

Żyjemy coraz dłużej. Wzrost długości życia pociąga za sobą ujawnianie się chorób, które u ludzi młodych nie występują lub pojawiają się bardzo rzadko. Wiadomo, że starzejemy się z różną szybkością i skutki tego procesu są inne u różnych osobników, co pokazuje, że proces starzenia jest bardzo plastyczny. Aby znaleźć receptę na długowieczność i sposób na uniknięcie chorób wieku podeszłego, niezbędne jest poznanie mechanizmów regulujących starzenie, czym zajmuje się biogerontologia. Poszukiwanie przyczyn starzenia doprowadziło do bardzo cennego odkrycia. Pokazano, że usuwanie komórek starych z organizmu zwierząt w podeszłym wieku, prowadziło do poprawy kondycji fizycznej i niwelowało pewne objawy charakterystyczne dla starzenia. Ta obserwacja umocniła w przekonaniu, jak ważne jest badanie starzenia na poziomie komórki. Tym bardziej, że starzenie komórkowe jest nie tylko procesem destrukcyjnym, ale posiada również szereg ważnych funkcji, do których należy ochrona przed podziałami komórek z uszkodzonym DNA (ochrona przed nowotworzeniem) oraz udział w regeneracji tkanek. Stare komórki bardzo różnią się morfologicznie i biochemicznie od młodych. Nie dzielą się, ale są aktywne metabolicznie. Wydzielane w dużych ilościach białka, określane jako fenotyp sekrecyjny związany ze starzeniem, w znaczący sposób wpływają na otaczające komórki i cały organizm. Obecnie bardzo intensywnie badane są zmiany dotyczące jądra i chromatyny podczas starzenia komórkowego, jednakże najmniej wiadomo o tym, co dzieje się w obrębie otoczki jądrowej. Otoczka jądrowa odpowiada zarówno za rozdzielenie przestrzenne pewnych procesów, jak i za wymianę informacji między jądrem a cytoplazmą, w czym czynny udział biorą pory jądrowe. Pory jądrowe (NPCs, Nuclear Protein Complexes) są zbudowane z około 30 różnych białek, nukleoporyn, które oprócz funkcji strukturalnej biorą udział w regulacji ekspresji genów zarówno w pobliżu porów jądrowych, jak i wewnątrz jądra. Odpowiadają za transport między cytoplazmą i jądrem, za jego selektywność oraz odgrywają rolę w naprawie DNA. Skład i gęstość porów jądrowych jest zależna od typu komórki, fizjologii, zróżnicowania czy transformacji. Istnieją pewne sugestie, że specyficzne zmiany mają miejsce w starej komórce. Wskazują na to dane literaturowe oraz nasze wyniki wstępne. Zaobserwowaliśmy, że w procesie starzenia komórkowego dochodzi do spadku ekspresji i produkcji większości nukleoporyn. Ponadto obserwowaliśmy pewne zaburzenia świadczące o niefunkcyjnym transporcie cytoplazma-jądro. Szczególnie ciekawą nukleoporyną jest Nup88. Jej ekspresja i poziom spadają w starzeniu. Zmienia się również lokalizacja tego białka. Nup88 znajduje się w cytoplazmatycznej części porów jądrowych, ale wędruje również do środka jądra i reguluje ekspresję genów. Białko to jest znajdowane w miejscach nieaktywnych transkrypcyjnie. **Nasza hipoteza badawcza zakłada, że podczas starzenia komórkowego dochodzi do zmiany składu, gęstości i funkcji porów jądrowych, co zaburza transport i umożliwia migrację do jądra białkom, które normalnie tam nie występują. Ponadto zakładamy, że białko Nup88 jest odpowiedzialne za regulację ekspresji genów ważnych w procesie starzenia.** Badania będą prowadzone na młodych i starych komórkach prawidłowych (komórki mięśni gładkich naczyń, fibroblasty, preadipocyty). Starzenie komórek mięśni gładkich naczyń jest ściśle związane z rozwojem miażdżycy, która zaliczana jest do chorób wieku podeszłego. W związku z tym, wyniki otrzymane in vitro będą zweryfikowane na komórkach uzyskanych z blaszek miażdżycowych (ex vivo), gdzie stare komórki stanowią zdecydowaną większość. Dotychczas nic nie wiadomo o roli i zmianach dotyczących porów jądrowych w procesie miażdżycy. Nasze badania umożliwią rozszyfrowanie funkcji, składu i gęstości NPCs w procesie starzenia oraz funkcji Nup88 w regulacji ekspresji genów. Zbadamy jakie geny są regulowane przez Nup88 i poznamy nowe białka, z którymi oddziałuje. Zaproponowane badania mogą pomóc w zrozumieniu roli zmian zachodzących w porach jądrowych w procesie starzenia i miażdżycy oraz znaleźć nowe znaczniki umożliwiające identyfikację komórek starych. Poznanie mechanizmów starzenia komórkowego może pomóc w opracowaniu strategii przyczyniających się do zapobiegania lub opóźniania starzenia komórek, a tym samym osłabienia symptomów procesu starzenia na poziomie organizmu. Realizacja projektu dostarczy danych, które będą przydatne w zrozumieniu i przeciwdziałaniu skutkom chorób, u podłoża których leży nieprawidłowa budowa NPCs. Dotychczas zmiany składu nukleoporyn obserwowano w takich chorobach wieku podeszłego jak choroba Alzheimera i sarkopenia.