

Mechanizmy starzenia się są wciąż zagadką biologiczną, mimo dużej intensyfikacji badań, a samo zjawisko starzenia się staje się coraz bardziej istotne ze względu na wydłużanie się życia we współczesnych społeczeństwach. Starzenie się organizmu zależy od zmian zależnych w różnych jego elementach, w tym zarówno w komórkach zdolnych do podziału, jak i w komórkach postmitotycznych, niezdolnych do podziału. Starzenie się in vitro komórek zdolnych do podziału jest użytecznym modelem pozwalającym na zrozumienie zmian, jakie zachodzą w populacjach tych komórek w organizmie.

Spośród wielu hipotez dotyczących mechanizmów molekularnych procesu starzenia się, szczególnie popularną cieszy się hipoteza wolnorodnikowa, upatrująca przyczyny starzenia się w gromadzeniu uszkodzonych składników komórek i organizmów przez wolne rodniki, a ogólniej reaktywne formy tlenu. Bardziej ogólną hipotezą widzieliśmy starzenie z wszelkimi ubocznymi reakcjami metabolizmu, które oprócz reakcji reaktywnych form tlenu, obejmują te reakcje reaktywnych form azotu (m. in. nitracja reszt tyrozylowych białek indukowana przez nadtlenoazotyn) i chloru oraz nieenzymatyczne reakcje białek z redukującymi cukrami i aldehydami (glikacja) i produktami peroksydacji lipidów (lipoksydacja).

Postulujemy, że nieenzymatyczne modyfikacje białek będące skutkami takich reakcji są istotnym elementem procesu starzenia się, zatem hamowanie tych reakcji winno spowalniać proces starzenia się. Zamierzamy zweryfikować słuszność tej hipotezy na poziomie komórkowym, stosując trzy modele starzenia się fibroblastów człowieka in vitro: starzenie replikacyjne (wyrażające się ograniczeniem liczby podziałów, do jakiej zdolne są komórki), starzenie poreplikacyjne (spadek przeważnie liczby komórek w warunkach uniemożliwiających podziały) i przedwczesne starzenie indukowane przez stres oksydacyjny (spadek przeważnie liczby w wyniku ekspozycji na działanie czynnika indukującego stres oksydacyjny).

Nasze poprzednie badania zidentyfikowały szereg związków skutecznie hamujących in vitro nieenzymatyczne modyfikacje białek, głównie glikację i nitrację. Ta grupa związków obejmuje polifenole (zwłaszcza flawonoidy), stabilne wolne rodniki nitroksylowe (nitroksydy) i nowosyntetyzowane chelatory żelaza z grupy tiosemikarbazonów chinolinowych. Zamierzamy sprawdzić skuteczność zapobiegania nieenzymatycznym modyfikacjom białek na poziomie komórkowym przez najsilniejsze z tych związków i zbadać, czy hamowanie nieenzymatycznych modyfikacji białek (i jakich) opóźnia procesy starzenia się komórek. Badania te winny zaowocować identyfikacją związków najbardziej skutecznych w zapobieganiu nieenzymatycznym modyfikacjom białek na poziomie komórkowym i opóźnianiu proces starzenia się komórek. Analiza wyników pozwoli na syntezę nowych związków o optymalnych właściwościach, które mogą w przyszłości być zastosowane w badaniach in vivo dla opóźnienia procesu starzenia na poziomie organizmu i zahamowania rozwoju chorób związanych z wiekiem, w których nieenzymatyczne modyfikacje białek grają kluczową rolę.