

# Stárnutí

## Buněčné teorie stárnutí

- Volné radikály  
oxidativní metabolismus produkuje RMKD, které poškozují proteiny, DNA, mitochondrie
- Opotřebování – akumulace běžného poškození  
teorie glykoxidace (AGE – glukosa + proteiny + oxidace)  
teorie zánětu
- Apoptóza  
vnitřní poškození a geneticky determinované události
- Stárnutí  
fenotypové projevy stárnutí v důsledku zvýšené frekvence ve stárnoucích buňkách  
replikativní teorie stárnutí – zkracování telomer  
buněčná teorie stárnutí – buněčný stres

# Stárnutí

## Systemové teorie stárnutí

- Životní míra  
daný metabolický potenciál
- Neuroendokrinní  
změny v kontrole homeostase → fyziologické změny
- Imunologické  
pokles imunitních funkcí s věkem, zvýšený výskyt chorob

# Stárnutí

## Volně-radikálová teorie stárnutí

RMKD



kumulativní oxidativní poškození



strukturní poškození

apoptoza

funkční nedostatečnost

choroby spojené s věkem

# ROS a oxidativní stres

## Zdroje ROS

intracelulární zdroje:

- mitochondrie
- peroxisomální oxidasy
- cytochrom P-450 enzymy
- NAD(P)H oxidasy
- xanthin-xanthin oxidasa

exogenní stimuly

- záření
- infekce
- xenobiotika

# ROS a oxidativní stres

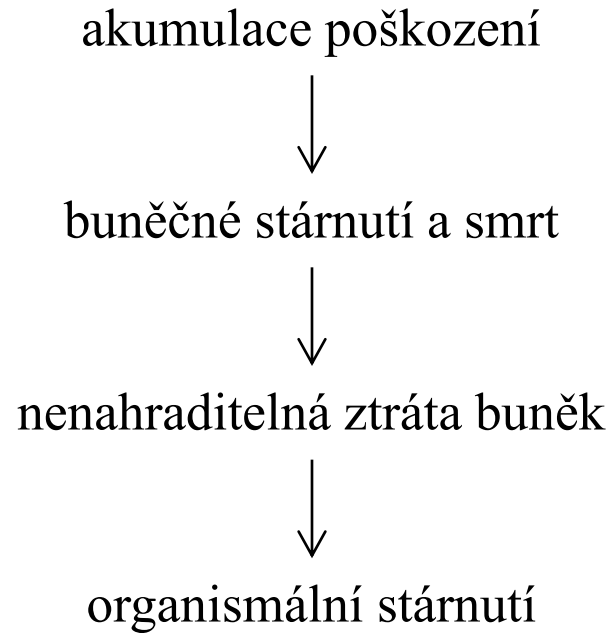
## Oxidativní poškození makromolekul

- lipidy
- proteiny
- DNA

## Redoxní modulace transkripčních faktorů

## Antioxidační systémy

# Buněčné stárnutí a buněčná smrt



- úloha ROS a oxidativního stresu

# Buněčné stárnutí a buněčná smrt

## Oxidativní stres a reakce buněk

produkce ROS



oxidativně modifikované makromolekuly



pozměněné buněčné funkce

# Buněčné stárnutí a buněčná smrt

## Oxidativní stres a reakce buněk

- lipidová peroxidace
  - změny v permeabilitě buněčné membrány
- oxidativní modifikace DNA (jaderné i mitochondriální)
  - nekontrolovaná buněčná proliferace
  - urychlená buněčná smrt
- oxidace proteinů
  - pozměněná enzymatická aktivita
  - pozměněné základní buněčné funkce
  - agregace proteinů - neuronální odumírání, neurodegenerativní onemocnění
- redoxní modifikace transkripčních faktorů
  - aktivace/inaktivace signálních drah pozměněná genová exprese (buněčná proliferace, diferenciacce, stárnutí, smrt)



# Buněčné stárnutí a buněčná smrt

## Oxidativní stres a apoptóza

zvýšená apoptóza s věkem:

- imunitní systém
- vlasové váčky
- kosterní svalovina

hlavní (vnitřní, intrinsic) a vedlejší (vnější, extrinsic) dráha regulace apoptózy

# Buněčné stárnutí a buněčná smrt

## Oxidativní stres a autofágie

degradace a recyklace poškozených buněčných složek



přežívání buněk za stresových podmínek

ukládání proteinů, membránových fragmentů a organel do autofágických tělísek



degradace v lyzosomech

# Buněčné stárnutí a buněčná smrt

## Oxidativní stres a autofágie

zvýšená produkce ROS



oxidativní poškození proteinů  
(lyzosomální proteiny, proteiny autofágní dráhy)

# Buněčné stárnutí a buněčná smrt

## Oxidativní stres a autofágie

inhibice kaspáz



buněčná autofágie



degradace katalasy



akumulace ROS



lipidová peroxidace, ztráta membránové integrity

# Buněčné stárnutí a buněčná smrt

## Buněčné stárnutí

tzv. replikativní stárnutí

úloha tumor suprimujících proteinů

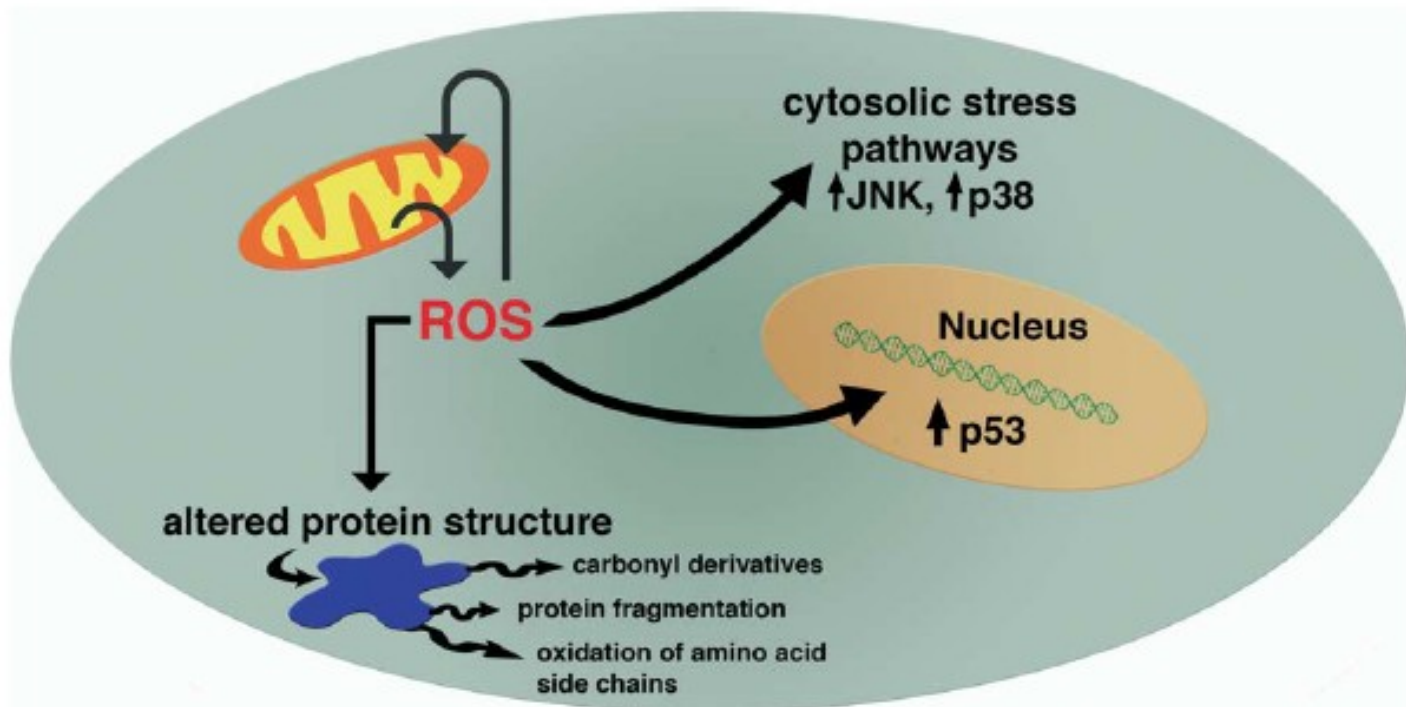
- p53
- Rb protein

ROS:

- aktivace p53
- poškození DNA
- akcelerace zkracování telomer

# Buněčné stárnutí a buněčná smrt

## Buněčné stárnutí



# Organismální stárnutí

## Zvýšená hladina ROS, posun redoxní rovnováhy

Indikátory redoxní rovnováhy organismu:

- ↓ **GSH** / ↑ **GSSG**
- ↓ **NADPH** / ↑ **NAPD<sup>+</sup>**
- ↓ **NADH** / ↑ **NAD<sup>+</sup>**
- ↓ redukovaný / ↑ oxidovaný thioredoxin

# Organismální stárnutí

## Akumulace oxidativního poškození

silná korelace mezi věkem a zvýšeným oxidativním poškozením tkání

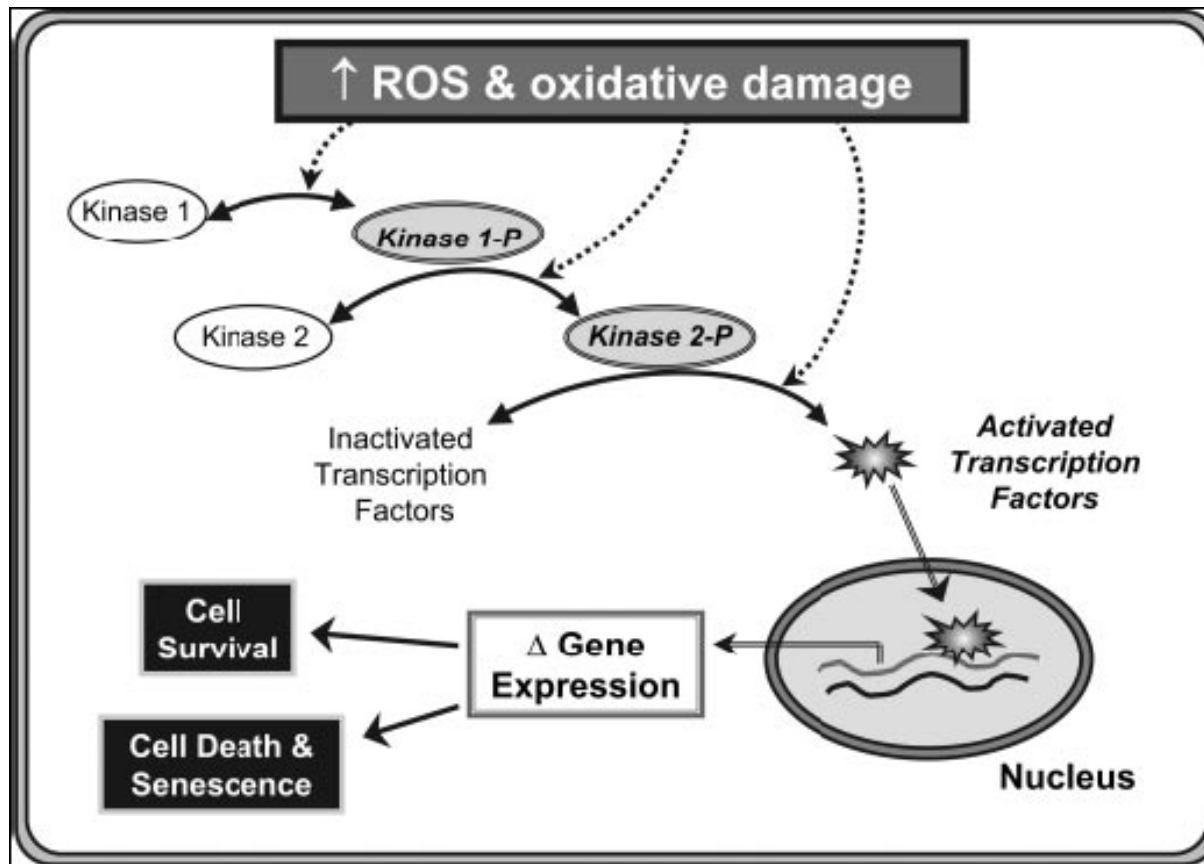
- lipidy
- proteiny
  - strukturní proteiny
  - enzymy
  - proteiny signálních drah
- DNA



# Pozměněná regulace redox-senzitivních signálních drah

## Organismální stárnutí

zvýšená vazebná aktivita DNA vůči NF- $\kappa$ B a AP-1 u starších jedinců



# Organismální stárnutí

## Antioxidanty

- ? úbytek antioxidačních obranných mechanismů s přibývajícím věkem
  - intervenční studie
    - suplementace antioxidanty v potravě
    - zvýšená exprese enzymatických antioxidantů
- > ? prodloužení střední délky života

# Organismální stárnutí

## Živočišné modely stárnutí

- dlouho žijící zvířata se zpomaleným procesem stárnutí
- krátce žijící zvířata se zrychleným procesem stárnutí

—————> podpora teorie oxidativního stresu

# Organismální stárnutí

## Alternativy k teorii oxidativního stresu

Další možné příčinné faktory stárnutí:

- neuroendokrinní změny
- snížená glykace proteinů
- snížená tělesná teplota, hypometabolické stavy
- změny v genové expresi
- poškození mitochondriální DNA nezávislé na oxidativním stresu

# Organismální stárnutí

## Ostatní stresory

- hypertermie
- hypoxie

snížující se stresová tolerance s přibývajícím věkem

# Organismální stárnutí

## ROS, zánět a stárnutí

zvýšená hladina ROS



posun redoxní rovnováhy



chronický zánět

# Organismální stárnutí

## ROS, zánět a stárnutí

