

HISTORIA WOLNORODNIKOWEJ TEORII STARZENIA SIĘ

HISTORY OF FREE RADICAL THEORY OF AGING

Zakład Chemii Ogólnej
Katedra Biochemii Klinicznej i Chemii Ogólnej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Maria Iskra

Streszczenie

Artykuł ukazuje historię rozwoju wolnorodnikowych teorii starzenia się od roku 1956 do chwili obecnej. Szczególna uwaga poświęcona została teorii Denhama Harmana.

SŁOWA KLUCZOWE: historia medycyny, reaktywne formy tlenu, wolne rodniki, wolnorodnikowa teoria starzenia się.

Summary

This paper presents a evaluation of free radicals theories of aging since 1956 until now.

KEYWORDS: history of medicine, reactive oxygen species, free radicals, free radical theory of aging.

Tlen w stanie czystym został otrzymany po raz pierwszy 1 sierpnia 1774 roku przez angielskiego uczonego Josepha Priestleya drogą rozkładu tlenku rtęciowego. Pierwiastek ten potrzebny jest nam głównie do oddychania. Przez to pojęcie biochemicy rozumieją szereg reakcji enzymatycznych, w wyniku których z substancji organicznych powstaje ostatecznie dwutlenek węgla i woda, a uwalnia się energia niezbędna do „opłacenia kosztów” energetycznych innych reakcji metabolicznych.

Z drugiej jednak strony tlen uszkadza składniki komórek i jest to cena, jaką komórki aerobowe muszą zapłacić za swą energetyczną wygodę. Toksyczność tlenu dla człowieka stwarza poważne ograniczenia w tych wszystkich sytuacjach, w których czysty tlen lub powietrze wzbogacone w tlen muszą być stosowane w medycynie. Jest tak np.: w przypadku zatrucia tlenkiem węgla, trudności z oddychaniem. Tlen jest też stosowany w leczeniu zgorzeli gazowej, w terapii raka, stwardnienia rozsianego i niektórych chorób płuc. W latach czterdziestych pojawiła się nowa groźna choroba – zwłóknienie pozasoczewkowe – prowadząca do ślepoty. W następnym dziesięcioleciu wykazano, że choroba ta jest wynikiem nadmiernego podawania tlenu (10 dob; 35–40%) wcześniakom w inkubatorach.

Produkty redukcji i wzbudzenia tlenu (takie jak: nadtlenek wodoru, anionorodnik ponadtlenkowy, rodnik wodoronadtlenkowy, rodnik hydroksylowy oraz formy im pokrewne) są bardziej reaktywne niż cząsteczka tlenu w podstawowym, trypletowym stanie. Reaktywne formy tlenu (RFT) są produktami kolejnych stopni redukcji cząsteczki tlenu. Redukcja ta może przebiegać w etapach jedno- lub dwuelektronowych bądź w jednym akcie czteroelektronowym. Wolne rodniki reagują w zasadzie ze wszystkimi składnikami komórek. Największe

uszkodzenia powodują w lipidach, białkach i DNA. Z organelli komórkowych najbardziej narażone na atak wolnych rodników są mitochondria. Ich uszkodzenie może prowadzić nawet do śmierci.

Według obliczeń R.L.Walforda (UCLA School of Medicine) średni czas życia starożytnych Rzymian wynosił 22 lata, natomiast w roku 1900 w rozwiniętych krajach ludzie żyli około 50 lat. W chwili obecnej średnia ta wynosi ok. 75 lat (80 kobiety i 72 mężczyźni). Japończycy są najdłużej żyjącą populacją, średnia życia tamtejszych kobiet wynosi 81,8 i mężczyzn 75,9.

W 1956 Denham Harman [1] wysunął hipotezę, że starzenie się organizmów jest wynikiem gromadzenia się w ich komórkach uszkodzeń wywołanych przez niespecyficzne reakcje RFT, była to tak zwana „wolnorodnikowa teoria starzenia się”. Twierdził, że wolne rodniki tworzą się w organizmie z wielu powodów, między innymi przez promieniowanie i niekontrolowane utlenianie tłuszczu. Następnie przyłączają się do innych komórek organizmu: włóknistych struktur białek, ścian i organelli komórkowych, DNA i RNA wewnątrz komórki.

Leonard Hayflick i Paul S. Moorheada w 1961 r. ukształtowali współczesne myślenie o starzeniu się komórek. Odkryli oni, że fibroblasty w hodowli laboratoryjnej mają ograniczoną zdolność do podziałów. Później wykazano, że prawidłowość ta dotyczy także innych normalnych linii komórkowych i tylko komórki nowotworowe wyłamują się z tej reguły. Wcześniej panowało przekonanie, że wszystkie komórki w hodowli są nieśmiertelne i raz rozpoczętą hodowlę można prowadzić w nieskończoność.

3 IV 1968 roku Irvin Fridovich [2] odkrył dysmutazę ponadtlenkową. Fridovich badając redukcję cytochromu c

przez oksydazę ksantynową doszedł do wniosku, że redukcja ta nie jest następstwem bezpośredniego kontaktu obu białek, lecz zachodzi za pośrednictwem uwalnianego przez oksydazę ksantynową wolnego rodnika – anionorodnika nadadtlenkowego. Dotychczas, jakkolwiek sugerowano udział wolnych rodników jako pośredników w reakcjach metabolicznych, dla większości biochemików cała sprawa pozostawała w sferze hipotez. Od tego momentu po doświadczalnym potwierdzeniu słuszności nowego mechanizmu, udział wolnych rodników w reakcjach biochemicznych stał się faktem. Stwierdzono, że dysmutaza hamuje redukcję cytochromu c i że może to zrobić jedynie rozkładając anionorodnik nadadtlenkowy. Był więc to pierwszy enzym, którego substratem jest wolny rodnik

Denham Harman [3–5] rozszerzył swoją teorię w 1972 roku, kiedy stwierdził, że mitochondria są najbardziej wrażliwą częścią komórki na działanie wolnych rodników. Sugerował również, że antyoksydanty w odpowiednich stężeniach mogą potencjalnie spowolnić proces mitochondrialnego starzenia się. Wierzył, że życie aktywne, zdrowego człowieka można wydłużyć od 5 do 10 lat poprzez stosowanie odpowiedniej diety bogatej w witaminę A i C, selen, syntetyczne oraz naturalne (warzywa i owoce) antyoksydanty.

W 1971 roku Richard Hochschild [6] (Lysosomal Membrane Hypothesis of Aging) zaproponował, że starzenie się, a także wiele patologii związanych z nim, jest wywołane przez wzrost aktywności lizosomalnej, która spowodowana jest przez destabilizację błony lizosomalnej. Tę destabilizację powodują wolne rodniki oraz peroksydacja lipidów. Hochschild sugerował, że stabilizatory błon: takie jak np. dimetyloaminoetanol (DMAE) mogą opóźnić starzenie.

Węgierska uczona Irme Zs.-Nagy [7, 8] (Membrane Theory of Aging) w 1978 roku stwierdziła, iż główną przyczyną starzenia się są fizykochemiczne uszkodzenia błon mitochondrialnych, które powodują wzrost sztywności oraz modyfikacje przepuszczalności błony komórkowej. W rezultacie czynniki te powodują dysfunkcję komórkową, choroby i starzenie się. Natomiast w 1986 roku Jamie Miquel [9] (Oxygen Radical-Mitochondrial Injury Hypothesis) wysunął hipotezę, że wolne rodniki powodują uszkodzenia mitochondrialnego DNA. Trzy ostatnie teorie dowodzą o wielkim znaczeniu błon komórkowych w procesie starzenia. Sugerują, że wolne rodniki i peroksydacja lipidów są głównymi przyczynami niszczenia błon mitochondrialnych, lizosomów i jądra komórki. Błony komórkowe są ważnym elementem tych teorii, ponieważ właśnie tam produkowana jest większość wolnych rodników, co powoduje, że błony narażone są na największe uszkodzenia.

W 1985 roku A. Cerami [10] (Glycation/Millard Theory of Aging) zauważył, że do głównych reakcji zaangażowanych w procesy nieenzymatyczne należą reakcja Millarda oraz reakcje krzyżowe białek na drodze oddziaływania zredukowanych cukrów z aminokwasami. Reakcja Millarda

składa się z trzech etapów: inicjacji, propagacji i terminacji. Cukry proste, jak fruktoza oraz inne związki zawierające grupy alfa hydroksylową, ketonową lub aldehydową mogą reagować z epsilon aminową grupą aminokwasów podobnie jak glukoza. Typową reakcją powodującą glikowanie białek jest formacja Amadoriego utworzona poprzez zasady Shiffa, które powstają w reakcji kondensacji między aminowymi resztami białek a grupami ketonowymi lub aldehydowymi zredukowanych cukrów. Produkty Amadoriego mogą się dalej zredukować do różnych ketoaldehidów, z których każdy zawiera reaktywną grupę karbonylową. Następnie te produkty propagacji, włączając fragmentację i wiązania krzyżowe, prowadzą do zaawansowanych produktów Millarda, zwanych końcowymi produktami glikozylacji.

W roku 1992 B.S. Kristal i B.P. Yu [11] (The Free Radical-Glycation/Millard Reaction Theory of Aging) zaproponowali połączenie dwóch teorii, aby wyjaśnić proces starzenia się. Uważali oni, że wstępny proces zaczyna się od wytworzenia wolnych rodników (egzo- i endogennych) lub od utlenienia małych cząsteczek, takich jak glukoza oraz związków zawierających alfa hydroksylowe grupy ketonowe bądź aldehydowe. Wolne rodniki mogą przyspieszać modyfikacje indukowane glikacją na dwa sposoby: bezpośrednio przez utlenianie cząsteczek lub pośrednio przez niszczenie organelli komórkowych i dezaktywację białek. W rezultacie reakcje glikacji oraz Millarda prowadzą do utleniania i dlatego są źródłem wolnych rodników.

Tak więc widzimy, że gerontologia czyli nauka o starzeniu się organizmów, obfituje w najrozmaitsze hipotezy usiłujące odgadnąć przyczyny tego procesu. Hipotezy gerontologiczne wiążą starzenie się organizmów ze zmianami zachodzącymi bądź to w komórkach zdolnych do podziału (np. fibroblasty), bądź w komórkach, które nie mogą się już dzielić (np. neurony), bądź też w substancji pozakomórkowej (np. w kolagenie tkanki łącznej).

Piśmiennictwo

1. Harman D.: J. Gerontol., 1956, 11, 298-300.
2. McCord J., Fridovich I.: J. Biol. Chem., 1969, 244, 6049-6055.
3. Harman D.: J. Geriatr. Soc., 1972, 20:145-147.
4. Harman D.: Age, 1983, 6, 86-94.
5. Johnson J.E., Walford R., Harman D., Miquel J.: Free Radical, Aging and Degenerative, Disease, Alan R. Liss, New York, 1986, 3-49.
6. Hochschild R.: Exp. Gerontol., 1971, 6, 153.
7. Zs.-Nagy. I.: J. Theor. Biol., 1978, 75, 189-195.
8. Zs.-Nagy. I.: Mech. Aging Dev., 1979, 9, 237-246.
9. Johnson J.E., Walford R., Harman D., Miquel J.: Free Radical, Aging and Degenerative Disease, Alan R. Liss, New York, 1986, 51-74.
10. Cerami A.: Am. Geriatr. Soc., 1985, 33, 626-634.
11. Kristal B.S., Yu B.P.: J. Gerontol., 1992, 47, B107-114.

KRZYSZTOF STRZYŻEWSKI
e-mail: k.strzyzewski@amp.edu.pl