



BEYİN YAŞLANMASINDA MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

MOLECULAR MECHANISMS IN BRAIN AGING

Esra ÖZDEK^{1*} , Sevtap HAN¹ 

¹Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, 06330, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu derlemede beyinde yaşlanmayla birlikte oluşan moleküler değişimlerin anlatılması amaçlanmıştır. Beyin yaşlanmasının moleküler mekanizmaları; oksidatif stres, mitokondri işlev bozukluğu, endoplazmik retikulum stres, otofaji, inflamasyon, lizozom ve proteazom işlevinin bozulması, bozulmuş DNA onarımı başlıkları altında toplanmış ve bu konulara odaklanılmıştır.

Sonuç ve Tartışma: Yaşlanma, muhtemelen organizmalardaki hasar birikiminden ve/veya bakım ve onarım mekanizmalarındaki düşüşten kaynaklanan çok faktörlü bir süreçtir. Yaşlanmayla birlikte beyinde de nöronlarda dejenerasyon, beyin hacminin azalması, beyin hücrelerinin azalması gibi yapısal ve öğrenme, hafıza, dikkat ve motor aktivitede düşüşler gibi işlevsel birçok değişim meydana gelmektedir. Bu değişiklikler nörodejeneratif bozukluklarla birlikte Alzheimer, Parkinson gibi hastalıklara yatkınlık oluşturmaktadır. Beyin yaşlandığında öğrenme, karar verme, hafıza gibi yeteneklerinde azalmalar görülmektedir. Beyin yaşlanmasına bağlı hastalıklara ve işlevsel bozukluklara karşı terapötik veya koruyucu yaklaşımlar geliştirmek için beyin yaşlanmasının moleküler düzeydeki mekanizmalarının aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Beyin, nörodejenerasyon, yaşlanma

ABSTRACT

Objective: In this review, it is aimed to explain the molecular changes that occur with aging in the brain. The molecular mechanisms of brain aging are grouped under the headings of oxidative stress, mitochondrial dysfunction, endoplasmic reticulum stress, autophagy, inflammation, disruption of lysosome and proteasome function, and impaired DNA repair and focused on these issues.

Result and Discussion: Aging is a multifactorial process, possibly resulting from accumulation of damage in organisms and/or decline in maintenance and repair mechanisms. With aging, many structural changes such as degeneration of neurons, decrease in brain volume, decrease in brain cells and functional changes such as decreases in learning, memory, attention, and motor activity occur in the brain. These changes create a predisposition to diseases such as Alzheimer's and Parkinson's along with neurodegenerative disorders. As the brain ages, its abilities such as learning, decision making and memory decrease. To develop therapeutic or protective approaches against

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Esra Özdek
e-posta / e-mail: esra.ozdek@saglik.gov.tr, Tel. / Phone: +05378994050

brain aging-related diseases and functional disorders, there is a need to elucidate the molecular-level mechanisms of brain aging.

Keywords: Aging, brain, neurodegeneration

GİRİŞ

İlerleyen yaşla birlikte diğer organ sistemlerinde olduğu gibi, beynin işlevsel yetenekleri de giderek azalmaktadır [1]. Yaşlanma sırasında öğrenme ve hafıza, dikkat, karar verme hızı, duyuşsal algı ve motor aktivitede düşüşler şeklinde kendini gösteren koordinasyon bozukluğu meydana gelmektedir. Yaşlanma sonucu bireyler, nörodejeneratif bozuklukların gelişmesine daha yatkın hale gelirler. Bununla birlikte Alzheimer ve Parkinson hastalıkları giderek daha yaygın olarak görülür [2, 3, 4].

İnsan yaşlanması tüm organizmayı etkiler, ancak beynin yaşlanması şüphesiz diğer tüm organlarınkinden farklı olmalıdır, çünkü nöronlar yüksek oranda farklılaşmış postmitotik hücrelerdir ve çoğu için doğum sonrası dönemdeki yaşam süresi tüm organizmanın ömrüne eşittir [5].

Birçok yaşlanma teorisi vardır ancak hepsi temelde iki gruba ayrılabilir: yaşlanma, genetik olarak programlanmış bir süreçtir ve yaşlanma, organizmanın yaşamsal faaliyetleri sonucunda zamanla kademeli olarak zarar görmesiyle oluşan rastgele bir süreçtir [6]. Yaşlanan beyin hücresel ve moleküler seviyelerde incelendiğinde; mitokondri işlev bozukluğu, oksidatif hasar görmüş moleküllerin hücre içi birikimi, hücresel atık imha mekanizmalarında (otofaji) bozulma, katlanmamış protein yanıtı (UPR) gibi adaptif stres tepkilerinde bozulma ve DNA tamir mekanizmalarında bozulma olduğu görülmektedir. Sayılan moleküler mekanizmalar Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıkların ortak patofizyolojik mekanizmaları olarak kabul edilmektedir. Bu derlemede beyinde yaşlanmasıyla birlikte oluşan değişimlerin moleküler mekanizmalarına değinilmiştir.

Moleküler Mekanizmalar

Oksidatif Stres

Oksidatif stres kardiyovasküler hastalıklardan Alzheimer hastalığına kadar yaşlanmaya bağlı birçok hastalığın altında yatan nedenlerden biridir. Hücrede enerji üretimi reaksiyonları sırasında serbest radikaller (reaktif oksijen ve nitrojen türleri (RONS)) üretilmektedirler. Antioksidan sistemler yeterli çalıştığında oluşan bu zararlı serbest radikaller ortadan kaldırılmaktadırlar. Fakat serbest radikallerin artışına neden olan durumlarda veya antioksidan sistemlerin yeterli işlev gösteremediği durumlarda serbest radikal/antioksidan kapasite dengesi bozulmakta ve oksidatif stres meydana gelmektedir. Yaşlanmayla birlikte de RONS ile bunların olumsuz etkilerini ortadan kaldıran antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengesizlik sonucu oksidatif stres miktarı artmaktadır. Oksidatif stres teorisine göre, yaşa bağlı işlevsel kayıplar RONS artışı nedeniyle oluşan hasarların birikmesinden kaynaklanmaktadır [7].

Reaktif oksijen türleri (ROS), fizyolojik işlev için gerekli olan ancak yüksek seviyelerde toksik olabilen metabolik yan ürünlerdir. Bu oksidatif stres faktörlerinin seviyeleri yaşam boyunca kademeli olarak artmakta, mitokondri işlevini bozmakta ve vücudun tüm bölümlerine, özellikle merkezi sinir sistemine zarar vermektedir [8]. Elde edilen sonuçlar, beyinde oksidatif stres artışının bilişsel yaşlanmaya ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklara neden olan anahtar mekanizmalardan biri olabileceğini düşündürmektedir [8].

Yaşlanma ve yaşa bağlı nörodejeneratif bozuklukları taklit eden hayvan modelleri, bu bozukluklarda oksidatif stresin rolünü incelemek için kullanılmaktadır [9]. Birçok araştırma, D-galaktoz (D-gal) enjeksiyonunun, tipik olarak beyin hasarı ile ilişkili olan doğal yaşlanmayı taklit edebileceğini göstermiştir. Zhang ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, D-Gal uygulamasıyla yaşlanan farelerde; lipid peroksidasyonu sonucu oluşan ürünlerden biri olan ve oksidatif hasar göstergesi olarak kullanılan malondialdehit (MDA) ve Asetil kolinesteraz (AChE) aktivitelerinde artış, antioksidan savunma sisteminin üyeleri olan Katalaz (CAT) ve Süperoksit Dismutaz (SOD) miktarlarında azalma görülmüştür. Yaşlılarda Bcl-2 ilişkili X protein (Bax) ve Caspase 3 protein ekspresyonları artmış, Bcl-2 protein ekspresyonu ise azalmıştır. Bax proteini ER stresi ile indüklenir ve aktive olması apoptoza

aracılık eder. Caspase 3 hücre ölümü sürecini kontrol eden bir proteazdır. Hücrenin hayatta kalmasını sağlayan bir apoptoz inhibitörü olan Bcl-2 proteini ise apoptoz ve otofaji gibi mekanizmalarda rol alır. Sonuç olarak; farelere uzun süreli D-Gal uygulamasının aşırı otofajiye ve nöronal hasara yol açan hücre apoptozuna neden olduğu anlaşılmıştır. [10]. D-gal, beyin de dâhil olmak üzere birçok dokuda oksidatif stresi artırmaktadır. D-gal'ın beyin yaşlanması için hayvan modeli olarak kullanıldığı başka bir çalışmada beyin MDA ve Protein Karbonil (PC) seviyelerini artırdığı, SOD ve antioksidan Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)'ı önemli ölçüde azalttığı; ancak antioksidan Glutasyon transferaz (GST) aktivitelerini azaltmadığı bulunmuştur. Ayrıca D-gal uygulaması histopatolojik değişikliklere ve apoptoza neden olmuştur [11]. Singh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; yaşlanmanın sıçanların beyinde oksidatif stres, apoptotik hücre ölümü, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyona neden olduğu gösterilmiştir [12].

Garg ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; beyin dokusunda SOD, CAT, Glutasyon (GSH) ve toplam tiyol gibi enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar, PC, gelişmiş oksidasyon protein ürünleri (AOPP), ROS ve MDA gibi prooksidanlar değerlendirilmiştir. Ayrıca AChE aktivitesi ölçülmüş ve gen ekspresyonu çalışmaları yapılmıştır. Yaşlanma ile birlikte Non-protein thiol (Np-SH) ve toplam tiyol düzeyinde anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir. SOD ve CAT gibi enzimatik antioksidanların düzeyinde de önemli ölçüde azalma olduğu bulunmuştur. ROS ve MDA düzeyinde, PC ve AOPP seviyelerinde önemli bir artış gözlenmiştir. AChE aktivitesinde ise önemli bir düşüş kaydedilmiştir [13]. Genç sıçanlarla karşılaştırıldığında, yaşlı sıçan beyinde toplam ve fosforile endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) seviyeleri önemli ölçüde azalmıştır. Bu durum artan Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat (NADPH) oksidaz (ana bir serbest radikal kaynağı) ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir [14]. Benzer şekilde diğer bir çalışmada; yaşlılar sıçanların hipokampusundaki MDA düzeyi artmış ve SOD aktivitesi önemli ölçüde azalmıştır [15].

Mitokondri İşlev Bozukluğu

Yaşlanmanın karakteristik özelliklerinden biri mitokondri işlev bozukluğudur. Bozulmuş elektron transferi ve oksidatif hasar ile karakterize mitokondri işlev bozukluğu beyin yaşlanması ve nörodejenerasyona neden olmaktadır [16]. Mitokondri işlev bozukluğu, Alzheimer hastalığı da dahil olmak üzere birçok yaygın nörodejeneratif hastalığın altında yatan nedenlerdendir [17]. Mitokondri işlev bozukluğuyla birlikte; mitokondri membran potansiyelinde ve geçirgenliğinde değişimler, enzim aktivitelerinde azalma, mitokondri dinamiklerinde ve mitokondri elektron taşıma zincirinde dengesizlikler görülmektedir.

Yaşlı sıçanların beyinlerinde mitokondri membran geçirgenliğinin, membran potansiyelinin ve mitokondri enzim aktivitelerinin önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur [18]. Benzer şekilde başka bir çalışmada; yaşlı hayvanların beyin mitokondrilerinde kompleks I ve IV'te elektron transfer oranlarında azalma, membran potansiyelinde azalma, fosfolipid ve proteinlerin oksidasyon ürünlerinin içeriğinde artış gözlenmiştir. Bu bozulmalar; Kompleks I inaktivasyonu ve oksidatif hasar ile birlikte "kompleks I sendromu" olarak adlandırılmakta ve memeli beyin yaşlanmasının ve nörodejeneratif hastalıkların bir özelliği olarak kabul edilmektedir [16].

Füzyon (iki mitokondrinin birleşmesi) ve fisyon (mitokondri bölünmesi) gibi mitokondri dinamiklerinin dengesizliği nörodejeneratif hastalıklara yol açabilmektedir. Li ve ark. çalışmalarında; mitokondride fisyonla ilgili proteinlerden olan fisyon 1 proteini (FIS1) ve dinamin benzeri protein (DRP1)'in yaşlı farelerin hipokampus ve serebral korteksinde önemli ölçüde arttığını bulmuştur. Yaşlanmayla birlikte görülen FIS1 and DRP1 proteinlerindeki artışın beyin mitokondri dinamiklerinin düzensizliğine neden olacağı düşünülmüştür [19]. Esansiyel bir glikolitik enzim olan fosfogliserat mutaz 1 (PGAM1), genç farelere kıyasla yaşlıların hipokampusunda artmıştır. Bununla birlikte, bir heterooligomer kompleksi olan mitokondri kaynaklı piruvat taşıyıcı 2 (MPC2), yaşlı farelerin serebral korteksinde azalmıştır. Glikoliz (PGAM1), piruvat oksidasyonu ve karboksilasyonu (MPC2) ve oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) da dahil olmak üzere birçok enerji metabolizması yolundaki anormal değişiklikler, fare yaşlanması sırasında beyin enerji metabolizmasında yaygın bir bozulmanın meydana geldiğini düşündürmektedir. Mitokondri elektron taşıma zincirinin bir süreci olan oksidatif fosforilasyon, ATP üretme sürecinde önemlidir. Ancak yaş arttıkça elektronlar sızmakta ve reaktif oksijen türleri artmaktadır. Bu durum mitokondri işlev bozukluğuna ve oksidatif stres artışına neden

olmaktadır [19].

Diğer taraftan, mitokondri işlev bozukluğunun Alzheimer dâhil olmak üzere bazı nörodejeneratif hastalıkların patolojik özelliklerinden biri olan beyaz cevher dejenerasyonunun altında yatan mekanizmalardan biri olduğu öne sürülmektedir. Yapılan analizler, kadın beyininin yaşlanması sırasında mitokondride solunumda azalma, aşırı H₂O₂ üretimi ve sitozolik-fosfolipaz-A2 sfingomiyelinaz yolunda aktivasyon olduğunu ve bu üç olayın miyelin dejenerasyonunu hızlandırdığını göstermiştir. Ayrıca yağ asitlerinde, mitokondride yağ asidi metabolizmasında ve beyin keton cisimlerinde artış, plazma keton cisimlerinde ise düşüş görülmüştür. Sonuç olarak, yaşlanma sürecinin başlarında beyindeki mitokondri işlev bozukluğunun daha sonraki aşamada beyaz cevher dejenerasyonuna yol açtığı düşünülmüştür [20].

Endoplazmik Retikulum Stresi

Endoplazmik retikulum (ER) protein katlanması, lipit biyosentezi ve kalsiyum depolamasının gerçekleştiği çok işlevli bir organdır [21]. Hücrede eksprese edilen tüm proteinlerin yaklaşık üçte birinden fazlasının sentezi, katlanması ve yapısal olgunlaşmasında önemli rol oynamaktadır. ER'de özellikle, plazma zarında, golgi aygıtında ve lizozomlarda kalması hedeflenen hemen hemen tüm proteinler translasyona uğramaktadır [22].

Enerji veya besin tükenmesi, kalsiyum veya redoks durumundaki düzensizlikler, yanlış katlanmış proteinlerin birikmesi gibi ER homeostazını bozan durumlar ER stresine ve katlanmamış protein yanıtı (UPR) olarak adlandırılan sinyal yolunun aktivasyonuna yol açmaktadır. UPR aktive olduğunda şaperonların miktarı artırılmakta, yanlış katlanmış proteinlerin parçalanması artmakta ve protein translasyonu azalmaktadır. Böylece UPR, hücrel homeostazın korunmasında temel bir rol oynamaktadır [21].

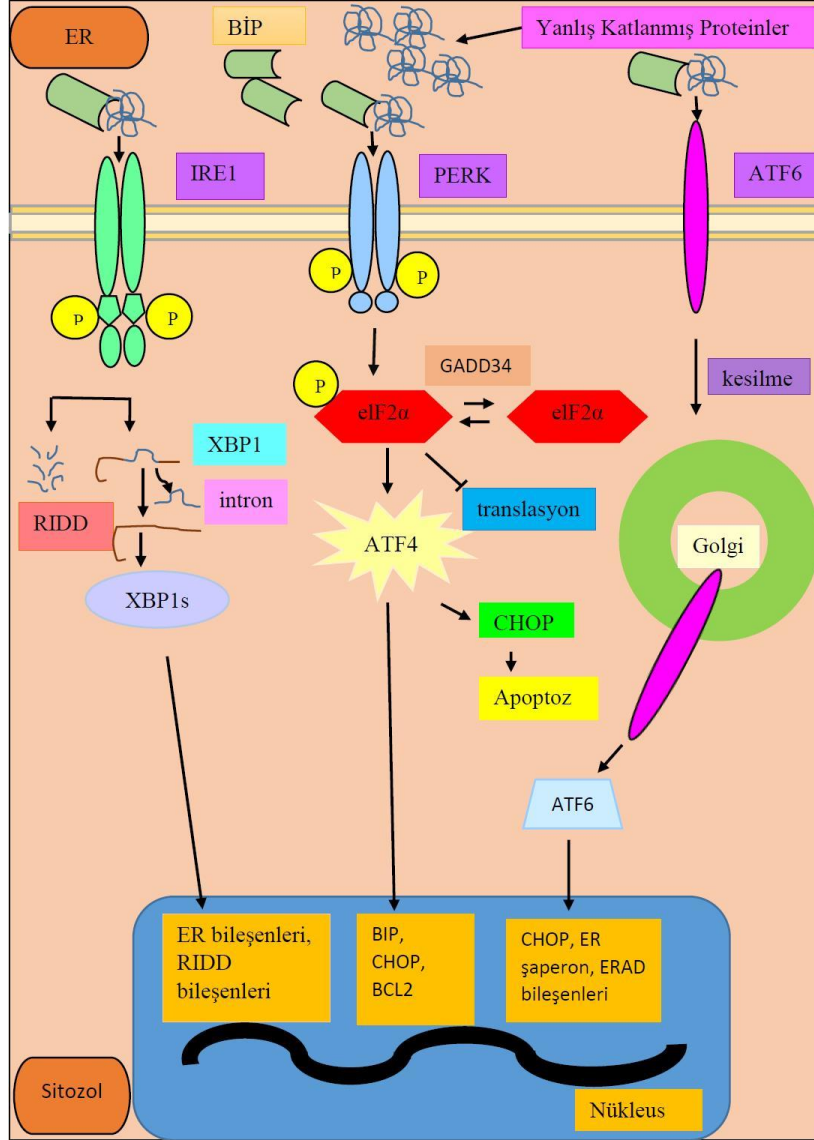
Memelilerde ER zarıyla ilişkili üç protein, ER stres sensörleri görevi görür. Bunlar: (1) inositol gerektiren transmembran kinaz/endoribonükleaz 1 (IRE1); (2) çift sarmallı RNA (PKR) ile aktive olan protein kinaz benzeri ökaryotik başlatma faktörü 2 α kinaz (PERK); ve (3) aktive edici transkripsiyon faktörü-6 (ATF6)'dır [23]. Her UPR sensörü, ER şaperonu olan Bağlanma İmmunoglobulin Proteini (BiP, GRP78)'e bağlı haldedir. ER'de yanlış katlanmış proteinler biriktiğinde BiP'e bağlanırlar ve BiP, UPR sensörlerinden ayrılır. Böylece UPR sensörleri aktive olurlar [24, 25, 26]. UPR, ER lümeni içindeki protein katlanma koşullarını sürekli olarak denetlemekte ve ER homeostazını sürdürmek için gereken mekanizmaları başlatmaktadır. UPR hafif veya orta düzeyde ER stresi altında, hücreyi adaptasyon ve hayatta kalmaya teşvik eden transkripsiyonel ve translasyonel değişiklikleri harekete geçirmektedir [27] (Şekil 1).

Bununla birlikte, hücrede homeostazı sağlamak her zaman mümkün olmamakta ve uzun süreli ER stresi hücrede apoptoza yol açmaktadır. Yaşlanmaya bağlı olarak ER şaperonlarının ve katlama enzimlerinin ekspresyonundaki ve aktivitesindeki düşüşler, proteinlerin düzenli katlanmasını ve UPR'nin tetiklenmesini bozabilmektedir. Hücrel işlevlerindeki yaşa bağlı azalmaları açıklayan mekanizmalardan biri de, hücre homeostazını sağlayan UPR gibi sistemlerin aktivasyonlarının yeterli seviyede olmaması ve bu sistemlerin başarısız olmasıdır. Bu durumda hücre homeostazı bozulmakta ve hücrede işlev kayıpları görülebilmektedir. Alzheimer, Parkinson ve tip II diyabet gibi yaşlılıkta ortaya çıkan hastalıkların çoğunda, proteinler veya protein parçaları normalde çözünür formlarından karaciğer, beyin ve dalak gibi çeşitli organlarda biriken çözünmeyen fibrillere veya plaklara dönüşürler. UPR, bu nörodejeneratif ve genetik hastalıkların yanı sıra çeşitli kanserlerde ve diyabet, ateroskleroz, enflamatuar bağırsak hastalığı ve artrit gibi bir dizi enflamatuar hastalıkta rol oynamaktadır [21].

Yaşlanma ile birlikte ER protein homeostazında (proteostaz) bozulma ve sonrasında ER stres oluşmaktadır. ER stress ise birçok hastalık için önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır [28]. UPR cevabının doğru ve yeterli bir şekilde çalışması ve protein homeostazının sağlanması nöronların işlevleri açısından önemlidir. Yapılan çalışmalarda, UPR aktivasyonunun yaşa bağlı olarak değiştiği ve bu durumun yaşlanma sırasında önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir.

BiP/GRP78 ER şaperonlarından ve UPR'nin en önemli düzenleyicilerinden biridir. BiP/GRP78'in ekspresyon miktarlarının yaşlanma ile birlikte azalması ER homeostazını bozmaktadır. Oh ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; yaşlanma ile birlikte dorsal hipokampusta BiP/GRP78 ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir [29]. Başka bir çalışmada; yaşlı farelerin serebral korteksinde

BiP/GRP78'in bazal ekspresyonunda azalma, Büyüme Durdurma ve DNA Hasarını İndükleyebilir Protein 34 (GADD34) seviyelerinde artış ve proapoptotik proteinlerle ilişkili eIF2 fosforilasyonunda azalma gözlenmiştir [30]. Genç sıçanların beyin dokularında BiP/GRP78 ekspresyonunun yaşlı sıçanların dokularına kıyasla daha fazla olduğu bulunmuştur [31].



Şekil 1. UPR Yoluğu şematik gösterimi

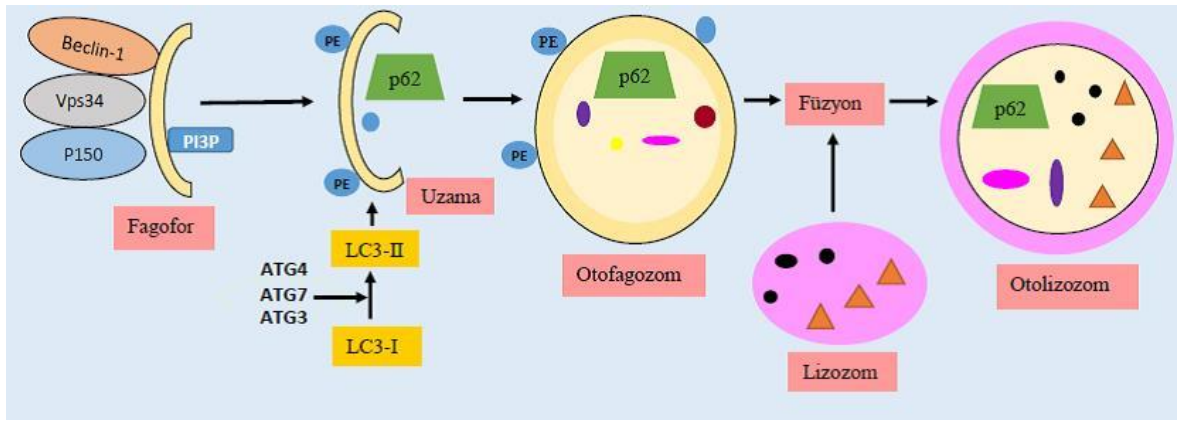
Otofaji

Yaşlanmayla birlikte hücrelerde zarar görmüş organeller ve anormal proteinler birikmektedir. Hücre homeostazının korunması için sitoplazmada bulunan hasarlı yapıların ortadan kaldırılması önemlidir. Otofaji, bu yapıların parçalandığı bir yolak oluşturarak hücre homeostazına katkı sağlamaktadır. Otofaji, esas olarak kritik zamanlarda enerji kaynaklarını dengelemek için yapılan kendini yıkım süreci olarak da tanımlanabilir. Beyinde toksik moleküllerin ve hasarlı organellerin otofaji ile lizozoma iletilmesinin nöron sağlığı için önemli olduğu görülmektedir [32]. Ancak yaşlanmayla birlikte otofajinin zayıfladığı düşünülmektedir [33].

Otofaji süreci fagoforun gelişimi ile başlamakta, ardından otofagozomun oluşmakta ve otofagozomla lizozomun füzyonu ile tamamlanmaktadır. Beclin kompleksinin aktivitesi,

fosfatidilinositol-3-fosfatın (PI3P) lokal olarak fagoforda toplanmasını sağlamaktadır. LC3 fagoforun uzaması sırasında; ATG4 ve ardından ATG3 ve ATG7 yoluyla fagofor membranı üzerindeki fosfatidiletanolamin (PE) ile konjuge olmaktadır. Bu otofagozomu oluşturmak için gerekli olan adımdır. Lizozomun otofagozom ile füzyonundan sonra ise lizozomal proteazlar otofagosomal içeriği parçalamaktadırlar (Şekil 2).

Otofaji değerlendirilirken ATG ve LC3 gibi otofaji ile ilgili genlerin veya LC3-II, Beclin1 ve P62 gibi proteinlerin ekspresyonları incelenmektedir. P62, otolizozomlar tarafından bozulan bir proteindir. Otofajinin ilerlemesi, LC3-II'nin artmasına ve P62'nin azalmasına sebep olmaktadır. Yaşlı sıçanların karaciğer dokularında LC3-II'nin ekspresyonu azalmış ve P62 ekspresyonu artmıştır [34]. Beclin 1 makro-otofajinin başlatılması ve düzenlenmesinde rol oynayan lipid-kinaz kompleksinin önemli bir üyesidir [35]. Genç yetişkinlere kıyasla yaşlıların endotel hücrelerinde beclin 1 protein ekspresyonunun daha düşük, P62 seviyelerinin ise daha yüksek olduğu bulunmuştur [36]. Yaşlanan sıçanların hipokampal dokularında LC3-II/LC3-I oranının ve ATG7'nin azaldığı, p62 protein düzeylerinin arttığı görülmüştür [37].



Şekil 2. Otofaji yolağı şematik gösterimi

Inflamasyon

Beyin yaşlanmasında da diğer organ sistemlerine benzer şekilde lokal inflamasyon görülmektedir [1]. Elde edilen kanıtlar, inflamasyonun hem yaygın hem de nadir görülen nörolojik hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Özellikle Alzheimer hastalığı, vasküler demans, Parkinson hastalığı ve multipl sklerozun (MS) nörodejeneratif süreçleri, immün düzensizlik ile birlikte nöroinflamasyon ile ilgilidir [38].

Beyinde yaşa bağlı gelişen inflamasyonda rolü olan hücrelerden bir mikrogliyalardır. Mikroglia, merkezi sinir sisteminin yerleşik bağışıklık hücresidir ve beyin homeostazının korunmasında önemlidir. Yaşlı beyindeki glial hücreler, özellikle mikroglialar, interlekin 1 β (IL-1 β), IL-6 ve tümör nekroz faktörü α (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ile karakterize edilen bir durum sergilemektedir [39]. Mikroglia, yaşlanan beyinde ve nörodejenerasyon durumunda homeostazı sağlama özelliğini kaybetmektedir [40]. Böylece mikroglia yaşla birlikte giderek işlevsiz hale gelmektedir. Bu hücreler ile birçok nörodejeneratif hastalığın patogenezi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [41]. Fare ve insan beyinde yapılan bir çalışmada, yaşlanma ile birlikte mikrogliada lipid damlacıkları birikimi olduğu rapor edilmiştir. Lipid damlacık biriktiren mikroglia (LDAM) hücreleri yüksek düzeyde ROS üretmekte ve proinflamatuvar sitokinler salgılamaktadırlar [41]. Yaşlı farelerde Sisteinil-tRNA Sentetaz (CARS+) lipid depolayan mikroglia sayısının genç farelere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur [41].

Yaşla birlikte artan inflamasyon beyin bilişsel yeteneklerinde azalmaya neden olmaktadır. Corlier ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; periferik inflamasyonun yaşa bağlı beyin gerilemesini desteklediği anlaşılmıştır [42]. Yaşlı erişkinlerdeki beyin atrofisinde ve bilişsel değişimlerde,

inflamasyonun ve inflamasyonla ilişkili amiloid- β (A β) birikiminin rolü olduğu gösterilmiştir [43]. Beyinde TNF- α seviyelerindeki lineer artışla, gri madde hacmindeki düşüşün ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca TNF- α 'nın ve Mini-Zihinsel Durum Muayenesi puanlarının değişimi arasında da negatif doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir [44]. Diğer taraftan yaşlı sıçanlardaki uzun süreli hafıza bozukluklarına, hem hipokampus hem de amigdaladaki IL-1 β proteini artışlarının eşlik ettiği görülmüştür [45].

Lizozom ve Proteazom İşlevinde Bozulma

Strese başarılı bir şekilde yanıt verebilmek için hücrelerdeki proteazomal ve lizozomal proteolitik yolların çalışmaya devam etmesi gereklidir. Araştırmalar, bu yollar aracılığıyla gerçekleşen protein döngüsünde yaşa bağlı bozulmalar olduğunu göstermektedir. Proteoliz olayındaki yaşa bağlı değişikliklerin; protein oksidasyonunda, protein agregasyonunda ve sitotoksitede artış gibi çok çeşitli nöropatolojik durumlara katkıda bulunduğu düşünülmektedir [46]. Yaşla birlikte oksitlenmiş protein birikimi; artan protein hasarına ve/veya oksitlenmiş proteinlerin eliminasyonunun azalmasına neden olabilmektedir [47, 48].

Düzensiz proteostaz, yaşlanmanın ayırt edici özelliklerinden biridir. Hasarlı proteinler hücrel işlevleri bozabilmekte ve bu proteinlerin birikimleri dokuda işlev bozukluğuna dolayısıyla hastalıklara yol açabilmektedir. Bu nedenle hücre proteomunu korumak için; protein translayonu, katlanması ve bozulması aşamalarındaki düzenleyiciler gibi protein kalite kontrolünü sağlayan koruyucu mekanizmalar bulunmaktadır. Ökaryotik hücrelerde, protein yıkımı iki ana yolla gerçekleşmektedir. Bunlar: ubikuitin-proteazom sistemi (UPS) ve otofaji-lizozom yoludur [49]. Bu yollar hücre bölünmesi, hücre farklılaşması ve hücre ölümü gibi birçok hücrel ve fizyolojik süreçte rol almaktadırlar [50]. Proteazomlar hücre içi proteinlerin bozulmasında ve çok sayıda hücrel işlevde görev alan, lizozomal olmayan, katalitik proteinaz kompleksleridir. Oksidatif stresi indükleyen ajanların proteazomlara da zarar verebileceği gösterilmiştir. Hücre yaşlanması sırasındaki sürekli oksidatif stres, proteazom aktivitesini bozabilmektedir [48]. Yaşlanmaya bağlı olarak gelişen Parkinson hastalığında ise beyinde substantia nigra bölgesinde lizozomal ve otofagozomal füzyon kapasitesinin azaldığı görülmüştür [51].

DNA Onarımında Bozulma

DNA hasarı; beyin yaşlanması ve nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde rol almaktadır. Bununla birlikte, DNA onarımı mekanizmalarının yaşlanmayla birlikte değişimi tam olarak aydınlatılamamıştır. Histon Deasetilaz 1 (HDAC1) beyindeki DNA onarımını modüle eden enzimlerden biridir. HDAC1 eksikliği olan farelerde yaşa bağlı oluşan DNA hasarında birikim ve bilişsel bozulma görülmüştür [52]. Alzheimer hastalığı olan farelerde de HDAC1 aktivitesinde azalma gözlemlenmiştir. Ek olarak HDAC1'in farmakolojik aktivasyonunun beyin yaşlanması ve nörodejenerasyona karşı terapötik potansiyeli olduğu öne sürülmüştür [52]. Onarılmamış DNA hasarı, yaşlanan beyinde miyelin gen transkripsiyonunu ve oligodendrosit farklılaşmasını bozmaktadır [53]. Vegh ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada, yaşa bağlı bilişsel gerilemenin DNA hasarına ve bunun sonucu olarak spesifik sinaptik protein seviyelerinin değişimine bağlı olabileceği bulunmuştur [54]. Bilişsel gerileme, hem normal hem de patolojik beyin yaşlanmasının en erken belirtilerinden biridir.

Nörogenezde Bozulma

Normal yaşlanma sürecinde büyük bir nöron kaybı yoktur. Ancak dendritlerin sayısı, çapı, uzunluğu ve dallanmasının yanı sıra nöronlardaki dendritik dikenlerin yoğunluğu yaşlanma ile azalabilmektedir. Nöron ölümünün yoğunluğu ise beyin bölgesine göre farklılık göstermektedir. Nöron ölümünün nörogenez ile kısmen telafi edilebilmesi mümkündür fakat yaşla birlikte, nörogenez önemli ölçüde bozulmaktadır [55].

Nörogenez, öncüllerinden veya kök hücrelerden yeni nöronların oluşum sürecidir. Yeni nöronlar sadece beyin dokusunun yapısal bütünlüğünü ve yenilenmesini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda öğrenme ve hafıza için de gereklidirler. Memelilerde nörogenez tüm yaşam boyunca devam etmekte, ancak yaşlandıkça bu süreç önemli ölçüde azalmaktadır [56]. Yetişkin beyninde nörogenezin azalması, hayati fizyolojik süreçlerin bozulmasına neden olmaktadır [57].

Nörogenezdeki yaşa bağlı bozulma birçok insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Yaşlı sıçanlarda, yaşla birlikte olfaktör nörogenezde bir azalma olduğu bulunmuştur [58]. Hipokampal nörogenez seviyesindeki azalmanın, hafıza ve öğrenmedeki eksikliğin gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Uzamsal hafızaları sağlam sıçanlarda, hafıza bozukluğu olan sıçanlara kıyasla daha yüksek düzeyde hücre proliferasyonu ve daha yüksek sayıda yeni nöron oluşumu olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, yaşlı sıçanlarda hafıza bozukluğu nicel olarak hipokampal nörogenez ile ilişkilendirilmiştir [59]. Bu veriler, nörogenezin hafıza süreçlerinde ve yaşlılıkla ilgili bilişsel değişikliklerde rol oynadığı varsayımını güçlendirmektedir.

Diğer taraftan, immun homeostazın beyin yaşlanması sırasındaki nörogenez ve bilişsel gerileme üzerinde potansiyel bir etkisi vardır. Doğuştan gelen immun sistemin doğal öldürücü (natural killer, NK) hücrelerinin, insanlarda ve farelerde yaşlı beyinlerin dentat girus nörojenik nişinde bulunduğu bildirilmiştir [60]. Yaşlanan beyindeki NK hücre sürveyansı, nöroblastlar gibi beyinde yerleşik hücrelerin yaşlanmasıyla tetiklenmektedir. Yaşlı beyinde dentat girus bölgesi içindeki nöroblastlar; NK hücresi aktivitelerini güçlendirmektedirler. NK hücrelerinin sayısının azaltılması normal yaşlanma sırasındaki nörogenez ve bilişsel işlevlerde iyileşme sağlamaktadır. Sonuç olarak; yaşlanan beyindeki NK hücre birikiminin nörogenezi bozduğu görülmektedir [60].

SONUÇ VE TARTIŞMA

Yaşın ilerlemesi sonucunda beynin işlevsel yetenekleri, öğrenme ve hafıza, dikkat, karar verme hızı, duyuşsal algı ve motor aktivitede düşüşler meydana gelmektedir. Yaşlanmaya bağlı olarak beyinde görülen yapısal ve işlevsel değişimler nörodejeneratif bozukluklarla birlikte Alzheimer, Parkinson gibi hastalıklara yatkınlık oluşturmaktadır. Yaşlanma teorilerine göre; yaşlanma genetik olarak programlanmış, yaşamsal faaliyetler sonucunda organizmanın zamanla zarar görmesiyle gelişen bir süreçtir. Yaşa bağlı işlev kayıpları hem organizmadaki hasarın zamanla birikmesinden hem de bakım ve onarım mekanizmalarındaki düşüştan kaynaklanmaktadır. Yaşlanan beyin moleküler seviyelerde incelendiğinde mitokondri işlev bozukluğu, oksidatif hasar görmüş moleküllerin hücre içi birikimi, hücrel atık imha mekanizmalarında bozulma, katlanmamış protein yanıtı gibi adaptif stres tepkilerinin bozulması, DNA tamiri ve nörogenez mekanizmalarında bozulmalar görülmektedir. Beyin yaşlanmasının moleküler düzeydeki mekanizmalarının aydınlatılmasının; yaşlanmaya bağlı oluşan bozukluklara karşı terapötik veya koruyucu yaklaşımlar geliştirilmesi açısından önemli olduğu görülmektedir.

YAZAR KATKILARI

Kavram: E.Ö., S.H.; Tasarım: E.Ö., S.H.; Denetim: E.Ö., S.H.; Kaynaklar: - ; Malzemeler: - ; Veri Toplama ve/veya İşleme: - ; Analiz ve/veya Yorumlama: E.Ö., S.H.; Literatür Taraması: E.Ö., S.H.; Makalenin Yazılması: E.Ö., S.H.; Kritik İnceleme: E.Ö., S.H.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Mattson, M.P., Arumugam T.V. (2018). Hallmarks of brain aging: adaptive and pathological modification by metabolic states. *Cell Metabolism*, 27(6), 1176-1199. [[CrossRef](#)]
2. Levin, O., Fujiyama, H., Boisgontier, M.P., Swinnen, S.P., Summers, J.J. (2014). Aging and motor inhibition: a converging perspective provided by brain stimulation and imaging approaches. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 43, 100-117. [[CrossRef](#)]
3. Aarsland, D., Creese, B., Politis, M., Chaudhuri, K.R., Ffytche, D.H., Weintraub, D., Ballard, C. (2017). Cognitive decline in parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 13(4), 217-231. [[CrossRef](#)]
4. Mattson, M.P. (2004). Pathways towards and away from alzheimer's disease. *Nature*, 430(7000), 631-639. [[CrossRef](#)]

5. Isaev, N.K., Stelmashook, E.V., Stelmashook, N.N., Sharonova, I.N., Skrebitsky, V.G. (2013). Brain aging and mitochondria-targeted plastoquinone antioxidants of SkQ-type. *Biochemistry (Mosc)*, 78(3), 295-300. [\[CrossRef\]](#)
6. Isaev, N.K., Stelmashook, E.V., Genrikhs, E.E. (2019). Neurogenesis and brain aging. *Reviews in the Neurosciences*, 30(6), 573-580. [\[CrossRef\]](#)
7. Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 757-772. [\[CrossRef\]](#)
8. Ionescu-Tucker, A., Cotman, C.W. (2021). Emerging roles of oxidative stress in brain aging and alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 107, 86-95. [\[CrossRef\]](#)
9. Butterfield, D.A., Howard, B.J., LaFontaine, M.A. (2001). Brain oxidative stress in animal models of accelerated aging and the age-related neurodegenerative disorders, alzheimer's disease and huntington's disease. *Current Medicinal Chemistry*, 8(7), 815-828. [\[CrossRef\]](#)
10. Zhang, Y., Ding, C., Cai, Y., Chen, X., Zhao, Y., Liu, X., Zhang, J., Sun, S., Liu, W. (2021). Astilbin ameliorates oxidative stress and apoptosis in D-galactose-induced senescence by regulating the PI3K/Akt/m-TOR signaling pathway in the brains of mice. *International Immunopharmacology*, 99, 108035. [\[CrossRef\]](#)
11. Aydın, A.F., Çoban, J., Doğan-Ekici, I., Betül-Kalaz, E., Doğru-Abbasoğlu, S., Uysal, M. (2016). Carnosine and taurine treatments diminished brain oxidative stress and apoptosis in D-galactose aging model. *Metabolic Brain Disease*, 31(2), 337-345. [\[CrossRef\]](#)
12. Singh, S., Singh, A.K., Garg, G., Rizvi, S.I. (2018). Fisetin as a caloric restriction mimetic protects rat brain against aging induced oxidative stress, apoptosis and neurodegeneration. *Life Sciences*, 193, 171-179. [\[CrossRef\]](#)
13. Garg, G., Singh, S., Singh, A.K., Rizvi, S.I. (2018). N-acetyl-l-cysteine attenuates oxidative damage and neurodegeneration in rat brain during aging. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 96(12), 1189-1196. [\[CrossRef\]](#)
14. Yang, C., DeMars, K.M., Candelario-Jalil, E. (2018). Age-dependent decrease in adropin is associated with reduced levels of endothelial nitric oxide synthase and increased oxidative stress in the rat brain. *Aging and Disease*, 9(2), 322-330. [\[CrossRef\]](#)
15. Li, X., Chen, Y., Shao, S., Tang, Q., Chen, W., Chen, Y., Xu, X. (2016). Oxidative stress induces the decline of brain EPO expression in aging rats. *Experimental Gerontology*, 83, 89-93. [\[CrossRef\]](#)
16. Navarro, A., Boveris, A. (2010). Brain mitochondrial dysfunction in aging, neurodegeneration, and parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2, 34. [\[CrossRef\]](#)
17. Leuner, K., Hauptmann, S., Abdel-Kader, R., Scherping, I., Keil, U., Strosznajder, J.B., Eckert, A., Müller, W. E. (2007). Mitochondrial dysfunction: the first domino in brain aging and alzheimer's disease? *Antioxidants & Redox Signaling*, 9(10), 1659-1675. [\[CrossRef\]](#)
18. Boveris, A., Navarro, A. (2008). Brain mitochondrial dysfunction in aging. *IUBMB Life*, 60(5), 308-314. [\[CrossRef\]](#)
19. Li, Y., Yu, H., Chen, C., Li, S., Zhang, Z., Xu, H., Zhu, F., Liu, J., Spencer, P.S., Dai, Z., Yang, X. (2020). Proteomic profile of mouse brain aging contributions to mitochondrial dysfunction, DNA oxidative damage, loss of neurotrophic factor, and synaptic and ribosomal proteins. *Oxidative Medicine Cellular Longevity*, 5408452. [\[CrossRef\]](#)
20. Klosinski, L.P., Yao, J., Yin, F., Fonteh, A.N., Harrington, M.G., Christensen, T.A., Trushina, E., Brinton, R.D. (2015). White matter lipids as a ketogenic fuel supply in aging female brain: implications for alzheimer's disease. *EbioMedicine*, 2(12), 1888-1904. [\[CrossRef\]](#)
21. Brown, M.K., Naidoo, N. (2012). The endoplasmic reticulum stress response in aging and age-related diseases. *Frontiers in Physiology*, 3, 263. [\[CrossRef\]](#)
22. Oakes, S.A., Papa, F.R. (2015). The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology. *Annual Review of Pathology*, 10, 173-194. [\[CrossRef\]](#)
23. Wang, S., Kaufman, R. J. (2012). The impact of the unfolded protein response on human disease. *The Journal of Cell Biology*, 197(7), 857-867. [\[CrossRef\]](#)
24. Bertolotti, A., Zhang, Y., Hendershot, L.M., Harding, H.P., Ron, D. (2000). Dynamic interaction of BiP and ER stress transducers in the unfolded-protein response. *Nature Cell Biology*, 2(6), 326-332. [\[CrossRef\]](#)
25. Ma, K., Vattem, K.M., Wek, R.C. (2002). Dimerization and release of molecular chaperone inhibition facilitate activation of eukaryotic initiation factor-2 kinase in response to endoplasmic reticulum stress. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(21), 18728-18735. [\[CrossRef\]](#)

26. Shen, J., Linda, X.C., Hendershot, L., Prywes, R. (2002). ER stress regulation of ATF6 localization by dissociation of BiP/GRP78 binding and unmasking of golgi localization signals. *Developmental Cell*, 3(1), 99-111. [\[CrossRef\]](#)
27. Oakes, S.A. (2020). Endoplasmic reticulum stress signaling in cancer cells. *The American Journal of Pathology*, 190(5), 934-946. [\[CrossRef\]](#)
28. Taylor, R.C. (2016). Aging and the UPR(ER). *Brain Research*, 1648, 588-593. [\[CrossRef\]](#)
29. Oh, J.H., Nam, T.J. (2019). Hydrophilic glycoproteins of an edible green alga *capsosiphon fulvescens* prevent aging-induced spatial memory impairment by suppressing GSK-3 β -Mediated ER stress in dorsal hippocampus. *Marine Drugs*, 17(3), 168. [\[CrossRef\]](#)
30. Naidoo, N, Ferber, M., Master, M., Zhu, Y., Pack, A.I. (2008). Aging impairs the unfolded protein response to sleep deprivation and leads to proapoptotic signaling. *The Journal of Neuroscience*, 28(26), 6539-6548. [\[CrossRef\]](#)
31. Hussain, S.G., Ramaiah, K.V. (2007). Reduced eIF2 α phosphorylation and increased proapoptotic proteins in aging. *Biochemical Biophysical Research Communications*, 355, 365-370. [\[CrossRef\]](#)
32. Plaza-Zabala, A., Sierra-Torre, V., Sierra, A. (2017). Autophagy and microglia: novel partners in neurodegeneration and aging. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3), 598. [\[CrossRef\]](#)
33. Loeffler, D.A. (2019). Influence of normal aging on brain autophagy: a complex scenario. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 49. [\[CrossRef\]](#)
34. Liu, A.D., Guo, E.S., Yang, J.K., Yang, Y., Liu, S.P., Jiang, X.J., Hu, Q., Dirsch, O., Dahmen, U., Zhang, C.T., Gewirtz, D.A., Fang, H.S. (2018). Young plasma reverses age-dependent alterations in hepatic function through the restoration of autophagy. *Aging Cell*, 17(1), e12708. [\[CrossRef\]](#)
35. Cao Y., Klionsky D.J. (2007). Physiological functions of Atg6/Beclin 1: A unique autophagy-related protein. *Cell Research*, 17, 839-849. [\[CrossRef\]](#)
36. LaRocca, T.J., Henson, G D., Thorburn, A., Sindler, A.,L., Pierce, G. L., Seals, D.R. (2012). Translational Evidence That Impaired Autophagy Contributes To Arterial Ageing. *The Journal of Physiology*, 3005-3316. [\[CrossRef\]](#)
37. Shen, K., Liu, X., Chen, D., Chang, J., Zhang, Y., Kou, X. (2021). Voluntary wheel-running exercise attenuates brain aging of rats through activating miR-130a-mediated autophagy. *Brain Research Bulletin*, 172, 203-211. [\[CrossRef\]](#)
38. Cervellati, C., Trentini, A., Pecorelli, A., Valacchi, G. (2020). Inflammation in neurological disorders: the thin boundary between brain and periphery. *Antioxidants Redox Signaling*, 33(3), 191-210. [\[CrossRef\]](#)
39. Norden, D.M., Godbout J.P. (2013). Review: microglia of the aged brain: primed to be activated and resistant to regulation. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 39, 19-34. [\[CrossRef\]](#)
40. Mosher K.I., Wyss-Coray T. (2014). Microglial dysfunction in brain aging and Alzheimer's disease. *Biochemical Pharmacology*, 88, 594-604. [\[CrossRef\]](#)
41. Marschallinger, J., Iram, T., Zardeneta, M., Lee, S.E., Lehallier, B., Haney, M.S., Pluvinage, J.V., Mathur, V., Hahn, O., Morgens, D.W., Kim, J., Tevini, J., Felder, T.K., Wolinski, H., Bertozzi, C.R., Bassik, M.C., Aigner, L., Wyss-Coray, T. (2020). Lipid-droplet-accumulating microglia represent a dysfunctional and proinflammatory state in the aging brain. *Nature Neuroscience*, 23(2), 194-208. [\[CrossRef\]](#)
42. Corlier, F., Hafzalla, G., Faskowitz, J., Kuller, L.H., Becker, J.T., Lopez, O.L., Thompson, P.M., Braskie, M.N. (2018). Systemic inflammation as a predictor of brain aging: Contributions of physical activity, metabolic risk, and genetic risk. *Neuroimage*, 172, 118-129. [\[CrossRef\]](#)
43. Sala-Llonch, R., Idland, A.V., Borza, T., Watne, L.O., Wyller, T.B., Brækhus, A., Zetterberg, H., Blennow, K., Walhovd, K.B., Fjell, A.M. (2017). Inflammation, amyloid, and atrophy in the aging brain: relationships with longitudinal changes in cognition. *Journal of Alzheimer's Disease*, 58(3), 829-840. [\[CrossRef\]](#)
44. Lindbergh, C.A., Casaletto, K.B., Staffaroni, A.M., Elahi, F., Walters, S.M., You, M., Neuhaus, J., Rivera Contreras, W., Wang, P., Karydas, A., Brown, J., Wolf, A., Rosen, H., Cobigo, Y., Kramer, J.H. (2020). Systemic tumor necrosis factor- α trajectories relate to brain health in typically aging older adults. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 75, 1558-1565. [\[CrossRef\]](#)
45. Spencer, S.J., D'Angelo, H., Soch, A., Watkins, L.R., Maier, S.F., Barrientos, R.M. (2017). High-fat diet and aging interact to produce neuroinflammation and impair hippocampal- and amygdalar-dependent memory. *Neurobiology of Aging*, 58, 88-101. [\[CrossRef\]](#)
46. Keller, J.N., Dimayuga, E., Chen, Q., Thorpe, J., Gee, J., Ding, Q. (2004). Autophagy, proteasomes, lipofuscin, and oxidative stress in the aging brain. *The International Journal of Biochemistry Cell Biology*, 36(12), 2376-2391 [\[CrossRef\]](#)
47. Farout, L., Friguet, B. (2006). Proteasome function in aging and oxidative stress: implications in protein maintenance failure. *Antioxidants Redox Signaling*, 8(1-2), 205-216. [\[CrossRef\]](#)

48. Kukan, M. (2004). Emerging roles of proteasomes in ischemia-reperfusion injury of organs. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 55(1 Pt 1), 3-15.
49. Sun-Wang, J. L., Ivanova, S., Zorzano, A. (2020). The dialogue between the ubiquitin-proteasome system and autophagy: Implications in ageing. *Ageing Research Reviews*, 64, 101203. [\[CrossRef\]](#)
50. Eldeeb, M. A. (2021). N-Terminal-Dependent protein degradation and targeting cancer cells. *Anticancer Agents in Medicinal Chemistry*, 21(2), 231-236. [\[CrossRef\]](#)
51. Zucca, F.A., Vanna, R., Cupaioli, F.A., Bellei, C., Palma, A.D., Silvestre, D.D., Mauri, P., Grassi, S., Prinetti, A., Casella, L., Sulzer, D., Zecca, L. (2018). Neuromelanin organelles are specialized autolysosomes that accumulate undegraded proteins and lipids in aging human brain and are likely involved in Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's Disease*, 4, 17. [\[CrossRef\]](#)
52. Pao, P.C., Patnaik, D., Watson, L.A., Gao, F., Pan, L., Wang, L., Adaikkan, C., Penney, J., Cam, H.P., Huang, W.C., Pantano, L., Lee, A., Nott, A., Phan, T.X., Gjoneska, E., Elmsaouri, S., Haggarty, S.J., Tsai, L.H. (2020). HDAC1 modulates OGG1-initiated oxidative DNA damage repair in the aging brain and Alzheimer's disease. *Nature Communications*, 11(1), 2484. [\[CrossRef\]](#)
53. Tse, K.H., Herrup, K. (2017). DNA damage in the oligodendrocyte lineage and its role in brain aging. *Mechanisms of Ageing and Development*, 161(Pt A), 37-50. [\[CrossRef\]](#)
54. Végh, M.J., Waard, M.C.D., Plujim, I.V.D., Ridwan, Y., Sassen, M.J.M., Nierop, P.V., Schors, R.C.V.D., Li, K.W., Hoeijlmakers, J.H.J., Smit, A.B., Kesteren, R.E.V. (2012). Synaptic proteome changes in a DNA repair deficient *ercc1* mouse model of accelerated aging. *Journal of Proteome Research*, 11(3), 1855-1867. [\[CrossRef\]](#)
55. Isaev, N.K., Stelmashook, E.V., Genrikhs, E.E. (2019). Neurogenesis and brain aging. *Reviews in the Neurosciences*, 30(6), 573-580. [\[CrossRef\]](#)
56. Ahlenius, H., Visan, V., Kokaia, M., Lindvall, O., Kokaia, Z. (2009). Neural stem and progenitor cells retain their potential for proliferation and differentiation into functional neurons despite lower number in aged brain. *Journal of Neuroscience*, 29(14), 4408-4419. [\[CrossRef\]](#)
57. Cameron, H.A., Glover, L.R. (2015). Adult neurogenesis: beyond learning and memory. *Annual Review of Psychology*, 66, 53-81. [\[CrossRef\]](#)
58. Enwere, E., Shingo, T., Gregg, C., Fujikawa, H., Ohta, S., Weiss, S. (2004). Aging results in reduced epidermal growth factor receptor signaling, diminished olfactory neurogenesis, and deficits in fine olfactory discrimination. *The Journal of Neuroscience*, 24(38), 8354-8365. [\[CrossRef\]](#)
59. Drapeau, E., Mayo, W., Arousseau, C., Le Moal, M., Piazza, P.V., Abrous, D.N. (2003). Spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(24), 14385-14390. [\[CrossRef\]](#)
60. Jin, W.N., Shi, K., He, W., Sun, J.H., Van Kaer, L., Shi, F.D., Liu, Q. (2021). Neuroblast senescence in the aged brain augments natural killer cell cytotoxicity leading to impaired neurogenesis and cognition. *Nature Neuroscience*, 24(1), 61-73. [\[CrossRef\]](#)