

Czy można powstrzymać lub spowolnić proces starzenia?

Część 1

Can the ageing process be stopped or slowed down? Part 1

**prof. dr hab. n. farm. Andrzej Stańczak¹, dr n. farm. Wiesława Lewgowd²,
dr n. farm. Marta Szumilak³**

¹ em. pracownik Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

ORCID iD: 0000-0001-8589-6149

² em. pracownik Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

ORCID iD: 0000-0003-0801-8902

³ Zakład Farmacji Szpitalnej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

ORCID iD: 0000-0001-7562-8933

E-ISSN 2353-8597; ISSN 1231-028X; nr art. Lek.202404.05 © P

Abstract

The term “gerontology” was introduced to the literature in 1903 by Ilya Mechnikov (1845–1916), a Russian zoologist and microbiologist, who was awarded a Nobel Prize (1908) in Physiology and Medicine. It is an interdisciplinary science combining knowledge from biology, medicine, cultural studies, psychology and cultural anthropology with a focus on issues related to ageing processes. Ageing is a complex unavoidable, biological process occurring at the molecular level in tissues, organs and systems of the human body the rate of which, can be slowed down. This can be achieved through physical, mental and social activity, as well as an appropriate diet, tailored to the needs of the ageing organism. Many theories have been proposed to explain the process of aging, but neither of them appears to be fully satisfactory.

Keywords: ageing, longevity, antiaging medicine, calorie restriction, calorie restriction mimetics.

Streszczenie

Termin „gerontologia” został wprowadzony do piśmiennictwa w 1903 r. przez Iliję Miecznikowa (1845–1916), rosyjskiego zoologa i mikrobiologa, laureata Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny (w 1908 r.). Jest to nauka interdyscyplinarna, wiążąca wiedzę z dziedziny biologii, medycyny, kulturoznawstwa, psychologii, a także antropologii kulturowej, której przedmiotem zainteresowania są kwestie związane z procesami starzenia. Starzenie jest to złożony, nieunikniony proces biologiczny, zachodzący na poziomie molekularnym w tkankach, narządach i układach organizmu człowieka, którego tempo można jednak próbować spowolnić. Służyć temu może zarówno aktywność fizyczna, umysłowa i społeczna, jak i odpowiednia dieta, dobrana pod kątem potrzeb starzejącego się ustroju. Istnieje wiele teorii wyjaśniających biologiczne przyczyny starzenia się organizmu, ale żadna z nich nie wydaje się być w pełni satysfakcjonująca.

Słowa kluczowe: starzenie się, długowieczność, medycyna przeciwstarzeniowa, ograniczenia kaloryczne, mimetyki ograniczenia kalorii.

Wprowadzenie

Zgodnie z definicją starzenie jest zależnym od upływu czasu, postępującym i uogólnionym procesem zmian fizjologicznych organizmu, prowadzącym do spadku funkcji biologicznych, utraty adaptacyjnej odpowiedzi na stres środowiskowy oraz rosnącego ryzyka chorób zależnych od wieku [1]. I chociaż dzięki postępowi w naukach medycznych cykl życiowy człowieka znacznie się wydłużył, to w zakresie jego jakości lub liczby lat wolnych od chorób odnotowano jednak niewielki postęp. Dlatego też większość biologów ewolucyjnych definiuje starzenie jako zależny od wieku lub postępujący z wiekiem spadek wrodzonych funkcji fizjologicznych, prowadzący do wzrostu wskaźnika śmiertelności, uznając przy tym starzenie za stan domyślny, występujący po spełnieniu wymagań doboru naturalnego. Proces starzenia jest więc rzeczywistością biologiczną i ma swoją własną dynamikę, która – jak się wydaje – jest poza kontrolą człowieka [2,3].

Skoro proces starzenia jest nieodłącznym, postępującym zjawiskiem naturalnym, czy można z nim skutecznie walczyć? W świetle współczesnej wiedzy coraz większego znaczenia nabiera więc gerontologia (gr. *gérōn*, *gérontos* – starzec, *lógos* – słowo, nauka), interdyscyplinarna nauka, stanowiąca kompilację wiedzy z dziedziny biologii, medycyny, kulturoznawstwa, psychologii, a także antropologii kulturowej, której obiektem zainteresowania są zagadnienia powiązane z procesami starzenia.

W odróżnieniu od geriatry, która jest dziedziną medycyny zajmującą się problemami zdrowotnymi osób w wieku podeszłym oraz kompleksowym podejściem do leczenia chorób występujących w tej grupie wiekowej, gerontologia zwraca uwagę na problemy niemedyczne. Skupia się na profilaktyce zdrowotnej, stylu oraz warunkach życia, problemach socjalnych i psychologicznych, analizując potrzeby seniorów.

Współczesna gerontologia jest też często dzielona na gerontologię:

- eksperymentalną, obejmującą zakres badań dotyczący biologii i fizjologii starzenia,

- medyczną (geriatrię),
- społeczną (gerontopsychologię – psychologię starzenia i gerontosocjologię – socjologię starzenia) [4].

W ciągu ostatniego stulecia średnia długość życia w krajach o wyższych, jak i niższych dochodach wzrosła od 15 do 30 lat, co jest wynikiem zmniejszenia śmiertelności i zachorowalności z powodu niedożywienia i chorób zakaźnych oraz postępu w opiece zdrowotnej. Warto jednak zauważyć, że w ostatnich dziesięcioleciach dynamika wzrostu długości życia powoli słabnie [5]. Postępujące zjawisko akceleracji procesów starzenia się społeczeństwa przyczynia się nie tylko do pojawiania się problemów medycznych czy ekonomicznych, ale także zagrożeń w sferze społecznej, kulturowej i instytucjonalnej. O ich wadze świadczy fakt utworzenia w USA, już w 1945 r., pierwszego na świecie Towarzystwa Gerontologicznego, wydającego czasopismo *Journal of Gerontology*, w którym poruszane są problemy dotyczące procesów biologicznego, psychologicznego i społecznego starzenia się ludności.

Dlaczego się starzejemy?

Starzenie to zjawisko, które od wieków fascynowało zarówno naukowców, jak i filozofów. Jedną z pierwszych prób opracowania jednolitej teorii tego procesu podjął w 1976 r. Bernard Strehler, formułując cztery postulaty:

- starzenie jest zjawiskiem powszechnym, a zatem zjawisko związane ze starzeniem musi występować u wszystkich jednostek gatunku, choć w różnym stopniu;
- starzenie musi mieć charakter wewnętrzny; przyczyny muszą być endogenne i nie zależą od czynników zewnętrznych;
- starzenie jest stopniowe i przebiega etapowo przez całe życie;
- starzenie jest szkodliwe, gdyż nie przynosi korzyści jednostce [6].

Dzisiaj wiemy, że jest to złożony proces biologiczny o mało poznanym mechanizmie, zachodzący

dżący na poziomie molekularnym w tkankach, narządach i układach organizmu człowieka. Dotyczy on nie tylko zmian w wyglądzie zewnętrznym oraz przystosowania do wysiłku fizycznego, co jest powiązane z funkcjonowaniem narządów wewnętrznych i nasilającymi się problemami ze zdrowiem, ale także sprawności psychicznej, dotyczącej sfery osobowości i inteligencji człowieka, a determinującej często jego sytuację psychospołeczną.

Współczesne badania gerontologiczne oparte na analizie szlaków biochemicznych i genetyce ukazują wiele procesów łączących się i oddziałujących na siebie na wielu poziomach, lecz mimo ogromnej liczby przeprowadzonych prac badawczych nie ma jednej, wszechstronnej teorii, która mogłaby wyjaśnić wszystkie aspekty biologicznego mechanizmu starzenia i procesów z nim powiązanych. Stąd przedstawienie pełnego przeglądu wysuniętych koncepcji jest prawie niemożliwe. Większość z nich można jednak podzielić na dwie kategorie:

- procesów zaprogramowanych oraz
- teorii uszkodzeń i błędów.

Ponad 300 z nich, opublikowanych do 1990 r., próbował racjonalnie sklasyfikować i przedstawić w swojej pracy Miedwiediew [7]. W naszym artykule prezentujemy więc tylko niektóre z nich.

Procesy zaprogramowane (ang. *Programmed theories*)

Zwolennicy tej hipotezy uważają, że starzenie przebiega prawdopodobnie według biologicznego harmonogramu, być może będącego kontynuacją tego, który normuje wzrost i rozwój dziecka, przy czym jest ono zależne od zmian w ekspresji genów. Teorie zaprogramowanego starzenia, określane czasami jako proces starzenia aktywnego lub adaptacyjnego, sugerują, że wraz z wiekiem następuje celowe pogorszenie funkcji fizjologicznych, ponieważ ograniczona długość życia skutkuje korzyściami ewolucyjnymi [8]. W ramach tych poglądów można wyróżnić kilka koncepcji.

Zaprogramowana długowieczność (ang. *Programmed longevity*)

Długość życia można przypisać zmienności genetycznej i jest ona w dużej mierze zdeterminowana przez geny, które dziedziczymy. Starzenie jest więc wynikiem sekwencyjnego włączania i wyłączania pewnych genów, przy czym sam proces definiuje się jako czas, w którym manifestują się deficyty związane z wiekiem [9]. Zgodnie z przewidywaniami tej teorii istnieją zatem geny zapewniające długowieczność. Potwierdza to eksperymentalna nadekspresja niektórych z nich, w tym genów odpowiedzialnych za zdolności antyoksydacyjne, naprawę kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA), białek i procesów komórkowych, prowadząca do przedłużenia życia zwierząt modelowych [10].

Endokrynalna teoria starzenia (ang. *Endocrine theory*)

Koncepcja ta zakłada, że zegary biologiczne działają poprzez hormony, kontrolując tempo starzenia. Już kilka dekad temu sugerowano, że proces ten może być związany ze zmniejszającym się wraz z wiekiem poziomem hormonu wzrostu (GH) i odpowiadającego mu docelowego insulinopodobnego czynnika wzrostu I (IGF-1) [11]. Współczesne badania potwierdzają, że starzenie jest regulowane hormonalnie i ewolucyjnie konserwowany szlak sygnałowy insulina/IGF-1 odgrywa kluczową rolę w hormonalnej regulacji tego zjawiska [12].

Immunologiczna teoria starzenia (ang. *Immunological theory*)

Jak udokumentowano, skuteczność układu odpornościowego człowieka osiąga szczyt w okresie dojrzewania, po czym ulega osłabieniu w czasie, co prowadzi m.in. do zwiększonej podatności na infekcje, schorzenia autoimmunologiczne, degeneracyjne czy nowotwory. Konsekwencją braku właściwej odpowiedzi immunologicznej jest bowiem pojawienie się przewlekłego stanu zapalnego oraz wzrost stężenia krążących w krwiobiegu

cytokin prozapalnych, w tym interleukiny-1 (IL-1) i interleukiny-6 (IL-6), czynnika martwicy nowotworu (TNF- α), a także białek ostrej fazy, w tym białka C-reaktywnego (CRP). Immunologiczna teoria starzenia wskazuje przede wszystkim na zmiany dotyczące zwiększonej apoptozy komórkowej, zmniejszonej puli limfocytów T, a także zmniejszonej zdolności do syntezy przeciwciał przez limfocyty B. A zatem można powiedzieć, że w starzejącym się organizmie przeciwciała tracą swoją skuteczność, przez co ustrój nie może skutecznie zwalczać pojawiających się problemów zdrowotnych, prowadzących w konsekwencji do skrócenia długości życia [13].

Teorie uszkodzeń i błędów (ang. *Damage or error theories*)

Jest to druga z dominujących hipotez związanych z procesami starzenia. Kładzie ona nacisk na wpływ czynników zewnętrznych (środowiskowych), które wywołują na poziomie komórkowym skumulowane uszkodzenia. Nagromadzenie uszkodzeń jest procesem spontanicznym, napędzanym entropią, a ich kinetyka może być modulowana zarówno genetycznie, jak i środowiskowo, czego dowodem jest obserwowana różnica w długości życia [14].

Teoria zużycia (ang. *Wear and tear theory*)

Należy ona do najstarszych teorii i została zaproponowana przez niemieckiego biologa, dr Augusta Weismanna w 1882 r. Cytogerontologia – nauka o starzeniu się komórek – postuluje, że proces ten jest wynikiem stopniowego niszczenia komórek i tkanek organizmu poprzez zużycie, stres oksydacyjny, ekspozycję na napromieniowanie, toksyny lub inne niszczące procesy. Sugeruje, że żywe organizmy „zużywają się z czasem” w wyniku wielokrotnego wykorzystania i zwiększonego obciążenia organizmu. Zamysł ten odnosi się więc do świata przedmiotów, który niszczy i zużywa się wraz z upływem lat [15]. Hipoteza Weismanna popadła w zapomnienie po jego śmierci, ale cyto-

gerontologia pojawiła się ponownie, jako obszar badań po wykazaniu przez Leonarda Hayflicka i Paula Moorheada na początku lat 60. XX w., że diploidalne ludzkie fibroblasty mają *in vitro* ograniczoną liczbę podziałów [16].

Teoria wpływu tempa życia (ang. *Rate of living theory*)

Koncepcja ta postuluje, że im szybszy metabolizm organizmu, tym krótsza długość życia. Teoria ta została pierwotnie stworzona przez Maxa Rubnera w 1908 r. i była wynikiem obserwacji dowodzących, że większe zwierzęta żyją dłużej niż mniejsze i ich metabolizm jest wolniejszy. Założenia Rubnera zostały rozwinięte dzięki pracy Raymonda Pearl, opublikowanej w 1928 r. w książce *The Rate of Living*. Pearl przeprowadził serię eksperymentów z muszką owocówką hodowaną na nasionach kantalupy, które potwierdziły wstępną obserwację Rubnera, że spowolnienie metabolizmu wydłuża życie. Jednak gruntowna analiza przy zastosowaniu nowoczesnych metod statystycznych, przeprowadzona w 2007 r. wykazała, że wielkość ciała, filogeneza i tempo metabolizmu nie korelują z długowiecznością u ssaków lub ptaków [17].

Teoria uszkodzeń DNA w komórkach somatycznych (ang. *Somatic DNA damage theory*)

Hipoteza ta, zwana także teorią niestabilności genomu, sugeruje, że starzenie jest konsekwencją akumulacji nienaprawionych uszkodzeń mitochondrialnego DNA (mtDNA) i jądrowego DNA (nDNA), spowodowanych wpływem biologicznych i chemicznych czynników zewnętrznych lub błędami w replikacji. Stabilność i integralność genomu są bowiem kluczowe dla prawidłowego funkcjonowania i przeżycia organizmu, a nienaprawione przez mechanizmy naprawcze defekty przyczyniają się do punktowych mutacji, translokacji, zmian w obrębie chromosomów czy skracania się telomerów [18]. Szczególnie niebezpieczne wydają się być uszkodzenia nDNA, gdyż mogą

przyczyniać się bezpośrednio do postępu procesów starzenia poprzez wzrost apoptozy komórek lub zwiększenie ich dysfunkcji. Ponadto w tkankach składających się z komórek, które nie replikują lub replikują rzadko, uszkodzenia DNA mogą wraz z upływającym czasem kumulować się i prowadzić albo do ich apoptozy, albo w przypadku komórek, które przeżyły – do utraty ekspresji genów, obserwowanej zarówno na poziomie mRNA, jak i białka [19].

Większość zwolenników teorii niestabilności DNA odnosi się także do skracania ochronnych zakończeń chromosomów (telomerów), czyli powtarzających się sekwencji DNA na końcach liniowych chromosomów, które nie mogą być w pełni replikowane przez polimerazy DNA i w konsekwencji ulegają skróceniu z każdym podziałem komórkowym (starzenie replikacyjne) [20]. Wyczerpanie telomerów jest w rzeczywistości źródłem tzw. limitu Hayflicka – maksymalnej zdolności proliferacyjnej niektórych typów komórek i jest uznawane za jeden z najlepszych biomarkerów starzenia [16].

Teoria wolnorodnikowa (ang. *Free-radical theory*)

Koncepcja Denhama Harmana z 1981 r. uznawała za podstawowy czynnik starzenia stopniowe nagromadzanie się oksydacyjnych uszkodzeń komórkowych [21]. Postulowała ona, że 1–3% tlenu zużywanego na mitochondrialną produkcję adenozyno-5'-trifosforanu (ATP) generuje reaktywne formy tlenu (ROS). ROS są to atomy lub grupy atomów o dużej reaktywności, wywołanej obecnością w zewnętrznym obszarze orbitalnym niesparowanego elektronu. Charakteryzując się wysoką aktywnością chemiczną, dążą do uzupełnienia brakujących elektronów, pobierając je z cząsteczek znajdujących się w najbliższym otoczeniu i prowadząc przy tym do skumulowanych uszkodzeń DNA, białek i lipidów [22]. ROS w małych ilościach, kontrolowanych przez układ enzymów antyoksydacyjnych oraz antyoksydanty nieenzymatyczne, są niezbędne do prawidłowego przebiegu wielu pro-

cesów fizjologicznych. Ich nadprodukcja (tzw. stres oksydacyjny) zaburzająca liczne struktury, funkcje molekularne i komórkowe jest czynnikiem ryzyka występowania wielu schorzeń, w tym chorób neurodegeneracyjnych oraz postępu procesu starzenia i rozwoju otępienia starczego [23]. Obecnie uważa się, że stres oksydacyjny, upośledzający struktury kanałów wapniowych jest także odpowiedzialny za pojawiające się wraz z wiekiem obniżenie wydolności mięśni oraz spadek masy ciała [24].

Teoria wpływu ROS podkreśla rolę indukowanych przez wolne rodniki zmian epigenetycznej kontroli ekspresji genów oraz mutacji mitochondrialnego DNA (mtDNA), występującej tu częściej niż w obrębie jądrowego DNA (nDNA). Jest ona szczególnie niebezpieczna ze względu na bliskość mtDNA i łańcucha transportu elektronów, głównego producenta wolnych rodników. Postuluje, że mutacje te mogą sprzyjać nie tylko dysfunkcji mitochondriów, ale jednocześnie zwiększać produkcję wolnych rodników w pętli dodatniego sprzężenia zwrotnego [25,26].

Do uszkodzenia cząsteczek DNA przyczyniają się także produkty peroksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA), powstające pod wpływem ROS z fosfolipidów wchodzących w skład struktury błon biologicznych. Ostatnie badania bez wątplenia wskazują, że aldehydowe produkty degradacji PUFA, w tym silnie toksyczny trans-4-hydroksynonenal (HNE), są odpowiedzialne za uszkodzenie tkanek, ich dysfunkcje, zmiany związane ze starzeniem oraz stany patologiczne, takie jak choroby nowotworowe, choroba Alzheimera, cukrzyca, choroby układu krążenia czy powikłania zapalne. HNE uznany za biomarker stresu oksydacyjnego działa bowiem jako wtórna cząsteczka sygnalizacyjna, regulująca wiele szlaków komórkowych oraz zmieniająca komórkową homeostazę redoks, odpowiedzialną za wzrost, śmierć i różnicowanie komórek [27,28].

Wysoka reaktywność produktów peroksydacji PUFA oraz ROS sprzyja ich reakcjom ze wszystkimi organicznymi składnikami każdej żywej ko-

mórki, w tym również z białkami, prowadząc do rozerwania wiązań peptydowych, a w konsekwencji do fragmentacji łańcucha polipeptydowego. Bezpośredni wpływ ROS na białka komórkowe, skutkujący także utlenieniem reszt aminokwasowych i grup prostetycznych, pozbawia ich biologicznych funkcji lub całkowicie je unieczynnia. Jest to proces nieodwracalny i nienaprawialny, stąd wadliwe białko podlega degradacji przez system proteolityczny proteasomów. Ich głównym celem jest zapobieganie akumulacji i agregacji uszkodzonych protein, które tworząc fibryle amyloidowe, przyczyniają się do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych i zmian starczych. Niestety, aktywność proteasomów spada wraz z wiekiem, co prowadzi także do nagromadzenia zaawansowanych produktów utleniania białek – agresomu i lipofuscyny, tzw. barwnika starczego [27,29].

Teoria sieciowania (ang. Cross-linking theory)

Zgodnie z teorią zaproponowaną przez Johana Björksteina w 1942 r. starzenie wynika z akumulacji wewnątrz- i międzycząsteczkowych wiązań kowalencyjnych między białkami, określanymi jako tzw. wiązania krzyżowe, które uszkadzają komórki i tkanki, spowalniają naturalne procesy fizjologiczne zachodzące w organizmie. Chociaż zmiany te zachodzą na poziomie pojedynczych komórek, z upływem czasu przekładają się na biologiczne zmiany ich właściwości, a w następstwie tego na dysfunkcje całych układów organizmu. Czynnikiemami sieciującymi obecnymi w żywym organizmie są: aldehydy, produkty utleniania lipidów, siarka, środki alkilujące, chiny, wolne rodniki indukowane promieniowaniem jonizującym, przeciwciężła, kwasy wieloprotonowe, pochodne polihalogenowe i metale wielowartościowe. Istnieje coraz więcej bezpośrednich i wiele pośrednich dowodów postulujących związek między sieciowaniem a starzeniem [30].

Z nieenzymatycznym przyłączaniem cukrów redukujących (głównie glukozy i galaktozy) do wolnych grup aminowych białek, lipidów lub kwasów

nukleinowych związany jest proces glikacji. Produkty końcowe tej reakcji (AGE) to złożona i wysoce niejednorodna grupa związków zdolnych do indukowania uszkodzeń oksydacyjnych komórek. W przypadku białek AGE wykazują zdolność do tworzenia wiązań krzyżowych, modyfikując ich właściwości, w tym zmniejszając rozpuszczalność, podatność na działanie enzymów proteolitycznych oraz zwiększając sztywność. AGE upośledzając zatem przebieg procesów komórkowych, przyczyniają się również do inicjacji procesów starzenia. Ich biologicznie wysoko szkodliwe reakcje, przypisane działaniom prooksydacyjnym oraz promującym proces zapalny, wywierane są w dwóch odrębnych mechanizmach. Jeden z nich jest niezależny od receptora, podczas gdy drugi obejmuje receptor dla produktów końcowych zaawansowanej glikacji (RAGE) [31]. Ich interakcja prowadzi ostatecznie do dodatniego sprzężenia zwrotnego, zwiększającego ekspresję RAGE, a także do aktywacji oksydazy dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADPH), indukującej wewnątrzkomórkowy stres oksydacyjny [32].

Teoria neuroendokrynną (ang. Neuroendocrine theory)

Koncepcja ta po raz pierwszy zaproponowana przez Vladimira Dilmana i Ward Deana zakłada, że starzenie jest spowodowane zmianami funkcji nerwowych i endokrynologicznych, które są kluczowe dla prawidłowych reakcji i koordynowania komunikacji wszystkich układów organizmu ze środowiskiem zewnętrznym. Są one również istotne dla programowania odpowiedzi na te bodźce oraz utrzymywania optymalnego stanu funkcjonalnego w celu reprodukcji i przetrwania, przy równoczesnym reagowaniu na wymagania środowiskowe. Ważnym elementem tej teorii jest postrzeganie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) jako głównego systemu regulującego homeostazę człowieka. Wraz z wiekiem traci ona jednak zdolność precyzyjnego działania, a receptory wychwytyjące poszczególne hormony stają się na nie mniej wrażliwe, co skutkuje wzrostem

liczby i nasileniem patologicznych odpowiedzi na zmiany zachodzące w organizmie oraz spadkiem wielu funkcji fizjologicznych [33].

Współczesne spojrzenie na przyczyny procesu starzenia

Starzenie i związane z nim wieloczynnikowy spadek funkcji fizjologicznych każdego żywego organizmu budzi ewidentnie duże zainteresowanie naukowców. Dzięki ich pracom w ciągu ostatnich dziesięcioleci udało się zdefiniować szereg zmian charakterystycznych dla tego procesu, w tym deregulację epigenetyczną. Przeprowadzone badania udokumentowały, że zmienność epigenomu, modyfikacje genomu oraz dysfunkcje makrocząsteczek spowodowane przez stres oksydacyjny i glikację leżą u podstaw wielu chorób, w tym w stanów zapalnych, nowotworów, osteoporozy, chorób neurodegeneracyjnych, cukrzycy, ale także procesów związanych ze starzeniem [34-36].

Epigenomem określa się chemiczne modyfikacje DNA i białek histonowych, które modulują strukturę chromatyny i funkcję genomu, a przez to kontrolują ekspresję genów, replikację i naprawę DNA oraz różnicowanie i rozwój komórek organizmu.

Jest więc to potencjalnie odwracalny mechanizm regulacji funkcji genomu określający, które geny będą aktywne, a przez to programujący specyficzny rozwój i funkcje komórek, ale także uczestniczący w wyciszeniu genów uszkodzonych lub zbędnych i ratujący na tej drodze organizm przed powielaniem nieprawidłowego DNA [37].

Pozagenetyczna regulacja ekspresji genów zachodzi przy udziale trzech głównych mechanizmów odpowiadających za to, że tylko część z nich w każdej komórce ulega ekspresji. Są to:

- procesy metylacji/demetylacji cytozyny w pozycji 5' w obrębie wysp CpG DNA, kontrolowane przez metylotransferazy DNA (DNMT); metylacja ta związana jest z hamowaniem ekspresji genów oraz zwiększeniem kondensacji chromatyny;
- procesy acetylacji/deacetylacji, metylacji/demetylacji, a także ubikwitynacji i fosforylacji

N-zakończeń białek histonowych (elementu konstrukcyjnego chromatyny, na który nawinięta jest nić DNA), które pełnią krytyczną rolę w regulacji transkrypcji genów; dotyczy to szczególnie reakcji acetylacji lub deacetylacji histonów, zachodzącej z udziałem acetylotransfazy histonowej (HAT) bądź deacetylazy histonowej (HDAC), w wyniku której dochodzi do rozluźnienia chromatyny i zwiększenia poziomu ekspresji genów lub ściślejszego upakowania chromatyny i hamowania transkrypcji;

- procesy związane z działaniem tzw. niekodującego RNA (ncRNA); należą do nich zbudowane z 21–23 nukleotydów tzw. mikroRNA (miRNA), hamujące działanie matrycowego RNA (mRNA) na etapie potranskrypcyjnym lub na etapie translacji i oddziałujące na strukturę chromatyny poprzez bezpośredni wpływ na geny kodujące enzymy modyfikujące jej budowę, tj. HMT i HDAC [35].

Epigenetyczna kontrola ekspresji genów (bez ingerencji w sekwencję nukleotydów DNA) trwa od momentu zapłodnienia poprzez rozwój zarodkowy, płodowy i pozamaciczny. Odgrywa więc zasadniczą rolę nie tylko w prawidłowym rozwoju człowieka, ale także w patogenezie wielu chorób oraz zmian związanych ze starzeniem. W trakcie prowadzonych badań wykazano, że w starzejących się organizmach ulegają nasileniu różne mechanizmy epigenetyczne, w tym akumulacja wariantów histonów, a także ich utrata, nieprawidłowe konwersje histonów prowadzące do braku równowagi pomiędzy modyfikacjami aktywującymi i tłumiącymi, zanik nieaktywnej genetycznie heterochromatyny oraz rozregulowanie ekspresji i aktywności miRNA. Te deregulacje epigenetyczne przyczyniają się do związanych ze starzeniem zmian w transkrypcji genów, a w konsekwencji prawidłowej translacji oraz stabilizacji lub degradacji czynników molekularnych [34].

Podsumowanie

Na podstawie przeglądu teorii związanych z procesem starzenia można wnioskować, że

mimo znaczącego postępu w rozwoju biologii molekularnej i genetyki sekret mechanizmów kontrolujących długość życia człowieka wciąż pozostaje nieodkryty. I chociaż zaproponowano wiele hipotez, nie ma w tej kwestii konsensusu, a kluczowym pytaniem wciąż pozostaje, czy na starzenie wpływa jeden, kilka, czy może wiele procesów leżących u jego podstaw. Wydaje się, że znalezienie właściwej odpowiedzi na to pytanie może pomóc ludziom w promowaniu „szczęśliwego wieku senioralnego”, a także w prolongowaniu cyklu życiowego.

Nadesłano: 04-06-2024

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolsce.pl

Wykaz skrótów

DNA	kwas dezoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
GH	hormon wzrostu (ang. <i>growth hormone</i>)
IGF-1	insulinopodobny czynnik wzrostu I (ang. <i>insulin-like growth factor 1</i>)
IL-1	interleukina-1 (ang. <i>interleukin-1</i>)
IL-6	interleukina-6 (ang. <i>interleukin-6</i>)
TNF- α	czynnik martwicy nowotworu (ang. <i>tumor necrosis factor</i>)
CRP	białka C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
mtDNA	mitochondrialny DNA (ang. <i>mitochondrial DNA</i>)
ndDNA	jądrowy DNA (ang. <i>nuclear DNA</i>)
ROS	reaktywne formy tlenu (ang. <i>reactive oxygen species</i>)
ATP	adenozyno-5'-trifosforan (ang. <i>adenosine 5'-triphosphate</i>)
PUFA	wielonienasycone kwasy tłuszczowe (ang. <i>polyunsaturated fatty acids</i>)
HNE	trans-4-hydroksynonenal (ang. <i>trans-4-hydroxynonenal</i>)
AGE	produkty końcowe zaawansowanej glikacji (ang. <i>advanced glycation end-products</i>)
RAGE	receptor dla produktów końcowych zaawansowanej glikacji (ang. <i>receptor for advanced glycation end-products</i>)
HPA	oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. <i>hypothalamic-pituitary-adrenal axis</i>)
CpG	wyspy CpG (ang. <i>cytosine-phosphate-guanine islands</i>)
DNMT	metylotransferaza DNA (ang. <i>deoxyribonucleic acid methyltransferase</i>)
HAT	acetylotransferaza histonowa (ang. <i>histone acetyltransferase</i>)
HDAC	deacetylaza histonowa (ang. <i>histone deacetylase</i>)
ncRNA	niekodujący RNA (ang. <i>noncoding RNA</i>)
miRNA	mikroRNA (ang. <i>microRNA</i>)
mRNA	matrycowy RNA (ang. <i>messenger RNA</i>)

Piśmiennictwo:

- Rowe JW, Kahn RL. Human aging: Usual and successful. *Science*. 1987; 237: 143-9.
- da Costa JP, Vitorino R, Silva GM, Vogel C, Duarte AC, Rocha-Santos T. A synopsis on aging-Theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Res Rev*. 2016; 29: 90-112.
- Kirkwood TB. Understanding the odd science of aging. *Cell*. 2005; 120(4): 437-47.
- Polak A, Porzych K, Kędziara-Kornatowska K, Motyl J, Porzych M, Słupski M, et al. Poznawczy i praktyczny wymiar gerontologii - interdyscyplinarnej nauki o starzeniu się i starość. *Gerontologia Polska*. 2007; 15(3):51-53.
- Flanagan EW, Most J, Mey JT, Redman LM. Calorie Restriction and Aging in Humans. *Annu Rev Nutr*. 2020; 40: 105-33.
- Strehler BL. Aging research: current and future. *J Invest Dermatol*. 1979; 73(1): 2-7.
- Medvedev ZA. An attempt at a rational classification of theories of aging. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 1990; 65(3): 375-98.
- Goldsmith TC. Arguments against non-programmed aging theories. *Biochemistry (Mosc)*. 2013; 78(9): 971-8.
- Davidovic M, Sevo G, Svorcan P, Milosevic DP, Despotovic N, Erceg P. Old age as a privilege of the “selfish ones”. *Aging Dis*. 2010; 1(2): 139-46.
- Moskalev AA, Aliper AM, Smit-McBride Z, Buzdin A, Zhavoronkov A. Genetics and epigenetics of aging and longevity. *Cell Cycle*. 2014; 13(7): 1063-77.
- Hammerman MR. Insulin-like growth factors and aging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1987; 16(4): 995-1011.
- van Heemst D. Insulin, IGF-1 and longevity. *Aging Dis*. 2010; 1(2): 147-57.
- Cornelius E. Increased incidence of lymphomas in thymectomized mice-evidence for an immunological theory of aging. *Experientia*. 1972; 28(4): 459.
- Aledo JC, Blanco JM. Aging is neither a Failure nor an Achievement of Natural Selection. *Curr Aging Sci*. 2015; 8(1): 4-10.
- Kirkwood TB, Cremer T. Cyto gerontology since 1881: a reappraisal of August Weismann and a review of modern progress. *Hum Genet*. 1982; 60(2): 101-21.
- Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*. 1961; 25: 585-621.
- de Magalhães JP, Costa J, Church GM. An analysis of the relationship between metabolism, developmental schedules, and longevity using phylogenetic independent contrasts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007; 62(2): 149-60.
- Moskalev AA, Shaposhnikov MV, Plyusnina EN, Zhavoronkov A, Budovsky A, Yanai H, et al. The role of DNA damage and repair in aging through the prism of Koch-like criteria. *Ageing Res Rev*. 2013; 12(2): 661-84.
- Freitas AA, de Magalhães JP. A review and appraisal of the DNA damage theory of ageing. *Mutat Res*. 2011; 728(1-2): 12-22.
- Johnson FB, Sinclair DA, Guarente L. Molecular biology of aging. *Cell*. 1999; 96(2): 291-302.
- Harman D. The aging process. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981; 78(11): 7124-8.
- Piedrafita G, Keller MA, Ralser M. The Impact of Non-Enzymatic Reactions and Enzyme Promiscuity on Cellular Metabolism during (Oxidative) Stress Conditions. *Biomolecules*. 2015; 5(3): 2101-22.
- Gutowicz M. Wpływ reaktywnych form tlenu na ośrodkowy układ nerwowy. *Postepy Hig Med Dośw*. 2011; 65: 104-13.
- Fulle S, Protasi F, Di Tano G, Pietrangelo T, Beltrami A, Boncompagni S, et al. The contribution of reactive oxygen species to sarcopenia and muscle ageing. *Exp Gerontol*. 2004; 39(1): 17-24.
- Cui H, Kong Y, Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *J Signal Transduct*. 2012; 2012:646354.
- Gentilini D, Mari D, Castaldi D, Remondini D, Ogliaresi G, Ostan R, et al. Role of epigenetics in human aging and longevity: genome-wide DNA methylation profile in centenarians and centenarians' offspring. *Age (Dordr)*. 2013; 35(5): 1961-73.
- Thanan R, Oikawa S, Hiraku Y, Ohnishi S, Ma N, Pinlaor S, et al. Oxidative stress and its significant roles in neurodegenerative diseases and cancer. *Int J Mol Sci*. 2014; 16(1): 193-217.
- Shoeb M, Ansari NH, Srivastava SK, Ramana KV. 4-Hydroxynonenal in the pathogenesis and progression of human diseases. *Curr Med Chem*. 2014; 21(2): 230-7.
- Vogel C, Silva GM, Marcotte EM. Protein expression regulation under oxidative stress. *Mol Cell Proteomics*. 2011; 10(12): M111.009217.
- Bjorksten J. The crosslinkage theory of aging. *J Am Geriatr Soc*. 1968; 16(4): 408-27.
- Ahmed N. Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005; 67(1): 3-21.
- Luevano-Contreras C, Chapman-Novakofski K. Dietary advanced glycation end products and aging. *Nutrients*. 2010; 2(12): 1247-65.
- Dean W. Neuroendocrine Theory of Aging. Available from: <https://warddeanmd.com/articles/neuroendocrine-theory-of-aging-chapter-1/>
- Saul D, Kosinsky RL. Epigenetics of Aging and Aging-Associated Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(1): 401-426.
- Gruber B. Epigenetyka a etiologia chorób neurodegeneracyjnych. *Postepy Hig Med Dosw*. 2011; 65: 542-51.
- Sawicki W, Malejczyk J, Wróblewska M. Starzenie: mechanizmy epigenetyczne i genetyczne. *Gerontologia Polska*. 2015; 2: 47-52.
- Bernstein BE, Meissner A, Lander ES. The mammalian epigenome. *Cell*. 2007; 128(4): 669-81.