

W POSZUKIWANIU ELIKSIRU MŁODOŚCI

Starzejemy się wszyscy, już od pierwszej chwili życia. Proces ten nie jest niczym innym jak zmniejszaniem się zdolności organizmu do odpowiedzi na stres środowiskowy, co skutkuje nieodwracalnym nagromadzeniem się uszkodzeń wewnątrzkomórkowych. Starzenie prowadzi do powstawania licznych zaburzeń w homeostazie, co zwiększa ryzyko zachorowalności. Z wiekiem zmniejsza się zatem nasza masa mięśniowa i kostna, skóra osłabia się i wiotczeje, a ostrość wzroku i słuchu pogarsza się. Od lat badacze próbują oddalić od nas widmo starości. Czy jest to możliwe?

Wszystkiemu winne wolne rodniki?

Istnieją różne teorie na temat starzenia się. Naukowcy twierdzą, że jest to nieuniknione następstwo rozmnażania płciowego, ewolucjoniści postulujący teorię doboru naturalnego traktują ten proces jako altruistyczny czyn jednostki (jeśli jeden osobnik umrze ze starości, pozostawia zasoby środowiska młodszemu organizmowi, których materiał genetyczny nie nagromadził jeszcze tylu mutacji co organizm żyjący dłużej). Pod lupę wzięto także telomery, których zdolność do skracania się podczas każdego podziału komórki niewątpliwie wpływa na powolne starzenie się całego organizmu. Wśród badaczy znajdują się i tacy, którzy twierdzą, że mechanizm starzenia został zaprogramowany w naszych organizmach, by chronić je przed rakiem. Śmierć komórki niewątpliwie uniemożliwia powstanie komórek rakowych czy ich nieskończone namnażanie się.

Najbardziej popularną teorią jest jednak ta, która o starość oskarża nieudolność molekularnych mechanizmów chroniących przed wolnymi rodnikami. Niektóre wolne rodniki tlenowe (ang. *reactive oxygen species*, ROS; reaktywne formy tlenu, RFT) są naturalnymi produktami metabolizmu, inne powstają spontanicznie. Najbardziej rozpowszechnionymi są anionorodnik nadadtlenkowy ($O_2^{\cdot-}$) i rodnik wodoronadtlenkowy ($HO_2^{\cdot}$), które powstają w trakcie tzw. „wycieku elektronów” z łańcucha oddechowego. Anionorodnik nadadtlenkowy powstawać może również w procesie redukcji tlenu cząsteczkowego przez kluczowe w obronie przed patogenami enzymy (np. mieloperoksydazę).

Reaktywne formy tlenu stanowią część wielu szlaków sygnalizacyjnych, niezbędnych do funkcjonowania organizmów żywych. Jeśli jednak dojdzie do tzw. stresu oksydacyjnego, poziom RFT gwałtownie zwiększa się i prowadzi do uszkodzeń struktur wewnątrzkomórkowych. Gdzie zatem RFT są przydatne? Niezbędne okazują się m.in. w procesach krzepnięcia krwi, zaprogramowanej śmierci komórek (apoptozie), obronie

przed patogenami i pasożytami czy aktywowaniu niektórych enzymów oraz białek eksportowych.

Wolnorodnikowa teoria starzenia się zakłada, że wraz z wiekiem sprawność reakcji łańcucha oddechowego jest coraz niższa, czego konsekwencją jest wzmożona produkcja RFT, które samodzielnie aktywizują kolejne reakcje wolnorodnikowe. Ostatecznym wynikiem jest powstawanie związków chemicznych o nieznannej strukturze i właściwościach chemicznych, prowadzących do wystąpienia m.in. miażdżycy, zawału mięśnia sercowego, niewydolności oddechowej czy chorób neurologicznych.

Lek na starość

Ostatnio coraz więcej słyzy się o poszukiwaniach eliksiru młodości. Jednym z kandydatów okazują się białka Sir (sirtuiny, rodzina deacetylaz NAD^+ zależnych). Te ewolucyjnie konserwatywne enzymy odgrywają bardzo ważną rolę w procesach starzenia i regulacji długości życia – zaangażowane są m.in. w regulację transkrypcji, naprawę DNA czy utrzymywanie stabilności chromosomów. Ich występowanie stwierdzono póki co u wszystkich zbadanych do tej pory organizmów eukariotycznych i wielu prokariotycznych. Badania naukowe dowiodły, że niektóre polifenole (np.

*Wśród badaczy znajdują się i tacy,
którzy twierdzą, że mechanizm starzenia został
zaprogramowany w naszych organizmach,
by chronić je przed rakiem. Śmierć
komórki niewątpliwie uniemożliwia powstanie
komórek rakowych czy ich nieskończone
namnażanie się.*

resweratrol) czy niskokaloryczna dieta aktywują sirtuiny i tym samym zwalniają proces starzenia.

Okazuje się, że wolne rodniki i promieniowanie UV, odpowiedzialne za uszkodzenia skóry, obniżają ekspresję białek Sir. Badania laboratoryjne analizujące wpływ produktu zawierającego aktywator sirtuin na kondycję skóry wykazały, że kuracja wywoływała w jej komórkach spadek zawartości enzymów odpowiedzialnych za starzenie i spowolnienie procesu degradacji DNA. Jak się okazuje, aktywator ten nie tylko opóźnił starzenie, ale i zwiększył integralność genetyczną komórek skóry. Dłuższa kuracja utwierdziła naukowców w przekonaniu, że sirtuiny potencjalnie mogą leczyć choroby skóry i zmniejszać oznaki jej starzenia się, ale aby produkty tego typu weszły na światowy rynek kosmetyczny i farmaceutyczny, potrzeba jeszcze dalszych badań.

Wampiry wiedzą, co dobre

Pobrana od młodej myszy krew zostaje podana starej myszy. Okazuje się, że transfuzja znacznie poprawiła u starego osobnika funkcje poznawcze, zwiększyła wydajność serca i poprawiła pamięć. Wbrew pozorom nie jest to scenariusz kiepskiego horroru. I jeśli okaże się, że tego typu transfuzje przyniosą po-

WAŻNE POJĘCIA

HOMEOSTAZA – równowaga podstawowych parametrów biologicznych (m.in. ciśnienie krwi, temperatura ciała, pH, utrzymanie stałego stężenia glukozy we krwi) w organizmie/komórce, możliwa dzięki sprawnemu działaniu układów regulujących.

ŁAŃCUCH ODDECHOWY (ŁAŃCUCH TRANSPORTU ELEKTRONÓW) – jeden z etapów oddychania komórkowego (proces utleniania glukozy do dwutlenku węgla). U eukariontów zachodzi w wewnętrznej błonie mitochondrialnej. Umieszczone w błonie przenośniki błonowe odbierają protony i elektrony od zredukowanych dinukleotydów NADH i FADH_2 , powodując ich utlenienie. Protony i elektrony przenoszone są na cząsteczki tlenu, po ich połączeniu powstaje woda. W trakcie transportu przez przenośniki błonowe powstaje energia, wykorzystywana do syntezy ATP z ADP i wolnych reszt fosforanowych (fosforylacja oksydacyjna). Odłączenie protonów i elektronów od jednej cząsteczki NADPH i przeniesienie ich na tlen skutkuje powstaniem 3 cząsteczek ATP, w przypadku FADH_2 powstają **2 cząsteczki ATP**.

MITOCHONDRION – organelum odpowiedzialne za oddychanie komórkowe. Im większa aktywność metaboliczna komórki, tym więcej znajduje się w niej mitochondriów. Mitochondrion otoczony jest dwiema błonami biologicznymi. Zewnętrzna jest gładka, wewnętrzna jest silnie pofałdowana (wypukłości nazwano grzebieniami mitochondrialnymi). Wnętrze mitochondrium wypełnia matriks (macierz), w której znajdują się rybosomy i naga, niczym nieosłonięta cząsteczka DNA. W mitochondriach produkowana jest energia, która ulega zmagazynowaniu w postaci ATP.

mtDNA (MITOCHONDRIALNY DNA) – kolistą cząsteczka DNA znajdująca się w macierzy mitochondrialnej. W jednym ludzkim mitochondrium mieści się od 4 do 10 takich cząsteczek, każda koduje 37 genów (13 koduje białka, 22-transferowe tRNA, 2-rybosomalne rRNA). Kod genetyczny mitochondriów różni się od kodu jądrowego. Ludzkie mtDNA nie zawiera intronów, czyli fragmentów niekodujących, wycinanych w trakcie splicingu. Cząsteczka mtDNA składa się z dwóch nici – nici ciężkiej (ang. *heavy*, H) i nici lekkiej (ang. *light*, L). **Różne mitochondria zawarte w jednej komórce mogą zawierać różne cząsteczki DNA. Nawet w pojedynczym mitochondrium może zaistnieć taka sytuacja.** Zjawisko to nazywane jest heteroplazmią. Zazwyczaj mtDNA dziedziczone jest jedynie po matce. Dzięki temu porównanie mtDNA populacji ludzkiej pozwoliło na obliczenie, kiedy żyła „mitochondrialna Ewa”, czyli pierwsza kobieta, od której wywodzą się wszyscy ludzie.

PRZECIWUTLENIACZE – zwane inaczej antyoksydantami. Jest to grupa związków chemicznych, które wstrzymują lub opóźniają proces utleniania, wspierając tym samym naturalne mechanizmy obronne komórek. Głównie są to polifenole, witaminy E i C, karotenoidy, ale i jony metali przejściowych (mangan, cynk, selen).

STRES OKSYDACYJNY – brak równowagi pomiędzy działaniem reaktywnych form tlenu a zdolnością organizmu do szybkiej detoksykacji tych reaktywnych produktów lub naprawy szkód przez nie wyrządzonych.

TELOMERY – składające się z 2 do 12 par nukleotydów fragmenty chromosomu zabezpieczające jego końcówki przed uszkodzeniem w trakcie kopiowania. Podczas każdego podziału ulegają nieznacznemu skróceniu. Kiedy telomer zaniknie całkowicie, komórka przestaje się dzielić, po czym ginie. W komórkach nowotworowych występuje specjalny enzym, telomeraza, który nie tylko zapobiega skracaniu się telomerów, a nawet je naprawia. W zdrowych komórkach enzym telomeraza jest zablokowany, co zapobiega ich nieśmiertelności.

WOLNE RODNIKI – atomy, cząsteczki lub jony posiadające na zewnętrznej orbicie pojedynczy, niesparowany elektron. Wykazują dużą aktywność chemiczną, ponieważ ciągle dążą do przyłączenia lub oddania elektronu i dlatego utleniają każdy związek, z którym mają kontakt. W organizmie ludzkim na ich ataki narażone są związki posiadające w swej strukturze wiązania podwójne, czyli białka, DNA i nienasycone kwasy tłuszczowe obecne w błonach komórkowych czy lipidach we krwi (cholesterol).

równywalny skutek w przypadku człowieka, firmy farmaceutyczne i kosmetyczne mogą zaciążyć ręce.

Pierwszy raz połączono krwioobieg młodej i starej myszy w latach 50. XX wieku na Uniwersytecie Cornella. Przeprowadzający eksperyment Clive McCay zauważył, że po pewnym czasie chrząstki starszego osobnika wyglądały na młodsze, niż się spodziewał. Mechanizm tego zjawiska odkrył w 2005 roku Thomas Rando z Uniwersytetu Stanforda. Okazało się, że komórki krwi młodej myszy wpływają odmładzająco na komórki macierzyste wątroby i szkieletu starszej myszy. Potwierdzono tę zależność w eksperymencie odwrotnym – po podaniu młodym zwierzętom krwi starych osobników zaobserwowano przedwczesne starzenie.

Kolejne badania wykazały, że transfuzja krwi może wspomóc regenerację mięśnia sercowego starych zwierząt. Naukowcy odkryli, że jest to możliwe dzięki obecności w osoczu niezwykłego białka – czynnika dyferencjacji wzrostu 11 (GDF 11). Jego poziom z wiekiem maleje, także u ludzi. Obecnie trwają testy, czy czynnik GDF 11 może pomóc np. pacjentom cierpiącym na chorobę Alzheimera.

Działanie młodej krwi być może mogłoby również okazać się pomocne w leczeniu chorób przewlekłych, np. przeciwdziałając negatywnym skutkom chemioterapii czy degeneracji tkanki mięśniowej. Najpierw jednak należy dokładnie poznać mechanizm działania poszczególnych czynników, w jakim wieku organizm produkuje ich najwięcej, który organ w ciele odpowiada za ich produkcję, czy możliwe jest ich przedawkowanie i jakie negatywne skutki może pociągnąć za sobą terapia. Warto również pamiętać o formie ich podawania chorym – znacznie łatwiej jest stymulować odpowiednie tkanki w organizmie pacjenta do produkcji tych czynników niż przeprowadzać kolejne transfuzje. Produkcja syntetycznej krwi wciąż przecież pozostaje w sferze marzeń.

DNA starzeje się z nami

Przyczyn starzenia się jest bardzo wiele, część z nich wynika jednak z nagromadzenia się zmian w DNA (por. **Ramka 2**). Szczególnie należy zwrócić w tym miejscu uwagę na procesy zachodzące w mitochondriach. Organelle te posiadają własne DNA (mtDNA), które mutuje szybciej niż materiał genetyczny w jądrze komórkowym. Nagromadzenie zmian z wiekiem doprowadza do sytuacji, gdy produkcja energii w komórkach staje się niemożliwa. Co więcej, na proces starzenia się wpływają nie tylko nagromadzone mutacje, ale i zestaw informacji genetycznej przekazany od matki (mtDNA dziedziczone jest w linii matczynej). Jeżeli odziedziczymy mtDNA z mutacjami, proces starzenia się będzie postępował szybciej. Po raz kolejny sprawdzić się tu może odpowiednia dieta regulująca pracę mitochondriów i ograniczająca ich toksyczność, a także przeciwutleniacze.

Walka ze starością trwa – nad eliksirem młodości pracowali alchemicy, a teraz lekarze, kosmetolodzy, farmaceuci i biotechnolodzy. Nasz organizm jednak nieustannie zmierza – wraz z fizyczną strzałą czasu (ang. *arrow of time*) – do przodu. Być może ostatecznie łatwiej się będzie ze starością pogodzić niż z nią walczyć.

Joanna Stojak
Instytut Biologii Ssaków PAN
Białowieża

MECHANIZMY NAPRAWY DNA

Uszkodzenia DNA

- 1000–1000 000 uszkodzeń dziennie zachodzi w DNA człowieka
- uszkodzenia dotyczą głównie struktury pierwszorzędowej helisy (modyfikacja zasad)
- wywołują je m.in. RFT, wirusy, promieniowanie UV, wysoka temperatura, mutageny
- wyróżnia się cztery główne typy uszkodzeń: utlenienie, hydroliza i alkilowanie zasady azotowej oraz niekomplementarne wstawienie zasady azotowej w czasie replikacji DNA (tzw. *mismatch*)

Naprawa DNA

- bezpośrednia chemiczna modyfikacja uszkodzenia bez użycia matrycy nici nieuszkodzonej zawierającej poprawną informację genetyczną
- naprawa uszkodzenia w jednej z nici komplementarnych polega na wycięciu uszkodzonej zasady lub nukleotydu i wstawienie w ich miejscu wersji poprawnej
- gdy uszkodzone są obie nici, następuje naprawa rekombinacyjna (z wykorzystaniem mechanizmów enzymatycznych identycznych z odpowiedzialnymi za crossing-over) lub **łączenie niehomologicznych zakończeń** (z wykorzystaniem specyficznej ligazy DNA)