

Stárnutí organismu

Jako **stárnutí** označujeme pokles vitality s věkem a vzestup náchylnosti k různým chorobám. Jedná se o univerzální děj, který vypadá u všech organismů stejně, jen probíhá různou rychlostí. Z pohledu molekulárního jde o neschopnost obnovovat správnou strukturu biomolekul neomezeně dlouho = „systemic molecular disorder“ (Hayflick).

Je důležité rozlišovat dva základní pojmy:

- *průměrná délka života* = statistická veličina; všichni příslušníci populace v místě a čase (např.: rok 2000 – muži 71 let; ženy 78 let);
- *maximální délka života* = odvozeno od toho, jak dlouho žijí nejdéle žijící lidé; jak dlouho je možné za optimálních podmínek žít (115–120 let); nemění se.

Patogeneze stárnutí

Teorií týkajících se procesu stárnutí je mnoho. Obecně se připouští, že s narůstajícím věkem dochází ke stárnutí chyb v organismu, který není schopen je dostatečně opravovat. Nejvýznamnější vliv mají změny mitochondriální a vliv radikálů.

Radikálová/mitochondriální teorie stárnutí

Již v roce 1956 byla vytvořena teorie hromadění oxidačního poškození s věkem. Později byla formulována mitochondriální teorie: říkající, že mitochondrie jsou hlavní zdroj kyslíkových radikálů v organismu. Mitochondriální DNA mutuje 10x rychleji než jaderná. mtDNA totiž není obalena histony a má méně dokonalý systém opravy. Tvorba radikálů v mitochondriích vede k nahromadění mutací v mtDNA. V důsledku toho dochází k poruchám fce respiračních komplexů → tvorba radikálů => srdeční selhání, svalová slabost, DM, demence, neurodegenerace. Mírně poškozené mitochondrie produkují méně energie, než buňka potřebuje.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Význam mitochondrií v buněčné smrti a stárnutí.*

Life-time Energy Potential

Je považován za průkaz mitochondriální teorie. U většiny savců je délka života dána určitou sumou srdečních tepů/spotřebou kyslíku. Menší savci mají intenzivnější metabolismus a rychlejší srdeční akci, a proto žijí kratší dobu.

Teorie hromadění defektních složek v buňce

Druhá teorie procesů stárnutí je spojována s katabolickým selháním organismu. Dochází k hromadění defektních složek v buňce. Za normálních okolností jsou látky odbourávány několika způsoby:

1. proteiny s krátkým poločasem: **proteasomy**;
2. proteiny s dlouhým poločasem a organely: **autofagie** (makroautofagie – celé organely; mikroautofagie – makromolekuly, malé organely; chaperony zprostředkovaná autofagii);
3. mitochondrie: **lyzosomy**.

Pokud dochází k nekompletní degradaci v lysosomech, uvolňuje se železo z mitochondrií. Vznikají volné kyslíkové radikály, lipoperoxidace, agregace a polymerace zoxidovaných proteinů a lipidů. Vzniká **lipofuscin** (označován jako pigment stárnutí) a defektní mitochondrie a proteinové agregáty. Mohou iniciovat apoptózu.

Jediným způsobem zbavení se odpadních látek se stává **buněčné dělení**. Odpad se neodstraňuje, ale pouze rozděluje do dceřiných buněk, čímž se snižuje jeho koncentrace. Problém vzniká u buněk, které žijí velmi dlouho a dělí se hůře: kardiomyocyty, hepatocyty.

Fyziologie stárnutí

Při stárnutí jsou postihovány různé systémy lidského těla. Dochází ke změnám v nervovém systému (myelinizace axonů, počet synapsí), pohybovém aparátu, cévy a plíce jsou taky postiženy. U lidí starších než 65 let je onemocnění srdce jedním z nejběžnějších problémů.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Fyziologie stárnutí.*

Základní pojmy

Hayflickův limit

Maximální počet dělení, kterým buňky prochází před svým zánikem, liší se u jednotlivých typů buněk. Platí pro všechny somatické buňky, ale ne pro nádorové. U buněk starých osob je počet dělení menší.

Příklad: fibroblasty a epiteliální buňky nikdy Hayflickova limitu nedosáhnou (k jejich dělení dochází maximálně 50-70x – člověk nežije dostatečně dlouho, aby k tolika buněčným dělením stihlo dojít).

Telomeráza

Ribonukleoprotein s vlastním RNA primerem, který doplňuje konce chromosomů při replikaci DNA. Většina buněk lidského těla telomerasu nepotřebuje (dělí se málo nebo vůbec). Kmenové, terminální a aktivované imunitní buňky telomerázu mají. Telomeráza má vztah ke karcinogenezi.

Příklad: myši somatické buňky aktivní telomerázu na rozdíl od lidí mají. Experimentální knock-Out myšiho genu pro telomerázu vedl k předčasnému stárnutí.

Jak zpomalit stárnutí?

Antioxidanty

Potlačují vznik volných radikálů, které jsou příčinou chorobného stavu a mají výrazné vlivy na patogenezi. Jde o redukční činidla schopná zastavit radikálové řetězové reakce.

Příklady: vitamin E (tokoferol), vitamin C (askorbát), β -karoten, selen (přítomný v aktivním centru thioredoxin reduktázy a glutathion peroxidázy - enzymů účastnících se antioxidační ochrany).

Antioxidační potravní doplňky mohou ale i škodit (karoten patří mezi teratogeny, vitaminy E a A zvyšují mortalitu). Vitamin C a selen nemají vliv. Podávání má smysl, pokud je samotný metabolismus defektní!

Proč někdy nepomáhají:

- Ve vyšších dávkách nic nedělají.
- Působí tam, kde nemají: inhibice stresové reakce, brání boji proti infekci, nádorovým buňkám, oprávněné apoptose.
- Mají i jiné účinky než antioxidační: tokoferoly jsou protizánětlivé, β -karoten je ko-karcinogen (s kouřením nebo environmentálními toxiny).

Kalorická restrikce

Omezení množství potravy při zachování biologické kvality. Prodlužuje maximální délku života, snižuje oxidační stres, výskyt nádorů a zpomaluje stárnutí. Organismus přežívající nepříznivé období (snížení příjmu potravy) věnuje více energie na údržbu (méně na reprodukci).

Příklad: funguje i u teplokrevných organismů (myš) s konstantní intenzitou metabolismu (omezíme množství na čtvrtinu, prodlouží myši život až na dvojnásobek)

Mechanismus:

1. potlačení signalizace IGF-I (somatomedin C) a inzulínu;
2. sirtuiny = deacetylázy histonů, p53 apod.; inhibované NADH, aktivované NAD⁺.

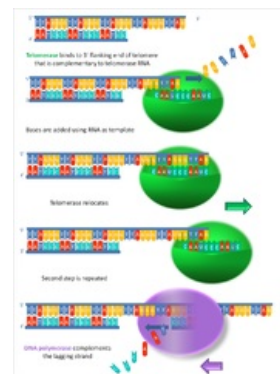
Přiměřená fyzická aktivita

Potřeba energie stimuluje biogenezi a obnovu svalových mitochondrií. Přiměřená dávka stresu (pohybu) zvyšuje odolnost vůči dalšímu → mechanismus: indukce exprese *heat shock* proteinů (chaperonů) – stresová reakce.

Příklad: produkce ROS ve svalové tkáni při fyzické aktivitě – prospěšné (tělo je nutné obnovovat mitochondrie, které nahrazují ty poškozené).^[1]

Dieta

Strava bohatá na ovoce a zeleninu je spojena s nižším rizikem kardiovaskulárních chorob, DM a některých typů rakoviny (plíce, ústa/hltan) – ale nevíme proč (optimálně 5x 80 g denně).



Pracovní princip telomerázy