DOI:10.5937/pramed1602061F

PREGLEDNI ČLANCI

TEORIJE STARENJA I LIPOFUSCIN KAO MARKER ĆELIJSKOG STARENJA

KORESPONDENT

TATJANA FILIPOVIĆ

Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

milan.filipovic@sbb.rs

AUTORI

Filipović Tatjana
Institut za Anatomiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Starenje započinje trenutkom rođenja i neizbežan je deo našeg života. Statistički podaci, dobijeni poslednjih godina, ukazuju da se prosečan ljudski vek značajno produžio u odnosu na prethodna stoleća, a što je najverovatnije došlo kao posledica tehnološkog napretka i shodno tome razvoja medicine. Čitavi timovi naučnika se neprestano trude da taj proces razjasne i na neki način uspore.Težnja da se pronađu uzroci starenja prisutna je u svrhu produženja stvaralačke aktivnosti čoveka.

Ključne reči: teorije starenja, pigmenti starenja

UVOD

STARENJE

Starenje započinje trenutkom rođenja i deo je našeg života, neizbežno, budući da ga donosi vreme, iz kojeg je nemoguće iskoračiti. Kod ljudi, starenje je svojevrsna pojava, jer Homo sapiens živi duže od gotovo svake vrste sisara na ovoj planeti. No, zašto ćelije, organi i delovi organa tokom života smanjuju svoje funkcije i na kraju odumiru, do danas je čak i za nauku delimično ostalo zagonetno. Zanimljivo je da su se pojmovi i činjenice u vezi sa starenjem i starošću menjali značajno tokom vremena. Preistorijski stanovnici jedva bi doživljavali i dvadeset petu godinu. Stariji od ovih godina bili su sasvim retki izuzeci. Kasniji periodi ljudske istorije pomerali su starosnu granicu sve više, zbog nešto uređenijeg života.

Statistički podaci, dobijeni poslednjih godina, ukazuju da se prosečan ljudski vek značajno produžio u odnosu na prethodna stoleća, a što je najverovatnije došlo kao posledica tehnološkog napretka i shodno tome razvoja medicine. Razvoj medicinskih nauka omogućio je suzbijanje mnogih bolesti koje su masovno odnosile ljudske živote u prošlosti, no došlo je do pojave novih oboljenja koja predstavljaju pravu enigmu za mnoge naučne institucije koje se njima bave. Ipak, pre nekoliko decenija, na Svetskom kongresu gerontologa, naučnici su se složili u tome, da će čovek budućnosti moći da živi u proseku 100 godina.

Ono što je definitivno je da na pojavu bolesti i starenja utiče jako mnogo faktora - od širokog spektra genetskih, preko načina ishrane, socijalnih uslova i drugih. Savremena istraživanja ne daju prednost ni spoljašnjim ni unutrašnjim činiocima, već smatraju da je poremećaj homeostaze koji nastaje u toku tog prirodnog procesa, rezultat genetskog programa koji determiniše odgovor organizma na spoljašnje uticaje.

Težnja da se pronađu uzroci starenja čoveka dosegla je do još jedne misterije: da li je u osnovi bolesti odumiranje ćelija ili pak starenje i odumiranje postaju supstrat oboljenju. Kao jedan od faktora koji se definitivno vezuje za starenje i starost, je pigment nazvan lipofuscin. Interesantna su pitanja kakvo je mesto ovog pigmenta u odnosu na zdravo i bolesno; kad bi se mogla sprečiti njegova akumulacija, da li bi to imalo pozitivnog efekta na jedinku, da li utiče na nastanak senilnosti, pojedinih bolesti, pa čak i smrti.

Treba naglasiti da straživanja vezana za starenje, koja sprovode čitavi timovi naučnika, nipošto ne predstavljaju težnju da se taj proces definitivno spreči, već samo odloži, što bi omogućilo i veću stvaralačku aktivnost čoveka.

TEORIJE O STARENJU

Najnovije teorije koje se bave biomehanizmima procesa starenja mogu se podeliti u dve grupe, stohastičke i razvojno- genetske.

Stohastičke teorije pretpostavljaju da tokom starenja dolazi do slučajnog oštećenja molekula , tako da kada se oštećeni molekuli nagomilaju preko određenog nivoa, dolazi do pada fizioloških funkcija i starenja. U ovu grupu spadaju: teorija katastrofalne greške (error – catastrophe) koja starenje objašnjava slučajnim oštećenjem proteinskih molekula koji učestvuju u procesima transkripcije i translacije [14]. Ovakvi molekuli pri normalnom prometu proteina bivaju zamenjeni normalnim. Ukoliko neki od defektnih molekula ne bude zamenjen normalnim, on tokom procesa koji reguliše dovodi do stvaranja novih defektnih molekula. Tako se posledice prvobitne greške umnožavaju, dolazi do remećenja funkcije ćelija i njihove smrti. Ova teorija do sada nije pot-

vrđena jer nije dokazan takav poremećaj proteina; teorija somatskih mutacija i oštećenja "repair" mehanizama DNA koja se bazira na posledicama radijacije, prvenstveno na pojavi somatskih mutacija. Oštećenje genskih lokusa dovodi do opadanja funkcija ćelija i konačno njihovog odumiranja [10]. Istraživanjima na eksperimentalnim životinjama otkriveno je da radijacija zaista skraćuje život ali i da je to skraćenje posledica mnogobrojnih bolesti uzrokovanih pojačanim zračenjem. Teorija poremećaja "repair" mehanizama je samo modifikacija prethodne, a pretpostavlja da starenje nastaje zbog opadanja funkcije obnavljajućih mehanizama DNA sa starenjem. Eksperimentalno, ovo još nije potvrđeno; teorija modifikacije proteina koja ukazuje da tokom starenja dolazi do kvalitativnih posttranslacionih promena proteina ekstracelularnog matriksa i enzima. Ove promene se javljaju usled povezivanja proteina kovalentnim vezama, pri čemu se oni ukrštaju, a enzimi podležu glikolizaciji, sa stvaranjem AGE (advanced glycolsylation end-product) i oksidacijom; teorija oksidativnog stresa slobodnim radikalima i poremećaja mitohondrijalne DNA po kojoj slobodni radikali, odnosno molekuli koji sadrže nespareni elektron (O2-,OH-) veoma lako stupaju u reakciju sa okolnim molekulima, prouzrokujući njihovo oštećenje i pojavu novih molekula slobodnih radikala. Starenjem, dolazi do pojave sve većeg broja molekula oštećenih slobodnim radikalima, što rezultira poremećajem ćelijske funkcije i njenim propadanjem. Iz ove teorije izvedena je teorija poremećaja mitohondrijalne DNA. Ćelijska smrt je po ovoj teoriji prouzrokovana tačkastim mutacijama i delecijama mitohondrijalne DNA [7,8]. Mitohondrijalna teorija starenja je predstavljena prvi put 1972. godine od strane Derham Harman-a, "oca" teorije starenja i slobodnih radikala, a usavršio je Jaime Miguel 1980. godine. Ono što čini mitohondrije jedinstvenim u nizu drugih organela je posedovanje sopstvene DNA. Za razliku od jedarne DNA, mitohondrijalna DNA ne poseduje histonsku zaštitu, kao ni zaštitne enzime i stoga je češće izložena oštećenju nego nukleusna DNA. Oštećenja mtDNA, a s obzirom na funkciju mitohondrija, uzrokuju dramatični pad ćelijske energije. Linnane je zabeležio:"Kako tkivo stari, mutacije mtDNA se akumuliraju u ćelijama. Neke ćelije će, eventualno, biti u mogućnosti da stvore komponente mtDna, sistema koji je ozbiljno ugrožen. Ako mtDNA mutacije učestaju, funkcija tog tkiva biće kompromitovana, što će biti praćeno patološkim starenjem tkiva, neurološkim degeneracijama, popuštanjem srca, srčanim udarom i drugim oboljenjima." To je ukratko mitohondrijalna teorija starenja.

Razvojno-programske teorije podrazumevaju da je starenje proces koji je genetski determinisan, a koji je i u skladu sa razvojem i sazrevanjem organizma, odnosno da genska kontrola ima dominaciju nad ostalim mehanizmima. Ovde spadaju : teorija gena dugovečnosti, po kojoj maksimalan životni vek je determinisan genski. Utvrđeno je postojanje gena koji utiču na trajanje životnog veka (daf-2, daf-16, daf-23, SIR2, p66, epsilon 2 alel itd.). Ova teorija nalazi potporu i u postojanju sindroma koji se odlikuju fenotipskim promenama, sličnim onima koje se javljaju kod normalnog starenja. Za razliku od ovih, jedna grupa autora smatra da tokom starenja dolazi do masivnije promene genskog delovanja, što prouzrokuje poremećaj prometa materija u organizmu i starenje [5]; neuroendokrina teorija koja zastupa činjenicu da u toku života dolazi do opadanja neuroendokrine funkcije hipotalamusa ali još uvek nije potpuno jasno da li su endokrine promene rezultat starenja ili starenje kao proces utiče na funkciju endokrinog sistema. Po autorima koji zastupaju ovu teoriju najodgovornija za promene tokom starenja je osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda [4]; imunološka teorija koja proces starenja objašnjava smanjenjem kapaciteta imunog sistema i pojavom češćih autoimunih poremećaja. Smanjuje se produkcija antitela od strane B-ćelija, a takođe i IgA i IgG sekretornih antitela. Ono što nije definitivno utvrđeno je da li su ove promene posledica ili uzroci starenja.

Postoji i teorija koja posebnu pažnju poklanja šišarčici ili pinealnoj žlezdi, a objedinjuje neuroendokrinu i imunološku teoriju. Šišarčica je odgovorna za cirkardijalni ritam fiziloških funkcija u čovečijem telu. Tokom starenja dešavaju se promene u pinealnoj žlezdi koje dovode do smanjenja noćne sekrecije melatonina. Smanjenje lučenja melatonina dovodi do smanjene sekrecije TRH i smanjenja energetskog potencijala ćelija, što dovodi do njihovog starenja. Teorija celularnog starenja, zasniva se na pojavi replikativne starosti. Smatra se da se uzroci ove pojave nalaze u samoj ćeliji, a ne izvan nje. Utvrđeno je da, nakon određenog broja deoba, ćelije mogu da opstanu izvesno vreme u kulturi, a zatim umiru. Jedno od objašnjenja za ovu pojavu je postepeno skraćivanje telomera, što dovodi do iscrpljivanja telomerne rezerve i prestanka deobe ćelije. Tako nastaje veći broj starih ćelija, koje ne mogu da zamene nove zdrave ćelije, pa dolazi do opadanja funkcija organizma i starenja [14].

Iako sve ove teorije donekle daju objašnjenja, ostaje otvoreno pitanje da li je starenje normalno fiziološko stanje koje nastaje postepeno, tokom niza godina ili je to bolest sa značajnim promenama u morfologiji i funkciji ćelija, tkiva i organa.

Mnogi gerontolozi smatraju da je "normalna starost" jednostavno patološko stanje bez kliničkih simptoma. Prisustvo ili odsustvo funkcionalnih poremećaja ne znači da na ćelijskom nivou nema fundamentalnih izmena. Šta je patološko, a šta posledica starenja ne može se pouzdano razgraničiti i utvrditi. Mnoge promene nađene u nervnom sistemu starih ljudi mogu se smatrati specifičnim za starenje, mada mogu biti prisutne kao patološki nalaz kod pojedinih oboljenja [13]. Procesi starenja isprepliću se sa nizom degenerativnih promena kod pojedinih oboljenja i teško je izdiferencirati šta je patološko, a šta pripada, takozvanom, fiziološkom procesu starenja.

LIPOFUSCIN

Veliki broj pigmenata starenja su prepoznati i istraženi u poslednje tri decenije. To su uglavnom krajnji produkti raznih reakcija i osnovnih bioloških procesa. Iako pigment starosti može biti produkovan od različite vrste biološkog materijala, kroslinking karbonil i amino komponente je uobičajen, a smatra se da stoji u osnovi mehanizma starenja – karbonil toksifikacije [15,16]. Rezultati pojedinih autora pokazuju da oksidacija proteina slobodnim radikalima i/ili peroksidazom može igrati značajnu ulogu u akumulaciji lipofuscina [2].

Tokom poslednjeg stoleća pigmentna zrnca su posmatrana u nervnim ćelijama i kvantitet pigmenta je dovođen u korelaciju sa starenjem. Svetlosna mikroskopija je pokazala prisustvo pigmenata u ćelijama mnogih tkiva i organa, a mogli su se videti i u kulturi ćelija. Međutim

ove ćelijske komponente su detaljnije proučavane tek tokom prethodnih 25 godina korišćenjem elektronskog mikroskopa, histohemijskim i biohemijskim tehnikama, koje su pokušale da utvrde njihovo poreklo, razvoj i moguću fiziološki značaj i uticaj. Uočeno je da su oni produkt istog biohemijskog mehanizma koji uključuje: peroksidaciju zasićenih masnih kiselina ćelijskih membrana slobodnim radikalima, reakciju lipidne peroksidacije koja daje fluorescentne polimerizovane komponente i kombinaciju polimerizovanih komponenti i peroksidiranih lipida. Postoje različiti nazivi za ove pigmente, a najčešći su – pigment starenja, ceroid i lipofuscin. Skorašnje studije su potvrdile da je koncentracija ćelijskog lipofuscina definitivno srazmerna fiziološkom starenju individue. Koncentracija varira u zavisnosti od tkiva ili organa, kontrolisana je unutrašnjim regulatornim faktorima ali i uslovima sredine kao što su ishrana, fizička aktivnost, stres i higijenski uslovi [1].

Hanover je 1842. godine prvi opisao pigment žućkastomrke boje u nervnoj ćeliji, a Borast 1922. godine uvodi termin lipofuscin. Da se ovaj pigment nalazi i u drugim ćelijama, ali da je njegova akumulacija u nervnim u vezi sa starenjem prvi je ukazao Hamperi 1934. godine. Akumulacija pigmenta u neuronima posebno je izražena kod sisara. Neki autori smatraju da lipofuscin u citoplazmi izaziva disbalans ćelijskog metabolizma, pa samim tim i menja sprovodljivost kroz nerv. Postoji studija koja akumulaciju pigmenta smatra posledicom uticaja sredine. Eksperimentalno, kod mladih pacova koji su gladovali i bili izloženi hroničnom deficitu vitamina A i E ili hroničnoj hipoksiji, javlja se pojačana akumulacija pigmenta u nervnim ćelijama [11].

Nastanak pigmenta povezuje se sa faktorima rizika kao što su polusaturirani lipidi i peroksidaze, deficit antioksidativnih sredstava kao što je vitamin E i drugih [12]. Čak i kod veoma mladih ljudi javlja se pojačana akumulacija pigmenta kod primene nekih lekova, usled hormonskog disbalansa, imunih reakcija, hroničnih oboljenja. Pigment se u ovakvim stanjima smatra otpadnim produktom ćelijskog metabolizma [3].

Lipofuscin ima heterogenu hemijsku strukturu i sadrži : lipide, ugljenehidrate i proteine. Rezultati pojedinih autora ukazuju da se u lipofuscinskim granulama starih ćelija čoveka (i pacova) najčešće nalazi manoza, kao i da ovaj pigment može sadržati : acetilglukozamin, acetilgalaktozamin, salicilnu kiselinu, galaktozu i dr. [6]. Enzimi koji se nalaze u pigmentu su : kisela fosfataza, esteraze, alkalna fosfataza, sukcinil dehidrogenaza. Ovi enzimi su detektovani prilikom ispitivanja čovečijih hepatocita. Uloga lipofuscina i njegov uticaj na funkciju ćelije nije razjašnjen. Po pojedinim autorima pigment ne oštećuje funkciju ćelije, osim ako ga ona ne sadrži u ogromnim količinama, pa mehanički onemogućava njenu funkciju. Drugi autori smatraju da je njegova akumulacija odraz smanjene aktivnosti ćelija, te njegovo gomilanje dovodi do smrti ćelija [12].

Lipofuscin je klasičan "pigment starosti" postmitotičkih ćelija, dok se recimo, ceroidi akumuliraju u toku patoloških ili eksperimentalnih procesa [16]. Ipak, smatra se da su ove supstance istog porekla, što se zasniva na činjenici da iako su dobijene iz različitih tipova biološkog materijala, kod obe se prepoznaje povezivanje karbonilamino komponente u toku formiranja. Na osnovu elektronomikroskopskog izgleda pigment je grupisan u : tip I (glomerularni), tip II (homogeni), tip III (lamelarni) i tip IV (kombinacija sva tri prethodna) [9] .

Povećanje intreneuronalne akumulacije lipofuscina je u pravolinijskoj korelaciji sa procesom starenja. Ustanovljeno je da je starosni pigment solubilan u polarnim ali i nepolarnim rastvorima. Konačno, zaključeno je da akumulacija lipofuscina u postmitotičkim ćelijama nije samo nedužna posledica, već je taj proces jedan od važnijih uzroka starenja [17]. Ostaje pitanje kako taj proces usporiti i zaustaviti.

ZAKLJUČAK

Gerontolozi i danas ne mogu da se slože oko toga kako definisati pojmove starenja i starosti. Definicija po kojoj je starost pojačana prijemčivost organizma za bolest se smatra neadekvatnom jer proces starenja izjednačava sa bolestima starenja. Starenje se može definisati i kao niz promena u strukturi i funkciji koje počinju nakon postignute reproduktivne zrelosti, a manifestuje se smanjenom sposobnošću prilagođavanja i savladavanja spoljašnjih i unutrašnjih uticaja. Četiri kriterijuma odlikuju proces starenja: univerzalnost, inherentnost, progresivnost i neminovnost. Starenje je univerzalan proces, što znači da njemu podležu sva živa bića, pri čemu jedinke iste vrste stare na isti način. Starost karakterišu: porast mortaliteta, promene biohemijske strukture tkiva (smanjuje se , recimo, težina kostiju, količinski masno tkivo ostaje na istom nivou, dok nivo biomarkera starenja, kao što je lipofuscin, raste), smanjuje se adaptacija organizma na faktore okoline, fiziološke funkcije pokazuju značajan pad kapaciteta i povećana je osetljivost prema bolestima.

U pokušaju da se proces starenja uspori primenjuju se različita sredstva. Neka istraživanja ukazuju da je vitamin E od velike koristi jer sprečava stvaranje i nagomilavanje lipofuscina i ceroida – metaboličkih otpadaka koji naposletku uništavaju ćeliju u kojoj se nagomilaju. Zanimljivo je i da je vitamin C veoma važan, jer podstiče cirkulaciju u svim delovima nervnog sistema. Mnogi ljudi ga i dalje uzimaju u količinama većim od 1gr. dnevno, ne samo radi njegovog antivirusnog efekta, nego i zbog njegove antioksidantne uloge i vrlo verovatno radi njegovog anti-aging efekta.

Konačno, iako proces starenja za sada ostaje obavijen velom tajni, jedno je sigurno – čovek će uvek težiti da otkrije kako i koliko stari u cilju da ovaj proces uspori i produži ljudski vek.

LITERATURA

1. Durand G, Desnoyers F. Polyunsaturated fatty acids and aging. Lipofuscins: structure, origin and development, Ann Nutr Aliment. 1980; 34 (2): 317-32
2. Kato Y, Maruyama W, Naoi M, Hashizume Z Ozawa T - Immunohistochemical detection of dityrosine in lipofuscin pigments in the aged human brain, Himeji Institute of Technology, Japan, FEBS-Lett. 1998 Nov 20; 439(3): 231-4
3. Kormendy C.G. and Bender A.N.D. Chemical interference with aging.1971,Gerentolog 77: 52-64
4. Lamberts S.W.J., Van den Beld A.W., Van der Lely A.J. The Endocrinology of Aging, 1997, Science 278, 419-424
5. Lee C.K, Wiendruch R, Prolla T.A. Gene-expression profile of the aging brain in mice, 2000, Nat.genet., 25; 294-297
6. Monserrat AJ, Benavides SH, Berra A, Farina S, Vicario SC. Lectin histochemistry of lipofuscin and certain ceroid pigments.1995, Histochem Cell Biol.: 103(6) : 435-445
7. Nicholls D, Brand MD, Gerencser AA. Mitochondrial bioenergetics and neuronal survival modelled in primary neuronal culture and isolated nerve terminals. J Bioenerg Biomembr. 2015 Apr;47(1-2):63-74. doi: 10.1007/s10863-014-9573-9. Epub 2014 Aug 30
8. 8.Ozawa T. Genetic and fuctional changes in mitochondria associated with aging,1997,Phisol.Rev., 77; 425-464
9. 9.Pauli Helen: Fine structure and degenerative features in adult and aged human sympathetic ganglion cells.1983, Mech of Aging and Develop.23: 161-175
10. Rubin E, Farber J.L. Cell Injury in Rubin E.,Farber JL, in Pathology,2nd edition, JB>Lippincott Company,1998, Philadelphia, London, Mexico City, New York, St.Louis, Sao Paolo, Sydney; 30-33
11. Sulkin N. M. and Kunttz A.: Histohemical alteration in autonomic ganglioon cells associated with aging, 1952. J. Gerontol 7: 533-549.
12. Tappel A. I. Biological antioxidant protection against lipid peroxidation demage. 1970, Am J Clin Nutr., 23: 1137-1139
13. Terry R.D. and Wisnewski H.M. Structural and chemical changes of the aged human brain, Psyhopharmacol bull, 1975 Oct.11(4); 46,
14. Troen B.R. The Biology of Aging, 2003, Mt.Sinai.J.Med.;70,3-22
15. Yin D. Biochemical basic of lipofuscin, ceroid and age pigment- like fluorophores, 1996. Free Radic Biol Med. 21(6): 871-888
16. Yin D. Studies on age pigments evolving into a new theory of biological aging. Gerontology.1995;41Suppl 2; 2:159-72
17. Von Zglinicki T, Nilsson E, Docke WD, Brunk UT. Lipofuscin accumulation and ageing of fibroblasts, Gerontology 1995; 41 Suppl 2: 95-108

ENGLISH

THEORIES OF AGING AND LIPOFUSCIN AS CELLULAR MAEKER OF AGING

Filipović Tatjana
Institute of Anatomy, Faculty of Medicine, Pristina- Kos.Mitrovica

SUMMARY
Aging begins at the moment of birth and it is inevitable part of our lives. Statistical data obtained in recent years, indicate that the average human lifespan is significantly prolonged compared to the previous century, which is likely to come as a result of technological progress and consequently the development of medicine. Whole teams of scientists are constantly trying to clarify the process of aging and in some ways make it slower.Attempts to find the causes of aging is present for the purpose of extending the creative activity of man.

Keywords: theories of aging, aging pigments