

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI PROCESA STARENJA

Olga Vrndić¹, Irena Kostić¹, Ilija Jević¹, Marijana Stanojević², Snežana Živančević-Simonović¹

¹Medicinski fakultet, Kragujevac, Institut za patološku fiziologiju

²Medicinski fakultet, Kragujevac, Institut za biohemiju

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF AGING

Olga Vrndić¹, Irena Kostić¹, Ilija Jević¹, Marijana Stanojević², Snežana Živancević-Simonović¹

¹Faculty of Medicine, Kragujevac, Institute of Pathophysiology

²Faculty of Medicine, Kragujevac, Institute of Biochemistry

SAŽETAK

Starenje je prirodan, vremenski zavisan proces koji karakteriše progresivna pojava ireverzibilnih promena na molekularnom nivou, u ćelijama, tkivima i organima. Ćelijsko starenje podrazumeva morfo-funkcionalne promene u celularnom kontrolnom sistemu koje za posledicu imaju smanjenje proliferativnog kapaciteta ćelije. Generalno, teorije starenja se mogu podeliti na mikroskopske teorije (genetičke i negenetičke) i makroskopske, sistemske. Veruje se da starenje nastaje kao rezultat kumulativnog oštećenja na različitim nivoima organizacije biološkog sistema, naročito oštećenjem proteinskih molekula i DNK (nuklearne i mitohondrijalne) dejstvom slobodnih kiseoničnih radikala. Ćelijsko starenje uslovljeno je skraćivanjem telomera (strukture na krajevima hromozoma, molekularni sat biološkog sistema) u toku svakog ćelijskog ciklusa. Skraćivanjem telomera aktivira se sistem za prevenciju daljeg umnožavanja ćelija. Nesumnjivo da značajnu ulogu u nastanku starenja imaju i neuroendokrini i imunski sistem, kao i njihove međusobne interakcije. Dakle proces starenja je tako složen da je najverovatnije posledica dejstva različitih mehanizama (ne samo genetičkih nego i stečenih), koji vode permanentnom gubitku proliferativnog kapaciteta, poremećaju homeostaze, smanjenoj otpornosti na stres i učestalijoj pojavi bolesti.

Ključne reči: starenje, starenje ćelije, patofiziologija, reaktivne kiseonične vrste, telomere.

STARENJE

Starenje je prirodan, vremenski zavisan proces koje karakteriše progresivna pojava ireverzibilnih promena u ćelijama, tkivima i organima. Ćelijsko starenje podrazumeva morfo-funkcionalne promene u celularnom kontrolnom sistemu koje za posledicu imaju smanjenje proliferativnog kapaciteta ćelije (Hayflick-ov fenomen) (1). Prvi pokušaji naučnog objašnjenja starenja potiču od Avgusta Vajsmann koji je 1889. godine postavio teoriju programirane smrti (2), prema kojoj starenje nastaje kao rezultat poremećaja u kontrolnim mehanizmima organizma, nasuprot teorije o akumulaciji mutacija koja ističe značaj egzogenih faktora u procesu starenja, kao što su oštećenja izazvana zračenjem, hemijskim toksinima, slobodnim

ABSTRACT

The aging is the accumulation of progressive and irreversible changes over time which occurs at multiple levels: in molecules, in cells, in tissues and in organ systems. Cellular senescence is a phenomenon of morphofunctional changes in the cellular control system thus leading to the reduced ability of proliferation. Traditionally, theories that explain senescence have generally been divided between microscopic (genetic and non-genetic) and macroscopic, systemic theories of aging. Today it is believed that the aging is mainly the result of cumulative damage at various levels, especially to protein molecules and DNA (nuclear and mitochondrial) caused by free oxygen radicals. Cellular senescence has been attributed to the shortening of telomeres (structures at the ends of chromosomes) with each cell cycle (the molecular clock of biological system). Shortened telomeres activate the mechanism which prevents further cell multiplication. Evidently, there is an important impact of neuroendocrine and immune system on the organism aging. In conclusion, the process of senescence is a complex, and may derive from a variety of different mechanisms and exist for a variety of different reasons. It is characterized by the permanent loss of proliferation, increasing homeostatic imbalance, declining ability to respond to stress, and increased risk of aging-associated diseases.

Key words: aging, cell aging, physiopathology, reactive oxygen species, telomere.

radikalima, hidrolizom i glikozilacijom (3). Ti faktori mogu da oštete gene, proteine, ćelijske membrane, enzime i krvne sudove.

Sam proces starenja toliko je složen da je najverovatnije posledica ne samo genetičkih nego i stečenih interakcija i procesa, što otežava njegovo definisanje. Starenje se može posmatrati kao biološko starenje (smanjenje funkcionalnosti organizma tokom vremena), psihološko (promene u psihičkim funkcijama i karakternim crtama ličnosti) i socijalno starenje (promene odnosa pojedinca koji stari prema društvu u kome živi). Starenje može nastati kao rezultat promena u ćeliji ili van nje, otuda klasifikacija teorija starenja na mikroskopske teorije (genetičke i negenetičke) i makroskopske, sistemske. U mikroskopske teorije spadaju: biološke teorije starenja

(objašnjavaju proces starenja promenama na celularnom nivou, u organima i organizmu kao celini), genetičke teorije (starenje je genetski programirano, što potvrđuje tačno normiran mitotski kapacitet pojedinih vrsta) i fiziološke, stohastičke teorije (starenje je posledica intracelularne akumulacije oštećenja izazvanih dejstvom egzogenih i/ili endogenih faktora). Sistemske teorije pronalaze uzrok starenja van ćelije, objašnjavajući ga promenama u imunološkom i neuroendokrinom sistemu. Ono što je zajedničko svim teorijama jeste da govore u prilog identičnih karakteristika procesa starenja, kao što su: štetnost (opadanje funkcija), progresivnost (postepeno napredovanje), endogena osnova (nije rezultat promenjenih uslova spoljašnje sredine) i univerzalnost (pogađa sve jedinke).

PATOFIZIOLOGIJA STARENJA

Starenje predstavlja univerzalan biološki proces, prirodnu fazu u životnom ciklusu svake jedinke, koja se završava smrću. Iz biološke tačke gledišta, starost se karakteriše poremećenom homeostatskom funkcijom, opadanjem psihofizičkih adaptivnih kapaciteta, kao i promenama na molekularnom nivou. Tokom starenja dolazi do progresivnog smanjenja volumena intracelularne tečnosti, smanjene sposobnosti eliminacije toksina, redukcije metabolizma, smanjene prokrvljenosti organa (zbog naglašenih sklerotičnih promena na krvnim sudovima) kao i učestalije pojave neoplazmi. Lokomotorne sposobnosti čoveka dostižu kulminaciju oko tridesete godine života, u 50-oj godini čovek raspolaže sa 70% maksimalnih fizičkih sposobnosti, a u 70-oj sa samo 55 % (4). Sa godinama čovek gubi u visini, mišićnoj masi i ukupnoj težini. Težina se smanjuje usled gubitka mršave mase, vode i kostiju (redukcija ćelijske mase za 64% posle 70. godine) (5). Promene u kardiovaskularnom sistemu podrazumevaju smanjenje brzine srčanog rada, porast endodijastolnog volumena, smanjenu osetljivost na dejstvo kateholamina, dijasolnu disfunkciju i smanjenje kontraktilnosti miofibrila (6). Pored toga, nastaju poremećaji respiratorne funkcije, povećava se rezidualni volumen, smanjuje se elasticitet parenhima, povećava plućna komplijansa i rizik od nastanka atelektaze. Promene na nervnom sistemu kreću se u pravcu atrofije i smanjenja neurogeneze, posebno u hipokampalnoj regiji. Prisutno je i slabljenje sluha, naročito za visoke frekvence, oštećenje čula ukusa za slano i gorko (manje pogođen osećaj za slatko i kiselo), staračka dalekovidost i neretko katarakta. U endokrinim žlezdama nastaju strukturne promene i promene u volumenu. Potrebe za insulinom se udvostručuju (7). Usled smanjenja broja receptora i oštećenja postreceptorskog signalnog puta, postoji

smanjena osetljivost na delovanje faktora rasta i hormona. Starenje karakteriše i gubljenje reproduktivne sposobnosti, opadanje polne tenzije i aktivnosti, kao i duboke emocionalne promene. Psihološko starenje karakteriše promene u mentalnoj sferi, koje često predstavljaju izvor sukoba sa okolinom, dovode do otuđenja od posla, intrapersonalnih sukoba i poremećenih porodičnih odnosa. Kod starih osoba česće se javljaju organske psihoze (senilna i presenilna demencija, bipolarni psihoze, aterosklerotska demencija, paranoja), neurotski poremećaji i psihosomatske bolesti. Neurotski poremećaji su: anksioznost (uznemirenost), histerija i suženje svesti, fobije, neurotske depresije (umor, glavobolje), hipohondrije i anoreksije. Od psihosomatskih bolesti najučestalije su ulkusna bolest, neke forme astme, alergije i hipertenzija.

ULOGA SLOBODNIH RADIKALA U PROCESU STARENJA

Smatra se da oštećenja izazvana slobodnim radikalima predstavljaju osnovni faktor koji dovodi do procesa starenja tkiva, ali i ključni faktor u razvoju mnogobrojnih degenerativnih oboljenja. Harman je 1956. godine prvi izložio tezu da degenerativne bolesti udružene sa starenjem predstavljaju neželjene efekte delovanja slobodnih radikala na ćelijske elemente i da antioksidansi štite od oksidativnog oštećenja koje oni izazivaju (8). Postoje dokazi da se sa starenjem u ćelijama smanjuje sadržaj antioksidanasa, i nastaje neravnoteža između oksidativnog stresa i mehanizama antioksidativne zaštite, usled čega se mogu oštetiti celularni makromolekuli (9). Slobodni radikali, kao nestabilni i veoma reaktivni molekuli, imaju sposobnost da indukuju lančane hemijske reakcije u kojima se stvaraju novi slobodni radikali ("oksidativni stres"), koji vode oštećenju svih celularnih struktura. Pri tom je reaktivnost slobodnih radikala u inverznoj korelaciji s dužinom njihovog poluživota, tj. kraći poluživot odgovara većoj reaktivnosti molekula. Slobodni radikali nastaju u respiratornom lancu (u mitohondrijama), kao posledica povećanja oksidativnog metabolizma tokom vežbanja, u stresu ili bolesti, u procesu fagocitoze (kao odgovor na bakterijsku i virusnu infekciju). Za biološki sistem najbitniji slobodni kiseonični radikali su: superoksid anjon (O_2^-), azotni oksid (NO) i hidroksilni radikal (OH). Ti visoko reaktivni molekuli koji sadrže kiseonik opisuju se kao reaktivne kiseonične vrste (engl: reactive oxygen species, ROS). ROS reaguju sa hidroksilnim radikalom kao najснаžnijim faktorom oštećenja u bazama (u nukleinskim kiselinama), aminokiselinama (u proteinima) i dvogubim vezama (u

nezasićenim masnim kiselinama). Polinezasićene masne kiseline su znatno osjetljivije na dejstvo slobodnih radikala od drugih makromolekula u ćeliji, i osjetljivost na radikale raste eksponencijalno sa povećanjem broja dvogubih veza. Interakcija sa polinezasićenim masnim kiselinama ćelijske membrane (lipidna peroksidacija) ima za posledicu povećanje propustljivosti membrane, pojavu rigiditeta i nefunkcionalnosti - što je osnov membranske teorije starenja (10).

Da bi se zaštitio, živi organizam je stvorio veoma kompleksan "antioksidacioni" zaštitni sistem. U fiziološkim uslovima postoji ravnoteža između procesa oksidacije izazvanog slobodnim radikalima (oksidansima) i antioksidacionog zaštitnog sistema. Prevaga štetnih oksidacionih procesa u organizmu nastaje ili zbog povećane prooksidacione aktivnosti ili zbog smanjene efikasnosti zaštitnog, antioksidacionog sistema (11). Dok mladi organizam poseduje adekvatnu količinu antioksidanasa i dovoljno energije za obnavljanje ćelijskih makromolekula, kod starijih je oslabljena sposobnost zaštite od oštećenja izazvanih slobodnim radikalima i proces regeneracije je znatno sporiji.

Antioksidacijski zaštitni sistem čine molekuli sposobni da intereaguju sa slobodnim radikalima i redukuju njihovu količinu u našem telu. Oni su donori elektrona, koji konverzuju radikale u stabilne, netoksične metabolite. Postoji enzimski i neenzimski sistem antioksidanasa. Za zaštitu od slobodnih radikala humane ćelije sadrže tri važna enzima: superoksid dismutaza (SOD), glutation peroksidaza (selen zavisne i selen nezavisne forme) i katalaza. SOD je najzastupljeniji antioksidativni enzim. Jetra je naročito bogata tim enzimom, pri čemu celularna koncentracija SOD zavisi od metaboličke aktivnosti ćelije (12). SOD katalizuje reakciju neutralizacije superoksidnih jona, dok glutation peroksidaza štiti ćeliju od vodonik-peroksida (H_2O_2). Katalaza peroksidoma (iz vodonik-peroksida) katalizuje formiranje vode i slobodnog kiseonika.

Glavni neenzimski antioksidansi u biološkim sistemima su: vitamin E, askorbinska kiselina, β -karoten, cistein, glutation, koenzim Q10. Koenzim Q10 (CoQ10), poznat i kao ubikvinon, jeste esencijalna komponenta respiratornog lanca mitohondrija i predstavlja važan elemenat odbrane organizma od superoksidnih radikala. Sa starenjem se smanjenjuju količina CoQ10 u organizmu, pa je tako kod osobe starosti 80 godina dvostruko manja količina CoQ10 u srcu, plućima i slezini nego kod dvadesetogodišnjaka (13).

MITOHONDRIJALNA TEORIJA STARENJA

Mitohondrije su ćelijske organele štapićastog oblika, dužine oko $1\mu m$, sa dvostrukom membranom i vlastitom dezoksiribonukleinskom kiselinom (DNK). Naime, svaka mitohondrija sadrži 4-5 primeraka sopstvene kružne DNK. Mitohondrije su izuzetno važne ćelijske organele, zato što obezbeđuju oko 90% energije potrebne za funkcionisanje organizma. Broj mitohondrija u ćeliji zavisi od aktivnosti ćelije i njenih energetskih potreba. Zato se više mitohondrija nalazi u ćelijama koje pokazuju visok stepen metaboličke aktivnosti, kao što su neuroni i mišićne ćelije, u kojima mitohondrije čine oko 40% ćelijskog volumena. U mitohondrijama se procesom "aerobne respiracije" stvara energija, u formi molekula adenozin-tri-fosfata (ATP). Mitohondrije su ne samo glavni izvor energije za većinu eukariotskih ćelija, već i glavni izvor slobodnih radikala. U mitohondrijama se proizvodi 90% slobodnih radikala. Njihova tamna strana je da u toku fizioloških aktivnosti stvaraju vrlo nestabilne molekule, koji oštećuju kako mitohondrije tako i druge komponente ćelije. Smatra se da ta oštećenja imaju važnu ulogu u procesu starenja. Godine 1972. Harman i saradnici predstavili su mitohondrijsku teoriju starenja (8).

Mitohondrijska teorija starenja zasniva se na dugogodišnjoj akumulaciji mutacija somatske, mitohondrijske DNK (mtDNK) (14). Oštećenja mtDNK mogu biti multifaktorijska, što za posledicu ima narušavanje ćelijskog integriteta i funkcionalnosti, apoptozu i starenje organizma. Mutacije mitohondrijske DNK javljaju se 10 - 20 puta češće nego mutacije nuklearne DNK (15). Za razliku od nuklearne DNK, mitohondrijska DNK nema protektivne histonske proteine, a i reparacija genskih grešaka efikasnija je na nivou nuklearne DNK. Delovanjem reaktivnih kiseoničnih vrsta (nastalih u procesu oksidativne fosforilacije) remeti se dalji transport elektrona i smanjuje količina stvorenog ATP-a. Osim toga, može doći do indukcije procesa apoptoze, zato što mitohondrije imaju važnu ulogu u regulaciji tog procesa (otpuštanjem citohroma-c iz mitohondrija u citoplazmu i aktivacijom enzima kaspaza). Starenje je udruženo i sa povećanom produkcijom superoksida, koji može da ošteti unutrašnju membranu mitohondrija i indukuje dalju produkciju superoksida (16). Postoji mnoštvo dokaza o "umešanosti" mitohondrija u proces starenja. Larsson i saradnici su pokazali da odsustvo mitohondrijske polimeraze, koja ima ključnu ulogu u procesu reparacije mutacija mtDNK, kod knock-out miševa prouzrokuje prevremeno starenje jedinki (17). Izgleda da se sa godinama u mitohondrijama smanjuje aktivnost polimeraznih enzima (najverovatnije zbog

oksidativnog oštećenja), akumuliraju genske greške i smanjuje produkcija energije. Oksidativno oštećenje kardiolipina unutrašnje mitohondrijalne membrane redukuje oksidativnu fosforilaciju (18), što je verovatno važan faktor u smanjenju stvaranja ATP u mitohondrijama tokom starenja. Sa starenjem su i lizozomi manje efikasni u eliminaciji defektnih mitohondrija.

PROTEINI I STARENJE

Dosadašnja ispitivanja povezanosti promena u građi proteinskih molekula i procesa starenja pokazala su da se sa starenjem smanjuje sinteza proteina, što vodi usporenom obnavljanju proteina, kao i da oštećenja nastala kao rezultat smanjene sinteze ili dejstva spoljašnjih faktora mogu narušiti metaboličke i replikativne sposobnosti ćelije.

Najčešća oštećenja proteinskih molekula su glikozilacija i oksidativna oštećenja. Glikozilacija (Maillard-ova reakcija ili neenzimska glikozilacija) je reakcija u kojoj se redukujući šećeri (glukoza ili fruktoza) vezuju za aminogrupe proteina i drugih makromolekula (nukleinskih kiselina) mehanizmom nukleofilne adicije, bez učešća enzima. Tom prilikom nastaju produkti poznati kao: aldimini (Schiff-ove baze, rani, nestabilni produkti, podložni disocijaciji), fruktozilini (rani, stabilni produkti, izuzetno podložni degradaciji dejstvom slobodnih kiseoničnih radikala) i krajnji produkti procesa glikozilacije (engl. advanced glycation endproducts), ireverzibilni i stabilni (19). Produkti uznapredovalog procesa glikozilacije povećavaju stopu tkivne produkcije slobodnih radikala i do 50 puta, time oštećuju strukturu proteinskih molekula procesom oksidacije (20). Glikozilacija je naročito prisutna u dijabetesu (zbog povećanja koncentracije glukoze u krvi), i za posledicu ima nastanak hroničnih komplikacija bolesti. Naime, zbog dugog životnog veka najosetljiviji na glikozilaciju su kristalini sočiva, kolageni proteini i proteini bazalnih membrana (21). Glikozilirani proteini ugrađuju se u bazalnu membranu kapilara i vezuju aminokiseline okolnih proteina, menjajući svojstva tkiva. Na taj način nastaje povećanje propustljivosti kapilarne membrane (usled prisustva glikoziliranog kolagena, heparin-proteoglikana i lamina), smanjenje elastičnosti vezivnog tkiva, usporeno zarastanja rana i smanjenje vitalnog kapaciteta pluća.

Oksidativno oštećenje proteina nastaje unakrsnim povezivanjem molekula proteina (formiranje kovalentnih veza sa ostacima lizina u polipeptidnom lancu) pod dejstvom produkata lipidne peroksidacije (malondialdehida). Najosetljivije aminokiseline na dejstvo reaktivnih kiseoničnih radikala su cistein i

metionin. Oksidacija cisteina može biti kritična za strukturu proteina zbog njegovog učešća u formiranju disulfidnih veza. Bez obzira na tip oštećenja, dejstvom slobodnih radikala ili glikozilacijom, izmenjeni proteinski molekuli bivaju uklonjeni dejstvom litičkih lizozomskih enzima. Pokazano je da lizozomalna aktivnost opada sa starenjem, i da su lizozomi starijih osoba često "preplavljeni" oksidiranim, glikoziliranim, umreženim proteinima, otpornim na enzimsku razgradnju (22).

TEORIJA OŠTEĆENJA DNK

Prema teoriji oštećenja DNK, starenje nastaje kao posledica nakupljanja genskih oštećenja u somatskim ćelijama (somatske mutacije) zbog smanjene sposobnosti reparacije DNK, dejstvom odgovarajućih enzima. Procenjeno je da svaka eukariotska ćelija dnevno pretrpi oko 1 000 000 oštećenja u molekulu DNK (23). Pored genskih mutacija somatskih ćelija, sa starošću se povećava i učestalost hromozomskih aberacija, kako strukturnih tako i numeričkih. Podložnost mutacijama objašnjava se netačnošću procesa replikacije DNK i hemijskim oštećenjima genetskog materijala (alkilacijom, oksidacijom i radijacijom). Svaka nova greška pri replikaciji DNK može imati za posledicu nastanak mutacija i nemogućnost da takav molekul DNK bude matrica za dalju replikaciju ili transkripciju. Iz tog aspekta, može se reći da je život rezultat balansa između učestalosti mutacija i sposobnosti da se te mutacije isprave, što se upravo meri efikasnošću sistema za reparaciju građe DNK. Sistemi za reparaciju DNK su veoma precizni i složeni, jer identifikuju i popravljaju oštećenja DNK pre nego što ona blokiraju replikaciju i transkripciju ili uzrokuju mutacije. Tu spadaju reparacioni sistem za reverziju oštećenja izazvanih dejstvom UV zraka i metilirajućim agensima (posredovan enzimima DNK fotoliza i metiltransferaza); ekscizioni reparacioni sistemi za otklanjanje i zamenu oštećenih baza (bazni - otklanja oštećene baze i nukleotidni - otklanja kratki niz jednolančane DNK koja sadrži oštećenje); reparacioni sistemi za korekciju dvolančanih prekida DNK; i translezioni reparacioni sistem, ukoliko oštećenja nisu reparirana, a ometaju dalju replikaciju DNK. Dosadašnja ispitivanja na eksperimentalnim životinjama pokazala su da se učestalost DNK mutacija povećava sa starenjem (24). Nemoguće je, međutim, reći da li su te promene posledica ili uzrok starenja. Osim toga, nije poznato koji tip oštećenja genetskog materijala ima ključnu ulogu u nastanku starenja. Tako, mutacija p53 gena, iako uključena u proces kancerogeneze, ne utiče i na proces starenja. Hamilton pretpostavlja da ključnu ulogu u procesu starenja imaju oštećenja DNK prouzrokovana slobodnim kiseoničnim

radikalima, dok drugi autori ističu značaj oštećenja mitohondrijalnog genoma (25). Nesumljivo je da oštećenja DNK mogu da doprinesu daljoj progresiji starenja, s obzirom na to da je reč o promenama u centralnom kontrolnom sistemu, u zapisu na osnovu kojeg svaka ćelija funkcioniše i razmnožava se, i koji kontroliše njeno ponašanje.

TELOMERE

Telomere su kratki ponovljeni nizovi nukleotida na kraju hromozoma eukariota, koji štite hromozom od razgradnje egzonukleazama. U odsustvu telomera nastaje fuzionisanje hromozoma i masivna genetska nestabilnost. Telomere štite hromozome na dva načina: one su rezervoar nekodirajućih sekvenci DNK i vezuju proteine koji sprečavaju degradaciju krajeva hromozoma. Pretpostavlja se da telomere imaju ulogu "sata" koji reguliše ćelijski ciklus i ograničava kapacitet deobe ćelije. Skraćivanje telomera predstavlja molekularni mehanizam koji kontroliše vreme i broj ćelijskih deoba, te starenje nastaje kao odgovor organizma na prisustvo trajno skraćenih telomera (1). Prilikom svake ćelijske deobe telomere se skraćuju za 50 do 100 terminalnih nukleotida zbog nesposobnosti DNK polimeraze da replicira završni deo hromozoma. Potpuni gubitak telomera, naziva se terminalna delecija i za posledicu ima formiranje ring-hromozoma. Za razliku od ljudi, kod nekih vrsta miševa telomere ostaju veoma duge tokom čitavog života, što sugerise da su mišje ćelije manje osetljive na skraćivanje telomera nego ćelije ljudi (26). Smatra se da je dužina telomera genetski determinisana, i da iznosi 7 000 - 10 000 nukleotida. Stabilizacija telomera ostvaruje se delovanjem ribonukleoproteinskih enzima - telomeraza (kodirane TEP1 genom na 14. hromozomu), koji dodavanjem heksamernih ponovaka povećavaju dužinu telomera na krajevima hromozoma. Visoka telomerazna aktivnost postoji u germinativnim ćelijama, stem ćelijama, epidermalnim ćelijama kože, ćelijama folikula dlaka, kao i u maligno izmenjenim ćelijama. Za sistem telomeraza karakteristično je funkcionisanje po principu "on-off", pa mnoge ćelije iako imaju ove enzime ulaze u proces prevremenog starenja zbog njihove nefunkcionalnosti (permanentni "off" stadijum). Maligno izmenjene ćelije (stalno aktivnih telomeraza) imaju sposobnost kontinuirane produkcije, što ih čini besmrtnim.

Mnogi eksperimenti pokazali su direktnu povezanost telomera sa procesom starenja, kao i sposobnost telomeraza da prolongiraju život povećanjem broja ćelijskih deoba (26). Sa starenjem se smanjuje aktivnost telomeraza. Takođe je pokazano da se CD28 T ćelije, koje imaju skraćene telomere i smanjen proliferativni kapacitet, nakupljaju sa godinama (27).

SISTEMSKE TEORIJE STARENJA - UTICAJ NEUROHUMORALNOG I IMUNSKOG SISTEMA NA STARENJE

Aliteracije u neuroendokrinoj kontroli homeostatskih mehanizama rezultuju pojavom za starost karakterističnih fizioloških promena. Nivo mnogobrojnih hormona (melatonin, hormoni štitaste žlezde, hormon rasta, dehidroepiandrosteron) opada sa starenjem. Žene ulaze u menopauzu, koju karakteriše prestanak ovarijalne sekrecije progesterona i estradiola. U izvesnim delovima mozga smanjuje se nivo neurotransmitera dopamina, acetilholina, norepinefrina, GABA i serotonina. Javlja se fiziološka involucija mozga: smanjenje broja i reaktivnosti neurona, redukcija međusobnih neuronskih kontakata, i povećana labilnost hipotalamo-hipofizne osovine (u odgovoru na stres). Hormon rasta opada sa starenjem (oko 14% posle 25. godine), što dovodi do povećanja masne mase tela, gubitka mišićne mase i demineralizacije kostiju (28). Povećana je sekrecija antidiuretskog hormona (ADH), uz smanjenu efikasnost u regulaciji osmolarnosti seruma i smanjenjem broja ADH receptora u bubrenim tubulima (29). Prema glikokortikoidnoj kaskadnoj hipotezi, koncentracija glikokortikoida povećava se sa starenjem, uz istovremeno smanjenje osetljivosti neurona hipokampusa na njihovo delovanje. Postoji inverzan odnos na relaciji kortizol-kognitivna funkcija, pa se pretpostavlja da je povećanje koncentracije kortizola u krvi povezano sa povećanom incidencom demencije kod starijih ljudi (oko polovina slučajeva Alzheimer-ove bolesti udružena je sa znatnim povećanjem koncentracije kortizola i redukcijom volumena hipokampalne regije) (30). Inače, kortizol redukuje preuzimanje glukoze od strane neurona za 15 - 25%, što može doprineti smrti neurona. Osim toga, glikokortikoidi smanjuju intracelularno koncentraciju SOD i glutation-peroksidaze u svim delovima centralnog nervnog sistema.

Prema imunskoj sistemskoj teoriji starenja mnogi efekti karakteristični za starenje nastaju zbog smanjene sposobnosti imunskog sistema da razlikuje sopstvene od stranih proteina, što objašnjava veću incidencu autoimunskih bolesti kod starijih osoba. Sa starenjem, na memorijskim T limfocitima se smanjuje ekspresija CD28 molekula i IL 2 receptora, kao i količina IL 2, što može biti odgovorno za smanjenje proliferativnog potencijala (klonske ekspanzije) u odgovoru na antigen. Osim toga, pokazano je povećanje odnosa između CD8 i CD4 T limfocita (zato što CD8 T limfociti postaju otporniji na apoptotične signale) (27), i smanjuje se aktivnost NK ćelija, što se kompenzuje povećanjem njihovog broja. Promene su detektovane i u funkciji B limfocita (smanjuje se sposobnost

produkcije antitela i ekspresija CD40 molekula na površini B limfocita) i monocita (redukovana je sinteza interleukina 1 i reaktivnih oblika kiseonika koje makrofagi koriste za uništenje stranih i neoplastičnih ćelija) (31).

ZAKLJUČAK

Starenje je prirodan, vremenski zavisn proces koji karakteriše progresivna pojava ireverzibilnih promena u ćelijama, tkivima i organima. Iako za sada ne postoji jedinstvena definicija, niti jedinstven stav o tome kada i kako nastupa starost i koji su njeni uzroci, sigurno je da u trenutku nastanka započinje proces starenja svakog živog bića, pa i čoveka. Starenje karakteriše permanentni gubitak proliferativnog kapaciteta, redukcija tkiva i fizioloških funkcija i povećana podložnost bolestima, a na značaj pojedinih faktora u starenju ćelije i organizma kao celina ukazuju pojedine teorije starenja, mikroskopske (genetičke i negenetičke) i sistemske.

LITERATURA

- Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1965; 37 (3): 614–36.
- Weismann A. *Essays upon heredity and kindred biological problems*. Clarendon Press, Oxford. 1889; 2:1891–2.
- Medawar PB. Old age and natural death. *Modern Quarterly*, 1946; 1:30–56.
- Itamar B, Abrass MD. *The Biology and Physiology of Aging*. West J Med 1990; 153(6): 641–5.
- Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB. *Essentials of Clinical Geriatrics*, 2nd Ed. New York, McGraw-Hill, 1989.
- Branfronbrener M, Landowne M, Shock NW. Changes in cardiac output with age. *Circulation* 1955; 12:557–66.
- Bjorntorp P. Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases. *Nutrition* 1997; 9:795–803.
- Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956, 11: 298–300.
- Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993; 90: 7915–22.
- Bailey JW, Walker E and Beauchene RE. Fatty acid composition of adipose tissue in aged rats: Effects of dietary restriction and exercise. *Exp Gerontol* 1993; 29: 233–47.
- Živančević-Simonović S, Đukić A, Inić-Kanada A, Dimitrijević Lj. The oxidative stress in pathophysiology of immune system. *Medicus* 2004; 5(2): 11–6.
- Choi JH and Yu BP. Brain synaptosomal aging: Free radicals and membrane fluidity – *Free Radic Biol Med* 1995; 18: 133–9.
- Corda S, Laplace C, Vicaut E, Duranteau J. Rapid reactive oxygen species production by mitochondria in endothelial cells exposed to tumor necrosis factor- is mediated by ceramide. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24(6): 762–8.
- Luft R, Landan BR. Mitochondrial medicine. *J Intern Med* 1995, 238: 405–21.
- Lee CM, Weindruch R and Aiken JM. Age-associated alteration of the mitochondrial genome – *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 1259–69.
- Green DR and Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 28: 1309–12.
- Trifunovic A, Wredenberg A, Falkenberg M, Spelbrink JN, Rovio AT, Bruder CE, Bohlooly YM, Gidlof S, Oldfors A, Wibom R, et al. *Nature* 2004; 429: 357–9.
- Boffoli D. et al. Decline with age of the respiratory chain activity in human skeletal muscle. *Biochem Biophys Acta* 1994; 1226:73–82.
- Bajović Lj i Đukić A: *Metabolički sindrom X: od etiopatogeneze do kliničkih implikacija*. Medicinski fakultet Kragujevac, 2001.
- Schwarze SR et al. High levels of mitochondrial DNA deletions in skeletal muscle of old rhesus monkeys. *Mech Ageing Dev* 1995; 83: 91–101.
- Song X, Bao M, Li D, Li YM. Advanced glycation in D-galactose induced mouse aging model. *Mech Ageing Dev* 1999; 108 (3): 239–51.
- Guyllaine F, Aline P, Maurice A and Beatriz T. Characterization of liver lysosomal enzyme activity in hepatocytes, Kupffer and endothelial cells during aging: Effect of dietary restriction. *Mech Ageing Dev* 1990; 56(2): 143–54.
- Best BP. Nuclear DNA damage as a direct cause of aging. *Rejuvenation Res* 2009; 12 (3):199–208.
- Bernstein C, Bernstein H. *Aging, Sex, and DNA Repair*. Academic Press, San Diego, CA. 1991.
- Hamilton ML, Van Remmen H, Drake JA, Yang H, Guo ZM, Kewitt K, Walter CA, Richardson A. Does oxidative damage to DNA increase with age? *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001; 98: 10469–74.
- Blasco MA, Lee HW, Hande MP, Samper E, Lansdorp PM, DePinho RA, Greider CW. Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA. *Cell*, 1997; 91: 25–34.
- Effros RB. Replicative senescence in the immune system: impact of the Hayflick limit on T-cell function in the elderly. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1003–7.

28. Berneis K, Keller U. Metabolic actions of growth hormone: direct and indirect. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996; 10: 337–53.
29. Rowe JW, Minaker KL, Sparrow D, Robertson GL. Age-related failure of volume-pressure-mediated vasopressin release. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 661–4.
30. Cameron HA, McKay RD. Restoring production of hippocampal neurons in old age. *Nat Neurosci* 1999; 2: 894–7.
31. Hodes RJ. Aging and the immune system. *Current Opinion in Immunology* 2005; 17(5): 455–6.