

Proces staranja: vzroki, posledice in ukrepi

Borut Poljšak, Tomaž Lampe
Univerza v Ljubljani, Zdravstvena fakulteta

IZVLEČEK

Na zdravo staranje bistveno vplivajo trije dejavniki: genska predispozicija, na katero ne moremo vplivati, okolje v katerem živimo, nanj lahko le delno vplivamo in življenjske navade, na katere lahko bistveno vplivamo. Aktivnosti za krepitev in ohranjanje zdravja bodo imele ogromen vpliv na evropsko družbo. Namen prispevka je predstaviti vzroke staranja, posledice staranja in možne ukrepe za upočasnitev staranja.

IZHODIŠČA

Staranje je proces, ki prizadene vse večcelične organizme in vodi v upad življenjskih funkcij. Za staranje je značilno postopno odpovedovanje homeostaze v odsotnosti bolezni, poškodbe ali njihovih posledic. Starostne spremembe se prikažejo na celotnem organizmu kot zmanjšana sposobnost preživetja pod stresom, na posameznem organu kot zmanjšana delovna rezerva nato pa kot motena oskrba celega organizma ter na stopnji posamezne celice kot spremenjena hitrost presnove beljakovin, lipidov, ogljikovih hidratov, DNA in RNA (1). Ocenjuje se, da se je staranje začelo pred približno 3,5 milijarde let (s pričetkom življenja). Povprečna življenjska doba se je skozi različna zgodovinska obdobja spreminjala. Tako so neandertalci živeli približno 20 let, v bronasti dobi 19 let, v stari Grčiji 28 let, v srednjeveški Angliji 33 let, v svetu je danes povprečna življenjska doba približno 68 let. Maksimalna življenjska doba se pri ljudeh giblje med 80 in 100 leti. Za razliko od povprečne življenjske dobe se maksimalna življenjska doba tekom zgodovine ni bistveno spreminjala. Najstarejša oseba je dočkala 128 let. Danes samo 1/7.000 oseb dočaka 100 let. Leta 2025 bo 19% starčje populacije dočkalo 100 let. Iz 210.000 kolikor je stoletnikov danes, jih bo v letu 2050 že 3,2 milijona. Staranje evropskega prebivalstva ima številne posledice na socialo in gospodarstvo. Do leta 2025 bo skoraj tretjina evropskega gospodarstva stara 60 let ali več. To pomeni, da bo čedalje manjši delež delovno aktivnega prebivalstva moral podpirati naraščujočo število upokojencev. Aktivnosti za krepitev in ohranjanje zdravja bodo imele ogromen vpliv na evropsko družbo.

VZROKI STARANJA

Staranje je kompleksen pojav. Vzroke za njegov nastanek pojasnjuje več teorij, vendar vsaka iz svojega zornega kota. Teorije staranja bi lahko v grobem razdelili v tiste, ki razlagajo, da je staranje posledica genetskih lastnosti, ter tiste, ki razlagajo staranje kot posledico okoljskih dejavnikov (2). Staranje pa je dejansko posledica interakcije obojega. Teorije o staranju lahko razdelimo na evolucijske, molekulske (celine) in sistemske teorije. **Evolucijske teorije** razlagajo staranje kot posledico zmanjševanja selekcijskega pritiska. Za vse vrste organizmov je ohranjanje vrste primarnega pomena. Seleksijski pritisk je tako najmanjši v plodnem obdobju, v starosti se pa postopno zmanjšuje. Namen evolucijskih teorij staranja je razlaga razlik v procesu staranja glede na različne vrste (npr. primerjava človeka in miši ali miši in netopirja, itd.) in iskanje povezave med mutacijami ter naravno selekcijo (3). Zgodnjo evolucijsko teorijo je postavil August Weisman, poimenoval jo je "teorija programirane smrti". Sledila je "**teorija akumulacije mutacij**" Petra Medawarja, ter "**teorija antagonistične pleiotropije**", Georga Williamsa, ki razlaga pojav staranja s tem, da en gen vpiva na več vidikov fiziologije ali anatomije, predvsem v različnih časovnih obdobjih od rojstva do pozne starosti. Starost ni evolucijsko privilegirano obdobje. Z evolucijskega stališča gledano bi bilo nesmiselno vzdrževanje organizma dlje, kot je to potrebno za razvoj vrste, čemur pa je zadoščeno, ko postanejo potomci sposobni samostojnega življenja. Mehanizmi, ki ohranjajo vitalnost v starosti zato niso več tako dovršeni, kot v mladostnem obdobju. Tekom zgodovine je vedno primanjkovalo hrane (energije), zato se je bilo potrebno odločiti ali bo razpoložljiva energija porabljena za reprodukcijo ali za ohranitev telesnih celic. Dobra zaščita pred akumulacijo celičnih poškodb je povezana z dodatno porabo energije. Z matematični modeli so ocenili, da bi bilo potrebno porabiti najmanj 55% več celične energije za vzdrževanje, ki bi celicam omogočala nesmrtnost, s stališča popolne obrambe proti oksidacijski škodi (4).

Poleg omenjenih teorij še dve skupini, tako imenovane sistemske teorije ter molekulske in celične teorije.

Sistemske teorije

»Nevroendokrina teorija« razlaga, da s starostjo organizma pride do sprememb pri delovanju živčnega sistema in posledično do porušenega ravnovesja pri izločanju hormonov (npr. rasti hormon, spolni hormoni). »Imunološka teorija« razlaga, da s starostjo upade sposobnost obrambe telesa, ki postane bolj dovzetno do okužb in kroničnih vnetij.

Molekulske in celične teorije

»Genetske teorije« razlagajo, da staranje izvira v dedni informaciji, ki se izrazi po določenem času. Tako obstajajo geni, ki določajo maksimalno število delitev določene vrste celic. »Mutacijska teorija« razlaga, da staranje povzročijo naključne poškodbe DNK, ki vzdržuje procese v telesu. »Teorija obrabe in poškodb/popravljanja (wear and tear/repair theory)« razlaga staranje kot posledico poškodb celic in organov zaradi delovanja metabolnih procesov. Vsi organi se tako s časom obrabijo in poškodujejo. »Teorija krajšanja telomerov« razlaga staranje kot posledico krajšanja telomerov, ki ščitijo konce kromosomov in se skrajšajo pri vsaki delitvi celice. Vendar pa ta teorija ne more razložiti staranja postmitotičnih celic, ki izgubijo sposobnost delitve že pred rojstvom (npr. živčne in mišične celice). In ravno staranje teh celic povzroča najpogostejše starostne

degenerativne bolezni. »Teorija prostih radikalov« razlaga staranje kot posledico neprestanega delovanja prostih radikalov in s tem kopičenja nastale škode v celicah. Ta teorija je danes na področju gerontologije najbolj uveljavljena. Zaradi tega bomo v nadaljevanju to teorijo podrobneje predstavili.

Teorija prostih radikalov

Teorija prostih radikalov razlaga, da je vzrok staranja posledica delovanja prostih radikalov na celični ravni. Prosti radikali so stranski produkt oksidativne fosforilacije, kjer se energija iz hrane in kisik pretvarjata v ogljikov dioksid, vodo in energijo. Drugi vzrok izpostavljenosti organizma prostim radikalom pa je okolje v katerem živimo. Neprestano smo izpostavljeni oksidantom iz okolja, kot so: ozon, dušikovi oksidi, ionizirajoče in UV-sevanje, pesticidi, alkoholi, stranski produkti dezinfekcije vode s klorom, tobačni dim, itd (5). Reaktivne kisikove zvrsti (RKZ), prosti radikali in posledično oksidativni stres so zaradi svoje kompleksnosti področje raziskovanja tako nutricionistov, biologov, kemikov, zdravnikov, tehnologov in občasno tudi zanesenjakov, ki v tem področju vidijo možnost za nekaj več. Ko RKZ nastane več, kot jih lahko antioksidanti nevtralizirajo, govorimo o stanju oksidativnega stresa, ki se kaže kot oksidativne poškodbe DNK, lipidov in proteinov v celicah. Škoda nastala v celicah zaradi delovanja RKZ se kopiči in z leti privede do nastanka degenerativnih starostnih bolezni, kot so rak, bolezni srca in ožilja, upad imunskega sistema, disfunkcije možganov in staranje organizma. Biomedicinska literatura navaja številne korelacije med reaktivnimi kisikovimi zvrstmi in etiologijo preko 100 bolezenskih stanj (6).

Reaktivne kisikove zvrsti kot glavni vzrok staranja organizma

V celicah poteka oksidacija hranil pod kontroliranimi pogoji. V vrsti oksido-redukcijskih transformacij nastajajo različni metabolni produkti. Med njimi posebno izstopajo reaktivne kisikove zvrsti (RKZ), katerih specifične reakcije so zelo pomembne za vzdrževanje stacionarnih stanj, vendar so po drugi strani odstopanja od stacionarnih stanj, ki vodijo v t.i. oksidativni stres celice, zelo škodljiva. Nastale reaktivne kisikove zvrsti povzročajo poškodbe celičnih komponent, vplivajo na delovanje celičnih sistemov, prežgodnje staranje in celično smrt.

Oksidativni stres je definiran kot porušenje ravnotežja med tvorbo reaktivnih kisikovih zvrsti in antioksidanti v celici (7). Nedvomno je kisik esencialna molekula, ki omogoča življenje. O₂ se je v zemeljski atmosferi pojavil pred približno 10⁹ leti zaradi evolucije modrozelenih alg, ki so s fotosintezo cepile molekule vode, pri tem proizvedle vodik za svoje metabolne potrebe in kot stranski produkt ustvarile O₂ (6). Porast koncentracije O₂ v atmosferi je omogočil nastanek ozonskega sloja v stratosferi, ki je tedanje organizme obvaroval pred škodljivim UV sevanjem in omogočil življenje na kopnem. Organizmi so počasi začeli izrabljati prisotnost kisika v procesu celičnega dihanja. V mitohondrijih poteka redukcija molekule kisika v vodo v verigi prenosa štirih elektronov. Ta proces ni idealen, ker med procesom elektronskega verižnega transporta pri oksidativni fosforilaciji iz mitohondrijev "uhajajo" stranski produkti v citosol. Aerobni organizmi se nenehno sovpadajo s toksičnimi stranskimi učinki molekularnega kisika, t.i. reaktivnimi kisikovimi zvrstmi. Reaktivne kisikove zvrsti se tvorijo med normalnim celičnim metabolizmom (mitohondrijska veriga, številne reakcije, katalizirane z oksidazami, kjer nastaja kot produkt vodikov peroksid) (8). Ocenjuje se, da se med 1 in 5 % kisikovih molekul le delno reducira in tako nastanejo superoksidni ion, vodikov peroksid in hidroksilni radikal.

Človeška celica metabolizira v povprečju 10^{12} molekul kisika, pri tem proizvede 3×10^4 molekul vodikovega peroksida na uro (9). Nastanek vodikovega peroksida in njegovih metabolitov povzroči 2×10^4 oksidativnih poškodb na molekulah DNK (10). RKZ lahko zaradi svoje reaktivnosti poškodujejo vse celične komponente (lipide, proteine in DNK).

Izraz reaktivne kisikove zvrsti zajema molekule kisika v različnih redukcijskih in/ali vzbujenih stanjih in spojine kisika z vodikom, klorom in dušikom (11). Primarne reaktivne kisikove zvrsti, kamor sodijo superoksidni anion, vodikov peroksid, hidroksilni radiakal in singletni kisik, reagirajo s celičnimi makromolekulami (lipidi, proteini, DNK) in tako nastanejo sekundarne kisikove zvrsti (hidroperoksidi, alkoksilni in peroksilni radikali, epoksidi ali aldehidi), ki povzročijo še dodatne poškodbe celičnih organelov (mitohondriji, jedro), celičnih membran in encimov (10, 11, 12).

Vsako povišanje v količini superoksidnega aniona, vodikovega peroksida ali redoks aktivnih kovinskih ionov vodi do nastanka hidroksilnih radikalov in posledično do celičnih poškodb in pospešenega procesa staranja. Oksidativni stres z leti narašča. Slabša se tudi izkoristek pri odstranjevanju poškodb. Tako pride do začaranega kroga: prosti radikali poškodujejo mitohondrije → poveča se produkcija RKZ → zmanjša se tvorba ATP → zniža se energija potrebna za popravilne sisteme → pospeši se nastanek oksidacijske škode → to nadalje zavrže sposobnost nastajanja ATP,...

Druga reakcija, ki bistveno prispeva k staranju je glikozilacija ali glikacija (2).

beljakovina + glukoza → glikozilirana beljakovina
glikolizirana beljakovina + aminokislina → produkt AGE

Pri teh reakcijah glukoza počasi spreminja obstojne beljakovine (kot je npr. kolagen), tako da jih polimerizira in jih pri tem prečno veže (cross-link). S starostjo glikoksidacija prispeva k naraščanju togosti vezivnega tkiva, kar se kaže z manjšo podajnostjo žil, srčne mišice in pljuč in manjšo raztegljivostjo ligamentov in kit. Prispeva tudi k nastanku katarakte, ateroskleroze in ostalih obolenj (13).

Omeniti je potrebno še ostale dejavnike okolja, ki pospešujejo proces staranja, kot so stres, pretirano uživanje maščob, ionizirajoče sevanje, sončenje, strupene snovi v zraku (okoljski polutanti, kot so ozon, dušikovi oksidi,...), kajenje, mikroorganizmi in vnetja.

POSLEDICE STARANJA

Zaradi oksidacijske škode v celicah sledi upadanje funkcij organov. Spremembe na ravni organov so povezane z upadom fizioloških funkcij (2):

- zmanjša se maksimalno delovanje srca, pljuč, ledvic.
- spremeni se struktura organov, kar se kaže v večji togosti (krvnih žil, opornih tkiv)
- upočasnijo se umski in telesni odzivi
- izguba sposobnosti očesne leče za izostritev vida
- artritične spremembe in osteoporoza
- izločanje hormonov se zmanjša, spolne funkcije upadejo.

Ker posledice staranja vidimo in občutimo vsi in se jim ne moremo izogniti, raje namenimo še nekaj stavkov ukrepom, kak bi lahko proces staranja upočasnili.

UKREPI

Ali bi lahko z učinkovito obrambo pred prostimi radikali upočasnili proces staranja? Človeštvo si že stoletja prizadeva spoznati, kako bi lahko ustavilo procese staranja. Žal se staranja danes ne da ustaviti, lahko se ga pa upočasnijo. Vse več je dokazov, kako pomembno vlogo pri tem igra prehrana in telesna aktivnost (14). Obramba pred staranjem je povezana z nevtralizacijo RKZ (antioksidanti), delno s preprečevanjem nastajanja (način življenja, prehrana), pomembno je tudi odstranjevanje škode (reparacijski mehanizmi).

Antioksidativni obrambni sistemi

Ljudje in ostali aerobni organizmi lahko živimo ob prisotnosti kisika, ker smo tekom evolucije razvili encimske in neencimske antioksidativne obrambne sisteme za nevtralizacijo RKZ. Antioksidant je vsaka snov, ki je sposobna že v nizki koncentraciji (v primerjavi s koncentracijo substrata, ki je tarča radikalov) zadržati ali zavreti oksidacijo substrata (6).

Antioksidanti zaščitijo celico pred RKZ na več načinov, kot so vezava kovinskih ionov, encimska odstranitev oksidantov ali pa sami neposredno reagirajo z RKZ (11). Antioksidativne obrambne sisteme tako razdelimo na primarne in sekundarne. Primarni sistemi preprečijo iniciacijske in/ali propagacijske reakcije radikalov/oksidantov s celičnimi komponentami. Sem se uvrščajo tako encimski (katalaza, superoksid dismutaza, glutation peroksidaza, itd.) kot tudi neencimski (glutation, tioredoksin, itd.) obrambni sistemi. Ti obrambni sistemi so večinoma endogenega izvora in jih celice lahko sintetizirajo same. Eksogene antioksidante zaužijemo s hrano. Mednje sodijo tokoferoli in karotenoidi, ki ščitijo celične membrane, askorbinska kislina, ki ščiti citosol, in ostali. RKZ v celicah igrajo tudi pozitivno vlogo. Sodelujejo pri signalnih poteh in v obrambi pred patogenimi mikroorganizmi. Ravnotežje med oksidanti in antioksidanti je pri normalnih pogojih v celicah nagnjeno v stran nastajanja RKZ, tako v celicah neprestano nastaja nizka raven škode. Ta ustvari potrebo po sekundarnih obrambnih sistemih, ki prevzamejo vlogo, ko raven oksidantov naraste do take mere, da primarni sistemi niso več zadostni in nastopijo poškodbe celičnih komponent. Med sekundarne obrambne sisteme štejemo lipolitične encime, proteolitične sisteme in popravljalne sisteme DNK (15).

LITERATURA

1. Gošnjak Dahmane, R. in Ribarič, S. Celično staranje. *Obzor Zdr N*, 40: 75-8.
2. Starc V (1999). Novejši pogledi na biologijo staranja. *Zdrav Vestnik*, 68: 655-72.
3. Gavrilov, LA and Gavrilova (2002). NS, Evolutionary Theories of Aging and Longevity *TheScientificWorldJOURNAL* 2, 339-356
4. Kirkwood B, Mathers JC (2009). The basic biology of aging. In: Stanner S, Thompson R, Buttriss J (eds.): *Healthy aging – The role of nutrition and lifestyle*. Wiley-Blackwell,.
5. Poljšak B, Pesti M, Jamnik P, Raspor P. Impact of environmental pollutants on oxidation-antioxidation processes in the cell environment. *Encyclopedia of Environmental Health*. Elsevier, In press.

6. Halliwell B, Gutteridge J (1999). Free radicals in biology and medicine; 3rd edition, Oxford: Clarendon Press.
7. Betteridge DJ (2000). Metabolism, 49, 3-8.
8. Moradas-Ferreira P, Costa V, Piper P, Mager W (1996). The molecular defences against reactive oxygen species in yeast. Molec Microb 19: 651-658.
9. Floyd RA (1995). Measurement of oxidative stress in vivo. In the Oxygen paradox; Cleup University Press, Padova, 89-103.
10. Ames BN, Shigenaga M, Hagen MT (1993). Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 17:7915-22.
11. Singler K, Chaloupka J, Brozmanova J, Stadler N, Hofer M (1999). Folia Microbiol (Praha) 44, 587-624.
12. Stadtman ER, Berlett BS (1998). Reactive oxygen-mediated protein oxidation in ageing and disease. Drug Metab Rev 30:225-243.
13. Poljšak B, Gazdag Z, Jenko-Brinovec Š, Fujs Š, Pesti M, Belagy J, Plesničar S, Raspor P (2005). Pro-oxidative vs. antioxidative properties of ascorbic acid in chromium(VI)-induced damage : an in vivo and in vitro approach. Journal of applied toxicology 25: 535-548.
14. Poljšak B (2010). Decreasing oxidative stress and reversing the aging process. Nova Science Publishing, New York, 2010.
15. Nordberg J, Arner ESJ (2001). Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. Free Radic Biol Med 31(11): 1287-1312.