

HORMESIS: TOKSİK AJANLARIN DÜŞÜK DOZLARINA UYUM SAĞLAMADA ÖNCÜL FENOMEN

Aslı Kısım, Selim Uzunoğlu

Celal Bayar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Alındı: 04.11.2011 / Kabul: 17.01.2012

Sorumlu Yazar: Selim UzunoğluCelal Bayar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı Muradiye 45140 Manisa - Türkiye
e-posta: selimuzunoglu@yahoo.com

ÖZET

Hormesis, toksik maddelerin düşük konsantrasyonlarında yaşamı devam ettirebilmeyi ve bu maddelere karşı geliştirilen adaptif olguları açıklamak için öne sürülen bir kavramdır. Bu kavram, toksik molekül ve ortam şartlarının hem yaşamı destekleyici hem de yok edici iki zıt etkiye (bifazik etki) sahip olduğunu ifade eder. Toksik ajanların düşük dozları ile aktifleşen hormesis mekanizması, canlılara adaptif cevap kazandırır. Hücrelerdeki adaptif cevabın özel bir şekli olan hormesiste, koruyucu proteinler, antioksidan enzimler ve şaperon proteinleri rol alır. Hormetik uyarılara bağlı olarak artış gösteren bu moleküller, hücrenin ayakta kalmasını destekler. Hormetik uyarılar, cevaplar ve bunların düzenlenmesi, hormetik sistemin bileşenlerini oluşturur. Organizmalardaki hormetik olayların moleküler ve hücre-

sel seviyede anlaşılması; yeni ilaçların geliştirilmesinde, hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde yeni ufuklar açacaktır. Ayrıca son yıllarda toksik ajanların hormetik davranışları, mahkemeye delil olarak sunulmaya başlanmış, büyük ceza indirimleri sağlanmış veya davalar düşürülmüştür. Dolayısıyla maruz kalınan toksik maddenin doz cevap ilişkisinin yorumlanmasında bilirkişiler ve yargıçlar, hormesis olgusunu dikkate almalı ve toplanan deliller bu olgu ışığında değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: hormesis, bifazik doz-cevap, adli toksikoloji, ilaç direnci, adaptasyon

HORMESIS: ANTECEDENT PHENOMENA FOR ADAPTATION TO LOW DOSES OF TOXIC AGENTS

Aslı Kısım, Selim Uzunoğlu

Department of Molecular Biology, Biology Division, Faculty of Arts and Sciences, Celal Bayar University, Manisa, Türkiye

Received: November 4, 2011 / Accepted: January 17, 2012

Correspondence to: Selim UzunoğluCelal Bayar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı Muradiye 45140 Manisa - Türkiye
e-posta: selimuzunoglu@yahoo.com

ABSTRACT

Hormesis explains surviving with low concentrations of toxic substances and adaptive events acquired towards these toxic substances. This term expresses that toxic molecules and environment conditions have both survival supportive and destructive effects (biphasic). Hormesis provides adaptive response to living systems which is activated with low concentration of toxic substances. Protective proteins, antioxidant enzymes and chaperon proteins take role in hormesis which is a special form of adaptive response in cells. These molecules increasing by hormetic stimulation, support cells for surviving. Hormetic stimulants, responses and their regulation build up the hormetic system's components. Understanding the molecular and cellular levels of hormetic processes in organisms provide development of new drugs and treatments, prevention of disease.

Moreover, hormetic behaviors of toxic agents appeared to be presented to courts as scientific evidence in recent years, so that either the abatement or dismissal became possible. Therefore, legal experts and judges should take hormesis into consideration in terms of dose-response relationship interpretation for the exposed toxic agents, and also collected evidences should be evaluated through the hormesis perspective.

Key words: hormesis, biphasic dose-response, forensic toxicology, drug resistance, adaptation

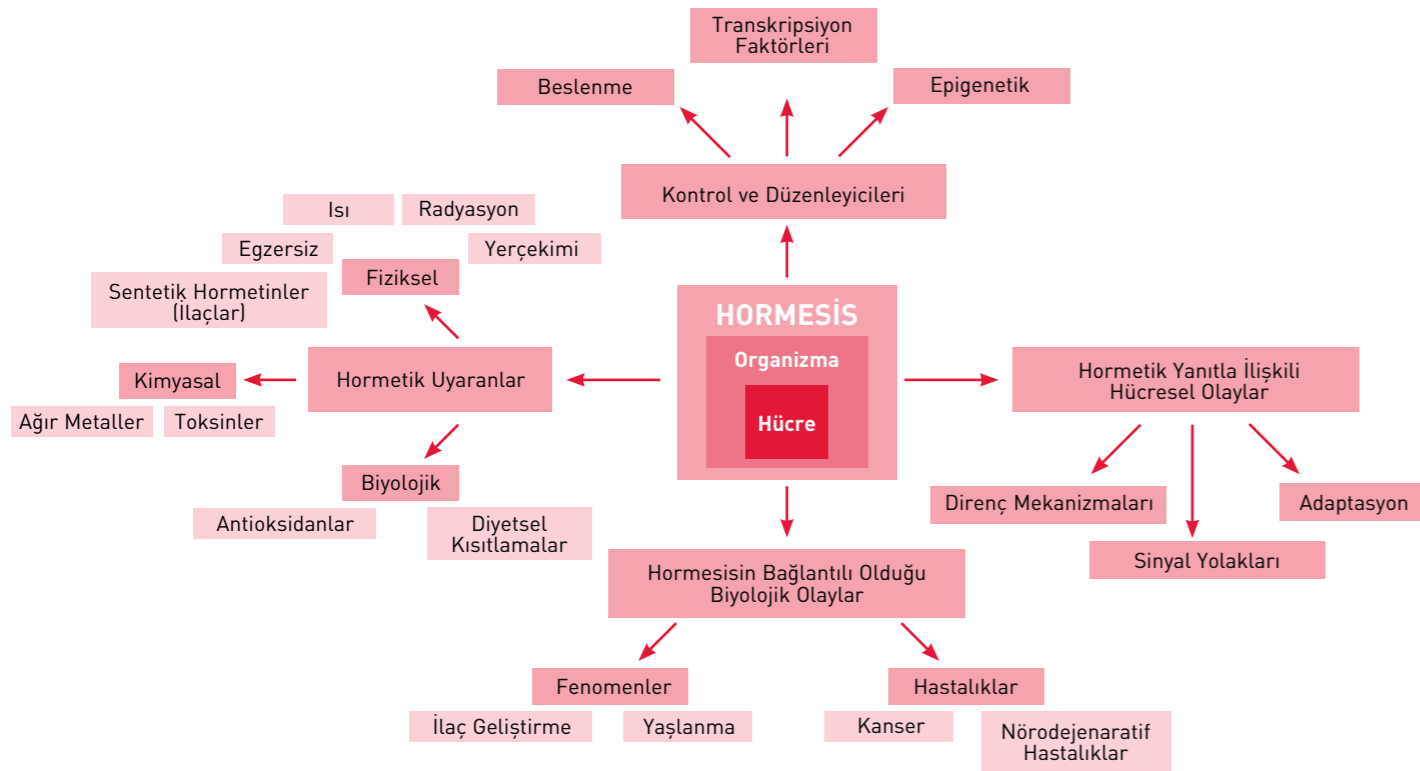
GİRİŞ

Hücrenin/organizmanın toksik kimyasala veya çevresel bir faktöre düşük dozda maruziyeti, canlının adaptasyon kazanma sürecini hızlandırır. Toksikologlar bu fenomeni hormesis terimi ile açıklarlar. Toksik molekül ve uyarılara bifazik doz cevabı, biyolojik sistemlerde çok yaygındır. Hormetik olaylar, hücreden başlayarak, doku, organ, organizmayı etkiler. Canlı sistemlerdeki birçok olgu ve fenomene bağlantılı hormesis, şekil 1’de özetlenmiştir.

Hormesis terimi, bifazik doz cevap ilişkisini açıklar. Hormesis,

Yunanca “hormaein” kelimesinden türetilmiş olup, “kışkırtmak, uyandırmak” anlamındadır. Hücrenin veya organizmanın yaşamını tehlikeye atan iç ve dış faktörlere (stres) karşı verilen cevabın iki fazlı (bifazik) olduğunu ima eder (1,2). Bu bifazik cevabı açıklamak için ortaya konan hormetik teori; canlıların hormetik cevap üretebilen dinamik sistemler olduğunu, bu sistemin bileşenlerinin uyarılar, yanıtlar ve bunların düzenleyicilerinden meydana geldiğini belirtir. Ayrıca, toksik ve zararlı ajanların düşük dozlarının canlılığın ve yaşamın sürdürülebilirliği açısından gerekli olduğunu savunur. Hormetik teori, toksik maddelerin

düşük dozlarına canlıların kısa sürelerde yararlı cevaplar üretirken, uzun dönemde ise bunu koruyucu yanıtla dönüştürerek canlıların immün sistemini ve adaptasyonunu güçlendirdiğini belirtir ve hücre/organizmanın strese karşı geliştirdiği adaptif cevabı da açıklar (3). Başka bir deyişle, stres faktörlerinin düşük dozlarında varlığını sürdürmeye hatta bundan yarar sağlamaya (fonksiyonunu güçlendirmek, hasara veya hastalığa direnç kazanma gibi) adaptasyon kazanırken, yüksek dozlarda fonksiyon kaybı, moleküler hasar veya ölüm gözlenir.



Şekil 1: Toksik ajanların düşük dozlarına uyum sağlamada öncül fenomen hormesis ile ilişkili biyolojik olguların/işlemlerin kavram haritası

Hormetik

Teorinin Tarihçesi

İsviçreli kimyager Paracelsus 16. yüzyılda mineral ve kimyasalların yüksek dozlarının toksik olduğunu, bunun aksine düşük dozlarda yararlı etkilere sahip olduğunu belirten ilk kişidir. Dozun, toksik veya tedavi edici etkiyi belirleyen parametre olduğunu savunmuştur.

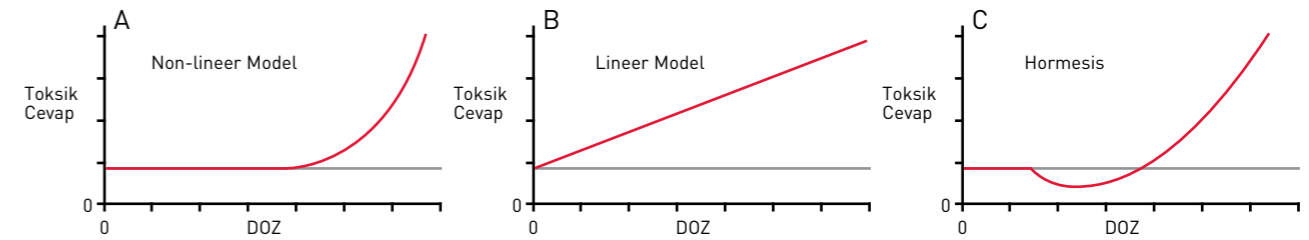
Hormesis kavramını 1888’de ilk tarif eden kişi Alman ilaçbilimci Hugo Schulz’dur. Mayalar üzerinde yaptığı bir çalışma sırasında, zehirlerin düşük dozlarının mayaların çoğalmasına neden olduğunu gözlemlemiştir. Daha sonra bu kavram Rudolph Arndt tarafınca hayvanlar üzerinde çalışılarak doğrulanmıştır. Hormesis terimi literatürde ilk kez C.M. Southam and J. Ehrlich ta-

rafından 1943’te Phytopathology (volume 33, pp. 517-41) dergisinde kullanılmıştır (4).

HORMETİK SİSTEMİN BİLEŞENLERİ

Uyarılara verilen tepki, canlılığın göstergesidir. Canlılar sürekli olarak endojen ve eksojen uyarılarla enformasyon ve enerji alışverişi içerisinde. Bu uyarılar fiziksel, kimyasal ve biyolojik kaynaklı olabilir (Tablo 1). Açık sistem olan canlılar, kendilerine içeriden ve dışarıdan gelen uyarıları yanıtlar ve kontrol ederler. Endojen ya da eksojen kaynaklı uyarılara karşı canlı sistemin verdiği cevabı (doz cevap eğrisi) anlamaya yönelik doğrusal (lineer) ve doğrusal olmayan (non-lineer) modeller geliştirilmiştir. Doğ-

rusal (lineer) modelde; cevap uyarının dozu ile doğru orantılı olarak artar. Doğrusal olmayan (non-lineer) modelde ise cevap, maruziyet süresine ve doza bağlıdır. Hormesis olarak tanımlanan fenomen, doğrusal olmayan doz cevap eğrisinde doza bağlı cevabın bifazik olması durumunda ortaya çıkar (Şekil 2) (5). Bifazik cevap, toksik ajanların yüksek dozlarının zararlı ve öldürücü; düşük veya çok düşük dozların yararlı olduğuna işaret eder. Hormetik teoride hücreye/organizmaya yarar sağlayan düşük veya çok düşük dozlar, “hormetik uyarı” olarak adlandırılır. Hormetik uyarılar hücrenin stresli ve toksik koşullara adaptasyonunu tetikler. Bir başka deyişle toksik ajanın kendisinden ziyade dozu ve maruziyet süresi, hormetik uyarı özelliği gösterir.



Şekil 2: Toksik ajanların biyolojik sistemlerdeki doza bağlı etkilerini açıklayıcı modeller:
A) Doz cevap etkileşiminin doğrusal olmayan (non-lineer) modeli
B) Doz cevap etkileşiminin doğrusal (lineer) modeli
C) Hormetik (bifazik) etkinin görüldüğü doz cevap etkileşim modeli (Şekiller Hoffmann ve Stemsey 2008’den alınarak yeniden düzenlenmiştir)

Tablo 1: Kimyasal, fiziksel ve biyolojik hormetik uyarılar

Kimyasal	Fiziksel	Biyolojik
Mineraller	Sıcaklık	Doğal hormetinler
Ağır metaller	Radyasyon	Diyetsel kısıtlamalar
Sentetik hormetinler (ilaçlar)	Yerçekimi	Besinler
Antioksidanlar	Egzersiz	

Hormetik cevap; yaşamın devamını sağlayacak şekilde hücre ve organizma içi reaksiyonların dengeli yönetilmesi ve korunmasına (homeostasis) yardımcı bir mekanizmadır. Toksik ajanların, düşük dozlarda organizmaya yararlı etki göstermesinde hücredeki çeşitli sinyal yolları rol alır (hormetik sinyal yolları). Hücreyi koruyucu proteinlerin sentezlenmesinde görev alan sensör molekülleri, hücre içi haberciler ve transkripsiyon faktörleri, hormetik sinyal yollarının önemli bileşenleridir. Hücresel strese cevapta rol alan, hücre içi sinyal yolları, hücreyi koruyucu ve tamir edici sistemler, aynı zamanda hormetik uyarana yanıt vermede de kullanılır. Bundan dolayı, hücre, maruz kaldığı her uyarın için yeni yollar üretmez. Var olan yolları kombin ederek ve kontrol düzeylerini değiştirerek farklılaştırır. Bu farklılaşma, varolan yolların hormetik cevap sistemindeki fonksiyonlarını çeşitlendirir. Fonksiyonların çeşitlenmesinde zamanlama, doz, lokalizasyon gibi parametreler kritik rol oynamaktadır. Yolların fonksiyonlarını etkileyen bu parametreler, aynı zamanda bu fonksiyonları çeşitlendirerek uyarana verilen tepkiyi de çeşitlendirmiş olur. Bundan

dolayı aynı molekül, nükleusta farklı, sitoplazmada farklı fonksiyonel özellik gösterir. Örneğin; Galektin-3 molekülü, hücre içinde çok fazla miktarda sentez edildiğinde T hücrelerinin apoptozisini engellerken, ekstrasellüler lokalizasyonunda T hücrelerinin apoptozisine neden olur. Burada ki fonksiyon çeşitliliği lokalizasyon ile ilgilidir.

Hormetik uyarılarla aktifleşen hücre içi sinyal yolları çok çeşitli olabilir. Metabolik ve oksidatif strese ve hormetik uyarana verilen yanıtta ortak moleküllerden biri, hücrenin yaşamını destekleyen (survival) yollarında rol alan nükleer faktör kappa B dir (NFkB). Gerek stres altında gerekse hormetik uyarın varlığında çok sayıda genin transkripsiyonuna yol açan bu molekülün sentezinde artış görülür. Sonuçta hücreyi stresten koruyan proteinler üretilmiş olur (6). Hücreyi stresten koruyan proteinlerin içinde; antioksidan enzimler, şaperonlar, ısı şok proteinleri, (HSP70, HSP90) ve antiapoptotik proteinler ilk sıralarda yer alır. Şaperon proteinler diğer proteinlere bağlanarak, onların oksidatif stresten korunmasını sağlar. Örneğin HSP-70, Bcl-2 (B hücreleri lenfoma-2) an-

tiapoptotik proteininin aktivasyonunu sağlayarak, hücreleri oksidatif strese karşı korur (7).

Hücreyi stresten koruyucu ve aynı zamanda hormetik cevap mekanizmalarından bir diğeri; hücredeki çoğalma/büyüme faktörlerinin sentezinin artırılmasıdır. Çoğalma faktörlerinin görevi, transkripsiyon faktörlerini aktive edici fosfatidilinositol 3 kinaz (PI3-kinaz) ya da mitojen aktive protein (MAP) kinaz reseptör tirozin kinazların aktivasyonunu sağlamaktır. Örneğin, beyin hücreleri felç sırasında fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) gibi büyüme faktörlerini sentezleyerek, nöronların metabolik ve oksidatif strese direnç kazanmasını sağlar (8). Bu çoğalma faktörlerinin yokluğunda, beyin hücreleri ölmektedir. Yaşa bağlı nörodejeneratif hastalıklarda (Alzheimer ve Parkinson gibi) hormetik sinyal mekanizmalarının bozulması ve BDNF gibi nörotrofik faktörlerin üretiminin veya aktivitesinin azalması önemli rol oynar.

HORMETİK YANITLA İLİŞKİLİ OLAYLAR

Hücrenin - Organizmanın Stresli Ortama Adaptasyonu

Hücresel seviyede dayanıklılığın koşullarından biri; hücre içi ortamın kararlı tutulmasıdır. Çevresel stres uyarılarına karşı hücre içi homeostasisin korunması, hücredeki adaptif mekanizmaların geliştirilmesine bağlıdır. Toksik moleküllere adaptasyonun ilk basamağı, hormetik doz aralıklarında toksik ajanlarla birlikte yaşamın öğrenilmesidir (9). Popülasyonda her hücre/organizma uyarana eşit derecede maruz kalmaz. Yüksek dozlara maruz kalanlar ortamdaki elenirken, düşük doz, hücreye adaptasyonu öğretirken, hücrenin yaşamasına imkan sağlar. Toksik uyarılara uyum sağlamak, sadece doza bağlı değildir. Ayrıca doza maruziyet süresi ve sıklığı da, hücrelerin uyum sağlama (stresle yaşamayı öğrenme/yönetme) sürecini etkiler.

Hormetik adaptasyonun örneklerinden biri; herhangi bir toksik ajana dirençli hücre hatlarının kültür şartlarında adaptif cevapla üretilebilmesidir. Düşük dozlara maruz bırakılan hücre kültürleri, süreç içinde doz artırılarak dirençli hale

getirilmektedir. Bundan dolayı, adaptasyon ve homeostasis, hormetik cevapların doğurduğu kazanımlardır.

Hücrenin - Organizmanın Hücre İçi Strese Adaptasyonu

Oksidatif stres, serbest radikallerin ürünleri ve reaktif metabolitler (oksidant) ile bunları nötralize eden moleküller arasındaki dengenin bozulması sonucu gerçekleşir. Oksidatif ve antioksidatif işlemler, hücre ve organizmanın redoks tepkimelerinde rol alan elektron transferi ile ilgilidir. Oksidatif stresin bütünüyle zararlı olduğu düşüncesi artık geçerli değildir. Oksidatif stresin çeşidine, dozuna, maruziyet süresine ve hücre tipine bağlı olarak oksidatif stres; sinyal yolları, antioksidan enzimlerin sentezi, tamir mekanizmaları, inflamasyon, apoptozis ve hücre çoğalması gibi önemli olayların düzenlenmesinde rol alır. Serbest radikaller ve reaktif metabolitler, bazı sistemlerde önemli ve yararlı rol oynarken, öte yandan yüksek miktarda üretildiğinde hücre/organizmaya zararlı hale gelmektedir. Bu nedenle bu moleküller pozitif ve negatif olmak üzere çift fonksiyonludur. Bunun örneklerinden biri, nitrik oksit (NO) molekülüdür. Pozitif etkisini, düşük konsantrasyonlarda NO-sentaz enziminin üretimini artırarak,

damarların elastikliğini korumasında ve sinir hücrelerinde uyarınların iletilmesinde rol alarak gösterir. Negatif etkisini ise yüksek konsantrasyonlarda, NO-sentaz enziminin katalitik etkisi uyararak, proteinlere, lipitlere, DNA'ya doğrudan veya dolaylı olarak süperoksit ile reaksiyona girerek gösterir. NO'ya benzer olarak diğer serbest radikallerden süperoksit ve hidrojen peroksit de düşük konsantrasyonlarda, hücre çoğalmasında ve yaşam sinyallerinin düzenlenmesinde rol alır. Yüksek konsantrasyonlarda ise apoptozis ve nekroz yollarını uyarır. Oksidatif stres sonucu değişen oksidasyon/redoks tepkimeleri, hücrenin kaderini (karar verme mekanizmasını) yöneten sinyal proteinleri uyarır ya da inhibe eder.

Hormetik teori perspektifinden bakıldığında, serbest radikalleri ve reaktif metabolitleri, sadece kötü, antioksidanları da sadece iyi etkileri olan moleküller olarak isimlendiremeyiz. Birçok fizyolojik ve patolojik işlemlerde her ikisi de redoks tepkimelerinde rol alarak, düzenleyici etki gösterirler (10).

Elektrofilik fitokimyasallar yüksek dozlarda alındığında, hücrenin redoks durumunu olumsuz etkiler ve hücresel yaşlanmayı hızlandırır. Düşük dozlarda ise antioksidan-elektrofilik cevap sistemini uyarıcı etkiye sahiptir. Elektrofilik fitokimyasalların hormetik etkisi, protein kinazların ve Nrf2 (Nükleer faktör benzeri 2) transkripsiyon faktör-

nün aktivasyonuna sebep olur. Ayrıca ksenobiyotik metabolizmasında işgören faz 2 enzimlerinin transkripsiyonunu artırır (11).

Hücrenin - Organizmanın Toksisiteye Direnç Kazanması

Hücresel düzeyde direncin oluşması, birden fazla parametreye bağlıdır. İlaçlara direnç kazanmada hücreye giren ilaç miktarının azalması, ilacın hedefinin değişmesi, geçirgenliğin (permeabilite) azalması, antibiyotik alım ve transport sistemindeki bozukluklar veya antibiyotiği parçalayan beta-laktamaz üretiminin artışı, aktif pompalama ile ilacın dışarı atılması önemli faktörlerdir. Mikroorganizmaların antibiyotiklere direnci, kemoterapide çoklu ilaç direnci gibi çok sık karşılaşılan direnç olgusunun aydınlatılmasında, hormetik teoriye dayalı doz cevap ilişkisinin aydınlatılması önemlidir. Direnç genlerinin aktifleşmesi, frekans, baskınlığı ve düşük dozlarda kazanılan adaptasyon sonucu yeni genetik özelliklerin kazanılması, direnç kazanmanın genetik boyutunu oluşturur. Bundan dolayı, hücre içine alınan ilaç dozunun az olması, hücreye maruz kaldığı ilaçla birlikte yaşamayı öğrenmesini sağlayarak, hücrenin/mikroorganizmanın ilaca karşı direnç kazanmasını sağlamaktadır.

Kanser tedavisinde farklı sınıflara ait ilaçların kombine edilerek kullanılmasının önemli bir sebebi, kemoterapötik direnci kırmaya yöneliktir. Kanser hücrelerindeki çoklu ilaç direncinin önemli bir mekanizması, hücre içi ilaç birikimini azaltan MDR geni ailesi üyelerinin fazla sentez edilmesidir. Çoklu ilaç direnci (MDR) gen ailesi, ABC (ATP ile çalışan pompalar) membran protein ailesi içinde yer alır ve hücre içine madde geçişini membran gradient konsantrasyonuna bağlı olarak ATP hidrolizi ile gerçekleştirir. ABC protein ailesinin transport ettiği moleküller içinde lipidler, safra asitleri, ksenobiyotikler, peptidler de yer alır (12). Çoklu ilaç direncine katkı yapan genler MDR gen ailesiyle sınırlı değildir. Örneğin meme kanserinde BCRP (Meme kanseri direnç proteini) geninin fazla sentezi de, meme kanserinde kemoterapötiklere direnci arttırdığı gösterilmiştir (13). Direnci artıran diğer faktörler ise, hücre döngüsündeki değişiklikler, apoptotik mekanizmaların devre dışı kalması, ilaç hedeflerinin hasar görmesidir (14).

HORMETİK YANITIN DÜZENLENMESİ VE KONTROLÜ

Uyaranların hücre tarafından kontrol edilmesi, seçici geçirgen membran oluşturarak ve

maruz kalınan toksik uyaran ile birlikte yaşamayı öğrenerek gerçekleşmektedir. Toksik uyaranlarla yaşamak, canlı sistemler için öğrenilebilir bir olgudur. Öğrenme, doza ve sürece bağlıdır. Öğrenme süreci, canlıların geçmişleri hakkında fikir verir. Dünyanın ilk zamanlarında, yaşamı tehdit edici serbest radikallere ve toksik maddelere sıklıkla maruz kalan canlılar, bu toksik çevresel faktörlerin varlığında yaşamlarını devam ettirmek için, hormetik cevap mekanizmaları üzerinden adaptasyon kazanmışlardır. Hücresel seviyede hormetik cevabın bileşenleri olan iyon kanalları, kinazlar, deasetilazlar ve hücreyi koruyucu proteinlerin sentezlenmesini uyaran transkripsiyon faktörleri hormetik cevabı düzenleyici özellik kazanmışlardır. Bu süreçte bazı organizmalar toksik kimyasalların özelliklerini haberleşme işareti olarak sinyal yollarında kullanma özelliği kazanmışlardır. Bunun en güzel örneklerinden biri; zehirli bir gaz olan karbonmonoksitin (CO) sinir hücrelerinin haberleşmesinde, kan damarlarındaki akış rahatlığının sağlanmasında, selenyum gibi ağır bir metalin ise evrimsel süreç içinde enzimlerin fonksiyonunu güçlendirmek için kullanılmasıdır. Selenyum insan dahil, bir çok organizmanın sağlıklı yaşamasında görev almaktadır (15,16). Ayrıca bunun dışında hücreye yüksek dozları toksik olan fakat evrimsel süreçte adaptasyonla hücreye yarar sağlayan diğer ajanlar tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Yüksek dozları toksik kimyasal ve fiziksel ajanların düşük dozlarına karşı kazanılan tolerans ve uyumda rol alan mekanizmalar ve biyomoleküller

Düşük dozlarına karşı toleransın geliştiği kimyasal ve fiziksel ajanlar	Canlılarda adaptasyonu sağlayan biyomoleküller
O ₂	Elektron transport zinciri, antioksidan enzimler
CO ₂	Solunum gazlarının değişimini sağlayan moleküler sistemler
CO	Guanilat siklaz, hemoproteinler
NO	Guanilat siklaz
Fe ⁺²	Ferritin, transferrin
Cu ⁺²	Seruloplazmin
Ca ⁺²	Membranlar, iyon kanalları, taşıyıcı, proteinlere bağlanma
H ₂ S	Sülfit dehidrogenaz
UV	Pigmentler

Hücreler, metabolik reaksiyonların yan ürünü olan endojen toksinlere ve reaktif oksijen türevlerine (ROS) devamlı maruz kalmaktadırlar. Reaktif oksijen türevleri, mitokondride gerçekleşen oksijenli solunum reaksiyonları ve diğer organelde gerçekleşen biyokimyasal reaksiyonlar sonucu oluşmaktadır (17). Ayrıca; çevresel kaynaklı kimyasallara maruziyet ROS miktarını arttırmaktadır ve hücrelerin redoks dengesini bozmaktadır. Aşırı miktarda ROS birikimi hücredeki biyomoleküllerin zarar görmesine neden olarak oksidatif strese yol açmaktadır. Fe⁺², Cu⁺, Ca⁺², süperoksit (SO), hidroksil radikal (OH), nitrik oksit (NO), peroksinitrit (PN) ve 4-hidroksenonenal (HNE) endojen toksinlere örnektir. Hücre, bu toksinlerin konsantrasyonlarının hormetik düzeyde sınırlandırılmasını gerçekleştirir. Hormetik cevap üretiminde görev alan proteinler ve

enzimler, glutatyon (GSH), metal-bağlayan proteinler (MBP) ve kalsiyum-bağlayan proteinler (CBP), mangan süperoksit dismutaz (MnSOD), katalaz (Cat), ve glutatyon peroksidaz (GPx), nörotransmitterlerin ve çoğalma/büyüme faktörü reseptörlerinin, kinazların ve transkripsiyon faktörlerinin aktive edilmesini ayrıca hücresel korumada görev alan ısı şok proteinlerinin sentezinin arttırılmasını sağlar.

Hormetik Cevabın Düzenlenmesinde Epigenetik Faktörler

Epigenetik değişimler (DNA metilasyonu, kromatin yeniden düzenlenmeleri) ve miRNA aracılı transkripsiyonel susturma, genlerin okunmasını kalıcı şekilde etkiler. Çevresel faktörlerin genomla moleküler etkileşi-

mi ve genlerin transkripsiyonu, epigenetik olarak düzenlenir. Çevresel uyaranlar, epigenetikle ilişkili spesifik moleküllerde değişikliklere yol açarak, adaptif epigenetik fenomenleri ortaya çıkarmaktadır. Epigenetik düzeydeki adaptasyonlar, genlerin ekspresyon düzeylerinde değişmelere yol açarak, canlının çevreye uyumunu artırır. Bu adaptif epigenetik düzenlenmeler, organizmanın sadece gelişiminin erken evrelerinde değil, yetişkin dönemlerinde de görülür. Bu düzenlenmeler, toksik düşük dozlara maruziyet sonucu ortaya çıkan hormetik cevapla da uyumludur. Hücre/organizmada bu adaptasyonun sağlanmasında hormetik cevap sistemi önemli rol oynar (18).

Stresle uyarılan hormetik cevaba ait mekanizmalar, gelişimsel süreçteki epigenetik adaptasyonun temelini oluşturur. Epigenetik düzenlenmelerin temeli,

farklı hormetik etkilere dayanmaktadır. Örneğin ağır fiziksel çalışma koşulları, hücreyi yapısal ve fonksiyonel olarak ciddi derecede tehdit eden reaktif oksijen ve azot türevlerinin üretiminde artışa yol açarken; hafif derecede yapılan fiziksel aktivitelerin, sağlığın korunmasında önemli olduğu, yaşam kalitesini arttırdığı ve hastalıklardan koruduğu tespit edilmiştir.

Çok boyutlu hormetik cevabın epigenetik olarak da düzenlendiği, hatta epigenetik hafızanın oluşmasında rol aldığı bilinmektedir. Örneğin bağışıklık sisteminin naif (antijenle karşılaşmamış) T hücrelerinin bellek hücrelerine farklılaşmasında epigenetik düzenlemeler rol alır [19].

Farklı örnekler vermek gerekirse; sadece memelilerin dünyasına özgü olmayan bu olgu, stres koşullarında gelişen bitkilerde de gözlenebilir. Epigenetik düzenlemeler sayesinde adaptasyonu öğrenerek nesillerini devam ettirirler. Stresin olmadığı durumlarda strese yönelik epigenetik modifikasyonlar bazal ve stabil durumda kalır. Daha önceden kazanılmış olan ve mitotik-mayotik hücre bölünmesi sırasında kalıtılan stres hafızası, stres koşullarında devreye girerek epigenetik hafızayı tetikler. Bir başka ifadeyle epigenetik stres hafızası, bitkilerin sonraki hayat dönemlerinde karşılaşılabilecekleri stresle başa çıkmalarında olumlu rol oynar [20].

ADLİ TOKSİKOLOJİDE HORMESİS

Toksik ajanların canlı sistemler üzerindeki etkisinin, doğrusal doz cevap eğrisinden ziyade, bifazik doz cevap ilişkisiyle (hormesis) daha iyi açıklanabileceğinin ortaya konması, toksikolojide, yeni yorumlamaları zorunlu kılmaktadır. Bilhassa adli toksikolojide, canlı sistemlere ve insana zarar veren doz eşliğinin ne olduğu hususunun gözden geçirilmesi gerekmektedir. Adli toksikolojideki hakim paradigma, "bir kimyasal ajanın toksik olduğu kanıtlanmışsa, bunun eser miktarı (çok küçük dozları) da toksiktir" olduğunu kabul eder. Bu anlayış, doğrusal doz cevap ilişkisi modeline dayalıdır. Halbuki, yüzlerce bilimsel çalışma, toksik ajanların etkisinin, bifazik doz cevap (non-lineer) modeliyle uyumlu olduğunu göstermiştir. Bir başka ifadeyle, toksik ajanların eser miktarları zararlı değil, aksine faydalı etki gösterir. Çünkü canlılar, toksik ajanların eser miktarlarını tolere edebilecek sistemlere sahiptirler.

Hormetik paradigma perspektifinden, adli toksikolojide toksik madde olarak tanımlanan kimyasalların LD50, LD75 değerleri yetersiz kalmaktadır. Bu kimyasalların hormetik etki dozlarının belirlenmesi gerekir. Çünkü günlük analitik teknolojilerde ölçüm sınırları pikogram, femtogram düzeylerine ulaşmıştır [21]. Serum, idrar gibi biyolojik örneklerde saptanan pikogram düzeyin-

deki toksik maddelerin gerçekten hücresel sistemlerde ve deney hayvanlarında toksik olup olmadığının bir başka ifadeyle hormetik etki gösterip göstermediğinin de bilinmesi kaçınılmaz hale gelmiştir. Dolayısıyla toksik maddeler hakkında değerlendirme ve karar verme aşamasında sadece LD50 değerlerinin değil aynı zamanda hormetik etki sınır değerlerinin de göz önünde bulundurulması gerekir.

Sonuç olarak, adli toksikolojiyi ilgilendiren davalarda, bilirkişilerin ve yargıçların, hormesis konusunda bilgi sahibi olmaları gerekmektedir. Son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde toksik ajanlarla ilgili mahkemelerde, toksik ajanların hormetik davranışları mahkemeye delil olarak sunulduğunda, büyük ceza indirimleri sağlanmış veya davalar düşürülmüştür. Dolayısıyla maruz kalınan toksik maddenin doz cevap ilişkisinin yorumlanmasında hormesis olgusu dikkate alınmalı ve toplanan deliller bu olgu ışığında değerlendirilmelidir [22].

SONUÇ

Sonuç olarak hormetik teori, hücreye ve hücre içi moleküler mekanizmalara yeni bir pencereden bakmamızı sağlayan kavramsal ve algısal bir dürbündür. Her ne kadar toksikoloji alanında kullanılan bir terim olsa da, hücrenin toksik ortam şartlarına adaptasyon sürecinin ilk basamaklarında göreceğimiz şey, hücrenin hormetik cevaplarıdır. Hücredeki, hormetik cevapla-

rının ve mekanizmaların aydınlatılması, canlının daha anlaşılır olması anlamına gelmektedir. Bifazik doz cevap (hormesis), klinik farmakolojideki ilaç uygulamasının yanıtlarında, kanserin tedavisinde karşılaşılan problemlerde, canlı sistemlerin stresli koşullara uyum sağlama-sında, hastalıkların etiyolojisinin aydınlatılmasında gözlenebilen bir olgudur. Birçok bilim insanı hormesis kavramını terminolojisine almamış olsa da, doğrusal olmayan doz cevap ilişkisinde göz ardı edilmemesi gereken kilit bir kavram ve teodir. Bifazik doz cevap ilişkisinin anlaşılması, strese cevap ve uyumun detaylı olarak öğrenilmesi, kar-sinogenez, adaptasyon meka-nizmalarını aydınlatacak ve tıbbi gelişmelere katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Calabrese EJ, Blain R. The occurrence of hormetic dose responses in the toxicological literature, the hormesis database: an overview. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;202:289-301.
2. Salem H. Toxicology of low-level exposure: Evidence for hormesis? *J. Appl. Toxicol.* 2000;2:89.
3. Hoffman GL, Keir R, Thorne R, Houston ME, Young C. Chronic exercise stress in mice depresses splenic T lymphocyte mitogenesis in vitro. *Clin Exp Immunol* 1986;66:551-7.
4. Calabrese EJ. Hormesis: Why it is important to toxicology and toxicologists. *Environ Toxicol Chem* 2008;27(7):1451-74.
5. Hoffmann GR. A perspective on the scientific, philosophical, and policy dimensions of hormesis. *Dose Response* 2009;7:1-51.
6. Kramer HF, Goodyear LJ. Exercise, MAPK, and NF-kappaB signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2007;103:388-95.
7. Bimei J, Liang P, Deng G, Tu Z, Liu M, Xiao X. Increased stability of Bcl-2 in HSP70-mediated protection against apoptosis induced by oxidative stress. *Cell Stress and Chaperones* 2011;16:143-52.
8. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2004;27:589-94.
9. Bellavite P, Chirumbolo S, Marzotto M. Hormesis and its relationship with homeopathy. *Hum Exp Toxicol.* 2010;29(7):573-9.
10. Duračková Z. Some current insights into oxidative stress. *Physiol Res.* 2010;59:459-69.
11. Lindsay DG. Nutrition, hormetic stress and health. *Nutr Res Rev.* 2005;18:249-58.
12. Klaassen CS. CD structure, function, expression, genomic organization and single nucleotide polymorphisms of human ABCB1 (MDR1), ABCG2 (BCRP) and ABCG2 (BCRP) efflux transporters. *Int J Toxicol* 2006;25(4):231-59.
13. Calabrese EJ. Tumor resistance explained by hormesis. *Dose Response* 2010;8:80-2.
14. Ambudkar SV, Chava KS, Sauna ZE, Gottesman MM. P-glycoprotein: From genomics to mechanism. *Oncogene* 2003;22:7468-85.
15. Kaczorowski DJ, Zuckerbraun BS. Carbon monoxide: medicinal chemistry and biological effects. *Curr Med Chem* 2007;14:2720-5.
16. Cooper B, Clarke JD, Budworth P, Kreps J, Hutchison D, Sylvia Park, et al. A network of rice genes associated with stress response and seed development. *Proc Natl Acad USA.* 2003;100:4945-50.
17. Zhang Q, Pi J, Woods CG, Jarabek AM, Clewell HJ, Andersen ME. Hormesis and adaptive cellular control systems. *Dose Response* 2008;6(2):196-208.
18. Vaisermann AM. Hormesis and epigenetics: Is there a link? *Ageing Res Rev* 2011;10(4):413-21.
19. Zediak VP, Wherry EJ, Berger SL. The contribution of epigenetic memory to immunologic memory. *Curr Opin Genet Dev* 2011;21(2):154-9.
20. Chinnusamy V, Zhu JK. Epigenetic regulation of stress responses in plants. *Curr Opin Plant Biol* 2009;12(2):133-9.
21. Appenzellera BMR, Tsatsakisb AM. Hair analysis for biomonitoring of environmental and occupational exposure to organic pollutants: State of the art, critical review and future needs. *Toxicol Lett.* 2011; doi:10.1016/j.toxlet.2011.10.021
22. Marchant GE. Hormesis and toxic torts. *Hum Exp Toxicol* 2008;27:97-107.