

Forklaring på cellers levestilkår & reproduktions muligheder

Begrænsningen har noget med energiomsætning at gøre

Hvis man fokuserer på pattedyr, er det dog interessant at konstatere, at små dyr har en langt højere hvilepuls end store dyr. Det fik i 1908 den tyske fysiolog Max Rubner til at foreslå, at der er en omvendt korrelation imellem forskellige pattedyrs hvilepuls og deres forventede levetid

Man har faktisk kunnet beregne, at bortset fra mennesker, så har de fleste pattedyr cirka én milliard hjerteslag til rådighed i løbet af deres liv. Da hjerteslag er en slags mål for energiomsætning, er det altså sandsynligt, at begrænsningen i levetid har noget med energiomsætning pr. gram kropsvægt at gøre.

Sammenhængen førte blandt andet til, at kemikeren og lægen Denham Harman i 1956 fremsatte den hypotese, at ilt-omsætningen ved respiration resulterer i produktionen af frie iltradikaler (og andre reaktive iltforbindelser), der beskadiger diverse makromolekyler (f.eks. DNA, RNA og proteiner) i cellen. Ifølge teorien ophobes disse skader med tiden og fører til sidst til cellens død.

Aldersforandringer i kroppen

Mange forbinder høj alder med gråt hår, rynker, nedsat hørelse, faldende muskelstyrke og nedsat frugtbarhed mv. Det er også velkendt, at immunforsvaret bliver dårligere med alderen, og derfor kan selv en simpel infektion have alvorlige konsekvenser for ældre mennesker.

Endelig ved de fleste også, at der med alderen følger en forøget risiko for at få sygdomme som kræft, knogleskørhed, sukkersyge, hjerte-kar-sygdomme samt Alzheimers og Parkinsons – såkaldte aldersassocierede sygdomme. Mange af disse sygdomme giver anledning til væsentlig forringet livskvalitet og øget dødelighed.

Derudover er det karakteristisk for ikke mindst Alzheimers og Parkinsons sygdommene, at de også har meget store menneskelige omkostninger for den nærmeste familie.

Når man ser på kroppens enkelte organer, vil man i mange tilfælde bemærke, at de bliver mindre funktionelle med alderen, og man har kunnet påvise aldringsforandringer i alle kroppens celler, væv og organer. Til trods for at vi alle kender til disse generelle forandringer, er det bemærkelsesværdigt, hvor forskelligt alderen påvirker hvert enkelt menneske. Og som nævnt ovenfor er det meget forskelligt, hvor længe vi lever.

Cellerne ældes

Aldringen kan spores helt ned i kroppens enkelte celler. Det har således vist sig, at hvis man for eksempel tager nogle hudceller fra en ung person, og dyrker disse i laboratoriet, så kan de kun dele sig cirka 50 til 60 gange, hvorefter de går i stå. Når man tager celler fra gamle individer kan disse dog præstere langt færre celledelinger.

Den amerikanske forsker Leonard Hayflick var den første, der i 1960'erne beskrev dette fænomen, og dette er efterfølgende blevet kendt som Hayflickgrænsen for celledeling. På baggrund af sine resultater

fremstillede Hayflick en teori om, at begrænsningen i antallet af celledelinger er af grundlæggende betydning for aldring og død.

Spørgsmålet er, hvornår man har brug for mange celledelinger. Det har man naturligvis blandt andet, når man vokser igennem hele sin barndom. Men man har også brug for celledelinger i voksenlivet. Her er der blandt andet brug for celledelinger i forbindelse med, at vævet i vores organer skal regenereres, efterhånden som det bliver slidt. For eksempel udskiftes 10% af vores knoglemasse hvert år.

Kromosomer i gamle celler mangler stykker af deres DNA

Udover at cellerne ikke længere kan dele sig, når de bliver meget gamle, kan man også se forskel på unge og gamle celler, hvis man undersøger deres arvemateriale nærmere i mikroskop – altså hver celledes 23 kromosompar. Man kan for eksempel se, at kromosomerne i gamle celler oftere mangler større eller mindre stykker af deres DNA, når man sammenligner med kromosomerne i unge celler.

Ved at anvende avancerede molekylærbioologiske metoder kan man endvidere se, at enderne på kromosomerne i gamle celler i gennemsnit er kortere end enderne på kromosomer i unge celler.

Endelig ser der ud til at være en øget mængde af såkaldte oxidative skader på DNA'et fra gamle celler. Betydningen af de forkortede kromosomer og de oxidative skader skal vi se nærmere på i de næste afsnit.

Teorien om det biologiske ur

Der har i årenes løb været fremsat adskillige aldringsteorier, men især to teorier er i disse år fremherskende, når man diskuterer de molekylære årsager til, at vi ældes. Det er vigtigt her at pointere, at disse to teorier ikke nødvendigvis udelukker hinanden, da aldring er en meget kompleks proces, som med stor sandsynlighed skyldes en række forskellige faktorer.

Den ene teori foreslår, at alle celler er udstyret med en form for et biologisk ur, som tæller, hvor mange gange en celle har delt sig. Baggrunden for denne teori skal blandt andet findes i Hayflicks observationer af grænser for celledeling (beskrevet ovenfor).

Desuden spiller de særlige egenskaber af kromosomernes ender – de såkaldte telomerer ('telos' betyder 'formål' på græsk og 'meros' betyder 'rod' eller 'ende') – en vigtig rolle for denne teori. Det var Hermann Muller, der i 1930'erne opdagede, at lineære kromosomers ender har nogle helt særlige egenskaber, som resten af kromosomet ikke har.

Galapagoskildpadden *Chelonoidis nigra* er med sine op til 400 kg verdens største nulevende skildpadde og en af dyrerigets alderspræsidenter. I naturen opnår galapagoskildpadden ofte aldre over 100 år, og et eksemplar i fangenskab levede over 170 år. (Foto: Matthew Field)

Og i begyndelsen af 1940'erne opdagede Barbara McClintock, at disse telomerer har en særlig stabiliserende effekt på kromosomerne.

Jo ældre vi bliver, jo kortere bliver telomererne

Det har senere vist sig, at telomererne danner en meget speciel papirclips-lignende struktur, hvor enden af kromosomet nærmest ligger skjult indeni. Normalt vil celler ikke dele sig, hvis der er frie DNA-ender til

stede, da det er tegn på, at DNA'et er blevet beskadiget. Så det er altså nødvendigt at holde de 'naturlige' DNA-ender skjult for at bevare cellens kapacitet til at dele sig.

Telomer-strukturen forebygger således dels, at kromosom-enderne bliver nedbrudt af cellens egne enzymer, dels medvirker strukturen til, at cellen har potentiale til at dele sig. Men hver gang en celle deler sig, bliver telomererne kortere, fordi de enzymer, som er involveret i kopieringen af kromosomerne, har svært ved at starte helt ude ved enden.

Så jo ældre mennesker bliver – jo flere delinger cellerne i kroppen gennemgår – jo kortere bliver telomererne altså.

Telomer-teorien kan ikke forklare, hvorfor vores levetid varierer

Når telomerlængden når et bestemt kritisk niveau, kan telomerstrukturen ikke længere dannes. Det betyder, at kromosomets ender bliver blotlagt, og så stopper cellen simpelthen med at dele sig.

Viden om kræftceller støtter denne teori. Kræftceller er i princippet udødelige celler, og i netop disse celler, forekommer der ikke telomer-forkortelse. Det skyldes tilstedeværelsen af enzymet telomerase i kræftceller, der kan forlænge telomerstrukturene i takt med, at cellerne deles.

I langt de fleste af kroppens celler, bortset fra kønscellerne, findes der stort set ingen aktivitet af telomerase. Men man har vist, at hvis genet, der koder for enzymet telomerase, aktiveres i normale celler, udviser disse celler ikke længere tegn på aldring. Det er en af de primære grunde til, at længden af telomerer betragtes som en vigtig faktor i aldring.

Telomerase-enzymet blev beskrevet første gang i 1985 af Carol Greider og Elisabeth Blackburn. Disse forskere fik sammen med Jack W. Szostak Nobelprisen i Medicin i 2009 for deres banebrydende opdagelser af telomerasens og telomerernes funktion.

Der er dog adskillige aspekter af aldring, som telomer-teorien ikke kan forklare – såsom den betydelige variation, der ses i menneskers levetid. Det er ydermere blevet vist, at telomererne i ældre mennesker er så lange, at deres længde ikke burde være kritisk, før ved gennemsnits-levvealder, der ligger 25-50 år over, hvad vi ser i dag.

Teorien om ophobede DNA-skader

En anden teori for, hvorfor vi ældes, som allerede er blevet berørt tidligere i denne artikel, blev fremsat af Denham Harman i 1970'erne. Teorien går ud på, at der med alderen ophobes skader i vores DNA, så generne til sidst ikke kan fungere optimalt.

Disse DNA-skader skyldes nogle meget reaktive iltforbindelser, såkaldt frie radikaler, som produceres af cellens små 'kraftværker', mitokondrierne, i forbindelse med cellens almindelige stofskifte.

På enden af kromosomerne sidder der en slags hætte, kaldet en telomer, der danner en papirclips-lignende struktur, hvor enden af kromosomet ligger skjult indeni. Telomererne beskytter kromosomernes ender mod cellens enzymer, og de har en vigtig funktion i forhold til at bevare cellens evne til at dele sig.

Hver gang cellen deler sig, bliver telomererne en smule kortere, og på et tidspunkt er de blevet så korte, at cellen ikke længere kan dele sig. Det har givet anledning til en teori om, at telomererne populært sagt fungerer som et slags klippekort, der bestemmer vores livslængde. Det er dog næppe den fulde historie

aldring, da der er mange aspekter af aldring, som telomerlængden ikke kan forklare. (Illustration: Troels Marstrand)

Mitokondrierne er afgrænset af to membraner og har deres egne cirkulære kromosomer, som er tæt knyttet til den indre mitokondriemembran, hvor dannelsen af de frie iltradikaler foregår. Derfor er det især mitokondriernes egne DNA-molekyler, der skades af de frie iltradikaler. Selvom radikalerne ikke har særlig stor rækkevidde, slipper kromosomerne i cellekernen dog ikke helt for også at blive beskadigede.

Når radikalerne reagerer med DNA'et vil generne i mange tilfælde blive aflæst forkert af de enzymer, som skal kopiere DNA'et i forbindelse med celledeling, og dermed vil dattercellens DNA ikke være en nøjagtig kopi af modercellen.

Med andre ord kan DNA-skader resultere i, at der dannes mutationer i DNA'et hos den nye generation af celler, og i visse tilfælde kan DNA-skaderne være så hyppige eller alvorlige, at det fører til, at cellen slet ikke kan dele sig og i stedet dør.

Med alderen ophobes DNA-skader i forskelligt kropsvæv

Hvis mutationerne rammer gener, som normalt regulerer celledelinger, kan det føre til, at cellen omdannes til en kræftcelle, som begynder at dele sig uhæmmet. Hvis der forekommer et stort antal skader i mitokondriernes DNA, vil DNA'et ikke længere kunne kode for en tilstrækkelig mængde af funktionelle mitokondrie-proteiner, som er nødvendige for mitokondriets normale energiproduktion.

I stedet er der risiko for en øget produktion af reaktive iltradikaler, hvorved mitokondrierne kommer ind i en slags ond cirkel, hvor der dannes flere og flere reaktive iltradikaler.

Det har faktisk vist sig, at der med alderen sker en ophobning af DNA-skader i forskellige dele af kroppens væv, inklusive hjernen, og at denne ophobning er mest markant i mitokondriernes DNA. Det er naturligt, da de frie radikaler ikke har en særlig stor rækkevidde.

Med alderen mister mange celler evnen til at reparere DNA-skader

Kroppens celler er udstyret med en lang række mekanismer, som enten prøver at forebygge, at der opstår DNA-skader, eller som forsøger at reparere skaderne, når de er opstået.

Nogle af de forebyggende mekanismer består af enzymer og molekyler, som kan omdanne frie iltradikaler og andre reaktive iltforbindelser til neutrale stoffer som vand og almindelig ilt. Derudover findes der en række DNA-reparationsmekanismer, som kan fjerne beskadigede dele af DNA'et og erstatte dem med tilsvarende ubeskadigede DNA-segmenter.

Til støtte for teorien, om at ophobning af DNA-skader medfører aldring, har adskillige studier vist, at der er en sammenhæng mellem pattedyrs evne til at udføre DNA-reparation og deres gennemsnitslevealder. Desuden falder mange celletypers kapacitet til at reparere DNA-skader med alderen. Det er blandt andet tilfældet for celler i visse regioner af hjernen.

Netop hjernen anses for at være hårdt belastet af frie iltradikaler, da hjernen står for mere end 20 procent af kroppens basalstofskifte (energiforbrug), men kun udgør cirka to procent af kroppens vægt. Det er værd at bemærke, at man kan måle forøget oxidativt stress, altså vedvarende ubalance mellem mængden af reaktive oxygenforbindelser og cellulære antioxidanter, i hjernen hos for eksempel Alzheimers patienter.

Endelig har det vist sig, at mange af de gener, der synes at være forbundet med lang levetid, koder for proteiner, som er involveret i DNA-reparation eller anden form for vedligeholdelse af genomet.

Førtidige aldringssyndromer

Hver enkelt celle indeholder et stort antal mitokondrier, som fungerer som små energiproducerende kraftværker. Energien frigives til cellerne i form af det energirige molekyle ATP, men samtidig frigøres der en vis mængde meget reaktive frie oxygenradikaler, som kan lave skader på cellens arvemateriale, DNA'et.

Mitokondrierne er vigtige for hjernens funktion, da hjernen er et meget energikrævende organ. Hos for eksempel patienter med Alzheimers sygdom ser det ud til, at mitokondrierne i hjernen ikke fungerer optimalt.

(Illustration: Troels Marstrand Det står efterhånden klart, at livslængde både afhænger af vores genetiske disponeringer (arv), men i høj grad også af livsstil og andre miljøpåvirkninger. Danske tvillingestudier foretaget af professor Kaare Christensen og hans medarbejdere ved Syddansk Universitet har vist, at 25 procent af forskellene i livslængde er betinget af genetiske faktorer.

Men vi kender endnu ikke ret meget til de særlige genetiske eller molekylære forhold, der gør sig gældende hos de personer, der viser sig at leve ekstremt længe. Til gengæld kender vi en række genetiske sygdomme, samlet kaldet førtidige aldringssyndromer.

Her gennemgår patienterne i en meget ung alder en aldringsproces med gråt hår, rynker og forøget risiko for at udvikle en række sygdomme som kræft, hjerte-kar-sygdomme, type II-sukkersyge og grå stær, som vi normalt forbinder med aldring.

Forskere har længe interesseret sig for disse førtidige aldringssyndromer, da de i et vist omfang kan bruges som modelsystemer for, hvad der sker ved normal aldring. Hvis man kan identificere, hvilke cellulære defekter der forekommer i disse patienter, og som fører til den førtidige aldring og de alderdomsassocierede sygdomme, så kan denne viden med stor sandsynlighed overføres til, hvad der sker i forbindelse med normal aldring.

Man ser mutationer i cellerne

Hutchinson-Gilford progeria, Werner Syndrom, Cockayne syndrom, Trichothiodystrofi og Ataxia Telangiectasia er eksempler på førtidige aldringssyndromer. Et fællestræk for celler fra patienter med disse forskellige sygdomme sammenlignet med celler fra raske mennesker er, at de alle udviser øget såkaldt genomisk instabilitet.

Det betyder, at man i cellerne ser mutationer, brud på kromosomerne og/eller for mange eller få kopier af kromosomerne. De defekte gener, der forårsager de nævnte førtidige aldringssyndromer, er nu alle blevet identificeret. Det gør det muligt at foretage detaljerede studier af de proteiner, som generne koder for og de cellulære processer, som proteinerne viser sig at være involverede i.

Werner syndrom er nok det førtidige aldringssyndrom, der har flest ligheder med normal aldring. Symptomerne på denne sygdom indtræder først, når børnene når puberteten. I en ung alder får de gråt hår og rynket hud, og mange udvikler også grå stær og knogleskørhed i en meget ung alder. Endvidere er der en overhyppighed af kræft blandt patienterne.

Werner-proteinet synes ikke at være absolut nødvendigt

I gennemsnit bliver patienter, som lider af Werner syndrom, kun cirka 46 år. Sygdommen er meget sjælden og skyldes mutationer i Werner-genet, der koder for Werner-proteinet, som er et enzym, der både kan fungere som en såkaldt helicase (et enzym, der vikler DNA-strengene fra hinanden), og en exonuklease (et enzym, der nedbryder enderne på DNA-strengene).

Werner-proteinet har vist sig at kunne være involveret i mange forskellige cellulære processer som DNA-reparation, transskription (aflæsning fra DNA'et), replikation (kopiering af DNA'et), rekombination (omrokering imellem DNA-strengene) og vedligeholdelse af telomererne.

Werner-proteinet synes dog ikke at være absolut nødvendigt for nogle af disse processer, men den overordnede nedsatte effektivitet af de mange forskellige processer er tilsammen ophav til genomisk instabilitet.

Genomvedligeholdelse spiller en central rolle

Mutationer i to forskellige gener kaldet CSA og CSB kan give anledning til Cockayne syndrom. Symptomerne på denne sygdom kan vise sig allerede ved fødslen eller i de første leveår. Symptomerne er blandt andre grå stær, nedsat hørelse, dværgvækst og hurtig nedbrydning af nerveceller.

To brødre på henholdsvis 2 og 3,5 år, der lider af det førtidige aldringssyndrom Cockayne syndrom. Børnenes højde og vægt er væsentligt under det normale for deres alder, de har stive muskler og led, og deres øjne er begyndt at blive indfaldne. Disse er typiske symptomer på sygdommen. (Foto: Louise Bindslev)

I gennemsnit bliver patienter, som lider af Cockayne syndrom, kun cirka 12 år. De proteiner, som CSA- og CSB-generne koder for (CSA- og CSB-proteinerne), er i lighed med Wernerproteinet involverede i en række vigtige cellulære processer, som DNA-reparation, transskription og celledød.

CSA- og CSB proteinerne er altså også centrale for opretholdelsen af genomisk stabilitet. Også for andre af de førtidige aldringssyndromer har det vist sig, at de gener, som er defekte hos patienterne, normalt koder for proteiner, som typisk bidrager til vedligeholdelsen af genomet. Gen omvedligeholdelse er altså en central spiller i aldring.

Hvad rundorm og bananfluer fortæller om aldring

En stor del af vores viden om genetiske faktorerers indflydelse på livslængde stammer fra studier på nogle cirka én millimeter lange rundorm og bananfluer. De små rundorm, også kaldet *C. elegans*, er meget brugt i aldringsforskningen, da det er en organisme, som har en forholdsvis kort levetid på cirka tre uger, består af relativt få celler, og endelig er alle dens 18.424 gener kortlagt.

Det har vist sig, at en enkelt mutation i visse af ormens gener kan mere end fordoble ormens livslængde. Mutationer i visse af disse gener ser ud til blandt andet at kunne have relation til insulins virkning, hvilket er interessant, da forstyrrelser i insulin-sukkerstoftskiftet jo forekommer hyppigt hos ældre mennesker.

Flere af mutationerne, som har vist sig at kunne forøge ormenes livslængde, bevirker samtidig, at ormene bliver mere modstandsdygtige over for forskellige former for stress såsom varmepåvirkning.

Man kan nå større indsigt i insulin-sukkerstoftskiftet hos ældre

Også hos bananfluer har man identificeret et gen, som når det muteres, giver anledning til øget livslængde, og som også er involveret i insulins virkning. Endelig er der en række gener, som når de udtrykkes i højere grad end normalt, også kan have en livsforlængende effekt.

De proteiner, som disse gener koder for, er typisk involverede i mekanismer, der kan neutralisere de tidligere omtalte frie radikaler. Når den præcise funktion af de nævnte gener med tiden er blevet klarlagt, vil man muligvis kunne identificere tilsvarende gener og funktioner hos mennesker.

Det vil kunne føre til, at man for eksempel kan opnå en bedre indsigt i, hvad årsagen er til forstyrrelsen i insulin-sukkerstofskiftet hos mange ældre, og dermed hvordan man enten bedre kan forebygge eller helbrede sygdommen.

Livslængde og begrænsning af kalorier

Forsøg med forskellige dyr – fra rundorm til bananfluer, mus og primater – har vist, at hvis man populært sagt giver dem meget lidt at spise, kan det have en livsforlængende effekt og lede til en mere sygdomsfri alderdom. For mus har man for eksempel kunnet øge den maksimale levealder fra cirka 35 til cirka 53 måneder, hvis musene kun fik 55 procent af den normale mængde foder.

Normalt omtales denne form for fødeindtagelse som kalorisk restriktion. Men forsøg med adskillige dyrearter har vist, at det ikke nødvendigvis er antallet af kalorier, som er det mest afgørende for effekten. I stedet er det måske selve sammensætningen af den kaloriefattige kost, der spiller en væsentlig rolle, eller den stress, som kroppen oplever, når kalorieindtaget er meget lavt.

Forståelsen for de mekanismer, som bevirker, at kalorie-begrænsning har en livsforlængende effekt, er altså stadig meget mangelfuld. Det er derfor endnu alt for tidligt at konkludere, hvorvidt en tilsvarende behandling vil have en effekt hos mennesker, og hvorvidt der er negative bivirkninger ved metoden, udover at man går rundt og er konstant sulten.

Fremtidsperspektiver med Care4Life behandling:

Vores viden om aldring og de faktorer, der påvirker aldringsprocesserne, vokser i disse år støt. Men det har vist sig, at aldring er en kompleks proces, hvor mange mekanismer spiller sammen. Det kræver derfor langt mere forskning, inden vi har det fulde billede af, hvorfor organismer ældes, hvorfor nogle lever længere end andre, og hvorfor nogle rammes af aldersassocierede sygdomme, og andre ikke gør.

Som det er fremgået, tyder meget på, at energistofskiftet og vedligeholdelsen af cellernes genom er vigtige elementer i aldringsprocessen, og at der derfor bør fokuseres på disse områder.

Imens vi venter på større indsigt, er det bedste råd formodentlig at følge nogle af de forslag, som forfatter og opdagelsesrejsende Dan Buettner er nået frem til efter at have studeret en række befolkningsgrupper, som har vist sig at leve længe og forholdsvist sygdomsfri. Hans råd er blandt andre:

Sørg for at have de rette gener

Sørg for at have et godt socialt netværk og gode familierelationer

Sørg for at have gode grunde til at stå op hver dag

Gør motion til en del af din almindelige hverdag

Husk at slappe af indimellem

Spis ikke for meget, og nyd kun alkohol i begrænsede mængder

Spis kun begrænsede mængder kød, men mange grøntsager

Når man kombinerer disse foreslag med daglig Care4Life behandling opnår cellerne større sundhed og derved bedre grundlag for cellens evne til forny sig.



