mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmektedir. Bach1 ve Bach2 ile etkileşimin HO-1 ve ARE-bağımlı reporter gen ekspresyonunu down-regüle ettiği gösterilmiştir (Sun ve ark., 2002; Muto ve ark., 2003), bu da onların Nrf2 transkripsiyonel represör olduklarına işaret etmektedir. Diğer yandan, Nrf2 koaktivatör CREB-binding protein (CBP veya p300)'e bağlanabilir ve böylece transaktivasyon aktivitesi kuvvetli bir şekilde artabilir (Katob ve ark., 2001). En iyi anlaşılan Nrf2 regülatör mekanizması negatif regülatör Kelch-like ECH-bağımlı protein 1 (Keap1) ile etkileşimidir (Zhang, 2006; Kensler ve ark., 2007). Keap1 birbirinden bir bölge ile ayrılan bir N-terminal geniş kompleks/

tramtrack/briç-a-brac (BTB) domaini ve bir C-terminal double-glisin tekrarlayıcı domaini (DGR) içerir. DGR domaini aktin sitoskeletona ve Nrf2'nin N-terminaline bağlanmak için mutlak gereklidir (Zhang, 2006; Kensler ve ark., 2007). BTB domaini Keap1 homodimerizasyonu ve Cullin3/Rbx1 E3 ubiquitin ligaz ile etkileşmek için gereklidir (Kobayashi ve ark., 2004). Yapısal verilere bağlı olarak, aktivatörlerin yokluğunda, Keap1 homodimerleri Nrf2 ve aktini bağlayarak sitoplazmada Nrf2 birikmesine sebep olur (Zhang, 2006; Kensler ve ark., 2007). Cul3/Rbx1 E3 ligaza bağlanma yoluyla da Nrf2, ubiquinasyon ve akabinde proteozomal yıkıma hedef olur (Kobayashi ve ark., 2004) (Şekil 2). Elektrofilik bileşiklere veya reaktif oksijen türevleriyle karşılaştığında, Nrf2 Keap1'den degradasyon yoluyla ayrılır ve ARE-hedef genlerinin aktivasyonuna aracılık ettiği nükleusa yer değiştirir (Zhang, 2006; Kensler ve ark., 2007) (Şekil 2).



Şekil 2 Nrf2 bağımlı genlerin indüksiyon mekanizmaları. Temel koşullar altında Nrf2 Keap1'e bağlanır, sitozolda kalır ve Cullin3/Rbx2-E3 ubiquitin ligaz (Cul3) bağlantısıyla proteazomal degradasyona hedef haline getirilir. İndükleyciler Nrf2'nin Keap1'den ayrılmasına neden olarak degradasyon ve nükleer taşınmadan kaçmasına olanak tanır. Nükleusta Nrf2, küçük Maf protein üyeleriyle (sMaf) ilişkili olarak kökteş ARE bölgesine bağlanır, ve koaktivatör protein (CBP) ile birlikte hedef genlerin ekspresyonunu regüle eder.

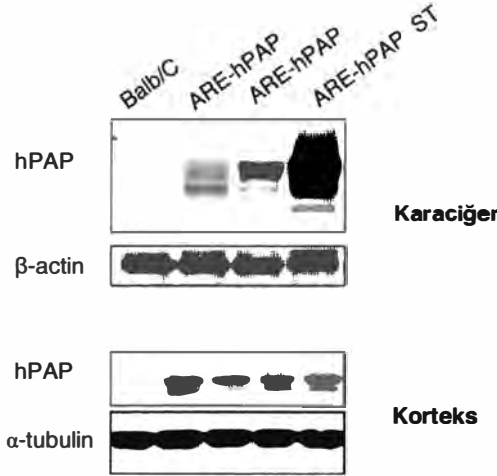
Keap1 sistein rezidülerinden çok zengin olduğundan, oksidatif/elektrofilik bir sensör olduğuna inanılır. 27 sistein rezidünün çoğu, elektrofilik bileşiklerle direk etkilüşime girmek için reaktif ve potansiyel hedef bölgelerdir (Nguyen ve ark., 2004; Kobayashi ve Yamamoto, 2005). Hüresiz yapılan çalışmalarda birleşme bölgesinde bulunan dört sistein rezidüsünün (Cys257, Cys273, Cys288 ve Cys297) çok reaktif olduğu ve Keap1/Nrf2 ayrışmasını sağlayan belli faz II indükleyiciler için direk bir hedef olduğu gösterilmiştir (Dinkova-Kostova ve ark., 2002). Ek olarak, Cys273 ve Cys288, proteazom tarafından ubiquitinasyon ve degradasyon için gereklidir (Zhang ve Hannink, 2003). Nrf2 stabilitesinin regülasyonunda Keap1'in önemi in vivo çalışmalarda da doğrulanmıştır. Keap1 yoksun fareler doğumdan sonra sadece 3 hafta yaşayabilirler (Wakabayashi ve ark., 2003). İlginç bir şekilde, bu farelerden alınan karaciğer ve embriyonik fibroblast hücreleri faz II detoksifiye enzimlerini artmış, nükleer Nrf2'yi de yüksek seviyelerde eksprese etmiştir (Wakabayashi ve ark., 2003).

Nrf2/ARE Yolağının Hormetik İndükleyicileri

Antioksidan ve faz II detoksifiye enzim genleri ile birlikte, Nrf2'nin hücre içinde büyüme ve apoptozis, enflamasyon ile ubiquitin-aracılı degradasyon yolağına dahil olan genleri regüle ettiği gösterilmiştir (Kwak ve ark., 2003; Lee ve ark., 2003a; Cho ve ark., 2005). İn vitro ve in vivo yapılan birçok çalışmada Nrf2'nin reaktif oksijen türevlerine karşı korunmada, akciğer, karaciğer ve nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde çok önemli olduğu gösterilmiştir (Ramos-Gomes ve ark., 2001). Nrf2 kaybı temel ve indüklenebilir hedef gen ekspresyonunu azaltarak Nrf2-yoksun farelerin karsinogenez ve oksidatif strese hassasiyetini artırır (Chan ve ark., 2001; Ramos-Gomez ve ark., 2001; Cho ve ark., 2002). Nrf2 yoksun fareler, temel hepatik ve gastrik GST ve NQO1 aktivitelerindeki azalmaya bağlı olarak, benzo[a]piren indükte gastrik neoplazi için vahşi tip farelerden belirgin olarak daha yüksek risktedirler (Ramos-Gomez ve ark., 2001). Nrf2 yoksun farelerde NQO1, GST, UGT, glutatyon peroksidaz-2 (GPx2) ve HO1'in hiperoksi-indükte ekspresyonu de belirgin olarak daha düşüktür (Cho ve ark., 2002). Nrf2 eksikliği, temel ve indüklenebilir koruyucu genleri azaltarak, nöron ve astrositleri oksidatif strese hassas hale getirir (Lee ve ark., 2003a; Lee ve ark., 2003b).

Caenorhabditis elegans'da Nrf2 homologu olan SKN1, enerji metabolizma homeostazi ile stres tolerans yanıtlarını entegre ederek yaşam süresini regüle eder (Tullet ve ark., 2008). Tullet ve ark. (2008), insülin/IGF1 yolağının SKN1'i direk olarak regüle ettiğini, farklı dokularda dokulara özgü fonksiyonları olduğunu gösterdi. SKN1'in ASI nöronlarında (nöroendokrin hücre oldukları varsayılır) kısıtlanmış ekspresyonu kalori kısıtlama ile indüklenmiş yaşam süresinin uzamasına aracılık eder, bu da bu nöronlardaki rolünün beslenmeye sistemik yanıtları ayarlamak olduğunu düşündürür (Bishop ve Guarente, 2007b). Çevresel strese intestinal SKN1'in faz II genlerin ekspresyonunu başlatarak yanıt vermesi ve kalori kısıtlamasındaki yaşam süresini uzatıcı etkisinin ASI-aracılı rolünden apayrı olması ilgi çekicidir (An ve Blackwell, 2003; Bishop ve Guarente, 2007). SKN1/Nrf2'nin stres ve doku spesifik sensitivitesi ve ayrışık işlevinin daha gelişmiş vertebralılarda da korunmuş

olması mümkündür. Biz, ARE-hPAP reporter farelerde, açlığın karaciğerde hPAP'ın Nrf2 kökenli ekspresyonunu belirgin olarak artırdığını ancak serebral kortekste artırmadığını açık bir şekilde gösterdik (Şekil 3). Solucanlardaki durumun aksine, farelerde Nrf2'nin kalori kısıtlamaya bağlı anti-karsinojenik özellikleri düzenlediği ancak yaşam süresi üzerine yararlarının göz ardı edilebileceği görülmektedir (Pearson ve ark., 2008). Kalori kısıtlamanın yaşam süresini uzatmayla ilgili solucanlar ve fareler arasında gözlenen farklılık, Nrf2'yi regüle eden farklı IGF 1/insülin-sinyal mekanizmalarına bağlı olabilir.



Şekil 3 Açlığın Nrf2 aktivasyonu üzerine doku-sepsifik etkileri. ARE-kökenli insan plasental alkalın-fosfataz fareler (ARE-hPAP) 2 günlük açlığa maruz bırakıldı. Karaciğer ve serebral korteksten alınan ekstraktlarda hPAP seviyeleri, yükleme kontrolü olarak aktin ve tubulin kullanılarak, Western Blot analizi ile ölçüldü.

Sağlığa faydalı etkileri olan birçok fitokimyasalın Nrf2 aktivitesini düzenlediği gösterilmiştir. Sülforafan brokoli filizlerinde ve turpsu bitkilerde yüksek miktarlarda bulunan bir izotiyosiyandır (Myzak ve Dashwood, 2006). Sülforafanın anti-karsinojenik ve koruyucu etkileri, en azından kısmen, Nrf2/ARE yolunu aktive edebilmesine bağlıdır. Aslında, vahşi tip farelerin Nrf2-null farelerle karşılaştırıldığı *in vivo* gen ekspresyon çalışmalarında spesifik sülforafan ile upregüle ARE-bağımlı hedef genlerinin tanımlanması yapılmıştır (Thimmulappa ve ark., 2002). Sülforafan kültüre nöronları oksidatif strese karşı (Kraft ve ark., 2004) ve dopaminergik nöronları mitokondriyal toksinlere karşı (Han ve ark., 2007) korumaktadır. Bir retinal dejenerasyon modelinde sülforafanın farelere verilmesi fotoreseptörleri dejenerasyondan koruyabilir (Kong ve ark., 2007). Mekanik bakış açısıyla, sülforafan Nrf2 yolunun farklı seviyelerinde görev alır. Sülforafan, Nrf2 proteazomal degradasyonunu baskılayarak uzamış yarılanma ömrü ve transkripsiyonel atkiviye neden olur (Jeong ve ark., 2005) ve inhibitör Keap1'deki tiyol gruplarına kovalent olarak direkt bağlanarak Nrf2 salınımına ve sonra da nükleer taşınmasına yol açar (Dinkova-Kostova ve ark., 2002). Antioksidan karnosol, PC12 hücrelerinde HO1

ekspresyonunu indükler ve ARE-reporter aktivitesini aktifler, bu etki fosfatidilinozitol 3 kinaz (PI3K) ve AKT-bağımlı şekilde gerçekleşir (Martin ve ark., 2004). Endotelial hücrelere, yeşil çayın esas bileşeni olan epigallokatesin-3-gallat (EGCG) uygulanması Nrf2 nükleer seviyelerini artırır ve HO1 ekspresyonunu upregüle eder (Wu ve ark., 2006). Resveratrol katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, NQO1 ve GST'nin aktivitesini artırır ve Nrf2'yi upregüle ederek nükleusa taşınmasını indükler (Hsiet ve ark., 2006; Rubiolo ve ark., 2008). Daha önce bahsedilen fitokimyasallara ek olarak, içlerinde quersetin (Tanigawa ve ark., 2007), kurkumin (Kang ve ark., 2007), fenetik izotiyosiyanat (Son ve ark., 2008) ve kalkon (Son ve ark., 2008) bulunan birçok doğal bileşin Nrf2/ARE yolağını indüklediği tespit edilmiştir.

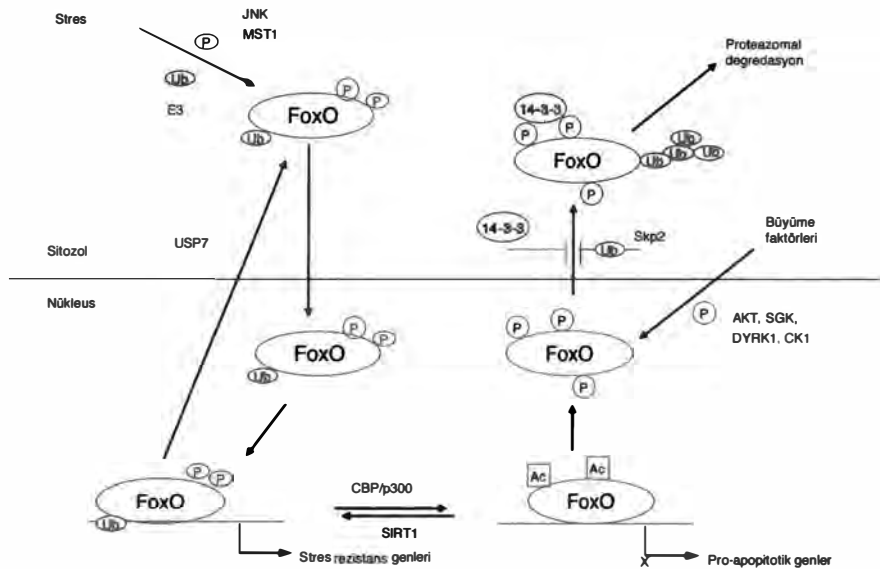
Forkhead Box O (FOXO) Transkripsiyon Faktörleri

C. elegans DAF-16 [forkhead/winged-helix transkripsiyon faktörü, box O (FOXO)]'ın memeli ortoloğu olan transkripsiyon faktörleri FOXO1, FOXO3a, FOXO4 ve FOXO6 tümör süpresör ve enerji metabolizması reostatu olarak görev alırlar ve hayvanların maksimum genetik yaşam süresine ulaşmaları için elzem proteinlerdir (Libina ve ark., 2003). FOXO-regüle genlerin ekspresyonu transkripsiyon faktörlerinin herhangi biri tarafından kontrol edilebilir ve sepsifte ekspresyon paterni veya izoform-spesifik regülasyon yoluyla elde edilir. Bu yüzden bundan sonra başka biri özellikle belirtilmemişse FOXO genel terimini kullanacağız. FOXO protein ailesi üç majör α -heliks ve iki büyük kanat benzeri halka (Clark ve ark., 1993), C-terminal trans-aktivasyon domaini ve nükleer lokalizasyonlu ve harici sekansları içeren N-terminal 100 baz DNA-bağlayıcı domain ya da FKH domain ile karakterizedir. DNA-bağlayıcı spesifitesinin moleküler temelleri çok az anlaşılmakla birlikte, FKH bölgesinin α -heliksleri ve kanatlı halkalarının FOXO monomerlerinin DNA ile etkileşimi açısından önemli görünmektedir (Clark ve ark., 1993; Boura ve ark., 2007). Yüksek afiniteli DNA-bağlayıcı çalışmaları konsensüs sekans FOXO-tanımış element (FRE)'nin (G/C)(T/A)AA(C/T)AA olarak tanımlanmasını sağlamıştır (Furuyama ve ark., 2000; Gilley ve ark., 2003).

Sistematik biyoinformatik yaklaşımlar ve direk deneysel çalışmalar aracılığıyla, yüzlerce genin promoter bölgesinde, esas ve fonksiyonel FRE bölgeleri tanımlanmıştır. Aslında, FOXO faktörleri birçok anabolik büyüme faktörü (örn., insülin, insülin-benzeri büyüme faktörü 1 [IGF1]) ile uyarının tipine ve gücüne bağlı olarak, geniş çapta hücrel fonksiyonları kontrol eden hücrel beslenme ve oksidatif stres yanıt yolları için aşağı yönde hedeflerdir. FOXO ile regüle edilen fonksiyonlar arasında; glukoneogenez yoluyla artmış metabolik etki (örn., glukoz-6-fosfat, PEPCK, SCPx, AgRP, NPY), artmış stres direnci (örn., katalaz, MnSOD), DNA onarımı (örn., GADD45, DDB1, sestrin), nöropeptid sekresyonu (örn., *C. Elegans* SCL-1), atrofi/otofaji (örn., mTOR), hücre siklusunun durması (örn., p27, GADD45, p130Rb2, siklin G2) ve apoptozis (örn., Bim-1, FasL, BCL-6, PUMA) bulunur (Vogt ve ark., 2005; Hansen ve ark., 2008). FOXO fonksiyonları üç posttranslasyonel modifikasyonun kompleks etkileşimi ile kontrol edilir: fosforilasyon,

asetilasyon ve ubiquitinasyon. Bazı modifikasyonlar subsellüler lokalizasyonu kontrol ederken, diğerleri FOXO transaktivasyon özelliklerini module eder.

FOXO'nun nükleer/sitozolik taşınımı, hücresel anabolik (örn., FOXO eksport) ve katabolik/apoptozis (örn., FOXO import) transkripsiyonel sinyal için anahtar regülatör görünmektedir ve fosforilasyon aracılığıyla sıkı bir şekilde kontrol edilir. FOXO fosforilasyonun subsellüler lokalizasyonda zıt etkiler ile tetikleyen iki temel uyarı sınıfı; gelişimsel ve çevresel stres sinyalleridir. FOXO'nun IGF1, epidermal büyüme faktörü, veya nöral büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerine cevaben fosforilasyonu, FOXO'nun nükleus dışına çıkarılması ve transkripsiyonel aktivitesinin iptali ile sonuçlanır (Şekil 4). Bu süreçte dahil olan ve içinde AKT ile serum ve glukokortikoid ile indüklenebilir kinazlar (SGKler) bulunan kinazlar, PI3k yolağı, dual-spesifite tirozin fosforilasyon ile regüle kinaz 1 (DYRK1) ve kazein kinaz (CK1) aracılığıyla aktive olurlar (Biggs ve ark., 1999; Brunet ve ark., 1999; Rena ve ark., 2002; Vogt ve ark., 2005; Hansen ve ark., 2008). Nükleer FOXO'nun fosforilasyonu, DNA'ya bağlanma yeteneğini azaltır ve p300/CBP gibi koaktivatörleri harekete geçirerek FOXO'nun transaktivasyon potansiyelini azaltır (Tsai ve ark., 2003). Nükleer fosforillenmiş FOXO 14-3-3 proteinleri ve nükleustan CRM1/Ran-bağımlı eksport için hedef haline gelir (Brunet ve ark., 2002).



Şekil 4 FOXO postranslasyonel regülatör mekanizmaları. FOXO'nun büyüme faktörü uyarısına yanıt olarak fosforilasyonu 14-3-3 ve CRM1-bağımlı eksport mekanizmaları ile sitozole geri taşınmasına sebep olur. Sitozole tutulan FOXO daha sonra poliubiquitinasyon ve 26S proteazomal degradasyon için hedef haline gelir. Diğer yandan, stres ile indükte monoubiquitinasyon ve/veya fosforilasyon FOXO'nun 14-3-3 proteinlerinden ayrılmasını ve nükleus içine taşınmasını tetikler. FOXO transkripsiyonel aktivitesi nükleus içinde geri dönüşlü asetilasyon ile module edilebilir. SIRT1'in deasetilasyonu, proapoptotik genleri inhibe ederken stres direnç genlerinin transkripsiyonel aktivitesini artırıyor gözükmektedir.

Çekirdekten çıkarılmaya ek olarak, 14-3-3 proteinleri ile etkileşim de FOXO'nun tekrar nükleus içine girmesini nükleer lokalizasyon sinyalinin maskeleyerek engeller (Rena ve ark., 2001). Sitozolda tutulan fosforillenmiş FOXO daha sonra poliubiquitinasyona uğrar (örn., lipaz Skp2) ve 26S proteazomal degradasyonun hedefi haline gelir (Plas ve Thompson, 2003; van der Heide ve Smidt, 2005) (Şekil 4). FOXO'nun poliubiquitinasyonu ve yıkımının geri dönüşsüz, yavaş ve esas süreç olduğu gösterilmiştir (Plas ve Thompson, 2003).

Diğer yandan, FOXO'nun, genotoksik veya oksidatif strese cevaben, JNK (Essers ve ark., 2005) veya memeli Ste20-like kinaz (MST1) (Lehtinen ve ark., 2006) tarafından fosforilasyonu, 14-3-3 proteinlerinden ayrılarak nükleus içine taşınmasını sağlar, böylece FOXO ısı-şok proteinlerini (Wang ve ark., 2005) olduğu kadar MnSOD ve katalaz (Kops ve ark., 2002) gibi antioksidanları da upregüle eder (Şekil 4). Büyüme faktörü indükte degradasyonun aksine, oksidatif stres sitozolik FOXO'nun geri dönüşlü monoubiquitinasyonunu indükler, bu FOXO'nun stabilitesini etkilemezken nükleer taşınmasını ve transkripsiyonel aktivitesini indükler (van der Host ve ark., 2006). Çekirdek içine taşınma sürecini hangi E3 liganın katalizlediği belli olmamakla birlikte, FOXO'nun deubiquitinasyonu ve sonrasında nükleustan eksportu herpes virüs-ilişkili ubiquitin-spesifik proteaz (USP7) tarafından kontrol edilmektedir (van der Host ve ark., 2006). Açıkça, stres-başlangıçlı yolağın etkilerinin büyüme faktörlerinin etkilerine üstün geldiği görülmektedir (Brunet ve ark., 2004; Essers ve ark., 2004).

Nükleus içinde, FOXO proteinleri hedef genleri çoklu etki modları ile regüle eder. FOXO, transkripsiyonel aktivitesini artırıcı (örn., β -katenin) (Essers ve ark., 2005) veya baskılayıcı (örn., PPAR γ) (Dowell ve ark., 2003) koaktivatörleri veya destekçi transkripsiyon faktörlerini harekete geçirebilir. Alternatif olarak, FOXO, bir gen promotorindeki genel bir bağlanma noktası için diğer faktörlerle rekabete girerek transkripsiyonu baskılayabilir (Kitamura ve ark., 2002). Son olarak, FOXO diğer transkripsiyon faktörleri için koaktivatör ya da korepresör olarak davranıp, FRE-bağlanma noktaları olmayan promoterleri regüle eder (Glauser ve Schlegel, 2007). FOXO'nun fosforilasyonunun, transaktivasyon potansiyelini, koaktivatörlerle etkileşimini inhibe ederek azalttığı gösterilmiş olsa da (Tsai ve ark., 2003), FOXO'ların nükleer etkileşimler ve transkripsiyonel özellikleri esas olarak geri dönüşlü asetilasyon ile modüle edilir. Asetil transferaz p300/CBP FOXO proteinlerine bağlar ve asetiller, ancak net sonuçlar (aktivasyon ve represyon) çelişkilidir (van der Heide ve Smidt, 2005). FOXO'nun deasetilasyonu, memeli SIRT2'nin ortologu SIRT1 tarafından kontrol edilir (Daitoku ve ark., 2004; Motta ve ark., 2004). SIRT1 ve FOXO faktörleri arasındaki etkileşimler oksidatif strese yanıt olarak ortaya çıkar (Brunet ve ark., 2004; Motta ve ark., 2004). *C. Elegans* genetik manipülasyonları sir2.1'in yaşam süresini DAF16/FOXO'nun deasetilasyonu ve aktivasyonu ile uzattığı gösterilmiştir (Tissembaum ve Guarente, 2001). Memelilerde SIRT1'in FOXO fonksiyonları üzerine olan etkisi çok daha kompleks ve hedef genlere bağlı olarak değişiklik gösterir. Genel olarak, SIRT1 stres rezistansında yer alan FOXO hedef genlerin transkripsiyonunu tetiklerken proapoptotik genlerin transkripsiyonu azaltıyor görünmektedir (Greer ve Brunet, 2005). *C. Elegans*'ın aksine, memelilerde yaşam süresinin artırılması, apoptozis yolağının FOXO ile indüksiyonunun SIRT1 kullanılarak engellenmesi ile elde edilebilir ve kalori kısıtlaması gibi stres koşulları

esansında tamir ve koruma mekanizmalarını arttırmak için yanıt da bu şekilde sürdürülebilir (van der Host ve Burgering, 2007).

FOXO, Oksidatif Stres ve Yaşam Süresi

Birkaç on yıldır FOXOlar çevresel uyarınları proliferasyon, apoptozis, metabolizma, stres rezistansı ve yaşam süresini etkileyen dinamik gen ekspresyon programlarına çeviren esas sinyal integratörler olarak ortaya çıkmıştır (van der Host ve Burgerin, 2007). FOXO transkripsiyon faktörleri açlık, aşırı nüfus çoğalması (Gross ve ark., 2008), oksidatif stres (Essers ve ark., 2005) ve gama radyasyon (Tran ve ark., 2002) gibi çevresel stresler ile aktive olurlar. Ek olarak, birkaç çalışmada çaydan elde edilen epigallokatesin-3-gallat (EGCG), siyah çay theaflavinleri, theaflavin 3-*O*-gallat, theaflavin 3'-*O*-gallat, theaflavin 3,3'-di-*O*-gallat ve therubiginler gibi polifenolik fitokimyasalların FOXO1a'yı aktive ettiği ve anjiyogenezin inhibisyonu ile diabetik retinopati, romatoid artrit, psöriyazis, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserin kontrolüne yardımcı olmak gibi sağlık için birçok yararları olduğu gösterilmiştir (Cameron ve ark., 2008; Shankar ve ark., 2008).

FOXOlar yaşam süresini belirleyen proteinler midir? Vertebralılarda kalori kısıtlaması ile indükte yaşam süresi ve sağlık artışı insülin/IGF1 sinyal yolağına bağlıdır. Altta yatan mekanizma(lar) şunlara gereksinir; (1) insülin yolağının aktivasyonundan gelen ürünlerin daha yavaş toplanması; (2) stres yanıt yaşam genlerinin daha yüksek düzeyde etkinliği; veya (3) her ikisi birden. *C. elegans*'da düşük insülin/IGF1 sinyali (örn., insülin/UGF reseptör homologu DAF-2 mutantları, veya kalori kısıtlama) DAF-16'yı (yani FOXO) inhibe eden korunmuş bir PI3 kinaz/AKT yolağı boyunca ilerler. Daf-16 knockout mutantlar, açlık durumunda dahi ortalama ya da daha kısa bir yetişkin yaşam süresi geçirirler (Libina ve ark., 2003). DAF-2 eksik mutantlar dauer benzeri fenotipe sahip olurlar ve genç kalarak normal gelişen yetişkin kurtlara göre iki kat daha uzun aktif yaşarlar (Libina ve ark., 2003). Normal büyüme koşulları altında, insülin/IGF1/AKT sinyalizasyonu DAF-16'yı fosforiller ve inhibe eder ve bu normal bir yaşam süresi ile sonuçlanır. Ancak, çevresel olarak aktive edilmiş (örn., açlık, nüfus artışı) nükleer DAF-16, hücrel stres yanıtı, antimikrobiyal ve metabolik genler gibi geniş bir spektrumda geni upregüle ederler ve spesifik hayatı kısaltan genleri downregüle ettikleri kabul edilmiştir (Libina ve ark., 2003).

İnsülin/IGF1/AKT/FOXO yolağı kurtlarda, sineklerde ve memelilerde neredeyse idantiktir ve bu nedenle evrim süresince korunmuştur (Burgering ve Kops, 2002). Bu FOXO fonksiyonlarının da idantik olarak korunduğu anlamına gelmez. FOXO'nun yaşam süresi regülasyonuna olan katkıları organizma bağımlıdır. *C. Elegans* gibi kısa yaşam süresi olan, reproduktif hücre dışında sadece postmitotik hücreleri bulunan, organizmalarda FOXO fonksiyonları genel olarak yiyecek kıtlığı yaşandığında ortaya çıkan metabolik stresi regüle etmeye odaklanmıştır. Daha uzun yaşam süresine sahip ve çoklu proliferatif hücre tipini barındıran bir vücuda sahip organizmalarda hayatta kalmak için genotoksik stres rezistansı ve kanserden korunma daha önemlidir. Bu yüzden metabolik stres rezistansı ve FOXO yaşam süresi üzerine farklı bir etkiye sahip olacaktır. Aslında DAF-16/FOXO'nun

kalori kısıtlama ile yaşam süresinin uzatılmasında, dauer yolağının aktivasyonu ile etki göstermesi nematodlarda çarpıcı olmakla birlikte, bu etki diğer türlerde daha az belirgindir. *Drosophila melanogaster*'de dFOXO'nun ablasyonu kalori kısıtlaması ile sağlanan yaşam süresi artışını bozmaz ve dFOXO'nun overekspresyonu (yani, %10 veya daha az) ortalama ve maksimum yaşam süresini artırır (Giannakou ve ark., 2008; Min ve ark., 2008). Ancak, IGF1 reseptör knockout farelerde, %40'a kadar kalori kısıtlaması sonrası, maksimum yaşam süresinde %30'luk bir artış görülür ki bu da FOXO'nun muhtemel etkin olduğunu gösterir (Blüher ve ark., 2003; Holzenberg ve ark., 2003). Hormetik konseptte bağlı olarak, FOXO-bağımlı genlerin orta seviyede hormetik stresler ile periyodik indüksiyonunun, bazal seviyelerin altındaki hasarın ortadan kaldırılmasını ve antioksidan korumayı artırması bu şekilde de hücresel fonksiyon ve performansını artırması mümkündür. Açık şekilde, insülin reseptör yoksun diyabetik fare modelinde (yani *Insr*^{+/-}) FOXO1'in bir allelin delesyonu (FOXO1^{+/-}, heterozigot knockout), FOXO1-indükte glukoz-6-fosfataz aktivitesini %75 oranında azaltarak diyabetik fenotipi tersine tersine çevirir, yani sıra FOXO1'in overekspresyonu diyabetle sonuçlanır (Nakae ve ark., 2002). Benzer şekilde, FOXO1'in bir allelinin delesyonu, *βpd^{ky}*^{-/-} farelerde, diyabetik fenotipi hafifleterek beta hücre proliferasyonunu kurtarır (Hashimoto ve ark., 2006).

Nükleer Faktör-κB Yolağı

Nükleer faktör κB (NF-κB) en çok çalışılan ve en iyi anlaşılmış indüklenebilen transkripsiyon faktörlerinden biridir. NF-κB/Rel ailesi beş protein içerir; RelA (p65), cRel, RelB, p50 ve p52. Bu proteinler, DNA bağlanması, nükleer translokasyon, IκB ile etkileşimle homo- ve heterodimerizasyondan sorumlu 300 amino asitlik N-terminal homoloji domaini (RHD) paylaşırlar. Gen ekspresyonunun pozitif regülasyonu için gerek olan transaktivasyon domaini (TD) sadece p65, cRel ve RelB'de bulunur. Transaktivasyon domaini eksik olduğundan p50 ve p52 homodimerleri, TD içeren diğer NF-κB üyeleri ile etkileşmedikçe, genellikle κB-responsif promotorların transkripsiyonel represörleri olarak davranırlar. NF-κB dimerleri tipik olarak ankinin tekrarlı zenginleşmiş bir IκB protein aile üyesine bağlanır, bu aile üyeleri; IκBα, IκBβ, IκBε, IκBγ, IκBζ, Bcl3, p100 ve p105'tir. Tarihsel olarak NF-κB aktivitesinin inhibitörleri olarak düşünülseler de IκB'lerin fonksiyonlarının anlaşılmasında sağlanan son ilerlemeler, NF-κB'nın kofaktörleri olarak rol oynadıklarını, κB-kökenli transkripsiyonu (yani Bcl3 ve IκBζ) inhibe veya aktive edebildiklerini göstermiştir.

NF-κB dimerleri, κB konsensü sekansı 5'-GGGRNWYYCC-3' (N-herhangi bir baz; R=pürin; W=adenin veya timin; Y=pirimidin) içeren promotor ve enhancer bölgelerine bağlanır (Baeuerle, 1991; Hoffman ve ark., 2006). κB bölge sekansının dejenere yapısı, çeşitli dimerlerin farklı bağlanma özellikleri ile birlikte çeşitli IκB'ların kullanılması ve koaktivatörler ve korepresörler ile etkileşimleri düzenleyen postranslasyonel modifikasyon, NF-κB hedef genlerinin uzun listesini oluştururlar (Gillmore 2008). Prototip ve en iyi çalışılmış NF-κB sinyal yolağı "kanonik" veya "klasik" yolarak adlandırılan, IκBα/p65/p50 komplekslerini içeren yoldur. İstirahat koşullarında, kararlı durumda hemen tamamen sitozolik görülmekle bir-

likte, I κ B α /p65/p50 kompleksleri, p50'nin açığa çıkmış nükleer lokizasyon sinyal (NLS) varlığına ve I κ B α 'da bir nükleer eksklüzyon sinyali (NES) varlığına bağlı olarak, sürekli nükleus ve sitozol arasında taşınır (Ghosh ve Karin, 2002). Birçok indükleyicinin birisi tarafından uyarılmasından sonra (Gilmore, 2008), aktiflenmiş kompleks I κ B kinaz kinaz (IKK) I κ B α 'yı Ser32 ve Ser36 üzerinde fosforilleyerek proteini, β TrCP-içeren Skp1-CulinRoc1/rbx1/Hrt-1-F-box (SCF $^{\beta$ TrCP) E3 ubiquitin ligaz kompleksleri ve E2 UbcH5 tarafından K48-bağımlı poliubiquitinasyon için hedef hale getirir. Ubiquitinasyona uğradığında, I κ B proteazom boyunca hızlıca degrade olur, böylece p65 için NLS'yi açığa çıkararak NLS ve NES arasındaki dengeyi nükleer lokalizasyon lehine değiştirir. Diğer genler arasında, nükleer NF- κ B, I κ B α ekspresyonunu ortaya çıkarır, sinyal yanıtın düzgün sonlanması için gerekli olan bir negatif feedback loop oluşturur. "Alternatif" veya "nonkanonik" yolak sadece immün sistem cevabıyla ilişkili görünmekte ve çok sınırlı alt grup uyarana (lenfotoksin B, CD40 ligand, ve B hücre aktive edici faktör) yanıt vermektedir ve p100/RelB dimerleri için spesifiktir (Senftleben ve ark., 2001). Reseptöre bağlanma NF- κ B-indükleyici kinaz (NIK)'ı aktive eder ve böylece IKK α homodimerlerini direk olarak fosforiller. Sonrasında p100'ün Ser866, Ser870 ve Ser872'de fosforilasyonu SCF $^{\beta$ TrCP aktifleşmesi, Lys855'in poliubiquitinasyonu ve p52/RelB dimerlerini oluşturmak üzere kısmi degradasyon veya işlemeye yol açar (Hayden ve Ghosh, 2008).

Egzersiz İçin Hormetik Bir Dönüştürücü Olarak NF- κ B

Orta seviyeden yüksek yoğunlukta (antrenman) yapılan düzenli egzersizin hastalıkları önlemede ve fizyolojik fonksiyonları iyileştirmede yararlı olduğu bilinmektedir. Bu yararlar sadece iskelet kası ve kalp ile (Radak ve ark., 2005; Haskell ve ark., 2007) kısıtlı kalmayıp diğer organları da kapsar (Radak ve ark., 2001; Cotman ve ark., 2007). Örneğin ratlarda, düzenli yüzme antrenmanı lipitlere, proteinlere ve DNA'ya verilen oksidatif hasarı sadece iskelet kasında değil beyinde de belirgin olarak azaltarak (Radak ve ark., 1999) kognitif fonksiyonları belirgin olarak iyileştirir (Radak ve ark., 2001).

Egzersiz sırasında, kasılan kaslar istirahat halindeki kaslardan 100 kat kadar daha fazla oksijen tüketirken, mitokondrial elektron transport zinciri, adenin nükleotid katabolizması, lipooksijenaz ve NADPH oksidaz aracılığıyla çok fazla miktarda reaktif oksijen türevleri (ROS) (Davies ve ark., 1982; Alessio ve ark., 1988) ortaya çıkar. Antrenman ile, ROS'a tekrarlayan maruziyet antioksidan adaptasyona yol açarak organizmanın oksidatif strese direncini artırır. Egzersizin MnSOD'nin (Hollander ve ark., 2000), indüklenebilir nitrik oksit sentazın (Gomez-Cabrera ve ark., 2005) ve γ -glutamilsistein sentazın (Leeuwenburgh ve ark., 1997) aktivitelevlerini transkripsiyon bağımlı şekilde upregüle ettiği gösterilmiştir. Bu enzimler arasındaki ortak faktör NF- κ B sinyal yolağına yanıt verebilmeleridir. Egzersizin kemirgenlerde NF- κ B aktivitesini, sinyal kaskadının farklı noktalarında etkili olarak upregüle ettiği gösterilmiştir (Kramer ve Goodyear, 2007). Kemirgen modellerde yapılan çalışmalar, NF- κ B içeriğinin ve aktivasyon paternlerinin kas lifi tipine bağlı olduğunu göstermiştir (Hollander ve ark., 2000; Atherton ve ark., 2004; Durham ve

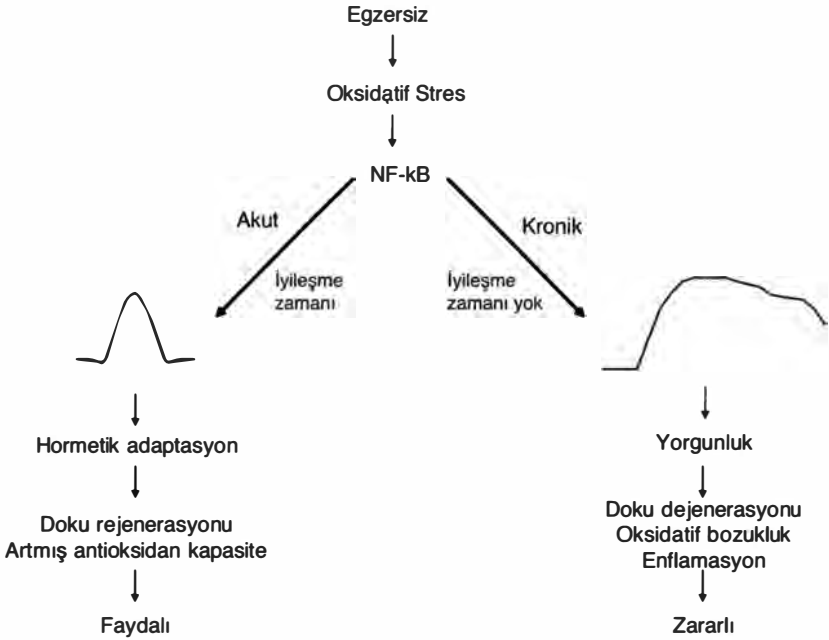
ark., 2004). Örneğin soleus kasındaki bazal NF- κ B seviyeleri ekstensor digitorum longus kasından iki ila üç kat daha fazladır (Atherton ve ark., 2004). Bu farklılıklar, kas lifi tiplerinin oksidatif ve/veya metabolik durumundaki farklılara atfedilebilir. Rat iskelet kasında akut bir aşırı egzersiz sonrasında NF- κ B bağlanması belirgin olarak artarak kastaki MnSOD mRNA seviyesini ve protein içeriğini upregüle etmektedir (Hollander ve ark., 2001).

Ratlarda bir saatlik koşu bandı egzersizi soleus (tip 1) ve gastrocnemius (tip 2a) kasında artmış IKK α/β fosforilasyonu ile birlikte NF- κ B aktivasyonunu indükler (Ho ve ark., 2005). Farelerde, diyafram lif demetlerinin tetanik yorucu kasılmasından sonra NF- κ B aktivitesi düşer; ancak 12 günlük antrenman soleus kasına NF- κ B bağlanma aktivitesini artırır (Durham ve ark., 2004). İnsanlarda yapılan çalışmalarda, maraton koşucularından alından periferik kan lenfositlerinin, egzersiz öncesi durumlarıyla karşılaştırıldığında, aktive NF- κ B düzeylerinin ROS bağımlı arttığı bulunmuştur (Gomez-Cabrera ve ark., 2006). Diğer yandan, vastus lateralis kas biyopsilerinde yorucu direnç kasılması, egzersiz öncesi NF- κ B bağlanma düzeylerini geçici olarak azaltır (Durham ve ark., 2004). Dolayısıyla, yapılan egzersizin yoğunluk, süre ve sıklığı olduğu kadar, egzersizler arasındaki iyileşme süresi de NF- κ B'nin aktivasyon durumunu ve kas adaptasyonu ve hasarı arasındaki dengeyi etkiler. Antrenmanlardan olduğu şekilde, yeterli toparlanmanın takip ettiği aralıklı NF- κ B aktivasyonu, etkili kas onarımı ve antioksidan upregülasyonunu sağlayarak vücudun daha sonra karşılaştacağı mekanik ve oksidatif stresle daha iyi baş edebilmesine olanak tanır (Şekil 5). Diğer yandan, NF- κ B'nin sınırlı toparlanma süreleriyle persistan aktivasyonu doku rejenerasyonunu bozar ve kas enflamasyonunu artırarak kas erimesine neden olur (Şekil 5). Spesifik bir IKK β kas aktivasyonuna sahip olan, bu yüzden de müsküler NF- κ B aktivitesinin yüksek ve persistan seviyelerde olduğu farelerde derin sarkopeni, artmış proteoliz ve totalde kasektik bir fenotik gözlenmesi bu senaryoyu destekler durumdadır (Cai ve ark., 2004). Farelerin kas spesifik I κ B α superrepresör fareler ile çaprazlanarak NF- κ B aktivasyonunun önlenmesi fenotipi tersine çevirmiştir, dolayısıyla NF- κ B'nin kronik aktivasyonunun direk olarak kaseksiye neden olabileceği kuvvetle muhtemeldir (Cai ve ark., 2004). Kanonik yolağa ek olarak, her iki Bcl3 ve p105/p50 kas atrofiyle ilişkilidir (Hunter ve Kandarian, 2004). Nfkb1 (p105/p50) ve Bcl3 knockout fareler, soleus ve plantar kaslarında boşalma ile indükte atrofiye direnç göstermişlerdir (Hunter ve Kandarian, 2004). Tekrar lif-sepsifik patern izlenmiş, hızlı fiberlerin her iki fare tipinde daha dirençli olduğu ve sadece Bcl3^{-/-} yavaş liflerde azalmış atrofi görülmüştür.

Isı-Şok Faktör Yolağı

Isı-şok yanıtı ilk kez 1962'de F. Ritossa tarafından bulunmuştur. F. Ritossa, meyve sineği *Drosophila buschii*'nin politen kromozomlarında ısı-şok uygulaması ile yeni bir şişme paterni tespit etmiştir (Ritossa, 1962). Sonrasında yapılan çalışmalar indükte RNA ve proteinlerin moleküler düzeyde yapılarını açığa çıkarmış ve ısı-şok proteinleri (HSPlar) adı verilen yüksek oranda korunmuş bir dizi proteinin izolasyonu ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir (Lindquist, 1986; Lindquist ve Craid, 1988). Bugün açıklıkla biliniyor ki, hücrel hasardan HSPlar ile sağlanan koruma

ve iyileşme, yüksek ısılardan ayrı olarak, ağır metal, kimyasal toksinler, oksidatif stres, enfeksiyon, hipoksi asidozu, enerji eksikliği ve egzersiz gibi çok sayıda akut ve kronik durumda da ortaya çıkmaktadır (Kregel, 2002; Westerheid ve Morimoto, 2005).



Şekil 5 NF-κB egzersiz sırasında kas hücrelerinde geçici olarak aktive olur. Egzersiz seansları arasında (örn., antrenman) yeterli iyileşme zamanının olması, organizmanın sonraki stressörlere direncini artıran yararlı proteinlerin ekspresyonunu tetikler (hormetik adaptasyon). Bunun tersine NF-κB'nın iyileşme zamanı olmadan kronik aktivasyonu kalıcı kas enflamasyonu ve doku dejenerasyonuna neden olur.

HSP ailesi moleküler büyüklüğe göre organize edilir ve proteaz ve moleküler şaperon olarak görev alan birçok protein içerir. Bunlar proteinlerin sentez, katlanma, translokasyon, yapım ve yıkımında kritik konformasyonel durumlara rehberlik eder (Weterheid ve Morimoto, 2005). Isı-şok yanıtı, ısı-şok transkripsiyon faktörlerinin (HSFler) aktiviteleriyle transkripsiyonel seviyede regüle edilir (Pirkalla ve ark., 2001). İnsanlar her biri iki izoforma (a ve b) sahip üç HSF (HSF1, HSF2 ve HSF4) eksprese eder (Wu, 1995; Pirkalla ve ark., 2001). HSF1 en iyi tanımlanmış ve ısı-şok yanıtın tartışmasız en önemli regülatörüdür. HSF1 yoksun fareler, vahşi tip farelerden %20 daha küçük olmanın dışında, özel bir organ anomalisi göstermezler ve geç yetişkin çağa kadar yaşayabilirler (Xiao ve ark., 1999). Kontrollü koşullarda büyüme ve sağkalım için gerekli olmasa da, HSF1 yokluğu ısı şoku ve diğer streslere yanıtta HSPlerin indüksiyonunu tamamen ortadan kaldırır, bu yüzden stres sonrası hayatta kalım için mutlaklıdır (Xiao ve ark., 1999).

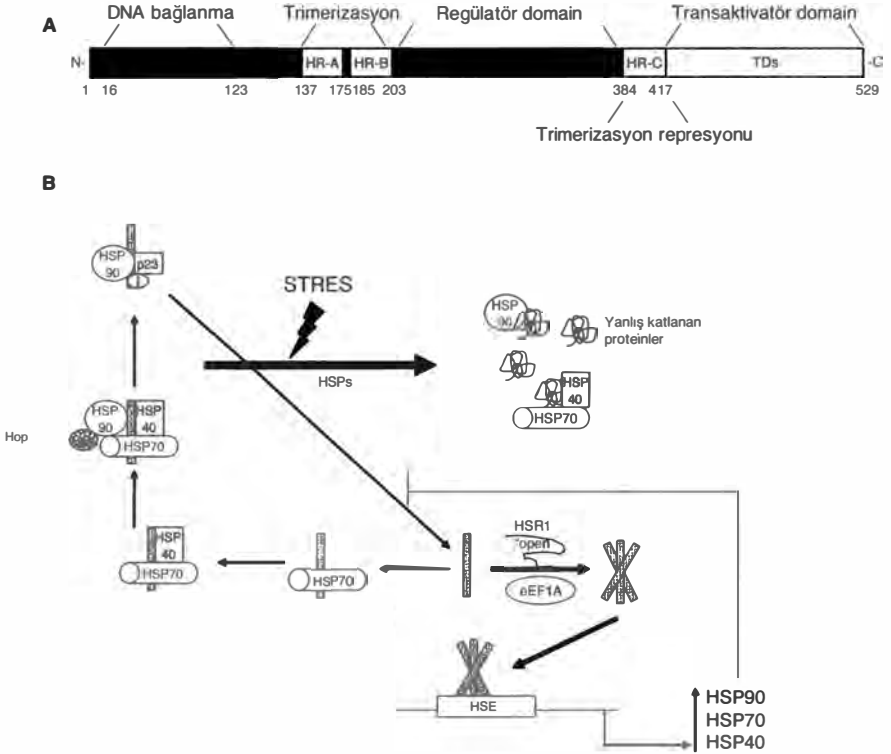
HSF2 ve HSF4'ün fizyolojik fonksiyonları daha az açıklanmıştır. HSF2 esas olarak gelişimde rol alır görünmekte (Rallu ve ark., 1997), ve tarihsel olarak strese duyarsız olduğuna inanılsa da, HSF2a izoformunun, stres indükte gen aktivasyonunda HSF1 ile birlikte rol aldığı düşünülmektedir (He ve ark., 2003; Ostling ve ark., 2007). İki alternatif bağlanma formu olan HSF4a ve HSF4b, regülatör bölgelerinde sadece 30 amino asit ile ayrılırlar ancak hücrelerde overekspresye edildiğinde çok farklı fonksiyonel özelliklere sahiptirler. HSF4b bir transkripsiyonel aktivatör iken (Tanabe ve ark., 1999), HSF4a esas ve indüklenebilir HSP ekspresyonunun bir inhibitörü olarak görev yapar (Nakai ve ark., 1997; Tanabe ve ark., 1999). Her iki HSF4 izoformunun endojen fonksiyonları bilinmemektedir. Genel olarak HSF4 strese yanıtızsız görünmekle birlikte lens gibi sensöryal organların korunması için önemlidir (Fujimoto ve ark., 2004).

HSF protein yapısı iyi korunmuştur (Pirkalla ve ark., 2001); ısı-şok protein genlerinin promoterinde bulunan ısı-şok element (HSE) sekanslarıyla etkileşen kanatlı bir heliks-turn-heliks (Clos ve ark., 1990) (Şekil 6a) motifinden oluşan N-terminal DNA-bağlayıcı domaini vardır. Helikal sarmallı-sarmal yapılar için karakteristik olan iki hidrofobik heptad bölgesi (HR-A/B) DNA bağlayıcı domainin yanında lokalizedir, bu bölgeler aktivasyon-indükte HSF oligomerizasyonu için gereklidir. Başka bir hidrofobik tekrar, HR-C, HSF trimerizasyonunun supresyonunu kontrol ediyor görünmektedir (Rabindran ve ark., 1993). C-terminal transaktivasyon domaini, gevşekçe bağlanan bir regülatör domain tarafından kontrol edilmektedir (Green ve ark., 1995; Kline ve Morimoto, 1997; Voellmy, 2004) (Şekil 6A).

Normal koşullarda HSF1 bir inert monomerde sitoplazmik veya nükleer kompartman içinde bulunur. Herhangi bir strese maruziyet durumunda, HSF1 dereprese olur, trimerize olur ve nükleus içinde birikir. HSF1 trimerleri, hedef genlerin promoter bölgelerinde lokalize pentamerik sekansların NGAAN (N=herhangi bir baz) çoklu bitişik ters yüz tekrarlarını içeren HSE kökteş sekansa yüksek afinite ile bağlanırlar (Xiao ve ark., 1991). HSF1 bağlanması için gerekli minimal sekans iki HSE elementinden oluşur, ancak üç element en sağlam HSF1-DNA kompleksini oluşmasını sağlar. HSP70, HSP90 ve sHSPler de multiple bazal faktör veya düşük seviyede aktif HSF1'in bağlanması aracılığıyla endojen olarak transkripsiyona uğrar (Westerheid ve Morimoto, 2005).

Son çalışmalar ek regülatör mekanizmalara işaret etmektedir. HSF1 aslında fosforilasyon ve sumoylasyon ile modifiye edilebilir. Esas fosforilasyon bölgeleri (Ser303, Ser307 ve Ser363) HSF1'in negatif regülasyonu için önemlidir ve sırasıyla GSK3, ERK1 ve PKC ile hedeflenir (Knauf ve ark., 1996; Kline ve Morimoto, 1997; Chu ve ark., 1998). pSer303 ve pSer307 söz konusu olduğunda, en azından inhibisyonun bir kısmı 14-3-3'ün etkin olması ve HSF1'in nükleer transportuna bağlıdır (Wang ve ark., 2003; Wang ve ark., 2004). İndüklenebilir fosforilasyon bölgeleri (Ser230, Ser326 ve Ser419) HSF aktivitesini destekler (Holmberg ve ark., 2001; Guettouche ve ark., 2005; Kim ve ark., 2005). Ser303 fosforilasyonundan sonra Lys298 sumoylasyonu da gözlenmiştir (Hietakangas ve ark., 2003) ve bu HSF1 DNA bağlanmasını ve transkripsiyonel aktiviteyi modüle eder görünmektedir (Hong ve ark., 2001). HSF1, HSP90 ile etkileşerek negatif regüle edilir (Zou ve ark., 1998). Mevcut negatif feedback modeli inaktif, monomerik HSF1'in çok

basamaklı oluşum prosesinden geçtiğini söylemektedir (Şekil 6b). HSF1 ilk olarak HSP70 ve HSP40'a, sonra HSP90, sonra HSP90 bağlayıcı protein Hop bind'a bağlanarak HSP90, p23 ve immünofilin içeren heterokompleks oluşturur (Hietakangas ve ark., 2003). Bu kompleksler dinamikdir, öyle ki hücre stresle karşılaştığında, protein açılması artar ve nonnative proteinlerin konsantrasyonu artar. Nonnative proteinler HSP şaperonları, diğer şaperonlar var kofaktörler için substrat olarak kullanılır. Nonnative proteinler ile HSF1 oligomerleri arasındaki yarışmadan ötürü, HSF1 heterokompleks oluşum hızı azalır, homotrimerizasyon ve DNA'ya bağlanması için HSF1 salınır (Şekil 6B).



Şekil 6 HSF1 yapısı ve stres-indükte aktivasyon modeli. **A.** İnsan HSF1α proteininin yapısal domainleri. Sayılar aminoasit rezidülerini gösterir. HR, heptad tekrarı; TDler, transaktivasyon domainleri. **B.** İnhibitör HSF kompleksinin oluşumunun şematik gösterimi. Bazal şartlar altında HSPler ve kofaktörler art arda HSF1 monomerlerine, trimerizasyonu önleyerek bağlanırlar. Bu proses protein yanlış katlanmalarını kontrol altında tutacak şekilde dinamik bir denge içinde gerçekleşir. Stres koşulları altında yanlış katlanan proteinlerin fazlaca birikmesi dengeli, HSPleri ayırarak ve kompleks oluşumunu azaltarak veya engelleyerek değiştirir. Eş zamanlı olarak hücre iskelet yapısının çöküşü ve mRNA transkripsiyonunun blokajı, elongasyon faktörü eEF1A'yı HSR1'in aktive formu ile etkileşim için elverişli hale getirir, bu şekilde HSF1 trimer oluşumuna izin verir. HSF1 trimerleri köktaş DNA sekansına bağlanarak, negatif feedback olabilecek şekilde, ısı şok proteinlerinin ekspresyonunu sağlar.

Son zamanlarda, noncoding RNA, HSR1 ve translayon elongasyon faktör eEF1A'yı içeren yeni bir regülatör mekanizma öne sürüldü (Shamovsky ve ark., 2006; Shamovsky ve Nudler, 2008). Normal şartlar altında HSR1 inaktif "kapalı" konformasyonda bulunurken, eEF1A'nın çoğunluğu hücre iskeleti bütünlüğü (Negrutskii ve El'skaya, 1998; Gross ve Kinzy, 2005) ve mRNA translayonu ile meşguldür (Gross ve Kinzy, 2005). Stres esnasında HSR1 "açık" bir HSF1-aktif edici konformasyona dönüşürken, hücre iskeletinin çöküşü (Welch ve Suhan, 1985) ve protein sentezinin genel olarak sonlanması (Panniers, 1994) eEF1A salgılar. Şaperonların azalması inhibitör kompleks ve eEF1A oluşumunu önler ve HSF1 trimer oluşumu ya direk olarak HSR1 ve eEF1A tarafından tetiklenir ya da aralarındaki stabilize edici etkileşim ile desteklenir (Şekil 6B).

Sonuçlar

Transkripsiyon faktörleri hücrelerin birçok farklı tipte intrinsik ve çevresel streslere hormetik yanıtta önemli roller oynar. Tipik olarak transkripsiyon faktörleri AKT, GSK3, MAP kinazlar, PKC, JNK, IKKler ve Ca^{2+} -sensitif kinazlar gibi stres-responsif kinazlar tarafından aktive edilirler. Adaptif stres yanıtlarını kontrol eden dört transkripsiyon faktörü; Nrf2, FOXOlar, NF- κ B ve HSFlerdir. Bu transkripsiyon faktörleri, anitoksidan enzimleri (süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, vb.), antiapoptotik proteinleri (Bcl-2, apoptozis inhibitör proteinler, vb) ve protein şaperonları (HSP70, HSP90 ve diğerleri) içeren birkaç farklı tipte sitoprotektif proteinleri kodlayan genleri hedefler. Hormetik transkripsiyon faktörleri genel anlamda metabolik ve oksidatif stres tiplerine yanıt verir, bununla birlikte spesifik doğal olarak oluşan veya insan yapımı kimyasallara da yanıt verebilir. Örneğin, curcumin ve resveratrol gibi fitokimyasallar sırasıyla Nrf2 ve FOXOları aktive edebilir. Transkripsiyon faktörlerinin hücrel strese hangi mekanizmalar ile yanıt verdiğinin daha iyi anlaşılması ve hücre sağkalımı ve plastisitesini destekleyecek bu yolların aktive edilmesinde etken olan davranışsal, besinsel ve farmakolojik araçların açığa çıkarılması optimal sağlığın desteklenmesinde yeni yaklaşımların ortaya çıkmasını sağlayacaktır.

Teşekkür Bu çalışma Ulusal Yaşlanma Enstitüsü'nün Intramural Araştırma Programı tarafından desteklenmiştir.

Referanslar

- An JH, Blackwell TK (2003) SKN1 links *C. elegans* mesodermal specification to a conserved oxidative stress response. *Genes Dev* 17: 1882–1893.
- Anckar J, Hietakangas V, Denessiouk K et al. (2006) Inhibition of DNA binding by differential sumoylation of heat shock factors. *Mol Cell Biol* 26: 955–964.
- Alessio HM, Goldfarb AH, Cutler RG (1988) MDA content in fast and slow-twitch skeletal muscle with intensity of exercise in a rat. *Am J Physiol* 255: C874–C877.
- Atherton PJ, Higginson JM, Singh J et al. (2004) Concentration of signal transduction protein exercise and insulin responses in rat extensor digitorum longus and soleus muscles. *Mol Cell Biochem* 261: 111–116.
- Baeuerle PA (1991) The inducible transcription factor NF- κ B: regulation by distinct protein subunits. *Biochem Biophys Acta* 1072: 63–80.
- Bahn YS, Xue C, Idnuna A et al. (2007) Sensing the environment: lesson from fungi. *Nat Rev Microbiol* 5: 57–69.
- Biamonti G (2004) Nuclear stress bodies: a heterochromatin affair?. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5:493–498.
- Biggs WH, Meisenhelder J, Hunter T et al. (1999) Protein kinase B/AKT-mediated phosphorylation promotes nuclear exclusion of the winged helix transcription factor FKHR1. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 7421–7426.
- Bishop NA, Guarente L (2007a) Genetic links between diet and lifespan: shared mechanisms from yeast to humans. *Nat Rev Genet* 8: 835–844.
- Bishop NA, Guarente L (2007b) Two neurons mediate diet-restriction-induced longevity in *C. elegans*. *Nature* 447: 545–549.
- Blüher M, Khan BB, Kahn CR (2003) Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science* 299: 572–574.
- Boura E, Silhan J, Herman P et al. (2007) Both the N-terminal loop and wing W2 of the forkhead domain of transcription factor FoxO4 are important for DNA binding. *J Biol Chem* 282:8265–8275.
- Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ et al. (1999) AKT promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a forkhead transcription factor. *Cell* 96: 857–868.
- Brunet A, Kanai F, Stehn J et al. (2002) 14-3-3 transits to the nucleus and participates in dynamic nucleocytoplasmic transport. *J Cell Biol* 156: 817–828.
- Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF et al. (2004) Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science* 303: 2011–2015.
- Burgering BM, Kops GJ (2002) Cell cycle and death control: long live forkheads. *Trends Biochem Sci* 27: 352–360.
- Cai D, Frantz JD, Tawa NE et al. (2004) IKK β /NF- κ B activation causes severe muscle wasting in mice. *Cell* 119: 285–298.
- Cameron AR, Anton S, Melville L et al. (2008) Black tea polyphenols mimic insulin/insulin-like growth factor-1 signaling to the longevity factor FOXO1a. *Aging Cell* 7: 69–77.
- Chan K, Han XD, Kan YW (2001) An important function of nrf2 in combating oxidative stress: detoxification of acetaminophen. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 4611–4616.
- Cho HY, Jedlicka AE, Reddy SP et al. (2002) Role of NRF2 in protection against hyperoxic lung injury in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 26: 175–182.
- Cho HY, Reddy SP, Debiase A et al. (2005) Gene expression profiling of NRF2-mediated protection against oxidative injury. *Free Radic Biol Med* 38: 325–343.
- Chu B, Zhong R, Soncin F et al. (1998) Transcriptional activity of heat shock factor 1 at 37°C is repressed through phosphorylation of two distinct residues by glycogen synthase kinase 3 and protein kinase Ca and C ζ . *J Biol Chem* 273: 18640–18646.

- Clark KL, Halay ED, Lai E et al. (1993) Co-crystal structure of the HNF-3/fork head DNA recognition motif resembles histone H5. *Nature* 364: 412–420.
- Clos J, Westwood JT, Becker PB et al. (1990) Molecular cloning and expression of a hexameric *Drosophila* heat shock factor subject to negative regulation. *Cell* 63: 1085–1097.
- Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA (2007) Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 30: 464–472.
- Daitoku H, Hatta M, Matsuzaki H et al. (2004) Silent information regulator 2 potentiates FoXo1-mediated transcription through its deacetylase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:10042–10047.
- Davies KJ, Quintanilha AT, Brooks GA et al. (1982) Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 107: 1198–1205.
- Durham WJ, Li YP, Genken E et al. (2004) Fatiguing exercise reduces DNA binding activity of NF- κ B in skeletal muscle nuclei. *J Appl Physiol* 97: 1740–1745.
- Denegri M, Moralli D, Rocchi M et al. (2002) Human chromosomes 9, 12, and 15 contain the nucleation sites of stress-induced nuclear bodies. *Mol Biol Cell* 13: 2069–2079.
- Dinkova-Kostova AT, Holtzclaw WD, Cole RN et al. (2002) Direct evidence that sulphhydryl groups of Keap1 are the sensors regulating induction of phase 2 enzymes that protect against carcinogens and oxidants. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 11908–11913.
- Dowell P, Otto TC, Adi S et al. (2003) Convergence of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and FOXO1 signaling pathways. *J Biol Chem* 278: 45485–45491.
- Essers MA, Weijzen S, de Vries-Smits AM et al. (2004) FOXO transcription factor activation by oxidative stress mediated by small GTPase ral and JNK. *EMBO J* 23: 4802–4812.
- Essers MA, de Vries-Smits LM, Barker N et al. (2005) Functional interaction between beta-catenin and FOXO in oxidative stress signaling. *Science* 308: 1181–1184.
- Fujimoto M, Izu H, Seki K et al. (2004) HSF4 is required for normal cell growth and differentiation during mouse lens development. *EMBO J* 23: 4297–4306.
- Furuyama T, Nakazawa T, Nakano I et al. (2000) Identification of the differential distribution patterns of mRNA and consensus binding sequences for mouse DAF-16 homologues. *Biochem J* 349: 629–634.
- Giannakou ME, Goss M, Partridge L (2008) Role of dFOXO in lifespan extension by dietary restriction in *Drosophila melanogaster*: not required, but its activity modulates the response. *Aging Cell* 7: 187–198.
- Gilley J, Coffey PJ, Ham J (2003) FOXO transcription factors directly activate Bim gene expression and promote apoptosis in sympathetic neurons. *J Cell Biol* 162: 613–622.
- Gilmore TD (2008) www.nfkb.org.
- Glauser DA, Schlegel W (2007) The emerging role of FOXO transcription factors in pancreatic β cells. *J Endocrinol* 193: 195–207.
- Ghosh S, Karin M (2002) Missing pieces in the NF- κ B puzzle. *Cell* 109: S81–S96.
- Gomez-Cabrera MC, Borrás C, Pallardó FV et al. (2005) Decreasing xanthine oxidase mediated oxidative stress prevents useful cellular adaptations to exercise in rats. *J Physiol* 567: 113–120.
- Gomez-Cabrera MC, Martinez A, Santangelo G et al. (2006) Oxidative stress in marathon runners: interest of antioxidant supplementation. *Br J Nutr* 96: S31–S33.
- Green M, Schultz TJ, Sullivan EK et al. (1995) A heat shock-responsive domain of human HSF1 that regulates transcription activation domain function. *Mol Cell Biol* 15: 3354–3362.
- Greer EL, Brunet A (2005) FOXO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression. *Oncogene* 24: 7410–7425.
- Gross SR, Kinzy TG (2005) Translation elongation factor 1a is essential for regulation of the actin cytoskeleton and cell morphology. *Nat Struct Mol Biol* 12: 772–778.
- Gross DN, Van den Heuvel AP, Birnbaum MJ (2008) The role of FOXO in the regulation of metabolism. *Oncogene* 27: 2320–2336.

- Guettouche T, Boellmann F, Lane WS et al. (2005) Analysis of phosphorylation of human heat shock factor 1 in cells experiencing stress. *BMC Biochem* 6: 4.
- Han JM, Lee YJ, Lee SY et al. (2007) Protective effect of sulforaphane against dopaminergic cell death. *J Pharmacol Exp Ther* 321: 249–256.
- Hansen M, Chandra A, Mitic LL et al. (2008) A role for autophagy in the extension of lifespan by dietary restriction in *C. elegans*. *PLoS Genet* 4: e24.
- Hashimoto N, Kido Y, Uchida T et al. (2006) Ablation of PDK1 in pancreatic beta cells induces diabetes as a result of loss of beta cell mass. *Nat Genet* 38: 589–593.
- Haskell WL, Lee IM, Pate RR et al. (2007) Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 39: 1423–1434.
- Hayden MS, Ghosh S (2008) Shared principles in NF- κ B Signaling. *Cell* 132: 344–362.
- He CH, Gong P, Hu B et al. (2001) Identification of activating transcription factor 4 (ATF4) as an Nrf2-interacting protein. Implication for heme oxygenase-1 gene regulation. *J Biol Chem* 276:20858–20865.
- He H, Soncin F, Gramatikakis N et al. (2003) Elevated expression of heat shock factor 2A stimulates HSF1-induced transcription during stress. *J Biol Chem* 278: 35465–35475.
- Hietakangas V, Ahlskog JK, Jakobsson AM et al. (2003) Phosphorylation of serine 303 is a prerequisite for the stress-inducible SUMO modification of heat shock factor 1. *Mol Cell Biol* 23:2953–2968.
- Hsieh TC, Lu X, Wang Z et al. (2006) Induction of quinone reductase NQO1 by resveratrol in human K562 cells involves the antioxidant response element ARE and is accompanied by nuclear translocation of transcription factor Nrf2. *Med Chem* 3: 275–285.
- Ho RC, Hirshman MF, Li Y et al. (2005) Regulation of I κ B kinase and NF- κ B in contracting adult rat skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 289: C794–C801.
- Hoffmann A, Natoli G, Ghosh G (2006) Transcriptional regulation via the NF- κ B signaling module. *Oncogene* 25: 6706–6716.
- Hollander J, Bejma J, Ookawara T et al. (2000) Superoxide dismutase gene expression in skeletal muscle: fiber-specific effect of age. *Mech Ageing Dev* 116: 33–45.
- Hollander J, Fiebig R, Ookawara T et al. (2001) Superoxide dismutase gene expression is activated by a single bout of exercise. *Pflug Arch (Eur J Physiol)* 442: 426–434.
- Holmberg CI, Hietakangas V, Mikhailov A et al. (2001) Phosphorylation of serine 230 promotes inducible transcriptional activity of heat shock factor 1. *EMBO J* 20: 3800–3810.
- Holzenberg M, Dupont J, Ducos B et al. (2003) IGF-1 receptor regulates lifespan and oxidative stress resistance in mice. *Nature* 421: 182–187.
- Hong Y, Rogers R, Matunis MJ et al. (2001) Regulation of heat shock factor 1 by stress-induced SUMO-1 modification. *J Biol Chem* 276: 40263–40267.
- Hunter RB, Kandarian SC (2004) Disruption of either the Nfkb1 or the Bcl3 gene inhibits skeletal muscle atrophy. *J Clin Invest* 114: 1504–1511.
- Itoh K, Chiba T, Takahashi S, Ishii T et al. (1997) An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements. *Biochem Biophys Res Commun* 236: 313–322.
- Jeong WS, Keum YS, Chen C et al. (2005) Differential expression and stability of endogenous nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) by natural chemopreventive compounds in HepG2 human hepatoma cells. *J Biochem Mol Biol* 38: 167–176.
- Jolly C, Morimoto RI, Robert-Nicoud M et al. (1997) HSF1 transcription factor concentrates in nuclear foci during heat shock: relationship with transcription sites. *J Cell Sci* 110: 2935–2941.
- Jolly C, Usson Y, Morimoto RI (1999) Rapid and reversible relocalization of heat shock factor 1 within seconds to nuclear stress granules. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 6769–6774.
- Jolly C, Konecny L, Grady DL et al. (2002) In vivo binding of active heat shock transcription factor 1 to human chromosome 9 heterochromatin during stress. *J Cell Biol* 156: 775–781.

- Jolly C, Metz A, Govin J et al. (2004) Stress-induced transcription of satellite III repeats. *J Cell Biol* 164: 25–33.
- Kang ES, Woo IS, Kim HJ et al. (2007) Up-regulation of aldose reductase expression mediated by phosphatidylinositol 3-kinase/AKT and Nrf2 is involved in the protective effect of curcumin against oxidative damage. *Free Radic Biol Med* 43: 535–545.
- Katob Y, Itoh K, Yoshida E et al. (2001) Two domains of Nrf2 cooperatively bind CBP, a CREB binding protein, and synergistically activate transcription. *Genes Cells* 6: 857–868.
- Kensler TW, Wakabayashi N, Biswal S (2007) Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 47: 89–116.
- Kim SA, Yoon JH, Lee SH et al. (2005) Polo-like kinase phosphorylates heat shock transcription factor 1 and mediates its nuclear translocation during heat stress. *J Biol Chem* 280:12653–12657.
- Kirkwood TB, Shanley DP (2005) Food restriction, evolution and ageing. *Mech Ageing Dev* 126:1011–1016.
- Kitamura T, Nakae J, Kitamura Y et al. (2002) The forkhead transcription factor FoxO1 links insulin signaling to Pdx1 regulation of pancreatic beta cell growth. *J Clin Invest* 110:1839–1847.
- Kline MP, Morimoto RI (1997) Repression of the heat shock factor 1 transcriptional activation domain is modulated by constitutive phosphorylation. *Mol Cell Biol* 17: 2107–2115.
- Knauf U, Newton EM, Kyriakis J et al. (1996) Repression of heat shock factor 1 activity at control temperature by phosphorylation. *Genes Dev* 10: 2782–2793.
- Kobayashi A, Kang MI, Okawa H et al. (2004) Oxidative stress sensor Keap1 functions as an adaptor for Cul3-based E3 ligase to regulate proteasomal degradation of Nrf2. *Mol Cell Biol* 24: 7130–7139.
- Kobayashi M, Yamamoto M (2005) Molecular mechanisms activating the Nrf2-Keap1 pathway of antioxidant gene regulation. *Antioxid Redox Signal* 7: 385–394.
- Kong L, Tanito M, Huang Z, Li F et al. (2007) Delay of photoreceptor degeneration in tubby Mouse by sulforaphane. *J Neurochem* 101: 1041–1052.
- Kops GJ, Dansen TB, Polderman PE et al. (2002) Forkhead transcription factor FOXO3a protects quiescent cells from oxidative stress. *Nature* 419: 316–321.
- Kraft AD, Johnson DA, Johnson JA (2004) Nuclear factor E2-related factor 2-dependent antioxidant response element activation by tert-butylhydroquinone and sulforaphane occurring preferentially in astrocytes conditions neurons against oxidative insult. *J Neurosci* 24:1101–1112.
- Kramer HF, Goodyear LJ (2007) Exercise, MAPK, and NF- κ B signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 103: 388–395.
- Kregel KC (2002) Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. *J Appl Physiol* 92: 2177–2186.
- Kultz D (2005) Molecular and evolutionary basis of the cellular stress response. *Annu Rev Physiol* 67: 225–257.
- Kwak MK, Wakabayashi N, Itoh K et al. (2003) Modulation of gene expression by cancer chemopreventive dithiolethiones through the Keap1-Nrf2 pathway. Identification of novel gene clusters for cell survival. *J Biol Chem* 278: 8135–8145.
- Lee JM, Calkins MJ, Chan K et al. (2003a) Identification of the NF-E2-related factor-2-dependent genes conferring protection against oxidative stress in primary cortical astrocytes using oligonucleotide microarray analysis. *J Biol Chem* 278: 12029–12038.
- Lee JM, Shih AY, Murphy TH et al. (2003b) NF-E2-related factor-2 mediates neuroprotection against mitochondrial complex I inhibitors and increased concentrations of intracellular calcium in primary cortical neurons. *J Biol Chem* 278: 37948–37956.
- Leeuwenburgh C, Hollander J, Leichtweis M et al. (1997) Adaptation of glutathione antioxidant system to endurance training are tissue and muscle fiber specific. *Am J Physiol* 272:R363–R369.

- Lehtinen MK, Yuan Z, Boaq PR et al. (2006) A conserved MST-FOXO signaling pathway mediates oxidative-stress responses and extends lifespan. *Cell* 125: 987–1001.
- Libina N, Berman JR, Kenyon C (2003) Tissue-specific activities of *C. elegans* DAF-16 in the regulation of lifespan. *Cell* 115: 489–502.
- Lindquist S (1986) The heat shock response. *Annu Rev Biochem* 55: 1151–1191.
- Lindquist S, Craig EA (1988) The heat shock proteins. *Annu Rev Genet* 22: 631–677.
- Martin D, Rojo AI, Salinas M et al. (2004) Regulation of heme oxygenase-1 expression through the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT pathway and the Nrf2 transcription factor in response to the antioxidant phytochemical carnosol. *J Biol Chem* 279: 8919–8929.
- McArdle A, Vasilaki A, Jackson M (2002) Exercise and skeletal muscle ageing: cellular and molecular mechanisms. *Ageing Res Dev* 1: 79–93.
- Min KJ, Yamamoto R, Buch S et al. (2008) *Drosophila* lifespan control by dietary restriction independent of insulin-like signaling. *Aging Cell* 7: 199–206.
- Minois N (2000) Longevity and aging: beneficial effects of exposure to mild stress. *Biogerontology* 1: 15–29.
- Moi P, Chan K, Asunis I et al. (1994) Isolation of NF-E2-related factor 2 (Nrf2), a NF-E2-like basic leucine zipper transcriptional activator that binds to the tandem NF-E2/AP1 repeat of the β -globin locus control region. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 9926–9930.
- Motta MC, Divecha N, Lemieux M et al. (2004) Mammalian SIRT1 represses forkhead transcription factors. *Cell* 116: 551–563.
- Murray JI, Whitfield ML, Trinklein ND et al. (2004) Diverse and specific gene expression responses to stresses in cultured human cells. *Mol Biol Cell* 15: 2361–2374.
- Muto A, Tashiro S, Tsuchiya H et al. (2002) Activation of Maf/AP-1 repressor Bach2 by oxidative stress promotes apoptosis and its interaction with promyelocytic leukemia nuclear bodies. *J Biol Chem* 277: 20724–20733.
- Myzak MC, Dashwood RH (2006) Chemoprotection by sulforaphane: keep one eye beyond Keap1. *Cancer Lett* 233: 208–218.
- Nakae J, Biggs WH 3rd, Kitamura T et al. (2002) Regulation of insulin action and pancreatic betacell function by mutated alleles of the gene encoding forkhead transcription factor FoxO1. *Nat Genet* 32: 245–253.
- Nakai A, Tanabe M, Kawazoe Y et al. (1997) HSF4, a new member of the human heat shock factor family which lacks properties of a transcriptional activator. *Mol Cell Biol* 17: 469–481.
- Negrutskii BS, El'skaya AV (1998) Eukaryotic translation elongation factor 1 alpha: structure, expression, functions, and possible role in aminoacyl-t-RNA channeling. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 60: 47–78.
- Nguyen T, Yang CS, Pickett CB (2004) The pathways and molecular mechanisms regulating Nrf2 activation in response to chemical stress. *Free Radic Biol Med* 37: 433–441.
- Ostling P, Biork JK, Ross-Mattjus P et al. (2007) Heat shock factor 2 (HSF2) contributes to inducible expression of hsp genes through interplay with HSF1. *J Biol Chem* 282: 7077–7086.
- Panniers R (1994) Translational control during heat shock. *Biochimie* 76: 737–747.
- Pearson KJ, Lewis KN, Price NL et al. (2008) Nrf2 mediates cancer protection but not longevity induced by caloric restriction. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 2325–2330.
- Pirkalla L, Nykanen P, Sistonen L (2001) Roles of the heat shock transcription factors in regulation of the heat shock response and beyond. *FASEB J* 15: 1118–1131.
- Plas DR, Thompson CB (2003) AKT activation promotes degradation of tuberlin and FOXO3a via the proteasome. *J Biol Chem* 278: 12361–12366.
- Rabindran SK, Haroun RI, Clos J et al. (1993) Regulation of heat shock factor trimer formation: role of a conserved leucine zipper. *Science* 259: 230–234.
- Radak Z, Kaneko T, Tahara S et al. (1999) The effect of exercise training on oxidative damage of lipids, proteins and DNA in rat skeletal muscle: evidence for beneficial outcomes. *Free Radic Biol Med* 27: 69–74.

- Radak Z, Kaneko T, Tahara H et al. (2001) Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. *Neurochem Int* 38: 17–23.
- Radak Z, Chung HY, Goto S (2005) Exercise and hormesis: oxidative stress-related adaptation for successful aging. *Biogerontology* 6: 71–75.
- Rallu M, Loones M, Lallemand Y et al. (1997) Function and regulation of heat shock factor 2 during mouse embryogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 2392–2397.
- Ramos-Gomez M, Kwak MK, Dolan PM et al. (2001) Sensitivity to carcinogenesis is increased and chemoprotective efficacy of enzyme inducers is lost in *nrf2* transcription factor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 3410–3415.
- Rattan SIS (2004) Aging intervention, prevention and therapy through hormesis. *J Gerontol Biol Sci* 59A: 705–709.
- Rena G, Prescott AR, Guo S et al. (2001) Roles of the forkhead in rhabdomyosarcoma (FKHR) phosphorylation sites in regulating 14-3-3 binding, transactivation and nuclear targeting. *Biochem J* 354: 605–612.
- Rena G, Woods YL, Prescott AR et al. (2002) Two novel phosphorylation sites on FKHR that are critical for its nuclear exclusion. *EMBO J* 21: 2263–2271.
- Ritossa F (1962) A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experimentia* 18: 571–573.
- Rubiolo JA, Mithieux G, Vega FV (2008) Resveratrol protects primary rat hepatocytes against oxidative stress damage. Activation of the Nrf2 transcription factor and augmented activities of antioxidant enzymes. *Eur J Pharmacol* 591: 66–72.
- Shamovsky I, Ivannikov M, Kandel ES et al. (2006) RNA-mediated response to heat shock in mammalian cells. *Nature* 440: 556–560.
- Shamovsky I, Nudler E (2008) New insights into the mechanism of heat shock response activation. *Cell Mol Life Sci* 65: 855–861.
- Shankar S, Chen Q, Srivastava RK (2008) Inhibition of PI3K/AKT and MEK/ERK pathways act synergistically to enhance antiangiogenic effects of EGCG through activation of FOXO transcription factor. *J Mol Signal* 20: 3–7.
- Shen G, Jeong WS, Hu R, Kong AN (2005) Regulation of Nrf2, NF-kappaB, and AP-1 signaling pathways by chemopreventive agents. *Antioxid Redox Signal* 7: 1648–1663.
- Senftleben U, Cao Y, Xiao G et al. (2001) Activation by IKK α of a second evolutionary conserved NF-kB signaling pathway. *Science* 293: 1495–1499.
- Son TG, Camandola S, Mattson MP (2008) Hormetic dietary phytochemicals. *Neuromolecular Med* 10: 236–246.
- Sun J, Hoshino H, Takaku K et al. (2002) Hemoprotein Bach1 regulates enhancer availability of heme oxygenase-1 gene. *EMBO J* 21: 5216–5224.
- Surh YJ (2003) Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer* 3: 768–780.
- Tanabe M, Sasai N, Nagata K et al. (1999) The mammalian HSF4 gene generates both an activator and a repressor of heat shock genes by alternative slicing. *J Biol Chem* 274: 27845–27856.
- Tanigawa S, Fujii M, Hou DX (2007) Action of Nrf2 and Keap1 in ARE-mediated NQO1 expression by quercetin. *Free Radic Biol Med* 42: 1690–1703.
- Thimmulappa RK, Mai KH, Srisuma S et al. (2002) Identification of Nrf2-regulated genes induced by the chemopreventive agent sulforaphane by oligonucleotide microarray. *Cancer Res* 62: 5196–5203.
- Tissembaum HA, Guarente L (2001) Increased dosage of Sir-2 gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 410: 227–230.
- Tran H, Brunet A, Grenier JM et al. (2002) DNA repair pathway stimulated by the forkhead transcription factor FOXO3a through the Gadd45 protein. *Science* 296: 530–534.
- Tsai WC, Bhattacharyya N, Han LY et al. (2003) Insulin inhibition of transcription stimulated by forkhead protein FOXO1 is not solely due to nuclear exclusion. *Endocrinology* 144: 5615–5622.

- Tullet JMA, Hertweck M, An JH et al. (2008) Direct inhibition of the longevity-promoting factor SKN-1 by insulin-like signaling in *C. elegans*. *Cell* 132: 1025–1038.
- van der Heide L, Smidt MP (2005) Regulation of FOXO activity by CBP/p300-mediated acetylation. *Trends Biochem Sci* 30: 81–86.
- van der Host A, de Vries-Smits AM, Brenkman AB et al. (2006) FOXO4 transcriptional activity is regulated by monoubiquitination and USP7/HAUSP. *Nat Cell Biol* 10: 1064–1073.
- van der Horst A, Burgering BM (2007) Stressing the role of FOXO proteins in lifespan and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8: 440–450.
- Venugopal R, Jaiswal AK (1998) Nrf2 and Nrf1 in association with Jun proteins regulate anti-oxidant response element-mediated expression and coordinated induction of genes encoding detoxifying enzymes. *Oncogene* 17: 3145–3156.
- Vogt PK, Jiang H, Aoki M (2005) Triple layer control: phosphorylation, acetylation and ubiquitination of FOXO proteins. *Cell Cycle* 4: 908–913.
- Voellmy R (2004) On mechanisms that control heat shock transcription factor activity in metazoan cells. *Cell Stress Chaperones* 9: 122–133.
- Wakabayashi N, Itoh K, Wakabayashi J et al. (2003) Keap1-null mutation leads to post-natal lethality due to constitutive Nrf2 activation. *Nat Genet* 35: 238–245.
- Wang X, Grammatikakis N, Siganou A et al. (2003) Regulation of molecular chaperons gene transcription involves the serine phosphorylation, 14-3-3 epsilon binding, and cytoplasmatic sequestration of heat shock factor 1. *Mol Cell Biol* 23: 6013–6026.
- Wang X, Grammatikakis N, Siganou A et al. (2004) Interactions between extracellular signal regulated protein kinase 1 (ERK1), 14-3-3 epsilon and heat shock factor 1 during stress. *J Biol Chem* 279: 49460–49469.
- Wang MC, Bohmann D, Jasper H (2005) JNK extends life span and limits growth by antagonizing cellular and organism-wide responses to insulin signaling. *Cell* 121: 115–125.
- Welch WJ, Suhan JP (1985) Morphological study of the mammalian stress response: characterization of changes in cytoplasmic organelles, cytoskeleton, and nucleoli, and appearance of intranuclear actin filaments in rat fibroblasts after heat-shock treatment. *J Cell Biol* 101:1198–1211.
- Westerheid SD, Morimoto RI (2005) Heat shock response modulators as therapeutic tools for disease of protein conformation. *J Biol Chem* 280: 33097–33100.
- Wu C (1995) Heat shock transcription factors: structure and regulation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 11: 441–469.
- Wu CC, Hsu MC, Hsieh CW et al. (2006) Upregulation of heme oxygenase-1 by epigallocatechin-3-gallate via the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT and ERK pathways. *Life Sci* 78:2889–2897.
- Xiao H, Perisic O, Lis JT (1991) Cooperative binding of *Drosophila* heat shock factor to arrays of a conserved 5 bp unit. *Cell* 64: 585–593.
- Xiao X, Zuo X, Davis AA et al. (1999) HSF1 is required for extra-embryonic development, post-natal growth and protection during inflammatory responses in mice. *EMBO J* 18:5943–5952.
- Zhang DD, Hannink M (2003) Distinct cysteine residues in Keap1 are required for Keap1-dependent ubiquitination of Nrf2 and for stabilization of Nrf2 by chemopreventive agents and oxidative stress. *Mol Cell Biol* 23: 8137–8151.
- Zhang DD (2006) Mechanistic studies of the Nrf2-Keap1 signaling pathway. *Drug Metab Rev* 38: 769–789.
- Zou J, Guo Y, Guettouche T et al. (1998) Repression of heat shock factor HSF1 activation by HSP90 (HSP90-complex) that forms a stress sensitive complex with HSF1. *Cell* 94: 471–480

Şeytan Dozda Gizlidir: Reseptör Sistemlerinin ve Yanıtlarının Karmaşıklığı

Wayne Chadwick ve Stuart Maudsley
Çeviri : Dr. Coşkun AKAY – Dr. Murat BAŞ

Özet: Evrimsel süreç boyunca, çoğu organizmanın hücre veya dokularının çevresini algılamasını sağlayan primer mekanizması heptahelikal G protein-çiftli reseptör (GPCR) olmuştur. Bu prototipik algılayıcı oluşumun kökenleri ilk yaşam formlarına kadar uzanır ve genellikle çoğu tek hücreli ve çok hücreli canlı formlarının genomunun %5 kadarını oluşturur. GPCR sistemi, hemen tüm çevresel oluşumları (ışık, koku, lipid, karbohidrat, peptid ve nükleik asit) algılamak üzere adapte olmuştur. GPCR sistemi aynı zamanda muhtemelen, bazı dozlarda zararlı ancak daha düşük dozlarda faydalı etkileri olabilen eksojen bileşiklerin varlığına da adapte olmuş görünmektedir. Bu yüzden, farklı çevrelerin evrimsel baskılarına bağlı olarak, kırıcı veya hasar verici ortamlarda mevcut olan ajanların tüm yararlı etkilerinden faydalanabilmek için, primer algılayıcı sisteminin çoklu bileşenlerine adapte olmak bir organizma için büyük bir avantajdır.

Anahtar kelimeler: G protein-çiftli reseptör • Doz yanıtı • Allosterik • Konformasyon • Çevre • Lezzet • Algılayıcı

Giriş

Farmakoloji olarak bilinen bilim dalının Philip Von Hohenheim (1493-1541) tarafından başlatıldığına inanılır. Orijinal doğum adı çok tanıdık gelmese de, farmakologlar ve moleküler biyologlar arasında “Paraselsus” olarak iyi bilinir. Bu ismi ken-

S. Maudsley (✉)

Receptor Pharmacology Unit, Laboratory of Neurosciences, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Biomedical Research Center, Baltimore, MD 21224, USA
e-mail: maudsleyst@grc.nia.nih.gov

disine Romalı ansiklopedist Celcus'tan etkilenecek türetmiştir. Metal çinkoya adını veren kişi olmakla birlikte, maddelerin insanlardaki toksisitesine dair yorumlarından dolayı daha fazla tanınmıştır. “Her şey zehirdir ve hiçbir şey zehirli değildir, bir şeyin zehirli olup olmamasını belirleyen dozudur” şeklinde çevrilebilecek “*Alle Ding sind Gift, und nichts ohn Gift; allein die Dosis macht, daß ein Ding kein Gift ist,*” ifadesinde bulunmuştur. Bu, etkilerin doz bağımlı olduğuna dair konseptin ilk güçlü ifadesidir. Bu noktadan sonra bileşiklerin yararlı veya zararlı etkileri üzerine olan algı değişmiştir. Bu ifade uzun süre anekdotal olarak geçerliliğini korumuştur ki, ergot alkaloidlerin doğum kontrolünde kullanılması gibi, “toksik” ajanların tıpta kullanımı yer almıştır. Modern farmakolojiye göre Paraselsus'un ifadesi halen geçerliliğini korumaktadır, en yararlı bileşik, terapötik etkin dozlarında daha yüksek dozlarda alındığında genellikle zararlı etkiler gösterir. Bizim bu bölümde özellikle durduğumuz önemli konu ise, bileşiklerin veya ilaçların değişik dozlardaki farklı etkilerin doğasıdır. Sıklıkla yüksek konsantrasyondaki ilaç etkilerinin nonspesifik olduğu kabul edilir, ancak yine de düşük dozlardaki etkilerinin kalitatif doğasıyla ilişkilidir. Klasik sigmoid log doz-yanıt ilişkilerinin maksimal ucundaki yanıtların, yarışan etkilerin total sonucu olduğunu düşünmek cimrilik olur. Doz-yanıt ilişkisinin çok düşük ucundaki yanıtların doğası için de aynı mantıkta teoriler ota atılmıştır. “Hormesis” olarak bilinen teori kısmen, genellikle zararlı ve toksik olan ajanların çok düşük dozlarının yararlarını açıklamaya ve desteklemeye çalışmaktadır. Bu teoriye göre biyolojik sistemler düşük dozlara faydalı yanıt vererek, organizmayı düşük dozda verilen zararlı maddeden uzun süreli koruyucu etki oluşturabilir. Herhangi bir ajanın bir oluşum (örn., organizma) üzerinde etki gösterebilmesi için bir “reseptör” sistem üzerinden geçişe ihtiyaç duyulur. Fizyolojik sistemlerde bugüne kadar en iyi çalışılmış “reseptör” sistem rodopsin-like (klas I) G protein-coupled reseptördür (GPCR) (Fredriksson ve Schiöth, 2005). Hormetik mekanizmaları hakkındaki bilgilerimiz GPCR süper ailesinin fonksiyonlarını araştırarak daha da aydınlanacaktır, çünkü bu protein grubunun, her organizmanın genomunda bulunan en pluripotent reseptif yapı olduğu gösterilmiştir.

Biz bu bölümde ilaçlara veya dışarıdan verilen ajanlara oluşan yanıtların nasıl kompleks etkiler oluşturduğunu, reseptif sistemlerin çoklu doz veya seviyelerde giriş stimülasyonuna nasıl yanıt verdiğini inceleyerek araştıracağız. Ksenobiyotiklerin veya endojen bileşiklerin, birbirine zıt görünen zararlı veya yararlı etkilerinin oluşumunda plazma membran reseptör sistemlerinin farklı dozlarda nasıl katkıda bulunduğunu inceleyeceğiz.

Klasik ve Modern Dinamik GPCR Modelleri

G-protein-kenetli reseptörler, heterotrimerik klas G proteinleri için ligand-aracılı guanin nükleotid değişim faktörleri olarak en basit seviyede çalışırlar. Reseptöre

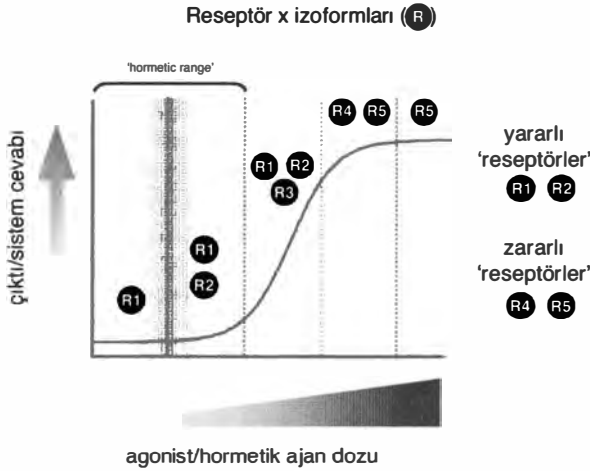
bağlanıp, heterotrimerik G proteinin alfa alt biriminde GDP (guanozin difosfat) ile GTP (guanozin trifosfat) değişimine sebep olan pozitif uyarı yapan ligandların klasik olarak agonist oldukları düşünülür. Reseptöre bağlanıp, bahsi geçen nükleotid değişimini indükleyemeyen ligand molekülleri de antagonist olarak isimlendirilir. Bu basit modeli doğrulayan ilk çalışma, reseptörün iki farklı agonist afinite durumu bulunduğunu ve iki farklı reseptör afinite durumunun GDP veya GTP ile reseptörün birlikte varlığına bağlı olduğunu göstermiştir. GTP yokluğunda reseptör primer olarak düşük afinite, “inaktif” durumdayken, yüksek agonist afinitesi, “aktif” durumu GTP varlığında uyarılır (DeLean ve ark., 1980). Bu üç parçalı etkileşimi (ligand (A), reseptör (R) ve G protein (G)) açıklayan hipotetik modellerin hepsine üçlü kompleks modeller adı verilmiştir. Ancak sonra yapılan çalışmalar “aktif” durumun ligand bağlanma ve kabul edilme arasında reseptör için ek durumlar olduğunu göstermiştir (Samama ve ark., 1993). Adrenerjik reseptörlerin mutasyonuna dayalı olan bu modelde (genişletilmiş üçlü kompleks model), agonist ligand yokluğunda, reseptörün yüksek afinite durumu sergileyebileceği, agoniste bağlandığında ise stabilize olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca bu modele göre agonistin, reseptörün, spontan reseptör izomerizasyon ile yaratılan “inaktif” veya “aktif” durumunu seçebileceği ileri sürülmüştür. Her iki mekanizmanın da doğada mevcut olduğu ve birbirinden ayrı tutulmadığı kabul edilmiştir. Bu nedenle bu modeldeki ortak nokta, GPCR’ın inaktif (R) ve aktif (R*) arasında spontan bir dengede bulunmasıdır. Bu modelde bir agonist ligandın etkinliği, onun aktif durumu seçebilmesi veya inaktif durum ile kıyaslandığında stabilize edebilmesi ile belirlenir. Bu model, pozitif agonizm (ligandın R yerine R*, tercih etmesi), nötal antagonizm (ligandın R* ve R arasında seçim yapmaması) ve hatta invers agonizm (ligandın R* yerine R’yi tercih etmesi) ile ilgili deneysel gözlemlerle uyumludur. Bu agonistik özelliklerin sonucusu, sadece, klasik agonistlerin yokluğunda sinyalizasyon aktivitesini düzenleyen reseptör mutantların oluşumuyla ortaya çıkmıştır. Bu modeller her ne kadar birçok reseptör sistemi hakkındaki bilgilerimizin temelini oluşturmuşsa da, bu ilk teorilerin üzerine bir on yıllık çalışma ile eklemeler yapılmıştır. Dikkat edilmesi gereken daha önemli görüşlerden ikisi ise, üçlü ve geniş üçlü kompleks modellerde tanımlanan protein moleküllerinden daha fazlasının meydana getirdiği reseptör sistemlerinin tanımlanması ve mevcut olabilecek çoklu ek reseptör durumunun ortaya çıkarılmış olmasıdır (derleme için bkz., Maudsley ve ark., 2005). Fiziki deneysel bulgular, klasik reseptör teorisinde değişiklikler yapılması gerektiğini ortaya koymuştur (Kenakin, 2002; Kenakin 2003). Bu nedenle, birçok reseptör aktivitesi modelinde, reseptif ajanın, birçok ekstra protein-protein etkileşimi ile diferansiyel olarak stabilize edilebilecek çoklu reseptif biçimlerde var olabileceği artık anlaşılmıştır. Bu eklenen karmaşıklıklar yalnızca ilave terapötiklerin nihai gelişimi için temel oluşturmaya ihtiyaç duymaz (Maudsley et al., 2007b), aynı zamanda hormetik etkilere aracılık edecek mekanizmalar sağlayabilir. Bu nedenle, bu karmaşıklıkların GPCR sinyallemede nasıl ortaya çıktığını açıklıyoruz ve bunların hormetik eğilimleri gösteren ajanlar tarafından nasıl kullanılabileceğine dair hipotez sunuyoruz.

Reseptör Sistem Karmaşıklıkları ve Yanıtları

Çoklu G Protein Bağlantısı

Reseptör konformasyonu, tanımladığımız üzere, aktivite durumu ile güçlü bir şekilde kontrol edilebilir. Ek olarak, birden çok konformasyon reseptör ile etkileşime giren ligandın kendine özgü yapısı ile tanınabilir/stabilize olabilir (Pommier ve ark., 1999; Sagan ve ark., 1996; Maudsley ve ark., 1998; Maudsley ve ark., 2004). Bu nedenle birkaç reseptörün farklı aktif durumu, reseptörü bağlayan çeşitli ligandlar tarafından desteklenir/stabilize edilir gibi görünür. En ilkel düzeyde, reseptörün işlevsel durumundaki bu çeşitlilik, reseptörün etkileşime gireceği G proteini tipi ile bağlantılıdır. G protein etkileşiminin spesifitesi muhtemelen, reseptörün bulunduğu plazma membran mikro ortamı tarafından kontrol edilmektedir. Gerçekten de zorunlu olarak bir tip G proteinini bağlayan GPCR'ler, hücre içi iskelet molekülleriyle etkileşime girerek, farklı bir sınıf G proteini ile etkileşime girmeye zorlanabilirler (Maudsley ve ark., 2004). Bu açıdan, eğer G proteini bağlanması hücresel konum veya spesifik ligand ile belirlenebilirse, tek bir reseptör "stimülasyon olayı" için birden fazla yanıt yolunun hiyerarşik veya eşzamanlı bir şekilde aktive edilebilmesi mümkündür. Böylece, çoklu ligand dozları ile, geniş çapta potansiyel farklı ligand aracılı yanıtlar görülebilir. Böyle bir mekanizmadaki farklılığın görünüşte paradoksal reseptör-ligand etkileşimlerinden, yani hem 'pro' - hem de antiapoptotik reseptör-aracılı etki gösteren ligandlardan, sorumlu tutulabileceği öne sürülmüştür (Rimoldi ve ark., 2003; Chadwick ve ark., 2008). Bu nedenle, tercihlili G protein yolu stimülasyonunun dizilimine bağlı olarak, agonistik bir ajan bazı yolları düşük dozlarda, ara dozlarda yolların bir karışımı halinde ve daha sonra bir başkası, daha da yüksek dozlarda yolak grubunu seçer (Şekil 1).

Farklı G protein-bağlı reseptör popülasyonlarını seçebilme yeteneğine bağlı olarak, klasik GPCR ligandlarının orijinal tarihsel açıklamasının değişmiştir. Bu nedenle, hem antagonistlerin (Maudsley ve ark., 2004) hem de ters agonistlerin (Zhang ve ark., 2000; Maudsley ve ark., 2000), klasik agonistlere benzer "stimülatuar" bir şekilde davranabildikleri, ancak sadece farklı G protein-bağlı mekanizmalar yoluyla etki gösterdikleri gösterilmiştir. Örneğin, serotonin 5-HT_{2C} reseptörü, reseptör ile etkileşen ligandın kimyasal yapısına bağlı olarak farklı G proteinlerini (Gq, Gai/o veya Gα12/13) aktive etme yeteneğine sahiptir (Berg ve ark., 1998). Bu nedenle, ligandın fonksiyonel sınıflaması, reseptör sistemin duyarlılığına olduğu kadar içerik açısına da dayalıdır. Reseptif sistemlerin ve onların ligandlarının pleitropisine karşın, genellikle karmaşık ve görünüşte paradoksal doz-yanıt profillerini beklemek kesinlikle mümkündür. Bu nedenle, endojen GPCR ligandları bir şekilde taklit edebilen çevresel kökenli ajanlar, gözlenen hormetik etkilere neden olan ve altında yatan karmaşık doz-yanıt ilişkilerine sebep olabilirler.



Şekil 1: Doz-bağımlı reseptör izoform farklılığı: hormetik aktivitenin potansiyel mekanizması. Rodopsin-like GPCR (X), aksesuar protein-kontrollü izomerizasyon yoluyla çoklu yapısal izoformlarda doğal olarak bulunabilir. Bu izoformların (1-5) her biri, tercihli olarak farklı sinyal yollarına bağlanabilir ve bu şekilde selektif biyolojik aktiviteleri kontrol eder. Reseptör izoform durum üzerindeki aksesuar protein kontrol etkisi aynı zamanda bir ligandın veya o reseptör için özel hormetik ajanın afinitesini/etkinliğini etkileyebilir. Daha düşük dozlarda ligand, daha sonra fizyolojik olarak yararlı sinyal yollarına bağlanabilen, az sayıda spesifik X izoformlarına (R1, R2) bağlanabilir. Daha yüksek dozlarda ise reseptör izoformlarının çalıştırılmasına bir değişiklik görülür, bu değişiklik yararlı yolları uyarmayıp, organizmaya veya hücreye zararlı sinyal yollarını (R4,R5) aktive edebilir.

(“Şeklin Renkli Versiyonu kitabın sonunda, Renkli Görseller bölümünde verilmiştir.)

Allosterik Reseptör Modülasyonu

Ligand ve GPCR arasındaki reseptörün inaktivasyonu ile sonuçlanan moleküler etkileşim, endojen nativ ligandın reseptörüne yüksek afiniteyle geri dönüşlü bağlandığı üç boyutsal ortamda gerçekleşir. Rodopsin-benzeri GPCR’ler için bu bağlanma alanı, derinde küçük biyojenik aminler ve katekolaminler için heptahelikal çekirdek, yüzeyde ise küçük nöropeptidler için ekstrasellüler halkalar içerir, bu alana ortosterik bağlanma alanı adı verilir. Bu alanın, ilişkili G proteininde, GDP’yi GTP değişimi için katalizleyen bir agonist tarafından işgali reseptörün aktivasyonu için yeterlidir. Bununla birlikte, rodopsin-benzeri DPCR’lerin çoğu için, ortosterik bağlanma bölgesinin dışında, ortosterik ligandın sinyal etkinliğini etkileyebilen reseptör ile yüksek afinite etkileşime girmesini sağlayan ek alanlar vardır. Bu ek bağlanma bileşiklerine allosterik modülatörler (AM’ler) adı verilir. Çoğu AM ajanı GPCR’i direkt olarak aktive etmez, ancak ortosterik ligandın reseptörü aktive edebileceği biçimde, etkinliği artırabilir veya azaltabilir (Christopoulos ve Kenakin, 2002; Christopoulos ve ark., 2004; May ve ark., 2007). Bu allosterik mekanizmalar, çok sayıda rodopsin-benzeri reseptör için gösterilmiştir. Örneğin, muskarinik,

adenozin ve kemokin CCR5 reseptörleri, reseptör ortosterik bölgelerden yapısal ve uzaysal anlamda farklı olan küçük allosterik ligand bağlanma bölgeleri içerir (Chrisotopoulos ve Kenakin, 2002; Lazarno, 2004; Soudjin, 2004; Birdsall ve Lazareno, 2005; Watson, 2005). GPCR sinyalleşmedeki bu yeni karmaşıklığın özellikle iyi çalışılmış örneği $\beta 1$ -adrenoseptördür. Bu rodopsin-benzeri GCPR'nin her biri benzersiz farmakolojik özelliklere sahip olan birden fazla agonist bağlanma bölgesine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu iki ligand bağlanma bölgesi, işlevsel olarak birbirinden bağımsız görünmektedir (Granneman, 2001; Moolenaar, 2003; Arch 2004). Bu ikinci bağlanma bölgesinin varlığı $\beta 1$ -adrenoseptörünün yüksek afiniteli bağlanma antagonisti olan CGP 12177 kullanılarak gösterilmiştir. Bu antagonist, düşük konsantrasyonlarda izoproterenol aracılı $\beta 1$ -adrenoseptör aktivasyonunun inhibisyonuna neden olmasına karşın, daha yüksek konsantrasyonlarda agonist olarak davranmıştır (Pak ve Fishman, 1996; Konkar, 2000; Lowe, 2002). Klasik β -adrenoseptör ortosterik agonisti olan izoproterenol, ortosterik antagonist CGPA tarafından selektif ve rekabetçi bir şekilde inhibe edilir. Bununla birlikte, izoproterenol-indükte reseptör aktivasyonunu etkin bir şekilde inhibe edebilen CGPA konsantrasyonlarında, CGP 12177'nin spesifik dozlar halen adrenoseptör, stimüle edebilecek durumdadır (Baker, 2005). CGP 12177'nin ortosterik ajanlara (izoproterenol veya CGPA) farklı bir bölgede bağlandığını doğrulamak için, reseptörden ayrılma sabitinin diğer 17 ortosterik ligandinkinden önemli ölçüde farklı olduğu gösterilmiştir (Baker, 2005). Bu nedenle, ortosterik endojen ligandın reseptöre bağlanmasını bozmadan dahi, bir hormetik ajan, ortosterik ligandın etkilerini gösterme şeklini ustaca değiştirerek bir işlevsel etki ortaya çıkarabilir. Hormetik ajan muhtemelen ortosterik ligandın primer bağlanma bölgesi için afinite veya ayrılma sabitini etkileyebilir veya ortosterik ligandın reseptörün spesifik aktif konformasyonlarını stabilize etme/indüklemeye kabiliyetini değiştirebilir.

Allosterik modülasyon ayrıca, reseptör-ligand stokiyometrik homestazında bir kaymaya neden olarak bazı hormetik etkilere aracılık edebilir. Allosterik bir inhibitör, mevcut ligand miktarından bağımsız olarak, reseptör etkinliğinde kısmi veya toplam azalmaya yol açabilir. Bu da hücreye, istenen cevabı kolaylaştıracak şekilde reseptör upregulasyonu yaptırır, bu yolla da allosterik inhibitör ortadan kalktığında hücreye bir avantaj ya da dezavantaj sağlamak üzere reseptör ekspresyonunun aşırı artışı gerçekleşir. Organizma ayrıca, bozulan sisteme bağlı olarak yine faydalı ya da zararlı olabilecek endojen ligandın mevcudiyetini artırarak azalmış sinyalleşmeyi telafi edebilir. Tabii ki tersi de, allosterik aktivatörler için geçerli olacaktır. Allosterik aktivatörler, muhtemelen reseptörün karboksil terminalinin konformasyonunu etkileyebilir ve böylece reseptörün plazma zarındaki ekspresyonunu stabilize edebilen veya artan internalizasyonuna yol açabilecek hücre içi proteinleri ile etkileşimi etkileyebilir.

AM ajanları, aynı kökten gelen ligand bağlanması için korunmayan reseptör bölgeleri ile etkileşime girer ve bu bölgeler, ortak bir aynı kökten gelen ligand paylaşan çoklu reseptörler arasında bile sıklıkla yüksek dereceli üç boyutlu bir moleküler çeşitlilik gösterir. GCPR sinyalleşmesindeki böyle bir işlevsel niş, farklı türlerdeki

ksenobiyotik kimyasalların veya endojen bileşiklerin, insanların fizyolojisini/pato-fizyolojisini etkileyebileceği ideal bir mekanizma gibi görünmektedir. Şimdiye kadar tanımlanmış, pozitif allosterik modülatör (ortosterik ligand fonksiyonunu güçlendiren) veya negatif allosterik modülatör (ortosterik ligand fonksiyonunu inhibe eden) olarak davranan moleküllerin çoğunluğu, 500 ile 600 atomik kütle biriminden daha küçük moleküler kütleye sahip küçük inorganik bileşiklerdir (Birdsall ve ark., 1983; Waelbroeck 1994; Marlo ve ark., 2008). Bu nedenle bu küçük ajanlar, kimyasal/fiziksel sentetik işlemlerin bir yan ürün olarak kolayca üretilebilir ve ayrıca solunum veya su veya cilt teması ile kolayca absorbe edilebilir. Bu nispeten küçük inorganik bileşikler, karaciğer tarafından başlangıçtaki “first-pass” parçalanmasından kaçınılabilirse, muhtemelen iyi bir biyoyararlanıma da sahip olacaklardır. Bu nedenle, hormetik mekanizmalarla ilgili olarak, allosterik GPCR modülasyonu bu mekanizmaların etkinlik alanlarından biri olacaktır.

Reseptör Desensitizasyonu

Rodopsin-benzeri GCPR’lerin, ilk agonist stimülasyonundan sonra sinyal üretkenliklerini hızlı bir şekilde hafifletme kabiliyetleri, daha önceleri basit bir inhibitör mekanizma olarak düşünülmüştü. Bununla birlikte, son on yılda yapılan araştırmalar, GPCR’nin reseptör desensitizasyonunu kontrol eden moleküler makine ile etkileşiminin aslında sinyal sonlandırma yününü basit sonlandırmadan daha fazla modüle ettiğini göstermiştir (Daake ve ark., 1997; Maudsley ve ark., 1998; Luttrell ve ark., 1999; Stout ve Clarke, 2002; Sneddon ve ark., 2003; Kohout ve ark., 2004). Klasik iki-durumlu GPCR dinamik modelinde, sinyal yoğunluğunun derecesi, desensitizasyon derecesi ile büyük ölçüde orantılı olmalıdır; ancak, en iyi çalışılardan biri μ -opioid reseptörü olan pek çok eşitsizlik örneği vardır. μ -opioid reseptörünün endojen opioid peptid aktivasyonu, tipik bir dönüşlü G protein-bağlı reseptör kinaz aracılı fosforilasyonu ve reseptörün desensitizasyonunu indükler. Bununla birlikte, ksenobiyotik opioid reseptörü agonistleri olan metabon ve buprenorfin, benzer bir endojen opiat dozundan çok daha fazla reseptör fosforilasyonunu ve desensitizasyonunu indükler (Yu ve ark., 1996). μ -opioid reseptörünün peptiderjik olmayan bir agonisti olan bitki alkaloid morfin bunun tam tersini gerçekleştirebilir, yani yoğun reseptör atkivasyonunu indükleyebilir, ancak sonra bir dönüşlü desensitizasyonu ve internilizasyonu indüklemeyiz (Keith ve ark., 1996). GPCR’lerle ligand etkileşiminin gerçekten çok çeşitli olan potansiyel sinyal/dinamik sonuçlarının altını çizmek için, kolesistokinin, anjiyotensin ve serotonin reseptörlerinin aslında fonksiyonel G protein aktivasyonunu bloke ederken hızlı ve derin bir internalizasyon sağlaması gibi, morfinin μ -opioid reseptörler üzerine etkisinin tam tersi gösterilmiştir (Roettger ve ark., 1997; Holloway ve ark., 2002; Peroutka ve Snyder 1980). Bu farklı ligand-aracılı desensitizasyon etkilerine ek olarak, aynı reseptöre etki eden farklı ligandlar için desensitizasyondan gerçek iyileşme hızındaki farklılıklar da tanımlanmıştır (van Hooft ve Vijverberg, 1996). Yapısal olarak farklı, çoğunlukla doğal olmayan ligandların ortaya çıkardığı reseptör aktivitesi ile indüklenen bu çoklu ve derin

ayrımalar, spesifik iletim mekanizmalarına veya desensitizasyon/internilizasyon mekanizmasından ayrıştırılmaya bağlı olan GPCR'lerin spesifik alt popülasyonlarının varlığını göstermektedir. Böylece, ortamda bulunabilecek eksternal (potansiyel olarak hormetik) ajanların varlığına ilişkin olarak, bunlar GPCR'ler ile fonksiyonel olarak etkileşime girebilirlerse, GPCR duyarsızlaştırma ve içselleştirme üzerinde belirli ve ayrı bir etki gösterebilirler. Bu tür aktivasyonlar, GPCR sinyalizasyon / duyarlılık modülasyonunun derecesine ve moduna bağlı olarak zararlı veya faydalı fizyolojik etkilere neden olabilecek hücrelerde ve dokulardaki GPCR aracılı sinyalleme paradigmalarını tekrar değiştirebilir.

Reseptör Dimerizasyonu

(Dimerizasyon : Aynı polinükleotit iplikçik üzerinde (DNA) yan yana bulunan piri-midin bazıları arasında özel bağların kurularak yeniden yapılandırılması-boyutlandırılmasıdır.) GPCR'lerin heptahelik çekirdeği, öncelikle uyarıcı GPCR ligandlarına göre eşsiz reseptör-alıcı olarak kabul edildi; ancak, birçok deneysel veri kaynağı, GPCR'lerin fonksiyonel dimerik veya multimerik yapılar oluşturabildiğini göstermiştir (Angers ve diğ., 2002; Urban ve diğ., 2007).

Multimerik GPCR yapılarının oluşumunun, birden fazla ilave sinyalleşme “dokusu” seviyesinin yaratılmasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Dimerik ve multimerik yapıların, herhangi bir moleküller arası kovalent bağ formu tarafından muhafaza edilmediği, ancak potansiyel olarak mikro alanlar veya hücre içi iskele proteinleri ile sekonder etkileşimler yada yüksek yoğunluklu lipitler yoluyla güçlendirildiği düşünülmektedir. Guo ve diğ. (2005) ve Liang ve diğ. (2003), plazma membranında birbirine bitişik olan reseptörlerin pozisyonlandırılması için modeller önermiştir. Bu model reseptör kompleksindeki dimerleştirici reseptör arayüzlerinin oryantasyonu, multireseptör birimin sonuçta ortaya çıkan aktivasyonunu kontrol etmek için önerilmişti. Bazı reseptör vakalarında fonksiyonel dimerizasyon, plazma membran ekspresyonu için bile hayati öneme sahiptir; örneğin, GABABR1 ve R2 reseptörleri, plazma zarında verimli trafiği kolaylaştırmak için endoplazmik retikulumda dimerik bir yapı oluşturmak zorundadır. (Jones vd., 1998). Farklı reseptör tiplerinin dimerik yapılara kombinasyonunun, bazı agonistler için bağlanma afinitelerini(Franco ve diğerleri, 2000); birbirlerinin sinyal aktivitesini negatif olarak kontrol ederek (Jordan ve Devi, 1999); çıkış reseptörü dimer sinyalinin kalitesini değiştirerek (George ve diğ., 2000); ve hatta birbirleriyle ilişkili alıcıların duyarlılığını değiştirerek (Jordan ve Devi, 1999) etkilediği gösterilmiştir. Sadece dimerizasyon gross reseptör fonksiyonunu etkileyen reseptörü değil, aynı zamanda ligand bağlanma bölgeleri “alan değiştirme” olarak tarif edilen bir yöntem yoluyla niteliksel bozulabilir. “Etki alanı değişimi”, Rodopsin-benzeri GPCR'lerin küçük peptiderjik ligandları için, bir seferde iki reseptör heptahelik çekirdeği ile doğrudan etkileşime girebilmelerinin mümkün olduğu (alıcıların birbirlerine yeterli yakınlıkta olması koşuluyla) anlamına gelir. Bu nedenle, gerçek bağlanma bölgesinin kendisi sadece belirli dimerizasyon zamanlarında “sunulabilir” ve ayrıca kullanımı da

bağlı ligand için tamamen farklı agonistik veya antagonistik özellikler sağlayabilir. Böylece, hormetik etkileri artırabilecek ksenobiyotik veya çevresel ajanların ayrıca GPCR'lerin dimerizasyonunu değiştirebileceğini ve daha sonra hem kalitatif hem de kantitatif bir şekilde ligand-yanıt profillerinde çok sayıda ve karmaşık değişikliklere neden olabileceğini öngörmek makuldür.

GPCR'ler ve Reseptif Yapılar

Son yıllarda GPCR araştırmalarının en heyecan verici alanlarından biri, tüm GPCR aktiviteleri için gerekli olan şaşırtıcı ilave fonksiyonel protein sayısının açıklanması ile ilgilidir (Brady ve Limbird, 2002; Bockaert ve diğerleri, 2003; Maudsley ve diğerleri, 2005). Bu proteinler ya zardan geçen proteinler ya da plazma zarı ile yakın bir temas sürdürme kapasitesine sahip olan hücre içi iskele / sinyalleşme proteinleri biçimini alır.

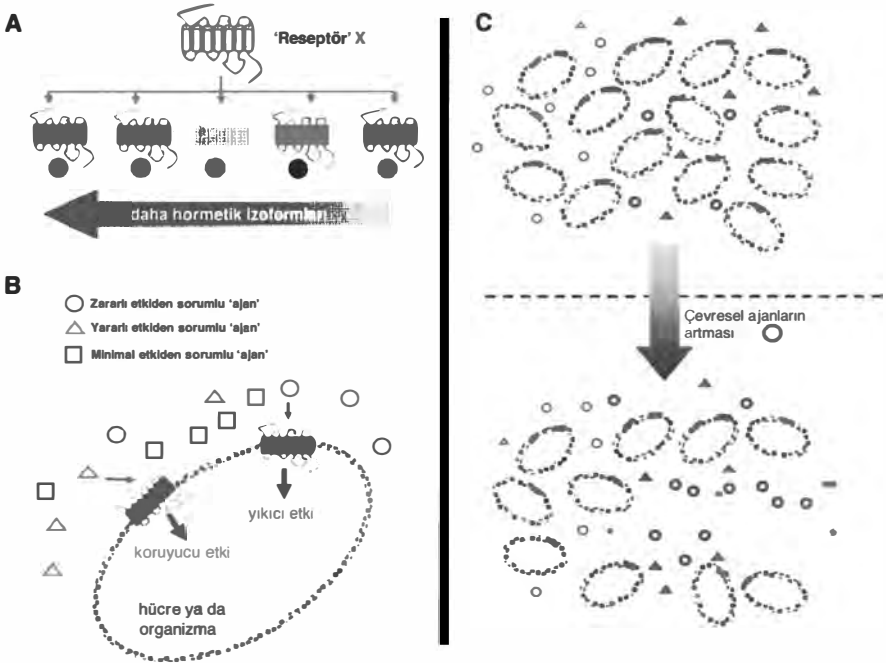
Reseptör farmakolojisi üzerinde fonksiyonel bir etki sergileyen proteinlerin çeşitliliği örneğin β -arrestin (Luttrell ve diğerleri, 1999), spinofilin (Wang ve diğerleri, 2004) ve RAMP (Sexton gibi) adaptör proteinlerini içermektedir. ve arkadaşları, 2001); NHERF (Maudsley ve diğerleri, 2000a) ve Pyk2 (Maudsley ve diğerleri, 2007a) gibi proteinleri; Jak2 gibi tirozin kinazlar (Ali ve diğerleri, 1997); epidermal büyüme faktörü reseptörü (Maudsley ve diğerleri, 2000); ve SH3-p4 (Tang ve diğerleri, 1999) ve adaptin gibi endositik proteinler (Laporte ve diğerleri, 1999) sürekli olarak değişerek genişlemektedir. Bu bağlanma faktörleri ile klasik GPCR etkileşimleri, yani G proteinleri arasındaki önemli bir ayrım, etkileşimlerinin kararlılığı ve uzun ömürlü olmasıdır.

Ko-immünopresipitasyon gibi teknikler yoluyla, bu reseptör modifiye edici proteinlerin GPCRler ile güvenilir ve stabil etkileşimi gösterilebilir. Buna karşılık, G proteinleri ile etkileşimi doğada nispeten geçicidir. Bu nedenle, bir GPCR'nin ömrünün büyük bir kısmı için, "alıcı" olarak adlandırılan çok sayıda proteinden oluşmuş bir üst yapı ile istikrarlı bir bağlantı içindedir. Bu yüksek dereceli "alıcı" yapı, GPCR'nin zardaki stabilitesini, spesifik mikro bölgelere lokalizasyonu ve akış aşağı sinyalleşme kaskadlarına bağlanmayı kolaylaştırır (Maudsley ve ark., 2005). Reseptörlerin bu yapılarıdaki organizasyonu, reseptör-efektör eşleşmesinin klasik teorileri ile ilgili problemler doğurur; yani, bir transdüksiyon yolunun aktivasyonundan bir sonrakine hızlı dönüşümü, reseptör stabilitesi ve karmaşıklığındaki bu yükseklik giderek daha zor hale gelir. Bu nedenle, GPCRlerin esas olarak "kablolanmış" sinyal yapıları halinde önceden organize edilmiş olmaları ve çeşitli alıcı-reseptör birleşiminin çeşitliliğinin, çok sayıda farklı alıcı yapının oluşturulması ile üretilmesi daha olasıdır (Maudsley ve diğerleri, 2005). Bu pre-organizasyon ayrıca, hızlı ve yüksek kalitede fizyolojik düzenleme için gerekli olan sinyalizasyon sistemlerinde fizyolojik regülasyon sağlayabilir. Bu farklı yapısal ve fonksiyonel reseptör izoformları veya aynı reseptörün "tatları", farklı ligand-efektör eşleşmesinin yanı sıra değiştirilmiş ligand etkileşimi gösterebilir (Maudsley ve diğerleri, 2004;

Chadwick ve diğerleri, 2008). Bu çoklu alıcılar eksojen ya da endojen hormetik bileşiklerin karmaşık doz-tepki ilişkilerini ortaya çıkarma kabiliyetinin altını çizerler; yani en düşük dozlarda belirli bir tip “reseptör” tek başına uyarılabilir, yani koruyucu bir hormetik etki üretilebilir. Eşsiz bir sinyal yolundan etkilenirken, daha yüksek konsantrasyonlarda, reseptörlerin gittikçe daha fazla farklı “yanıtları” aktive olur, bu da hormetin çok düşük dozlarından farklı tepkiler verir. Aynı zamanda, daha yüksek konsantrasyonlarda, sadece tek bir reseptörün bile uyarılması da mümkündür. Ek olarak, orijinal endojen ligandlarına nispeten duyarsız hale getirilebilecek ancak rastgele mutagenез veya evrim yoluyla eksojen bir kalsiyum bileşiği için transdüksiyonun daha yüksek bir afinite/etkinliği vardır.

Sonuçlar

G protein-eşli reseptör sinyal sistemlerinin karmaşıklığının anlaşılmasıyla, ksenobiyotik ajanların potansiyel olarak hormetik etkilerinin nasıl yorumlanabileceği konusunu ele almaya çalıştık. Bu hassas ve neredeyse her yerde bulunan duyuşal sistemlerin, hem protistler hem de ökaryotlarda biyolojik yaşamın başlangıcından korunduğu göz önüne alındığında, ortamda bulunan ajanları tespit etmek ve / veya kullanmak için gelişmiş mekanizmaları olmaları muhtemeldir. Türlerin hayatta kalmasını sağlamak için, belirli organizmalar, biyokimyasal veya fizyolojik durumlarına yardımcı olmak için, toksik/zararlı veya fizyolojik/faydalı çevresel ajanları kullanabilirler (Şekil 2). Böyle bir avantaj, erken yaşam formlarının sert ve ilkel karasal veya okyanusal iklimlerde adaptasyon kapasitesini sağlamış olabilir. Bu nedenle, bu tür potansiyel avantajlı duyarlılığın çevrede gelecekteki koruyucu potansiyel değişikliklerle başarılı türlerin nispeten “alıcı” sistemlere (yani GPCR’ler) sahip olmaları da muhtemeldir. Bu varsayımı dikkate alarak, GPCR genlerinin basit ve karmaşık organizmaların genomunun kodlanmasına yüksek bir oranla odaklanması muhtemeldir (Fredriksson ve Schiöth, 2005). GPCR sistemlerinde en fazla adaptasyona sahip olan organizmaların, belirli bir ortamda en başarılı olanlardan olabileceği muhtemeldir, çünkü potansiyel olarak çevresel etkiler için çok çeşitli çevresel ajanları kullanma kapasitesine sahiptirler. Çok sayıda çevresel ajan ile yakın temasta bulunan ve kompleks bağışıklık veya savunma mekanizmalarına sahip olmayan organizmaların, örneğin nematod kurtları, GPCRLere (% 5,5) verilen genomlarının daha büyük bir yüzdesine sahip olması ilginçtir (Takeda ve ark., 2002), yani çoklu deri tabakaları ve aktif bağışıklık sistemleri gibi güçlü savunma bariyerlerine sahip insanlar (yaklaşık% 1.5) gibi daha karmaşık organizmalarda adaptasyon daha fazladır. Bu nedenle, kısmen GPCR sisteminin evrimi, organizmaların ilkel dünya ortamında önce yaşama ve üremeyi sürdürme ve daha sonra gelecekteki belirsiz ortamlara adaptasyonda başarılı olma yetenekleriyle sıkı sıkıya bağlantılı olabilir.



Şekil 2 GPCR izoform repertuarı, hormetik etkiler ve hayatta kalma seçimi için bir mekanizma sağlayabilir. **A.** Tek bir Rodopsin-benzeri reseptörün (R1-R5) çoklu stabil izoformlarının potansiyel oluşturulması. Bu reseptör formları, aksesuar veya iskele proteinlerinin farklı stokiyo-metrikleri ile diferansiyel stabil intramoleküler etkileşimleriyle oluşturulur. Bu izoformlar ayrıca, hücre / organizmanın hayatta kalması için daha yararlı (veya daha az) (aşağı) veya daha az (R5) olan aşağı akış sinyali yollarına bağlantılı güçlü spektrumu sergileyebilir. **B.** Bir hücrenin ya da organizmanın bulunduğu çevrede çeşitli ajanları algılama yeteneğine sahip olduğu teorik bir ortam (daire, üçgen, kare). Bu ajanlar, tek bir reseptör tipinin (X) faydalı veya zararlı izoformlarını aktifleştirme yeteneğine sahiptir. **C.** Hücre sağkalımı veya organizmanın yayılması üzerindeki potansiyel etkileri X reseptörünü kullanarak hücrenin duyu-sal yeteneği. Hücre dışı ajanların konsantrasyonu değiştirebileceği dengesiz bir ortamda, belirli hücrelerin / organizmaların hayatta kalması her ikisine de bağlı olabilir. X ifadesi ve ayrıca mevcut reseptör X'in spesifik izoformları üzerinde. Yararlı etkiler kazandıran izoformların tutulmasının ve eşzamanlı zararlı etkiler ortaya çıkaran izoform kaybının ortaya çıkması olasıdır. Ek olarak, en reseptör X izoformlarını üretme ve stabilize etme yeteneği, hücre / organizmanın gelecekteki değişikliklerine karşı gelecekteki esnekliğini sağlayabilir.

("Şeklin Renkli Versiyonu kitabın sonunda, Renkli Görseller bölümünde verilmiştir.")

Kaynakça

- Ali MS, Sayeski PP, Dirksen LB, et al. (1997) Dependence on the motif YIPP for the physical association of jak2 kinase with the intracellular carboxyl tail of the angiotensin II AT1 receptor. *J Biol Chem* 272: 23382–23388.
- Angers S, Salahpour A, Bouvier M. (2002) Dimerization: an emerging concept for G protein-coupled receptor ontogeny and function. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 42: 409–435.

- Arch JR (2004) Do low-affinity states of beta-adrenoceptors have roles in physiology and medicine? *Br J Pharmacol* 143: 517–518.106
- Baker JG (2005) Site of action of beta-ligands at the human beta1-adrenoceptor. *J Pharmacol Exp Ther* 13: 1163–1171.
- Berg KA, Maayani S, Goldfarb J, et al. (1998) Effector pathway-dependent relative efficacy at serotonin type 2a and 2c receptors: evidence for agonist-directed trafficking of receptor stimulus. *Mol Pharmacol* 54: 94–104.
- Birdsall NJM, Hulme EC, Stockton JM (1983) Muscarinic receptor subclasses: allosteric interactions. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 48: 53–56.
- Birdsall NJM, Lazareno S (2005) Allosterism at muscarinic receptors: ligands and mechanisms. *Mini-Rev Med Chem* 5: 523–543.
- Bockaert J, Marin P, Dumuis A, et al. (2003) The ‘magic tail’ of G protein-coupled receptors: an anchorage for functional protein networks. *FEBS Lett* 546: 65–72.
- Brady AE, Limbird LE (2002) G protein-coupled receptor interacting proteins: emerging roles in localization and signal transduction. *Cell Signal* 14: 297–309.
- Chadwick W, Magnus T, Martin B, et al. (2008) Targeting TNF-alpha receptors for neurotherapeutics. *Trends Neurosci* 31: 504–511.
- Christopoulos A, Kenakin T (2002) G protein-coupled receptor allosterism and complexing. *Pharmacol Rev* 54: 323–374.
- Christopoulos A, May LT, Avlani VA, et al. (2004) G-protein-coupled receptor allosterism: the promise and the problem(s). *Biochem Soc Trans* 32(Pt 5): 873–877.
- Daaka Y, Luttrell LM, Lefkowitz RJ (1997) Switching of the coupling of the β_2 -adrenergic receptor to different G proteins by protein kinase A. *Nature* 390: 88–91.
- DeLean A, Stadel JM, Lefkowitz RJ (1980) A ternary complex model explains the agonist-specific binding properties of the adenylate cyclase-coupled beta-adrenergic receptor. *J Biol Chem* 255:7108–7117.
- Franco R, Ferre S, Agnati L, et al. (2000) Evidence for adenosine / dopamine receptor interactions: indications for heteromerization. *Neuropsychopharmacology* 23: S50–S59.
- Fredriksson R, Schiöth HB (2005) The repertoire of G-protein-coupled receptors in fully sequenced genomes. *Mol Pharmacol* 67: 1414–1425.
- George SR, Fan T, Xie Z, et al. (2000) Oligomerization of μ - and δ -opioid receptors. Generation of novel functional properties. *J Biol Chem* 275: 26128–26135.
- Granneman JG (2001) The putative β_4 -adrenergic receptor is a novel state of the β_1 -adrenergic receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E199–E202.
- Guo W, Shi L, Filizola M, et al. (2005) Crosstalk in G protein-coupled receptors: changes at the transmembrane homodimer interface determine activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:17495–17500.
- Holloway AC, Qian H, Pipolo L, et al. (2002) Side-chain substitutions within angiotensin II reveal different requirements for signaling, internalization, and phosphorylation of type 1a angiotensin receptors. *Mol Pharmacol* 61: 768–777.
- Jones KA, Borowsky B, Tamm JA, et al. (1998) GABA(B) receptors function as a heteromeric assembly of the subunits GABA(B)R1 and GABA(B)R2. *Nature* 396: 674–679.
- Jordan BA, Devi LA (1999) G-protein-coupled receptor heterodimerization modulates receptor function. *Nature* 399: 697–700.
- Keith DE, Murray SR, Zaki PA, et al. (1996) Morphine activates opioid receptors without causing their rapid internalization. *J Biol Chem* 271: 19021–19024.
- Kenakin T (2002) Drug efficacy at G protein-coupled receptors. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 42: 349–379.
- Kenakin T (2003) Ligand-selective receptor conformations revisited. The promise and the problem. *Trends Pharmacol Sci* 24: 346–354.

- Kohout TA, Nicholas SL, Perry SJ, et al. (2004) Differential desensitization, receptor phosphorylation, β -arrestin recruitment and ERK1/2 activation by the two endogenous ligands for the CC chemokine receptor 7. *J Biol Chem* 279: 23214–23222.
- Konkar AA (2000) Aryloxypropanolamine and catecholamine ligand interactions with the β 1 adrenergic receptor: evidence for interaction with distinct conformations of β 1-adrenergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 294: 923–932.
- Lazareno S (2004) Thiochrome enhances acetylcholine affinity at muscarinic M4 receptors: receptor subtype selectivity via cooperativity rather than affinity. *Mol Pharmacol* 65: 257–266.
- Laporte SA, Oakley RH, Zhang J, et al. (1999) The beta2-adrenergic receptor/beta arrestin complex recruits the clathrin adaptor AP-2 during endocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 3712–3717.
- Liang Y, Fotiadis D, Filipek S, et al. (2003) Organization of the G protein-coupled receptors rhodopsin and opsin in native membranes. *J Biol Chem* 278: 21655–21662.
- Lowe MD (2002) Comparison of the affinity of β -blockers for the two states of the β 1-adrenoceptor in ferret ventricular myocardium. *Br J Pharmacol* 135: 451–461.
- Luttrell LM, Ferguson SSG, Daaka Y et al. (1999) β -Arrestin-dependent formation of β 2 adrenergic receptor/src protein kinase complexes. *Science* 283: 655–661.
- Marlo JE, Niswender CM, Days EL, et al. 2008 Discovery and characterization of novel allosteric potentiators of M1 muscarinic receptors reveals multiple modes of activity. *Mol Pharmacol* Dec1 [Epub ahead of print].
- Maudsley S, Gent JP, Findlay JB, et al. (1998) The relationship between the agonist-induced activation and desensitization of the human tachykinin NK2 receptor expressed in *Xenopus* oocytes. *Br J Pharmacol* 124: 675–684.
- Maudsley S, Pierce KL, Zamah AM, et al. (2000) The beta(2)-adrenergic receptor mediates extracellular signal-regulated kinase activation via assembly of a multi-receptor complex with the epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem* 275: 9572–9580.
- Maudsley S, Zamah AM, Rahman N, Blitzer JT, Luttrell LM, Lefkowitz RJ, Hall RA (2000a) Platelet-derived growth factor receptor association with Na(+)/H(+) exchanger regulatory factor potentiates receptor activity. *Mol Cell Biol* 20: 8352–8363.
- Maudsley S, Davidson L, Pawson AJ, et al. (2004) Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonists promote proapoptotic signaling in peripheral reproductive tumor cells by activating a G-protein-coupling state of the type I GnRH receptor. *Cancer Res* 64: 7533–7544.
- Maudsley S, Martin B, Luttrell LM (2005) The origins of diversity and specificity in G protein coupled receptor signaling. *J Pharmacol Exp Ther* 314: 485–494.
- Maudsley S, Martin B, Luttrell LM (2007b) G protein-coupled receptor signaling complexity in neuronal tissue: implications for novel therapeutics. *Curr Alzheimer Res* 4: 3–19.
- Maudsley S, Naor Z, Bonfil D, et al. (2007a) Proline-rich tyrosine kinase 2 mediates gonadotropin-releasing hormone signaling to a specific extracellularly regulated kinase-sensitive transcriptional locus in the luteinizing hormone beta-subunit gene. *Mol Endocrinol* 21: 1216–1233.
- May LT, Leach K, Sexton PA, et al. (2007) Allosteric modulation of G protein-coupled receptors. *Ann. Rev Pharmacol Toxicol* 47: 1–51.
- Moolenaar P (2003) The 'state' of β -adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 140: 1–2.
- Pak MD, Fishman PH (1996) Anomalous behavior of CGP 12177a on β 1-adrenergic receptors. *J Recept Signal Transduct Res* 16: 1–23.
- Peroutka SJ, Snyder SH (1980) Regulation of serotonin2 (5-HT2) receptors labeled with [3 H] spiroperidol by chronic treatment with the antidepressant amitriptyline. *J Pharmacol Exp Ther* 215: 582–587.
- Pommier B, Da Nascimento S, Dumont S, et al. (1999) The cholecystokinin B receptor is coupled to two effector pathways through pertussis toxin-sensitive and -insensitive G proteins. *J Neurochem* 73: 281–288.

- Rimoldi V, Reversi A, Taverna E, et al. (2003) Oxytocin receptor elicits different EGFR/MAPK activation patterns depending on its localization in caveolin-1 enriched domains. *Oncogene* 22: 6054–6060.
- Roettger BF, Ghanekar D, Rao R, Toledo C, Yingling J, Pinon D., Miller LJ (1997) Antagonist-stimulated internalization of the G protein-coupled cholecystokinin receptor. *Mol Pharmacol* 51: 357–362.
- Sagan S, Karoyan P, Chassaing G, et al. (1996) Tachykinin peptides affect differently the second messenger pathways after binding to CHO-expressed human NK-1 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 276: 1039–1048.
- Samama P, Cotecchia S, Costa T, et al. (1993) A mutation-induced activated state of the beta 2-adrenergic receptor. Extending the ternary complex model. *J Biol Chem* 268: 4625–4636.
- Sexton PM, Albiston A, Morfis M, et al. (2001) Receptor activity modifying proteins. *Cell Signal* 13: 73–83.
- Sneddon WB, Syme CA, Bisello A, et al. (2003) Activation-independent parathyroid hormone receptor internalization is regulated by NHERF1 (EBP50). *J Biol Chem* 278: 43787–43796.
- Soudijn W (2004) Allosteric modulation of G protein-coupled receptors: perspective and recent developments. *Drug Discov Today* 9: 752–758.
- Stout BD, Clarke WP (2002) Berg KA rapid desensitization of the serotonin(2c) receptor system: effector pathway and agonist dependence. *J Pharmacol Exp Ther* 302: 957–962.
- Takeda S, Kadowaki S, Haga T, et al. (2002) Identification of G protein-coupled receptor genes from the human genome sequence. *FEBS Lett* 520: 97–101.
- Tang Y, Hu LA, Miller WE, et al. (1999) Identification of the endophilins (SH3p4/p8/p13) as novel binding partners for the beta1-adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 12559–12564.
- Urban JD, Clarke WP, von Zastrow M, et al. (2007) Functional selectivity and classical concepts of quantitative pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther* 320: 1–13.
- Van Hooft JA, Vijverberg HP (1996) Selection of distinct conformational states of the 5-HT3 receptor by full and partial agonists. *Br J Pharmacol* 117: 839–846.
- Waelbroeck M (1994) Identification of drugs competing with d-tubocurarine for an allosteric site on cardiac muscarinic receptors. *Mol Pharmacol* 46: 685–692.
- Wang Q, Zhao J, Brady AE et al (2004) Spinophilin blocks arrestin actions in vitro and in vivo at G protein-coupled receptors. *Science* 304: 1940–1944.
- Watson C (2005) The CCR5 receptor-based mechanism of action of 873140, a potent allosteric non competitive HIV entry inhibitor. *Mol Pharmacol* 67: 1268–1282.
- Yu Y, Zhang L, Yin X, et al. (1996) μ -Opioid receptor phosphorylation, desensitization and ligand efficacy. *J Biol Chem* 272: 28869–28874.
- Zhang SJ, Cheng H, Zhou YY, et al. (2000) Inhibition of spontaneous beta 2-adrenergic activation rescues beta 1-adrenergic contractile response in cardiomyocytes overexpressing beta 2-adrenoceptor. *J Biol Chem* 275: 21773–21779.

Egzersizle İndüklenen Hormesis

Alexis M.Stranahan ve Mark P.Mattson

Çeviri : Yrd. Doç. Dr. Yılmaz SAVAŞ – Yrd. Doç. Dr. Sadi KAYIRAN

Özet Fiziksel aktivitenin beyin üzerindeki etkileri hormetik çerçeveye kolaylıkla uyarlanabilir. Bununla beraber; hafif ve orta yoğunluklu egzersiz vücut üzerinde pozitif etkiler gösterirken, yoğun egzersiz somatik sağlık için ölümcül etkiler gösterebilir. Biz burada, fiziksel aktivite ile hücrel ve fonksiyonel modifikasyonların farklı organ sistemleri üzerindeki ilişkisinin kanıtını, bu ilişkinin doz-yanıt özelliklerine odaklanarak gözden geçiriyoruz. Hem istemli koşu ve hem de istemli koşu sırasında deneyimlenen yoğunluk aralığındaki kısa süreli koşu bandı egzersizi metabolizmayı güçlendirir, çoklu organ sistemlerinin fonksiyonunu korur. Tam tersine, bitkinlik düzeyindeki koşu global fonksiyon üzerine negatif etkiler gösterir. Sonuçta, egzersizin etkileri belirgin olarak aktivitenin miktarı ve yoğunluğuna bağlıdır. Bu etkiler, hormesisin biyolojik prensibiyle uyumludur.

Anahtar Kelimeler: Koşu. Egzersiz • Çark. Koşubandı • Hipokampus

Giriş

Fiziksel aktivite; hemen hemen vücudun tüm organ sistemleri üzerinde doz bağımlı fizyolojik adaptasyonları indükler. “Aşırı Yükleme Prensibi”, zamanla artan fizyolojik ihtiyaçlara karşı progresif adaptasyonu yönetir. Bu prensibe dayanarak, egzersiz çalışmasıyla artan fizyolojik enerji ihtiyacındaki yavaş artış; metabolik etkinliği artıran adaptif mekanizmalara yol açar (Rhea ve Alderman, 2004). Tam tersine, progresif aşırı yüklenmeyle indüklenen adaptif mekanizmalar, tükenmeye yol açan akut egzersiz periyodu; egzersiz yoğunluğunda hafif artış yapılan durumların pozitif etkisini engelleyen mekanizmaları aktive eder.

A.M. Stranahan (✉)

Department of Psychological and Brain Sciences, Johns Hopkins University, Baltimore, MD 21218, USA

e-mail: alexis.stranahan@jhu.edu

Egzersize karşı gelişen fizyolojik adaptasyonun doz-bağımlı özelliği, hayvan modellerinde yaygın olarak çalışılmıştır. Kemirgen modellerinde, “Orta dereceli” egzersiz genellikle ya (1) hafif eğimin kullanıldığı düşük hızlardaki koşu bandı egzersizi ya da (2) istemli çark koşusuyla yapılmaktadır. Bu iki egzersiz modaliteleri birbirlerinden farklı olmalarına karşın, hem orta düzeyli koşu bandı egzersizi hem de istemli koşunun kemirgenlerde adaptif fizyolojik yanıtları indüklediği kabul edilmektedir. Aşırı yoğun egzersiz sıklıkla yüksek hızlardaki koşu bandı kullanımıyla indüklenmektedir, bazen ilave eğitim kullanılmaktadır; bazı çalışmalarda aşırı yoğun egzersiz gıda kısıtlamasıyla-indüklenen hiperaktiviteyle koşu çarkında modellenmektedir. Hem koşu bandındaki aşırı tükenme egzersizinin hem de gıda kısıtlamasıyla-indüklenen çark egzersizinin kemirgenlerde maladaptif yanıtları indüklediği gösterilmiştir.

Bu bölümde, hormetik doz-yanıt ilişkisinin egzersiz ve fizyolojik adaptasyonun farklı organ sistemleri üzerindeki kanıtını gözden geçirdik. Farklı egzersiz modaliteleriyle indüklenen biyolojik mekanizmalar hakkında daha fazla fikir edinmek için gözden geçirdiğimiz bilgiler hayvan modelli çalışmalardan elde edildi. Bu çalışmalardan elde edilen genel prensipler, hormesisin biyolojik prensiplerinin, farklı egzersiz rejimlerine karşı adaptif ve maladaptif yanıtlarla birçok organ sisteminde uyumlu olduğunu destekler.

Egzersizin Kas İskelet Sistemi Üzerine Etkileri

Egzersizin Kas Üzerine Etkilerinin Doz-Yanıt Karakteristikleri

Kemirgen modellerinde, çark egzersizi ve koşu bandı egzersizi iskelet kasında yapısal değişikliklere eşlik eder. Egzersizin doz-bağımlı etkileri bu somatik kompartman açısından belirgin olarak bilinmektedir; yüksek-frekanslı, yüksek-yoğunluklu egzersiz kas yıkımıyla ilişkilidir; fakat orta-frekanslı, orta-yoğunluklu egzersiz kasta artmış vaskülarizasyonla ilişkilidir (Baar, 2006). Endurans egzersizinin pozitif sonuçları, artmış hücrel kalsiyum metabolizması (Chin, 2005) ve artmış antioksidan kapasiteyle (Caillaud ve ark. 1999) ilişkilidir. Son olarak, kas dokusundaki yerleşik kök hücreler; orta düzeyli egzersize kas dokusunda hipertrofiye katkıda bulunan artmış proliferasyon olarak yanıt verirler (Choi ve ark. 2005).

Yetersiz istirahat ile yapılan aşırı yoğun egzersiz, miyosit apoptozuna ve zaman içinde katabolik mekanizmaları aktive ederek kas dokusunda kayba neden olur (Steinacker ve ark., 2004). Kemirgenler tarafından çark içinde yapılan istemli koşu gibi orta yoğunluklu egzersiz, iskelet kasında pozitif etkiler gösterir (Choi ve ark. 2005); fakat tekrarlı yüksek-yoğunluklu koşu bandı egzersizine maruz kalan kemirgenlerde olduğu gibi yüksek-yoğunluklu egzersiz kas yıkımını indükler (Matsunaga ve ark. 2007). Egzersizin etkilerinin; diğer somatik kompartmanlardan daha fazla olarak kas iskelet sisteminde hormesis prensipleriyle ilişkili olduğu açıktır.

Egzersizin Kemik Üzerindeki Süre-Bağımlı Etkileri

Egzersiz ve kas iskelet sistemi arasındaki ilişki, iskeletsel seviyede de belirgindir. İstemli çark koşusu kemik gücünü artırır (Warren ve ark, 2007), fakat gıda kısıtlamasıyla-indüklenen hiperaktiviteyle yapılan çark egzersizi azalmış kemik mineral yoğunluğuyla ilişkilidir (Dimarco ve ark, 2007). Böylelikle, egzersiz ve hücreyel bütünlük arasındaki doz-yanıt ilişkisi; kas iskelet sisteminin farklı dokularındaki hücrelerin genel özelliği olarak görülmektedir.

Egzersizin Sindirim Sistemi Üzerindeki Etkileri

Egzersizin Mide Üzerindeki Doz-Bağımlı Etkileri

Ghrelın, midede üretilen iştah artırıcı (oreksijenik) peptittir (Inui ve ark., 2004). Egzersiz çalışması sonrası serum girelin konsantrasyonları azalmıştır (Ebal ve ark., 2007). Ghrelın, büyüme hormonu tarafından negatif olarak regüle edildiğinden dolayı; serum girelin konsantrasyonlarındaki azalma, artmış büyüme hormonu negatif geribildirimini belirteci olabilir. Böylelikle, orta düzeyli egzersiz midedeki büyüme hormonu geribildirimini artırabilir. Orta düzeyli egzersizin pozitif etkilerine karşın, yoğun egzersizin gastrik ülserleri oluşumunu artırdığı gösterilmiştir (Pare ve Houser, 1973). Bu durum, egzersizin mide üzerindeki doz-bağımlı etkilerinin hormesisin prensibiyle uyumlu olduğunu öne sürmektedir.

Egzersizin Kalın ve İnce Bağırsak Üzerindeki Hormetik Etkileri

Egzersizin hormetik etkileri bağırsak kompartmanında da belirgindir. Orta dereceli egzersiz, kolon kanseriyle ilişkili genlerin transkripsiyonunu baskılar (Buehl-meyer ve ark, 2008). Orta dereceli egzersiz kemirgen barsağındaki oksidatif stresi azaltmasına rağmen, yüksek yoğunluklu egzersiz bağırsak mitokondri bütünlüğünü bozar (Rosa ve ark, 2008). Bu durum, fiziksel aktiviteyle oluşan bağırsak cevabının da doz ve süre bağımlı bileşenlerinin olduğunu öne sürmektedir.

Egzersizin Karaciğer Üzerindeki Etkilerinin Doz-Yanıt Özellikleri

Orta düzeyli egzersiz oksidatif stres seviyelerini düşürürken, yoğun egzersiz artmış oksidatif stresle ilişkilidir. Bu etkiler özellikle karaciğerde belirgindir. Orta düzeyli egzersizle oksidatif kapasitede oluşan değişiklikler, mitokondriyal kompleks 4'teki aktivitenin artışıyla ilişkilidir (Boveris ve Navarro, 2008). Hafif, orta ve yoğun koşu bandı egzersizi kullanılarak Ogonovszky ve ark. (2005) tarafından yapılan detaylı bir çalışmada; yoğun egzersiz sonrası karaciğerde artmış oksidatif hasar gözlemlen-

miştir. Benzer şekilde, koşu bandındaki aşırı bitkinliğe yol açan koşu; karaciğerde oksidatif stres belirteci olan malondialdehid konsantrasyonlarında artışla ilişkilidir (Liu ve ark., 2000). Bu çalışmalar, egzersizin özellikle mitokondriyal fonksiyonu etkileyen hormetik etkilerine işaret etmektedir.

Egzersizin Pankreas Üzerindeki Süre-Bağımlı Etkileri

Orta yoğunluklu egzersiz, pankreatik hacim ve β -hücre kitlesini artırır (Shima ve ark., 1997) ve artmış insülin sensitivitesinin göstergesi olarak dolaşımdaki insülin seviyelerini düşürür (Ebal ve ark, 2007). Pankreatik β -hücreleri ayrıca nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) eksprese eder ve bu hücre tipindeki nNOS ekspresyonu orta düzeyli egzersizle artmaktadır (Ueda ve ark., 2003). Ayrıca, orta düzeyli egzersiz insülin dirençli diyabeti olan hayvan modellerinde hastalığın progresyonunu yavaşlatır (Stranahan ve ark., 2009; Shima ve ark., 1997).

Orta düzeyli egzersizin pozitif etkilerinin aksine, koşu bandındaki aşırı yoğun egzersiz zararlı etkiler gösterir. Koşu bandındaki aşırı yoğun egzersiz; glukoz ve insülin seviyeleri arasındaki bozulmuş dengenin göstergesi olarak hipoglisemiye indükler (Zendzian-Piotrowska ve Gorski, 1993). Eksojen glukoz çalışma süresini tükenmeye kadar uzattığından dolayı (Arogyasami ve ark, 1992), egzersizle indürlenmiş hipoglisemi genel yorgunluğu daha da arttırabilir. Bu bakımdan; orta düzeyli egzersiz pankreas üzerindeki direkt etkileri yoluyla insülin ve glukoz homeostazını artırırken, aşırı yoğun egzersiz pankreatik homeostazını bozar.

Egzersizin Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

Egzersizin Ovaryen Fonksiyonu Üzerine Etkilerinin Doz-Yanıt Özellikleri

Kadın üreme siklüsü, yoğun egzersiz tarafından oluşturulan harabiyete özellikle duyarlıdır. Hem istemli koşu hem de koşu bandı egzersizi, dişi sıçanların bir kısmında menstrüel siklüs düzensizliklerine neden olur (Chatterton ve ark, 1995; Caston ve ark, 1995). Bununla beraber, bu durum kas dokusu gibi diğer dokularda artmış cinsiyet steroidleri üretimi yoluyla dengelenebilir (Aizawa ve ark, 2008). Kadın üreme sistemi hayvanın metabolik durumuna bağlı olduğundan dolayı, egzersizin hormetik etkileri aktivite seviyelerine göre değil de genel kalori seviyelerine göre değerlendirilmelidir (Martin ve ark, 2007). Azalmış diyet enerjisi varlığıyla karşılaşıldığında; dişi sıçanlar spontane aktivite düzeylerini artırdılar, menstrüel siklüslerini durdurdular, endokrin maskülinizasyona uğradılar, artmış stres cevabı gösterdiler, öğrenme ve hafızalarını geliştirdiler (Martin ve ark, 2007). Bu bulgular, anoreksiya nervoza olan kadınlardaki artmış spontane aktivitenin korunmuş evrimsel temelini açıklamaktadır.

Egzersizin Testis Üzerindeki Süre-Bağımlı Etkileri

Erkek üreme sistemi, hormesis teorisine kadın üreme sistemine kıyasla daha uyumludur. Orta düzeyli egzersiz testislerdeki oksidatif stres seviyelerini düşürür, fakat akut aşırı egzersiz testiküler oksidatif stres seviyelerini artırır (Aksoy ve ark, 2006). Egzersiz ayrıca yaşlı sıçanlarda antioksidan olan glutatyon seviyelerini artırır (Soman ve Husain, 1996). Güncel bir çalışmada hayat boyu egzersizin (istemli çark koşusu); farklı spermatojenik proses safhalarındaki hücresel içeriğin korunması, spermatojenik ve Leydig hücrelerindeki azalmış oksidatif hasar miktarları yoluyla fare testislerini yaşlanmanın yan etkilerine karşı koruduğu gösterilmiştir (Chigurupati ve ark, 2008).

Erkek kemirgenlerde çark koşusu, serumdaki artmış testosteron ve folikül stimülan hormon seviyeleriyle ilişkilidir (Pieper ve ark, 1995). Bu gözlem; Leydig hücreleri tarafından salınan artmış in vitro testosteron seviyelerine karşın değişmeyen serum testosteron konsantrasyonlarının görüldüğü koşu bandı egzersizinde, gerçeği yansıtmayabilir (Harkönen ve ark., 1990). İstemli koşu veya orta düzeyli koşu bandı egzersizinin tam tersine, çok yoğun koşu bandı egzersizi testosteron seviyelerini düşürür (Guezennec ve ark., 1982). Oksidatif stres seviyeleri ve testosteron üretimi açısından bakıldığında, egzersizin erkek üreme fonksiyonu üzerine etkileri hormesis prensibiyle uyumludur.

Egzersizin Kardiyorespiratuvar Sistem Üzerine Etkileri

Egzersizin Kalp Üzerine Süre-Bağımlı Etkileri

Koşu; kardiyak hipertrofiyi artırır, kalp fonksiyonunu ve dolaşım sistemini güçlendirir (Watson ve ark. 2007). Orta düzeyli istemli koşu, kalp hücrelerindeki mitokondrilerin sayı ve hacmini artırır (Eisele ve ark. 2008). Düşük yoğunluklu koşu bandı egzersizi de kardiyak kalsiyum metabolizmasını güçlendirir ve kalp kasının kasılma gücünü artırır (Kemi ve ark. 2007). Sonuç olarak, orta düzeyli egzersizin kardiyoprotektif olduğu açıktır.

Egzersizin kalp üzerindeki etkilerinin doz-yanıt eğrisi, diğer çoğu organlara göre sağa kaymıştır. Aşırı yoğun egzersizin kalp üzerine herhangi bir negatif etkisi olduğunu gösteren çok az kanıt vardır. Aşırı yorgunluğa yol açan egzersizin negatif etkilerine karşı kompensatuvar mekanizma; kalpte ve diğer organlarda koşuyla indüklenen ısı-şok proteinlerinin oluşumunu içerir (Campisi ve ark. 2003). Isı-şok proteinleri; hücresel streslerin ölümcül sonuçlarını dengelediğinden dolayı, onların üretimi aşırı yoğun egzersizin kalpteki negatif sonuçlarına karşı direnç sağlarlar. Alternatif olarak; koşu egzersizlerinin yapıldığı çalışmaların birçoğunda “aşırı yor-

gunluk” kavramı belirlenirken davranışsal kriterler kullandığından dolayı, kardiyak hücrelerin iskelet kaslarına göre daha az strese maruz kalması ya da yoğun egzersizle karşı daha dirençli olması mümkündür.

Egzersizin Akciğer Üzerindeki Doz-Bağımlı Etkileri

Koşunun; respiratuvar sistemin artmış fonksiyonunun belirtici olan maksimal oksijen alımını artırdığı yaygın olarak kabul edilmektedir (Swallow ve ark., 1998). Orta düzeyli egzersiz de akciğerlerin antioksidan kapasitesini artırır (Duncan ve ark., 1997) ve akciğer tümörlerinin oluşumunu azaltır (Murphy ve ark., 2004). Orta düzeyli koşunun respiratuvar fonksiyonu artırdığı bilinmesine karşın, aşırı yoğun egzersizin akciğerler üzerine ölümcül etkileri olduğunu gösteren çok az belirteç vardır.

Egzersizin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

Egzersizin Timüs Üzerine Etkilerinin Doz-Yanıt Özellikleri

Timüs, adaptif immünitede ana rolü oynar. Timüste üretilen T-hücreler bağışıklık sisteminin hafıza kısmına aracılık eder ve orta düzeyli egzersizle T hücrelerinin mobilizasyonu artırılır (Krüger ve ark., 2008). Kemik iliği kök hücreleri, matür T hücrelerine dönüşmeden önce timüs hücreleri olarak geçici diferansiyasyon aşamasına uğrar ve orta dereceli egzersiz de sıçanlarda timüs hücre sayılarını artırır (Ferry ve ark. 1992). Bu ve diğer mekanizmalar yoluyla, orta dereceli egzersiz çalışması adaptif immüniteyi kuvvetlendirir.

Aşırı yoğun egzersizin etkileri, orta düzeyli egzersizin etkilerine engel olur. Aşırı yoğun egzersizin yapıldığı koşu bandı egzersizi, timüs hücrelerinde programlı hücre ölümüne yol açar (Concodet ve Ferry, 1993; Quadriatero ve Hoffman-Goetz, 2005). Aşırı yoğun egzersiz, T hücrelerin enfeksiyon cevabını da bozar (Kapasi ve ark. 2005; Kohut ve ark. 2001). Bu açıdan bakıldığında; aşırı yoğun egzersiz timik fonksiyonu bozarken, orta düzeyli egzersiz timik fonksiyonu güçlendirir.

Egzersizin Dalak Üzerindeki Hormetik Etkileri

Dalak da egzersizin hormetik etkilerine karşı yanıt verir. Orta düzeyli egzersiz splenik lenfositlerdeki antiapoptotik protein ekspresyonunu artırır (Hoffman-Goetz ve Spagnuolo, 2007; Avula ve ark. 2001), yoğun egzersiz splenik T lenfositlerin üretimini azaltır (Hoffman-Goetz ve ark. 1986). Orta düzeyli egzersiz, psikolojik stresin splenik fonksiyondaki zararlı etkilerini de azaltır (Dishman ve ark. 2000). Orta düzeyli egzersiz psikolojik stresin etkilerini önlemeye ilave olarak, diyabetik

kemirgenlerdeki splenik lenfositlerde glukoz alımını da düzenler (Moriguchi ve ark., 1998). Bu bilgilere dayanarak; egzersizin, immünitenin splenik katkıları üzerinde doz-bağımlı etkiler gösterdiği aşikârdır ve orta düzeyli egzersiz, immün sistemi farklı psikolojik ve fizyolojik etkilere karşı korur.

Egzersizin Dolaşımdaki Sitokinler Üzerine Etkileri Hormesis Teorisiyle Uyumludur

Fiziksel aktivite, immün regülasyonda rol alan farklı serum parametrelerini de etkiler. Farelerde, orta düzeyli egzersiz; serumdaki doğal immünoglobulin M (IgM) seviyelerini artırır (Elphick ve ark., 2003) ve immün tehditleri takiben serum interlökin-10 ekspresyonunu destekler (Kohut ve ark., 2004; Nickerson ve ark., 2005). Tam tersine, aşırı yoğun koşu bandı egzersizi enfeksiyona sekonder antikor cevabını baskılar (Kapasi ve ark., 2005). Bu bakımdan, kemirgenlerde aktif ve innat (doğuştan gelen) immünitenin serum belirteçleri; orta düzeyli egzersizle artarken, aşırı yoğun egzersizle azalır. Orta düzeyli egzersiz; makrofaj aktivitesini artırır ve katekolaminler innat immünitenin güçlendirilmesinde rol alır (Ortega ve ark., 2007). Herpes simplesks virüs 1(HSV-1)'e karşı makrofaj direnci hem egzersiz hem de yulaf beta-glukanı ile artırılır, fakat doğal öldürücü hücre (natural killer;NK) sitotoksitesi yalnızca egzersizle artırılır. Egzersiz, ayrıca morbiditede %45, mortalitede %38 düşmeye yol açar. Mortalite yulaf beta-glukanı ile de düşmektedir, fakat bu etki istatistiksel öneme ulaşmamıştır. Egzersizin ve yulaf beta-glukanının ilave katkısı bulunamamıştır. Bu veriler; hem orta düzeyli egzersizin hem de yulaf beta-glukanının immün fonksiyon üzerine pozitif etkisini doğrular, fakat bu modelde yalnızca orta düzeyli egzersiz üst solunum yolu enfeksiyonu riskinde önemli düşüşle ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde; orta düzeyli egzersiz akciğerlerde innat hücresel immün yanıtları destekler, böylelikle respiratuar enfeksiyonlara karşı direnci artırır (Davis ve ark., 2004). Diğer yandan, maratonda yarışan koşucularda; koşuyu takiben 3 gün içinde tipik olarak NK hücreleri, nötrofil, makrofaj aktivitesi azalır. Bu durum da koşucuların enfeksiyona karşı savunmasızlığını artırabilir (Nieman, 2007).

Egzersizin Beyin Üzerindeki Etkileri

Egzersizin Yetişkin Nöroenez Üzerine Süre-Bağımlı Etkileri

İstemli çark koşusu; beynin öğrenme ve hafıza yeteneğinde kritik rolü oynayan kısmı olan yetişkin hipokampusunun dentat girusunda, yeni üretilen nöronların ve astrositlerin formasyonunu destekler. Bu etki, egzersizden sonra 9 gün kadar kısa süre de bile gözlemlenmiştir (van Praag ve ark., 1999). Daha uzun süreli aktiviteyle yeni üretilen hücrelerin sayısında progresif artış sağlanamamıştır; tam tersine, uzun sürelerde yeni hücrelerin yüksek seviyelerde üretimiyle bu etki yer değiştirmekte-

dir. Bu yer değiştirmenin (switch) altında yatan mekanizma; progenitör hücrelerin havuzundaki hızlı siklüse, ya da ilave sessiz progenitörlerin bulunduğu havuzun proliferatif popülasyon geçmesiyle açıklanabilir.

Koşunun etkileri, hem hücre poroliferasyonunu hem de hücre hayatta kalımını kapsar. Benzer mekanizmaların; koşucuların beyinlerindeki yeni nöronların, astrositlerin üretimi ve hayatta kalımında yer alıp almadığı henüz belirlenmemiştir. Dahası, hayatta kalım üzerindeki etkilerin proliferasyondaki etkilere benzer şekilde switch gibi, ya da zamanla hücresel hayatta kalımın kümülatif desteklenmesi şeklinde olup olmadığını gösteren sistemik çalışmalar mevcut değildir. Dentat girusun hacminde zamanla görülen artış (Stranahan ve ark. 2006), kümülatif hipotez olan ikinci hipotezi destekler.

Koşu, ayrıca yeni üretilen nöronlardaki yapısal plastisitede intrinsik kapasiteyi etkiler. Spesifik olarak; koşucu farelerin beyinlerinde retroviral etiketleme ile gözlemlenen yeni nöronlar, sedanter farelerin beynindeki yeni nöronların dendritik çıkıntılarına kıyasla daha fazla plastisite gösterir (Zhao ve ark. 2006). Egzersiz yapan farelerin beyinlerindeki yapısal plastisitenin artışına rağmen; koşunun, yeni üretilen nöronların intrinsik elektrofizyolojik özellikleri üzerinde etkisi görülmemiştir (Jakubs ve ark. 2006). Bununla beraber, daha düşük ateşlenme eşiğı ve değişmiş kalsiyum metabolizması olan yeni nöronların sayısındaki artış; dentat grisun döngü özelliklerini tümüyle etkilemeye yeterli olabilir.

Sıçanlar normal olarak 5 ila 7 saniye periyodlarıyla koşarlar (Stranahan ve ark. 2006). Bu frekansla, yüksek yoğunluk süreli koşu; tipik olarak Sprague-Dawley sıçanlarını günde 2 ila 7 km arasında tutar. Artmış nöroenezin görüldüğü çalışmalarda, tipik olarak 0,7 ve 1 km/gün mesafenin koşulduğu düşük-yoğunluklu koşu bandı egzersizi kullanılmıştır (Trejo ve ark. 2001; Llorens-Martin ve ark. 2006). Sekiz günlük zorlu koşunun yetişkin nörogenesi bozması gözlemi, hormesis teorisine iyi uymaktadır (Roman ve ark. 2005). Bu karşılaştırma, düşük yoğunluklu istemsiz egzersiz veya orta yoğunluklu istemli egzersizin hipokampus üzerinde faydalı etkiler gösterdiğini destekler; bununla beraber uzun süreli, yüksek yoğunluklu zorlayıcı koşu hipokampal plastisite üzerine zararlı etkiler gösterir.

Egzersizin Nöronların Dendritik Çıkıntıları Üzerine Etkilerinin Doz-Yanıt Özellikleri

Yeni nöronlar; çark koşusuna, çıkıntılarda artmış plastisite olarak yanıt verdiklerinden dolayı benzersiz değillerdir. Dendritik çıkıntılardaki plastisitede koşuyla indüklenmiş artış, hem yeni üretilmiş hem de matür dentat girus granül hücrelerinin genel özelliğidir.

Birçok çalışma; koşunun, dentat girus granül hücrelerinde dendritik çıkıntı yoğunluğunu artırdığını göstermiştir. Çok az çalışmada CA1 alanı incelenmiş olsa da, bu hipokampal alt bölgede de artmış spinogez(chıkıntı artışı) belirteçleri bulunmaktadır. Spesifik olarak; CA1 piramidal nöronları, çark koşusuna artmış dendritik

çıkıntı yoğunluğu olarak yanıt verir ve daha uzun ile ince çıkıntılar olarak bias da gösterir (Stranahan ve ark. 2007). Bu gözlemler; çark koşusuyla, dendritik plasti-sitenin artmasının hipokampüsteki nöronların genel özelliği olduğunu öne sürer.

Çark koşusunun, spinogenez üzerine süre ya da yoğunluk-bağımlı etkilerinin olasılığını gösteren çok az sayıda çalışma vardır. Dentat girusta, koşudan 2 hafta (Eadie ve ark. 2005; Redila ve Christie, 2006) ya da 8 hafta (Stranahan ve ark. 2007) sonra artmış dendritik çıkıntı yoğunluğu gösterilmiştir; tekraren spinogenezdeki bu hızlı başlangıç, çıkıntı yoğunluğundaki kümülatif artıştan çok switch benzeri mekanizmayı düşündürmektedir. Aşırı koşunun, nöronal dendritler üzerine ölümcül etkileri olabileceğinin bazı belirteçleri vardır; özellikle koşu çarkındaki gıda-kısıtlamasıyla indüklenen hiperaktivite, hipokampüste dentritik retraksiyon ve çıkıntıların azalmasına eşlik eder (Lambert ve ark., 1998). Bununla beraber, bu etkilerin aşırı koşudan mı yoksa yetersiz beslenmeden mi olduğunu saptayacak ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anjiyojenez Üzerine Süre-Bağımlı Etkiler

Fiziksel aktivite; yeni nöronların ve astrositlerin üretimini artırmaya ilaveten, birçok beyin bölgelerinde anjiyojenezi de artırır. Egzersizle indüklenmiş anjiyojenezin ilk bilgileri; fiziksel aktiviteyi takiben serebellumda artmış kapiller yoğunluğun gözlemlendiği Greenough ve arkadaşlarının (Isaacs ve ark., 1992) çalışmasından gelmektedir. Sonraki çalışmalarda artmış kapiller yoğunluk; motor korteks ve striatumun (McCloskey ve ark., 2001) yanı sıra hipokampusta (Lopez-Lopez ve ark., 2004; fakat bakınız McCloskey ve ark., 2001) da gösterilmiştir. Hematopoetik kök hücreler açısından bakıldığında, çark koşusu; beyinde kök hücre proliferasyonunu modüle etmeye ek olarak, bu hücre popülasyonunda artmış proliferasyonu destekler (Laufs ve ark. 2004).

Egzersiz ve santral neovaskülarizasyon arasındaki ilişkinin doz-yanıt özelliklerini gösteren deneysel çalışma henüz mevcut değildir. Yukarıdaki çalışmalarda; çark koşusu (McCloskey ve ark., 2001; Isaacs ve ark., 1992) ya da koşu bandı egzersizi (Lopez-Lopez ve ark., 2004; Isaacs ve ark., 1992) fiziksel aktiviteyi artırmak için kullanıldığından dolayı, bu çalışmalar hakkında genelleme yapmak zordur. Anjiyojenik kompartmanda egzersize karşı hormetik cevabın olasılığı, gelecek çalışmalar için zengin bir alan olacaktır.

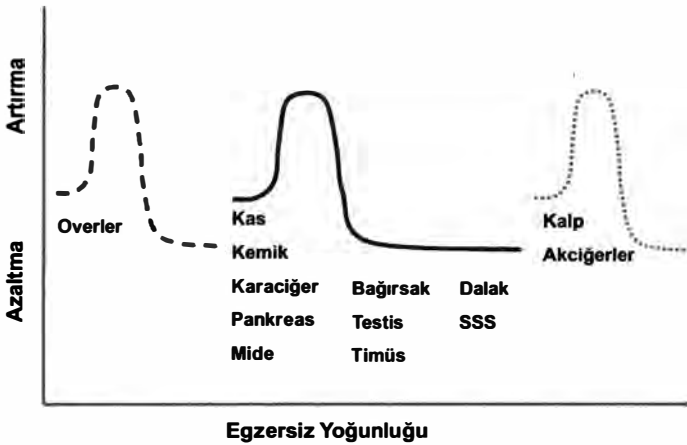
Koşunun Nörotropik Faktör Ekspresyonu Üzerine Süre-Bağımlı Etkileri

Çark koşusu; beyin kaynaklı nörotropik faktör (BDNF), insülin-benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve nörotropin-3 (NT-3) gibi farklı nörotropik faktörlerin ekspresyonunu artırır (gözden geçirme için, bakınız Cotman ve ark., 2007). Bu büyüme faktörleri arasında en iyi doz-yanıt

ilişkisinin gösterimi; hipokampusta egzersiz ve BDNF seviyeleri arasında olmalıdır. Adlard ve arkadaşları (2004); istemli çark koşusunu takiben BDNF seviyelerindeki artışı zaman ilişkili olarak özetlemişlerdir ve onların çalışmasında 4 haftalık koşuyu takiben BDNF protein seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Bununla beraber, aşırı egzersizin BDNF ve diğer nörotropik faktörlerin seviyelerini azaltabileceğini gösteren çalışmalar yoktur.

Sonuç

Bu çalışmalara dayanarak; egzersizin, farklı organ sistemleri üzerindeki etkilerinin doz-yanıt özelliklerine ilişkin birçok sonuç çıkarılabilir. Birincisi, kalp ve akciğerler; diğer organ sistemlerine göre yoğun egzersizleri daha fazla tolere edebilirler (Şekil 1). İkincisi, kadın üreme fonksiyonu; fiziksel aktivite seviyelerinden daha çok toplam kalori dengesiyle hormetik ilişki gösterir. Üçüncü, kas iskelet sistemi; orta düzeyli egzersizin faydalı etkileri ve aşırı yoğun egzersizin zararlı etkilerinin en iyi gösterildiği örnektir. Takiben santral sinir sistemi, immün sistem ve erkek üreme sisteminde de bu etkiler gösterilir. Son olarak, ilk bakışta hormesis prensibine uyumlu olabileceği görülse de; egzersizin sindirim sistemi üzerine etkileri daha az anlaşılabilmiştir.



Şekil 1 Egzersizin hormetik etkilerinin farklı organ sistemlerindeki eşik değer farklılıkları. SSS, santral sinir sistemi

Teşekkür Bu çalışma; Ulusal Sağlık Enstitülülerinin, Ulusal Yaşlanma Enstitüsünün Intramural Araştırma Programı tarafından desteklenmiştir.

Referanslar

- Adlard PA, Perreau VM, Engesser-Cesar C, Cotman CW (2004) The timecourse of induction of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in the rat hippocampus following voluntary exercise. *Neurosci Lett* 363: 43–48.
- Aizawa K, Iemitsu M, Otsuki T, Maeda S, Miyauchi T, Mesaki N (2008) Sex differences in steroidogenesis in skeletal muscle following a single bout of exercise in rats. *J Appl Physiol* 104: 67–74.
- Aksoy Y, Yapanoğlu T, Aksoy H, Demircan B, Öztaş N, Canakçı E, Malkoç I (2006) Effects of endurance training on antioxidant defense mechanisms and lipid peroxidation in testis of rats. *Arch Androl* 52: 319–323.
- Arogasami J, Sellers TL, Wilson GI, Jones JP, Duan C, Winder WW (1992) Insulin-induced hypoglycemia in fed and fasted exercising rats. *J Appl Physiol* 72: 1991–1998.
- Avula CP, Muthukumar AR, Zaman K, McCarter R, Fernandes G (2001) Inhibitory effects of voluntary wheel exercise on apoptosis in splenic lymphocyte subsets of C57BL/6 mice. *J Appl Physiol* 91: 2546–2552.
- Baar K (2006) Training for endurance and strength: lessons from cell signaling. *Med Sci Sports Exerc* 38: 1939–1944.
- Boveris A, Navarro A (2008) Systemic and mitochondrial adaptive responses to moderate exercise in rodents. *Free Radic Biol Med* 44: 224–229.
- Buehlmeier K, Doering F, Daniel H, Kindermann B, Schulz T, Michna H (2008) Alteration of gene expression in rat colon mucosa after exercise. *Ann Anat* 190: 71–80.
- Caillaud C, Py G, Eydoux N, Legros P, Prefaut C, Mercier J (1999) Antioxidants and mitochondrial respiration in lung, diaphragm, and locomotor muscles: effect of exercise. *Free Radic Biol Med* 26: 1292–1299.
- Campisi J, Leem TH, Greenwood BN, Hansen MK, Moraska A, Higgins K, Smith TP, Fleshner M (2003) Habitual physical activity facilitates stress-induced HSP72 induction in brain, peripheral, and immune tissues. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284: R520–R530.
- Caston AL, Farrell PA, Deaver DR (1995) Exercise training-induced changes in anterior pituitary gonadotrope of the female rat. *J Appl Physiol* 79: 194–201.
- Chatterton RT Jr, Hrycyk L, Hickson RC (1995) Effect of endurance exercise on ovulation in the rat. *Med Sci Sports Exerc* 27: 1509–1515.
- Chigurupati S, Son TG, Hyun DH, Lathia JD, Mughal MR, Savell J, Li SC, Nagaraju GP, Chan SL, Arumugam TV, Mattson MP (2008) Lifelong running reduces oxidative stress and degenerative changes in the testes of mice. *J Endocrinol* 199: 333–341.
- Chin ER (2005). Role of Ca^{2+} /calmodulin-dependent kinases in skeletal muscle plasticity. *J Appl Physiol* 99(2): 414–423.
- Choi S, Liu X, Li P, Akimoto T, Lee SY, Zhang M, Yan Z (2005) Transcriptional profiling in mouse skeletal muscle following a single bout of voluntary running: evidence of increased cell proliferation. *J Appl Physiol* 99: 2406–2415.
- Concordet JP, Ferry A (1993) Physiological programmed cell death in thymocytes is induced by physical stress (exercise). *Am J Physiol* 265: C626–629.
- Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA (2007) Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 30: 464–472.
- Davis JM, Murphy EA, Brown AS, Carmichael MD, Ghaffar A, Mayer EP (2004) Effects of moderate exercise and oat beta-glucan on innate immune function and susceptibility to respiratory infection. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286: R366–372.
- de Lira CA, Vancini RL, Ihara SS, da Silva AC, Aboulaia J, Nouailhetas VL (2008) Aerobic exercise affects C57BL/6 murine intestinal contractile function. *Eur J Appl Physiol* 103: 215–223.
- Dimarco NM, Dart L, Sanborn CB (2007) Modified activity-stress paradigm in an animal model of the female athlete triad. *J Appl Physiol* 103: 1469–1478.

- Dishman RK, Hong S, Soares J, Edwards GL, Bunnell BN, Jaso-Friedmann L, Evans DL (2000) Activity-wheel running blunts suppression of splenic natural killer cell cytotoxicity after sympathectomy and footshock. *Physiol Behav* 71: 297–304.
- Duncan K, Harris S, Ardies CM (1997) Running exercise may reduce risk for lung and liver cancer by inducing activity of antioxidant and phase II enzymes. *Cancer Lett* 116: 151–158.
- Eadie BD, Redila VA, Christie BR (2005) Voluntary exercise alters the cytoarchitecture of the adult dentate gyrus by increasing cellular proliferation, dendritic complexity, and spine density. *J Comp Neurol* 486: 39–47.
- Ebal E, Cavalie H, Michaux O, Lac G (2007) Effect of a moderate exercise on the regulatory hormones of food intake in rats. *Appetite* 49: 521–524.
- Eisele JC, Schaefer IM, Randel Nyengaard J, Post H, Liebetanz D, Brühl A, Mühlfeld C (2008) Effect of voluntary exercise on number and volume of cardiomyocytes and their mitochondria in the mouse left ventricle. *Basic Res Cardiol* 103: 12–21.
- Elphick GF, Wieseler-Frank J, Greenwood BN, Campisi J, Fleshner M (2003) B-1 cell (CD5+/CD11b+) numbers and nlgM levels are elevated in physically active vs. sedentary rats. *J Appl Physiol* 95: 199–206.
- Ferry A, Rieu P, Laziri F, el Habazi A, Le Page C, Rieu M. (1992) Effect of moderate exercise on rat T-cells. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 65: 464–468.
- Guezennec CY, Ferre P, Serrurier B, Merino D, Pesquies PC (1982) Effects of prolonged physical exercise and fasting upon plasma testosterone level in rats. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 49: 159–168.
- Härkönen M, Näveri H, Kuoppasalmi K, Huhtaniemi I (1990) Pituitary and gonadal function during physical exercise in the male rat. *J Steroid Biochem* 35: 127–132.
- Hoffman-Goetz L, Keir R, Thorne R, Houston ME, Young C (1986) Chronic exercise stress in mice depresses splenic T lymphocyte mitogenesis in vitro. *Clin Exp Immunol* 66: 551–557.
- Hoffman-Goetz L, Spagnuolo PA (2007) Freewheel exercise training modifies pro- and antiapoptotic protein expression in mouse splenic lymphocytes. *Int J Sports Med* 28: 787–791.
- Husain K, Somani SM (1998) Interaction of exercise training and chronic ethanol ingestion on testicular antioxidant system in rat. *J Appl Toxicol* 18: 421–429.
- Inui A, Asakawa A, Bowers CY, et al (2004). Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J* 18(3): 439–456.
- Isaacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Black JE, Greenough WT (1992) Exercise and the brain: angiogenesis in the adult rat cerebellum after vigorous physical activity and motor skill learning. *J Cereb Blood Flow Metab* 12: 110–119.
- Jakubs K, Nanobashvili A, Bonde S, Ekdahl CT, Kokaia Z, Kokaia M, Lindvall O. (2006) Environment matters: synaptic properties of neurons born in the epileptic adult brain develop to reduce excitability. *Neuron* 52: 1047–1059.
- Kapasi ZF, McRae ML, Ahmed R (2005) Suppression of viral specific primary T-cell response following intense physical exercise in young but not old mice. *J Appl Physiol* 98: 663–671.
- Kemi OJ, Ellingsen O, Ceci M, Grimaldi S, Smith GL, Condorelli G, Wisløff U (2007) Aerobic interval training enhances cardiomyocyte contractility and Ca²⁺ cycling by phosphorylation of CaMKII and Thr-17 of phospholamban. *J Mol Cell Cardiol* 43: 354–361.
- Kohut ML, Boehm GW, Moynihan JA (2001) Prolonged exercise suppresses antigen-specific cytokine response to upper respiratory infection. *J Appl Physiol* 90: 678–684.
- Kohut ML, Thompson JR, Lee W, Cunnick JE (2004) Exercise training-induced adaptations of immune response are mediated by beta-adrenergic receptors in aged but not young mice. *J Appl Physiol* 96: 1312–1322.
- Krüger K, Lechtermann A, Fobker M, Völker K, Mooren FC (2008) Exercise-induced redistribution of T lymphocytes is regulated by adrenergic mechanisms. *Brain Behav Immun* 22:324–338.

- Lambert KG, Buckelew SK, Staffiso-Sandoz G, Gaffga S, Carpenter W, Fisher J, Kinsley CH (1998) Activity-stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal pyramidal neurons in male rats. *Physiol Behav* 65: 43–49.
- Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Wassmann S, Jürgens K, Mische E, Böhm M, Nickenig G (2004) Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* 109: 220–226.
- Liu J, Yeo HC, Overvik-Douki E, Hagen T, Doniger SJ, Chyu DW, Brooks GA, Ames BN (2000) Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *J Appl Physiol* 89: 21–28.
- Llorens-Martin M, Torres-Aleman I, Trejo JL (2006) Pronounced individual variation in the response to the stimulatory action of exercise on immature hippocampal neurons. *Hippocampus* 16: 480–490.
- Lopez-Lopez C, LeRoith D, Torres-Aleman I (2004) Insulin-like growth factor I is required for vessel remodeling in the adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 9833–9888.
- Martin B, Pearson M, Kebejian L, Golden E, Keselman A, Bender M, Carlson O, Egan J, Ladenheim B, Cadet JL, Becker KG, Wood W, Duffy K, Vinayakumar P, Maudsley S, Mattson MP (2007) Sex-dependent metabolic, neuroendocrine, and cognitive responses to dietary energy restriction and excess. *Endocrinology* 148: 4318–4333.
- Matsunaga S, Yamada T, Mishima T, Sakamoto M, Sugiyama M, Wada M (2007) Effects of high-intensity training and acute exercise on in vitro function of rat sarcoplasmic reticulum. *Eur J Appl Physiol* 99: 641–649.
- McCloskey DP, Adamo DS, Anderson BJ (2001) Exercise increases metabolic capacity in the motor cortex and striatum, but not in the hippocampus. *Brain Res* 891: 168–175.
- Moriguchi S, Kato M, Sakai K, Yamamoto S, Shimizu E (1998) Exercise training restores decreased cellular immune functions in obese Zucker rats. *J Appl Physiol* 84: 311–317.
- Murphy EA, Davis JM, Brown AS, Carmichael MD, Mayer EP, Ghaffar A (2004) Effects of moderate exercise and oat beta-glucan on lung tumor metastases and macrophage antitumor cytotoxicity. *J Appl Physiol* 97: 955–959.
- Nickerson M, Elphick GF, Campisi J, Greenwood BN, Fleshner M (2005) Physical activity alters the brain Hsp72 and IL-1beta responses to peripheral E. coli challenge. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289: R1665–R1674.
- Nieman DC (2007) Marathon training and immune function. *Sports Med* 37: 412–415.
- Ogonovszky H, Sasvari M, Dosek A, Berkes I, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Goto S, Radak Z (2005) The effects of moderate, strenuous, and overtraining on oxidative stress markers and DNA repair in rat liver. *Can J Appl Physiol* 30: 186–195.
- Ortega E, Giraldo E, Hinchado MD, Martín L, García JJ, De la Fuente M (2007) Neuroimmunomodulation during exercise: role of catecholamines as ‘stress mediator’ and/or ‘danger signal’ for the innate immune response. *Neuroimmunomodulation* 14: 206–212.
- Pare WP, Houser VP (1973) Activity and food-restriction effects on gastric glandular lesions in the rat: the activity-stress ulcer. *Bull Psychon Sci* 2: 213–214.
- Pieper DR, Ali HY, Benson LL, Shows MD, Lobo CA, Subramanian MG (1995) Voluntary exercise increases gonadotropin secretion in male Golden hamsters. *Am J Physiol* 269: R179–R185.
- Quadrilatero J, Hoffman-Goetz L (2005) Mouse thymocyte apoptosis and cell loss in response to exercise and antioxidant administration. *Brain Behav Immun* 19: 436–444.
- Redila VA, Christie BR (2006) Exercise-induced changes in dendritic structure and complexity in the adult hippocampal dentate gyrus. *Neuroscience* 137: 1299–1307.
- Rhea MR, Alderman BL (2004) A meta-analysis of periodized versus nonperiodized strength and power training programs. *Res Q Exerc Sport* 75: 413–422.
- Roman V, van der Borght K, Leemburg SA, van der Zee E, Meerlo P (2005) Sleep restriction by forced activity reduces hippocampal cell proliferation. *Brain Res* 1065: 53–59.

- Rosa EF, Freymüller E, Ihara SS, Aboulafia J, Nouailhetas VL (2008) Damaging effects of intense repetitive treadmill running on murine intestinal musculature. *J Appl Physiol* 104: 1410–1417.
- Shima K, Zhu M, Noma Y, Mizuno A, Murakami T, Sano T, Kuwajima M (1997) Exercise training in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rat, a model of spontaneous non-insulin-dependent diabetes mellitus: effects on the B-cell mass, insulin content and fibrosis in the pancreas. *Diabetes Res Clin Pract* 35: 11–19.
- Somani SM, Husain K (1996) Exercise training alters kinetics of antioxidant enzymes in rat tissues. *Biochem Mol Biol Int* 38: 587–595.
- Steinacker JM, Lormes W, Reissnecker S, Liu Y (2004) New aspects of the hormone and cytokine response to training. *Eur J Appl Physiol* 91: 382–391.
- Stranahan AM, Arumugam TV, Cutler RG, Lee K, Egan JM, Mattson MP (2008) Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid-mediated effects on new and mature neurons. *Nat Neurosci* 11: 309–317.
- Stranahan AM, Khalil D, Gould E (2006) Social isolation delays the positive effects of running on adult neurogenesis. *Nat Neurosci* 9: 526–533.
- Stranahan AM, Khalil D, Gould E (2007) Running induces widespread structural alterations in the hippocampus and entorhinal cortex. *Hippocampus* 17: 1017–1022.
- Stranahan AM, Lee K, Martin B, Maudsley S, Golden E, Cutler RG, Mattson MP (2009) Voluntary exercise and caloric restriction enhance hippocampal dendritic spine density and BDNF levels in diabetic mice. *Hippocampus*, DOI: 10.1002/hipo.20577.
- Stranahan AM, Norman ED, Lee K, Cutler RG, Telljohann RS, Egan JM, Mattson MP (2008b) Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats. *Hippocampus* 18: 1085–1088.
- Swallow JG, Garland T Jr, Carter PA, Zhan WZ, Sieck GC (1998) Effects of voluntary activity and genetic selection on aerobic capacity in house mice (*Mus domesticus*). *J Appl Physiol* 84:69–76.
- Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I (2001) Circulating IGF-I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci* 21: 1628–1634.
- Ueda H, Urano Y, Sakurai T, Kizaki T, Hitomi Y, Ohno H, Izawa T (2003) Enhanced expression of neuronal nitric oxide synthase in islets of exercise-trained rats. *Biochem Biophys Res Commun* 312: 794–800.
- van Praag H, Kempermann G, Gage FH (1999) Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 2: 266–270.
- Warren GL, Moran AL, Hogan HA, Lin AS, Guldberg RE, Lowe DA (2007) Voluntary run training but not estradiol deficiency alters the tibial bone-soleus muscle functional relationship in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293: R2015–R2026.
- Watson PA, Reusch JE, McCune SA, Leinwand LA, Luckey SW, Konhilas JP, Brown DA, Chicco AJ, Sparagna GC, Long CS, Moore RL (2007) Restoration of CREB function is linked to completion and stabilization of adaptive cardiac hypertrophy in response to exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293: H246–H259.
- Zendzian-Piotrowska M, Górski J (1993) Metabolic adaptation to daily exercise of moderate intensity to exhaustion in the rat. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 67: 77–82.
- Zhao C, Teng EM, Summers RG Jr, Ming GL, Gage FH (2006) Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. *J Neurosci* 26: 3–11.

Beslenme, Enerji Alımı, Hormesis ve Sağlık

Bronwen Martin, Sunggoan Ji, Caitlin M. White, Stuart Maudsley ve Mark P. Mattson¹

Çeviri : Dr. Murat KEKLİKOĞLU

Özet: Çevredeki besin kaynaklarından sağlanan değişken enerji düzeylerine adaptasyon sağlama yeteneği, türlerin enerji fazlası bulunan dönemlerde yayılmalarını ve gelişmelerini sağlamıştır. Ancak besin kaynaklarının kısıtlı olduğu zamanlarda benzer evrimsel baskılar fizyolojik sistemlerin besin kıtlığına adaptasyon sağlayabilmelerini ve bunu kendi avantajlarına kullanabilmelerini mümkün kılmıştır. Besin alımının azaltılmasının kardiyovasküler, endokrin, immün ve nöronal sistemler üzerindeki birçok yararlı etkisi, kayda değer araştırmalar tarafından gösterilmiştir. Ne var ki kalori kısıtlamasının bazı etkileri, birçok deneysel olguda, kontrol grubundaki aşırı kilolu bireylerden kaynaklanan yan tutma hatalarından ötürü abartılma eğilimindedir. Yine de toplam vücut ağırlığındaki azalmanın birey için yararlı etkiler sağladığı izlenimi edinilmektedir. Kalori kısıtlamasının bazı yararlı etkilerinin, besin alımının azalmasının neden olduğu “strese” karşı verilen refleks yanıtın kaynaklandığına inanılmaktadır. Bununla bağlantılı olan benzer bir varsayım da toksikolojik stres gibi başka stres türlerine benzer biçimde, bu stresin bireyin başka streslere karşı korunmasını sağlayan bir dizi “koruyucu” fizyolojik yanıt oluşturduğunu öne süren “hormesis” varsayımdır. Bu bölümde bu iki koruyucu yanıt teorisinin — kalori kısıtlaması ve hormesisin — nasıl birçok örtüşen özelliğe sahip oldukları tartışılacaktır.

Anahtar Sözcükler Kalori kısıtlaması • Enerji homeostazi • Endokrin • Nöroprotektif • Adaptif • Evrimsel

Giriş

Evrin tarihi boyunca birçok organizmanın besin kaynaklarının bol ya da kıt olduğu dönemlerde gelişip çoğalabilmek için fizyolojilerini kontrol edecek mekanizmalar geliştirdikleri bilinmektedir. Mevcut gıdalardan maksimum enerjiyi alabilmek ve depolayabilmek amacıyla geliştirilen bu mekanizmaların yalnızca kısa dönemde hayatta kalmayı sağlamanın yanı sıra özellikle stres zamanlarında koruyucu yanıtı

B. Martin (✉)

Laboratory of Clinical Investigation, National Institutes of Health, National Institute on Aging,
Baltimore, MD 21224, USA

e-mail: martinbro@mail.nih.gov

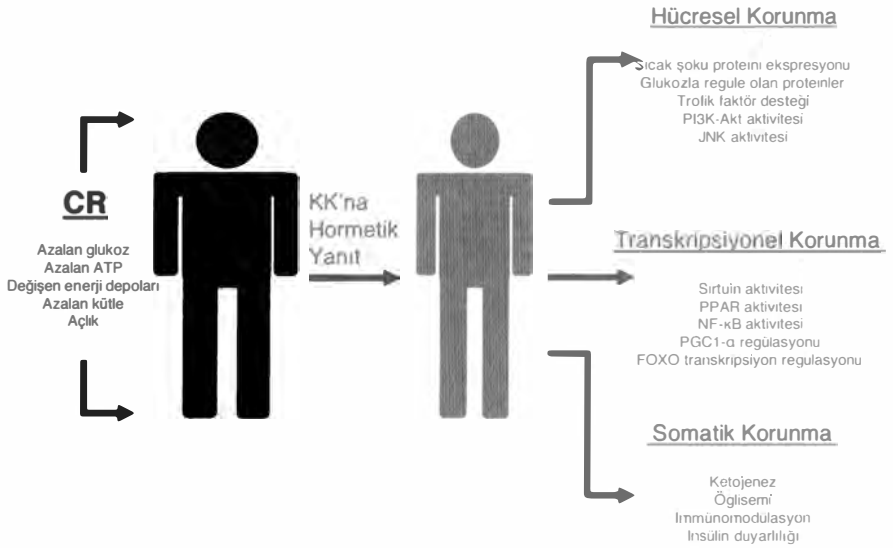
teşvik ederek yaşam boyu süren etkilerinin olabileceği öne sürülmüştür. Gerçekten *Homo sapiens*'in kısa evrim döneminde bile dünyadaki birçok bölgede kültürel ya dinsel nedenlerle ya da kıtlık zamanlarında, belirli süreyle kısıtlı gıda alımının sağlık üzerindeki yararlı etkilerinin farkına varılmıştır. Kalori kısıtlamasının (KK) yararlı etkilerine ilişkin bilinen ilk bilimsel çalışma McCay ve ark., (1935) tarafından yapılmıştır. Sindirilemeyen selüloz içeren bir diyetle beslenen ratların yüksek kalorili diyetle beslenen hayvanlara göre daha uzun bir ortalama ve maksimum yaşam süresine sahip oldukları gösterilmiştir (McCay ve ark., 1935). Daha sonra yapılan birçok çalışma bu sonucu doğrulamış olup sonuçlar fareler ve meyve sinekleri gibi başka organizmalara genişletilmiştir (Weindruch ve Walford, 1988; Sprott, 1997; Chapman ve Partridge, 1996; Houthoofd ve ark., 2002). Kalori kısıtlamasının yararlı etkilerine ilişkin geniş çaplı mekanizmaların birinin, hücrel korunma mekanizmalarının harekete geçirilmesiyle alakalı olduğu postüle edilmiştir. Bu genel mekanizmalar stres tarafından aktive edilmekte olup stres ortadan kalktıktan sonra bile, strese maruz kalınan sürenin ötesine uzanabilen kayda değer bir zamanda protein yapısı, enerji üretimi ve DNA stabilitesinin korunmasına hizmet etmektedir. Kalori kısıtlamasına özgü primer stres enerji üretiminin azalması formundadır. Buna göre, kaynakları daha verimli biçimde kullanacak şekilde, enerjetik süreçlerin modifiye edilmesi mümkündür. Kalori kısıtlaması döneminde kritik sistemler selektif olarak korunmaya alınır. Hormetik varsayım organizmaların çoklu çevresel veya fiziksel streslere uzun dönemde korunma sağlayacak biçimde yanıt verebileceğini öne sürmektedir.

Bu bölümde fizyolojik mekanizmaların önceden zararlı sayılan faktörlere nasıl uyum sağlayabileceği ve bunların nasıl kullanılabileceğini anlamak ve hormetik varsayımın çıkarımlarını irdelemek amacıyla kalor kısıtlaması (KK) paradigmasını kullanmaktayız. Kalori kısıtlamasının genel fizyoloji üzerinde yararlı etkilerine ilişkin birçok mekanizmayı ve bunların ksenobiyotikler veya sentetik kimyasallar gibi ilave eksojen faktörler tarafından sağlık ve genel iyilik halini geliştirmek için nasıl kontrol edilebileceğine ilişkin kapsamlı bir bakış sunmaktayız.

Bir Hormetik Efektör olarak Kalori Kısıtlaması

Hormesis önceden biyolojik sistemler için zararlı sayılan ajanların yararlı etkileri olarak tanımlanmıştır. Bu etkiler ksenobiyotik ajanların (örn. bitkisel veya hayvansal kökenli doğal savunma kimyasalları), çevre kimyasallarının ve hatta iyonize radyasyonun düşük dozlarına atfedilmiştir. Hormesis varsayımı biyolojik ve fizyolojik sistemlerin bu gibi zedelenmelerle yüzleşerek gelişebileceklerini ve bunlara adaptasyon sağlayabileceklerini çünkü bunların organizmada yararlı bir kompan-satuar yanıt oluşturdıklarını öne sürmektedir. Bu yanıt organizmanın fizyolojisini gelecekteki streslere karşı daha dirençli kılacak ve endojen kaynakları daha verimli tarzda kullanacak biçimde re-adaptasyon sağlamaktadır. Bu amaçla, kalori kısıtlaması çoğu kez söz konusu varsayımın ilginç bir örneği olarak kabul edilmektedir çünkü en temel stresörle -enerjetik süreçlerin doğal inhibisyonuyla- ilgilidir. Enerji girdisinin yeterli olmayışı KK tarafından indüklenen yegane stres olmayabilir. Psi-

kososyal stres ve hücre metabolizmasının değişmesinden ötürü proteinlere, lipitlere ve nükleik asitlere sekonder oksidatif hasar gibi ilave stresler söz konusu olabilir. KK ve hormesisin örtüşen özelliklerini ve KK'nın bütün vücudun fizyolojisini üzerindeki olası hormetik etkilerini tartışacağız. KK ve hormesisin örtüşen özellikleri Şekil 1'de genel bir bakış olarak sunulmaktadır.



Şekil 1 Çoklu koruyucu mekanizmaların hormetik efektörü olarak kalori kısıtlaması. Kalori kısıtlaması (KK) indüksiyonu vücudu çok sayıda güçlükle karşı karşıya bırakır. Büyüme, üreme veya homeostaz için enerji üretme ve depolama kapasitezinin azalması karşısında sağ kalmak ve iyilik halini korumak için vücut KK durumuna “hormetik stilde” yanıt verir. Böylece KK stresinin hafifletilmesi ve vücuda yarar sağlaması için çoklu fizyolojik düzeyde yanıt mekanizmaları devreye girer. Bu mekanizmalar neredeyse bütün hücre ve doku organizasyonu düzeylerinde gerçekleşir — söz gelimi aracı hücre metabolizmasının idame edilmesi (hücrenin korunması), yeni proteinlerin üretilmesi (transkripsiyonun korunması) ve tüm vücuda ait endokrin/nörolojik eksenlerin idame edilmesi (somatik korunma).

(“Şeklin Renkli Versiyonu kitabın sonunda, Renkli Görseller bölümünde verilmiştir.”)

KK ve Hüresel Stres Faktörleri

Enerji üretiminin azalması karşısında (gıda alımının azalmasına bağlı) transkripsiyon ve translasyon gibi yüksek enerjetik süreçlerin nükleotit (adenosin veya guanosin) trifosfatların düzeylerinin korunması adına kısıtlanması olasıdır. Öte yandan stresle regüle olan proteinler hücreyi koruyucu etki göstermeleri için yukarı akım yönünde regüle edileceklerdir. Örneğin 3 ay süreyle ad libitum (serbestçe) veya KK diyetiyle beslenen farelerin beyinlerinde birçok farklı stres proteini ölçülmüştür. Bu gibi stres proteinlerinin örnekleri sıcak şoku proteinleri ve glukozla regüle olan proteinlerdir. Sıcak şoku proteinleri hücrede birçok farklı proteinle etkileşen moleküler

şaperon proteinleri görevi üstlenen farklı proteinlerden oluşan büyük bir ailedir. Bunlar bir yandan doğru katlanmayı sağlarken bir yandan hasarlı proteinlerinin yıkımını üstlenirler (Frydman, 2001; Gething, 1999). Bu şaperon proteinlerden bazılarının düzeylerinin yaşlanma sürecinde koruyucu bir mekanizma olarak arttığı gösterilmiştir (Lee ve ark., 2000). Hücre kültürü ve in vivo çalışmalar sıcak şoku proteini 70'in (HSP-70) ve glukozla regüle olan protein 78'in (GRP-78) nörodejeneratif hastalık, eksitotoksik stres ve oksidatif zedelenmeye ait deneysel modellerde nöroprotektif yeteneklere sahip olduğunu göstermiştir (Lowenstein ve ark., 1991; Yu ve Mattson, 1999; Warrick ve ark., 1999). HSP-70 ve GRP-78 düzeylerinin yaşı eşlenik olan ad libitum hayvanlarla karşılaştırıldığında KK diyeti ile beslenen farelerin kortikal, hippokampal ve striatal nöronlarında arttığı bulunmuştur (Lee ve ark., 1999; Mattson, 1998). Sıcak şoku proteinlerinin kaspazlar gibi proapoptotik faktörlere bağlanarak bunların aktivitesini modifiye edebilecekleri de gösterilmiştir (Beere ve ark., 2000; Ravagnan ve ark., 2001). Bu veriler KK'nın hücrelerde muhtemelen, enerji varlığının —primer olarak glukozun— azalmasına bağlı olarak hafif bir stres yanıtını indükleyebildiğini gösterebilir. Bu selüler stres yanıtı mekanizmalarına ek olarak besinle alınan enerjinin azalmasının dolaşımdaki kortikosteron düzeylerinde azalmayla sonuçlandığı bildirilmiştir (Martin ve ark., 2006; 2007). Sistemik kortikosteron düzeyleri çoğunlukla organizmanın stres durumuyla pozitif bir bağlantı içerisindedir. Kronik, kontrol edilemeyen (hücreleri glukokortikoid reseptör aktivasyonu ile tehlikeye sokan) stres gibi zararlı streslere karşılık kontrol edilebilen stres hücrelerdeki mineralokortikoid reseptörlerinin idamesiyle glukokortikoid reseptörlerini aşağı akım yönünde regüle etmektedir. Bu da nöron hasarı ve ölümü engelleme yönünde etki gösterebilir (Lee ve ark., 2000; Masoro, 2007). Sonuç olarak enerji kıtlığı dönemleri hücresel stres direncinde artışı ve hasarlı proteinlerin ve hücrelerin onarılmasını tetiklemede mekanistik bir rol oynayabilir.

KK'nın Sitokin Düzeyleri Üzerindeki Etkileri

Alzheimer hastalığı gibi kronik, yaşla ilişkili bozuklukların gelişmesinde inflamatuvar medyatörlerin rolünü gösteren kanıtlar artmaktadır. Mikrogliaların patofizyolojik aktivasyonunun bu gibi durumlara majör katkılarının olduğu düşünülmektedir (Griffin, 2006). O nedenle, örneğin KK gibi bir hormetik yanıt mekanizması söz konusu kronik, kontrol dışı immün yanıtı etkini biçimde hafifleterek sağlıklı yaşlanmayı teşvik edebilir. Dolaşımdaki interferon gamma (IFN- γ) düzeylerinin KK diyetine alınan maymunlarda selektif olarak yükseldiği gösterilmiştir (Mascarucci ve ark., 2002). IFN- γ düzeyleri derin bir eksitoprotektif etki yapabildikleri hipokampus bölgesinde de artış gösterebilir (Lee et al., 2006). Periferik dokular, genel dolaşım ve merkez sinir sistemindeki (MSS) sitokin sentezi KK'dan etkilenebilir (Bordone ve Guarente, 2005). Doku nekroz faktörü alfa (TNF- α) adipöz doku tarafından kolayca sentezlenebilmektedir. Salınmasından sonra insülin direncini etkilemekte olup uzun dönemli enerji regülasyonunu, potansiyel olarak uzun ömürlülüğü etkilemesi mümkündür (Feinstein ve ark., 1993). TNF- α reseptörlerinin genetik ola-

rak ortadan kaldırılmasının insülin duyarlılığını artırabilmesi ilgi çekicidir. Bu da enerji kısıtlamasıyla, TNF- α -kontrolündeki transkripsiyon faktörü NF- κ B'nin yaşa bağlı yukarı akış regülasyonunu azaltabilmesinin, KK'nın hormetik etkilerine ilişkin potansiyel bir mekanizma olabileceğini düşündürmektedir (Kim ve ark., 2000; Bordone ve Guarente, 2005). KK'nın yaşlanma karşıtı hormetik etkisinde NF- κ B aktivitesinin süpresyonu ile ilgili rolüyle uyumlu biçimde, yakın zamanda, 2 hafta süreyle genetik NF- κ B blokajının kronolojik olarak yaşlı farelerin derisinde, doku özelliklerini genç farelerinki gibi restore ettiği gösterilmiştir (Adler ve ark., 2007).

KK ve Nörotrofik Faktörlerdeki Değişimler

Nörolojik ve endokrin sistemlerin fonksiyonel olarak önceden sanıldığından daha sıkıbir ilişki içerisinde oldukları yakın zamanda dikkat çekmiştir (Martin ve ark., 2008). Şimdi artık nörolojik faktörlerdeki değişimlerin genellikle periferik fizyoloji üzerinde dramatik etkilerinin olduğu kabul edilmektedir. Bunun tersi de doğrudur. Bu bağlamda KK'nın beyin türevi nörotrofik faktör (BDNF) gibi nörotrofik ajanların düzeyleri üzerinde oldukça güçlü etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir. KK'nın periferide ve MSS'de birçok hücrede hafif stres yanıtını indüklediği düşünülürse bu, trofik hormon kompanse edici mekanizmaların aktivasyonu ile sonuçlanabilir; örneğin BDNF ve glial hücre dizisi türevi nörotrofik faktör (GDNF) gibi nörotrofik faktörlerin yukarı akış regülasyonu (Bruce-Keller ve ark., 1999; Maswood ve ark., 2004). BDNF'ye atfedilen primer nöroprotektif mekanizmalardan biri onun soydaş reseptör tirozin kinazı olan TrkB'nin BDNF-aracılıklı aktivasyonudur. Bu reseptörün aktivasyonu ligand-dimerize TrkB reseptörü ile bağlantılı çok sayıda sinyal yolağının güçlü bir şekilde uyarılmasıyla sonuçlanmaktadır. Bu TrkB sinyal yolları arasında önce çıkanlardan biri olan fosfatidilinositol 3 kinaz (PI3K)/protein kinaz B (Akt) yolağı bu bölümde ayrıntılı olarak ele alınacak KK ile ilgili birçok koruyucu mekanizmayla alakalıdır.

KK'nın Glisemik Kontrol Üzerindeki Etkileri

Epizodik KK sırasında bireye ilişkin primer etkilenme oksidatif solunum için glukozun bulunabilirliğiyle ilgilidir. Alternatif kaynaklardan enerji sağlama mekanizmaları ve geriye kalan glukozun nasıl kullanılacağı KK paradigmasının yararlı etkileri yönünden önemlidir. KK'nın sağlık ve yaşlanma üzerindeki hormetik etkileri açısından KK'yla indüklenen kan glukoz düzeylerindeki düşüşler zamana içerisinde entegre edildiğinde non-enzimatik glikasyon (bir tür protein hasarı) seviyelerini ve zararlı oksiradikal üretimini azaltabilmektedir (Weindruch ve Sohal, 1997; Cefalu ve ark., 1995). Beslenmeyle alınan enerjinin kısıtlanması tipik olarak, insülin ve glukoz düzeyleri açısından somatik glisemik fizyoloji üzerinde öngörülebilir etkilere sahiptir. KK bu ikisinin de düzeylerinin düşmesine neden olmaktadır. Erkek fareler üzerinde yapılan uzunlamasına bir çalışma (Masoro ve ark., 1992) KK'nın

24 saatlik ortalama plazma glukoz konsantrasyonunu yaklaşık 15 mg/dL azalttığını ve insülin konsantrasyonunu ise yaklaşık %50 düşme olduğunu göstermiştir. Ne var ki daha düşük plazma glukozu ve belirgin ölçüde düşük plazma insülin düzeylerine rağmen KK grubundaki hayvanların glukozu, ad libitum–serbestçe beslenen hayvanlardakıyla aynı hızda ütilize etmeleri ilgi çekicidir. Bu da enerji sisteminin daha verimli çalıştığına işaret etmektedir. KK'nın rhesus ve cynomolgus maymunlarında plazma glukozu ve insülin yoğunluklarını düşürdüğü bulunmuştur (Kemnitz ve ark., 1994; Lane ve ark., 1996; Cefalu ve ark., 1997). KK'nın enerji regülasyonunu modüle etmedeki potansiyel önemi, üç türde insülin sinyali sistemindeki işlev kaybı mutasyonlarının ömür uzamasıyla sonuçlandığının gösterilmesidir: nematod solucanları (Kenyon ve ark., 1993), meyve sinekleri (Clancy ve ark., 2001) ve fareler (Bluhner ve ark., 2003). O nedenle, KK'nın glukoz verimi ya da insülin yanıtı veya ikisinin birden artışıyla sonuçlanan kompleks fizyolojik durumlar oluşturmaları büyük olasılıktır. Düşük glukoz ve insülin düzeylerinin idamesi KK'nın yararlı ve ömür uzatıcı hormetik etkilerine kısmen aracılık edebilir. Diğer hormetik ajanların enerji kontrolü ve insülin duyarlılığında benzer değişimleri indüklemesi olasıdır.

KK ve Tokluk/Adipözite Hormonları

Klasik olarak bir organizmanın dolaşımında bulunan ve onun gıdalara karşı arzusu ve yanıtını kontrol eden hormonların vücutta sadece bu işleve hizmet ettikleri düşünülmektedir. Ne var ki son yıllarda leptin ve adiponektin gibi pluripotent hormonların aktiviteleriyle ilgili algı ve anlayışımızda değişiklikler olmuştur (Martin ve ark., 2007). KK çoğu hayvanda adipöziteyi güçlü bir şekilde etkileyebildiğinden ötürü yağ tarafından sentezlenen toklukla ilişkili hormonları örneğin leptin ve adiponektin düzeyleri üzerinde anlamlı etkileri vardır (Meier ve Gressner, 2004). Betimlediğimiz gibi, KK'nın primer hormetik etkisi, stres yanıtını, aşırı travmadan ziyade toleransı geliştirici yönde yükseltme yeteneğidir. Örneğin KK rejimleri dolaşımdaki leptin düzeylerini azaltmak suretiyle potansiyel olarak zararlı etkiye sahip tiroid hormonlarını etkin biçimde, aşağı akış yönünde regüle edebilir (Barzilai ve Gupta, 1999).

Öte yandan, adiponektinin, AMP ile aktive olan protein kinazın yukarı akış yönünde regülasyonu (Wu ve ark., 2003) yoluyla, artmış insülin duyarlılığını tetiklediği gösterilmiştir (Meier ve Gressner, 2004; Pajvani ve Scherer, 2003). Bu kinaz kaslardaki glukoz ve yağ metabolizmasını enerji kısıtlamasına yanıt olarak regüle etmektedir (Musi ve ark., 2001) ve hücreleri metabolik strese karşı koruduğu gösterilmiştir (Culmsee ve ark., 2001). Adiponektin düzeylerinin KK sırasında yükselmesi, bu adipöz-türevi hormonun bu hayvanlarda insülin duyarlılığında artış ve genel koruyucu yanıt yönündeki kaymaya önemli katkı yapması mümkündür (Combs ve ark., 2003). Söz konusu veriler visceral yağın insülin duyarlılığı ve potansiyel patogenezin sürdürülmesinde özellikle önemli olduğunu düşündürmekte olup (Bjorn-torp, 1991), KK yoluyla bunlarda meydana gelen değişimlerin yine tüm vücuda ait enerji regülasyonu üzerindeki hormetik bir etki sonucunda oluşması mümkündür.

KK ve Keton Cisimleri Sentezi

KK'nın oluşturduğu yararlı yanıt kısmen vücudun kullanılabilir enerji ürettiği yolların çeşitliliğinin zorunlu olarak artmasına bağlı gibi görünmektedir. KK ve ilişkili paradigmalardan keton cisimlerinin örneğin β -hidroksibutiratın somatik üretiminde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu basit keton glukozun sınırlı bulunabildiği dönemlerde ek veya alternatif enerji kaynağı olarak vücut tarafından kullanılabilir (Vazquez ve ark., 1985; Mitchell ve ark., 1995). Ketojenik enerji üretiminin KK tarafından indüklenerek çeşitlenmesi ilave enerji kaynakları olmanın yanında güçlü bir sitoprotektif etkiye aracılık edebilir. Sözgelimi ketonların in vivo üretimi lehine bir diyetle beslenen farelerde nöbetlere karşı dirençte artış olduğu gösterilmiştir (Bough ve ark., 1999). İlâveten, β -hidroksibütirat kemirgenlerdeki nörodejeneratif hastalık modellerinde nöronları koruyabilmekte ve ayrıca epileptik nöbet aktivitesi sırasında eksitotoksisiteye bağlı nörolojik hasarı azaltabilmektedir (Kashiwaya ve ark., 2000; Gilbert ve ark., 2000).

KK ve Sirtuin Aktivitesi

Mayalardaki genetik çalışmalarda, uzun ömürlülüğü kontrol ettiği izlenimi edinilen önemli bir faktörün varlığı belirlenmiştir. Susturucu bilgi düzenleyicisi 2 [silent information regulator 2] (SIR2) denilen faktöre bu adın verilmesinin sebebi, spesifik bir gen susturma etkisine aracılık etmesidir (Rine ve Herskowitz, 1987). SIR2'nin mutagenезle inaktive edilmesi, yaşam süresinin kısalmasıyla sonuçlanırken SIR2 gen dozunun artırılması ise yaşam süresini uzatmaktadır (Kaeberlein ve ark., 1999). Beslenme regülasyonunun sağlık ve ömür süresinin güçlü bir modülatörü olduğu gösterildiğinden, KK ve SIR2 gen programlarının bu çoklu ve karmaşık fizyolojik yollarda önemli bir rol oynayacak şekilde örtüşebileceği söylenebilir. Memeli SIR2 homologu (SIRT1) tarafından kodlanan protein ailesi topluca sirtuinler olarak adlandırılır. Yakın zamana ait çok sayıda rapor gıdadan yoksun bırakılmaya yanıt olarak SIRT1 proteini düzeylerinde artış olduğunu göstermektedir (Nemoto ve ark., 2004; Cohen ve ark., 2004).

Sirtuinler NAD'den bağımsız histon deasetilazları olarak etki göstermektedir (Imai et al., 2000; Landry et al., 2000). Histonlara ek olarak memeli SIRT1 enzimi birçok başka substratı deasetile edebilir. Örneğin SIRT1 NF- κ B'yı deasetile edebilir ve aşağı akış yönünde regüle edebilir (Yeung ve ark., 2004). KK'nın NF- κ B üzerindeki etkisi KK'nın TNF- α yolları üzerinden insülin duyarlılığını artırma ve inflammatuar medyatörleri hafifletme yeteneğine katkıda bulunabilir. O nedenle sirtuinler KK tarafından indüklenen hafif, kontrollü stresle selektif olarak regüle edilebilir. Bu düzenleme, uygun çevresel başlama işaretleriyle harekete geçen hormetik yanıt yollarlarında rol oynayabilir.

Olası bir sitokin-bağımlı mekanizmaya ek olarak, sirtuinler KK/hormetik rejimlerin yararlarının organizmaya fizyolojik transferinde adipöz dokunun oynadığı

etkin rolde aracılık edebilirler. Adipöz doku aktivitesi peroksizom proliferatörleriyle aktive olan transkripsiyon faktörü reseptörü gamma (PPAR γ) tarafından güçlü bir biçimde etkilenir (Tontonoz ve ark., 1994). PPAR γ hücre sağkalımı ve metabolik değişikliklere yanıtla bağlantılı çoklu gen hedeflerini kontrol eden bir nükleer transkripsiyon faktörüdür. PPAR γ 'nın hedeflerinden biri olan aP2 geni yağ depolanmasına yardımcı olan bir proteini kodlamaktadır. PPAR γ 'nın baskılayıcısı olan SIRT1 böylece fare aP2 geni gibi genleri aşağı akış yönünde regüle etmektedir (Picard ve ark., 2004). KK ile indüklenen SIRT1 aktivasyonu aP2 gen aktivitesini baskılayarak organizmanın enerji dengesine yardımcı olmak için kana yağ mobilizasyonunu teşvik edebilir (Bordone ve Guarente, 2005). İlave enerji kaynaklarının yaratılması, hormetik fizyolojik yanıtlara neden olan stresli çevre koşullarıyla karşılaşan organizmaya yardımcı olabilir

PPAR'lar ve Kofaktörlerin KK tarafından Modülasyonu

PPAR'lar retinoid X reseptörleriyle (RXR'ler) fonksiyonel heterodimerler oluşturur. Bu heterodimerler nütrient transportu ve metabolizmanın yanı sıra strese karşı dirençle ilgili değişik genlerin transkripsiyonunu regüle eder. PPAR'ların bilinen üç adet alt tipi vardır: α , δ ve γ . PPAR'lar aynı zamanda RXR'den başka proteinleri de tam aktivite spektrumlarına aracılık etmeleri için seferber ederler. Örneğin, PPAR γ ve koaktivatör 1 (PGC-1). PGC-1'in alt organizmalarda ve yüksek memelilerde beslenme değişiklikleri ve KK tarafından regüle edildiği gösterilmiştir. PGC-1'in iki izoformu mevcuttur: α ve β . PGC-1 α soğuk gibi çevre streslerine adaptasyon sırasında PPAR γ 'yla etkileşerek kahverengi yağ farklılaşmasını regüle eder (Puigserver ve ark., 1998). KK dönemlerinde, insülin düzeyleri düşük iken, kemirgenlerde PGC-1 α ve PGC-1 β gen ekspresyonu artmaktadır (Puigserver ve Spiegelman, 2003; Herzig ve ark., 2001). PGC-1 α ve PGC-1 β KK ile indüklenen orta dereceli stres sırasında birçok organda glukoneogenez ve yağ asidi β -oksidasyonu ile ilgili genleri koordineli olarak regüle ederler (Lin ve ark., 2002; Kamei ve ark., 2003; Kressler ve ark., 2002). Açlık sırasında PGC regülasyonuna ek olarak PPAR α karaciğer, ince ve kalın bağırsaklar, timüs (Escher ve ark., 2001), pankreasta (Gremlich ve ark., 2005) açlıkla yukarı akış yönünde regüle edilmektedir. Açlık dönemlerinde, PPAR α işlev dışı bırakılmış [knockout] fareler karaciğer, böbrek ve kalpte yağ asitlerinin β - ve ω -oksidasyonu ve ketogenezle ilgili genleri regüle etme yeteneklerini yitirmiş olup glukozun veya keton cisimlerin kan düzeylerini kontrol edemezler (Kroetz ve ark., 1998; Sugden ve ark., 2001; Leone ve ark., 1999).

Spesifik olarak karaciğer açısından, bu organın anlamlı miktarda glikojen, nütrient ve vitamin depoları içerdiği göz önüne alınırsa onun işlevi ve KK'nın potansiyel hormetik etkileri arasında güçlü bir bağlantı olması beklenir. Gerçekten de KK'nın karaciğeri çevre streslerine karşı koruyabildiği gösterilmiştir. Bu streslerden çoğu dolaşımdaki inflamatuvar medyatörler yoluyla karaciğer hasarını indüklemektedir (Kim ve ark., 2002; Bokov ve ark., 2004). İlâveten, PPAR α aktivitesinin çok sayıda stres formuna karşı karaciğerin yanıtlarını kontrol ettiği gösterilmiştir.

Söz gelimi, önce PPAR α agonistlerine maruz bırakılan farelerde, fiziksel ve thioacetamide gibi kimyasal hepatik streslere maruz kaldıktan sonra hücre hasarı daha az olmakta, doku onarımı artmakta ve mortalite azalmaktadır (Anderson ve ark., 2002; Wheeler ve ark., 2003; Corton ve ark., 2004). Dolayısıyla PPAR α endojen veya çevresel streslere maruz kalındıktan sonra çoklu hasar ve onarım süreçlerinin regülasyonu ile yaşlanma üzerinde etkili olabilir. Gerçekten de PGC-1 α ekspresyonunda yaşa bağımlı azalma olduğu bildirilmiştir (Ling ve ark., 2004). Bu azalma hücrelerdeki enerji düzeylerini etkileyerek yaşlanma sürecini hızlandırabilir. Ancak KK'nın PGC-1 α , PPAR ve regüle edilen genlerdeki yaşa bağımlı bu azalmayı tersine çevirebildiği gösterilmiştir (Weindruch ve ark., 2002; Kayo ve ark., 2001).

KK ve Transkripsiyonel Regülasyon

KK'nın birçok potansiyel hormetik etkisi yanıt mekanizmaları ve optimal enerji ütilizasyonunu kontrol eden transkriptomlardaki derin değişimlere bağlı olması mümkündür. Bu aktivitenin en önemli transkripsiyonel mediatörlerinden biri, bu bölümde ileride tartışılacak olan FOXO ailesi olabilir. Stres uyaranları karşısında hücre yıkımı veya sağkalımı açısından en önemli sinyal süreçlerinden biri kanonik fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) ve serin-treonin protein kinazlar (Akt-1/Akt-2/protein kinaz B Protein Kinaz B (PKB) sinyal kaskadıdır. Tartıştığımız gibi, stres girdilerine karşı belki de en önemli adaptif yanıtlardan biri, enerji tüketimini modüle etme yeteneğidir. O nedenle türlerin çoğunda insülinin PI3K/Akt yolğunun en güçlü aktivatörlerinden biri olması şaşırtıcı değildir. Örneğin nematod solucanında bu yolak yaşlanma ve çevresel strese karşı yanıtları belirlemektedir (Guarente ve Kenyon, 2000). Bu solucanlara uygulanan genetik manipülasyonlarla insülin reseptör PI3K/Akt yolğunun inhibe edilmesi, hayvanın yaşam süresini uzatmanın yanında sıcaklık dalgalanmalarına ve oksidatif hasara dayanma yeteneğini artırmaktadır. Bu etkiler stres direnç faktörü Daf-16'nın negatif regülasyonunu tersine çevrilmesini gerektirir (Libina ve ark., 2003). Daf-16 bir "forkhead" [bisikletin ön çatalı] DNA-bağlanma bölgesi içeren transkripsiyon faktörünü kodlamaktadır. Solucanlarda Daf-16'nın aşırı ekspresyonu (Henderson ve Johnson, 2001) hayvanların yaşam süresini anlamlı ölçüde uzatmaktadır. Daf-16 ksenobiyotik metabolizma ve stres direnciyle alakalı bir gen dizinin ekspresyonunu regüle eder (Murphy ve ark., 2003). Daf-16'nın memeli homologları FoxO ailesindendir. Memelilerde dört ana FOXO transkripsiyon kontrolörü mevcuttur: FOXO1, FOXO3, FOXO4, ve FOXO6. FOXO transkripsiyon faktörleri daha geniş olan Forkhead protein ailesinin üyesidir. Bu aile korunmuş "forkhead box" DNA-bağlanma bölgesiyle karakterize olan bir transkripsiyon düzenleyicisi ailedir (Kaestner ve ark., 2000).

FOXO proteinleri tümü ortak bir mekanizmayla bağlı olan geniş bir genetik lokus dizisini kontrol etmekte olup bunlar gıdadan yoksun kalma ve hücre stresleri gibi çevresel değişikliklere yanıt olarak organizmada enerji metabolizmasının kont-

rolüne hizmet ederler (Nakae ve ark., 2001; Yeagley ve ark., 2001; Kops ve ark., 2002; Tran ve ark., 2002). FOXO transkripsiyon faktörleri enerji regülasyonu mekanizmaları ve onların çevresel değişikliklere olan duyarlılığıyla yakından bağlantılıdır. İnsülin reseptörlerinin aktivasyonunu takiben PI3K/Akt yolağının uyarılması memelilerde FOXO'ların fosforilasyonu ile sonuçlanır. Bu fosforillenmiş faktörler spesifik olarak 14-3-3 proteinlerine bağlanarak onların nükleusa transportunu kolaylaştırmak suretiyle transkripsiyonel aktivitelerini azaltırlar. Böylece KK durumunda FOXO faktörlerinin aktivasyonu ile inaktivasyonu arasında karmaşık bir etkileşim ortaya çıkar. FOXO aktivasyonu ve inaktivasyonu, hüküm süren hücresel koşullara bağlı bir şekilde potansiyel olarak yararlı etkilere sahiptir. KK'nın farelerde plazma IGF-I ve insülin düzeylerini belirgin ölçüde azaltarak FOXO faktörlerine insülin/IGF-I sinyalinin etkin bir şekilde "birbirinden ayırabildiği" gösterilmiştir (Sonntag ve ark., 1999). Dolaşımdaki insülin/IGF-I düzeylerinin KK tarafından indüklenen düşüşleri karaciğerde Akt fosforilasyonunda azalmayla (Al-Regaiey ve ark., 2005) ve kaslarda PI3K ekspresyonunda azalmayla sonuçlanır (Argentino ve ark., 2005). Bu değişikliklerle orantılı biçimde, KK aynı zamanda FOXO ailesi üyelerinin ekspresyonunu azaltmaktadır (Al-Regaiey ve ark., 2005; Tsuchiya ve ark., 2004). O nedenle KK sırasında nükleer/sitoplazmik FOXO oranlarında artış olmasının yanı sıra FOXO faktörü ekspresyonu da artmaktadır (Imae ve ark., 2003; Furuyama ve ark., 2003). İnsülin/IGF-I sinyalinin KK aracılıklı aşağı akış regülasyonu, hücre sağkalım mekanizmalarında kritik düzenlemelerden sorumlu FOXO faktörlerinin aktivitesinde artışla sonuçlanır. Bu da hormetik etki gösteren sistemik ajanların primer lokusu olabilir. Sonuç olarak FOXO nihai sağkalım mekanizmalarıyla bağlantılı hücresel stres yanıtları şebekesinde yer almakta olabilir. Örneğin çeşitli stresler için moleküler bir sensör işlevi gören stresle ilişkili protein kinaz c-Jun N-terminal kinaz 1 (JNK-1) FOXO'nun transkripsiyon eylemini derinlemesine kontrol etmektedir. Nematod solucanlarında JNK-1 doğrudan FOXO homologu Daf-16 ile etkileşerek onu fosforillemekte olup sıcak stresine yanıt olarak JNK-1 Daf-16'nın nükleusa translokasyonunu teşvik ederken bu organizmada JNK-1 aşırı ekspresyonu yaşam süresini uzatmakta ve sıcak stresinden sonra sağkalımı artırmaktadır (Oh ve ark., 2005). FOXO transkripsiyon faktörleri beslenme modifikasyonları/stres uyaranları ve nihai olarak sağkalım arasındaki moleküler bağlantı gibi görünmekte olup bu da onları potansiyel hormetik mekanizmalarda önemli bir faktör haline getirmektedir. KK sırasında öglisemiyi artırmak için dolaşımdaki insülin/IGF-I düzeyleri atenuye edildiğinde FOXO'nun nükleusa translokasyonu hücre siklusünün durması, stres direnci ve apoptozu teşvik eden bir dizi hedef genin yukarı akış yönünde regülasyonu ile sonuçlanmaktadır. Dış stres uyaranları aynı zamanda FOXO faktörlerinin nükleusa relokale olmasını tetikleyerek stres uyaranlarına karşı adaptif bir yanıt verilmesini mümkün kılmaktadır. FOXO proteinleri kalori kısıtlamasıyla indüklenen stres dahil çevre uyaranlarını gen ekspresyonu örüntülerine çevirmektedirler. Bu ekspresyon örüntüleri de sağlıklı yaşlanma ve nihai olarak uzun ömürlü olmayı koordine edebilirler.

Sonuçlar

Tipik olarak, hormetik süreçlerin iyonizan radyasyon ve biyo-organik pestisitler gibi kimyasal ve hattâ radyolojik uyarılar için geçerli olduğu kabul edilmiştir. Bu streslere bağlı zedelenmeler organizma üzerinde onun hayatta kalamayacağı bas-kılara neden olabilir ya da tersine, organizma adapte olarak ve fizyolojisini adapte ederek bu baskıyı hafifletebilir hattâ bunları iyilik haline yardımcı olması için kulla-nabilir. Bir hayvanın primer enerji (besin) kaynağını kesmek veya azaltmak en etkili potansiyel hormetik mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir. Bu bölümde gıda alımının azalmasına yanıt olarak solucanlardan insana birçok türün gıdadan yoksun kalmaya adapte olabildiğini, bunun sonuçlarını hafifletebildiğini hatta bu stresli durumu kendi avantajına kullanabildiğini gösterdik. Adaptif mekanizmaların birçoğu, metabolik işlevler için gerekli enerjiden yoksun kalma durumunda hem enerji tüketimini kontrol etmekte hem de bunun neden olduğu hücre hasarını mini-mize etmektedirler (özet için bakınız Şekil1). Türlerin KK ile indüklenen baskıyla başa çıkmak için benzer mekanistik programlar sahip görünmeleri ilginçtir. Daha ileri türlerin varlıklarını sürdürebilmek için basit organizmalara göre stres yanıtına karşı edinilmiş moleküler mekanizmalara bağlı olması muhtemeldir. KK tarafın-dan harekete geçirilen koruyucu hücrel mekanizmaların anlaşılmasıyla sağlığını-muz için yararlı olabilecek yeni hormetik faktörlerin veya süreçlerin işleyiş biçimini açıklığa kavuşturabiliriz.

Referanslar

- Adler AS, Sinha S, Kawahara TL, Zhang JY, Segal E, Chang HY (2007) Motif module map reveals enforcement of aging by continual NF-kappaB activity. *Genes Dev* 21: 3244–3257.
- Al-Regaiey KA, Masternak MM, Bonkowski M, Sun L, Bartke A (2005) Long-lived growth hor-mone receptor knockout mice: interaction of reduced IGF-1/insulin signaling and caloric re-striction. *Endocrinology* 146: 851–860.
- Anderson SP, Yoon L, Richard EB, Dunn CS, Cattley RC, Corton JC (2002) Delayed liver regen-eration in peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-null mice. *Hepatology* 36:544–554.
- Argentino DP, Dominici FP, Munoz MC, Al-Regaiey K, Bartke A, Turyn D (2005) Effects of longterm caloric restriction on glucose homeostasis and on the first steps of the insulin sig-naling system in skeletal muscle of normal and Ames dwarf (prop1(df)/prop1(df)) mice. *Exp Gerontol* 40: 27–35.
- Barzilay N, Gupta G (1999) Revisiting the role of fat mass in the life extension induced by caloric restriction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 54: B89–B96.
- Beere HM, Wolf BB, Cain K, et al. (2000) Heat-shock protein 70 inhibits apoptosis by preventing recruitment of procaspase-9 to the apaf-1 apoptosome. *Nat Cell Biol* 2: 469–475.
- Bjorntorp P (1991) Metabolic implications of body fat distribution. *Diab Care* 14: 1132–1143.
- Blüher M, Kahn BB, Kahn CR (2003) Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science* 299: 572–574.
- Bokov A, Chaudhuri A, Richardson A (2004) The role of oxidative damage and stress in aging. *Mech Ageing Dev* 125: 811–826.

- Bordone L, Guarente L (2005) Calorie restriction, SIRT1 and metabolism: understanding longevity. *Nat Rev Mol Cell Biol* 6: 298–305.
- Bough KJ, Valiylil R, Han FT et al. (1999) Seizure resistance is dependent upon age and calorie restriction in rats fed a ketogenic diet. *Epilepsy Res* 35: 21–28.
- Bruce-Keller AJ, Umberger G, McFall R, et al. (1999) Food restriction reduces brain damage and improves behavioral outcome following excitotoxic and metabolic insults. *Ann Neurol* 45:8–15.
- Cefalu WT, Bell-Farrow AD, Wang ZQ, et al. (1995) Caloric restriction decreases age-dependent accumulation of the glycoxidation products, N epsilon-(carboxymethyl)-lysine and pentosidine, in rat skin collagen. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 50: B337–B341.
- Cefalu WT, Wagner JD, Wang ZQ, et al. (1997) A study of caloric restriction and cardiovascular aging in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*): a potential model for aging research. *J Gerontol Biol Sci* 52A: B10–B19.
- Chapman T, Partridge L (1996) Female fitness in *Drosophila melanogaster* and interaction between the effect of nutrition and of encounter rate with males. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 263:755–759.
- Clancy DJ, Gems D, Harshman LG, et al. (2001) Extension of life span by loss of CHICO, a *Drosophila* insulin receptor substrate protein. *Science* 292: 104–106.
- Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, et al. (2004) Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science* 305: 390–392.
- Combs TP, Berg AH, Rajala MW, et al. (2003) Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes* 52: 268–276.
- Corton JC, Apte U, Anderson SP, et al. (2004) Mimetics of caloric restriction include agonists of lipid-activated nuclear receptors. *J Biol Chem* 279: 46204–46212.
- Culmsee C, Monnig J, Kemp BE, et al. (2001) AMP-activated protein kinase is highly expressed in neurons in the developing rat brain and promotes neuronal survival following glucose deprivation. *J Mol Neurosci* 17: 45–58.
- Escher P, Braissant O, Basu-Modak S, et al. (2001) Rat PPARs: quantitative analysis in adult rat tissues and regulation in fasting and refeeding. *Endocrinology* 142: 4195–4202.
- Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, et al. (1993) Tumor necrosis factor- α suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem* 268:26055–26058.
- Frydman J (2001) Folding of newly translated proteins in vivo: the role of molecular chaperones. *Annu Rev Biochem* 70: 603–647.
- Furuyama T, Kitayama K, Yamashita H, et al. (2003) Forkhead transcription factor FOXO1 (FKHR)-dependent induction of PDK4 gene expression in skeletal muscle during energy deprivation. *Biochem J* 375: 365–371.
- Gething MJ (1999) Role and regulation of the ER chaperone BiP. *Semin Cell Dev Biol* 10:465–472.
- Gilbert DL, Pyzik PL, Freeman JM (2000) The ketogenic diet: seizure control correlates better with serum beta-hydroxybutyrate than with urine ketones. *J Child Neurol* 15: 787–790.
- Gremlich S, Nolan C, Roduit R, et al. (2005) Pancreatic islet adaptation to fasting is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor transcriptional up-regulation of fatty acid oxidation. *Endocrinology* 146: 375–382.
- Griffin WS (2006) Inflammation and neurodegenerative diseases. *Am J Clin Nutr* 83: 470–474.
- Guarente L, Kenyon C (2000) Genetic pathways that regulate ageing in model organisms. *Nature* 408: 255–262.
- Henderson ST, Johnson TE (2001) Daf-16 integrates developmental and environmental inputs to mediate aging in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Curr Biol* 11: 1975–1980.

- Herzig S, Long F, Jhala US, et al. (2001) CREB regulates hepatic gluconeogenesis through the coactivator PGC-1. *Nature* 413: 179–183.
- Houthoofd K, Braeckman BP, Lenaerts I, et al. (2002) Axonic growth up-regulates mass-specific metabolic rate, stress resistance, and extends life-span in *Caenorhabditis elegans*. *Exp Gerontol* 37: 1371–1378.
- Imae M, Fu Z, Yoshida A, et al. (2003) Nutritional and hormonal factors control the gene expression of FoxO3, the mammalian homologues of DAF-16. *J Mol Catal Chem* 30: 253–262.
- Imai S, Armstrong CM, Kaerberlein M, et al. (2000) Transcriptional silencing and longevity protein sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature* 403:795–800.
- Kaerberlein M, McVey M, Guarente L (1999) The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes Dev* 13:2570–2580.
- Kaestner KH, Knochel W, Martinez DE (2000) Unified nomenclature for the winged helix/forkhead transcription factors. *Genes Dev* 14: 142–146.
- Kamei Y, Ohizumi H, Fujitani Y, et al. (2003) PPARgamma coactivator 1beta/ERR ligand 1 is an ERR protein ligand, whose expression induces a high-energy expenditure and antagonizes obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 12378–12383.
- Kashiwaya Y, Takeshima T, Mori N, et al. (2000) D-beta-hydroxybutyrate protects neurons in models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 5440–5444.
- Kayo T, Allison DB, Weindrich R, et al., (2001) Influences of aging and caloric restriction on the transcriptional profile of skeletal muscle from rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 5093–5098.
- Kemnitz W, Roecker EB, Weindrich R, et al. (1994) Dietary restriction increases insulin sensitivity and lowers blood glucose in rhesus monkeys. *Am J Physiol* 266: E540–E547.
- Kenyon C, Chang J, Gensch A, et al. (1993) A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 366: 461–464.
- Kim HJ, Jung KJ, Yu BP, et al. (2002) Modulation of redox-sensitive transcription factors by caloric restriction during aging. *Mech Ageing Dev* 123: 1589–1595.
- Kim HJ, Kim KW, Yu BP, et al. (2000) The effect of age on cyclooxygenase-2 gene expression: NF- κ B activation and i κ B α degradation. *Free Radic Biol Med* 28: 683–692.
- Kops GJ, Dansen TB, Polderman PE, et al. (2002) Forkhead transcription factor FOXO3a protects quiescent cells from oxidative stress. *Nature* 419: 316–321.
- Kressler D, Schreiber SN, Knutti D, et al. (2002) The PGC-1-related protein PERC is a selective coactivator of estrogen receptor alpha. *J Biol Chem* 277: 13918–13925.
- Kroetz DL, Yook P, Costet P, et al. (1998) Peroxisome proliferator-activated receptor alpha controls the hepatic CYP4A induction adaptive response to starvation and diabetes. *J Biol Chem* 273:31581–31589.
- Landry J, Sutton A, Tafrov ST, et al. (2000) The silencing protein SIR2 and its homologs are NAD-dependent protein deacetylases. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 5807–5811.
- Lane MA, Baer DJ, Rumpel WV, et al. (1996) Calorie restriction lowers body temperature in rhesus monkeys, consistent with a postulated anti-aging mechanism in rodents. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 4159–4164.
- Lee J, Bruce-Keller AJ, Kruman Y, et al. (1999) 2-Deoxy-d-glucose protects hippocampal neurons against excitotoxic and oxidative injury: evidence for the involvement of stress proteins. *J Neurosci Nurs* 57: 48–61.
- Lee J, Kim SJ, Son TG, et al. (2006) Interferon-gamma is up-regulated in the hippocampus in response to intermittent fasting and protects hippocampal neurons against excitotoxicity. *J Neurosci Nurs* 83: 1552–1557.
- Lee CK, Weindrich R, Prolla TA (2000) Gene-expression profile of the ageing brain in mice. *Nat Genet* 25: 294–297.

- Leone TC, Weinheimer CJ, Kelly DP (1999) A critical role for the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in the cellular fasting response: the PPARalphanull mouse as a model of fatty acid oxidation disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 7473–7478.
- Libina N, Berman JR, Kenyon C (2003) Tissue-specific activities of *C. elegans* DAF-16 in the regulation of lifespan. *Cell* 115: 489–502.
- Lin J, Puigserver P, Donovan J, et al. (2002) Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 beta (PGC-1 beta), a novel PGC-1-related transcription coactivator associated with host cell factor. *J Biol Chem* 277: 1645–1648.
- Ling C, Poulsen P, Carlsson E, et al. (2004) Multiple environmental and genetic factors influence skeletal muscle PGC-1 alpha and PGC-1 beta gene expression in twins. *J Clin Invest* 114: 1518–1526.
- Lowenstein DH, Chan PH, Miles MF (1991) The stress protein response in cultured neurons: characterization and evidence for a protective role in excitotoxicity. *Neuron* 7: 1053–1060.
- Martin B, Golden E, Keselman A, et al. (2008) Therapeutic perspectives for the treatment of Huntington's disease: treating the whole body. *Histol Histopathol* 23: 237–250.
- Martin B, Mattson MP, Maudsley S (2006) Caloric restriction and intermittent fasting: two potential diets for successful brain aging. *Ageing Res Rev* 5: 332–353.
- Martin B, Pearson M, Kebejian L, et al. (2007) Sex-dependent metabolic, neuroendocrine, and cognitive responses to dietary energy restriction and excess. *Endocrinology* 148: 4318–4333.
- Mascarucci P, Taub D, Saccani S, et al. (2002) Cytokine responses in young and old rhesus monkeys: effect of caloric restriction. *J Interferon Cytokine Res* 22: 565–571.
- Masoro EJ (2007) The role of hormesis in life extension by dietary restriction. *Interdiscip Top Gerontol* 35: 1–7.
- Masoro EJ, McCarter RJM, Katz MS, et al. (1992) Dietary restriction alters the characteristics of glucose fuel use. *J Gerontol Biol Sci* 47: B202–B208.
- Maswood N, Young J, Tilmont E, et al. (2004) Caloric restriction increases neurotrophic factor levels and attenuates neurochemical and behavioral deficits in a primate model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 18171–18176.
- Mattson MP (1998) Experimental models of Alzheimer's disease. *Sci Med* 7: 16–25.
- McCay CM, Crowell MF, Maynard LA (1935) The effect of retarded growth upon the length of life-span and upon the ultimate body size. *J Nurse Pract* 10: 63–79.
- Meier U, Gressner AM (2004) Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 50: 1511–1525.
- Mitchell GA, Kassovska-Bratinova S, Boukaftane Y, et al. (1995) Medical aspects of ketone body metabolism. *Clin Invest Med* 18: 193–216.
- Murphy CT, McCarroll SA, Bargmann CI, et al. (2003) Genes that act downstream of DAF-16 to influence the lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 424: 277–283.
- Musi N, Hayashi T, Fujii N, et al. (2001) AMP-activated protein kinase activity and glucose uptake in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: 677–684.
- Nakae J, Kitamura T, Silver DL, et al. (2001) The forkhead transcription factor foxo1 (fkhr) confers insulin sensitivity onto glucose-6-phosphatase expression. *J Clin Invest* 108: 1359–1367.
- Nemoto S, Fergusson MM, Finkel T (2004) Nutrient availability regulates SIRT1 through a forkhead-dependent pathway. *Science* 306: 2105–2108.
- Oh SW, Mukhopadhyay A, Svrtikapa N, et al. (2005) JNK regulates lifespan in *Caenorhabditis elegans* by modulating nuclear translocation of forkhead transcription factor/DAF-16. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 4494–4499.
- Pajvani UB, Scherer PE (2003) Adiponectin: systemic contributor to insulin sensitivity. *Curr Diab Rep* 3: 207–213.
- Picard F, Kurtev M, Chung N, et al. (2004) Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature* 429: 771–776.

- Puigserver P, Spiegelman BM (2003) Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr Rev* 24: 78–90.
- Puigserver P, Wu Z, Park CW, et al. (1998) A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell* 92: 829–839.
- Ravagnan L, Gurbuxani S, Susin SA, et al. (2001) Heat-shock protein 70 antagonizes apoptosis-inducing factor. *Nat Cell Biol* 3: 839–843.
- Rine J, Herskowitz I (1987) Four genes responsible for a position effect on expression from HML ANS HMR in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics* 116: 9–22.
- Sonntag WE, Lynch CD, Cefalu WT, et al. (1999) Pleiotropic effects of growth hormone and insulin-like growth factor (IGF)-I on biological aging: inferences from moderate caloric-restricted animals. *J Gerontol Biol Sci* 54: 521–538.
- Sprott RL (1997) Diet and calorie restriction. *Exp Gerontol* 32: 205–214.
- Sugden MC, Bulmer K, Gibbons GF, et al. (2001) Role of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in the mechanism underlying changes in renal pyruvate dehydrogenase kinase isoform 4 protein expression in starvation and after refeeding. *Arch Biochem Biophys* 395:246–252.
- Tontonoz P, Hu E, Graves RA, et al. (1994) MPPAR γ 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes Dev* 8: 1224–1234.
- Tran H, Brunet A, Grenier JM, et al. (2002) DNA repair pathway stimulated by the forkhead transcription factor FOXO3a through the gadd45 protein. *Science* 296: 530–534. Tsuchiya T, Dhahbi JM, Cui X, et al. (2004) Additive regulation of hepatic gene expression by dwarfism and caloric restriction. *Physiol Genom* 17: 307–315.
- Vazquez JA, Morse EL, Adibi SA (1985) Effect of dietary fat, carbohydrate, and protein on branched-chain amino acid catabolism during caloric restriction. *J Clin Invest* 76: 737–743.
- Warrick JM, Chan HY, Gray-Board GL, et al. (1999) Suppression of polyglutamine-mediated neurodegeneration in *Drosophila* by the molecular chaperone HSP70. *Nat Genet* 23: 425–428.
- Weindruch R, Kayo T, Lee CK, et al. (2002) Gene expression profiling of aging using DNA microarrays. *Mech Ageing Dev* 123: 177–193.
- Weindruch R, Sohal RS (1997) Seminars in Medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center: caloric intake and aging. *N Engl J Med* 337: 986–994.
- Weindruch R, Walford RL (1988) The retardation of aging and disease by dietary restriction. Springfield, IL: Charles C Thomas.
- Wheeler MD, Smutney OM, Check JF, et al. (2003) Impaired ras membrane association and activation in PPARalpha knockout mice after partial hepatectomy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 284: G302–G312.
- Wu X, Motoshima H, Mahadev K, et al. (2003) Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes. *Diabetes* 52: 207–213.
- Yeagley D, Guo S, Unterman T, et al. (2001) Gene- and activation-specific mechanisms for insulin inhibition of basal and glucocorticoid-induced insulin-like growth factor binding protein-I and phosphoenolpyruvate carboxykinase transcription. Roles of forkhead and insulin response sequences. *J Biol Chem* 276: 33705–33710.
- Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, et al. (2004) Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J* 23: 2369–2380.
- Yu ZF, Mattson MP (1999) Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration reduce focal ischemic brain damage and improve behavioral outcome: evidence for a preconditioning mechanism. *J Neurosci Nurs* 57: 830–839.

Couch Potato (Durağan Yaşam Tarzı): Hormesisin Antitezi

Mark P. Mattson, Alexis Stranahan, and Bronwen Martin
Çeviri: Dr. Elif Petek DERELİ

Özet: “Couch Potato” söylemi, koltuktan hiç kalkmayan, sadece televizyon izleyen, gazoz içen ve pizza veya patates kızartması yiyen obez bir insanı, yani tembel durağan bir hayatı resmetmektedir.

Hormesisin insan hayatı üzerindeki etkileri, Durağan/Tembel (Couch potato) bir hayat stili göz önünde bulundurulduğunda daha da fazla önem kazanır. Vücuttaki hücreler herhangi bir şekilde bir strese maruz bırakılmazlar ise tembellişerek hastalıklı ve zarar görmeye daha yatkın hale gelirler.

Hareketsizlik ve aşırı yemek tüketme, kardiyovasküler bozuklukların ve diyabetin ana unsuru olan insülin direncinin düşmesine sebep olurlar. Tam aksi olarak, daha az besin alınıp düzenli egzersiz yapıldığında, hücreler hafif düzeyde strese maruz kalırlar ve bunla beraber glukoz alımı, insülin tepkisi konularında kapasitelerini genişletirler. Bu durum da sonuç olarak kalp hastalıkları ve diyabet gibi rahatsızlıkların ortaya çıkma riskini azaltır.

Bir “Couch Potato” olmak ile gelen rahatsızlıklar sadece bunlar değildir. Egzersiz ve besin alımının sınırlanması aynı zamanda otonom sinir sisteminin parasempatik parçasının aktivitesinin artmasına sebep olan hormetik bir mekanizmayı harekete geçirerek bağırsak ve kalp rahatsızlıkları riskinin azalmasına sebep olurlar.

Couch Potato hayat tarzının üzerinde büyük etkisi olduğu farkında olunmayan bir boyut da mental zorlukların yoksunluğudur. Mental olarak zorlayıcı aktivitelerde bulunmak, nöronların işlem kabiliyetlerini artırarak Alzheimer’s riskini azaltmaktadır. Araştırmalar; nöronların, mental stres altında kalındığında, nörotrofik faktör oluşumunda artış sağladıkları, Parkinson ve Alzheimer hastalıklarının risklerini azalttıklarını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet • Egzersiz • Yiyecek bağımlılığı • İnsülin direnci • Obezite • Sedanter yaşam tarzı

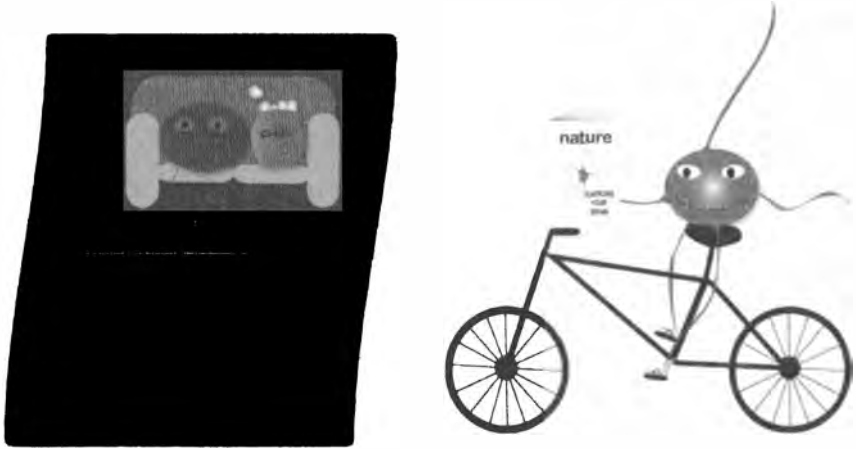
M.P. Mattson (✉)

Laboratory of Neurosciences, National Institutes of Health, National Institute on Aging, Baltimore, MD 21224, USA

e-mail: mattsonm@grc.nia.nih.gov

Couch Potato Karikatürü

Egzersiz yapmayıp kötü beslenen kişinin uç örneği olan “Couch Potato” söylemi, koltuktan hiç kalkmayan, sadece televizyon izleyen, gazoz içen ve pizza veya patates kızartması yiyen obez bir insanı, yani tembel durağan bir hayatı resmetmektedir. Couch Potato fenomeni son birkaç jenerasyonda ortaya çıkmış bir fenomendir. Couch Potato insanları, endüstriyelleşmemiş ülkelerde çok az görülen bir durumdur. Hareketsizlik, sosyal durgunluk ve yüksek kalori tüketiminin bir ya da daha fazla majör rahatsızlığın oluşma riskini arttırdığı gözlemlenmiştir. Couch Potato insanları kendilerini, yaşlanma sürecini hızlandıran, beyin ve vücuttaki hücrelerinin fonksiyon bozuklukları gösterme riskini arttıran ve sonuç olarak erken bir ölüme yol açan süreçlere maruz bırakmaktadır. Bu da “Couch Potato : Durağan Yaşam” ı yaşam tarzının bu süreçleri neden bu şekilde moleküler ve hücresel yollardan etkilediği sorusunu sormamıza sebep olmuştur. Bu süreçteki ana problem; hücrelerin hafif strese maruz kalmadığı için adaptif yanıt yolağı oluşturmamaları ve parçası oldukları organizmanın hayatını tehlikeye atmalarıdır. Adaptif hücresel stres; egzersiz, diyet, kognitif uyarılma gibi aktiviteler ile harekete geçer. Couch Potatolu kişilerde bu aktivasyon gerçekleşmez.



Şekil 1: Couch Potato nöronu ve aktif nöron. Soldaki nöron, sağlıksız beslenen, mental olarak inaktif ve egzersiz yapmayan sağlıksız bir “Couch Potato” dur. Couch Potato nöronu diğer nörona göre çok daha sağlıksız görünmektedir.

(“Şeklin Renkli Versiyonu kitabın sonunda, Renkli Görseller bölümünde verilmiştir.)

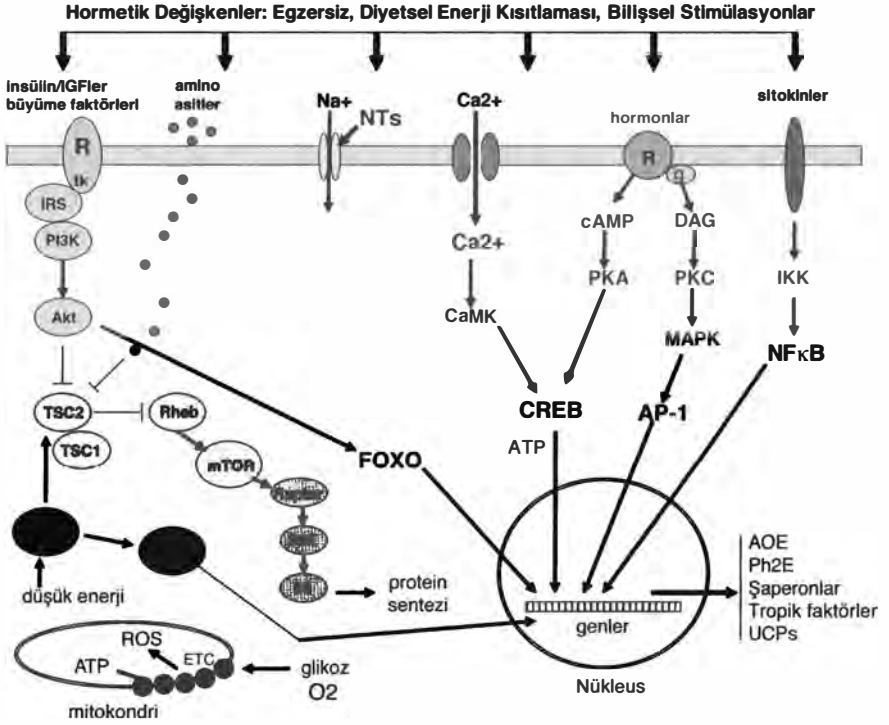
Teknolojik İlerlemeler Hareketsiz Hayatın Yan Etkilerini Ortaya Çıkarmaktadır

Telefonların, televizyonların, trenlerin uçakların ve arabaların ortak noktaları nedir? Hepsi yaşamdaki hareketi kısıtlamaktadırlar. Obezite ve diabetteki ciddi artışın sebebinin yürüme ve hareket etme ihtiyacının teknoloji kaynaklı olarak azalması olduğu konusunda somut deliller vardır.. İş arkadaşımızın yanına gidip onunla konuşmak yerine ona mail göndermek, işe arabayla gitmek, tüm gün bilgisayar başında oturmak, boş zamanımızı internet sörfü yaparak ya da televizyon izleyerek geçirmek bizi zamanla daha da hareketsiz yapmaktadır. Teknolojik ilerlemeler aynı zamanda fiziksel efor gerektiren işlerin de azalmasına sebep olmuşlardır. Örnekleme gerekirse; 40-50 yıl önce tarlada çalışan bir işçi, düzenli olarak saman balyası taşımak zorunda kalır iken, günümüzde işçiler traktörden inmek zorunda kalmadan samanları balyalayıp ahıra veya otlığa götürebilmektedirler. Teknolojideki benzer ilerlemeler inşaat peyzaj ve gazete dağıtımında olduğu gibi fiziksel aktiviteyi azaltmış veya yok etmiştir. Hatta sportif aktiviteler bile daha az fiziksel efor gerektirmektedir; örneğin golf oyuncularını artık golf arabaları kullanmaktadırlar.

Aktif yaşam biçiminden inaktif yaşam biçimine geçiş çok hızlı gerçekleştiği için sedanter yaşam şeklinin üreme sağlığına olan negatif etkileri henüz ortaya çıkmamıştır. Aslında diyetle aşırı kalori alımı ile birlikte olan sedanter yaşam şeklinin özellikle kadınlarda puberte başlangıç yaşının düşmesinde major bir etkisi vardır (Bau ve ark., 2009). Çocukluk çağı obezitesindeki artış epidemik boyutlara ulaştığı için obeziteye karşı koruyucu olan genlerin seçilmesi pek mümkün görünmüyor. Öte yandan obezitenin nörobiyolojik ve metabolik olarak altta yatan temellerinin anlaşılması egzersizin hücre üstündeki etkilerini taklit edecek ilaçların üretilmesine neden olacak gibi görünüyor. İşyerlerinde fiziksel aktiviteyi arttırmaya yönelik önlemler özüllü olmayan çalışanların merdivenleri kullanması, gün boyunca 30 dakikayı egzersiz yaparak geçirmesi gibi tedbirleri içerebilir. (yürümek veya egzersiz aletlerini kullanmak). Egzersizi günlük rutine adapte etmeyi sağlayacak teknolojiler geliştirmek de önem kazanacak gibi görünüyor. Örneğin bir çoğumuz hergün bir çok saati bilgisayarın önünde çalışarak geçiriyoruz. Çalışma alanları o şekilde düzenlenecek ki kişiler okurken veya yazarken hafif dereceden orta derece yoğunluğa kadar egzersiz yapabilecek (McAlpine ve ark.,2007).

Egzersiz Hormesisinin Hücresel ve Moleküler Mekanizmaları

Egzersiz değişik organ sistemleri üstündeki etkileri Egzersizle İndüklenen Hormesis isimli bölümde gözden geçirildi. Biz (Stranahan ve ark., 2008) ve diğerleri (Göme-Pinilla ve ark., 2008; Radak ve ark., 2008) ortaya atmaktadırlar ki, egzersizin sağlığa pozitif etkisinin sebebi, egzersiz sayesinde oluşan stresin, hücrelerin hastalıklara karşı olan savunma mekanizmalarının güçlenmesine sebep olmasıdır.



Şekil 2: Egzersiz, diyetteki enerji kısıtlaması ve kognitif uyarı yoluyla uyarılan adaptif hücrel stres yanıtı yolları. Couch Potatolu kişilerin hücreleri uyumaya devam etmektedirler. Hafif bir strese yanıt olarak (oksidatif, metabolik, iyonik vb) hücre içinde bir veya daha çok adaptif stres yanıtı yolağı aktive edilir. Örneğin açlık veya egzersiz gibi enerjetik streslere yanıt olarak intrinsik tirozin kinaz (tk) aktivitesi yardımı ile insülin ve insülin-benzeri büyüme faktörleri (IGF) reseptörleri (R) aktive eder. Aktive olmuş reseptör insulin reseptör substrat proteinini (IRS) fosforlar (phosphorylate) ve bu fosfotidilinositol -3kinaz (PI3K) ve Akt kinazı da içeren bir kinaz dalgasına yol açar (bir kinaz basamağı ile eşleşerek). Hücrelerin strese karşı oluşturduğu adaptif yanıtta önem taşıyan iki Akt substratı FOXO ve TSC2 proteinidir. FOXO bir transkripsiyon faktörüdür ve aktive edildiği zaman antioksidan enzim (AOE) olan mangan superoksit dismutaz gibi sitoprotektif proteinleri kodlayan genlerin düzenleyici elemanlarına bağlanır. TSC2 nin Akt ile fosforilasyonu Rhebin baskılanmasının ortadan kalkması ve mTORun (mammalian target of rapamisin) aktivasyonu ile sonlanır. mTOR daha sonra Raptoru aktive eder ve sonrasında protein sentezi için kritik bir protein olan ve S6 yı aktive eden S6 kinazı aktive eder. Hücresel enerji düzeyi düşük olduğu zaman AMPkinaz aktive olur ve bu da TSC2 nin aktivasyonu ile ve böylelikle mTOR sinyal yolağının inhibisyonu ile sonuçlanır. Ek olarak AMPK ,hücresel enerji metabolizmasında ve strese karşı direkt yer alan proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonunu arttıran bir transkripsiyonal düzenleyici olan PCG1-alfa yı aktive eder. Reaktif oksijen ürünleri(species)(ROS) olarak ATP de ürettikleri için mitokondri birçok hücrel stres yanıtında çok önemli bir rol oynar.Egzersiz, diyetle enerji kısıtlaması, bilişsel uyarı adaptif stres yanıt yolağını aktive eden belirli hormonların [(örn epinefrin ve GLP-1 ve sitokinlerin (örn TNF)) üretimini artırıyor olabilir. Örneğin GTP-bağlayan

Hormesis'i açıklamak için "kullan ya da kaybet" konsepti kullanılabilir. Hücreler strese maruz kaldığında adaptif bir şekilde güçlenirler. Egzersiz, yüksek kordasyon gerektiren ve kas ve sinir hücrelerini içeren bir aktivitedir. Bu elektrokimyasal aktivite hücre içi enerjiyi yükseltir (ATP ve NAD+) ve nöron ve kas hücrelerinde iyon-motivi ATPaz fonksiyonunun sürekliliğini sağlar, hücrelerdeki kontraktil aparat enerji oluşturur. Ek ATP üretimi için gerekli olan artmış mitokondrial elektron taşınımı zinciri aktivitesi aynı zamanda oksijen içermeyen radikaller oluşturur. Ca^{2+} girişi ve endoplazmik retikulumdan salınımı artı stres oluşturur. Bu tür hücresel stresler bir ya da daha fazla ek hormetik yollar oluştururlar. Örnek vermek gerekirse; kaslarda ve sinirlerde artmış ATP tüketimi ve Ca^{2+} girişi AMP tarafından aktive edilen protein kinazı stimüle eder, bu da mitokondriyal ATP üretimini indükler ve aynı zamanda hücre büyümesini ve proliferasyonu düşürür. AMPK'nın bir diğer hedefi de memelilerde rapamisin'in bir görevi olan hücre büyümesi ve bölünmesidir. AMPK mTOR'u inhibe ederek hücre enerjisinin reserve edilmesini sağlar. PGC1 α egzersiz ile stimüle olan bir transkripsiyonel koaktivatördür. Bu aktivatör selüler glukoz ve lipid metabolizmasında görev gören genleri kodlayan proteinlerin ifadesini regüle eder. PGC1 α yolağı az egzersizli, obezite ve diyabet içeren hayat stillerinde azalarak düzenlenirler. AMPK egzersiz esnasında PGC1 α 'ı fosforile ederek aktivitesini yükseltir. Transjenik farelerdeki kas hücreleri PGC1 α üretimini, yağ asidi oksidasyonunu ve insülin kaynaklı glikoz taşınımını yükselterek nontransjenik farelere göre yorgunluğa karşı daha dirençli hale gelirler. Aynı zamanda da skeletal kas hücrelerinde PGC1 α sayısı az olan fareler, diğer farelere göre daha fazla hızlı seğiren kas fiberleri oluşturup, egzersiz esnasında vahşi farelere göre daha hızlı yorulmaktadırlar. Bağırsak ya da adipoz hücreleri tarafından üretilen peptit hücrelerinin; insan ve hayvanın egzersiz ve besin alımı konusundaki değişikliklere karşı adaptasyonunda önemli bir rolü bulunmaktadır. Bu hormonların oranlarındaki değişiklikler; Couch Potato insanların karşılaştıkları hastalıkların oluşumunda büyük rol oynamaktadır. Bu hormonlar; leptin, girelin, glukagon benzeri peptitler, adiponektin ve resistin gibi hormonlardır. Diyet değişiklikleri ve egzersiz; leptin ve insülin seviyelerini düşürüp, hedef hücre hassaslığını artırır ve adiponektin ve girelin seviyelerini yükseltir. Yapılan araştırmalar girelinin kardiyovasküler, immün ve sinir sistemi gibi değişik hücre dokuları üzerinde pozitif etkileri olduğunu göstermektedirler. Aynı zamanda insülin hassasiyetini arttırmakla kalmayıp, kalbi iskemik yaralanmalara karşı korumakta, hayvanlardaki epileptik krizlerde, Huntington hastalığında, Parkinson hastalığında, ine me periferik noropatide nöronların korunmasına yardımcı olmaktadır. Egzersizin pozitif etkilerini ortaya çıkaran hormonlar; hücrelere etkilerini, interselüler sinyal kademelerine bağlı yüzey

←
Şekil 2: (devamı) proteinlerle(g) eşleşen hormon reseptörleri cAMPnin veya diacylglycerolün (DAG) üretimini arttırabilir. DAG proteinkinazC yi (PKC) , cAMP proteinkinaz A yı(PKA) aktiveleştirirken, kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz (CaMK) ile birlikte transkripsiyon faktörü CREByi (Siklik AMP yanıt elementi-bağlayıcı protein) aktiveleştirirler. PKC mitojen-aktifleşmiş protein kinazı aktiveleştirir.

("Şeklin Renkli Versiyonu kitabın sonunda, Renkli Görseller bölümünde verilmiştir.")

reseptörlerini aktive ederek sitoprotektif proteinlerin ifadelerini indükler. İnsülin bir reseptöre bağlandığında, hücrenin intraselüler tirozin kinaz alanları aktive olur, bu da reseptörün reseptör ve iyileştirme otofosforolizasyonuna sebep olur. IRS-1 sonrasında P13 kinazı aktive eder, bu süreç de Akt kinazını aktive eder. Bu sürecin ardından Akt fosforilatları GSK-3 β 'yı inhibe ederek artmış glikojenez oluşturur. Akt aynı zamanda FOXO transkripsiyon faktörlerinin nükleer lokalizasyonlarını fosforilate ve inhibe eder. Leptinin reseptörlere bağlanması; OB-Rb'nin sitoplazmik porsiyonlarıyla ilişkilendirir ve bazı tirozin residülerinin OB-Rb'de fosforalize olmasını sağlar. STAT-3 proteini sonradan fosforalize edilmiş OB-Rb ye alınır ve JAK2 tarafından fosforalize edilir, bu da STAT-3 dimeri oluşumunu sağlar. STAT-3 sonrasında nükleusa taşınıp gen transkripsiyonunun regüle edilmesinde görev alır. GLP-1 reseptörleri membran ilişkili GTP bağlayıcı protein Gs ile bağlanır ve adenilat siklaz aktivasyonu sağlayıp siklik AMP üretir. Siklik AMP protein kinazı A'yı aktive eder ve o da, transkripsiyon faktör siklik AMP karşı elemnt bağlayıcı proetini aktive eder. İnsülinin hedef genleri örnekleri, leptin ve GLP-1 sinyal yolları man-ganez süperoksit dismutazı Bcl-2 aile üyeleri ve büyüme faktörü içerir.

Kalori İçeri, Hastalık Dışarı

Fazla enerji alımı vücudu zayıflatıp ömrü kısaltırken, kısıtlı enerji alımı tam tersine sebep olmaktadır. Fareler üzerinde yapılan çalışmalar bu durumu destekleyici sonuçlar vermiştir. Kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar, besin kısıtlamasına maruz bırakılmış farelerde daha az olarak görülmüştür. Bu çalışmalarda kontrol gruplarının yemeklerine ad libitum katılmıştır ve hareketsiz bir hayat sürmüşlerdir. Bu da bu çalışmaların Couch Potato söylemiyle ilişkilendirilebileceğini göstermektedir. İnsan üzerinde yapılan çalışmalar, bu şekilde bir diyet düzeninin sadece Couch Potato tarzı hayatı yaşayan kişileri değil, normal kilodaki insanları da pozitif etkileyebileceğini göstermiştir. Örnekleme gerekirse, normal kilodaki rhesus maymunları üzerinde yapılan yüksek enerji kısıtlaması, sağlık üzerinde bazı pozitif etkiler göstermiştir. Bu belirtilerin arasında dopaminerjik noron korunumu ve Parkinson hastalığının görülme oranının düşüşü de bulunmaktadır. İnsanlardaki çalışmalar ise fazla yemenin tip 2 diyabet oluşumunu tetiklediği, bazı kanser ver kalp rahatsızlıkları risklerini arttırdığı gözlemlenmiştir. İnsanlar üzerinde yapılan kontrollü çalışmalar, hayvanların üzerinde yapılan çalışmaları destekleyecek nitelikte sonuçlar vermiştir. İnsan üzerinde yapılan çalışmaların, bu diyet düzeninin astım gibi bazı kronik hastalıkları iyileştirmek için de kullanılabileceğini göstermiştir. Yüksek kalorili diyetin negatif etkilerinin sebepleri; fazla yiyen insanların durgun süreçli oksijen içermeyen radikallere maruz kalma oranını yükseltmesidir. Bu sürecin sebebi de yüksek glukoz oranından kaynaklı olarak artmış mitokondriyal oksidatif fosforalizasyondur. Sonuç olarak; oksidatifte edilmiş proteinler, lipid ve DNA oranı yükselmektedir. İkinci olarak; Besin kaynaklı enerji artışı hücrelerde durgunluk yarattığından sağlıksızdır. Bu da hücrelerin hastalık ve

rahatsızlıklarla baş edebilme kapasitelerini düşürmektedir. Bu da gösterir ki düzenli egzersiz ve diyet, vücuda hafif stres vererek adaptatif bir süreçle vücudu hastalıklara ve rahatsızlıklara karşı daha güçlü bir hale getirmektedir. Bunun sebebi, protein şaperonlarının artışı, mitokondriyal ayrıştırma proteinleri, faz 2 proteinleri ve antioksidan enzimleridir. Ek olarak kısıtlı beslenme büyüme faktörü oluşumunu tetikler ve bu da hücre güçlenmesini ve savunmasını destekler. Örnek vermek gerekirse, oruç tutmak nöronlardaki beyinden türemiş nörotrofik faktörlerin üretimini artırarak öğrenme ve hafızayı nöronları koruyarak güçlendirir. Bu da gösterir ki hormesisin diyet düzeni üzerinde büyük etkisi vardır ve Couch Potatolar bu hormetik süreçlerden yoksun kalmaktadırlar.

Bir Kulaktan Girdi Diğer Kulaktan Çıktı

Epidemiyolojik veriler, zihinsel olarak zorlayıcı aktivitelerde bulunan kişilerin Alzheimer hastalığına yakalanma olasılığının azaldığını göstermiştir. Aynı zamanda hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar ise daha zengin bir çevrenin nöronları güçlendirdiğini ve nöronal fonksiyon bozukluğundan kaynaklı Alzheimer hastalığı gibi süreçlerin oluşumunu azalttığı gözlemlenmiştir. Tıpkı kas hücrelerinde olduğu gibi, nöronal devrelerin bu şekilde “egzersiz” yapıyor olmaları, üzerlerinde hafif stres oluşturmaktadır. Bu tür bir aktivite sırasında Na^+ ve Ca^{2+} akışı, artmış serbest radikal üretimi ve artmış enerji (ATP ve NAD $^+$) kullanımı vardır. Normal olarak nöronlar adaptif olarak daha sonraki streslere birçok değişik sinyal yolağını aktifleştirerek yanıt verirler (Arumugam ve ark., 2006). Örneğin Ca^{2+} akışı Ca^{2+} /calmodulin-bağımlı kinazları ve mitojen aktiviteli protein kinazları aktive eder ki bu da transkripsiyon faktörlerinin (CREB ve NF-kB) aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu aktivasyon Ca^{2+} u regüle eden proteinleri (Glutamat reseptörleri ve Ca bağlayıcı proteinler) kodlayan genlerin ekspresyonunu ve BDNF gibi sitoprotektif nörotrofik faktörleri indükler (Balazs, 2006; Wand ve ark., 2007). Oksidatif stres Nrf-2-ARE (antioksidan yanıt elemanı) yolağını aktive eder ve bu aktivasyon hücreleri oksidatif strese karşı koruyan heme oksijenaz-1 (HO-1) ve NQO1 denen oksidoredüktaz proteinlerinin yapımı ile sonuçlanır (Kang ve ark., 2005; Hyun ve ark., 2006). Hücre enerji tüketimi AMPK'yı aktive eder ve sonrasında enerji ihtiyacını azaltırken kolektif olarak enerji kullanımını arttıran protein substratlarını fosforlar (Viollet ve ark., 2007). Böylelikle nöronal devrelerdeki aktivite nöronların Ca^{2+} akışı ile ve oksidatif ve metabolik stres ile başa çıkmasını sağlar.

Ancak, Couch Potato ların beyindeki nöronlar gardları düşük şekilde yakalandıkları için hormetik yollar büyük ölçüde iş görmez-çözumsuzdürler. Buna göre, Couch Potato'ların yaşlanma sürecine ve hastalıklara karşı karşı savunmasız olmaları muhtemeldir.

Hayvan modelleri çalışmaları, durağan bir yaşam tarzına sahip bireylerin beyindeki nöronların yaralanma ve hastalık ortamlarında başarısız olma ihtimalinin

daha yüksek olduğu fikrini desteklemektedir. Örneğin, sıçanların inme sonrasında zenginleştirilmiş bir ortama maruz bırakılması ve fonksiyonel iyileşmenin artışına, pozitif sosyal etkileşimlere neden oldu. (Johansson ve Ohlsson, 1996). Benzer şekilde çevresel zenginliği arttırmak travmatik beyin hasarı yaşayan fare modellerinde de bilişsel defisitleri hafifletiyor ve nöron dejenerasyonunu azaltıyor (Passineau ve ark., 2001). Son dönemlerde sosyal aktivite veya düzenli egzersizin yanı sıra artmış kognitif aktivite de Alzheimerlı fareleri kognitif bozulmaya karşı korumaktadır.(Cracchiolo ve ark., 2007). Alzheimerlı fare modellerindeki diğer çalışmalar da kognitif aktivitenin nöronları disfonksiyona ve hasara karşı koruyucu hatta daha koruyucu olduğunu öne sürmektedirler (Wolf ve ark., 2006). Tipik bir Couch Potatolunun sürdürdüğü aktiviteler televizyon seyretme veya spor müsabakası izleme gibi pasif aktivitelerdir. Bu aktivitelerin adaptif stres yanıtı yolaklarını arttırmak üzere nöronal devreleri aktive etmediğine ilişkin gittikçe artan deliller tesbit edilmektedir.Örneğin bir çalışmada orta yaşta saatlerce televizyon seyretmekle ileri yaşta Alzheimer hastalığı geliştirmek arasında pozitif bir korelasyon tesbit edilmiştir (Lindstrom ve ark., 2005). İsviçre’de ikizler kardeşlerle yapılan bir çalışmada daha düşük eğitim düzeyine sahip ikizde Alzheimer riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Gatz ve ark., 2001) . Başka bir epidemiyolojik çalışmada orta yaşta daha az aktivite gösteren bireylerin daha fazla Alzheimer hastalığı riski taşıdıkları sonucuna ulaşılmıştır. Şunu öngörebiliriz ki Couch Potato insanının boş-veren (disengagement) fenotipi hormetik sinyal yolaklarını aktive etmek için yeterli nöron egzersizi yapmadığı için beynine zarar vermektedir.

Cough Potato İnsanın Geleceği İçin Hormesisin Gerekliliği

Tabi ki onları egzersiz için motive etmenin ,kalori alımını azaltmanın ve intellektüel aktivitelerle meşgul etmenin yollarını bulabilseydik Couch Potatoluların sayısını azaltabilirdik. Bir Couch Potatoya dönüşmeyi önlemek için çaba gerekirken bir Couch Potatoludan aktif yaşamı olan bir insana dönüşmek daha fazla çaba gerektirir. Couch Potato lar için ortaya çıkan olumsuz sağlık koşullarının yanı sıra onun çocukları da bu yaşam şeklini taklit etmektedirler ve Couch Potatoluların sayısı artmaktadır. Öte yandan yuzyılın son yarısında Couch Potato yaşam biçimindeki artışın en büyük nedeni fiziksel ve mental aktivitelere ihtiyacı azaltan teknolojik gelişmeler ve artmış yüksek kalorili fast-food tüketimidir. Tarlada, tekstilde, inşaatta hatta evde ve bahçe bakımında el emeğinin yerini makinalar almıştır. Bulaşıkları elle yıkamak veya çimleri çimbiçme makinesi ile biçmek veya yaprakları tırmıkla temizlemek yerine televizyon seyrediyoruz ya da internette sörf yapıyoruz.

Gelecekte bilimsel gelişmeler, bu aktivitelerle gerçekten zaman geçirmediğimiz halde egzersizin,diyetten enerji kısıtlamasının ve entelektüel çabaların faydalarını oluşturmaya mümkün kılabilirler. Laboratuarda, hormetik yolakları, besin takviye-

leri ve ilaçlarla aktive ederek sağlığını iyileştirmenin yolları bulunabilir. Anti-diabetik metformin isimli ilaç hücreler üstünde hafif bir stres yaratır ve bu stres AMPK'nın aktivasyonu ile sonuçlanarak glukozun kas hücrelerine girmesini sağlar ve böylece kan şekeri seviyelerini düşürür (Shaw et al 2005). Farelerde diyet desteği olarak 2-deoxy-D-glukoz kullanıldığında kardiyovasküler ve nöroendokrin sistemlerin strese direnci artmıştır ve 2-deoxy-D-glukoz farelerde beyindeki nöronları strokedan korumuştur. (Yu and Mattson 1999). 2-deoxy-D-glukozun hücreleri koruma mekanizması, hücrelerde hafif metabolik bir stres yaratıp ısı-şoku proteinlerinin ekspresyonunu indüklemektir. Spesifik fitokimyasalların sağlık üstündeki faydalarını da adaptif stres yanıtını tetikleyerek gerçekleştirdiği gösterilmiştir. Brokolide bulunan sulphoraphane Nrf-2-ARE yolağını aktifleyerek hücreleri kansere karşı korur (Juge ve ark., 2007). Şaraptaki bir kimyasal olan resveratrolun, adaptif hücresel stres yanıtını etkileyerek kardiyovasküler sistem ve sinir sistemi hücrelerini koruyan bir enzim olan SIRT-1'i aktive ettiği gösterilmiştir (Baur ve Sinclair, 2006).

Teşekkürler: Bu çalışma Ulusal Yaşlanma Ulusal Enstitüsü, Ulusal Sağlık Enstitüleri İntramural Araştırma Programı tarafından desteklenmiştir. Yazarlar (K. C. Alexander)'a Şekil 1'in hazırlanması nedeniyle minnettarız.

Kaynaklar

- Ahmet I, Wan R, Mattson MP, Lakatta EG, Talan M (2005) Cardioprotection by intermittent fasting in rats. *Circulation* 112: 3115–3121.
- Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP (2008) Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 34: 2–11.
- Arumugam TV, Gleichmann M, Tang SC, Mattson MP (2006) Hormesis/preconditioning mechanisms, the nervous system and aging. *Ageing Res Rev* 5: 165–178.
- Astrup A, Dyerberg J, Selbeck M, Stender S (2008) Nutrition transition and its relationship to the development of obesity and related chronic diseases. *Obes Rev* 9: S48–S52.
- Baggio LL, Drucker DJ (2006) Therapeutic approaches to preserve islet mass in type 2 diabetes. *Annu Rev Med* 57: 265–281.
- Balazs R (2006) Trophic effect of glutamate. *Curr Top Med Chem* 6: 961–968.
- Bau AM, Ernert A, Schenk L, Wiegand S, Martus P, Grueters-Kieslich A, Krude H (2009) Is there a further acceleration in the age at onset of menarche? A cross-sectional study in 1840 school children focusing on age and bodyweight at the onset of menarche. *Eur J Endocrinol* 160:107–113.
- Baur JA, Sinclair DA (2006) Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov* 5: 493–506.
- Benton CR, Wright DC, Bonen A (2008) PGC-1 α -mediated regulation of gene expression and metabolism: implications for nutrition and exercise prescriptions. *Appl Physiol Nutr Metab* 33: 843–862.
- Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM (2005) Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 54: 146–151.

- Calvo JA, Daniels TG, Wang X, Paul A, Lin J, Spiegelman BM, Stevenson SC, Rangwala SM (2008) Muscle-specific expression of PPARgamma coactivator-1alpha improves exercise performance and increases peak oxygen uptake. *J Appl Physiol* 104: 1304–1312.
- CDC. Diabetes 2008: disabling disease to double by 2050. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2008. Available at: <http://www.cdc.gov/nccdphp/publications/aag/pdf/diabetes.pdf>.
- Cracchiolo JR, Mori T, Nazian SJ, Tan J, Potter H, Arendash GW (2007) Enhanced cognitive activity—over and above social or physical activity—is required to protect Alzheimer's mice against cognitive impairment, reduce Abeta deposition, and increase synaptic immunoreactivity. *Neurobiol Learn Mem* 88: 277–294.
- Diano S, Farr SA, Benoit SC, McNay EC, da Silva I, Horvath B, Gaskin FS, Nonaka N, Jaeger LB, Banks WA, Morley JE, Pinto S, Sherwin RS, Xu L, Yamada KA, Sleeman MW, Tschöp MH, Horvath TL (2006) Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nat Neurosci* 9: 381–388.
- Dixit VD, Taub DD (2005) Ghrelin and immunity: a young player in an old field. *Exp Gerontol* 40:900–910.
- Doyle ME, Egan JM (2007) Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacol Ther* 113: 546–593.
- Duan W, Guo Z, Jiang H, Ware M, Li XJ, Mattson MP (2003) Dietary restriction normalizes glucose metabolism and BDNF levels, slows disease progression, and increases survival in huntingtin mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 2911–2916.
- Duan W, Mattson MP (1999) Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration improve behavioral outcome and reduce degeneration of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 57: 195–206.
- During MJ, Cao L, Zuzga DS, Francis JS, Fitzsimons HL, Jiao X, Bland RJ, Klugmann M, Banks WA, Drucker DJ, Haile CN (2003) Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat Med* 9: 1173–1179.
- Dyck DJ (2005) Leptin sensitivity in skeletal muscle is modulated by diet and exercise. *Exerc Sport Sci Rev* 33: 189–194.
- Eggermont L, Swaab D, Luiten P, Scherder E. (2006) Exercise, cognition and Alzheimer's disease: more is not necessarily better. *Neurosci Biobehav Rev* 30: 562–575.
- Everitt AV, Le Couteur DG (2007) Life extension by calorie restriction in humans. *Ann N Y Acad Sci* 1114: 428–433.
- Fontana L, Klein S (2007) Aging, adiposity, and calorie restriction. *JAMA* 297: 986–994.
- Friedland RP, Fritsch T, Smyth KA, Koss E, Lerner AJ, Chen CH, Petot GJ, Debanne SM (2001) Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared with healthy control-group members. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 3440–3445.
- Fruhbeck G (2006) Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem J* 393: 7–20.
- García EA, Korbonits M (2006) Ghrelin and cardiovascular health. *Curr Opin Pharmacol* 6:142–147.
- Gatz M, Svedberg P, Pedersen NL, Mortimer JA, Berg S, Johansson B (2001) Education and the risk of Alzheimer's disease: findings from the study of dementia in Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 56: P292–P300.
- Gomez-Pinilla F (2008) The influences of diet and exercise on mental health through hormesis. *Ageing Res Rev* 7: 49–62.
- Greer EL, Brunet A (2005) FOXO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression. *Oncogene* 24: 7410–7425.
- Halagappa VK, Guo Z, Pearson M, Matsuoka Y, Cutler RG, Laferla FM, Mattson MP (2007) Intermittent fasting and caloric restriction ameliorate age-related behavioral deficits in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 26: 212–220.

- Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW (2007) Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* 56:2655–2667.
- Handschin C, Chin S, Li P, Liu F, Maratos-Flier E, Lebrasseur NK, Yan Z, Spiegelman BM (2007) Skeletal muscle fiber-type switching, exercise intolerance, and myopathy in PGC-1 α muscle-specific knock-out animals. *J Biol Chem* 282: 30014–30021.
- Handschin C, Spiegelman BM (2008) The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature* 454: 463–469.
- Hoyda TD, Samson WK, Ferguson AV (2009) Adiponectin depolarizes parvocellular paraventricular nucleus neurons controlling neuroendocrine and autonomic function. *Endocrinology* 150:832–840.
- Hursting SD, Lavigne JA, Berrigan D, Perkins SN, Barrett JC (2003) Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans. *Annu Rev Med* 54:131–152.
- Hyun DH, Hernandez JO, Mattson MP, de Cabo R (2006) The plasma membrane redox system in aging. *Ageing Res Rev* 5: 209–220.
- Johansson BB, Ohlsson AL (1996) Environment, social interaction, and physical activity as determinants of functional outcome after cerebral infarction in the rat. *Exp Neurol* 139:322–327.
- Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun DH, Dixit VD, Pearson M, Nassar M, Telljohann R, Maudsley S, Carlson O, John S, Laub DR, Mattson MP (2007) Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med* 42:665–674.
- Juge N, Mithen RF, Traka M (2007) Molecular basis for chemoprevention by sulforaphane: a comprehensive review. *Cell Mol Life Sci* 64: 1105–1127.
- Kang KW, Lee SJ, Kim SG (2005) Molecular mechanism of nrf2 activation by oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 7: 1664–1673.
- Lajunen HR, Keski-Rahkonen A, Pulkkinen L, Rose RJ, Rissanen A, Kaprio J (2007) Are computer and cell phone use associated with body mass index and overweight? A population study among twin adolescents. *BMC Public Health* 26(7): 24.
- Lazarov O, Robinson J, Tang YP, Hairston IS, Korade-Mirics Z, Lee VM, Hersch LB, Sapolsky RM, Mirics K, Sisodia SS (2005) Environmental enrichment reduces A β levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell* 120: 701–713.
- Li Y, Perry T, Kindy MS, Harvey BK, Tweedie D, Holloway HW, Powers K, Shen H, Egan JM, Sambamurti K, Brossi A, Lahiri DK, Mattson MP, Hoffer BJ, Wang Y, Greig NH (2009) GLP-1 150 M.P. Mattson et al. receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 1285–1290.
- Lin J, Wu H, Tarr PT, Zhang CY, Wu Z, Boss O, Michael LF, Puigserver P, Isotani E, Olson EN, Lowell BB, Bassel-Duby R, Spiegelman BM (2002) Transcriptional co-activator PGC-1 α drives the formation of slow-twitch muscle fibres. *Nature* 418: 797–801.
- Lindstrom HA, Fritsch T, Petot G, Smyth KA, Chen CH, Debanne SM, Lerner AJ, Friedland RP (2005) The relationships between television viewing in midlife and the development of Alzheimer's disease in a case-control study. *Brain Cogn* 58: 157–165.
- Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R (2002) Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 59: 1258–1263.
- Mager DE, Wan R, Brown M, Cheng A, Wareski P, Abernethy DR, Mattson MP (2006) Caloric restriction and intermittent fasting alter spectral measures of heart rate and blood pressure variability in rats. *FASEB J* 20: 631–637.
- Martin B, Golden E, Carlson OD, Pistell P, Zhou J, Kim W, Frank BP, Thomas S, Chadwick WA, Greig NH, Bates GP, Sathasivam K, Bernier M, Maudsley S, Mattson MP, Egan JM (2009) Exendin-4 improves glycemic control, ameliorates brain and pancreatic pathologies and extends survival in a mouse model of Huntington's disease. *Diabetes* 58: 318–328.

- Martin B, Pearson M, Kebejian L, Golden E, Keselman A, Bender M, Carlson O, Egan J, Ladenheim B, Cadet JL, Becker KG, Wood W, Duffy K, Vinayakumar P, Maudsley S, Mattson MP (2007) Sex-dependent metabolic, neuroendocrine, and cognitive responses to dietary energy restriction and excess. *Endocrinology* 148: 4318–4333.
- Masoro EJ (2005) Overview of caloric restriction and ageing. *Mech Ageing Dev* 126: 913–922.
- Maswood N, Young J, Tilmont E, Zhang Z, Gash DM, Gerhardt GA, Grondin R, Roth GS, Mattison J, Lane MA, Carson RE, Cohen RM, Mouton PR, Quigley C, Mattson MP, Ingram DK (2004) Caloric restriction increases neurotrophic factor levels and attenuates neurochemical and behavioral deficits in a primate model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 18171–18176.
- Mattison JA, Roth GS, Lane MA, Ingram DK (2007) Dietary restriction in aging nonhuman primates. *Interdiscip Top Gerontol* 35: 137–158.
- Mattson MP (2005) Energy intake, meal frequency, and health: a neurobiological perspective. *Annu Rev Nutr* 25: 237–260.
- Mattson MP, Wan R (2005) Beneficial effects of intermittent fasting and caloric restriction on the cardiovascular and cerebrovascular systems. *J Nutr Biochem* 16: 129–137.
- McAlpine DA, Manohar CU, McCrady SK, Hensrud D, Levine JA (2007) An office-place stepping device to promote workplace physical activity. *Br J Sports Med* 41: 903–907.
- Nestle M, Jacobson MF (2000) Halting the obesity epidemic: a public health policy approach. *Public Health Rep* 115: 12–24.
- Ouchi N, Shibata R, Walsh K (2006) Cardioprotection by adiponectin. *Trends Cardiovasc Med* 16: 141–146.
- Passineau MJ, Green EJ, Dietrich WD (2001) Therapeutic effects of environmental enrichment on cognitive function and tissue integrity following severe traumatic brain injury in rats. *Exp Neurol* 168: 373–384.
- Perry T, Holloway HW, Weerasuriya A, Mouton PR, Duffy K, Mattison JA, Greig NH (2007) Evidence of GLP-1-mediated neuroprotection in an animal model of pyridoxine-induced peripheral sensory neuropathy. *Exp Neurol* 203: 293–301.
- Radak Z, Chung HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S (2008) Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Res Rev* 7: 34–42.
- Redman LM, Martin CK, Williamson DA, Ravussin E (2008) Effect of caloric restriction in nonobese humans on physiological, psychological and behavioral outcomes. *Physiol Behav* 94: 643–648.
- Scarmeas N, Stern Y (2003) Cognitive reserve and lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol* 25: 625–633.
- Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, Koo SH, Bardeesy N, Depinho RA, Montminy M, Cantley LC (2005) The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 310: 1642–1646.
- Shields M, Tremblay MS (2008) Sedentary behaviour and obesity. *Health Rep* 19: 19–30.
- Shinmura K, Tamaki K, Saito K, Nakano Y, Tobe T, Bolli R (2007) Cardioprotective effects of short-term caloric restriction are mediated by adiponectin via activation of AMP-activated protein kinase. *Circulation* 116: 2809–2817.
- Stern Y (2006) Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 20: 112–117.
- Stranahan AM, Lee K, Becker KG, Zhang Y, Maudsley S, Martin B, Cutler RG, Mattson MP (2008) Hippocampal gene expression patterns underlying the enhancement of memory by running in aged mice. *Neurobiol Aging* 2008 Dec 11 [Epub ahead of print].
- Sun Y, Asnicar M, Smith RG (2007) Central and peripheral roles of ghrelin on glucose homeostasis. *Neuroendocrinology* 86: 215–228.
- Tilg H, Wolf AM (2005) Adiponectin: a key fat-derived molecule regulating inflammation. *Expert Opin Ther Targets* 9: 245–251.

- Towler MC, Hardie DG (2007) AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ Res* 100: 328–341.
- Vincent HK, Innes KE, Vincent KR (2007) Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes Obes Metab* 9: 813–839.
- Viollet B, Mounier R, Leclerc J, Yazigi A, Foretz M, Andreelli F (2007) Targeting AMP-activated protein kinase as a novel therapeutic approach for the treatment of metabolic disorders. *Diabetes Metab* 33: 395–402.
- Vu V, Riddell MC, Sweeney G (2007) Circulating adiponectin and adiponectin receptor expression in skeletal muscle: effects of exercise. *Diabetes Metab Res Rev* 23: 600–611.
- Wan R, Camandola S, Mattson MP (2004) Dietary supplementation with 2-deoxy-D-glucose improves cardiovascular and neuroendocrine stress adaptation in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287: H1186–H1193.
- Wang JQ, Fibuch EE, Mao L (2007) Regulation of mitogen-activated protein kinases by glutamate receptors. *J Neurochem* 100: 1–11.
- Wolf SA, Kronenberg G, Lehmann K, Blankenship A, Overall R, Staufenbiel M, Kempermann G (2006) Cognitive and physical activity differently modulate disease progression in the amyloid precursor protein (APP)-23 model of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 60: 1314–1323.
- Yu ZF, Mattson MP (1999) Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration reduce focal ischemic brain damage and improve behavioral outcome: evidence for a preconditioning mechanism. *J Neurosci Res* 57: 830–839.

Hormesis ve Yaşlanma

Suresh I.S. Rattan ve Dino Demirovic

Çeviri: Dr. Elif Petek DERELİ

Özet: Hücre içindeki ve organizmadaki koruyucu mekanizmaların hafif bir stresle indüklenen hormetik uyarısı olası antiaging etkilere yol açabilir. Hormetik etkileri ortaya çıkaran detaylı moleküler mekanizmalar giderek anlaşıyorlar ve ardışık bir stres yanıtını ve savunmanın ve tamir mekanizmasının diğer yollarını kapsıyorlar. Belirli bir strese maruz kalınması sonucu ortaya çıkan hormetik etkiler sadece ılımlı derecede olabildikleri halde, ilk hormesis takip eden olaylar zinciri biyolojik olarak çok daha güçlenmiş olan daha büyük, sinerjetik ve pleiotropik etkilere yol açarlar. Hormetik amplifikasyonun (güçlendirmenin) bir sonucu -yaşayan bir sistemin artmış savunma kapasitesi ve azalmış hasarlı makromolekül yükü anlamına gelen- hemodinamik alanındaki artıştır. Hemodinamik alanın hormetik olarak güçlendirilmesi metabolik dalgalanma, stres toleransı, adaptasyon ve yaşam için daha geniş sınırlar yaratır. Hormesis böylelikle yaşlanmanın hastalıkların ve ölümün temel nedeni olan hemodinamik alanın ilerleyici olan daralmasını (shrinkage) dengeler. Sağlıklı yaşlanma ılımlı ve periyodik olan ama yoğun (severe) ve kronik olmayan fiziksel ve mental işlerle (challenge) ve hormetinler denilen ılımlı stres başlatan moleküllerle birleşen nutrisyonel hormesis kullanılarak başarılabilir.

Anahtar sözcükler: Antiaging • homeostasis • dayanıklılık (longevity) • cilt, stres

Giriş

Ciddi ve kronik stresin zararlı etkileri, düşük düzeydeki stresin faydalı hormetik etkilerini uzun zamandır gölgede bıraktığı için hormesisin yaşlanma konusundaki araştırma ve tedavilere dahil edilmesi son zamanlarda mümkün oldu. Hormesisin yaşlanma müdahalesine uygulanabilirliğini değerlendirirken ortaya çıkan paradigma ılımlı egzersizin iyi dökümanite edilmiş faydalı etkileridir. İlimli egzersiz biyokimyasal düzeyde potansiyel olarak zararlı olan serbest radikaller, asitler, aldehytler gibi maddelerin üretimi ile sonuçlanır. Böylelikle yaşlanmaya ait sistemlerin kasten

S.I.S. Rattan (✉)

Laboratory of Cellular Aging, Department of Molecular Biology, University of Aarhus,
DK 8000 Aarhus C, Denmark

e-mail: rattan@mb.au.dk

ılımlı strese maruz bırakılmasının sağlığı ve dayanıklılığı güçlendiren faydalı hormetik etkilere yol açacağı hipotezi geliştirildi. Böylelikle yaşlanmada hormesis basit veya çok sayıdaki ılımlı stres uyarılarının hücresel yanıtlara bağlı olarak gelişen ve yaşamı destekleyen faydalı etkileri olarak tarif edildi.(Rattan 2001a,b,2004,2005)

Burada yüksek dozlarda potansiyel zararlı olarak bilinen ama daha düşük dozlarda yaşlanmayı yavaşlatan ve/veya hücrelerin ve organizmaların yaşam süresini uzatan çeşitli fiziksel,kimyasal ve biyolojik durumlar konusunda yayınlanmış olan literatürü gözden geçirip analiz edeceğiz. Tablo 1 değişik sistemlerde yaşlılık ve dayanıklılık modülasyonu etkileri olduğu gösterilen ana stresleri listelemektedir.

Tablo 1: Antiaging etkileri için tesbit edilmiş çeşitli stres tipleri

Fiziksel Stres:

- Termal
- Hipergravite
- Radyasyon
- Egzersiz

Biyolojik Stres:

- Diyet kısıtlaması
- Diyetsel komponentler
- Doğal hormetinler

Kimyasal stres:

- Mineraller
- Ağır metaller
- Pro-oksitanlar
- Sentetik hormetinler

Fakat şuna dikkat çekmek gerekir ki bugüne kadar hormesisin yaşlanmada uygulanabilirliğini test etme amacı güden sadece birkaç çalışma gerçekleştirilmiştir. Bunlar hormetik ajan olarak termal stresi ve hipergraviteyi kullanan çalışmalardır. Bunun dışında yapılan ve hormesis barındıran çalışmalardaki sonuçlar geçmişe yönelik analizlerden elde edilmiştir. Bu çalışmalar; radyasyon, egzersiz, prooksidanlar, besin öğeleri ve yeme kısıtlanması üzerine yapılmış çalışmalardır. Özellikle hormesisin yaşlanma ve yaşam uzunluğu üzerindeki etkilerini öğrenmek için yaşlanmanın biyolojik süreci konusunda bilgi sahibi olunması gerekmektedir. Bu bilginin sağlanması amacıyla bu konuyu kısa bir şekilde gözden geçireceğiz.

Yaşlanmanın Biyolojik Alt yapısının Yeniden Gözden Geçirilmesi

Yaşlanmanın biyolojik boyutunu inceleyen dal olan biyogerontoloji, yaşlanmanın sırrını; yaşlanma ile organizmalarda, dokularda, organlarda, hücrelerde ve makro-

moleküllerde olan değişimleri gözlemleyip açıklayarak çözmeyi başarmıştır. Bu araştırmalar iki biyogerontoloji öncüsünün ortaya çıkmasına ortam hazırlamıştır. Bu öncüler: Leonard Hayflick ve Robin Holliday'dir. Bu araştırmacılar yaşlanmanın artık biyolojide çözülememiş bir problem olmadığını göstermişlerdir. Tabi ki bu bulgular yaşlanma ile ilgili her sorunun yanıtlandığı ve artık daha fazla bilgi edinilemeyeceği anlamına gelmez. Hayflick ve Holliday'in bu konudaki kendilerine güvenleri; daha sonra bu konuda yapılacak çalışmaların yeni bilgi sağlayamayacağına inanmalarından değil, sadece kendi bulgularının kalıcı ve doğru olduklarına inanmalarından kaynaklıdır. Şu ana kadar edinilmiş açıklayıcı bilgiler; sağlıklı ve uzun bir yaşam elde edebilmek için gerekli araştırma ve buluşlar konusunda ciddi destek sağlamaktadır.

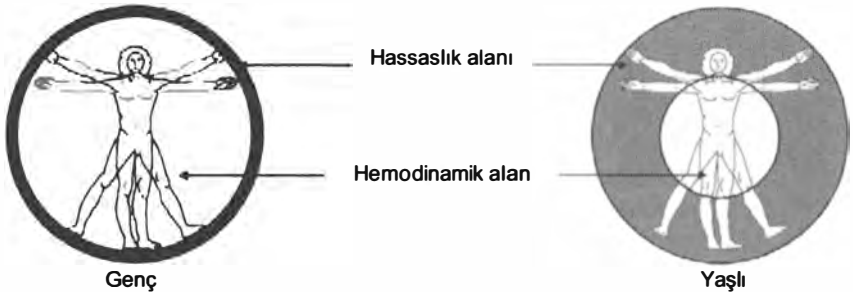
Tablo 2: Sağlıklı ve uzun yaşam konularında modern biyogerontolojik araştırmalardan edinilmiş genel ilkeler

- **Hayat Tarihi İlkesi:** Yaşlanma; yaşama normal hayat şartlarından daha uzun süre izin veren korumalı alanlarda test edildiğinde ön plana çıkan bir fenomendir. Bu yöntem ile ölçülen yaşam süreleri, temel yaşam süresi olarak adlandırılır.
- **Değişkenlik İlkesi:** Farklı canlı türlerinin, hücrelerin, dokuların, hücrelerdeki makromoleküllerin, hücre içi bölümlerin yaşam süreleri birbirlerinden farklıdır.
- **Mekaniklik İlkesi:** Yaşlanma; nükleik asit, protein ve lipidlerin zaman içerisinde hasar görmesi ile oluşan bir süreçtir. Yenilenme ve bakımın zaman içerisinde yetersiz kalması bu süreçlerin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır.
- **Genetik Dışılık İlkesi:** Hiçbir genetik yapı, bir organizmanın hayatının tam olarak ne kadar uzun olacağına dair kesin bilgi veremez. Tüm işlevi sadece yaşlanma ve yaşam süresi üzerine kurulu ve bu süreçler hakkında kesin bilgi veren gerontojenler bulunmaktadır.

Elde edilmiş bütün deneysel bilgiler göstermektedir ki, yaşlama; sadece belirli bir değişkene bağlı olan bir süreç değildir. Yaşlanmanın oluşmasının sebebi, bir organın ya da dokunun tek başına işlevini yitirmesinden ziyade, birçok doku ve organın ortak kapasitelerinden kaynaklı olarak oluşan bir süreçtir. Yaşlanma sürecini etkileyen faktörler; genler, çevre ve şans gibi faktörlerdir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, bir organizmanın yaşamının olabildiğince uzun olması; yenileme ve bakım mekanizmalarının, oluşan yıkım ve zarar görme süreçleriyle baş edebilecek güçte olmasından kaynaklıdır. Bütün yaşam sistemleri; hasara ve yıkıma adapte olma, karşı koyma ve yanıt verme yeteneklerine sahiptir. Bu sürecin dengede kalması olayına, homeostasis adı verilmektedir. Homeostasis 1930'lerden beri tıp dünyasında çok bahsedilen bir terim olmuştur. Fakat bu süreçte biyoloji, fizyoloji ve tıpta olan gelişmeler sayesinde homeostasis teriminin ciddi anlamda eksik bir açıklama ifadesi olduğu da fark edilmiştir. Bu modelin eksik kalmasının ana sebebi "süreklilikten gelen stabilite" kavramıdır. Bu kavram yeni buluşlar olan sibernetikler, kontrol teorisi, kıyamet teorisi, kaos teorisi, bilgi ve iletişim ağları gibi modern

biyolojinin temelleri olan süreçleri barındırmamaktadır. 1990’lardan beri yaygınca kullanılan homeodinamik terimi biyolojik sistemlerin süreçlerinin sürekli olarak sabit kalmamasından kaynaklı olarak ortaya atılmıştır. Yaşlanma ve ölüm homeostasis sürecinin başarılı olamaması ve homeodinamiklerin başarısız kalmasından dolayı oluşan süreçlerdir. Çoğu moleküler, hücresel ve fizyolojik süreçlerin tamir süreçleri iyi bilinmektedir. Bu tamir süreçleri, yıkıcı süreçler karşısında mitokondriyal ve DNA düzenlemeleri, protein oluşturulması ve yenilenmesi, detoks mekanizmaları ve bağışıklık sistemi ve stres düzenlemeleri gibi süreçlerdir. Bu süreçler çok sayıda gen tarafından yönetilen “homeodinamik alan” terimini oluşturan süreçlerdir. Homeodinamik alan terimi, bir canlının sağlıklı bir şekilde ve uzunca yaşamasını sağlayan temel süreçler topluluğuna verilen isimdir. Homeodinamik alanın zamanla küçülmesi, sonuç olarak yaşlanma ve yaşlılık hastalıklarının oluşmasının sebebidir.

Şekil 1 Homeodinamik alanın ifade edilmesi için kullanılmıştır. Yaşlanma sürecinden oluşan küçülme şekilde görüldüğü gibi ifade edilebilir. Genç ve sağlıklı bireylerde düzenleme ve tamir sistemleri düzgün çalıştığından, homeodinamik alan düzgün fonksiyon gösterebilmektedir. Tabi ki hiçbir düzenleme ve tamir sistemi tam olarak ve mükemmel çalışamayacağından, genç ve sağlıklı bireylerde de homeodinamik sistem kısıtlanması az da olsa doğal olarak bulunmaktadır. Öte yandan, moleküler sistemin düzenli olarak zarar görmesi ve yeterli şekilde onarılamaması durumunda homeodinamik sistem gittikçe daha küçük bir alana kısıtlanmak zorunda kalacaktır. Bu da hassaslığı ve yaş sebebiyle hastalıkların görülme olasılığını arttıracaktır. Bu hastalıklardan bazıları; Alzheimer, katarakt, osteoporoz, kanser, diyabet gibi yıkıma bağlı hastalıklardır.



Şekil 1 Homeodinamik alanın görsel temsili. Zamanla homeodinamik sistemin küçülmesi, hassaslık alanını artırarak yaşlanmaya bağlı oluşan hastalıkların ortaya çıkması riskini arttırmaktadır.

Homeodinamik süreçlerin en önemli alanlarından biri strese karşı verilen tepki ve baş etme kabiliyetidir. Burada ifade edilen “stres”; fiziksel, kimyasal veya biyolojik faktörlerden kaynaklı olabilir. Bu süreçler organizmayı adapte olmak, karşılık

vermek ya da başatmek zorunda bırakabilirler. Bu süreçlerle yeterli şekilde baş edebilen organizmaların hücrelerinin homeodinamik süreçleri başarılı bir şekilde devam edebilirken; baş edemeyen organizmalarda homeodinamik alanın küçülmesi ve hastalıkların ve hatta ölümün ortaya çıkması söz konusudur. Hormetik müdahalenin alanı bu tür homeodinamik süreçler ve homeodinamik alanın sağlıklı bir şekilde devam ettirilebilmesi amaçlıdır.

Yaşlanmada Termal Hormesis

Organizmalarda Termal Hormesis

Yaşlanma deneyleri ve müdahalelerinde ısı şoku ve yüksek ısı yaygın olarak kullanılmaktadır. Isı şokunun hormetik bir etken olarak kullanılmasının ana sebeplerinden biri bu yöntemin evrimsel süreçte iyi bir şekilde muhafaza edilmiş bir stres karşı uyarı yolağı olmasıdır. Yüksek ve hafif ısı şoku uygulaması kemirgenler, insan hücreleri, sinekler, meyveler ve benzeri birçok sayıda organizma üzerinde test edilmiştir. Örnek vermek gerekirse; vahşi tip 1 yaşında uzun ömürlü mutant hermaphrodit *Caenorhabditis elegans*'a 3- 24 saat aralığında 30 derecelik bir ısıya maruz bırakılmıştır. Bu sürecin ardından bu organizmanın hayat süresi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin bir düzeyde yükseliş göstermiştir. Benzer şekilde; vahşi solucanların 30 derecelik ısıya 6 saat süresince maruz bırakılması da benzer bir etki yaratmıştır. Bunun yanında 2-4 saat gibi sürelerde aynı ısı seviyesine maruz bırakılmaları ise herhangi bir yaşam süresi artışı oluşturmamıştır. *C elegans* üzerinde yapılan farklı çalışmalarda; 35 derecelik ısıya maruz bırakılma süreçlerinde 2 saat ve az sürede yine yaşam süresi artışı gözlemlenmiştir. *C elegans* üzerinde yapılan başka bir araştırmada ise 1-2 saatin üzerinde 35 derecelik ısıya maruz bırakılması, *C elegans*'ın çok sayıda stres belirtisi göstermesine sebep olmuştur. Başka bir araştırmada ise *C elegans*'ın kısa süreli ve çok sayıda ısı şokuna maruz bırakılması, tek seferli ve uzun süreli bir ısı şokuna maruz bırakılmasına nazaran daha belirgin bir etki göstermiştir. Bu süreçlerdeki farklılığın sebebi ise ısı şoku proteinine bağlanmıştır. Sirkesineklere ve iç üremeyle oluşturulmuş ve çiftleşmemiş *Drosophila melanogaster* deneylerinde ise 36 derecelik ve 70 dakikalık ısı şoku terapisinin sonrasındaki haftalarda organizmaların yaşam sürelerinde artış gözlemlenmiştir. Başka bir çalışmada ise; vahşi yapılı *D. melanogaster*'in 1 hafta boyunca haftada 5 gün 37 derecelik ısıya 5 dakika maruz bırakılması ise yaşam süresinde ortalama 2 günlük yükseliş gözlemlenmesine sebep olmuştur. Daha yüksek maruz bırakılmalarda herhangi bir pozitif efekt gözlemlenmemiştir, üstelik bazı negatif efektler ortaya çıkmaya başlamıştır. Başka bir çalışmada, genç *D. melanogaster* sineklerinin 37 derecelik ısı şokuna 4 seans maruz bırakılmaları dişi sineklerin yaşam sürelerinin belirgin bir şekilde arttırmakla birlikte, ölümcül olabilecek ısı şoklarına da daha yüksek dayanıklılık geliştirmelerini sağlamıştır. *Drosophila* üzerinde yapılan ısı şoku

deneylerindeki pozitif etkilerin ısı şoku proteininin aktif olduğu süreçlerdence, yeni sentezlenmiş ısı şoku proteininin yok olduğu süreçlerde gözlemlenmeye başlamıştır. Bu da hormesisin sebep olduğu stres sonrası etkileri ortaya koymaktadır. Üstelik dişi ve erkek *Drosophila* sineklerinde ısı şoku terapisinin etkisinin farklı olduğu ve dişi sineklerin stres dayanıklılığı ve üreme kabiliyetleri arasında bir ters orantı olduğu gözlemlenmiştir. Transgenik *D. melanogaster*'lerin ısı şoku protein 70'i aşırı üretimlerini tetikleyen 36 derecede 20 dakikalık seanslar da uygulanmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, grup şeklinde tutulmakta olan hem bakir hem de çiftleşmiş sineklerin yaşam süresinin uzadığı gözlemlenmiştir. Aynı deney tek başlarına tutulan sineklerde ise benzer bir fark gözlemlense de belirgin değildir. Bu tür ısı şoku terapilerinin transgenik kısımlarda pozitif bir etkisi gözlemlenmemiştir. Bu da ısı şoku terapilerinin yarattığı süreçlerin bir üst sınırı olduğunu göstermektedir. Isı şoklarında olduğu gibi, soğuk stres oluşturunca katılaştırma süreçlerinin de erken yaştaki *Drosophila* türlerinin yaşam sürelerini uzattığı gözlemlenmiştir. Memelilerde ise radyasyona maruz kalmış ve kalmamış fareler arasında yapılan deneylerde, soğuk ısı şokunun radyasyona maruz kalmış olanların ömrünü uzattığı gözlemlenmiştir. Isı stresine maruz kalmış radyasyona maruz kalmış ve kalmamış farelerde daha uzun yaşam süresi gözlemlenmiştir. Benzer şekilde; günde 4 saat 23 derece ısısı olan su içinde haftada 5 kere bekletilen farelerde %5 yaşam süresi uzaması ve yaşla alakalı hastalıkların azalması gözlenmiştir.

Laboratuvar Ortamında Yaşlanmakta Olan İnsan Hücreleri Üzerinde Termal Hormesis Etkileri

Normal insan hücresi kültürleri üzerinde; Hayflick hücre yaşlanması sistemi kullanımı ile hafif ısı şokunun etkileri de araştırılmıştır. İnsan hücresi fibroblastlarına haftada iki kere olmak üzere 1 saatliğine 41 derecelik ısı şoku uygulandığında belirli yaşlanma karşıtı etkiler gözlemlenmiştir. Bu etkiler Tablo 3'de görüntülenmektedir. Devamlı hafif ısı şoku terapilerinin uygulanmaya karar verilmesinin sebebi, hücrenin yaşam süresini etkilemeyecek ortamların elde edilmesi amacıyla yapılmış bazı pilot araştırmaların %30'unda ısı şoku tepkisinin hücre yaşam süresini etkilemediğinin gözlemlenmesidir. Bu süreç, bu ortamların hücreler için ideal hormetik ortamlar olduğu anlamına gelmemektedir. Başka kombinasyon ve dozlar aynı veya daha pozitif etki gösterebilir. Hafif 41 derecelik ısı şoklarının MAP kinazı JNK1, JNK2 ve p38 bazal seviyelerini yükselttiği fakat 42 derecelik daha yoğun ısı şoklarının bu etkiyi göstermediği gözlemlenmiştir. Hormesisin başka tür insan hücreleri üzerindeki etkilerini gözlemlemek amacıyla normal insan epidermal keratinositleri üzerinde yapılan deneylerde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. 41 derecelik hafif ısı şoklarıyla bu hücrelerde de belirgin yaşlanma karşıtı süreçler gözlemlenmiştir. Bu etkiler genç hücrel morfoloji, yaşam süresinde uzama, güçlenmiş proteozomal aktivite ve ısı şoku protein sayılarında yükselme olarak görülmüştür.

Tablo 3 Laboratuvar ortamında tekrarlanan ısı şokunun insan cildi fibroblastları üzerindeki hormetik etkilerini araştıran çalışmaların özeti:

Karakteristik	Hormetik Etki	Referans
Hücresel Fenotip		
Hücre boyutu	Azalmış büyüme	Rattan 1998
Hücre morfolojisi	Azalmış düzensizlik	Rattan 1998
Proliferatif	%20 artış	Nielsen 2006
Yara iyileşmesi	%30 artış	Rattan 2009
Hücresel Fizyolojik Fenotip		
H ₂ O ₂ dekompanse yeteneği	%50-%140 artış	Fonager 2002
H ₂ O ₂ maruziyetinden sonraki survi	%10-18 artış	Fonager 2002
Etanol maruziyetinden sonraki survi	%10-40 artış	Fonager 2002
Ultraviole A maruzi. Sonraki survi	%5-17 artış	Fonager 2002
Moleküler Hasar		
Glukasyon furasin düzeyi	%50-80 azalma	Verbeke 2001a
Glukoksidasyon düzeyi	%10-30 azalma	Verbeke 2001a
Karboksimetil lizinden zengin protein düzeyi	%20-85 azalma	Verbeke 2001a
Lipofusin pigment düzeyi	%6-29 azalma	Verbeke 2001a
Protein karbonil düzeyi	%5-40 azalma	Verbeke 2001a
Azalmış glutatyon düzeyi	3-kat artış	Verbeke 2001a
Oksitlenmiş glutatyon düzeyi	2-kat azalma	Verbeke 2001a
Şekerle uyarılmış protein hasarının induksiyonu	10 –kat azalma	Verbeke 2001a
Moleküler Mekanizmalar		
HSP27 düzeyi	%20-40 artış	Fonager 2002
HSC70 düzeyi	%20 artış	Fonager 2002
HSP70 düzeyi	7 ila 20 kat artış	Fonager 2002
HSP90 düzeyi	%50-80 azalma	Fonager 2002
Proteasom aktiviteleri	%40-90 artış	Beedholm 2004
11S aktivatör içeriği	2 kat artış	Beedholm 2004
11S aktivatör bağlanması	2 kat artış	Beedholm 2004
JNK1 , JNK2 ve P38 düzeyi	%45-70 artış	Nielsen 2006

Bunların dışında Na,K-ATPaz ve sodyum pompalarında ısı şoku etkileri de gözlemlenmiştir. Bu kısımların işlevlerinde hafif ısı şoku sonrasında artış gözlemlenmiştir fakat, bu değişikliklerin diğer biyokimyasal alanlardaki etkileri üzerinde yeterli gözlem yapılamamıştır. NHEK'in 43 derecelik ısıya düzenli maruz bırakılmasında ise bu tür etkiler gözlemlenememiştir. Bu da hafif stresin pozitif etkilerinin şiddetli stres durumunda ortaya çıkmadığını göstermektedir. Hafif ısı şokunun aynı

zamanda seri geçitli keratinozitlerin işlevini kalsiyum etkisiyle arttırdığı da gözlemlenmiştir. Bu gözlem involukrin, p38 ve HSP27 değişimlerinin karşılaştırılması ile ortaya çıkmıştır. Isı şoku etkilerinin gözlemlendiği başka bir hücre türü ise telome-razla ölümsüzleştirilmiş kemik iliği mezenkimal kök hücre hattıdır (hTERT-MS). Hafif ısı şokuna maruz bırakılması, hTERT-MS'nin Dvitamini kaynaklı farklılaşması ve osteoblasta dönüşmesi sonucunu doğurmuştur. Bu sürecin ölçümü de osteoblastik işaretler olan alkali fosfataz ve mineralize matris yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Farklı insan hücreleri üzerinde ısı şoku etkisi henüz tam olarak ayırt edilememişse de şu ana kadar yapılmış çalışmalar bu bilgilerin edinilmesi konusunda ciddi öncülük yapacaklardır. Bu da uzun vadede, yaştan kaynaklanan deri buruşması ve kemik erimesi gibi değişimlerin engellenmesi konusunda bize destek sağlayacaktır. Isı şokunun insan hücreleri üzerindeki diğer etkileri ise, laboratuvar ortamında test edilmiş, hızlı yara iyileşmesi ve anjiyogenezdir. Örnek vermek gerekirse; 6 saat boyuna 41 derecelik ısı şokuna maruz bırakılmış kültürlerde, yara iyileşme oranının %17'den %38'e yükseldiği gözlemlenmiştir. Bu değişimin ynaında hücre migrasyonunda %68'lik bir artış ve bireysel hücrelerde %54 oranında elongasyon gözlemlenmiştir. Bu da göstermektedir ki hafif ısı şoku bu kültürlerde bulunan bir ya da daha fazla gen ürününün oluşturulması konusunda destek sağlamaktadır. Daha da ötesi, bu süreç yara iyileşmesini hızlandırmakla kalmayıp, iyileşme sürecinin plazmojen aktivatör inhibitörü gibi negatif modülatörlerinin inhibe edilmesi konusunda da destek sağlamaktadır. Her şeye rağmen ısı şoku proteinleri ve diğer gizli proteinlerin yara iyileşmesinden sorumlu olduğu direk olarak söylenemez. Paksilin, talin ve fokal adezyon gibi hücre migrasyonu belirteçlerinin gözlemi devam etmektedir, bu da ısı şokunun iyileşme etkisini somutlaştırmaya yardım edecektir. Güçlenmiş anjiyogenez de laboratuvar ortamında araştırılmış olan başka bir ısı şoku kaynaklı hormetik etkendir. İnsan umbilikal damar endotelial tabakalarının 1 saat süreyle 41 ve 42.5 derecelik ısı şokuna ve arada 37 derecelik toparlanma süreçlerine maruz bırakılması ile yapılan deneyde, ısı şokuna maruz bırakılan hücrelerin kontrol grubuna nazaran daha iyi durumda iken, 42.5 derecelik ısıya maruz bırakılan hücrelerde ise yapı bozulmaları ortaya çıkmıştır. Bu da sadece hafif stres etkenlerinin pozitif bir hormetik etki yarattığı algısını güçlendirmektedir. Bu süreçlerdeki ilişkinin farklı ısılarda farklı ısı şoku proteinlerinin ortaya çıkmasından kaynaklı olup olmadığı araştırılmaktadır. Elimizde ısı şoku proteini 90'ın tünel formasyonunu HUAVEC yolu ile stimüle ettiği ve bunu da NOS salınımı ile arttırdığı gözlemlenmiştir. Hafif ısı şoku tekniğiyle oluşan hormetik etkilerin moleküler mekanizmaları hala araştırma altındadır. Ağır ısı şoku süreçlerinin etkileri belirgin bir şekilde anlaşılmış olsa da ağır ısı şokuyla hafif ısı şoku arasındaki farkın sebebi ve oluşumu arasındaki fark tam olarak bilinmemektedir. Bunun sebebi büyük olasılıkla yüksek stresin enerji kullanımı üzerinde yarattığı etkiden kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Ek olarak hafif ısı şokunun hormetik etkilerinin hücrelerde yükselmiş proteazom aktivitesine sebep olması, strese bağlılık, sitoskeletal entegrayson gibi durumları ortaya çıkarmasının sebepleri de araştırılmaktadır.

Yaşlanmada Hipergravite Hormesis

Hipergravite'nin hormetik etkileri *Drosophila* sinekleri üzerinde test edilmiştir. Hipergraviteye hayat boyu maruz kalmak kemirgen ve sirketinekinde hayat süresini kısaltırken, 2 hafta süren 3 veya 5 G'lik maruz bırakılmalar yaşam süresinde %15'lik bir artışa sebep olmuştur. Fakat bu yaş artışı dişi *Drosophila melanogaster*'lerde gözlemlenmemiştir. Bunların dışında, verimlilik, fertilizasyon, lokomotor aktiviteler, antioksidan enzim aktiviteleri, ısı şoku proteini seviyeleri ve ısı dayanıklılığı da test edilmiştir. Hipergraviteye maruz kalmış ve bir yandan ısı şokuna maruz bırakılmış *Drosophila*'ların yaşam sürelerinin uzamaları dışında spesifik bir fark gözlemlenmemiştir. Hipergraviteden kaynaklı yaşam uzamasının neden sadece erkek *Drosophila*'larda görüldüğü de tam olarak bilinmemektedir. Hipergravitenin yaşlanma etkileri dışında olan, yaşlanmanın moleküler biyodamgaları üzerindeki etkileri de tam olarak bilinmemektedir.

Yaşlanmada Radyasyon Hormesis

Böceklerde Yaşlanma Hormesis

Radyasyonun hormetik etkileri ilk olarak un kurtlarında yapılan deneylerde gözlemlenmiştir. Bu deneyler göstermiştir ki, hafif dozda radyasyona maruz bırakılan bireylerde ölüm oranları, bırakılmayanlarla karşılaştırıldığında düşüş göstermiştir. Bu tür araştırmalarda yer alan diğer canlılar ise, ev sineği ve sirke sineğidir. Yüksek doz radyasyona maruz kalmak yaşam süresini düşürmekte fakat hafif doz radyasyona maruz kalmak yaşam sürelerini uzatmaktadır. Anlaşıldığı kadarıyla radyasyon maruziyeti dişilerin duğum kapasitelerini azaltmıştır ve uzun yaşamalarının sebebi ise daha az verimlilik göstermeleridir. Ayrıca görülmüştür ki, mutant olan ve yumurtalıkları bulunmayan deneklerde herhangi bir yaşam süresi artışı olmamıştır. *Drosophila*'ların X radyasyonuna maruz bırakılmalarının uzun süreli etkileri, erkek sineklerde daha küçük DNA segmenti bulunması gibi etkilerdir. Bunun sebebi bu sineklerin 0.5 ve 0.75 Gy radyasyona maruz bırakıldıklarında nükleaz hassaslığı bulunan S1 sitelerinde olan bölünmelerdir. DNA şokuna maruziyetin yaşam süresinin uzatmasının sebebi, stabil epigenetik DNA modifikasyonları oluşturması ile güçlenmiş DNA tamir etme kapasitesi oluşturmasıdır.

Kemirgen ve Diğer Hayvanlarda Radyasyon Hormesis

Bazı çalışmalarda farelerde ve gine domuzlarında γ ışını etkileri gözlemlenmiştir. Timik lenfoma indüksiyonu ve C57BL/6'da hafif doz radyasyona bağlı immünolojik modifikasyonlardan dolayı uzamış hayat süresi farelerde gözlemlenmiştir. Bazı

diğer çalışmalar ise hafif radyasyon maruziyetinin yaşam süresini uzattığı konusunda herhangi belirli bir bilgi sunamamıştır. Örnek vermek gerekirse, döteron radyasyonuna maruz kalmış farelerin hem dişileri hem de erkekleri, maruz kalmamışlara oranla daha yüksek ölüm ve daha kısa yaşam süresi oranları göstermişlerdir. *C. Elegans* nematodu üzerinde hafif radyasyon maruziyetinin yaşam süresi ile olan bağlantıları da araştırılmıştır. Örnek vermek gerekirse, yüksek seviye radyasyonlarda zaman zaman *C. Elegans* yaşam sürelerinde uzama tespit edilmiştir. Bunun yanında, başka hormetik streslere de maruz bırakılan solucanların, öncelik olarak ultraviyole ve iyonize radyasyona maruz bırakılmaları yaşam sürelerinde herhangi bir pozitif etki göstermemiştir.

İnsanlarda Radyasyon Hormesis

İnsan vücuduna verildiğinde, düşük doz γ radyasyonu, replikatif yaşam süresinde spesifik bir artış sağlamaktadır. Benzer şekilde; insan embriyonik akciğer diploid fibroblastları 1Gy γ ışınına maruz kaldığında yaşam sürelerinde belirgin bir artış gözlemlenmektedir. İnsan diploid hücrelerinde, hafif X radyasyonu altında kaldığında, proliferatif kapasite, genom stabilitesi ve mitojen ile aktive olan protein kinaz yollarında hormetik etkiler gözlemlenmiştir. İnsan deneylerindeki düşük radyasyon şokunda, kişilerde yaşlanma sürecinde yavaşlama ve kanser riskinde azalma olasılığı öne sürülmüştür. Ne kadar bu süreçler öne sürülmüş olsa da demografik data henüz kesin sonuca varmak için yeterli değildir. Örnekleme gerekirse, Hiroshima bombası radyasyonuna az derecede maruz kalan bireylerde ilk başta pozitif etkiler gözlemlenmişken, sonrasında edinilen bilgiler bu süreçlerin uzun vadede problematik sonuçlar doğurabileceğini göstermiştir. Öte yandan, Birleşik Krallık Atomik Enerji Otoritesi işçilerinin, ülkedeki diğer insanlarla karşılaştırıldığında daha düşük mortaliteye ve kanser riskine sahip olduğu belirlenmiştir. Aynı şekilde, nükleer alanda çalışanlarda, nükleer alanda çalışmayan kişilere nazaran daha az kanser ve ölüm riski de gözlemlenmiştir. Hindistan'da yapılan daha yeni bir çalışmada; genelle göre yüksek radyasyon varlığı olan toryum monazit depozitlerine sahip Kerala'da yaşayan kişilerin kanser riskinin diğer bölgelere göre daha az olduğu da gözlemlenmiştir. Daha sonrasında toplam 15 ülkede yapılan çalışmalar ise, radyasyon ve kanser bağlantısının genellenemeyecek bir ilişki olduğunu ve bu süreçlerin yaş, sağlık statüsü ve hayat stili gibi etkenlerden etkilenebileceğini göstermiştir. Non-Hodgkin lenfoması gibi kanser hastalıklarında, tüm bedene uygulanan 1.2-1.8Gy radyasyon terapilerinin radyasyon hormesisine örnek oluşturabileceği düşünülmektedir. Verilen bu radyasyon kanser hücrelerini direk olarak öldürmese de, ölüm süreçlerini, immun sistemi destekleyerek hızlandırmıştır. Bunu da siyotoksik T-lenfosit oranını yükselterek sağlamıştır. Ne kadar düşük radyasyon şoku terapisinin pozitif etkileri tam olarak anlaşılmamış olsa da, bu terapinin radyasyon sebepli hasarların giderilmesi konusunda pozitif bir etkiye sahip olduğu görülmüştür. Bu etkiler, DNA yenilenmesinin hızlanması, DNA metilasyonunun indiksiyonu, antioksidatif enzim-

lerin artışı ve hasarlı makromoleküllerin yok edilişinin hızlanması gibi etkilidir. Bu konuyla ilgili daha fazla bilgiye sahip olabilmek için; yaşlanma ve kanser karşıtı düşük seviye radyasyon terapilerini içeren daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Kalori Kısıtlaması ve Hormesis

Kalori kısıtlaması, en yaygın kullanılan ve yaşlanma ile ilişkili hastalıkların tedavisine yarayan müdahale metodudur. Hayvanlarla yapılan çalışmalarda, %25 ve %8.5 ve kesikli kalori kısıtlamasının pozitif etkileri gözlemlenmiştir. İnsanlarda ise kalori kısıtlamasının sağlık üzerinde bazı pozitif etkileri görüldüğü de raporlanmıştır. Örnek vermek gerekirse, uzun zamanlı kalori kısıtlamasının; ateroskleroz riskini belirgin bir şekilde düşürdüğü ve diyastolik fonksiyonlardaki düşüşü onardığı gözlemlenmiştir. Biyosfer 2 deneyinde uygulanan kalori kısıtlaması deneylerinin de, fizyolojik, hemotolojik, hormonal ve biyokimyasal parametrelerde pozitif etkileri olduğu da gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, bilinçsiz olarak maruz kalınan kronik yetersiz beslenmenin de, periferik kan lenfositlerinde DNA onarımını desteklediği gözlemlenmiştir. 6 ay gibi kısa dönem bir kalori kısıtlama sürecinin ise, insülin seviyelerini, vücut sıcaklığını düzenlediği ve DNA hasarını azalttığı görülmüştür. Bu gözlemler, periyodik kalori kısıtlamasının insanlar üzerinde bu ve bazı diğer pozitif etkileri olabileceğini göstermiştir. Kalori kısıtlamasının bize yardım edebileceği diğer alanlar yaşlılığa bağlı nörodejeneratif süreçleri de barındırmaktadır. İnsan deri fibroblastlarında, düzenli kısmi (%80) orucun yaşlanma ve dejenerasyon engelleyici etkileri olduğu görülmüştür. Kalori kısıtlamasının hormesise örnek olarak verilmesinin sebebinin, bu kısıtlamanın hafif bir stres olmasından kaynaklıdır. Kalori kısıtlamasının hafif bir stres olduğu düşüncesi de, orucun glukokortizoid stres hormonlarının plazma seviyelerini arttırdığının gözlemlenmiş olmasından gelir. Kalori kısıtlamasının hormesis hipotezine uygun olmasının başka bir gerekliliği de stres tepkisi, moleküler hasar engelleme ve metabolik regülasyon içinde bulunan birden fazla yolak üzerinde etkisinin görülmesidir. Bu süreci destekleyen spesifik bilgiler edinilmiştir. Kalori kısıtlamasını bu yollar üzerindeki etkileri, nükleotid ekzizyon onarımı, şaperon düzeyinde artış, protazomal aktivitelerde artış, lizozomal otoğrafının güçlenmesi, mitokondride özgür radikal üretiminin azalması, mitokondriyal ayrışımın artışı ve metabolik regülasyon gibi etkilidir.

Egzersiz Hormesisi

Egzersizin hormetik etkilerinin ortaya çıkmasını sağlayan bazı moleküler yollar NF- κ B nükleer faktörünün aktivasyonu ve anti enflamatuvar tepkiler, güçlenmiş

DNA onarımı, hasarlı proteinlerin ve diğer makromoleküllerin protazomal ve lizozomal yollarla aracılığıyla elenmesinin hızlanması süreçlerini oluşturur. Egzersizin hormetik etkilerini gösteren başka bir bulgu da ısı şoku proteini sentezi yolağıdır. Egzersiz sonrasında ve anında bazı ısı şoklarının çeşitli pozitif biyolojik etkileri olabileceğı gözlemlenmiştir. Yüksek seviyede ısı şoku proteini moleküler hasar oluşumunu engelleme gibi yaşlanma sürecini yavaşlatan süreçleri desteklemektedir.

Besinsel Hormesis ve Hormetinler

Vitmainler, antioksidanlar eser elementler, mineraller ve etanol gibi besin öğelerinin belirli bir hormetik doz tepkisi oluşturduğu gözlemlenmiştir. Bu tür düzenleme ve onarım için organizmaya destek olan yollarlar olarak işlev gören bileşiklere hormetin adı verilmektedir. Demir, iyot, florin, selenyum ve bakır gibi makro-mikromineral ve vitaminlerin hormetik etkileri gözlemlenmiştir. Bunlara ek olarak çinkonun tipik bir hormetik doz tepkisi oluşturduğu ve gen yapısında stres tepkisi yaratarak pozitif etkiler ortaya koyan belirli yollarları aktive ettiği de görülmüştür. Farelerde yüksek dozda etanol alımının hafızayı güçlendiren etkileri olduğu gözlemlenmiştir. İnsanlarda alkol tüketimi diğer pozitif sosyal hayat etkenleriyle bağlantılı olduğu süreçlerde ölüm riskini dörtte bire indirmiştir. Şarabın kardiyoprotektif, antioksidatif ve diğer yararlı etkilerinin resveratrol gibi flavonoid ve nonflavonoid bileşiklerden kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Resveratrolün hormetik bir tepki oluşturduğu bilinmektedir ve güneş ışığı ve mikrobiyal stresin hormetik tepkisinin bir ürünü olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalar resveratrolün nematodlar, drosophila ve fareler üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Resveratrolün onarım ve bakım yollarlarını regüle etme, ısı şoku proteinini tetikleme gibi etkileri bulunduğundan, hormetin örneğı olarak verilebilir. Başka hormetin örnekleri antioksidanlardır. Neredeyse tüm antioksidanlar belirli bir dozun üstünde alındığında hormetik doz tepkisi yaratıp pro oksidan görevi görmektedirler. Bazı başka durumlarda; α -lipoic asit ve koenzim Q10'in hidrojen peroksit üretimi ve defansif tepkileri tetikleme etkileri görülmektedir. Süperoksit dismutazın bazı mimetiklerinin de oksidatif stres tepkisini hormetik yollarla aracılığıyla tetikleyerek yaşlanmakarşıtı etkileri bulunduğu da bilinmektedir. Hatta timidin dimers gibi DNA hasarı bileşiklerinin de DNA onarımı yollarını aktive ederek cilt üzerinde pozitif etkileri olduğu gözlemlenmiştir. Başka bir ikincil DNA hasarı bileşiğı olan N6furfuryladenine veya kinetinin bazı cilt koruma ürünlerinde kullanıldığı ve yaşlanma karşıtı etkileri olduğu bilinmektedir. Bu bileşen de stres kaynaklı hormetik yollarla hormetin görevi görebilir. Klasik Çin tıbbında kullanılan çeşitli tıbbi bitkilerin de hormetik yollarla aracılığıyla yaşlanma karşıtı etkileri olduğu one sürülmektedir. Örnek vermek gerekirse; Çin tıbbi bitkilerinde bulunan celasterol ve paeoniflorin sitoprotektif etkileri olduğu ve ısı şoku proteini üretiminin tetikledikleri görülmüştür. Benzer şekilde, kurkumin de ısı şoku proteininin bir tetikleyicisi olduğu bilinmektedir. 10 μ mole üzerinde alınan kurkumin

dozlarının anti enflamatuvar ve anti kanserojen etkileri olduğu gözlemlenmiştir. Daha düşük dozlarda alındığında kurkumin, protazom aktivitesini, ısı şoku ardından üretilen ısı şoku proteininin üretimini artışı tetiklenmesi gibi etkileri görülmüştür. Bazı hormetik etkiler gösteren diğer tıbbi ürünleri de hormetinler olarak sınıflandırabiliriz. Hormesis aynı zamanda sarımsak, mabet ağacı gibi başka yararlı besinlerinin yaralarını açıklamaya yarayacak bilgiler sağlayabilir. Doğal ve işlenmiş gıdaların hormetik ve interaktif etkilerini bütünüyle gözlemlemek zorlayıcı bir süreçtir. Fakat başarılı bir gözlemlenme ile besin destekleri ve benzeri alanlarda ciddi ilerlemeler kaydedebilmek mümkün olacaktır. Örnek vermek gerekirse, yeterli bilgiyle multihormetin formüller oluşturulup etkili yaşlanma karşıtı ürünler üretmek çok daha kolaylaşacaktır.

Diğer Stresler

Yaşam süresi ve belirli yaşlanma karşıtı etkileri araştırılmış diğer streslerden bazıları; açlık, elektormanyetik stres ve mekanik streştir. Fakat bu konulardaki araştırmaların sonuçları tereli belirginliğe sahip değildir. Örnek vermek gerekirse, hayat boyu düzenli olarak yaralanma üzerinde *Paranis litoralis* solucanı üzerinde deneyler yapılmıştır. Bu solucanın posterior rejenerasyon ve aseksüel reproduksiyon kapasitesi bulunmaktadır. Kronik düşük frekans (10Hz) elektrik uyarısının yaşlı ve genç erkek kahverengi Norveç fareleri üzerinde iki kat oranda IIa yavaş kas fiberlerinin oluşmasını sağladığı gözlemlenmiştir. Benzer şekilde; yüksek dalga boylu, düşük enerjili ve nontermal elektormanyetik frekans (50MHz/0.5 W) hücresel savunma kapasitesini insan fibroblastlarında arttırmıştır. Düşük seviye mekanik stresin hormetik etkileri; 20 dakikalık çok düşük magnitüdü ve yüksek frekanslı vibrasyonlar bi keçi arka bacağına verildiğinde gözlemlenmiştir. Bu deneyin sonunda trabeküler yoğunluk 1 yılda %34 oranında artış göstermiştir. İnsanlarda düşük seviye mekanik stresler dental osteoblastlardaki osteopontin sentezinde artış gözlemlenmiştir. Başka bir hormetik etki oluşturan stres faktörü de erken yaşlarda maruz kalınan popülasyon yoğunluğudur. Örneklemek gerekirse; *Drosophila* larvalarının kalabalıklaşmış bir durumda olması hem atıksal olarak hem de besin ögesi azlığı açısından bir stres faktörü olarak görülebilir. Bu tür durumları içeren bazı çalışmalarda yetişkin bireylerin yaşam süresinin arttığı gözlemlenmiştir. Örnek vermek gerekirse; 5 cm³ boyutunda besin bulundan bir ortamda 5 ila 100 arası larval yoğunluk bulunduğu yaşam süresi artışı gözlemlenmiştir. Larval yoğunluk yükselmeye devam ettikçe yaşam süresi %91'den %50-59 oranlarında düşmüştür (350 larva). Larval yoğunluk yaşam kapasitesi üzerinde negatif bir etki göstermediği süreçte yaşam süresinde uzama gözlemlenmiştir. Başka bazı çalışmalarda mental ve psikolojik stresin hormetik etkileri gözlemlenmiştir. Ne kadar kronik ve akut stresin hayat üzerindeki negatif etkileri biliniyor olsa da düşük seviye mental stresin pozitif etkileri hala araştırılmaya devam edilmektedir. Örnek vermek gerekirse; C57BL6 fareleri kü-

çok bir alanda tutularak 2.5 saat boyunca strese maruz bırakılmışlardır. Bu maruziyet ardından, hormon kateşolamini, kortikosteron ve adrenal steroid oranlarında artış, ameliyat esnasında, aşılama ve hastalık durumunda daha yüksek immün koruma gözlemlenmiştir. Yüksek glukokortizoid plazma seviyelerine sahip Cushing Sendromu hastalarının cilt fibroblastlarında daha iyi ısı şoku proteini tepkisi gözlemlenmiştir. Başka bazı araştırmalar mental zorlanmanın hormetik etkilerini gözlemlemeye çalışmışlardır. Bu tür hormetik etkiler zihin odaklama ve meditasyon teknikleri ile aktive edilebilir.

Hormesis Potansiyeli, Zorluklar ve Yaşlanma Konusunda Çözölememiş Problemler

Hafif stresin hormetik etkileri ılımlı olduğundan, bu etkilerin insan yaşlanması ve hayat kalitesi üzerindeki etkilerini somut olarak dile getirmek zordur. Ne kadar tek bir biyokimyasal adım olarak bakıldığında, hormesis etkisi küçük görünse de, uzun vadede ve genel olarak ele alındığında, ciddi anlamda sinerjetik bir etkisi gözlemlenebilir. Bu etkiler, genel stres toleransı, fonksiyonel gelişim ve hayatta kalma kapasitesinde artış gibi önemli etkileri barındırmaktadır. Burada söylenmek istenen şudur ki, hormesis uygulaması, hücrenin genel yaşam kapasitesi ve toleransı konusunda ciddi destek sağlayabilmektedir. Egzersiz hafif strese güzel bir örnek olarak verilebilir. Egzersiz yapıldığında sadece kas grupları güçlenmekle kalmaz, immün sistem, kardiyovasküler sistem, cinsiyet hormonları, libido, ve ruh hali de pozitif anlamda etkilenir. Yapılan bir çalışma, düzensiz egzersiz yapan farelerin kemik yapılarında ve genel kuvvetlerinde hayat boyu pozitif etkilerin göröldüğü rapor etmiştir. Bu da göstermektedir ki, daha geniş bir hormetik destek, daha genel yaşlanma önleyici ve hayat kalitesini artırıcı etkiler gösterecektir. Hormesisin potansiyeli, çalışma yolundan kaynaklıdır. Hormetik etkiler içlerinde çeşitli fizyolojik ve moleküler süreçler barındırdığından, ulaşmak istenen sonuç, genel homeodinamik kapasitenin yükselmesidir. Ne kadar hormesis tetikleyen stres belirli bir yolak üzerinden etki gösterse de, sonuç olarak organizma üzerindeki etkileri bir sürü alanda görölebilmektedir. Daha da ötesi, hormesis moleküler hasarı azaltıp hassaslık alanının küçölmesini engellemeye yarayacaktır. Daha önce de bahsedildiği üzere, yaşlanma süreci homeodinamik alanın moleküler heterojenite artışından dolayı küçölmesinden kaynaklı olarak oluşmaktadır. Bunun sonucunda hassaslığın artması görölecektir. Şu da önemlidir ki, kişinin homeodinamik alanı; genler, çevre ve şans gibi faktörlerin etkisi altında kalmaktadır. Bu süreç de her bireyin farklı olmasının temel sebebidir. Kişinin genetik varyasyonları üzerin yapılmış bazı çalışmalar, çeşitli hastalıklar ve yaşam süresinin bu değışkene bağı olarak ne şekilde değıştiğini gözlemlemek üzere yapılmışlardır. Bireylerin hormetik stres uyarılarına tepkileri genetik özellikleri tarafından belirlendiğinden, bu ikisi arasındaki ilişki ilk olarak

iyice araştırılmalıdır. Bu araştırmalar yapıldıktan sonra kişilere özel ve uygun hormetik süreçlerin oluşturulması çok daha kolay hale gelecektir. Son olarak hormetik terapinin işlevsel hale gelmesi için göz önünde bulundurulması gereken birkaç başka önemli unsur vardır:

- Strese maruz bırakılma oranlarının frekans ve şiddet açısından belirlenmesi
- Hafif stres seviyelerinin yaş ve stres hassaslığı açısından belirlenmesi
- Farklı stres türlerinin moleküler kriterlerinin belirlenmesi
- Stres tepkisi yollarının aralarındaki nitelik ve nicelik farkının belirlenmesi
- Farklı tür streslerin pleiotropik ve interaktif etkilerinin öğrenilmesi
- Strese düzenli maruz kalmanın uzun vadeli, biyolojik ve evrimsel etkilerinin öğrenilmesi

Yaşlanmayı düzenleme konusunda, hormetik stres, homeodinamik alanın sınırlarının belirlenmesi için önemli bir faktör oluşturmaktadır. Bu da organizmalara daha yüksek bir metabolik değişim ve adaptasyon şansı verecektir. Homeodinamik alanın küçülüşünün yavaşlaması yaşla alakalı hastalıklar ve yıkımların oluşmasını geciktirerek yaşam süresini uzatacaktır.

Referanslar

- Ali RE, Rattan SIS (2006) Curcumin's biphasic hormetic response on proteasome activity and heat shock protein synthesis in human keratinocytes. *Ann N Y Acad Sci* 1067: 394–399.
- Anson RM, Guo Z, de Cabo R, Lyun T, Rios M, Hagepanos A, Ingram DK, Lane MA, Mattson MP (2003) Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie restriction. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 6216–6220.
- Arumugum TV, Gleichmann M, Tang SC, Mattson MP (2006) Hormesis/preconditioning mechanisms, the nervous system and aging. *Age Res Rev* 5: 165–178.
- Atalay M, Oksala NK, Laaksonen DE, Khanna S, Nakao C, Lappalainen J, Roy S, Hanninen OO, Sen CK (2004) Exercise training modulates heat shock protein response in diabetic rats. *J Appl Physiol* 97: 605–611.
- Atkinson WD, Law DV, Bromley KJ, Inskip HM (2004) Mortality of employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946–97. *Occup Environ Med* 61: 577–585.
- Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, Prabhu VK, Allard JS, Lopez-Lluch G, Lewis K, et al. (2006) Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 443: 337–342.
- Beedholm R, Clark BFC, Rattan SIS (2004) Mild heat stress stimulates proteasome and its 11s activator in human fibroblasts undergoing aging in vitro. *Cell Stress Chaperones* 9: 49–57.
- Berge U, Kristensen P, Rattan SIS (2008) Hormetic modulation of differentiation of normal human epidermal keratinocytes undergoing replicative senescence in vitro. *Exp Gerontol* 43: 658–662.
- Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Humpert PM, Petrov D, Ferstl R, von Eynatten M, Wendt T, Rudofsky G, et al. (2003) A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 1920–1925.

- Bonelli MA, Desenzani S, Cavallini G, Donati A, Romani AA, Bergamini E, Borghetti AF (2008) Low-level caloric restriction rescues proteasome activity and hsc70 level in liver of aged rats. *Biogerontology* 9: 1–10.
- Butov A, Johnson TE, Cypser J, Sannikov I, Volkov M, Sehl M, Yashin AI (2001) Hormesis and debilitation effects in stress experiments using the nematode worm *Caenorhabditis elegans*: the model of balance between cell damage and HSP level. *Exp Gerontol* 37: 57–66.
- Calabrese EJ (2004) Hormesis: from marginalization to mainstream: a case for hormesis as the default dose-response model in risk assessment. *Toxicol Appl Pharmacol* 197: 125–136.
- Calabrese EJ (2008) Hormesis and medicine. *Br J Clin Pharmacol* 66: 594–617.
- Calabrese EJ, Baldwin LA (2000) The effects of gamma rays on longevity. *Biogerontology* 1: 309–319.
- Caratero A, Courtade M, Bonnet L, Planel H, Caratero C (1998) Effect of continuous gamma irradiation at a very low dose on the life span of mice. *Gerontology* 44: 272–276.
- Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, Howe G, Kaldor J, Muirhead CR, Schubauer-Berigan M, et al. (2007) The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res* 167: 396–416.
- Christensen K, Johnson TE, Vaupel JW (2006) The quest for genetic determinants of human longevity: challenges and insights. *Nat Rev Genet* 7: 436–448.
- Cologne JB, Preston DL (2000) Longevity of atomic-bomb survivors. *Lancet* 356: 303–307.
- Corder R, Mullen W, Khan NQ, Marks SC, Wood EG, Carrier MJ, Crozier A (2006) Red wine procyanidins and vascular health. *Nature* 444: 566.
- Cronin JR (2003). Curcumin: old spice is a new medicine. *Alternative Complement Ther* 2003(Feb): 34–38.
- Cypser JR, Johnson TE (2002) Multiple stressors in *Caenorhabditis elegans* induce stress hormesis and extended longevity. *J Gerontol Biol Sci* 57A: B109–B114.
- Cypser JR, Johnson TE (2003) Hormesis in *Caenorhabditis elegans* dauer-defective mutants. *Biogerontology* 4: 203–214.
- Dalton WS, Friend SH (2006) Cancer biomarkers—an invitation to the table. *Science* 312:1165–1168.
- Dunsmore KE, Chen PG, Wong HR (2001) Curcumin, a medicinal herbal compound capable of inducing heat shock response. *Crit Care Med* 29: 2199–2204.
- Eller MS, Maeda T, Magnoni C, Atwal D, Gilchrist BA (1997) Enhancement of DNA repair in human skin cells by thymidine dinucleotides: evidence for a p53-mediated mammalian SOS response. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 12627–12632.
- Everitt AV, Hilmer SN, Brand-Miller JC, Jamieson HA, Truswell AS, Sharma AP, Mason RS, Morris BJ, Le Couteur DG (2006) Dietary approaches that delay age-related diseases. *Clin Interv Aging* 1: 11–31.
- Ferrari CKB (2004) Functional foods, herbs and nutraceuticals: towards biochemical mechanisms of healthy aging. *Biogerontology* 5: 275–289.
- Fonager J, Beedholm R, Clark BFC, Rattan SIS (2002) Mild stress-induced stimulation of heat shock protein synthesis and improved functional ability of human fibroblasts undergoing aging in vitro. *Exp Gerontol* 37: 1223–1238.
- Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO (2004) Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:6659–6663.
- Gomez J, Caro P, Naudi A, Portero-Otin M, Pamplona R, Barja G (2007) Effect of 8.5% and 25% caloric restriction on mitochondrial free radical production and oxidative stress in rat liver. *Biogerontology* 8: 555–566.
- Goukassian DA, Helms E, Van Steeg H, van Oostrom C, Bhawan J, Gilchrist BA (2004) Topical DNA oligonucleotide therapy reduces UV-induced mutations and photocarcinogenesis in hairless mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 3933–3938.

- Gurib-Fakim A (2006) Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Mol Asp Med* 27: 1–93.
- Hayakawa N, Ohtaki M, Ucoka H, Matsuura M, Munaka M, Kurihara M (1989) Mortality statistics of major causes of death among atomic bomb survivors in Hiroshima Prefecture from 1968 to 1982. *Hiroshima J Med Sci* 38: 53–67.
- Hayes DP (2005) The protective role of fruits and vegetables against radiation-induced cancer. *Nutr Rev* 63: 303–311.
- Hayes DP (2007) Nutritional hormesis. *Eur J Clin Nutr* 61: 147–159.
- Hayflick L (2007) Biological aging is no longer an unsolved problem. *Ann N Y Acad Sci* 1100: 1–13.
- Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard, M.I., DeLany, J.P., Larson-Meyer, D.E., Rood J., Nguyen, T., Martin, C.K., Volaufova, J., Most, M.M., Greenway, FL, et al (2006) Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals. *JAMA* 295: 1539–1548.
- Hercus MJ, Loeschke V, Rattan SIS (2003) Lifespan extension of *Drosophila melanogaster* through hormesis by repeated mild heat stress. *Biogerontology* 4: 149–156.
- Holliday R (1991) A re-examination of the effects of ionizing radiation on lifespan and transformation of human diploid fibroblasts. *Mutat Res* 256: 295–302.
- Holliday R (2006) Aging is no longer an unsolved problem in biology. *Ann N Y Acad Sci* 1067: 1–9.
- Holliday R (2007) Ageing: the paradox of life. Dordrecht, The Netherlands: Springer.
- Holloszy JO, Smith EK (1986) Longevity of cold-exposed rats: a reevaluation of the rate of living theory. *J Appl Physiol* 61: 1656–1660.
- Ina Y, Sakai K (2005) Further study of prolongation of life span associated with immunologic modification by chronic low-dose-rate irradiation in MRL-lpr/lpr mice: effects of whole-life irradiation. *Radiat Res* 163: 418–423.
- Ina Y, Tanooka H, Yamada T, Sakai K (2005) Suppression of thymic lymphoma induction by lifelong low-dose-rate irradiation accompanied by immune activation in C57BL/6 mice. *Radiat Res* 163: 153–158.
- Ji LL (2008) Physical activity: a strong stimulant for hormesis during aging. In: Mild stress and healthy aging: applying hormesis in aging research and interventions, Le Bourg E, Rattan SIS, eds. Dordrecht, The Netherlands: Springer, pp. 99–114.
- Joe B, Vijaykumar M, Lokesh BR (2004) Biological properties of curcumin—cellular and molecular mechanism of action. *Crit Rev Food Sci Nutr* 44: 97–111.
- Johnson TE (2002) A personal retrospective on the genetics of aging. *Biogerontology* 3: 7–12.
- Johnson TE, Hartman PS (1988) Radiation effects on life span in *Caenorhabditis elegans*. *J Gerontol* 43: B137–B141.
- Keany M, Matthijssens F, Sharpe M, Vanfleteren J, Gems D (2004) Superoxide dismutase mimetics elevate superoxide dismutase activity in vivo but do not retard aging in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Free Radic Biol Med* 37: 239–250.
- Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Welch A, Luben R, Day N (2008) Combined impact of health behaviours and mortality in men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *PLoS Med* 5: e12.
- Khzaeli AA, Tatar M, Pletcher SD, Curtsinger JW (1997) Heat-induced longevity extension in *Drosophila*. I. Heat treatment, mortality, and thermotolerance. *J Gerontol Biol Sci* 52A: B48–B52.
- Kortlever RM, Bernards R (2006) Senescence, wound healing and cancer: the PAI-1 connection. *Cell Cycle* 5: 2697–2703.
- Kraft DC, Deocaris CC, Rattan SIS (2006) Proteasomal oscillation during mild heat shock in aging human skin fibroblasts. *Ann N Y Acad Sci* 1067: 224–227.

- Lamming DW, Wood JG, Sinclair DA (2004) Small molecules that regulate lifespan: evidence for xenohormesis. *Mol Microbiol* 53: 1003–1009.
- Lancaster GI, Møller K, Nielsen B, Secher NH, Febbraio MA, Nybo L (2004) Exercise induces the release of heat shock protein 72 from the human brain in vivo. *Cell Stress Chaperones* 9:276–280.
- Le Bourg E (2008) Hypergravity in drosophila melanogaster. In: Mild stress and healthy aging: applying hormesis in aging research and interventions, Le Bourg E, Rattan SIS, eds. Dordrecht, The Netherlands: Springer, pp. 63–63.
- Le Bourg E, Valenti P, Lucchetta P, Payre F (2001) Effects of mild heat shocks at young age on aging and longevity in *Drosophila melanogaster*. *Biogerontology* 2: 155–164.
- Linnane AW, Eastwood H (2006) Cellular redox regulation and prooxidant signaling systems. A new perspective on the free radical theory of aging. *Ann N Y Acad Sci* 1067:47–55.
- Lithgow GJ, White TM, Melov S, Johnson TE (1995) Thermotolerance and extended life-span conferred by single-gene mutations and induced by thermal stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 7540–7544.
- Liu R, Liu IY, Bi X, Thompson RF, Doctrow SR, Malfroy B, Baudry M (2003) Reversal of age-related learning deficits and brain oxidative stress in mice with superoxide dismutase/catalase mimetics. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 8526–8531.
- Liu D, Vandahl BB, Birkelund S, Nielsen LB, Melsen B (2004) Secretion of osteopontin from MG-63 cells under a physiological level of mechanical strain in vitro—a [35s] incorporation approach. *Eur J Orthodont* 26: 143–149.
- Martin B, Mattson MP, Maudsley S (2006) Caloric restriction and intermittent fasting: two potential diets for successful aging. *Age Res Rev* 5: 332–353.
- Martínez DE (1996) Rejuvenation of the disposable soma: repeated injury extends lifespan in an asexual annelid. *Exp Gerontol* 31: 699–704.
- Masoro EJ (2007) The role of hormesis in life extension by dietary restriction. *Interdiscip Top Gerontol* 35: 1–17.
- Mattson MP (2008) Dietary factors, hormesis and health. *Ageing Res Rev* 7: 43–48.
- Melov S, Ravenscroft J, Malik S, Gill MS, Walker DW, Clayton PE, Wallace DC, Malfroy B, Doctrow SR, Lithgow GJ (2000) Extension of life-span with superoxide dismutase/catalase mimetics. *Science* 289: 1567–1569.
- Meyer TE, Kovács SK, Ehsani AA, Klein S, Holloszy JO, Fontana L (2006) Long-term caloric restriction ameliorates the decline in diastolic functions in humans. *J Am Coll Cardiol* 47:398–402.
- Michalski AI, Johnson TE, Cypser JR, Yashin AI (2001) Heating stress patterns in *Caenorhabditis elegans* longevity and survivorship. *Biogerontology* 2: 35–44.
- Mine M, Okumura Y, Ichimaru M, Nakamura T, Kondo S (1990) Apparently beneficial effect of low to intermediate doses of A-bomb radiation on human lifespan. *Int J Radiat Biol* 58:1035–1043.
- Minois N (2000) Longevity and aging: beneficial effects of exposure to mild stress. *Biogerontology* 1: 15–29.
- Minois N (2006) The hormetic effects of hypergravity on longevity and aging. *Dose-response* 4:123–132.
- Minois N, Khazaeli AA, Curtsinger JW (2001) Locomotor activity as a function of age and life span in *Drosophila melanogaster* overexpressing hsp70. *Exp Gerontol* 36: 1137–1153.
- Minois N, Rattan SIS (2003) Hormesis in aging and longevity. In: Modulating aging and longevity, Rattan SIS, ed. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, pp. 127–137.
- Minois N, Vaynberg S (2002) Fecundity and life span in transgenic *Drosophila melanogaster* overexpressing hsp70. *Biogerontology* 3: 301–306.
- Mocchegiani E, Rink L, Blasco MA (2006) Zinc and ageing (ZINCAGE Project). *Biogerontology* 7: 305–306.

- Moore MN (2008) Autophagy as a second level protective process in conferring resistance to environmentally-induced oxidative stress. *Autophagy* 4: 254–256.
- Moos PJ, Edes K, Mullally JE, Fitzpatrick FA (2004) Curcumin impairs tumour suppressor p53 function in colon cancer cells. *Carcinogenesis* 25: 1611–1617.
- Mutch DM, Wahli W, Williamson G (2005) Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J* 19: 1602–1616.
- Nambi KS, Soman SD (1987) Environmental radiation and cancer in India. *Health Phys* 52: 653–657.
- Nielsen ER, Eskildsen-Helmond Y, Rattan SIS (2006) MAP-kinases and heat shock-induced hormesis in human fibroblasts during serial passaging in vitro. *Ann N Y Acad Sci* 1067:343–348.
- Nørgaard R, Kassem M, Rattan SIS (2006) Heat shock-induced enhancement of osteoblastic differentiation of hTERT-immortalized mesenchymal stem cells. *Ann N Y Acad Sci* 1067:443–447.
- Okajima S, Mine M, Nakamura T (1985) Mortality of registered A-bomb survivors in Nagasaki, Japan, 1970–1984. *Radiat Res* 103: 419–431.
- Olsen A, Vantipalli MC, Lithgow GJ (2006) Lifespan extension of *Caenorhabditis elegans* following repeated mild hormetic heat treatments. *Biogerontology* 7: 221–230.
- Ordy JM, Samorajski T, Zeman W, Curtis HJ (1967) Interaction effects of environmental stress and deuteron irradiation of the brain on mortality and longevity of C57BL/10 mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 126: 184–190.
- Overgaard J, Sørensen JG, Petersen SO, Loeschke V, Holmstrup M (2005) Changes in membrane lipid composition following rapid cold hardening in *Drosophila melanogaster*. *J Insect Physiol* 51: 1173–1182.
- Padgett RW, Glaser R (2003) How stress influences the immune response. *Trends Immunol* 24: 444–448.
- Park HG, Han SI, Oh SY, Kang HS (2005) Cellular responses to mild heat stress. *Cell Mol Life Sci* 62: 10–23.
- Parsons PA (2003) Energy, stress and the invalid linear no-threshold premise: a generalization illustrated by ionizing radiation. *Biogerontology* 4: 227–231.
- Perez FP, Zhou X, Morisaki J, Jurivich D (2008) Electromagnetic field therapy delays cellular senescence and death by enhancement of the heat shock response. *Exp Gerontol* 43:307–316.
- Pratsinis H, Tsagarakis S, Zervolea I, Giannakopoulos F, Stathakos D, Thalassinou N, Kletsas D (2002) Chronic in vivo exposure to glucocorticoids prolongs cellular lifespan: the case of Cushing's syndrome—patients' fibroblasts. *Exp Gerontol* 37: 1237–1245.
- Putics A, Végh EM, Csermely P, Soti C (2008) Resveratrol induces the heat-shock response and protects human cells from severe heat stress. *Antiox Red Sign* 10: 1–11.
- Putman CT, Sultan KR, Wassmer T, Bamford JA, Skorjanc D, Pette D (2001) Fiber-type transitions and satellite cell activation in low-frequency-stimulated muscles of young and aging rats. *J Gerontol Biol Sci* 56A: B510–B519.
- Radak Z, Chung HY, Goto S (2005) Exercise and hormesis: oxidative stress-related adaptation for successful aging. *Biogerontology* 6: 71–75.
- Radak Z, Chung HY, Goto S (2008a) Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. *Free Radic Biol Med* 44: 153–159.
- Radak Z, Chung HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S (2008b) Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Res Rev* 7: 34–42.
- Raji NS, Surekha A, Subba Rao K (1998) Improved DNA-repair parameters in PHA-stimulated peripheral blood lymphocytes of human subjects with low body mass index. *Mech Ageing Dev* 104: 133–148.
- Rashmi R, Santhosh Kumar TR, Karunakaran D (2003) Human colon cancer cells differ in their sensitivity to curcumin-induced apoptosis and heat shock protects them by inhibiting the release of apoptosis-inducing factor and caspases. *FEBS Lett* 538: 19–24.

- Rattan SIS (1998) Repeated mild heat shock delays ageing in cultured human skin fibroblasts. *Biochem Mol Biol Int* 45: 753–759.
- Rattan SIS (2000a) Ageing, gerontogenes, and hormesis. *Ind J Exp Biol* 38: 1–5.
- Rattan SIS (2000b) Biogerontology: the next step. *Ann N Y Acad Sci* 908: 282–290.
- Rattan SIS (2001a) Applying hormesis in aging research and therapy. *Hum Exp Toxicol* 20:281–285.
- Rattan SIS (2001b) Hormesis in biogerontology. *Crit Rev Toxicol* 31: 663–664.
- Rattan SIS (2004) Aging intervention, prevention, and therapy through hormesis. *J Gerontol Biol Sci* 59A: 705–709.
- Rattan SIS (2005) Anti-ageing strategies: prevention or therapy? *EMBO Rep* 6: S25–S29.
- Rattan SIS (2006) Theories of biological aging: genes, proteins and free radicals. *Free Radic Res* 40: 1230–1238.
- Rattan SIS (2007a) Homeostasis, homeodynamics, and aging. In: *Encyclopedia of gerontology*, Birren J, ed. London: Elsevier, pp. 696–699.
- Rattan SIS (2007b) The science of healthy aging: genes, milieu, and chance. *Ann N Y Acad Sci* 1114: 1–10.
- Rattan SIS (2008) Hormesis in aging. *Ageing Res Rev* 7: 63–78.
- Rattan SIS, Ali RE (2007) Hormetic prevention of molecular damage during cellular aging of human skin fibroblasts and keratinocytes. *Ann N Y Acad Sci* 1100: 424–430.
- Rattan SIS, Clark BFC (2005) Understanding and modulating ageing. *IUBMB Life* 57: 297–304.
- Rattan SIS, Fernandes RA, Demirovic D, Dymek B, Lima CF (2009) Heat stress and hormetin-induced hormesis in human cells: effects on aging, wound healing, angiogenesis and differentiation. *Dose-response* 7: 90–103.
- Rattan SIS, Singh R (2009) Gene therapy in ageing. *Gene Therapy* 16: 3–9.
- Ritzmann RF, Glasky A, Steinberg A, Melchior CL (1994) The interaction of ethanol with the cognitive enhancers tacrine, physostigmine, and AIT-082. *J Gerontol* 49: B51–B53.
- Rogina B, Helfand SL (2004) Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to calorie restriction. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 15998–16003.
- Rubin C, Turner AS, Bain S, Mallinckrodt C, McLeod K (2001) Low mechanical signals strengthen long bones. *Nature* 412: 603–604.
- Safwat A (2008) Clinical applications of low-dose whole body irradiation hormesis. In: *Mild stress and healthy aging: applying hormesis in aging research and interventions*, Le Bourg E, Rattan SIS, eds. Dordrecht, The Netherlands: Springer, pp. 157–170.
- Segerstrom SC, Miller GE (2004) Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bulletin* 130: 601–630.
- Sharma S, Kaur G (2005) Neuroprotective potential of dietary restriction against kainate-induced excitotoxicity in adult male Wistar rats. *Brain Res Bull* 67: 482–491.
- Short KR, Vittone JL, Bigelow ML, Proctor DN, Nair KS (2004) Age and aerobic exercise training effects on whole body muscle protein metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286:E92–E101.
- Singh R, Kølvrå S, Bross P, Gregersen N, Nexø BA, Frederiksen H, Christensen K, Rattan SIS (2004) Association between low self-rated health and heterozygosity for -110A > C polymorphism in the promoter region of HSP70-1 in aged Danish twins. *Biogerontology* 5: 169–176.
- Sogawa H, Kubo C (2000) Influence of short-term repeated fasting on the longevity of female (NZB x NZW)F1 mice. *Mech Ageing Dev* 115: 61–71.
- Sørensen JG, Loeschke V (2001) Larval crowding in *Drosophila melanogaster* induces hsp70 expression, and leads to increased adult longevity and adult thermal stress resistance. *J Insect Physiol* 47: 1301–1307.
- Sørensen JG, Sarup P, Kristensen TN, Loeschke V (2008) Temperature-induced hormesis in *Drosophila*. In: *Mild stress and healthy aging: applying hormesis in aging research and interventions*, Le Bourg E, Rattan SIS, eds. Dordrecht, The Netherlands: Springer, pp. 65–80.

- Sun J, Liao JK (2004) Induction of angiogenesis by heat shock protein 90 mediated by protein kinase akt and endothelial nitric oxide synthase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 2238–2244.
- Sun Y, MacRae TH (2005) The small heat shock proteins and their role in human disease. *FEBS J* 272: 2613–2627.
- Suzuki K, Kodama S, Watanabe M (1998a) Suppressive effects of low-dose preirradiation on genetic instability induced by X rays in normal embryonic cells. *Radiat Res* 150: 656–662.
- Suzuki K, Kodama S, Watanabe M (2001) Extremely low-dose ionizing radiation causes activation of mitogen-activated protein kinase pathway and enhances proliferation of normal human diploid cells. *Cancer Res* 61: 5396–5401.
- Suzuki M, Yang Z, Nakano K, Yatagai F, Suzuki K, Kodama S, Watanabe M (1998b) Extension of in vitro life-span of gamma-irradiated human embryo cells accompanied by chromosome instability. *J Radiat Res* 39: 203–213.
- Thayer KA, Melnick R, Huff J, Burns K, Davis D (2006) Hormesis: a new religion? *Environ Health Perspect* 114: A632–633.
- Tsutsui T, Tanaka Y, Matsudo Y, Hasegawa K, Fujino T, Kodama S, Barrett JC (1997) Extended lifespan and immortalization of human fibroblasts induced by X-ray irradiation. *Mol Carcinog* 18: 7–18.
- Vaiserman AM (2008) Irradiation and hormesis. In: *Mild stress and healthy aging: applying hormesis in aging research and interventions*, Le Bourg E, Rattan SIS, eds. Dordrecht, The Netherlands: Springer, pp. 21–41.
- Vaiserman AM, Koshel NM, Litoshenko AY, Mozzhukhina TG, Voitenko VP (2003) Effects of X-irradiation in early ontogenesis on the longevity and amount of the S1 nuclease-sensitive DNA sites in adult *Drosophila melanogaster*. *Biogerontology* 4: 9–14.
- Vaiserman AM, Koshel NM, Mechova LV, Voitenko VP (2004a) Cross-life stage and crossgenerational effects of γ irradiation at the egg stage on *Drosophila melanogaster* life histories. *Biogerontology* 5: 327–337.
- Vaiserman AM, Koshel NM, Voitenko VP (2004b) Effect of X-irradiation at larval stage on adult lifespan in *Drosophila melanogaster*. *Biogerontology* 5: 49–54.
- Valenzano DR, Terzibasi E, Genade T, Cattaneo A, Domenici L, Cellerino A (2006) Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate. *Curr Biol* 16: 296–300.
- Verbeke P, Clark BFC, Rattan SIS (2001a) Reduced levels of oxidized and glycoxidized proteins in human fibroblasts exposed to repeated mild heat shock during serial passaging in vitro. *Free Radic Biol Med* 31: 1593–1602.
- Verbeke P, Deries M, Clark BFC, Rattan SIS (2002) Hormetic action of mild heat stress decreases the inducibility of protein oxidation and glycoxidation in human fibroblasts. *Biogerontology* 3: 105–108.
- Verbeke P, Fonager J, Clark BFC, Rattan SIS (2001b) Heat shock response and ageing: mechanisms and applications. *Cell Biol Int* 25: 845–857.
- Viswanathan K, Dhabhar FS (2005) Stress-induced enhancement of leukocyte trafficking into sites of surgery or immune activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 5808–5813.
- Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Engels H, Gilbert E, Gulis G, Habib R, Howe G, et al. (2007) Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-country study of nuclear industry workers. *Int J Epidemiol* 36: 1126–1135.
- Walford RL, Mock D, Verdery R, MacCallum T (2002) Calorie restriction in biosphere 2: alterations in physiologic, hematologic, hormonal, and biochemical parameters in humans restricted for a 2-year period. *J Gerontol Biol Sci* 57A: B211–B224.
- Warden SJ, Fuchs RK, Castillo AB, Nelson IR, Turner CH (2007) Exercise when young provides lifelong benefits to bone structure and strength. *J Bone Miner Res* 22: 251–259.

- Watanabe M, Suzuki M, Suzuki K, Nakano K, Watanabe K (1992) Effect of multiple irradiation with low doses of gamma-rays on morphological transformation and growth ability of human embryo cells in vitro. *Int J Radiat Biol* 62: 711–718.
- Westerheide SD, Bosman JD, Mbadugha BNA, Kawahara TLA, Matsumoto G, Kim S, Gu W, Devlin JP, Silverman RB, Morimoto RI (2004) Celastrols as inducers of the heat shock response and cytoprotection. *J Biol Chem* 279: 56053–56060.
- Wood JG, Rogina B, Lavu S, Howitz KT, Helfand SL, Tatar M, Sinclair DA (2004) Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature* 430: 686–689.
- Wyngaarden KEV, Pauwels EKJ (1995) Hormesis: are low doses of ionizing radiation harmful or beneficial? *Eur J Nucl Med* 22: 481–486.
- Yan D, Saito K, Ohmi Y, Fujie N, Ohtsuka K (2004) Paeoniflorin, a novel heat shock protein-inducing compound. *Cell Stress Chaperones* 9: 378–389.
- Yashin AI, Cypser JR, Johnson TE, Michalski AI, Boyko SI, Novoseltsev VN (2001) Ageing and survival after different doses of heat shock: the results of analysis of data from stress experiments with the nematode worm *Caenorhabditis elegans*. *Mech Ageing Dev* 122: 1477–1495.
- Yates FE (1994) Order and complexity in dynamical systems: homeodynamics as a generalized mechanics for biology. *Math Comput Model* 19: 49–74.
- Yokoyama K, Fukumoto K, Murakami T, Harada S, Hosono R, Wadhwa R, Mitsui Y, Ohkuma S (2002) Extended longevity of *Caenorhabditis elegans* by knocking in extra copies of hsp70f, a homolog of mot-2 (mortalin)/mthsp70/grp75. *FEBS Lett* 516: 53–57.
- Zapponi GA, Marcello I (2006) Low-dose risk, hormesis, analogical and logical thinking. *Ann N Y Acad Sci* 1076: 839–857.
- Zervolea I, Pratsinis H, Tsagarakis S, Karavitaki N, Stathakos D, Thalassinou N, Kletsas D (2005) The impact of chronic in vivo glucocorticoid excess on the functional characteristics of human skin fibroblasts obtained from patients with endogenous Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 152: 895–902.

Hormetik Eczane: Hastalıkların Önlenmesi ve Tedavisinde Doğal Ürünlerin ve İnsan Yapımı İlaçların Geleceği

Edward J. Calabrese ve Mark P. Mattson

Çeviri: Dr. Murat KEKLİKOĞLU

Özet: Bu bölüm doğal ürünlerin ve insan yapımı ilaçların modern eczanesine yeni bir bakış önerisidir. Yerel eczanelerde on yıllardır hormesis ilkesine dayalı ilaçlar sunulmaktadır. Hormetik doz yanıtına göre etki gösteren ilaçlar arasında anksiyete ve depresyonla mücadele eden, kemikleri güçlendiren, saçları güçlendiren, bilişsel işlevleri artıran ve ağrıyı hafifleten preparatlar bulunmaktadır. Bu ilaçların bazıları endüstri ürünleri olup milyonlarca kişinin daha normal ve daha iyi yaşamasını olanak sağlamaktadır. Bu bölümde ayrıca bakterileri öldürmek için uygulanan antibiyotikler gibi daha sık kullanılan ilaçlara da yer verilmektedir. Bunların düşük dozlarda hormetik etki göstererek zararlı bakterilerin kolonizasyonuna yol açabilmeleri bir kaygı nedenidir. Aynı durum anti-tümör ilaçlar için de söz konusudur. O nedenle modern eczane gerçekten hormetik bir eczanedir ama bu aslında yalnızca başlangıçtır. Önümüzdeki yakın gelecekte hormetik mimetik olarak adlandırılan biyomedikal ve farmasötik ajanların gelişmesine tanık olacağız; bunlar hormesisle ilgili binlerce çalışmada görüldüğü gibi, bireyleri kimyasalların toksik dozlarına, iyonizan radyasyon, aşırı sıcak veya uygulanması güç kalori kısıtlaması rejimlerine maruz bırakmadan normal adaptif yolları indükleyebilen ilaçlardır. Kimyasalların subtoksik dozlarda spesifik adaptif hücresel yanıt yollarını aktive etme yeteneklerine göre taranması ilaç geliştirilmesinde umut veren bir yaklaşımdır. Geleceğin eczanesi hormetik ilkeleri ve uygulamaları benimseyen klinik uygulama ve araştırma stratejileriyle büyüyecektir.

Anahtar Sözcükler: Antidepresanlar • Kardiyovasküler hastalıklar • Beslenme destekleri • Doz ve sıklık • Nutrasötikler • İlaç endüstrisi

E.J. Calabrese (✉)

Department of Environmental Health Sciences Division, School of Public Health and Health Sciences, University of Massachusetts, Amherst, MA 01003, USA

e-mail: edwardc@schoolph.umass.edu

Eczacılara Hormesisin Takdimi

Hormesis kavramı modern farmakolojinin ve farmasötik endüstrisinin merkezi ve bütünüleyici bir özelliğidir. Bu önerme tuhaf görünebilir zira hormesis çok sık kullanılan bir terim değildir. Ancak ilaç geliştirme alanlarının neredeyse tümünde (örn., anksiyolitik/antianksiyete ilaçlar, antikonvülzan ilaçlar, kognitif/bellek iyileştirici ilaçlar, erkek cinsel disfonksiyon/erektile disfonksiyon ilaçlar) ve piyasadaki daha birçok başka ilacın etkisi kayda değer ölçüde hormetik doz yanıtına dayanmaktadır. Aslında ilaç geliştirme tarihiyle uğraşacak olsak hormesis kavramının empirik olarak kullanıldığını görebilirdik ama bu kavramın altında yatan teorinin ve çok sayıda pratik uygulamasının bir endüstri inşa etmek için kullanılmamış olması pazarlanabilecek ilaçların başarıyla geliştirilmesini geciktirmiştir.

Farmakoloji ve farmasötik endüstrisi alanlarında ilaç keşfi, geliştirme ve klinik ortamlarda terapötik uygulamalarda hormesis bazlı stratejilerden büyük ölçüde yararlanılabileceğine inanıyoruz. Hormesis bazlı konseptler ve yaklaşımlar ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) gibi düzenleyici kurumlara da yaygınlaştırılarak onların bu kritik alanda liderlik ve yönlendirme rolü üstlenmeleri sağlanabilir.

Bu bölüm hormesis kavramının ilaç geliştirme ve terapötik dozların ardındaki faktör olduğunun farkında olmaksızın ilaç ve doğal ürün endüstrilerinin çok sayıda ürünün geliştirilmesinde hormesis nasıl kullandıklarını değerlendirmektedir. Ayrıca bu anlayış eksikliğinin genel bir biyolojik kavram olarak hormesisin ilaç endüstrisinin başka kritik alanlarında uygulanabilirliğini nasıl engellediği de bu bölümde gösterilmektedir. Doz yanıtı ve onun kantitatif özellikleri, ilaç potansının doz-yanıt bağlamında anlaşılması, terapötik zon genişliği ve preklinik ve klinik çalışmaların tasarlanması gibi kilit farmakolojik kavramları hormesisin nasıl etkilediği de anlatılmaktadır. Farmasötik hedef alanlarının geniş bir aralığında hormesisin nasıl ortaya çıktığına ilişkin genel bir bakış sunulmaktadır. Son kısımda ise birçok hastalıktan ve yaşla ilgili durumlardan korunma sağlayan hormetik yolları aktive edebilen ajanların geliştirilmesi ele alınmıştır (bakınız bölümler, Hormesis: Nedir ve Niçin Önemlidir ve Dozdaki Şeytan: Spesifik Hormetik Sinyal Yollarının Örnekleri Olarak Reseptör Sistemlerinin ve Yanıtlarının Karmaşıklığı). Sonuç olarak bu bölüm okurun hormetik eczanenin yeni yükselen dünyasına giriş yapmasını sağlamaktadır.

İlaç Endüstrisi Hormesis Devrimini Niçin Kaçıırıyor?

Biyomedikal/farmakolojik bilimlerdeki araştırmanın doğası giderek çarpıcı bir şekilde uzmanlaşmıştır. Bu aşırı uzmanlaşma durumu profesyonel cemiyetlerin sayısının şaşırtıcı biçimde artışı ve bunların da git gide daha dar konulara odaklanan uzmanlık dallarına bölünerek çoğalmasıyla göze çarpmaktadır. Bates (1965) yirminci yüzyılın büyük bölümündeki bilimsel cemiyetlerin ayrıntılı bir tarihini yazmıştır. Bu aşırı uzmanlaşma süreci yaygınlaşarak bilim ve mühendislik araştırmalarının

bütün alanlarında önemli ilerlemeler kaydedilmesini sağlamıştır. Ne var ki bu türden bir uzmanlaşmanın da kısıtları ve sorunlu yanları yok değildir. Çoğu olguda her bir uzmanlık cemiyeti kendi iletişim vasıtalarını, eğitim ve teknoloji planlarını, profesyonel toplantılar, terminoloji, kavramlar, öncelikler ve gündemini kendisi belirlemektedir. Aralarında konuları açısından yakın bağlantı bulunan farklı uzmanlık cemiyetleri düzenli iletişim kurmadığından, kimi zaman aynı kavramı farklı isimler altında geliştirmektedir. Bu durum hormetik doz-yanıt ilişkisini betimlemek için yaklaşık iki düzine terimin çoğunlukla disipline özgü biçimde kullanıldığı doz yanıtı alanında da görülmektedir (Calabrese, 2008a, b). Genel olarak, yalnızca dar bir araştırma ve eğitim alanındaki gelişmeleri takip etme yönünde güçlü bir eğilim vardır. Bu eğilimin hormetik doz yanıtının tanınması, başka alanlara ve uygulamalara genelleştirilmesi yönünden önemli majör bir etkisi olmuştur. Zira bu dar görüşlü araştırma eğilimi nedeniyle hormetik doz yanıtının genel doğası kaybolmuş, farklı biyomedikal alt disiplinlerin aşırı uzmanlaşma sürecinde hormetik bifazik doz yanıt ilişkisinin genel doğası ve onun geniş sonuçları değerlendirilmeden kalmıştır. Ne var ki hormesisin bu alanına ilginin yeniden doğması farklı biyolojik ve biyomedikal disiplinlerde doz yanıt ilişkileri yönünden çarpıcı ve önemli ortak noktaların bulunduğunu gözler önüne sermiştir. Bifazik doz yanıt ilişkilerinin mukayeseli olarak değerlendirilmesi zamansal, kantitatif özellikleri ve mekanistik stratejileri yönünden benzerliklerin bulunduğunu göstermiş olup bunların tümü bir biyolojik plastisite çerçevesi içerisine oturtulmaktadır. Bu gibi değerlendirmeler tümü olmasa da çoğu ilacın hormetik çerçeve içerisinde etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Söz konusu bulgular, güçlü uzmanlaşma eğiliminin temel olarak bütün hücre tiplerinin, dokuların ve organizmaların evrime dayalı bir hormetik doz – yanıt stratejisi izlediğine ilişkin biyolojik konseptte dayanan yeni süreçlerin keşfini önlediği yargısını desteklemektedir (ayrıca bakınız Hormesisin Evrimdeki Temel Rolü).

Hormesis ve Biyolojik Plastisite

Beslenme Faktörleri

Sağlığı ve yaşlanma sürecini etkileyen ve modifiye eden beslenmeyle ilgili birçok faktörün bifazik doz yanıtlarına sahip olduğu tutarlı bir şekilde gösterilmiştir. Biz bu gibi beslenme faktörlerinin düşük dozlarının hücreler üzerinde fiziksel egzersize analog hafif bir stres oluşturarak yararlı etki yaptığına inanıyoruz. Düzenli yapılan hafif ya da orta dereceli egzersiz kardiyovasküler hastalık, inme, diyabet ve Alzheimer hastalığı gibi birçok majör hastalığa yakalanma riskini azaltmaktadır (bakınız Egzersizle İndüklenen Hormesis bölümü). Kas hücrelerinde ve görüldüğü kadarıyla sinir sistemi ve üreme sistemi dahil başka hücrelerde de (van Praag, 2008; Chigurupati ve ark., 2008), egzersiz metabolik ve oksidatif stres sonuçlanmaktadır. Yoğunluğu ve süresi çok fazla olmadıkça hücreler egzersiz dönemine, daha şiddetli strese karşı dirençlerini artıran, onları dejenerasyon ve hastalığa karşı koruyan

proteinlerin üretimini artırarak adaptif biçimde yanıt vermektedir (Arumugam ve ark., 2006; Radak ve ark., 2008). Ancak uzun süre devam edilen yüksek yoğunluklu egzersiz doku hasarı hatta ölümlle sonuçlanabilmektedir (Hubbard, 1990; Drory ve ark., 1991).

Aynı adaptif stres yanıt yollarının bazılarını etkilediği düşünülen beslenme faktörlerinden biri de orta dereceli besinsel enerji kısıtlamasıdır. İnsanlarda yapılan çalışmalar aşırı enerji alımının diyabet, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar ve birçok farklı kanser tipi dahil olmak üzere çok sayıda majör hastalığa yakalanma riskini artırdığı gösterilmiştir (Pender ve Pories, 2005). Yakın zamana ait bulgular besinsel enerji kısıtlamasının kardiyovasküler risk profillerinde düzelme sağladığını (Fontana, 2008; Redman ve ark., 2008), oksidatif ve inflamatuvar süreçleri ve astım dahil altta yatan hastalık süreçlerini tersine çevirebildiğini (Johnson ve ark., 2007) düşündürmektedir. Kemirgenlerde enerji alımının orta derecede azaltılması (%10 ila %40) ve/veya periyodik açlık diyabet, kanserler ve sarkopeni gibi hastalıkların insidansını azaltmakta ve yaşam süresini uzatmaktadır (Carter ve ark., 2007; Colman et al., 2008). Biz ve başkaları orta dereceli besinsel enerji kısıtlamasıyla hormetik yanıtı indüklenmesinin, hücreleri hastalığa karşı korunma ve yaşlanma karşıtı mekanizmaların majör bir bileşeni olduğuna ilişkin kanıtlar bulduk (bakınız Beslenmeyle Enerji Alımı, Hormesis ve Sağlık bölümü). Sözgelimi besinsel enerji kısıtlaması beyin türevi nörotrofik faktör (BDNF), glia hücresi türevi nörotrofik faktör (GDNF), sıcak şoku proteinleri ve mitokondriyal ayırıcı protein 4'un beyin hücrelerinde nöroprotektif proteinlerin üretimini artmasıyla sonuçlanır (Yu ve Mattson, 1999; Lee ve ark., 2002; Maswood ve ark., 2004; Liu ve ark., 2006). Tersine, aşırı enerji alımı adaptif hücrel stres yanıtı yollarının bozulmasına neden olabilir (bakınız Hormesis ve Yaşlanma bölümü).

Bitkiler kayda değer kimyasal maddeler üretmekte olup ayrıca içlerinde (endofitler) veya üzerlerinde (epifitler) yaşayan bakteriler ve funguslar tarafından üretilen çok sayıda kimyasal madde içerirler (Strobel ve ark., 2004). Klinikte halen kullanılan ilaçların çoğunluğu ya doğal üründen saflaştırılan ya da onların sentetik analogu olan bitkisel kökenli ilaçlardır (Grotewold, 2005; de Kok ve ark., 2008). Sözgelimi paklitaksel (Taxol) orijinal olarak porsuk ağacından izole edilmiş olan kanser terapisinde kullanılan bir ajandır; mikrotübülleri stabilize ederek hücre bölünmesini inhibe etmektedir (Adams ve ark., 1993). İlginçtir ki paklitakselin porsuk ağacı tarafından değil, ağaçta yaşayan funguslar tarafından üretildiği yakın zamanda gösterilmiştir (Miller ve ark., 2008). Biz yüksek dozlarda paklitakselin toksik olmasına karşın düşük dozlarda verildiğinde deneysel inme ve Alzheimer hastalığı modellerinde nöronlar üzerinde yararlı etkilerinin olduğunu, onları dejenerasyona karşı koruduğunu bulduk (Furukawa ve Mattson, 1995). Birçok fitokimyasalın hücreler üzerindeki yararlı etkileri, onların hormetik sinyal yollarını aktive etmesine bağlıdır. Gerçekten de hormetik fitokimyasalları üreten metabolik yolların bitkiyi böceklerle ve başka organizmalara karşı koruyan toksik kimyasalların üretildiği bir savunma mekanizması olarak evrimleştiğine ilişkin iyi kanıtlar mevcuttur [bakınız Hormesisin Evrimdeki Temel Rolü bölümü ve Mattson ve Cheng (2006)].

“Botanik pestisitler” olarak sınıflanabilen birçok fitokimyasalın memelilerde beyin hücrelerinin plastisitesi üzerinde ilginç etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Örneğin kurkumin (zerdeçal bitkisinden elde edilir) kemirgenlerde nörogenezi (kök hücrelerden yeni sinir hücrelerinin üretilmesi) artırmakta olup (Kang ve ark., 2006; Kim ve ark., 2008) faredeki Alzheimer hastalığı modellerinde öğrenme ve bellekte düzelme sağlayabilmektedir (Frautschy ve ark., 2001). Kakaoda yüksek miktarda bulunan bir flavanol olan epikateşin farelerin beyinlerinde uzaysal bellek retansiyonunu ve anjiyogenezi artırmaktadır (van Praag ve ark., 2007). Sulforafan verilmesi fare retinal dejenerasyon modelinde fotoreseptörlerin dejenerasyonunu hafifletmektedir (Kong ve ark., 2007). Kırmızı üzümde bulunan bir fitokimyasal olan resveratrol Alzheimer hastalığının fare modelin bellek bozukluğunu ve nöronal dejenerasyonu azaltmaktadır (Kim ve ark., 2007). Dozdaki Şeytan: Reseptör Sistemlerinin ve Yanıtlarının Karmaşıklığı bölümünde betimlendiği gibi, düşük dozda fitokimyasalların hormetik etkilerinin birçoğu Nrf2, FOXO ve NF- κ B gibi transkripsiyon faktörleriyle ilgili spesifik adaptif stres yanıt yollarının aktivasyonu aracılığıyla gerçekleşmektedir. Gelecekte klinik ilaçların belirlenmesi, karakterize edilmesi ve geliştirilmesinde hormetik ilkeleri kullanan araştırma çabalarının farmakopeyi büyük ölçüde genişleteceğine, sağlık ve yaşam süresinde artış sağlama-ya inaniyoruz.

İlaçlar

İlaçlar tarihsel olarak hastalıkların tedavisi ya da bilişsel işlevlerin iyileştirilmesi, kemiklerin güçlendirilmesi, saçların çıkması, iyileşmenin hızlandırılması gibi performans artırmak veya zararlı bakteriler, mantarlar, mayalar, virüsler gibi zararlı organizmaların veya tümör hücrelerinin öldürülmesi amacıyla kullanılmıştır. Performans artırmak amacıyla kullanıldıklarında, bu gibi yanıtların doz yanıt ilişkisinin alt ucunda ortaya çıktığı görülmektedir. Zararlı ajanları öldürücü aktiviteler tipik olarak doz yanıt ilişkisinin üst ucunda gözlemlenmektedir. O nedenle, ilaç endüstrisi istenilen sonuçlara göre, doz – yanıt spektrumunun tümüyle ilgilenmektedir.

Hormetik doz yanıtı farmakolojik ve toksikolojik eşiklerin altında biyolojik aktivitenin varlığını göstermesiyle benzersiz bir konuma sahiptir. Farmasötik bir çerçevede bu düşük doz stimülasyonu anlayışının kilit konsepti bunun biyolojik performansla ilişkili olmasıdır. Yani düşük doz stimülasyonu sistemin izin verdiği bir kazancın manifestasyonu olup birçok ilaçla bu işlevden istifade edilmesi mümkündür. Ancak, gösterileceği gibi, performans kazançları kapasitesi misli aralığndan ziyade yüzde aralığıyla sınırlıdır. Bu, bütün biyolojik sistemlerde tutarlı şekilde görülen bir özelliktir. Sözgelimi, düşük dozlarda aspirin trombosit agregasyonunu ve pıhtı oluşmasını inhibe ederken orta dozlarda anti-inflamatuar etkilere sahiptir ve yüksek dozlarda ise şiddetli kanama hatta ölüme neden olabilir.

Hormetik doz yanıtları durumunda binlerce örneğin değerlendirilmesi sonucunda maksimum stimülasyonun (yani biyolojik performans) tipik olarak mütevazı ölçülerde, kontrol değerlerinden yalnızca %30 ila %60 daha büyük olduğu görülmüştür. Bitkiler (Calabrese ve Blain, 2009), mikroorganizmalar (Calabrese ve Blain, 2005), hücre dizileri (kanseri dışı ve kanser) (Calabrese, 2005), fizyolojik işlevler ve organizmaların bir bütün olarak yanıtlarında bildirilen bu gibi değerler bildirilmiştir. Sık karşılaşılan bu gözlem önemlidir çünkü hormetik etkili farmasötik ajanların yanıt büyüklüğünün maksimum %30 ila %60 arasında olması, bu yanıtın, biyolojik plastisitenin kantitatif tanımı olarak kabul ettiğimiz içsel biyolojik limitlerle sınırlı olduğunu düşündürmektedir. O nedenle hormesis ilaç firmalarının ilaç tedavisiyle ulaşmayı bekleyebilecekleri şeylerin sınırlarını belirlemektedir. Bu önemli sınırlama farmakolojik ve/veya farmasötik literatürde yaygın bilinirliğe sahip değildir ve geniş biçimde tartışılmamıştır. Ama bu, yine de ilaç performansını etkileyen primer kontrol edici özelliktir. Bu, özellikle sağlık hizmetleri endüstrisinin ulaşmayı bekleyebileceği şeylerin ve hastaların tedaviden beklentilerinin ne olması yönünden kritik bir perspektiftir.

Performansın artırılması bağlamında biyolojik plastisitenin kısıtlarından kaçınmanın mümkün olup olmadığı veya nasıl mümkün olduğu sorusu önemli bir teorik sorudur. Moleküler sistemlerin biyolojik mühendisliği gelişirken bu sorunun irdelenmesi muhtemeldir. Ancak görünürdeki biyolojik kısıtların çok genel ve evrimsel olarak uzun zaman korunmuş kısıtlar olduğunu fark etmek önemlidir. Hormetik doz yanıtı bağlamında görülen sınırları çok aşan biyolojik performans artışlarına ulaşmak için biyolojik plastisitenin zorladığı kısıtları mühendislikle değiştirebilmenin biyolojik sonuçlarının ne olacağı meçhuldür. Çoğu sistemin genetik veya kimyasal yoldan indüklenen manipülasyonla biri elimine edildiğinde diğeri aktive olabilecek fazladan kontrol mekanizmalarının bulunması beklenebilir. Bu tahmine dayanarak biyolojik plastisitenin zorladığı kısıtların kimyasal yoldan aşma yaklaşımı kolay ulaşılabilir bir şey değildir ve entelektüel açıdan zorlayıcı bir araştırma alanıdır.

Farmasötik ve Nütrasötik Dünyaları için Hormetik Doz Yanıtının Kantitatif Özelliklerinin Sonuçları

Hormetik doz yanıtının kantitatif özellikleri ilaç ve nütrasötik endüstrileri için önemli sonuçlar doğurabilir. Hormetik doz yanıtının bu kantitatif özellikleri “doğru dozu verme” sorununa dayanmakta olup bunlar bilim insanlarını ve hekimleri yanıt büyüklüğü, etki alanı sınırları ve toksisitenin başlangıcıyla ilişkisine göre yönlendirmektedir.

Performanstaki maksimum artışı sadece %30 ile %60 arasında sınırlamanın, biyolojik model, çalışma tasarımı, örnek büyüklüğü ve istatistiksel gücün yanı sıra hormetik zon içerisinde dozların sayısı ve yerleşimi açısından önemli sonuçları var-

dır. Yararlı bir sonlanım elde etmek için hormetik alanı kullanan ilaç tedavisiyle bir hastaya ne kadar yardımcı olunabileceğini etkilemektedir. Ayrıca bir hastanın istenmeyen etkilere yol açan düşük doz içerisinde tedavi edilmesiyle bir hastaya ne kadar zarar verilebileceğini de belirlemektedir. Aşağıda hormesis kavramının risk değerlendirme sürecinin kritik yönlerini nasıl etkileyebileceği tartışılmıştır.

Biyolojik Model Seçimi

Hormesis ayırt etmek deneysel çalışmalarda çok güç olabilir. Bunun bir nedeni hormetik uyarı büyüklüğünün genellikle oldukça mütevazı oluşudur. Çalışma için seçilmiş biyolojik model ilgilenilen sonlanım noktası için yüksek bir kontrol grubu değişkenliğine sahipse bu, hormetik yanıtın normal değişkenlikten veya şanstıan ayırt edilmesi yönünden ciddi bir kısıtlama yaratır. Arka planında yüksek değişkenlik bulunan biyolojik modeller daha büyük örnek boyutları için yeterli istatistiksel güce sahip olma üzerinde kayda değer bir baskı oluşturlar. Bunun hesaba katılmaması, istatistiksel olarak anlamlı bir yanıtı ayırt edebilme potansiyelinin gözden kaçırılmasına yol açabilir. Bu, araştırmacının hormesis kavramının farkında olmadığı birçok çalışmada sık rastlanan bir hatadır. Sonuç olarak sağlam bir çalışma tasarımının ve/veya istatistiksel duyarlılığın olmayışı potansiyel düşük-doz hormetik yanıtın değerlendirilmesine engel olur.

Biyolojik modeller ve hormesis ile ilgili başka bir sorun da bir ajanın hastalık insidansını azaltabilirliğini test eden ilaç tedavilerinin, hastalık insidansını hormetik tarzda azaltabildiğini test edebilmek için oldukça yüksek bir hastalık insidansına sahip bir kontrol grubuyla çalışmalarının gerekmesidir. İlaç testi alanın bu, tipik olarak, bir hastalığın indüklenmesi ve daha sonra tedavinin hastalık durumunun ortaya çıkmasını azaltabilirliğinin değerlendirilmesiyle yapılır. Bu bazı kısıtları olmakla birlikte, belki de maliyet etkinliği en yüksek olan yaklaşımdır. Hastalık indüklenmesi insanlarla ilgili durumlarda mükemmel bir model olmayabilir çünkü normal gelişim veya yaşlanma süreçlerinden ziyade yapay bir indüklemeye söz konusudur. Öte yandan zaman ve kaynak kısıtları nedeniyle, yaşlı hayvanlarda patolojik durumun normal yaşlanma süreçleriyle gelişene kadar beklemek gerçekçi olmayabilir. Arka plandaki olası hastalıklarla ilgili kaygı da ilaç ve kimyasalların güvenliğinin değerlendirilmesinde önemlidir. Pratik nedenlerden ötürü arka plan hastalık insidansı normalde çok düşük olan hayvan modellerinin seçilmesi, arka plan hastalık insidansı daha yüksek olanlara göre daha az hayvanla daha yüksek istatistiksel güç elde edilme kapasitesini artırmaktadır. Bu olgularda hormetik hipotezleri değerlendirmek esasen mümkün değildir. O nedenle, hayvan modelinin seçimi, normal hastalık insidansı ve değişkenliği doz yanıt ve hormetik hipotezlerin değerlendirilmesinde kritik faktörlerdir. Bugün geçerli olan doz riski/risk değerlendirme modellerinin seçildiği 1960'lerde ve 1970'lerde hormetik konsept kullanılmış olsaydı çalışmalar için seçilen belirli fare ve rat türlerine ilişkin verilen kararlarda değişiklik olabilirdi.

İlaç-Test Stratejileri

Hormetik doz yanıtının hassas bir doz-yanıt eşiği tahmini yapabilme gereksinimine ilişkin sonuçları da vardır çünkü eşiğin hemen altındaki dozlar esas performans yanıtlarının beklendiği dozlardır. O nedenle, farmkolojik/toksikolojik eşik zonunu güvenilir şekilde tanımlayan dikkatli öncel deneylerin yapılması gerekir. Bu, sonraki deneylerde hormetik doz yanıtı olasılıklarının etkin bir tarzda değerlendirilmesine imkan verebilir. Bunun için gerekecek ilave zaman ve kaynaklar, beklenen hormetik performans artışına ait tahmin verilerinin elde edilmesiyle dengelenebilir. İlaç geliştirmenin ilgili biyolojik sonlanım noktası (kardiyak fonksiyon, biliş, inflamasyon süreci, vb) yerine spesifik bir moleküler hedefe (reseptör, enzim, vb) odaklanması moleküler hedefi etkileyen dozun dışında hormetik etki gösteren ilaçların saptanamamasıyla sonuçlanabilir. Bir ilaç ilgili bir hedefe bağlanabilir ama onunla ilişkisiz bir etki mekanizması üzerinden hormetik etkiler gösterebilir.

Eşik değer güvenilir biçimde tahmin edildiği zaman hormetik stimülasyon zonunu yeterli şekilde değerlendirebilen izleme çalışmaları tasarlamak mümkün olabilir. Araştırmacı çoğunlukla birkaç (en az dört) dozun hormetik yanıt zonu içerisinde olmasını arzu edecektir. Bu, maksimum stimülasyon yanıtı hakkında ve stimülasyon yanıt zonunun genişliği hakkında bilgi sağlayacaktır. Bu bilginin istatistiksel sonuçlarının yanı sıra klinik sonuçları olabilir. Sözgelimi çok geniş bir stimülasyon aralığı doktora daha geniş bir ilaç konsantrasyonu hedefi vererek ilaçla indüklenen toksisitelerde bireylerarası değişkenlikle ilgili sorunlardan kaçınılmasında faydalı olabilir.

İlaç Potensi

Hormetik konsept ilaç potansı konusuyla da ilgilidir. İlaç yanıtının kantitatif özellikleri ilaç potansından bağımsızdır. Bir ajan diğerinden birkaç kez güçlü olsa bile temel fark, daha güçlü ajanın yanıtının doz yanıt grafiğinde daha az güçlü olan ajanın yanıtına göre daha sola kaymasıdır ama bu iki kimyasal için hormetik yanıtın kantitatif özellikleri benzerlik gösterecektir. Bu konsept önemlidir çünkü performansta arzulanan artış (yani yarar) ilaç potansinden bağımsız olabilir.

İlaç-İlaç Etkileşimleri

Biyolojik performanstaki artışın büyüklüğü (yani bilişsel işlev, saç büyümesi, kemik sağlamlığı artışı) hormetik yanıtla nicelleşen biyolojik plastisiteyle sınırlıdır. Aditif veya sinerjik yanıt elde etmek için çok sayıda ilaç kullanılsa bile bu değişmez. Hormetik doz yanıtlarının değerlendirilmesinden çıkan başka bir kavram da budur. Gerçekten de aditif ve sinerjistik yanıtlar olabilir ama son yanıt, onu mütevazı hormetik düzeyde tutan %30 ila %60 “kuralı” ile kısıtlanmış olacaktır. Pratik terimlerle ifade

edildiğinde ilaç - ilaç etkileşimleri toksikolojik durumlarda tipik olarak görülen etki düzeyinden ziyade ilaç dozu düzeyine en iyi gözlemlenmektedir.

Bu gözlemlerin klinik çerçevede önemli sonuçları olabilir. Sözgelimi bir ilaç bilişsel işlevi bir hastada yaklaşık olarak %30 artırılabilir. İlaç kombinasyonu tedavisi sinerjistik etkiyle çok daha düşük bir doz kullanılarak bu yüzdeye ulaşabilir. Avantajıysa daha düşük dozların kullanılmasından ötürü yan etki olasılığının azalmasıdır ama bu kombinasyonun, bilişsel performansı, biyolojik plastisitenin sınırlarına yaklaşan iyi etkili tek bir ilaçla elde edilen optimal tedavinin üzerine taşınması beklenmemelidir.

Klinik Çalışmalar ve Hormesis

Heterojen bir grubun klinik çalışmalarda kullanılması araştırmacılar için ciddi bir kaygı nedenidir. İlaça yanıtta bireyler arasında kayda değer değişkenlik olabileceğinden, çalışmaya katılan bireylerden hormetik zonun tamamına dağılmış bir yanıt alınacaktır. Bu yanıt muhtemelen toksisitenin başlangıç sınırında yer alacaktır. Toksisite zonundaki katılımcılar için maruziyet maalesef çok yüksektir. Yanıt verileri analiz edildiğinde katılımcı grubunun tümünün ortalaması alınabilir. Bu, araştırmacıların ve kamu yetkilisi olan düzenleyicilerin kafa karıştırıcı bir tabloyla karşı karşıya kalmasına yol açabilir. O nedenle klinik çalışmada hormesis kavramı hesaba katılmalıdır. Yüksek riskte olanlarda bile düşük doz stimülasyonu görülecektir ama bu etki ortalama dozdan daha düşük düşük dozda ortaya çıkacaktır. Ancak klinik çalışmalarda çoğunlukla bir ya da iki farklı doz kullanılması, olası yararlı etkilerin ve ilaç başarısızlığın gözden kaçırılmasına neden olabilir.

Her ne kadar hormesis kavramı ve daha fazla doz sayısı gereksinimi ile daha sıkı çalışma tasarımları, ilaç geliştirme maliyetlerini düşürmeyi amaçlayan ilaç endüstrisi tarafından hoş karşılanmayacak olsa da bunlar daha az veri noktası ve yetersiz olan bileşiklerin daha pahalı geliştirme aşamalarına gelmeden daha erken saptanmasıyla telafi edilebilir zira doz yanıtını lineer veya sigmoidal olduğu varsayımı yanlıştır. Böylece birçok ilaç keşfi ve geliştirme aktivitesinin, hedefin yanlış veya ajanın etkisiz ya da toksik olmasından ötürü değil, optimal konsantrasyonlar veya dozlar test edilmeden durduruluyor veya terk ediliyor olması ilkesel olarak mümkündür. Klinik çalışmalarda maliyetleri düşürmek için bir veya iki farklı doz dest edilerek maliyetlerin düşürülmesine çalışıldığında bu durum daha sık ortaya çıkacaktır. Tersine, hormetik perspektif araştırmacının ve geliştirmenin Faz II'ye kadar olan erken evrelerini kullanarak doz yanıtını daha geniş ve sık bir doz aralığında netleştirerek ilaç dozlarıyla klinik yarar ve advers veya toksik olaylar arasında daha iyi bir ilişkiyi tanımlayabilir. FDA tarafından 1980 ve 1999 yılları arasında onaylanan her beş ilaçtan birinde onaydan sonra doz ayarlamaları yapıldığı belirtilmelidir; bunlardan %20'sinde doz artırılırken %80'inde dozun düşürülmüş olması, doğru dozun ne olduğunun çalışmalarda belirlenmesi gereksinimini desteklemektedir (Cross ve ark., 2002).

Potansiyel Olarak Zararlı Hormetik Yanıtlar

Yukarıdaki tartışma biyolojik performansı artırmak için hormetik doz yanıtının kullanılmasına odaklansa da hormetik doz yanıtının antibiyotikler ve anti-tümör ilaçlarda söz konusu olduğu gibi, zararlı mikropların veya tümör hücrelerinin proliferere olma “performansını” artırması gibi zararlı tıbbi sonuçlarının olması mümkündür. Her ne kadar bu örneklerde genel klinik plan, tehditkar organizmaların/hücrelerin öldürülmesine yetecek yüksek bir ilaç titresini sağlamak olsa da ilaç konsantrasyonlarının hormetik alana girecek kadar düşmesi mümkündür. Birkaç bir olası anti-tümör ajanının değerlendirildiği yeni bir çalışma serisi a priori giriş kriterlerini geçen ilaçların neredeyse tümünün hormetik doz yanıt modeliyle adaptif yanıtları indüklediğini göstermiştir (Calabrese ve ark., 2008). O nedenle, hormetik konsept biyolojik performansı artırmanın yararlı etkilerini elde etmek ve zararlı etkilere engel olmak herkesi ilgilendiren kilit bir özelliktir.

İdeal antitümör ilaç iki özelliği kombine eden bir ilaç olabilir. Böyle bir ilaç, hücreleri öldüren ve düşük konsantrasyonlarda bir hücre proliferasyon yanıtını indüklemeyen yani hormetik doz yanıtı göstermeyen bir ilaç olmalıdır. Anti-tümör ajanlar için hormetik yanıtların yapısal belirleyicileri üzerine yayınlanmış çalışmalar mevcut değildir. Biyolojik yarılanma ömrü oldukça kısa olan anti-tümör ajanların kullanımı, ajanla indüklenen advers hormetik etkilerin potansiyelini azaltacaktır. İnsan vücudunda 40-50 günlük uzun kalış süresiyle çeşitli tümör hücrelerinde hormetik bifazik doz yanıtlarını kesinlikle indükleyen suramin bu durumun fark edildiği bir anti-tümör ajandır (Foekens ve ark., 1992). İnsan vücudunda bu kadar uzun süre kalması, tümör hücrelerinin hormetik zon içerisindeki ilaç konsantrasyonuna maruz kalmasıyla sonuçlanabilir. Anti/tümör ilaçlarda olduğu gibi, hormetik doz yanıtı potansiyelinin fark edilmemesi tümör nüksü ve tedavi başarısızlığına katkıda bulunan bir faktör olabilir. Tedavi kontrol listesi artık sadece tümör öldürücü potansiyele ve olası yan etkilerle sınırlı olmamalı, bir ilacın biyolojik yarı ömrü bağlamında hormetik doz yanıtları potansiyelini de içermelidir. Ancak anti-tümör ajanların düşük dozlarındaki hormetik etkilerinin aslında kanser hastalarının sağ kalım risklerine katkıda bulunduğu varsayımı da mevcuttur. Hayvan modellerinde veya insanlarda ya da deneysel çalışmalarda bu gibi etkileri modelleyen yayınlanmış ayrıntılı çalışmalar henüz yoktur.

Hastalarda hormetik etkili anti-kanser ilaçlarının rolüne ilişkin verilerin eksikliğine rağmen bu konsept 1940’lardan beri kullanılan antibiyotikler tarafından güçlü bir biçimde desteklenmektedir. Antibiyotikler bağlamında araştırmacılar hücre kültürü çalışmalarında düşük dozlarda antibiyotiklerin hormetik etki göstererek bakterilerin proliferasyonunu artırırken yüksek dozlardaysa onların çoğalmasını inhibe ettiklerini göstermişlerdir. Ancak in vivo takip çalışmaları penisilin ve streptomisin gibi yaygın kullanılan antibiyotiklerin çok düşük dozlarının farelerde mikroplarla indüklenen mortaliteyi artırabildiğini, buna karşın yüksek dozlarda antibiyotiklerin mortaliteyi önlediğini göstermiştir (Randall ve ark., 1947; Welch ve ark., 1946). Bu gözlemler düşük dozdaki antibiyotiklerin ve anti-tümör ajanların hormetik doz yanıtlarını indükleme kapasitesi yönünden değerlendirilmeleri gerektiğini ve böyle

bir davranış biçiminin in vivo çerçevede daha çok değerlendirilmesi gerektiği görüşünü desteklemektedir. Anti-tümör ajanlarda olduğu gibi, antibiyotiklerin hormetik sonuçları da göz ardı edilmiştir.

Hormetik düşük doz stimülasyonun advers etki potansiyeli bu hücrelerin ötesine genişletilerek daha önce tartıştığımız gibi bunları inhibe etmek veya öldürmek amaçla tıbbi tedaviler tasarlanmıştır. Hormetik bifazik doz yanıt ilişkilerinin benign prostat hiperplazisi (BHP), retina dekolmanı ve Dupuytren kontraktürü gibi durumlarda kullanımları olmuştur (Murrell ve ark., 1990, 1989). Bu durumların tümü hücre sel proliferasyonun söz konusu patolojilere yol açabilen orta derecede uyarılmasından ibarettir. Olguların her birinde hücre proliferasyonu bifazik olup düşük doz stimülasyonu ve yüksek doz stimülasyonu şeklindedir.

Kardiyak glikozitlerin birçok hücre tipinde proliferasyonu hormetik doz yanıtı modelinin kantitatif özellikleriyle adaptif biçimde bifazik doz yanıt tarzında uyarıldıkları bilinmektedir. Her ne kadar bu ilk defa bağışıklık hücreleri için bildirilmişse de daha sonra insan umbilikal kordu düz kasında (Abramowitz ve ark., 2003), köpek safen veninde (Aydemir-Koksoy ve ark., 2001) ve sıçan hücre dizisinde (A7r5) ve sıçan epitel hücrelerinde (Dmitrieva ve Doris, 2003) ve HeLa hücrelerinde (Ramirez-Ortega ve ark., 2006) görülmüştür. Kardiyak glikozitlerin bifazik olarak sodyum pompasını etkilediği de iyi bilinmekte olup bu, düşük konsantrasyonlarda uyarıcı ve yüksek konsantrasyonlarda inhibe edici bir aktivitedir (Godfraind ve Ghysel-Burton, 1977). Genel olarak bu çalışmalar sodyum pompasının nasıl çalıştığına ve iyi bilinen iyonik geçişin oluşmayabileceği şekilde davranma kapasitesine odaklanmıştır. Çalışmalar sodyum pompasının değişik mesaj sinyali gibi geniş klinik sonuçları olan çok sayıda işlevi olabileceğini düşündürmektedir.

Kardiyak glikozitlerin yukarıda belirtilen dokulardaki düz kas hücrelerinin proliferasyonunu bifazik tarzda etkilemede kısmen etkili olmaları bu yanıtın prostat düz kaslarına genişletilebileceğini akla getirmiştir. Kardiyak glikozit ouabainin terapötik zonun içerisindeki konsantrasyonları BPH'li kişilerde prostat glandının düz kasında hücre proliferasyonunu artırmıştır (Chueh ve ark., 2001). Söz konusu bulgular bu orta dereceli artışların klinik sonuçlarının olabileceğini düşündürmektedir çünkü düz kas BPH dokularının alan yoğunluğunun yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır. Gerçekten de prostat boyutundaki küçük bir artış BPH hastalarında klinik semptomları anlamlı ölçüde etkileyebilmektedir. Bunun gibi, prostat büyüklüğünde (volümle ölçülen) %30'luk orta dereceli bir azalma olmasının klinik semptomlarda anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir (Chueh ve ark., 2001). Dolayısıyla hormetik bifazik doz yanıtının bu gibi maruziyet durumlarında BPH oluşumunu etkilemede önemli rolü olabilir.

Proliferatif vitreopati (PVR), progresif travmatik traksiyon retina dekolmanı (PTTRD) ve intraoküler neovaskülarizasyon gibi intraoküler proliferatif hastalıklarda gözün içinde aşırı fibröz vasküler doku birikimi vardır. Gözün içerisinde veya üzerinde hızlı ve kontrolsüz non-neoplastik hücre proliferasyonu bu hastalıkların ortak paydasıdır. İndüklenen hasar fibroblastlar proliferasyon, hücre membranlarının aktif kontraksiyonu ve fibroblastlar ve miyofibroblastlarca yeni kollajen çapraz

bağlarının oluşturulmasıyla sonuçlanmaktadır. Bu gözlemler söz konusu durumların tedavisinde hızla proliferen olan hücrelerin çoğalmasını inhibe eden nontoksik farmakolojik ajanların kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu düşünceye dayalı olarak proliferasyon yanıtını inhibe ederken göz dokusuna zarar vermeyen ilaçların bulunması için çok sayıda çalışma yapılmıştır. 5FU (fluorourasil) ve daunomisin gibi kanser kemoterapisi ajanları dikkate alınmıştır çünkü bunların güçlü potent antiproliferatif etkileri vardır. Mitozu inhibe etme kapasitelerinden ötürü, kemoterapötik antitümör ilaçlardan çok daha az toksik olan kortikosteroidlerin kullanılması da önerilmiştir (Blumenkranz ve ark., 1984). Benzer biçimde, pek çok steroid, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç, antimetabolitler ve biyopeptitler test edilmiştir. Bu araştırmaların değerlendirilmesi sonucunda hormetik benzeri bifazik doz yanıtlarının sıklıkla kullanılan kimyasal ajandan ve biyolojik model sisteminden bağımsız olarak ortaya çıktığı görülmüştür. Doz yanıtının kantitatif özellikleri hormetik doz yanıtlarına özgü olup maksimum stimülasyon yanıtı, kontrollerden yalnızca %30 ila %60 kadar daha büyüktür. Ancak yüksek bir değişken stimülasyon aralığı potansiyeli vardır, bu durum kimi zaman başka deneysel sistemlerde de gözlenmektedir. Söz konusu bulgular hücre proliferasyonu ile bağlantılı hastalıklarla ilişkili karmaşık klinik sorunlar ele alınırken bunlara daha geniş bir doz-yanıt perspektifinden bakılması ihtiyacını işaret etmektedir. Geçmişte ilacın göz dokuları üzerinde toksik etki yapmadan yalnızca hücre proliferasyonunu inhibe edip etmediği önem taşıyabilirdi. Bugün ise üçüncü bir faktör eklenmiş olup o da terapötik ajan adayları arasında ayırma gitmek için hormetik yanıt potansiyeli ve doz yanıtlarının kantitatif özellikleridir.

İlaç Endüstrisinde Hormesis

2008'de Calabrese (2008c) tıpta hormesinin rolüne ilişkin ayrıntılı bir özet yayınlamıştır. Bu makalede insanlarda görülen değişik hastalıklara etkili olan birçok ilaç sınıfının yanıtlarından sorumlu olabilecek hormetik etkiler değerlendirilmektedir. Bu bölümde seçilmiş hormetik medikal durumlara genel bir bakış sunulmaktadır.

Anksiyolitik ilaçlar

İlaç araştırmalarının majör alanlarından biri çeşitli anksiyete bozukluklarını tedavi etmek için kullanılan anksiyolitik ilaçlardır. Anksiyolitik ilaçlar alanındaki pre-klinik çalışmalar tipik olarak kemirgenlerde yapılan deneyleri içermektedir. Bu çalışmaların amacı hayvanların normalde yapmaktan korktukları şeyleri yapmalarını sağlayan ilaçların keşfedilmesidir. Daha spesifik olarak bir kemirgen aydınlık alanlara kıyasla karanlık alanlarda kalmayı kuvvetle yeğler. Eğer bir ilaç kemirgeni aydınlık alanlarda daha çok vakit geçirmeye motive edebiliyorsa bu, söz konusu ilacın anksiyeteyi azalttığı şeklinde yorumlanabilir. Farmakoloğun kemirgenlerde ilaçların anksiyolitik etkilerini test etmek için birçok yolu vardır (derleme için ba-

kınız Calabrese, 2008d). Araştırmacı kemirgenin aydınlık alanda ne kadar zaman geçirdiğini ya da kemirgenin aydınlık alana veya karanlık alana giriş sayılarını mukayese edebilir. Eğer ilaç kemirgenin normalde yapmayacağı bir şeyi yapmasını sağlıyorsa bu, anksiyolitik özelliklerin bir ölçümü olarak kullanılır ve kantitatif olarak değerlendirilebilir. Bu gibi ilaçlar geniş bir doz aralığında test edildiğinde tipik yanıt bifaziktir; düşük dozlarda aydınlık alanlarda daha çok vakit geçirilirken yüksek dozlarda bunun tersi söz konusudur. Bu, hormetik doz-yanıt modeliyle tümüyle adaptif genel bir örüntüdür. Hormetik bifazik doz yanıtı hayvan modelinden, kullanılan kimyasal maddeden ve ajanın etki gösterdiği moleküler yoldan bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. Bu gözlemler hormetik doz yanıtının anksiyolitik ilaç sahasında merkezi bir öneme sahip olduğunu göstermektedir.

Daha önce belirtildiği gibi, hormetik doz yanıtının anksiyolitik ilaçlar için kantitatif özellikleri başka biyolojik sistemlerdeki hormetik yanıtlarla uyumludur. Hormetik stimülasyon yanıtında anksiyetenin azalması önemli bulgulardan biridir. Bu daha önce tartışılan biyolojik performansın ölçüsüdür. Anksiyolitik ilaçlar düşük dozda verildiklerinde aydınlık alanlarda geçirilen zamanı maksimum olarak %30 ila %60 kadar artırmaktadır (Calabrese, 2008d). İlaçlar kemirgenlerde yapılan prelinik testleri geçtiğinde hedef doz alanı hormetik zonun içindedir. Böylece hormesis konsepti gerçekten de anksiyolitik ilaç keşfi, geliştirilmesi ve klinik uygulama alanını yönetmektedir. Hormetik doz yanıtının kemirgenlerdeki anksiyolitik etki çalışmalarına yaygın biçimde gözlemlenmesine rağmen yakın zamana kadar bu bağlantı öne çıkarılmamıştır (Calabrese, 2008d). Araştırmacılar bu alanda yarım yüzyıl boyunca anksiyolitik ilaç yanıtının bifazik doğasını gözlemlemiş ancak bunun düşük-doz etkilere ait genel biyolojik yanıt örüntüsünün parçası olduğunu görememişlerdir

Antikonvülzan İlaçlar

Antikonvülzan ilaçlar prelinik olarak değişik hayvan modelleri kullanılarak araştırılmıştır. Araştırmacının ilgisine bağlı olarak farklı nöbet tiplerini indüklemek için çok sayıda ilaç kullanılmıştır. Bu deneysel ortamlar tutarlı bir doz düzeyinde hayvan modelinde arzulanan nöbet tipini güvenli bir biçimde indüklemek için tasarlanmıştır. Prelinik testin amacı, antikonvülzan ilaç adaylarının standart protokoldeki nöbet yanıtının indüklenmesini güçleştirmelerini belirlemektir. Nöbetleri indüklemek için verilen ilacın dozunun standart indükleme etkisine ulaşmak için artırılması gerekiyorsa bu etki gözlemlenmiş yani eşik doz artmış olacaktır. Eşik dozdaki artış ne kadar büyükse o ilacın antikonvülzan ilaç potansiyeli o kadar yüksek demektir. Söz konusu prelinik testler değerlendirildiğinde nöbet eşiğindeki artışı indükleyebilen ilaçların bunu hormetik doz yanıtıyla tümüyle uyumlu biçimde yaptıkları görülmektedir. Yani bu ilaçlar indükleyen ajanın eşiğini maksimum %30 ila %60 kadar artırırken yüksek dozlarda bu gibi antikonvülzan ajanlar prokonvülzan ajanlara dönüşerek eşiği doza bağımlı tarzda düşükmektedirler (Calabrese, 2008e). Genel yanıt kesinlikle, başka biyolojik modeller, kimyasallar ve sonlanma noktaları için tipik olan bifazik doz yanıtını izlemektedir.

Erkek Cinsel Disfonksiyonu

Hormetik doz yanıtlarının görüldüğü başka bir alan da erkek cinsel disfonksiyonudur. İnsanlar tarafından tüketilen başka ilaçlarda olduğu gibi, bu süreç hayvan modelleriyle yapılan kayda değer testleri içermektedir. Erektile disfonksiyon ilaçlarının halen kullanılan jenerasyonu için erkek sıçanlar ve erkek tazi köpekleri erken test fazlarında sık kullanılmaktadır (Calabrese, 2008c). Deneysel olarak erkek cinsel performansını (örn., penis ereksiyonu, ejakülatuar fonksiyonlar) artırdığı gösterilmiş olan çok sayıda kimyasal sınıfı genel olarak hormetik benzeri bifakiz doz yanıtına sahiptir. Bu ajanlar dopamin, α -adrenerjik ajanlar, serotonin, opioidler, nitrik oksit, kolinerjik ajanlar, histamin, prostaglandin, oksitosin ve diğerleri dahil geniş bir şekilde reseptör sistemlerini etkileyebilmektedir. Bu veriler sözkonusu ajanların, değişik yollardan penis sertliği, ereksiyon süresi, penetrasyon yeteneği, ejakülasyon miktarı gibi ilgilenilen sonlanım noktalarında cinsel performansı artırdığını göstermektedir. Her ne kadar makalelerin çoğunda erkek cinsel davranışı için bifazik doz yanıtına ilişkin kanıtlar kabul edilerek bunun varlığı tartışılmış olmakla birlikte az sayıda çalışmada genel ve tutarlı yanıtlardan sorumlu hipotezler sunulmuştur.

Dişabet

Orta dereceli egzersizin tip 2 dişabetin görölmesinin azalmasıyla bağlantılı olduğu iyi bilinmektedir. Orta dereceli egzersizin insülinin hücreler tarafından glukozun alınmasını etkileme kapasitesini artıran oksidan stres bileşikler ürettiğı gösterilmiştir. Bulgular insülin işlevini artırmak için düşük dereceli oksidan stresin gerekli olabileceğini düşündürmekte olup bu da başka bir hormesis örneğidir. Bulgular aynı zamanda yüksek miktarda antioksidan vitamin alımıyla oksidan radikalleri azaltma çabalarının egzersizle indüklenen yarar önleyebileceğini düşündürmektedir. Hormesis madalyonunun öteki yüzü, yüksek oksidan stres düzeylerinin süreci tersine çevirmesi ve durumu kötüleştirmesi olabilir. Her ne kadar bunun açığa kavuşturulması gerekiyorsa da bu beklenmeyen bir şey değildir zira hormetik doz yanıtı, performans sonlanım noktaları için bir optimum dozun varlığını kesinlikle işaret etmektedir ve bu optimum yanıtın her iki tarafında performansın önemli ölçüde azalması olasıdır.

Bellek/Biliş

Hayvan modellerinde belleğı güçlendiren çoğu ilaç U şeklinde bir doz yanıt ilişkisine sahiptir. Bu ilk olarak 1960'larda McGaugh ve Petrinoich (1965) tarafından parlak ve sönük kemirgenlerde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmalarında bir antikolinesteraz olan fizostigmin kullanarak bu ilacın sinaptik zonda asetilkolinin artırarak öğrenme sürecini kolaylaştıracağını varsaymışlardır. Bulguları parlak ve sönük farelerin performansının düşük dozlarda artarken yüksek dozlarda azaldığını göstermiştir. Her ne kadar bazı araştırmacılar ekzojen bir kimyasalın bellek performansını artırabileceğı yönünde kuşkuyla yaklaşsalar da bu verimli araştırma

bellekle ilgili kimyasal manipölasyon araştırmalarının kapısını aralamış ve sonunda Alzheimer hastalığı gibi bilişsel işlevi azalmış hastalar için bu tür ilaçların geliştirilmesi ve pazarlanmasıyla sonuçlanmıştır (Calabrese, 2008f). U şeklindeki doz-yanıt ilişkisi bellek güçlendirici ilaçlar için yaygın olarak bildirilen bir ilişki olup efektif ajanların kimyasal sınıfından bağımsızdır. Alzheimer hastalığının tedavisi için FDA tarafından onaylanan altı ilacın tümü standart tipte hormetik bifazik doz yanıt ilişkisine sahiptir.

Osteoporoz

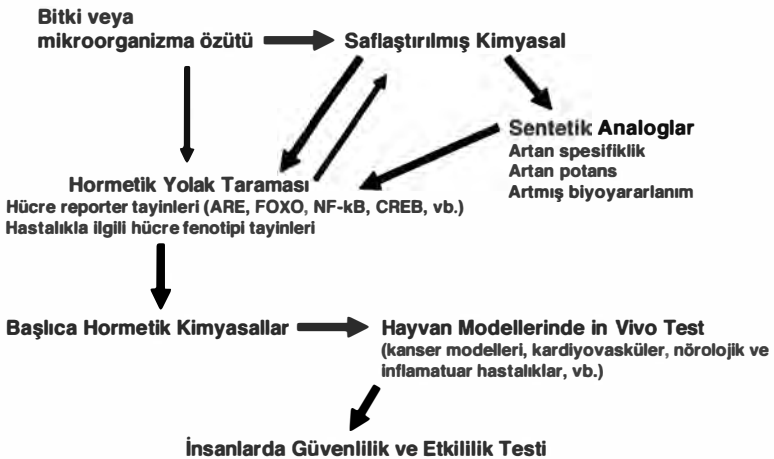
Osteoporoza yol açan kemik yoğunluğu azalması ocuk doğurmuş olan postmenopozal kadınlarda ciddi bir toplum sağlığı sorunudur. Yalnızca Birleşik Devletler’de 50 yaşın üstündeki 10 milyonu aşkın kadında osteoporoz vardır ve düşük kemik kütlesinin sonucu olarak bunun iki katı kadarı da risk taşımaktadır (Foreman, 2001). Osteoporozun başlamasını önlemek amacıyla çok sayıda farmakolojik bazlı stratejiye başvurulmuştur. Bunların arasında bifosfonatlar özellikle ilgi çekmiş olup yaygın olarak kullanılmaktadır. Söz konusu ajanlar kemik rezorpsiyonunu önlemek ve osteoporozu tedavi etmek için kullanılmaktadır. Her ne kadar ilk çalışmalar bifosfonatların olgun osteoklastlar üzerinde doğrudan inhibitör etkileri olduğunu vurgulasa da Giuliani et al. (1998) osteoblastlar üzerinde de doğrudan etkileri olduğunu göstermiş ve kemik oluşumu sürecinde bifosfonatlarla indüklenen yararlı etkilere ait alternatif bir hedef belirlemişlerdir. Bifosfonat olan alendronatı kullanan Giuliani ve ark., onun 100 nM’den düşük dozlarda CFU-F (koloni oluşturan birim - fibroblastlar) stimölasyonu ile bifazik bir doz yanıt ilişkisi gösterdiğini bildirmişlerdir. Maksimum stimölatauar yanıt kontrollerden yaklaşık %80 daha büyük olmuştur. Benzeri bulgular başka bifosfonatlarla da bildirilmiştir. Mekanistik alışmalar şimdi bifosfonatların osteoblast fenotipiyle ilgili mezenkimal kemik iliği hücrelerinin sayısını artırdığını düşündürmektedir. Bu ajanların genel etkinliği, osteoblastik kemik rezorpsiyonu üzerinde daha önce bilinen yüksek dozdaki inhibitör etkiyi tamamlayan osteoblast prekürsörleri üzerinde yararlı bir etkiyi temsil edebilir.

Hormesis ve Ntrastikler

Vitamin ve minerallerden bitkisel preparatlara uzanan beslenme destekleri saflaştırılmış ve sentetik fitokimyasallar olup günümüzde modern toplumlarda sağlık bilinci yüksek bireyler tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır (Triggiani ve ark., 2006). Bu doğrultuda büyük bir “ntrastik” endüstrisi bu gibi doğal kimyasalları geliştirmek ve pazarlamak amacıyla evrimleşmiştir. Hayvan modellerinde geniş bir hastalık spektrumunda (kanserler, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, inflamatauar durumlar, nörolojik bozukluklar vb.) birçok farklı fitokimyasalın yararlı etkilerini gösteren büyük bir literatür yığını oluşmuştur. Ne var ki, sebze ve meyvelerin tüketilmesinin hastalık riskini azalttığına ilişkin iyi kanıtlar bulunmasına rağmen tekil fitokimyasalların sağlık yararlarına ilişkin insan çalışmalarının verileri daha az ikna edicidir. Hayvan ve insan çalışmalarının sonuçları arasındaki farkların

olası bir açıklaması hormetik etkilerin büyüklüğünün tipik olarak %20 ila %50 arasında olmasıdır (bakınız bölüm, Hormesis: Bir Zamanlar Marjinalize Edilen Hormesisin En Temel Doz Yanıtı Olduğu Şimdi Kanıtlarla Destekleniyor). O nedenle test popülasyonundaki bireyler arasında genetik ve çevresel faktörlerdeki yüksek değişkenlik düzeyinden ötürü hormetik ajanların anlamlı etkilerini ayırt etmek güç olmaktadır. Oysa laboratuvar hayvanlarında bireyler arası değişkenlik düşüktür (örn. özdeş çevrede yaşayan ve aynı soydan gelen fareler). Farklı genetik yapıya sahip ve yaşam çevrelerinden insanlar arasında ise değişkenlik yüksektir.

Spesifik adaptif hücresel stres yanıt yollarını aktive eden doğal ürünler için büyük ölçekli biyolojik taramaların geliştirilmesinin insanlarda profilaktik ve terapötik etkililiği olan yeni kimyasalların belirlenmesiyle sonuçlanacağına inanıyoruz (Şekil 1). Moleküler ve hücresel biyolojideki modern teknolojiler hormetik kimyasalların saptaması için hücre bazlı taramalar yapılmasını olanaklı kılmaktadır. Sözgelimi (normal veya kanserli) hücre dizilerine transkripsiyon faktörüne spesifik reporter yapılar içeren plazmidler verildiğinde endojen transkripsiyon faktörüyle gerçekleşen transaktivasyon, lusiferaz veya yeşil floresan proteini gibi reporter proteinin ekspresyonuyla sonuçlanmaktadır. Hormetik hücresel yanıtlara aracılık ettiği bilinen transkripsiyon faktörleri (NF- κ B, Nrf2, FOXO's, CREB) bitkilere veya mikroorganizmalara ait özütlerin taranmasında iyi birer hedeftir. Hormetik yolların aktivasyonuna yanıt olarak eksprese edilen sitoprotektif proteinlerin düzeylerinin ölçülmesi gibi başka taramalar da yapılabilir; bunlar antiapoptotik Bcl-2 veya IAP proteinlerini, sıcak şoku proteini 70 (HSP70) gibi protein şaperonlarını, HO-1 ve NQO1 gibi ARE-ile indüklenen proteinleri ve Mn-süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimleri içerebilir.



Şekil 1 Hormetik kimyasalların belirlenme, preklinik ve klinik test stratejisi. ARE, antioksidan yanıt elementi; CREB, siklik AMP yanıt elementi-bağlanma proteini; FOXO, forkhead transkripsiyon faktörü ailesi üyesi; NF- κ B, nükleer faktör κ B

Bu gibi yolakları subtoksik konsantrasyonlarda aktive eden kimyasallarla daha sonra in vivo hastalık modellerinde ileri araştırma yapılabilir. Ayrıca öne çıkan kimyasalların analogları potans, selektivite ve biyolojik yararlanım yönünden üstün olan ajanları saptamak amacıyla sentezlenerek test edilebilir (Şekil 1). Son olarak öne çıkan kimyasallar insanlarda güvenilirlik ve tedavi etkililiği yönünden testlere tabi tutulabilir.

Hormetik Mimetikler

Hormetik araştırmaların önemli bir alanı da moleküler mimetiklerin - hormetik yolakları aktive edebilen ve gen ekspresyonu ve protein yapısında ortak moleküler temelleri bulunan yaşla ilişkili hastalık süreçlerinin fonksiyonel defisitlerini bir dereceye kadar tersine çevirebilen ajanların araştırılmasıdır (Smith-Sonneborn, 2008). Isı, radyasyon, kalori kısıtlaması, soğuk ve açlığa maruz kalmaya bağlı hormetik yanıtların yararlı etkilerini taklit eden çok sayıda kimyasal mimetiğin stres direncini indüklediği gösterilmiştir. Bu olayın, değişik biyolojik sistemlerin çevresel stresin kendisine maruz kalmadan sağlanabildiğini belirtmek gerekir. Bunun yapılabilmesi, hormesis konseptinin kavramsal bir dönüşümünü temsil etmekte olup geniş bir farmasötik fırsat alanı yaratmaktadır. Smith-Sonneborn (2008) kan basıncının idamesi, kalp hızı, metabolik yolak regülasyonu ve yaşla ilişkili hastalığa yatkınlık gibi çok sayıda kritik sonlanım noktasını etkileyen santral ve periferik nöral düzenleyici yolakları, sitokinleri, hücresel olgunluğu regüle eden değişik modellerden korunmuş peptit sekansları, küçük nükleotitli SOS sinyalleri, dipeptitler, tiyoller, metaller, etanol gibi geniş bir kimyasal gruplama içerisinde değişik protein ve DNA işlevlerin aktive eden hormetik mimetiklerin varlığını bildirmişlerdir.

Bir hormetik mimetiğin nasıl etki gösterebildiği etanol örneğinde görülebilir. Çalışmalar ılımlı olarak etanol ile ön işlemle tabi tutulan hippokampal-entorinal beyin kesitlerinin kültürlerinde bu işlemin HSP70 düzeylerinde birkaç kat artışa neden olarak β -amiloid peptidiyle-indüklenen nörotoksititeyi ve apoptozu önlediğini göstermiştir. Söz konusu bulgular ılımlı etanol tüketiminin Alzheimer demansından koruyucu etkilerinden sorumlu moleküler mekanizmaların varlığını düşündürmektedir (Belmağami ve ark., 2004). Etanolün serebral iske mi/reperfüzyonla indüklenen davranış defisiti çalışmalarında nöronal hücre ölümü ve dendrit dejenerasyonu-na karşı benzer koruyucu etkilere sahip olduğu bildirilmiştir.

Kalori kısıtlamasının yararlı etkilerine sahip başka tipteki hormetik mimetiklerin arasında glikoliz inhibitörleri, lipid düzenleyici ajanlar, antioksidanlar, sirtuin düzenleyiciler, otofaji artırıcıları, insüline-spesifik gen modülatörleri ve kilo kaybı ilaçları vardır (Smith-Sonneborn, 2008). Protein çapraz bağlara arasında değişikliğe yol açan glikasyon önleyici ajanlar diğer hormetik mimetikler arasında sayılabilir.

Bu gibi çapraz bağlanmalar diyabet, kalp hastalığı ve nörodejeneratif klinik hastalıklar gibi çok sayıda hastalıkla ilişkilidir. Hormetik mimetiklerin glikasyon

ürünlerinin oluşması öncesinde, sırasında ve sonrasında etkileşerek çeşitli kronik hastalıkların başlamasını ve/veya progresyonunu önleyebileceği umulmaktadır (Smith-Sonneborn, 2008).

Hormetik mimetiklerin başka bir alanı da azalan enerji depoları, intraselüler asidoz, hipoksi, hipotermi, hücre volümü kayması ve kas erimesine bağlı stresi azaltan kış uykusu (hibernasyon) benzeri süreçleri aktive eden ajanlarla ilgilidir. Kış uykusuna yatan dağ sıçanlarında kış uykusu indüksiyonu tetikleyicisi (HIT) adı verilen opioid benzeri bir peptidin varlığı bildirilmiştir. Bu ajan iskelet katlarını hipoksi/reperfüzyona bağlı hasara karşı korumaktadır. Çok sayıda HIT mimetiği adayı değişik hayvan modellerinde ve hücre tiplerinde stresle indüklenen farklı koşullar ve/veya toksik ajan tiplerine karşı geniş bir adaptif yanıt spektrumunu indükleyerek multisistem (örn., kardiyovasküler, nörolojik) koruyucu etkiler ve adaptif davranış yanıtları göstermişlerdir (Smith-Sonneborn, 2008). Bu gibi ajanlar söz konusu koruyucu etkileri hem koşullandırma-öncesi hem de koşullandırma-sonrası hormetik maruziyet protokollerinde göstermektedir. Bu da hormetik mimetiklerin gerek önleyici gerekse terapötik olarak kullanılabileceklerini düşündürmektedir.

Bütün sistemler hormetik mimetikler tarafından etkilenebileceğinden, uygulamalar olağanüstü bir potansiyele sahiptir. Hormetik mimetiklerin savaş zamanları, kazalar ve kritik cerrahi prosedürler gibi acil travmalarda özellikle iskemik stresle ilişkili durumlarda kullanılabilmek potansiyeli vardır (Smith-Sonneborn, 2008).

Tartışma

Hormetik eczane hormesis kavramının ilaç keşfi, geliştirilmesi, klinik değerlendirme ve terapötik uygulama süreçlerinde baskın olmasa da anlamlı bir rol oynadığının kabulünü temsil eder. Kitabın bu ve diğer bölümleri hormesis kavramının vücudun bütün sistemlerini etkileyen geniş bir ilaç spektrumu için kritik olduğunu göstermiştir. Dahası bu, ilaç şirketlerinin biyolojik performansı iyileştirmek için uğraştıkları bütün ilaçları için temel olarak hedefledikleri düşük dozda stimülasyon yanıtıdır. Her ne kadar bu çok sayıda olguda kapsamlı olarak dokümanite edilmiştir ama ilaç endüstrisi ve altında yatan akademik, idari ve endüstriyel araştırma temeli genel olarak doz yanıtının doğasından kaynaklanan geniş anlamda bütüncül ve kavramsal perspektifi görememektedir. Odakları çok daha kısıtlı olup bakış açıları daha ziyade spesifik ilaçlar, onların başarıları, başarısızlıkları, mekanizmaları, yan etkileri ve ekonomik sonuçları tarafından yönlendirilmektedir. Her ne kadar bu kritik bir perspektif olsa da onların araştırmayla ilgili ileri miyopluğu hormetik doz yanıt modelince sunulan temel perspektifleri ve onun keşif, geliştirme ve aday ilaçların onayını yönlendirme ve artırma kapasitesini fark edememelerine katkıda bulunan baskın faktördür.

Bu bölüm hormesis kavramının bütün organizmaların biyolojik plastisite sınırlarını biyolojik organizasyonun bütün düzeylerinde kantitatif olarak ölçme olanağı sunduğu gerçeğini belgelemiştir. Plastisitenin kısıtları bütün performansla ilişkili

sonlanım noktaları için ilaç yanıtının kantitatif özelliklerini belirleyerek ilaçla indüklenen yanıtların büyüklüğünü kontrol etmekte ve tanımlamaktadır. Dolayısıyla farmasötik “oyunun” biyolojik kuralların koyan, beklenen yararları, bu gibi yararların prelinik hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalar bağlamında endüstrinin karşılaştığı güçlükleri belirleyen şey hormesis kavramıdır. Hormetik doz yanıtının kantitatif özellikleri, yalnızca yanıtın büyüklüğü açısından değil, aynı zamanda stimülatuar yanıtın genişliği ve performans artışının doz-yanıt spektrumunda olası toksisitenin başlangıcıyla ilişkisi açısından çok öngörülebilir niteliktedir. İlaç endüstrisine teorik ve pratik rehberlik için bu güçlü bir biyolojik üçlemedir.

Hormetik eczane aynı zamanda değişik patolojilere yol açabilecek zararlı mikroplar, virüsler, tümör hücreleri ve başka dokuların proliferasyonunu artıran ilaç spektrumu için hormetik advers etkilerin olasılığı hakkında doktorları ve hastaları aydınlatacaktır. Bu bakımdan hormetik eczane bireylerin ilaç dozunu optimal zonda idame ettirmeleri için tedavi önerilerine sadık kalmaları aksi takdirde tedavinin hastanın aleyhine sonuç vereceği konusunda eğitmeye yardımcı olacaktır. O nedenle hormesis kavramı tedavi başarısının genel şansını artırmaya, tedavi başarısızlık riskini azaltmaya ve yeni, beklenmeyen, zararlı yan etkilerin önlenmesine yardım edecektir.

Hormetik eczane yalnızca şimdiyi değil, bu alanın gerek kurumsal gerekse kişisel düzeyde sağlık üzerindeki büyüyen etkisiyle geleceği de temsil etmektedir. Daha önce tartışıldığı gibi, yeni bir alan olan hormetik mimetiklerin 21. yüzyılda ilaç ve sağlık endüstrilerini dönüştüreceği beklenmektedir. Bu gibi hormetik mimetikler adaptif yollarla aktive edebilecektir. Kimyasal zedelenmeleri, kalp krizleri, inmeler, beyin travmaları ve başka yaralanma ve hastalıkları tersine çevireceklerdir. Gelişmekte olan hormetik mimetik alanı geriatrik tıp alanını da dönüştürecek, özellikle normal ve hızlanmış yaşlanma örüntülerinin etkilerini hafifletmeye odaklanacaktır. Her ne kadar bu perspektif gelecekteki on yıllar içerisinde gerçekleşecek olsa da istenmeyen yan etki riskinin minimize edildiği anlamlı işlev artışı için umut vadeden hormetik mimetiklerin çeşitli tiplerini belirleme ve test edilmesine ilişkin araştırmalar devam etmektedir.

Teşekkür: Bu çalışma Ulusal Sağlık Enstitüsü, Ulusal Yaşlanma Enstitüsü’nün Okul içi Araştırma Programı tarafından desteklenmiştir.

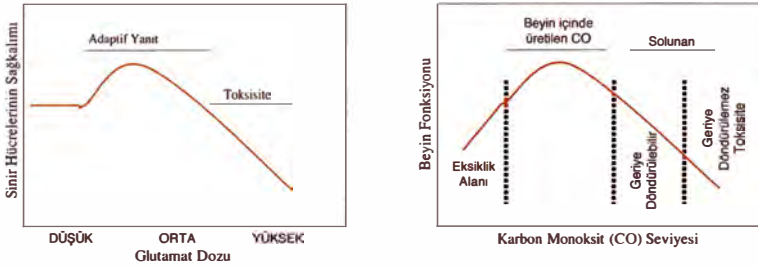
Referanslar

- Abramowitz J, Dai C, Hirschi KK, Dmitrieva RI, Doris PA, Liu L, Allen JC (2003). Ouabain- and marinobufagenin-induced proliferation of human umbilical vein smooth muscle cells and a rat vascular smooth muscle cell lines, A7r5. *Circulation* 108: 3048–3053.
- Adams JD, Flora KP, Goldspiel BR, Wilson JW, Arbuck SG, Finley R (1993) Taxol: a history of pharmaceutical development and current pharmaceutical concerns. *J Natl Cancer Inst Monogr* 15: 141–147.

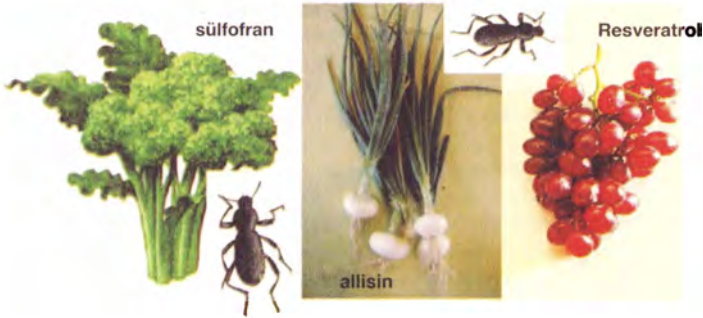
- Arumugam TV, Gleichmann M, Tang SC, Mattson MP (2006) Hormesis/preconditioning mechanisms, the nervous system and aging. *Ageing Res Rev* 5: 165–178.
- Aydemir-Koksoy A, Ambramowitz J, Allen JC (2001) Ouabain-induced signaling and vascular smooth muscle cell proliferation. *Biol Chem* 276: 46605–46611.
- Bates RS (1965) *Scientific societies in the United States*, 3rd ed. Cambridge, MA: MIT Press.
- Belmadani AS, Kumar S, Schipma M, Collins MA, Neafsey EJ (2004) Inhibition of amyloid-beta-induced neurotoxicity and apoptosis by moderate ethanol preconditioning. *Neuroreport* 15: 2093–2096.
- Blumenkranz MS, Clafin A, Hajek AS (1984). Selection of therapeutic agents for intraocular proliferative disease. *Arch Ophthalmol* 102: 598–604.
- Calabrese EJ (2005) Cancer biology and hormesis: human tumor cell lines commonly display hormetic (biphasic) dose responses. *Crit Rev Toxicol* 35: 463–582.
- Calabrese EJ (2008a) Converging concepts: adaptive response, preconditioning, and the Yerkes–Dodson law are manifestations of hormesis. *Aging Res Rev* 7: 8–20.
- Calabrese EJ (2008b). Hormesis: why it is important to toxicology and toxicologists. *Environ Toxicol Chem* 27: 1451–1474.
- Calabrese EJ (2008c) Hormesis and medicine. *Br J Clin Pharmacol* 66: 594–617.
- Calabrese EJ (2008d) An assessment of anxiolytic drug screening tests: hormetic dose responses predominate. *Crit Rev Toxicol* 38: 489–542.
- Calabrese EJ (2008e) Modulation of the epileptic seizure threshold: implications of biphasic dose responses. *Crit Rev Toxicol* 38: 543–556.
- Calabrese EJ (2008f) Alzheimer's disease drugs: an application of the hormetic dose-response model. *Crit Rev Toxicol* 38: 419–452.
- Calabrese EJ, Blain R (2005). The occurrence of hormetic dose responses in the toxicological literature, the hormesis database: an overview. *Toxicol Appl Pharmacol* 202: 289–301.
- Calabrese EJ, Blain, RB (2009). Hormesis and plant biology. *Environ Pollut* 157: 42–48.
- Calabrese EJ, Stanek EJ III, Nascarella MA, Hoffmann GR (2008). Hormesis predicts low-dose responses better than threshold models. *Int J Toxicol* 27: 369–378.
- Carter CS, Hofer T, Seo AY, Leeuwenburgh C (2007) Molecular mechanisms of life- and healthspan extension: role of calorie restriction and exercise intervention. *Appl Physiol Nutr Metab* 32: 954–966.
- Chigurupati S, Son TG, Hyun DH, Lathia JD, MughalMR, Savell J, Li SC, Nagaraju GP, Chan SL, Arumugam TV, Mattson MP (2008) Lifelong running reduces oxidative stress and degenerative changes in the testes of mice. *J Endocrinol* 199: 333–341.
- Chueh S-C, Guh J-H, Chen J, Lai M-K, Teng C-M (2001). Dual effects of ouabain on the regulation of proliferation and apoptosis in human prostatic smooth muscle cells. *J Urol* 166:347–353.
- Colman RJ, Beasley TM, Allison DB, Weindruch R (2008) Attenuation of sarcopenia by dietary restriction in rhesus monkeys. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63: 556–559.
- Cross J, Lee H, Westelinck A, Nelson J, Grudzinskas C, Peck C (2002). Postmarketing drug dosage changes of 499 FDA-approved new molecular entities, 1980–1999. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 11: 439–446.
- de Kok TM, van Breda SG, Manson MM (2008) Mechanisms of combined action of different chemopreventive dietary compounds: a review. *Eur J Nutr* 47 (Suppl 2): 51–59.
- Dmitrieva R, Doris PA (2003). Ouabain is a potent promoter of growth and activator of ERK1/2 in ouabain-resistant rat renal epithelial cells. *Biol Chem* 278: 28160–28168
- Drory Y, Kramer MR, Lev B (1991) Exertional sudden death in soldiers. *Med Sci Sports Exerc* 23:147–151.
- Foekens JA, Sieuwerts AM, Stuurman-Smeets EMJ, Dorssers LCJ, Berns EMJJ, Klijn JGM (1992). Ieiotropic actions of suramin on the proliferation of human breast cancer cells in vitro. *Int J Cancer* 51: 439–444.

- Fontana L (2008) Calorie restriction and cardiometabolic health. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 15: 3–9.
- Foreman J (2001). A 'cure' for osteoporosis may be near. *Boston Globe*, April 24, 2001, pp. C1, C4.
- Frautschy SA, Hu W, Kim P, Miller SA, Chu T, Harris-White ME, Cole GM (2001) Phenolic anti-inflammatory antioxidant reversal of Abeta-induced cognitive deficits and neuropathology. *Neurobiol Aging* 22: 993–1005.
- Furukawa K, Mattson MP (1995) Taxol stabilizes $[Ca^{2+}]_i$ and protects hippocampal neurons against excitotoxicity. *Brain Res* 689: 141–146.
- Giuliani N, Pedrazzoni M, Negri G, Passeri G, Impicciatore M, Girasole G (1998) Bisphosphonates stimulate formation of osteoblast precursors and mineralized nodule in murine and human bone marrow cultures in vitro and promote early osteoblastogenesis in young and aged mice in vivo. *Bone* 22: 455–461.
- Godfraind T, Ghysel-Burton J (1977) Binding sites related to ouabain-induced stimulation or inhibition of the sodium pump. *Nature* 365: 165–166.
- Grotewold E (2005) Plant metabolic diversity: a regulatory perspective. *Trends Plant Sci.* 10: 57–62
- Hubbard RW (1990) The role of exercise in the etiology of exertional heatstroke. *Med Sci Sports Exerc* 22: 2–5.
- Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun DH, Dixit VD, Pearson M, Nassar M, Tell-johann R, Maudsley S, Carlson O, John S, Laub DR, Mattson MP (2007) Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med* 42: 665–674.
- Kang SK, Cha SH, Jeon HG (2006) Curcumin-induced histone hypoacetylation enhances caspase-3-dependent glioma cell death and neurogenesis of neural progenitor cells. *Stem Cells Dev* 15:165–174.
- Kim D, Nguyen MD, Dobbin MM, Fischer A, Sananbenesi F, Rodgers JT, Delalle I, Baur JA, Sui G, Armour SM, Puigserver P, Sinclair DA, Tsai LH (2007) SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO J* 26: 3169–3179.
- Kim SJ, Son TG, Park HR, Park M, Kim MS, Kim HS, Chung HY, Mattson MP, Lee J (2008) Curcumin stimulates proliferation of embryonic neural progenitor cells and neurogenesis in the adult hippocampus. *J Biol Chem* 283: 14497–14505.
- Kong L, Tanito M, Huang Z, Li F, Zhou X, Zaharia A, Yodoi J, McGinnis JF, Cao W (2007) Delay of photoreceptor degeneration in tubby mouse by sulforaphane. *J Neurochem* 101:1041–1052.
- Lee J, Duan W, Mattson MP (2002) Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *J Neurochem* 82: 1367–1375.
- Liu D, Chan SL, de Souza-Pinto NC, Slevin JR, Wersto RP, Zhan M, Mustafa K, de Cabo R, Mattson MP (2006) Mitochondrial UCP4 mediates an adaptive shift in energy metabolism and increases the resistance of neurons to metabolic and oxidative stress. *Neuromolecular Med* 8: 389–414
- Maswood N, Young J, Tilmont E, Zhang Z, Gash DM, Gerhardt GA, Grondin R, Roth GS, Mattison J, Lane MA, Carson RE, Cohen RM, Mouton PR, Quigley C, Mattson MP, Ingram DK (2004) Caloric restriction increases neurotrophic factor levels and attenuates neurochemical and behavioral deficits in a primate model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 18171–18176.
- Mattson MP, Cheng A (2006) Neurohormetic phytochemicals: low-dose toxins that induce adaptive neuronal stress responses. *Trends Neurosci* 29: 632–639.
- McGaugh JL, Petrinovich LF (1965). Effects of drugs on learning and memory. *Int Rev Neurobiol* 8: 139–196.
- Miller K, Neilan B, Sze DM (2008) Development of Taxol and other endophyte produced anticancer agents. *Recent Patents Anticancer Drug Discov* 3: 14–19.

- Murrell GAC, Francis MJO, Bromley L (1989). Oxygen free radicals stimulate fibroblast proliferation. *Biochem Soc Trans* 484
- Murrell GAC, Francis MJO, Bromley L (1990). Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals. *Biochem J* 265: 659–665
- Pender JR, Pories WJ (2005) Epidemiology of obesity in the United States. *Gastroenterol Clin North Am* 34: 1–7
- Radak Z, Chung HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S (2008) Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Res Rev* 7: 34–42
- Ramirez-Ortega M, Maldonado-Lagunas V, Melendez-Zajgla J, Carrillo-Hernandez JF, Pastelin-Hernandez G, Picazo-Picazo O, Ceballos-Reyes G (2006). Proliferation and apoptosis of HeLa cells induces by in vitro stimulation with digitalis. *Eur J Pharmacol* 534: 71–86
- Randall WA, Price CW, Welch H (1947). Demonstration of hormesis (increase in fatality rate) by penicillin. *Am J Public Health* 37: 421–425
- Redman LM, Martin CK, Williamson DA, Ravussin E (2008) Effect of caloric restriction in non-obese humans on physiological, psychological and behavioral outcomes. *Physiol Behav* 94: 643–648
- Smith-Sonneborn J (2008). Hormetic triggers for intervention in aging, disease and trauma. *Am J Pharmacol Toxicol* 3: 1–10
- Strobel G, Daisy B, Castillo U, Harper J (2004) Natural products from endophytic microorganisms. *J Nat Prod* 67: 257–268
- Triggiani V, Resta F, Guastamacchia E, Sabbà C, Licchelli B, Ghiyasaldin S, Tafaro E (2006) Role of antioxidants, essential fatty acids, carnitine, vitamins, phytochemicals and trace elements in the treatment of diabetes mellitus and its chronic complications. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 6: 77–93
- van Praag H (2008) Neurogenesis and exercise: past and future directions. *Neuromolecular Med* 10: 128–140
- van Praag H, LuceroMJ, Yeo GW, Stecker K, Heivand N, Zhao C, Yip E, Afanador M, Schroeter H, Hammerstone J, Gage FH (2007) Plant-derived flavanol (-)-epicatechin enhances angiogenesis and retention of spatial memory in mice. *J Neurosci* 27: 5869–5878
- Welch H, Price CW, Randall, WA (1946). Increase in fatality rate of *E. typhosa* for white mice by streptomycin. *J Am Pharmaceut Assoc* 35: 155–158
- Yu ZF, Mattson MP (1999) Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration reduce focal ischemic brain damage and improve behavioral outcome: evidence for a preconditioning mechanism. *J Neurosci Res* 57: 830–839

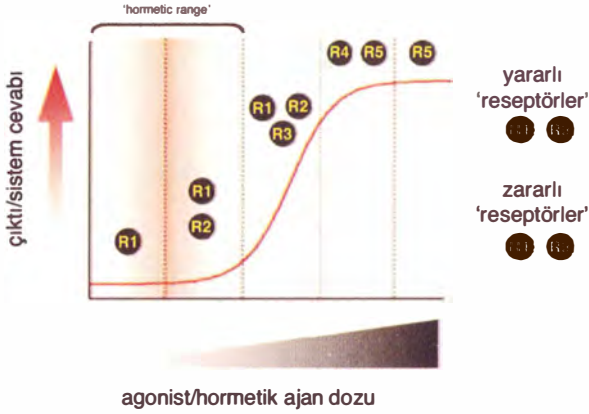


Şekil 2. Sinir hücrelerinin nörotransmitter glutamata verdikleri hormetik yanıtlar ve gaz halindeki taşıyıcı karbon monoksit (CO). Düşük ve orta dozlardaki glutamat, sinaptik iletkenliğe ve plastisiteye, öğrenme ve hafızaya ve diğer davranışlara aracılık eder. Yüksek dozlardaki glutamat nöronlarda yüksek miktarda kalsiyum akışına yol açarak nöron hasarı ve ölümüne sebep olur; bu durum epilepsi ve felçlerin yanında Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalığında da ortaya çıkabilir. Beyin hücreleri tarafından karbon monoksit üretimi gerçekleşir ve beyin içindeki sinyalizasyonda, nöronlar arasında ve kan damarlarındaki hücrelerde önemli rol oynar. Karbon monoksit solunması kanda ve dokularda karbon monoksit seviyelerinin yükselmesine ve -eğer uzun süre devam ederse- asfiksiye ve ölüme neden olabilir.

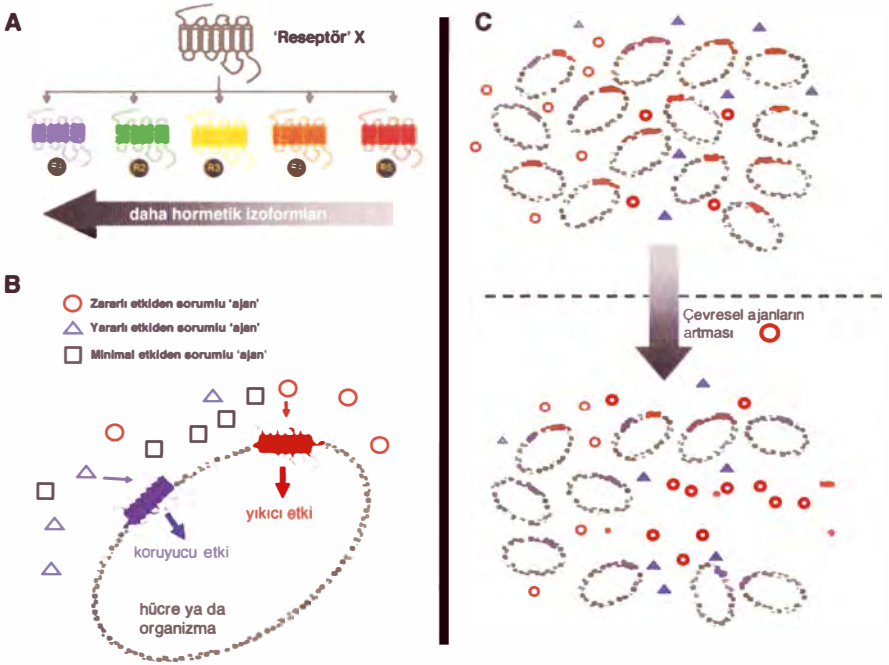


Şekil 3 Fitokimyasal hormesis. Bitkiler tarafından insektleri ve mikroorganizmaları kökleri, yaprakları, meyveleri ve tomurcuklarını yemekten uzak tutmak için pek çok kimyasal üretilir. Ancak, hayvanlar ve insanlar tarafından düşük miktarlarda tüketildiklerinde bu bitki “toksinlerinden” bazıları kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve nörolojik bozukluklara karşı koruma sağlayan adaptif stres yanıtlarını uyatabilmektedirler. Bu tür fitokimyasallar ve bitkilere verilebilecek örneklerden bazıları sülfofran (brokoli), alisin (soğanlar ve sarımsak) ve resveratroldür (kırmızı üzüm ve şarap).

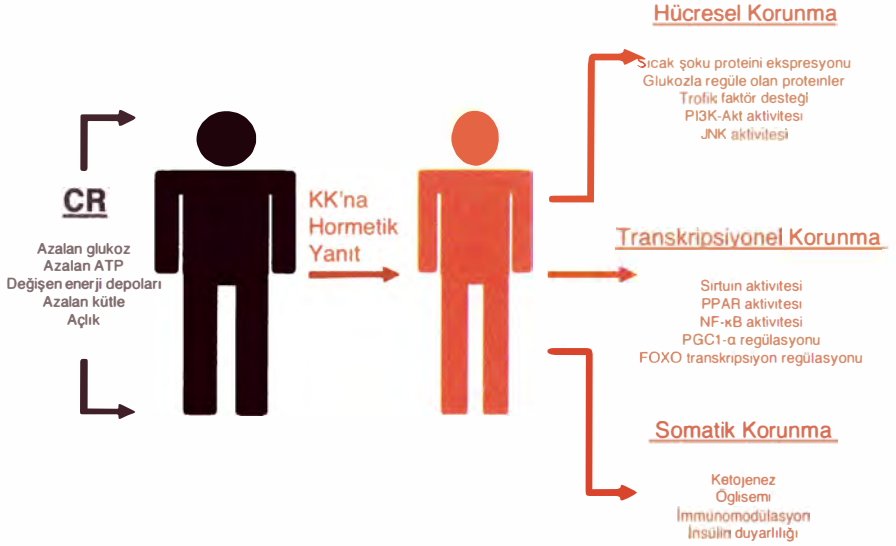
Reseptör x izoformları (R)



Şekil 1: Doz-bağımlı reseptör izoform farklılığı: hormetik aktivitenin potansiyel mekanizması. Rodopsin-like GPCR (X), aksesuar protein-kontrollü izomerizasyon yoluyla çoklu yapısal izoformlarda doğal olarak bulunabilir. Bu izoformların (1-5) her biri, tercihli olarak farklı sinyal yollarına bağlanabilir ve bu şekilde selektif biyolojik aktiviteleri kontrol eder. Reseptör izoform durum üzerindeki aksesuar protein kontrol etkisi aynı zamanda bir ligandın veya o reseptör için özel hormetik ajanın afinitesini/etkinliğini etkileyebilir. Daha düşük dozlarda ligand, daha sonra fizyolojik olarak yararlı sinyal yollarına bağlanabilen, az sayıda spesifik X izoformlarına (R1, R2) bağlanabilir. Daha yüksek dozlarda ise reseptör izoformlarının çalıştırılmasına bir değişiklik görülür, bu değişiklik yararlı yolları uyarmayıp, organizmaya veya hücreye zararlı sinyal yollarını (R4,R5) aktive edebilir.



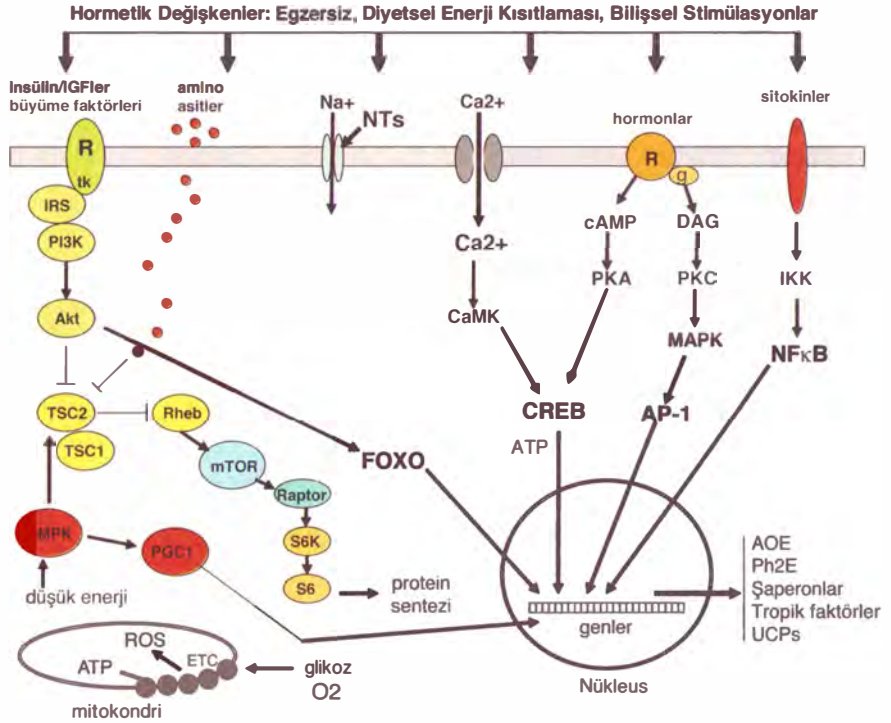
Şekil 2 GPCR izoform repertuarı, hormetik etkiler ve hayatta kalma seçimi için bir mekanizma sağlayabilir. **A.** Tek bir Rodopsin-benzeri reseptörün (R1-R5) çoklu stabil izoformlarının potansiyel oluşturulması. Bu reseptör formları, aksesuar veya iskele proteinlerinin farklı stokiometrilere ile diferansiyel stabil intramoleküler etkileşimleriyle oluşturulur. Bu izoformlar ayrıca, hücre / organizmanın hayatta kalması için daha yararlı (veya daha az) (aşağı) veya daha az (R5) olan aşağı akış sinyal yollarına bağlantılı güçlü spektrumu sergileyebilir. **B.** Bir hücrenin ya da organizmanın bulunduğu çevrede çeşitli ajanları algılama yeteneğine sahip olduğu teorik bir ortam (daire, üçgen, kare). Bu ajanlar, tek bir reseptör tipinin (X) faydalı veya zararlı izoformlarını aktive etme yeteneğine sahiptir. **C.** Hücre sağkalımı veya organizmanın yayılması üzerindeki potansiyel etkileri X reseptörünü kullanarak hücrenin duyuşal yeteneği. Hücre dışı ajanların konsantrasyonu değişirebileceği dengesiz bir ortamda, belirli hücrelerin / organizmaların hayatta kalması her ikisine de bağlı olabilir. X ifadesi ve ayrıca mevcut reseptör X'in spesifik izoformları üzerinde. Yararlı etkiler kazandıran izoformların tutulmasının ve eşzamanlı zararlı etkiler ortaya çıkaran izoform kaybının ortaya çıkması olasıdır. Ek olarak, en reseptör X izoformlarını üretme ve stabilize etme yeteneği, hücre / organizmanın gelecekteki değişikliklerine karşı gelecekteki esnekliğini sağlayabilir.



Şekil 1 Çoklu koruyucu mekanizmaların hormetik efektörü olarak kalori kısıtlaması. Kalori kısıtlaması (KK) indüksiyonu vücudu çok sayıda güçlükle karşı karşıya bırakır. Büyüme, üreme veya homeostaz için enerji üretme ve depolama kapasitesinin azalması karşısında sağ kalmak ve iyilik halini korumak için vücut KK durumuna “hormetik stilde” yanıt verir. Böylece KK stresinin hafifletilmesi ve vücuda yarar sağlaması için çoklu fizyolojik düzeyde yanıt mekanizmaları devreye girer. Bu mekanizmalar neredeyse bütün hücre ve doku organizasyonu düzeylerinde gerçekleşir — söz gelimi aracı hücre metabolizmasının idame edilmesi (hücrenin korunması), yeni proteinlerin üretilmesi (transkripsiyonun korunması) ve tüm vücuda ait endokrin/nörolojik eksenlerin idame edilmesi (somatik korunma).



Şekil 1: Couch Potato nöronu ve aktif nöron. Soldaki nöron, sağlıksız beslenen, mental olarak inaktif ve egzersiz yapmayan sağlıksız bir “Couch Potato” dur. Couch Potato nöronu diğer nörona göre çok daha sağlıksız görünmektedir.



Şekil 2: Egzersiz, diyetteki enerji kısıtlaması ve kognitif uyarı yoluyla uyarılan adaptif hücresel stres yanıt yolları. Couch Potatolu kişilerin hücreleri uyumaya devam etmektedirler. Hafif bir strese yanıt olarak (oksidatif, metabolik, iyonik vb) hücre içinde bir veya daha çok adaptif stres yanıt yolağı aktive edilir. Örneğin açlık veya egzersiz gibi enerjetik streslere yanıt olarak intrinsik tirozin kinaz (tk) aktivitesi yardımı ile insülin ve insülin-benzeri büyüme faktörleri (IGF) reseptörleri (R) aktive eder. Aktive olmuş reseptör insülin reseptör substrat proteinini (IRS) fosforlar (phosphorylate) ve bu fosfotidilinositol -3kinaz (PI3K) ve Akt kinazı da içeren bir kinaz dalgasına yol açar (bir kinaz basamağı ile eşleşerek). Hücrelerin strese karşı oluşturduğu adaptif yanıtta önem taşıyan iki Akt substratı FOXO ve TSC2 proteinidir. FOXO bir transkripsiyon faktörüdür ve aktive edildiği zaman antioksidan enzim (AOE) olan mangan superoksit dismutaz gibi sitoprotektif proteinleri kodlayan genlerin düzenleyici elemanlarına bağlanır. TSC2 nin Akt ile fosforilasyonu Rhebin baskılanmasının ortadan kalkması ve mTORun (mammalian target of rapamisin) aktivasyonu ile sonuçlanır. mTOR daha sonra Raptoru aktive eder ve sonrasında protein sentezi için kritik bir protein olan ve S6'yı aktive eden S6 kinazı aktive eder. Hücresel enerji düzeyi düşük olduğu zaman AMPkinaz aktive olur ve bu da TSC2 nin aktivasyonu ile ve böylelikle mTOR sinyal yolağının inhibisyonu ile sonuçlanır. Ek olarak AMPK, hücresel enerji metabolizmasında ve strese karşı direktte yer alan proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonunu arttıran bir transkripsiyonal düzenleyici olan PGC1-alfa'yı aktive eder. Reaktif oksijen ürünleri (species) (ROS) olarak ATP de ürettikleri için mitokondri birçok hücresel stres yanıtında çok önemli bir rol oynar. Egzersiz, diyetel enerji kısıtlaması, bilişsel uyarı adaptif stres yanıt yolağını aktive eden belirli hormonların (örneğin epinefrin ve GLP-1 ve sitokinlerin (örneğin TNF)) üretimini artırıyor olabilir. Örneğin GTP-bağlayan **Şekil 2: (devamı)** proteinlerle (g) eşleşen hormon reseptörleri cAMPnin veya diacylglycerolün (DAG) üretimini artırabilir. DAG protein kinaz C'yi (PKC), cAMP protein kinaz A'yı (PKA) aktive ederken, kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz (CaMK) ile birlikte transkripsiyon faktörü CREB'yi (Siklik AMP yanıt elementi-bağlayıcı protein) aktive ederler. PKC mitojen-aktifleşmiş protein kinazı aktive eder.

4-hidroksinonenal (HNE) 63
γ-glutamilsistein sentetaz (γ-GCS) 72

A

AB1 62
ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 21
ACSRP 1, 3, 4, 7, 9
adaptasyon 10, 16, 33, 60, 70, 83, 104, 123, 124, 130, 153, 167
Adaptasyon 1, 47, 61
adaptif 16, 18, 33, 42, 49, 57, 58, 59, 60, 61, 63, 64, 66, 69, 70, 109, 110, 114, 131, 132, 140, 142, 143, 145, 146, 147, 175, 178, 179, 184, 185, 187, 190, 192, 193
adaptif yanıt 33, 63, 192
Adaptif Yanıt/Ön koşullandırma 33
adenoz trifosfat 4
adrenal bez 59
agonist 42, 43, 53, 54, 97, 99, 100, 101, 106, 107, 108
ağrı 31, 36, 48
Akciğer 114
aldehit redüktaz 72
allicin 7
Allicin 10
allosterik modülatörler (AM'ler) 95, 99, 100
Alometri 47
Alzheimer 3, 4, 10, 37, 41, 51, 63, 65, 66, 107, 126, 135, 136, 139, 146, 148, 149, 150, 151, 156, 177, 178, 179, 189, 191, 194, 195
AM 99, 100, 107, 122, 136, 147, 150, 173, 194
amino asit 2, 84
AMP 8, 62, 128, 134, 136, 137, 143, 144, 150, 151, 190
Anjiyogenez 117
anksiyolitik 31, 39, 40, 48, 176, 186, 187
Anksiyolitik 39, 186, 187
Anksiyolitik ilaçlar 186, 187
antagonist 42, 55, 97, 100
Antiaging 153, 154
antiapoptotik proteinleri 86
antibiyotikler 39, 49, 175, 184
Antidepresanlar 175
antifungal ajanlar 49
Antikonvülzan İlaçlar 187
antioksidan yanıt elementi (ARE) 72
Antioksidan Yanıt Elementi (ARE) 72

antiviral 39, 49
AP1 62, 91
apoptozis 74, 76, 77, 78, 79, 86
apoptozis inhibitör proteinler 86
apoptoz 31
ARE 71, 72, 73, 74, 75, 76, 89, 90, 92, 145, 147, 190
ARE Yolağının Regülasyonu 72
Arndt-Schulz yasası 18, 21
arsenik 2, 5
asetilasyon 77, 78
asimtotik 19
ATP 4, 6, 62, 142, 143, 145
August Bier 19, 53

B

Bach1 72, 92
Bach2 72, 91
Bağışıklık 114
bakır 59, 65, 164
bakteriler 17, 39, 178, 179
Bcl-2 62, 86, 144, 190
Bcl3 80, 82, 89
BDNF 61, 62, 63, 67, 68, 117, 118, 122, 127, 145, 148, 178
bellek 31, 176, 179, 188, 189
Bellek/Biliş 188
Besinsel 164
Beslenme 175, 177
Beslenme destekleri 175
Beta-Adrenerjik 8
beyin 59, 61, 62, 63, 64, 65, 109, 117, 127, 140, 146, 178, 179, 191, 193
Beyin 115
beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) 61
bifazik 1, 2, 3, 5, 9, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 33, 34, 35, 38, 39, 41, 42, 48, 59, 60, 61, 66, 177, 184, 185, 186, 187, 188, 189
Bifazik 1, 2, 15, 17, 20, 21, 59, 60, 177
bilimsel 16, 17, 18, 19, 20, 124, 146, 176
Bimodal 21
Bitonik 21
biyoloji 16, 19, 21, 22, 49, 50, 155
biyolojik model 15, 22, 23, 31, 35, 180, 181, 186
Biyolojik performans 32
biyolojik plastisite 33, 36, 47, 177, 192

biyomedikal 15, 19, 20, 22, 49, 59, 175, 177
 brokoli 7, 64, 75
 BTB 73

C

Çan eğrisi 21
 Çark 109, 117
 CBP 72, 73, 77, 78, 90, 93
 Çevresel Koruma 1, 11
 çevresel risk 16, 31, 46
 Çevresel Risk 43
 cilt 153, 164, 166
 çinko 11, 59, 65
 civa 2
 CNC 72
 Couch Potato 61, 139, 140, 143, 144, 145, 146
 CREB 62, 72, 90, 122, 135, 145, 190
 curcumin 10, 86, 90, 169, 171
 Cys273 74
 Cys288 74

D

DAF-2 79
 Daf-16 131, 132, 134
 DAF-16 76, 79, 88, 91, 135, 136
 Dalak 114, 118
 Darwin 57, 66
 dayanıklılık 153, 154, 157
 DDT 44, 45, 46
 dekontansasyon 71
 demir 2, 11, 59, 62, 64, 65
 Demir 2, 59, 164
 destekleri 175, 189
 DGR 73
 Diazepam 8
 diferansiyasyon 5, 6, 114
 Dimerizasyon 102
 Diyabet 188
 diyet 59, 61, 64, 69, 112, 140, 144, 145, 147
 DNA bağlayıcılar 70
 doğal seçim 57, 66
 Doğal Seçim 57
 Doz 2, 8, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 34, 36, 38, 39,
 45, 47, 49, 50, 59, 95, 96, 110, 111, 112,
 114, 116, 175, 176, 180, 186, 190
 Doz ve sıklık 175
 Doz-yanıt 15, 16, 19, 34, 36, 38, 47, 49, 96
 Doz-zaman 47
 durağan 139, 140, 145
 D Vitamini 2

E

Eczane 175
 egzersiz 1, 7, 8, 61, 62, 69, 70, 82, 83, 109, 110,
 111, 112, 113, 114, 115, 116, 118, 139, 140,
 141, 142, 143, 145, 146, 153, 154, 166, 177,
 178
 Egzersiz 69, 81, 83, 109, 111, 113, 115, 116,
 117, 118, 139, 140, 141, 142, 143, 154, 163,
 164, 166
 Ekoloji 57
 eksitabl 6
 eksojen 4, 21, 95, 104, 124
 ekzototoksin 8
 elektrofil responsif element (EpRE) 72
 endojen 4, 21, 31, 36, 43, 63, 84, 96, 98, 99,
 100, 101, 104, 124, 131, 190
 endokrin 123, 125, 127
 endoplazmik retikulum 6
 endüstriyel 31, 48, 192
 Enerji 123, 124, 125, 162, 178
 enerji metabolizması 76
 enflamasyon 74
 enzim 8, 62, 72, 74, 142, 147, 161, 182
 EPA 36, 44, 55
 epilepsi 3, 4, 31
 epoksit hidrolaz 72
 Erkek Cinsel Disfonksiyonu 188
 eşik 15, 16, 18, 20, 22, 23, 31, 32, 34, 35, 36,
 37, 38, 40, 43, 44, 46, 49, 50, 118, 182, 187
 evrim 5, 16, 57, 60, 64, 66, 72, 79, 104, 124
 Evrim 1, 5, 7, 47, 58, 59, 123

F

farmakoloji 9, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 30, 31,
 34, 37, 49
 Farmakolojik dönüşüm 21
 ferritin 59
 fibroblast büyüme faktörü (FGF) 63
 Fibrotik Hastalıklar 42
 Fitokimyasallar 69
 Flexner 19, 50, 53
 Forkhead Box O (FOXO) 76
 fosforilasyon 76, 77, 84
 FOXO 10, 62, 69, 71, 76, 77, 78, 79, 80, 87, 88,
 91, 92, 93, 131, 132, 142, 144, 148, 179,
 190

G

gazlar 11
 GDP (guanozin difosfat) 97

gen ekspresyon 69, 71, 75, 79
 genel transkripsiyon faktörlerini (gTF) 71
 genotoksik 43, 78, 79
 gen transkripsiyonunu 70
 Ghrelin 111, 120, 148
 Glisemik Kontrol 127
 glutatyon (GSH) 63
 glutatyon peroksidaz (GPx) 63, 74, 76, 86, 190
 glutatyon redüktaz 72
 glutatyon-S-transferaz (GST) 72
 GPCR 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103,
 104, 105
 G Protein 98
 G protein-çiftli reseptör 95
 GTP (guanozin trifosfat) 97

H

Hafıza 40, 48
 heme oksijenaz-1 (HO1) 72
 hemoglobin 59
 heptahelikal G protein-çiftli reseptör 95
 heterodimer 72, 89
 heterokromatin 70
 hidroksil radikali (OH) 4, 63
 HIF1 7
 Hipergravite 154, 161
 hiperkalsemi 2
 Hipokampus 109
 hipoksik 33
 hipotalamus 59
 histon 70, 71, 129
 histon oktomeri 70
 HO-1 72, 145, 190
 homeopati 10, 15, 17, 18, 19, 49
 homeostasis 153, 155, 156
 Hormesis 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 21, 22, 23, 30,
 32, 33, 35, 36, 37, 38, 46, 47, 51, 52, 53, 54,
 63, 66, 67, 69, 96, 109, 115, 124, 141, 143,
 147, 153, 157, 158, 161, 162, 163, 164, 165,
 166, 167, 168, 170, 172, 173, 174, 176, 177,
 178, 183, 186, 188, 189, 190, 194
 hormetik 15, 20, 21, 22, 23, 30, 31, 32, 33, 34,
 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46,
 47, 48, 49, 50, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64,
 65, 69, 70, 80, 83, 86, 97, 98, 100, 101, 102,
 103, 104, 105, 109, 110, 111, 112, 114, 117,
 118, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131,
 132, 133, 139, 143, 145, 146, 153, 154, 157,
 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166,
 167, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182,

183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191,
 192, 193
 hormetik doz 2, 8, 11, 15, 20, 22, 23, 30, 31,
 32, 33, 34, 35, 36, 41, 42, 43, 44, 46, 48, 49,
 50, 58, 59, 110, 164, 176, 177, 182, 184,
 185, 186, 187, 188, 192
 HSF 69, 71, 83, 84, 85
 HSP 83, 84, 85, 126, 168
 hücre proliferasyonu 32, 33, 185
 Hueppe kuralı 21
 Hugo Schulz 17, 50, 52
 Huntington 3, 136, 149

I

IGF-1 63, 68, 89, 117, 122, 132, 133
 İkili etki 21
 İki yönlü 21
 IKK 81
 İlaç endüstrisi 175
 ilaç gelişimi 15
 ilaç geliştirme 59, 176, 183
 ilaç güvenliği 15
 İlaçlar 179, 187
 immünoloji 31
 inhibe 2, 8, 77, 78, 79, 80, 100, 101, 131, 143,
 144, 160, 178, 179, 184, 185, 186
 inhibisyon 2, 8, 11, 17, 42
 inhibitör 32, 59, 75, 86, 100, 101, 189
 İnme 41
 insülin-benzeri büyüme faktörleri (IGF) 142
 insülin benzeri büyüme faktörü (IGFs) 62
 insülin reseptörleri 62
 intraselüler 58, 62, 65, 144, 192
 Isı-Şok Faktör Yoluğu 82
 Isı şok proteinleri 7
 iskemi 8, 42, 63, 65, 191
 İşlevsel antagonizm 21
 istemli koşu 109, 110, 112, 113
 iyon kanalları 58, 61, 62
 izotiyosiyanattır 75
 İkB 80, 81
 ısı-şok 70, 78, 82, 83, 84, 113
 ısı-şok porteinleri (HSPler) 82

J

JNK 78, 86, 88, 93, 132, 136
 J şekilli 20, 36, 44, 45
 J- şekilli 21
 J-şekilli 15

K

Kalori 123, 124, 125, 144, 163, 191
 Kalori kısıtlaması 69, 123, 124, 125, 163
 Kalori Kısıtlaması 124, 163
 kalsiyum 1, 3, 4, 6, 7, 10, 62, 63, 64, 65, 104, 110, 113, 116, 160
 Kalsiyum 5, 65
 kalsiyum bağlayıcı proteinler (CBP) 63
 kanser 2, 20, 32, 43, 44, 46, 47, 59, 64, 144, 156, 162, 163, 178, 180, 184, 186
 kanser biyolojisi 59
 kapsaisin 10
 karaciğer 32, 44, 45, 62, 64, 74, 101, 130
 Karaciğer 111, 118
 karbon monoksit 3, 4, 11
 Kardiyorespiratuvar Sistem 113
 kardiyovasküler 1, 2, 4, 5, 9, 59, 64, 69, 123, 139, 143, 147, 166, 177, 178, 189, 192
 Kardiyovasküler hastalıklar 175
 kas iskelet sistemi 111, 118
 katalaz 4, 63, 76, 78
 katalaz (Cat) 63
 Keap1 72, 73, 74, 75, 88, 90, 91, 92, 93
 kemik mineral 111
 Kemirgen 161
 kemoprotektif 46
 kemoterapötikler 31
 Keton Cisimleri 129
 koaktivatör 71, 72, 73, 78, 130
 koaktivatör proteinleri 71
 Kofaktörlerin 130
 koku 65, 95
 Konformasyon 95
 Konvülziyon 40
 kortizol 59
 Koşu 109, 112, 113, 116
 Koşubandı 109
 Kromatin 70, 71
 kromatin remodeling 71

L

lineer 2, 38, 43, 44, 46, 50, 183

M

maladaptif 110
 mangan 7
 mantarlar 39, 179
 MAP 62, 86, 158, 171
 marjinalize 15, 20, 49

maruziyet sıklığı 8
 maruziyet süresi 69
 maya 11, 17, 18, 31, 33
 mayalar 19, 39, 179
 Mekanizma 47
 mesane tümörü 44
 metal bağlayıcı proteinler (MBP) 63
 metaller 1, 11, 57, 59, 154, 191
 metformin 8, 147, 150
 MnSOD 63, 76, 78, 81, 82
 MST1 78
 mTOR 62, 76, 142, 143
 multifazik 38
 mutajenik 44

N

natural killer;NK 115
 NF-F2 72
 NF- κ B 7, 62, 69, 71, 80, 81, 82, 83, 86, 87, 88, 89, 90, 92, 127, 129, 135, 163, 179, 190
 nitrik oksit 4, 31, 63, 81, 112, 188
 nitrik oksit (NO) 63
 NK 115, 149, 167
 NOAEL 22
 nörobiyolojik 61, 141
 Nörogenez 115
 nörokimyasal 61
 nöronal 123, 145, 146, 179, 191
 nöroprotektif 178
 nörotransmitterler (NT) 63
 nörotransmitter 3, 6
 Nörotropik Faktör 117
 nörotropin-3 117
 Nrf1 72, 93
 Nrf2 2, 7, 10, 62, 69, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 86, 89, 90, 91, 92, 93, 145, 147, 179, 190
 Nrf-2-ARE yoluğu 7
 Nrf2 dimerizasyonunu 72
 Nrf2 koaktivatör CREB-binding protein 72
 Nrf3 72
 NT-3 117
 Nükleer Faktör- κ B Yoluğu 80
 nükleozom 70, 71
 Nutrasötikler 175
 Nütrasötikler 189

O

obez 139, 140
 oksijen 4, 7, 11, 23, 42, 48, 62, 72, 73, 74, 81, 114, 142, 143, 144

olfaktör reseptörleri 65
 Ölümcül 5
 onarım 69, 131, 164
 Ön koşullandırma 15, 33
 Önkoşullandırma 1
 optimal 33, 37, 46, 86, 131, 183, 193
 Oruç tutmak 9
 Osteoporoz 41, 189
 östrojen 31
 ozon 11

P

p45 72
 Pankreas 112, 118
 Paracelsus 2, 3
 Paradoks etkisi 21
 Parkinson 3, 4, 13, 63, 135, 136, 139, 144, 148, 150, 195
 performans bileşeni 32, 47, 50
 peroksinitrit (PN) 63
 pestisit 2, 44, 59
 PGC1 α 143
 pituitier bez 59
 Plastisite 47, 177
 popülasyon 38, 46, 57, 165
 Potensi 47, 182
 PPAR γ 78, 130
 pre-inisiasyon kompleks (PIC) 71
 proliferasyon 5, 6, 32, 79, 110, 184, 185, 186
 Pulmoner Hipertansiyon 42

Q

quinon oksideoredüktaz (NQO1) 72

R

radyasyon 2, 33, 43, 57, 69, 79, 133, 154, 161, 162, 163, 175, 191
 reaktif oksijen türevleri (ROS) 81
 Rekabet 57
 reseptör 8, 10, 32, 39, 79, 80, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 126, 127, 142, 144, 182, 188
 Reseptör Dimerizasyonu 102
 reseptör duyarısızlaşması 32
 Resveratol 10
 RNA polimeraz II (RNAPol) 71

S

Sağkalım 57
 sarko-endoplazmik retikulum 6

Schulz 10, 11, 17, 18, 19, 21, 50, 52, 54, 119
 şekilli 15, 20, 21, 36, 41, 42, 43, 44, 45, 47, 48
 selenoproteinler 59
 selenyum 1, 5, 11, 59, 60, 164
 Selenyum 2, 57
 sensör 7, 74, 132
 serotonin 31, 51, 61, 68, 98, 101, 106, 108, 188
 sigmoid log 96
 sinerji 36, 37, 47
 sinir bilimi 59
 sinyali 6, 10, 58, 59, 60, 65, 75, 77, 79, 80, 81, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 127, 131, 142, 143, 144, 145, 146, 176, 178
 Sinyal yolları 71
 SIRT1 77, 78, 87, 91, 129, 130, 134, 136, 137
 SIRT2 78
 Sirtuin 129, 174
 sirtuin-FOXO yolu 7
 Sitokin 115, 126
 Sitokrom P450 (CYP) 64
 sitoprotektif proteinlerin 62, 63, 190
 sınırlı (akut) 69
 sMAF 72
 sonlanım noktası 22, 181, 182
 STAT-3 144
 stimülasyon 8, 98, 182, 186, 187, 192
 stres 15, 16, 22, 31, 33, 47, 48, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 64, 66, 69, 70, 71, 74, 76, 77, 78, 79, 83, 84, 85, 86, 111, 112, 113, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 130, 131, 132, 133, 139, 140, 142, 143, 145, 146, 147, 153, 154, 156, 157, 158, 159, 160, 163, 164, 165, 166, 167, 177, 178, 179, 188, 190, 191
 Stres 1, 47, 57, 70, 79, 85, 86, 125, 131, 154, 167
 Stres dayanımı 57
 stres yanıtları 31, 132
 subtoksik 69, 175, 191
 sülföran 7, 10
 Sülföran 75
 süperoksit 4, 59, 62, 63, 76, 86, 144, 164, 190
 süperoksit dismutaz 7, 59, 62, 63, 76, 86
 süperoksit (SO) 63

T

tarımsal 31, 58
 Tedavi Sıklığı 8
 tembel 139, 140
 tembel durağan 139, 140
 Temel Doz Cevabı 2

terapötik 3, 8, 9, 11, 42, 96, 176, 185, 186, 190, 192
 Termal 154, 157, 158
 termal strese 64
 ters U 20, 42, 43
 Ters U- şekilli 21
 Testis 113, 118
 testosteron 31, 113
 Timüs 114, 118
 tiyoredoksin 72
 Tıp 38
 Tokluk/Adipözite 128
 toksik 2, 3, 5, 8, 10, 11, 12, 32, 33, 34, 37, 43, 46, 49, 57, 58, 59, 60, 64, 65, 96, 104, 175, 178, 183, 186, 192
 toksikoloji 15, 16, 18, 19, 20, 21, 30, 31, 34, 43, 49, 59
 Toksinler 1
 toksisite 2, 4, 20, 32, 33, 36, 37, 49, 50
 Transkripsiyonel Medyatorları 69
 Transkripsiyon faktörleri 69, 71, 86
 TRP 7, 10
 TSC2 142
 tümör 21, 31, 32, 37, 38, 48, 49, 76, 175, 179, 184, 185, 193
 tümör süpresör 76

U

ubiquitinasyon 74, 77
 UDP-glukuronil transferaz (UGT) 72
 Üreme Sistemi 112
 U-şekilli 15, 21
 USP7 78, 93

V

vasküler 4, 117, 185
 VEGF 117
 veri tabanı 22, 30, 31
 vitamin 2, 13, 130, 188

Y

Yaşlanma xii, 153, 155, 156, 157, 161, 166, 178, 193
 Yerkes–Dodson yasası 21

Z

zedeleiyici 5
 ZEP 22

