

36. Richardson A., Galvan V., Lin AL., Oddo L. (2015). How longevity research can lead to therapies for Alzheimer's disease: The rapamycin story. *Experimental Gerontology* Volume 68, 51–58.
37. Rozing MP., Westendorp RG., de Craen AJ., Frölich M. (2010). Leiden Longevity Study (LLS) Group. Low serum free triiodothyronine levels mark familial longevity: the Leiden Longevity Study. *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* 65, 365–368.
38. Schreiber KH., O'Leary MN., Kennedy BK., (2016). The mTOR Pathway and Aging Handbook of the Biology of Aging (Eighth Edition), Chapter 2 Pages 55–81
39. Simpson ER., Davis SR., (2000). Another role highlighted for estrogens in the male: Sexual behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 97, 14038–14040
40. Smith ED., Kennedy BK., Kaeberlein M. (2007). Genome-wide identification of conserved longevity genes in yeast and worms. *Mech Ageing Dev* 2007, 128:106–111.
41. Spindler SR. (2005). Rapid and reversible induction of the longevity, anticancer and genomic effects of caloric restriction. *Mech. Ageing Dev.* 126, 960–966.
42. Sprouse AA., Steding CE., Herbert BS. (2012). Pharmaceutical regulation of telomerase and its clinical potential. *Journal of cellular and molecular medicine* 16, 1–7
43. Stanfel MN., Shamieh LS., Kaeberlein M., Kennedy BK. (2009). The TOR pathway comes of age. *Biochim. Biophys. Acta* 1790, 1067–1074.
44. Stevenson S., Thornton J. (2007). Effect of estrogens on skin aging and the potential role of SERMs. *Clin Interv Aging.* 2, 283–297.
45. Tanaka Y., Nakayama S., Okada Y. (2005). Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 4, 325–328.
46. Tchkonja T., Zhu Yi., van Deursen J., Campisi J., et al. (2013). Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J Clin Invest.* 123, 966–972.
47. Wagenlehner FME., Schmiemann G., Hoyme U., Fünfstück R. (2011). Epidemiology, diagnostics, therapy and management of uncomplicated bacterial community acquired urinary tract infections in adults. *Chemother J.* 20:158–168.
48. Wilkinson JE., Burmeister L., Brooks SV., Chan CC. (2012). Rapamycin slows aging in mice. *Aging Cell* 11, 675–682.
49. Willette AA., Bendlin BB., Colman RJ., Kastman EK. et al. (2012). Calorie restriction reduces the influence of glucoregulatory dysfunction on regional brain volume in aged rhesus monkeys. *Diabetes* 61, 1036–1042.

Ewa L. Gregoraszcuk. Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Zakład Fizjologii i Toksykologii Rozrodu, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych. E-mail: ewa.gregoraszczuk@uj.edu.pl

PODZIEMNA TAJEMNICA DŁUGOWIECZNOŚCI

Renata Szymańska, Karolina Kosmala (Kraków)

Streszczenie

Starzenie to proces wieloczynnikowy, którego dokładne mechanizmy wciąż nie są znane. W badaniach nad tym zawiłym zjawiskiem niezastąpionym modelem są zwierzęta długowieczne. Wśród ssaków takim gatunkiem jest golec piaskowy (*Heterocephalus glaber*). Niesłabnące zainteresowanie w ośrodkach naukowych na całym świecie wynika nie tylko z jego nieprzeciętnie długiej żywotności, ale i innych zagadkowych cech, np. odporności na nowotwory. W niniejszym artykule podjęto próbę przeglądu i posumowania najnowszych doniesień na temat tego fascynującego gatunku.

Abstract

Aging is a multifactorial process whose precise mechanisms are still unknown. Longevity animals are very important model in research on this complex phenomenon. Among mammals, that kind of species is a naked

mole rat. The great interest of naked mole rat among scientific centers around the world is not only due to its unusually long life span but also to other features, such as cancer resistance. This article attempts to review and summarize the latest reports on this fascinating species.

Już stary czy jeszcze młody?

Starzenie jest procesem wieloczynnikowym i wciąż jednym z najslabiej zrozumianych zjawisk biologicznych. Nauka zajmująca się starzeniem – gerontologia – stale szuka wspólnego mianownika tego zagadnienia na poziomie molekularnym, komórkowym oraz na poziomie organów. Według definicji z 1962 roku starzenie jest procesem postępującym, nieodwracalnym, endogennym (wewnętrznym) i szkodliwym. Prowadzi przede wszystkim do obniżenia zdolności fizjologicznych i reprodukcyjnych organizmu. Ponadto mechanizmy, które warunkują lub ograniczają jego tempo zapisane są w genomie, warunkując tzw. maksymalną długość życia (MLSP, ang. *maximum life span*) [13]. MLSP można osiągnąć tylko wtedy, kiedy organizm jest chroniony przed szkodliwym wpływem środowiska (czynniki fizyczne, takie jak zmiany temperatury, wpływ toksyn czy biologiczne, np. drapieżnictwo, pasożytnictwo).

W królestwie zwierząt MLSP mieści się w bardzo szerokim zakresie. Tylko w obrębie ssaków różnica w MLSP może wynosić aż dwa rzędy wielkości. Często porównuje się długość życia zwierząt należących do odrębnych jednostek taksonomicznych, np. ptaki, gady, ssaki. Stwierdzono, że długość życia ptaków jest nawet 3 razy dłuższa niż podobnej wielkości ssaków. Porównań dokonuje się także w obrębie tej samej gromady. Przykładem tego typu zestawień mogą być nietoperze, które żyją zdecydowanie dłużej niż takiej samej wielkości nietatające ssaki. Rekordzistą jest nocek Brandta, który żyje prawie 40 lat [13]. Człowiek to też długożyjący ssak – obecny rekord należy do pochodzącej z Francji Jeanne Calment, która żyła 122 lata i 165 dni. Z kolei w porównaniu do wielorybów grenlandzkich to bardzo niewiele. Ich długość życia szacowana jest na ponad 200 lat. Przytoczone przykłady pokazują, że porównywanie długości życia zwierząt bez ściśle określonego kryterium, które pozwalałoby te wartości ze sobą skonfrontować, nie mogą prowadzić do ustalenia na tej podstawie jednego, uniwersalnego mechanizmu. Poszukuje się parametrów, które korelują z długością życia zwierząt. Jednym z nich jest wielkość zwierzęcia, tzn. jego masa. Kalkulacje uwzględniające masę ciała zwierzęcia prowadzi się tylko dla zwierząt lądowych. Na podstawie takich obliczeń stwierdzono, że

podwojenie masy ciała zwierzęcia zwiększa maksymalną długość życia średnio o ok. 16%. Pozwala to wyliczyć także wskaźnik długowieczności – (z ang. *longevity quotient*; LQ), czyli stosunek obserwowanej długości życia do tej przewidywanej na podstawie masy ciała.

Gatunki długowieczne są dla nauki niezastąpionym źródłem informacji o mechanizmach, które za tę długowieczność odpowiadają. Ich rozpracowanie może być kluczowe w opóźnieniu bądź zahamowaniu procesu starzenia.

Zasadniczo w każdej grupie taksonomicznej znajdziemy gatunki, które żyją wyjątkowo długo. Wśród ssaków takim gatunkiem jest golec piaskowy (*Heterocephalus glaber*), który nieprzerwanie od wielu lat cieszy się olbrzymim zainteresowaniem wielu badaczy w ośrodkach naukowych na całym świecie.

Czy to kret czy to szczur?

Golec piaskowy (Ryc. 1) (*Heterocephalus glaber*, ang. *naked mole rat*) to gryzoń należący do rodziny kretoszczurowatych, po raz pierwszy opisany w 1842 roku. Golce zostały umieszczone w Czerwonej Księdze, czyli spisie gatunków zagrożonych (*The IUCN Red List of Threatened Species*), ale w kategorii najmniejszego zagrożenia – ich populacja jest dość stabilna [4]. Niesłabnące zainteresowanie tym gatunkiem wynika m.in. z jego nieprzeciętnie długiej żywotności i odporności na nowotworzenie, które fascynują naukowców, dając nadzieje na rozwikłanie zagadki długowieczności.



Ryc. 1. Golec piaskowy (Źródło: https://pl.wikipedia.org/wiki/Golec_piaskowy).

Golce piaskowe w naturalnym środowisku występują w „podziemiach” pustynnych obszarów centralnej Etiopii, Somalii, Dżibuti oraz wschodniej i północnej Kenii. Zamieszkują stepy i sawanny (Ryc. 3). Preferują wysokie temperatury oraz suche, niezagospodarowane środowisko z niskimi, nieregularnymi opadami sięgającymi max. 400 mm/rok. Wśród skał osadowych, takich jak lateryt i ił, jak również w drobnoziarnistym piasku czy gipsie budują rozległy system podziemnych, głębokich na 2 m tuneli, rozciągających się na obszarze od 1,1 km do 3 km. Ich złożoność i konstrukcja zależy od stopnia dostępności pożywienia oraz natężenia opadów deszczu. Golce piaskowe wykazują aktywność 24 h na dobę, niezależnie od cyklu dobowego czy aktywności słonecznej [8].

Systematyka

Golec piaskowy (*Heterocephalus glaber*)

Domena	Eukarionty
Królestwo	Zwierzęta
Typ	Strunowce
Podtyp	Kręgowce
Gromada	Ssaki
Podgromada	Łożyskowce
Rząd	Gryzonie
Rodzina	Kretoszczurowate

Ryc. 2. Systematyka golea piaskowego.

Wygląd gołców piaskowych znacznie odbiega od wyglądu powszechnie znanych gryzoni, dlatego też zyskały one niechlubne miano najbrzydszych zwierząt świata. Ich skóra jest koloru brązowo-różowego, dobrze unaczyniona, pomarszczona, z bardzo krótkimi, pojedynczymi, „pędzelkowatymi” włoskami czuciowymi zlokalizowanymi głównie na głowie, w okolicach pyska, ogona i na łapach. Dzięki nim golce piaskowe są w stanie doskonale poruszać się w ciemnych tunelach. Na skórze młodych osobników obecne są ciemne plamki, które zanikają wraz z wiekiem.

Golce posiadają fałdy skórne, które sprzyjają efektywnej wymianie ciepła. Podczas przemieszczania się wychylają głowę na boki tak, by wąsy stale utrzymywały kontakt ze ścianami tunelu, natomiast przy poruszaniu się tyłem to wyposażony we włoski czuciowe ogon pomaga w orientacji. Co ciekawe, w skórze gołców brak gruczołów potowych, dużych ilości podskórnej tkanki tłuszczowej oraz substancji P –

neuroprzekaźnika, który odpowiada m.in. za odczuwanie bólu. W załamaniach skóry licznie występują pasożyty, co prawdopodobnie ma związek z jej pogrubieniem w tych miejscach. Golce piaskowe charakteryzuje także zmniejszone zapotrzebowanie na tlen oraz większa tolerancja na podwyższone stężenie dwutlenku węgla w powietrzu w porównaniu do innych gryzoni podobnej wielkości, co związane jest ściśle ze środowiskiem, w którym żyją. Mają także bardzo powolny metabolizm i niski poziom witaminy D. Są roślinożercami i odżywiają się głównie bulwami i korzeniami roślin (m.in. *Anthericum venulosum*, *Chloris roxbergiana*, *Coccinia microphylla*, *Cyperus niveus*, *Talinum caffrum*, *Vigna friesiorum*), które to stanowią dla nich jedyne źródło wody. Wysoką efektywność trawienia włóknistego pożywienia golce piaskowe zawdzięczają obecności symbiotycznych mikroorganizmów w jelicie ślepym, które świetnie radzą sobie z rozkładem niestrawnej celulozy. Golce dbają o to, aby mieć stały dostęp do źródła pożywienia, dlatego też nie zjadają roślin w całości, pozwalając im się zregenerować. Znalezione pokarm selekcionują pod względem możliwości przetransportowania go przez długie, wilgotne tunele. Pożywienie zdobywają, gdy ziemia jest odpowiednio nasączona przez opady i magazynują na długie okresy suszy. W pierwszej kolejności dostęp do pożywienia mają największe osobniki z kolonii [8].



Ryc. 3. Obszar występowania golea piaskowego.

Golce piaskowe osiągają długość od 14,7 cm do 16,5 cm, a ich średnia masa oscyduje w granicach 30–80 g (w zależności od pozycji w hierarchii). Masa może ulegać zmianom wraz z wiekiem, w zależności od dostępności pożywienia oraz statusu społecznego i rozrodczego w kolonii. Ich ciało charakteryzuje się cylindrycznym kształtem, który zakończony jest stożkową głową. Posiadają wiotkie i krótkie kończyny

zakończony trzema dłuższymi palcami z przodu oraz czterema z tyłu; palce są zakończone pazurami. Golce piaskowe uzbrojone są w 4 długie, białe, wystające i pozbawione bruzd siekacze – 2 u góry i 2 na dole, które rosną przez całe życie i zużywają się podczas drążenia tuneli. Co ciekawe, mięśnie szczęk stanowią 25% całkowitej masy mięśniowej golców piaskowych. Płuca tych zwierząt są słabo rozwinięte. Wskaźnik podstawowej przemiany materii jest w przypadku tego gatunku ekstremalnie niski w odniesieniu do rozmiarów ciała i spada o 25% w okresach suszy [3]. Gryzonie posiadają bardzo małe (średnica ≤ 1 mm), chronione grubymi powiekami i drobnymi rzęsami oczy. Słaby wzrok tych zwierząt związany jest prawdopodobnie ze zdegenerowaną siatkówką i zanikającym nerwem wzrokowym. Mięśnie zlokalizowane w obrębie tęczówki pozwalają regulować ilość światła docierającego do oka. Golce piaskowe są również czułe na wszelkie wibracje i ruchy powietrza występujące pod ziemią, a także na dźwięki o niskiej częstotliwości. Porozumiewają się ze sobą za pomocą kombinacji 18 odmiennych kategorii dźwięków: chrząknięć, pisków, syczeń, szczebiotania itp. Zawierają się one w przedziale od 65 Hz do 12,8 kHz (60 dB), przy czym większość zamyka się w przedziale 1–9 kHz. Czas trwania pojedynczego dźwięku wynosi mniej niż 200 ms. Zwierzęta informują w ten sposób o niebezpieczeństwie, dostępności pożywienia, wyrażają agresję czy komunikują się z młodymi [12].

Golce piaskowe są zmiennocieplne i... długowieczne! Samice potrafią przeżyć 23 lata, a samce aż 28! (podane długości życia odnotowano w niewoli). Dopiero osobniki liczące ponad 25 lat wykazują pierwsze objawy starzenia – mniejszą ruchliwość, utratę masy mięśniowej oraz objawy kifozy (łukowatego wygięcia kręgosłupa w stronę grzbietową). Czynniki, które wpływają na żywotność golców piaskowych są m.in. antropogeniczne zmiany środowiska przyrodniczego, zmiany klimatu czy ataki drapieżników. Głównym wrogiem golców piaskowych są węże, przede wszystkim te z gatunku *Rhamphophis oxyrhynchus* czy *Eryx colubrinus*. Mogą one swobodnie przemieszczać się systemem podziemnych korytarzy i polować na gryzonie. W przypadku ataku drapieżnika, większe osobniki stają w obronie całej kolonii [8].

W grupie różnie

Niezwykłą cechą gatunku *Heterocephalus glaber* jest eusocjalna struktura (kilkupokoleniowa, hierarchiczna organizacja społeczna) tworzonych przez nie

kolonii liczących zwykle około 80 osobników o ściśle określonej hierarchii (podobnie jak ma to miejsce w przypadku pszczoł czy termitów). Nowe kolonie wywodzą się z podziału już istniejących, a ich rozmiar uzależniony jest od odległości od źródła pożywienia czy wielkości opadów deszczu.

Tylko 1 do 2 samic oraz od 1 do 3 samców ma „prawo” do wieloletniego i wielokrotnego rozmnażania. Osobniki te utrzymują wysoką płodność aż do śmierci. Gatunek golców piaskowych charakteryzuje również endogamia, czyli rozmnażanie się w obrębie własnej grupy. Z tego względu kolonie golców piaskowych składają się z osobników blisko spokrewnionych. Jeśli królowa kolonii umrze, wtedy największe i najstarsze samice z kolonii walczą między sobą o dominację, a zwyciężczyni przejmując przewodnictwo w kolonii. Cięża królowej – największego osobnika – trwa od 66 do 74 dni, a na świat w ciągu roku przychodzi ponad 50 młodych w 4 lub 5 miotach. W ciągu pierwszych kilku ciąży kręgi lędźwiowe królowej wydłużają się, co skutkuje nieodwracalnymi zmianami w rozmiarach i długości. Masa ciała królowej podczas ciąży może wzrosnąć nawet o 84% (!), co powoduje problemy z poruszaniem się przez wąskie tunele. Młode w momencie narodzin ważą mniej niż 2 g. Wnętrza, szwy czaszkowe czy elementy szkieletu są widoczne przez półprzezroczystą warstwę skóry. Stały pokarm (w tym również kał „robotników” zawierający mikroorganizmy i makroelementy, tj. Ca, P, Mg) zaczynają przyjmować już w drugim tygodniu życia. Wskaźnik śmiertelności dla golców nie wzrasta wraz z wiekiem, a jest najwyższy w pierwszych dwóch miesiącach życia i wynika z niedostatecznej opieki, kanibalizmu rodzeństwa czy słabo rozwiniętej flory bakteryjnej przewodu pokarmowego, uniemożliwiającej efektywny proces trawienia [2].

Pozostałe osobniki z kolonii zasilają szeregi tzw. „żołnierzy”, którzy chronią przed drapieżnikami oraz „robotników”, których zadaniem jest poszukiwanie i gromadzenie pożywienia, wykopywanie tuneli i nor, jak również opieka nad młodymi i królową. Wśród golców odpowiedzialnych za drążenie tuneli panuje efektywny podział obowiązków – w pierwszych szeregach pracują „kopacze” używający zębów – siekaczy do tworzenia systemu korytarzy podziemnych, kolejno „zmiatacze” porządkujący i zmiatający zbędną ziemię oraz „tworzący kopce” wyrzucający zgromadzoną ziemię na powierzchnię. Nie istnieje „sztywny” podział ról pomiędzy osobnikami w kolonii. Dany osobnik może w rzeczywistości łączyć funkcje, np. „żołnierza” i „tworzącego kopce”. Również podczas procesu drążenia tunelu osobniki mogą

zamieniać się rolami. W ciągu roku kolonia licząca 85 – 90 gołców produkuje 400–500 kopców w kształcie stożków, co jest równoważne 3600–4500 kg gleby i 2,3–2,9 km nowych nor. Taka kolonia jest w stanie przetrwać 13,5 kg ziemi na powierzchnię w ciągu godziny. „Tworzący kopce” pracują szybko, aby nie dopuścić do wtargnięcia drapieżników do światła tunelu. Golce są wtedy najbardziej podatne na ataki z zewnątrz, gdyż znajdują się najbliżej powierzchni. Większość kopców tworzona jest w godzinach mniejszej aktywności węży. Przypowierzchniowe tunele znajdują się od 2 do 20 cm pod ziemią, ich średnica wynosi 2,5–3 cm. Golce piaskowe zakopują te tunele, gdy zakończą ich przeszukiwanie i pozyskiwanie pożywienia. Od przypowierzchniowych tuneli odchodzą skierowane skośnie w dół korytarze mające długość od 0,5 m do 1 m. Prowadzą one do nor i stanowią swoiste połączenie pomiędzy przypowierzchniowymi i podziemnymi tunelami. Główne nory posiadają zazwyczaj kilka wejść. Często można w nich znaleźć łupiny bulw, części korzeni i inne pozostałości pożywienia. W pobliżu znajdują się opadające stromo, ostro zakończone norki, w których golce piaskowe gromadzą mocz i fekalia. Każdą kolonię gołców piaskowych charakteryzuje ściśle określona, wyraźna woń pozwalająca określić przynależność poszczególnych osobników do danej grupy. Ułatwia także poszukiwanie pożywienia. W przypadku oddalenia się zwierzęcia z kolonii, specyficzny zapach utrzymuje się na jego skórze przez parę dni. [8].

Długie, zdrowe życie

Maksymalna długość życia tego gryzonia wielkości myszy wynosi prawie 30 lat! To ponad pięć razy więcej niż długość życia wynikająca ze wskaźnika jego masy ciała. Golce żyją 8 razy dłużej niż myszy i zachowują dobre zdrowie przez 66% swojego życia. W odniesieniu do człowieka to tak, jakby 80-latek cechował się wiekiem biologicznym 30-latką [9]. Do parametrów życiowych, które nie zmieniają się u gołców nawet w 3 dekadzie życia należą m.in. podstawowa przemiana materii, stan naczyń krwionośnych i chrząstki stawowej oraz metabolizm glukozy. Te same cechy u myszy czy szczurów, w odpowiadającym czasie życia, są drastycznie obniżone. Golce wykazują jednak wiele cech wspólnych z uzyskanymi metodami inżynierii genetycznej mysimi modelami starzenia się, tj.: obniżona temperatura ciała, szybka aktywność metaboliczna i przemiany glukozy czy wysoka odporność na stres oksydacyjny [15]. Część z tych mechanizmów jest typowa dla organizmów długożyjących, a część wyłącznie dla tych żyjących

pod ziemią. Podziemne życie gołców chroni je m.in. przed ekstremalnymi zmianami temperatury czy atakami większości drapieżników, jednocześnie narażając na inne, niekorzystne czynniki – ciemność z bardzo słabą wymianą gazów i ciepła [2].

Stres gołcowi nie straszny

W przebiegu procesu starzenia organizmu zwiększa się wrażliwość na czynniki endo- i egzogenne. Notuje się również większą liczbę zmian patologicznych w narządach i wzrasta ryzyko śmierci. Ze starzeniem ściśle związane są cechy takie jak: mniej wydajna naprawa DNA, obniżenie aktywności białek czy wzmożona produkcja reaktywnych form tlenu (RFT). Reaktywne formy tlenu, w tym wolne rodniki, to m.in. produkty niecałkowitej redukcji tlenu, które łatwo wchodzą w reakcje z białkami – lipidami, białkami czy DNA, prowadząc do ich utleniania i w konsekwencji zniszczenia [16]. Istnienie RFT stwierdzono ponad 100 lat temu, ale ich udział w układach biologicznych został rozpracowany dopiero w latach 50-tych XX wieku. RFT jako mediatory w patogenezie chorób (w tym w starzeniu) stanowią przedmiot ostatnich 30 lat badań. Przełom wieków pokazał „dobrą twarz” RFT. Okazuje się, że produkowane w normalnych warunkach mogą być cząsteczkami sygnałowymi. Są także niezbędne w procesach odpornościowych. Niebezpieczna sytuacja pojawia się wówczas, gdy produkcja RFT przekracza możliwości ich neutralizacji, prowadząc do zniszczeń w obrębie komórki – utleniania makromolekuł, a w konsekwencji do śmierci komórkowej i tkankowej. Stres oksydacyjny o różnym natężeniu jest uznawany jedną z przyczyn wielu chorób, np. choroby Alzheimera, Parkinsona, nowotworów, miażdżycy, cukrzycy czy chorób serca, czyli schorzeń typowych dla podeszłego wieku. Wraz z wiekiem obserwuje się nadmiarową produkcję RFT. Według jednej z wielu teorii dotyczących starzenia się – tzw. teorii wolnorodnikowej, zaproponowanej w 1956 przez Denhama Harmana – nieodzownym elementem starzenia się jest zachwiany metabolizm tlenowy i związany tym stres oksydacyjny. Jeśli ta teoria byłaby prawdziwa, to zgodnie z jej założeniami wysoki poziom RFT skutkowałby krótszym życiem i częstszymi przypadkami chorób typowych dla podeszłego wieku. Z kolei niski poziom RFT prowadziłby do długiego życia w pełnym zdrowiu, w co zaangażowane byłyby również antyoksydanty, w które organizm jest wyposażony. Związki antyoksydacyjne (zarówno produkowane przez organizm, jak i te dostarczane wraz z pożywieniem) stanowią efektywną obronę

przed RFT. Należą tu m.in. glutation, witaminy C i E, polifenole, flawonoidy, selen czy enzymy antyoksydacyjne (dysmutaza, katalaza czy peroksydazy) [16].

Uznawana przez wiele lat teoria wolnorodnikowa w ostatnim czasie traci na znaczeniu. Udział RFT w procesie starzenia to tylko jeden z wielu czynników. Pod koniec lat 80. XX wieku, na podstawie pomiarów zależnego od wieku stopnia utlenienia białek stwierdzono, że jest to proces generowany przez RFT. Obecnie wiadomo, że związane z wiekiem magazynowanie w komórkach utlenionych, „niewłaściwych” białek ma związek nie tylko z działaniem RFT, ale też z nieprawidłowościami w działaniu złożonych systemów naprawy i/lub degradacji tych białek. Przykładem mogą być osoby cierpiące na rzadką chorobę – zespół Corneli de Lange, której objawem, oprócz szeregu innych dysfunkcji, jest także przedwczesne starzenie. U tych osób dochodzi do zaburzeń w działaniu systemu antyoksydacyjnego, a także w funkcjonowaniu białek. Również ostatnie badania na genetycznie zmodyfikowanych myszach zdają się nie potwierdzać założeń teorii Harmana. U myszy ze wzmocnioną lub obniżoną zdolnością antyoksydacyjną nie wykazano związku pomiędzy stresem oksydacyjnym a długością życia. Obecnie rozważając podstawy biochemiczne i molekularne starzenia uwzględnia się m.in. dysfunkcje mitochondriów oraz spadek aktywności telomerazy [9, 13].

Przez długi czas długowieczność gółców wiązano z generowaniem mniejszego stresu oksydacyjnego w ich komórkach lub z posiadaniem niezwykle skutecznej obrony antyoksydacyjnej. Najnowsze badania tych ciekawych gryzoni nie potwierdzają jednak teorii Harmana. O ile u innych organizmów w procesie starzenia obserwuje się wzrost produkcji RFT, stresu oksydacyjnego i spadek aktywności antyoksydacyjnej, o tyle u gółców w/w parametry z wiekiem nie ulegają zmianie. Ponadto ilość produkowanych RFT jest podobna jak u krócej żyjących zwierząt, a aktywność systemu antyoksydacyjnego plasuje się na zbliżonym poziomie – z podobną aktywnością katalazy, niższym poziomem glutationu i peroksydazy glutationowej i bez znaczącego wzrostu poziomu pozostałych antyoksydantów. Co ciekawe, młode gółce wykazują wyższy stopień uszkodzeń oksydacyjnych DNA, lipidów czy białek w porównaniu do młodych myszy. Interesujące jest to, że pomimo występowania stresu oksydacyjnego, funkcje życiowe i przebieg procesów na poziomie komórkowym u gółców nie są osłabione. Mając podobny stopień utleniania białek jak inne zwierzęta, nie wykazują zaburzeń w aktywności enzymów w procesie fałdowania (czyli związania łańcuchów aminokwasowych w celu uzyskania

prawidłowej struktury przestrzennej) czy ubikwitynacji (procesu prowadzącego do degradacji białka). Dodatkowo u gółców nie obserwuje się typowych dla wieku zmian w funkcjonowaniu mitochondriów czy w budowie błon komórkowych. To świadczy, że komórki mają mechanizmy pozwalające na utrzymanie integralności komórkowej w ciągu ich długiego życia. Prawdopodobnie również naprawa i usuwanie uszkodzonych makromolekuł zachodzi bardzo sprawnie [10, 15].

Obniżone ryzyko śmierci gółców ma także związek z ich wysoką odpornością na choroby typowe dla gryzoni oraz choroby starcze. Zwierzęta te są również niewrażliwe na różne typy nowotworów. W przeciwieństwie do nich, 70% myszy (szczep C57BL/6) na takim samym etapie rozwoju umiera na raka, a u wielu występują zmiany nowotworowe lub guzy [2]. Od lat naukowcy zadają sobie pytanie: jaką tajemnicę długowieczności i dobrego zdrowia skrywają gółce? Czy uda nam się ją rozszyfrować? Jej odkrycie może stanowić szansę na wyeliminowanie chorób nowotworowych i przedłużenie życia ludzi.

W czym tkwi tajemnica?

W trakcie prac nad różnymi gatunkami zwierząt zauważono, że różnią się one między sobą odpornością na stres oksydacyjny oraz endo- i egzogenne stresory, co koreluje z długością ich życia. Badania obaliły wcześniejszą hipotezę, jakoby w komórkach gółców powstawało mniej RFT albo były one skuteczniej zwalczane przez antyoksydanty. W dalszym ciągu jednak pozostawała do wyjaśnienia kwestia odporności komórek na stres i brak konsekwencji działania tego typu czynników. Próbowano dowiedzieć się na przykład, dlaczego fibroblasty (komórki skóry) gółców w badaniach *in vitro* wykazywały aż ponad 20-razy większą odporność na działanie metali ciężkich czy związków uszkadzających DNA w porównaniu do fibroblastów myszy. Komórki gółca traktowane metalami i wysoką temperaturą są niewrażliwe na ich działanie, podczas gdy mysie komórki ulegają apoptozie (śmierci komórkowej) [9, 11]. Czy poznanie tych mechanizmów pomoże przedłużyć ludzkie życie? Na pewno przyczyni się do walki ze schorzeniami starszego wieku, np. stanami zapalnymi, chorobami neurodegeneracyjnymi czy nowotworami.

Wyniki ostatnich badań [9] pokazują, że w obecności toksyn gółce są w stanie manipulować czasem trwania faz cyklu komórkowego. Nawet przy niskim stężeniu niebezpiecznych substancji, ilość komórek w fazie S cyklu (czyli w fazie, w której dochodzi do syntezy DNA) jest bardzo niska. To sugeruje,

iż w odpowiedzi na zagrożenie komórki golca hamują cykl komórkowy, aby „dać sobie czas” na naprawę ewentualnych uszkodzeń DNA zanim ponownie zaczną się dzielić [9]. Takie „pragmatyczne” podejście znacznie ogranicza ryzyko powstawania mutacji i minimalizuje wystąpienie konsekwencji z tym związanych. Analogiczne doświadczenie przeprowadzono na mysich komórkach. Okazało się, że komórki, które przetrwały w obecności toksyn, szybko wchodziły w cykl komórkowy, „nie bacząc” na potencjalne uszkodzenia i czas potrzebny na ich naprawę. To z kolei powoduje, że ryzyko wprowadzania i powielania nieprawidłowości jest bardzo wysokie. W trakcie prac z fibroblastami okazało się także, że te pochodzące od golca mają aż 50-razy wyższy poziom białka p53 niż u myszy (nawet w warunkach normalnego wzrostu). Białko p53 to czynnik transkrypcyjny, który uczestniczy w naprawie DNA i hamuje nowotworzenie. Dodatkowo wykazano, że białka izolowane z komórek golca są wysoce odporne na rozkład, nawet w obecności wysokiej temperatury czy mocznika. Świadczy to, że na poziomie molekularnym istnieją wyrafinowane mechanizmy ochronne, które zapewniają tak wysoką odporność na stres [2, 9, 10, 14, 15].

Inny rozszyfrowany sposób na ochronę komórek opiera się na specjalnym szlaku sygnałowym zależnym od białka Nrf2. Nrf2 to czynnik transkrypcyjny aktywny we wszystkich tkankach organizmu, regulujący aktywność związków antyoksydacyjnych. W normalnych, nie-stresowych warunkach, czynnik ten związany jest z białkami: Keap1 i Cullin-3 i jest stosunkowo szybko degradowany. Natomiast w warunkach stresowych Nrf2 uwalnia się i kieruje do jądra, gdzie przyłącza się do konkretnych miejsc w DNA. Skutkiem tego jest aktywacja ponad 200 genów odpowiedzialnych za kompleksową ochronę komórkową (procesy antyoksydacyjne, metabolizm ksenobiotyków, regulację cyklu komórkowego, aktywności białek itd.). W warunkach nie-stresowych okres półtrwania Nrf2 w komórkach golca wynosi ok. 15 min, a w warunkach stresowych wzrasta do ponad 60 min (jego poziom u golców jest ponad 3-krotnie wyższy niż u poddanych takiemu samemu badaniu myszy). Wiadomo także, że u myszy i u szczurów wraz z wiekiem aktywność tego czynnika spada [9].

Kolejnym dowodem na właściwą golcom wysoką stabilność molekuł i ich małą wrażliwość na zmiany są badania opublikowane w prestiżowym czasopiśmie *Proceedings of the National Academy of Sciences USA (PNAS)* [1]. Realizacja informacji genetycznej przebiega od DNA przez RNA do białka. Wierne „przetłumaczenie” tej informacji to pierwszy krok do poprawnego funkcjonowania białka. Kolejny to

uzyskanie przez białko właściwej konformacji przestrzennej. Dzieje się to w trakcie skomplikowanego procesu łańdowania białek. Nieprawidłowości w łańdowaniu i utrata stabilności białek są ściśle związane ze starzeniem. Formowanie niewłaściwych agregatów białkowych jest także obserwowane w wielu związanych z wiekiem chorobach, jak na przykład stwardnienie zanikowe boczne, choroba Alzheimera czy Huntingtona. Z jakością białek ściśle związany jest proces translacji, w którym biorą udział rybosomy. Grupa prof. Very Gorbunovej z University of Rochester (USA) [6] wykazała, iż golce cechują się nietypową budową rybosomalnego RNA (rRNA) łańcucha 28S, który jest podzielony na dwie części. Ten „rozłam” rRNA nie zmienia szybkości translacji, która jest u golców porównywalna jak u myszy, natomiast powoduje, że 4-razy wolniej wstawiane są nieprawidłowe aminokwasy. Sugeruje to, że budowa rRNA 28S golców może być kolejną adaptacją, która umożliwi produkcję stabilnych i odpornych na zmiany białek. Jest to kolejna odkryta cecha mogąca przyczyniać się do ich długowieczności [1].

Golce fascynują świat nauki nie tylko długowiecznością, ale również wysoką odpornością na choroby, zwłaszcza nowotworowe. Wydaje się, że te wyjątkowe cechy są ze sobą sprzężone. W 2015 roku wspomniani już naukowcy z University of Rochester opisali miejsce w DNA golca będące klastrem genów (nazwanym *INK4*), które kodują białka o właściwościach antynowotworowych [17]. Takie klastry występują też u myszy oraz ludzi i składają się z 3 genów. U ludzi geny te kodują trzy białka ($p15^{INK4b}$, $p16^{INK4a}$ i ARF), które hamują podział zmutowanych komórek. U golca jest jeszcze czwarte białko, które powstaje w wyniku fuzji *p15* i *p16*. To białko fuzyjne (nazwane $pALT^{INK4a/b}$) jest jeszcze bardziej skuteczne w hamowaniu podziału niewłaściwych komórek.

O ile myszy są bardzo dobrymi modelami w badaniach nad powstawaniem, rozwojem czy leczeniem nowotworów, o tyle wyniki badań golców mogą rzucić nowe światło na zapobieganie ich powstawaniu. Zespół profesor Gorbunovej przeprowadził eksperyment, w którym hodował komórki golców na pożywce, a następnie infekował je „koktajlem” substancji wywołującym nowotwory (zmodyfikowane wirusy, onkogeny) [1, 9]. Co ciekawe, komórki golców nie namnażały się i nie ulegały nowotworzeniu. Naukowcy zauważyli, że wspomniane komórki przestają się dzielić, jeśli „dotkną” kilku sąsiednich komórek. Normalnie, kiedy zdrowe komórki namnaża się w pożywce, to przestają się dzielić przy nieco większym „zagęszczeniu”. Jest to mechanizm hamowania kontaktowego (ang. *contact inhibition*).

Ten mechanizm nie występuje w komórkach nowotworowych, dlatego mogą one się dzielić bez ograniczeń. W toku dalszych badań zespół Gorbunovej stwierdził, że za obserwowane zjawisko odpowiedzialne są dwa geny: *p16* i *p27* [6]. W sytuacji, gdy *p16* jest nieaktywny, *p27* przejmuje rolę i hamuje podział komórek, ale przy wyższych ich gęstościach. U ludzi i myszy aktywny jest przede wszystkim *p27*, a *p16* odgrywa mniejszą rolę. U gólców oba te geny są równie aktywne, co zapewnia podwójną ochronę przed nadmiernym namnażaniem. Co więcej, okazało się, że komórki gólców hodowane w pożywce wydzielają lepki hialuronian – wielocukier występujący w przestarzeniach międzykomórkowych u kręgowców. U gólców cząsteczki hialuronianu są znacznie większe niż u innych zwierząt, a ponadto jego rozkład postępuje wolniej. Naukowcy podejrzewają, że hialuronian jest także odpowiedzialny za zjawisko hamowania namnażania. Niestety naukowcy z innych grup hodując komórki golca w pożywce (według innego protokołu i o innym składzie) nie obserwowali takiego procesu ani hamowania kontaktowego. Zauważyli natomiast, że komórki golca są w stanie „znieść” duże stężenia metali ciężkich i kancerogenów. W ich obecności przestawały się dzielić, wzrastał także poziom białka p53 [6, 7].

Golce na pomoc ludziom

Przytoczone wyniki badań pokazują, że golce „korzystają” z analogicznych mechanizmów obronnych,

jakie występują u ludzi, tyle że na znacznie wyższych „obrotach”. Być może to jest klucz do walki z nowotworami u ludzi? Vadim Gladyshev, biolog z Harvard Medical School w Bostonie był jednym z naukowców uczestniczących w rozszyfrowaniu genomu golca w 2011 [5]. Jego zdaniem golce posiadają także inne, specyficzne dla tego gatunku mechanizmy. Ze względu na niewielkie pokrewieństwo genomu golca i innych zwierząt naukowcy obecnie pracują nad zsekwencjonowaniem genomu „kuzyna” golca piskowego – *Fukomys damarensis*. Choć oba gatunki są ze sobą blisko spokrewnione, *Fukomys* zapadają na choroby nowotworowe. Być może porównanie ich genomów przyniesie informacje o różnicach warunkujących to zjawisko [7].

Warto dodać, że golec piaskowy to niejedyny znany zwierzę odporne na nowotwory. Innym przykładem jest ślepiec – brązowoszary gryzoń, także prowadzący podziemny tryb życia. Jako modele do badań nad odpornością na nowotwory oraz długowiecznością wykorzystywane są także inne, długożyjące zwierzęta – np. nocek Brandta czy wieloryb grenlandzki. Kto wie, może odpowiedź, na którą wszyscy czekamy, ukryta jest w powietrzu, wodzie albo głęboko pod ziemią?

Bibliografia

1. Azpurua J, Ke Z, Chen IX, Zhang Q, Ermolenko D, Zhang ZD, Gorbunova V, Seluanov S (2013) Naked mole-rat has increased translational fidelity compared with the mouse, as well as a unique 28S ribosomal RNA cleavage. *PNAS* 110: 17350–17355.
2. Buffenstein R (2008) Negligible senescence in the longest living rodent the naked mole-rat: insight from a successfully aging species. *Journal of Comparative Physiology B* 178: 439–45.
3. Cox PG, Faulkes CG (2014) Digital dissection of the masticatory muscles of the naked mole-rat, *Heterocephalus glaber* (Mammalia Rodentia). *Peer Journal* 17: e448
4. Faulkes CG, Bennett NC (2001) Family values: group dynamics and social control of reproduction in African mole-rats. *Trends in Ecology & Evolution* 16:184–190.
5. Gladyshev VN, Zhang G, Wang J (2011) The naked mole rat genome: understanding aging through genome analysis. *Aging* 3:1124
6. Gorbunova V, Hine C, Tian X, Ablueva J, Gudkov A, Nevo E, Seluanov A (2012) Cancer resistance in the blind mole rat is mediated by concerted necrotic cell death mechanism. *PNAS* 109, 19392–19396.
7. Gorbunova V, Seluanov A, Zhang Z, Gladyshev V, Vijg J (2014) Comparative genetics of longevity and cancer: insights from long-lived rodents. *Nature Review Genetics* 15: 531–540.
8. Jarvis JUM, Sherman PW (2002) *Heterocephalus glaber*. *Mammalian Species* 706:1–
9. Lewis KN, Mele J, Hornsby PJ, Buffenstein R (2012) Stress resistance in the naked mole-rat: the bare essentials – a mini-review. *Gerontology* 58, 453–462.

10. Lewis KN, Andziak B, Yang T, Buffenstein R (2013) The naked mole rat response to oxidative stress: just deal with it. *Antioxidants & Redox Signaling* 19: 1388–1399.
11. Liang ST, Mele J, Wu YH, Buffenstein R, Hornsby PJ (2010) Resistance to experimental tumorigenesis in cells of a long-lived mammal, the naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*). *Aging Cell* 9: 626–635.
12. Mason MJ, Cornwall HL, Smith ES (2016) Ear structures of the Naked Mole-Rat, *Heterocephalus glaber*, and Its Relatives (Rodentia: Bathyergidae). *PLoS One* 7:e0167079.
13. Mikula-Pietrasik J, Niewiarowska A, Książek K (2015) Święty Graal biologii, czyli jak i dlaczego się starzejemy? *Postępy Biochemii* 61(4): 344–355.
14. Ortuno-Sahagun D, Pallas M, Rojas-Mayorquin AE (2014) Oxidative stress in aging: advances in proteomic approaches. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2014: 573208.
15. Perez VI, Buffenstein R, Masamsetti V, Leonard S, Salmon AB, Mele J, Andziak B, Yang T, Edrey Y, Friguet B, Ward W, Richardson A, Chaudhuri A (2009) Protein stability and resistance to oxidative stress are determinants of longevity in the longest-living rodent, the naked mole-rat. *PNAS* 106: 3059–3064.
16. Szymańska R, Strzałka K (2010) Reaktywne formy tlenu w roślinach: powstawanie, dezaktywacja i rola w przekazywaniu sygnału. *Postępy Biochemii* 56: 182–196.
17. Tian X, Azpurua J, Ke Z, Auquereau A, Zhang ZD, Vijg J, Gladyshev V, Gorbunova V, Deluanov A (2015) INK4 locus of the tumor-resistant rodent, the naked mole rat, express a functional p15/p16 hybrid isoform. *PNAS* 112:1053–1058.

Dr hab. Renata Szymańska, adiunkt naukowy w Katedrze Fizyki Medycznej i Biofizyki, Wydział Fizyki i Informatyki Stosowanej, Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie.

Mgr Karolina Kosmala. E-mail: karolina.kosmala@onet.pl

CZOSNEK: SUPERLEK Z OGRÓDKA, KTÓRY MOŻE ZMARNOWAĆ SZANSĘ WYLECZENIA PACJENTA

Marta Kot (Kraków)

Streszczenie

Stosowanie czosnku i preparatów czosnkowych jest bardzo popularnym sposobem samoleczenia mającego na celu złagodzenie objawów choroby lub też w nadziei zapobiegnięcia czy zmniejszenia ryzyka wystąpienia niektórych z nich, np. nowotworu. Większość toksyn (np. związków kancerogennych) wymaga metabolicznej aktywacji przez izoenzymy CYP, aby ujawnić swoją genotoksyczność. Dlatego też aktywność oraz ilość izoenzymów CYP może być jednym z najważniejszych czynników, decydujących o tym, czy kontaktem z związkiem kancerogennym doprowadzi do zwiększenia ilości toksycznych związków pośrednich, podwyższając ryzyko wystąpienia nowotworu. W dodatku czosnek jest często stosowany równoległe z przepisanyimi lekami, co z kolei zwiększa możliwość wystąpienia interakcji i może zmniejszyć szansę wyleczenia.

Abstract

The use of garlic and its supplement preparation is extremely popular („self-medication”) to alleviate symptoms of illness or with the hopes of preventing disease or reducing the risk for certain diseases, e.g. cancer. However, most toxins (e.g. carcinogens) require metabolic activation by CYP to exert their genotoxicity. Therefore, the activities or levels of CYP enzymes may be one of the most important factors which determine whether exposure to the carcinogen results in increased levels of toxic intermediates and a higher cancer risk. In addition, garlic is often used concomitantly with drug, what in turn increases a possibility of garlic-drug interactions and may decrease the chance of cure.