

Dlaczego się starzejemy?

Autorka podejmuje temat tyleż ciekawy, co trudny. Wieczna młodość śni się ludziom od zarania dziejów. Czy jest możliwa?

Wydaje się, że nie, ale ileż pozornie niemożliwych do zrealizowania idei stało się rzeczywistością? Może i ta kiedyś stanie się naszym udziałem. Niestety chyba nieprędko. Żeby nasi potomkowie mogli cieszyć się nieśmiertelnością, musimy zrozumieć, kim jest „wróg”, czyli na czym polega starzenie się organizmów.

■ MAŁGORZATA CZERNICKA

*„Każdy chce żyć długo,
ale nikt nie chce być stary”*

Jonathan Swift

Starość jest częścią rozwoju osobniczego, czyli ontogenezy. Wraz z upływem czasu każdy organizm podlega nieodwracalnym zmianom, prowadzącym do ograniczenia jego możliwości adaptacyjnych, coraz większej niewydolności i wreszcie śmierci. Procesy starzenia się, chociaż nie są objawem choroby, to ułatwiają jej wystąpienie. Większość ludzi za najczęstsze przyczyny naturalnej śmierci uważa schorzenia towarzyszące starzeniu się, tj. nowotwory, choroby serca, chorobę Alzheimera i itp. Oznaczałoby to, że brak tych chorób zapewniałby nieśmiertelność. Starzenie się organizmu jest jednak znacznie bardziej złożonym procesem, na który ma wpływ funkcjonowanie układu nerwowego, wydzielania wewnętrznego i odpornościowego. **Organizm starzeje się, bo starzeją się jego komórki, osiągając limit swoich podziałów.** Niektórzy uważają, że maksymalna długość życia osobników danego gatunku jest genetycznie zaprogramowana. Inni sądzą, iż przebieg procesów starzenia jest determinowany zarówno przez czynniki genetyczne, jak i przez środowisko. Obecnie mieszkańcy krajów rozwiniętych żyją przeciętnie ponad 70 lat. Jak dotąd nie dys-

ponujemy wiarygodnymi danymi potwierdzającymi, że komuś udało się przeżyć więcej niż 122 lata. Nadal za najstarszego człowieka, którego wiek został potwierdzony, uważa się mieszkankę Francji – Jeanne Louise Calment, która w sierpniu 1997 roku zmarła w wieku 122 lat i 164 dni.

Od czasu podjęcia pierwszych prób wyjaśnienia przyczyn starzenia, aż do dnia dzisiejszego zaproponowano wiele teorii wyjaśniających to zjawisko, jednakże żadna z nich nie jest uniwersalna. Pierwszą teorię starzenia można znaleźć w Biblii, która jednocześnie tłumaczy maksymalną długość życia człowieka. Według Pisma Świętego, Adam – pierwszy człowiek na Ziemi żył 930 lat. Najdłużej żyjącym człowiekiem w przekazie biblijnym był potomek Adama – Matuzalem, który żył 969 lat. W Księdze Rodzaju można znaleźć słowa Boga: „Nie może pozostać duch mój w człowieku na zawsze, gdyż człowiek jest istotą cielesną, niechaj żyje tylko sto dwadzieścia lat”.

Współcześnie, wśród najważniejszych hipotez na temat starzenia należy wymienić teorię starzenia replikacyjnego, telomerową oraz wolnorodnikową teorię starzenia, teorię tempa życia, oraz teorię jednorazowego ciała. Stwierdzono również, iż wpływ na proces starzenia mają geny długowieczności, a także koszt, jaki organizm ponosi na rozmnażanie.

Starzenie replikacyjne

Za najważniejszy mechanizm odliczający dni naszego życia uważany jest zegar mitotyczny, kontrolujący przebieg procesu mitozy, w trakcie którego z jednej komórki powstają dwie. W zrozumieniu mechanizmów starzenia i długowieczności człowieka, poza badaniami *in vivo*, pomocne są także badania prawidłowych komórek hodowanych *in vitro*. Komórki te, w odróżnieniu od nowotworowych podlegają starzeniu replikacyjnemu, czyli wyczerpaniu zdolności do podziałów. Liczba podziałów prawidłowych komórek ludzkich w hodowli *in vitro* wynosi od 60 do 100. W 1962 roku Leonard Hayflick wykazał, że liczba podwojeń fibroblastów w hodowli jest wprost proporcjonalna do średniej długości życia osobników danego gatunku, a odwrotnie proporcjonalna do wieku osobniczego dawcy. Fibroblasty pobrane od ludzi z zespołami przedwczesnego starzenia, takich jak progeria,

czy zespół Wernera charakteryzują się mniejszą liczbą podziałów w hodowli, niż fibroblasty pochodzące od zdrowych ludzi.

Powstaje zatem pytanie: jaki mechanizm jest odpowiedzialny za liczenie podziałów w komórce? Ponad 50 lat temu laureat nagrody Nobla, Hermann J. Muller, zasugerował, że rozpadowi chromosomów zapobiegają końcowe ich fragmenty. W tym czasie nie było wiadomo jeszcze, że chromosomy zawierają DNA, a w nim z kolei geny. Muller nadał zakończeniu chromosomu nazwę „telomer”, od greckich słów *telos* (koniec) i *meros* (część). Na tej podstawie w 1973 roku Alexey Olovnikov stworzył telomerową teorię starzenia, która mówi, że przyczyną starzenia replikacyjnego jest skracanie się końców chromosomów. Zaobserwował on, że każda potomna cząsteczka DNA ma niekompletny koniec 5'. Prowadzi to w komórkach somatycznych do zjawiska skracania te-



limerów. W ludzkich komórkach zarodkowych zawierają one 18–20 tys. par zasad, a w komórkach starych, które wielokrotnie się dzieliły 6–8 tys. par zasad. Uważa się, że komórki przechodzą w stan starzenia się, czyli senescencji, gdy długość telomerów obniży się do pewnej, określonej granicy.

Teorię Olovnikova rozwinął Cal Harley, formułując w 1992 roku tzw. telomerową hipotezę starzenia komórek somatycznych, która zakładała, że w tych komórkach z każdą rundą replikacyjną dochodzi do skracania telomerów. Jednakże przekazywanie zygocie przez gamety pełnej informacji genetycznej, wyklucza skracanie telomerów zarówno w czasie oogenezy, jak również podczas spermatogenezy. Sugeruje to istnienie mechanizmu przeciwdziałającego systematycznej utracie DNA. Odpowiada za to telomeraza, która jest aktywna w komórkach płciowych, utrzymując stałą długość telomerów i zapewniając przekazywanie zygocie pełnego materiału genetycznego. Sam enzym – telomeraza, został odkryty kilka lat przed powstaniem telomerowej hipotezy starzenia komórek somatycznych. W 1985 roku Carol W. Greider i Elizabeth H. Blackburn zidentyfikowały go u jednego z gatunków orzęska (*Tetrahymena thermophila*). **Aktywność telomerazy stwierdzono także w komórkach nowotworowych, wiążąc z nią ich nieśmiertelność.** Telomeraza jest niezbędna do przekształcenia normalnej komórki somatycznej w nieśmiertelną komórkę nowotworową, która teoretycznie może się dzielić w nieskończoność.

Geny długowieczności

Wiele ważnych informacji na temat starzenia wniosły doświadczenia wykonane na organizmach modelowych (drożdże, nicianie, myszy). Doświadczenia takie bezspornie wskazały na istnienie około 35 genów warunkujących zarówno dłuższe, jak i krótsze życie. Geny biorące udział w starzeniu podzielono na „powszechne”, które determinują procesy starzenia u wszystkich organizmów żywych i „prywatne”, występujące

tylko u danego gatunku. Do genów „powszechnych” należą m.in. geny odpowiedzialne za obronę komórek przed wolnymi rodnikami oraz geny związane z naprawą uszkodzeń DNA. U ludzi znane są choroby, które są powodowane przez mutacje pewnych genów, a których objawy naśladują starzenie. Należą do nich progeria oraz zespół Wernera. Progeria, właściwie „syndrom progerii Hutchinsona-Gilforda”, z greckiego „przedwczesna starość”, charakteryzuje się przyspieszonym starzeniem, prowadzącym w krótkim czasie do śmierci. Dotychczas ustalono, iż choroba ta jest spowodowana zamianą zaledwie pojedynczej zasady – cytozyny na tymidynę w genie LMNA kodującym laminę A i C, będące białkami strukturalnymi otoczki jądrowej. Podobne objawy wykazuje zespół Wernera – wywołowany mutacją genu RecQ, który jest odpowiedzialny za produkcję helikazy – enzymu związanego z replikacją DNA, rekombinacją i transkrypcją.

Poszukiwania genów długowieczności u ludzi przeprowadzono we Francji, badając grupę osób, które przeżyły sto i więcej lat. Niestety odkryto tylko dwa geny, które mogą uczestniczyć w opóźnianiu procesu starzenia. W wyniku ekspresji jednego z nich, produkowane było białko uczestniczące w transporcie cholesterolu, a drugi gen (ApoE) związany był z regulacją ciśnienia tętniczego. Ponadto badania stulatków wskazały na układ odpornościowy jako jeden z najważniejszych elementów ich długowieczności – przypominał on układ ludzi młodych. Tym samym wyniki badań Francuzów nie przyczyniły się do znalezienia odpowiedzi, w jaki sposób allele genów występujące powszechnie u długowiecznych ludzi, mogą wpływać na opóźnienie procesu starzenia.

Część naukowców uważa, że proces starzenia może być ceną, jaką płacą organizmy wyższe (w tym człowiek) za skomplikowany genom oraz złożoną budowę i funkcje organizmu. Im bardziej skomplikowany program genetyczny, tym większa możliwość błędów.

W procesie starzenia obserwuje się obniżenie wydajności systemów zapobiegania i naprawy uszkodzeń DNA. Zmiany w DNA wywołane stresem oksydacyjnym, mogą się gromadzić i z wiekiem może być ich coraz więcej. Stwierdzono, że osoby w podeszłym wieku mają znacznie więcej komórek o nieprawidłowej liczbie chromosomów, np. 45 lub 47, zamiast 46. Być może, przyczyną tego zjawiska jest niestabilność chromosomów spowodowana nagromadzeniem mutacji. Nie można jednak wykluczyć innych jego przyczyn lub nawet złożonego charakteru. Interesującym modelem dla oceny roli uszkodzeń DNA w procesie starzenia mogą być loci zawarte w chromosomach X. W 1997 roku Leonid A. Gavrilov zaobserwował ciekawą zależność między wiekiem rodziców w momencie poczęcia dziecka, a długością jego życia. Badacz ów stwierdził, że córki starych ojców żyją znacznie krócej. Może to sugerować, że uszkodzenia materiału genetycznego gromadzące się z wiekiem w DNA chromosomu X, pochodzącego od ojca, wpływają na skrócenie długości życia córek.

Starzenie z punktu widzenia fizjologii

Procesu starzenia nie sposób wytłumaczyć wyłącznie zmianami w funkcjonowaniu genów. Zasadniczą rolę odgrywa tu bowiem fizjologia danego organizmu. Pierwsze próby empirycznego oszacowania zależności długości życia od parametrów fizjologicznych podjął Max Rubner, który od 1908 roku sporządzał wykresy zależności długowieczności oraz metabolizmu od masy ssaków i wykazał, że zarówno metabolizm spoczynkowy, jak długość życia są proporcjonalne do masy ciała z wykładnikiem $-0,28$. W oparciu o badania Rubnera w 1928 roku Raymond Pearl opracował teorię tempa życia. Teoria ta postuluje istnienie stałej ilości energii, jaką mogą zużytkować w ciągu życia różne ssaki w przeliczeniu na jednostkę masy ciała. Gatunki o intensywnym metabolizmie zużywają ją szybciej i żyją krócej. Do reguły tej stosuje się większość gatunków ssaków o bardzo różnej maksymalnej długości życia, od 3–4 lat

(mysz) do 70 lat (słoń). Wartość tempa podstawowej przemiany materii wszystkich tych zwierząt pomnożona przez maksymalną długość życia i podzielona przez masę ciała daje wartość 800–900 kJ/g.

Amerykanin Denham Harman, 30 lat po ogłoszeniu teorii tempa życia, wysunął alternatywną hipotezę – za starzenie odpowiedzialne są wolne rodniki. Według tej teorii starzenie nie jest procesem genetycznie zaprogramowanym, choć jest nieuchronne, gdyż przypadkowe uszkodzenia ważnych składników komórkowych muszą towarzyszyć metabolizmowi. Częsteczki wolnych rodników powstają jako uboczny produkt rozpadu tlenu i mogą one uczestniczyć w destrukcji białek oraz tłuszczów budujących błony wewnątrz- i zewnątrzkomórkowe. Wolne rodniki uszkadzają również DNA. Szacuje się, że w każdej komórce naszego ciała wolne rodniki bombardują DNA ok. 10 tys. razy na dobę, a u szczura nawet 100 tys. razy. Wolnorodnikowa teoria starzenia zyskała na wiarygodności, gdy w 1969 roku odkryto enzym – dysmutazę nadadtlenkową (SOD – ang. superoxide dismutase), która uczestniczy w inaktywacji anionorodnika nadadtlenkowego – jednego z najgroźniejszych wolnych rodników powstających wewnątrz ludzkiego ciała. Jedna cząsteczka SOD potrafi w ciągu sekundy przekształcić milion anionorodników. Czy zatem skuteczne byłoby spożywanie tego enzymu w formie pastylek, aby wydłużyć czas naszego życia? Niestety enzym ten musi być wytwarzany wewnątrz komórek, ponieważ dostarczony z zewnątrz ulega degradacji w trakcie trawienia.

Co na to ewolucjoniści?

Istnieją dwie teorie ewolucyjne, tłumaczące starzenie. Ewolucjoniści postulujący teorię doboru grupowego traktują starzenie się jako altruistyczny czyn jednostki. Jeżeli osobnik umrze ze starości pozostawi zasoby środowiska dla młodszych organizmów. Z kolei naukowcy opierający swoje hipotezy na teorii samolubnego genu, wskazują na starzenie się jako nieuchronny skutek roz-

mnażania płciowego. Geny zawierają plany budowy organizmów, które rozmnażając się tworzą repliki tych genów. Gen zwiększający szanse na swoją replikację jest preferowany przez dobór naturalny, a w konsekwencji staje się powszechny w środowisku.

Powiązanie między teoriami starzenia stworzonymi przez ewolucjonistów, a fizjologią procesu starzenia stanowi „Teoria Jednorazowego Ciała” opisana także przez Toma Kirkwooda w 1977 roku. Zakłada ona, że śmiertelne ciało ma za zadanie stworzyć możliwość rozprzestrzeniania się nieśmiertelnym komórkom rozrodczym. Autor zadaje pytanie, w jaki sposób organizm powinien lokować swoje zasoby, głównie energetyczne, aby zapewnić sobie przetrwanie. Równocześnie musi mieć potomstwo, dzięki któremu jego geny będą istniały, gdy jego już nie będzie. W zasadzie zbyt duża inwestycja w utrzymanie komórek somatycznych jest nieopłacalna, gdyż wyczerpuje zasoby, które mogą być zużyte na reprodukcję. Jednym słowem, nieśmiertelność prowadzi do spadku plenności, gdyż zasoby, które mogłyby być wykorzystane na rozród, zużywane są na utrzymanie komórek somatycznych.

Niektórzy naukowcy twierdzą nawet, że starość jest ceną, jaką organizm płaci za rozmnażanie. Hipoteza ta zakłada istnienie korelacji między długowiecznością a małą liczbą potomstwa. Przykładowo wykazano, że muszki owocowe charakteryzujące się późniejszym, osiągnięciem dojrzałości płciowej mają mniej liczne potomstwo, lecz żyją dłużej. Rudi Westendorp i Tom Kirkwood dostarczyli spektakularnego potwierdzenia zasady kompromisu między długowiecznością a wielodzietnością u ludzi. Zanalizowali oni, sięgające VIII wieku dane dotyczące brytyjskiej arystokracji wykazując, że kobiety które przeżyły 80 i więcej lat miały mniej dzieci niż takie, które żyły krócej. Kobiety długo żyjące rodziły pierwsze dziecko później niż te, które nie dożyły sędziwego wieku.

Ostatnie słowo

Podsumowując, starzenie jest fenomenem ewolucyjnym, wpisanym w histo-

rię życia organizmów wielokomórkowych. Jego przejawy mogą być do pewnego stopnia opóźnione, między innymi dzięki niskokalorycznej diecie, czy przez przyjmowanie antyoksydantów chroniących komórki przed działaniem wolnych rodników. Na poziomie genetycznym jest ono najprawdopodobniej efektem zmienionej aktywności i oddziaływania wielu genów kontrolujących różnorodne procesy życiowe komórki. Obecnie podejmowane są dwa rodzaje prób „odmładzania” genomów starych komórek. Badacze próbują odtworzyć skrócone telomery przez aktywowanie telomerazy w starych komórkach. Po drugie, skójarzenie starczego fenotypu z aktywacją genów starzenia w określonych chromosomach (np. w chromosomie X) zaowocowało ideą odmłodzenia starych komórek przez wymianę całego chromosomu na pochodzący z komórek młodego osobnika. Obydwie te metody, według doniesień skuteczne in vitro, mają małą szansę praktycznego zastosowania. **Według gerontologa – Jeffa Bowlesa starzenie się jest jednym z warunków genetycznej różnorodności. Eliminacja procesów starzenia się doprowadziłaby, być może, do genetycznego ujednolicenia, co nie jest zbyt pociągającą perspektywą. Może więc dobrze, że jednak się starzejemy.**

mgr **MAŁGORZATA CZERNICKA**

Katedra Genetyki, Hodowli i Nasiennictwa Wydział Ogrodniczy,
Akademia Rolnicza im. H. Kołłątaja w Krakowie.

PIŚMIENNICTWO

- Bartosz G. 1997. Skazani Na Starość, Wiedza i Życie 1997 (5).
- Bowles J. T. 1998. The evolution of aging: a new approach to an old problem of biology, Medical Hypotheses, 51 (3): 179–221.
- Fossel M. 1999. Jak przedłużyć nasze życie, Książka i Wiedza, 1999.
- Gavrilov L. A., Gavrilova N. S. 2002. Evolutionary Theories of Aging and Longevity, The Scientific World Journal 2002 (2): 339–356.
- Oliński R., Jurgowiak M. 1999. Wolnorodnikowe uszkodzenia zasad azotowych DNA i ich rola w procesie starzenia oraz chorobach wieku podeszłego, Postępy Biologii Komórki, 26 (13): 3–23.
- Olshansky J., Carner B.A., Cassel Ch.K. 1993. Starzenie się gatunku ludzkiego, Świat Nauki, 1993 (7).
- Srebro Z., Lach H. 2000. Genetyczne, epigenetyczne i bioenergetyczne mechanizmy starzenia i nowotworów, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2000.