

Aldring, homeodynamik og hormesis

Dino Demirovic, Cand.Scient., Ph.D. studerende, og Suresh Rattan, Ph.D., Dr.scient. Laboratoriet for Cellulær Aldring (LCA)1, Institut for Molekylærbiologi og Genetik; Aarhus Universitet, did@mb.au.dk og rattan@mb.au.dk

Før eller siden bliver alle organismer gamle og dør. Men der eksisterer ikke nogle gener som forårsager aldring eller død. Aktuell forskning i biogerontologi viser at forståelsen af vedligeholdelses- og forsvarsmekanismer kan forlænge den sunde levealder. Små doser selvvalgt stress kan have denne effekt.

I nyere tid har forståelsen af aldring og de mekanismer som ligger til grund for at vi ældes, gjort store fremskridt. Et af de største fremskridt inden for læren af de biologiske grunde for aldring (biogerontologi) skal findes i erkendelsen af, at der ikke findes gener hvis eneste funktion er at forårsage aldring. Der findes ingen ægte såkaldte *gerontogener* og aldring bliver ikke reguleret af blot én mekanisme. Ydermere vil intet væv, organ eller system ældes på samme måde, eller blive funktionelt fuldstændigt udkørt selv i meget gamle organismer; det er deres fælles interaktion og afhængighed som bestemmer en organismes evne til at overleve. En kombination af gener, miljø, samt tilfældighederne, er med til at afgøre en organismes aldring og levetid [1].

Homeodynamisk rum

Alle levende organismer har en evne til at modstå, neutralisere samt at tilpasse sig til interne og eksterne forstyrrelser. Den traditionelt konceptuelle metode til at beskrive disse tilpasningsmuligheder er kendt som *homeostase*, en term som har domineret læren inden for biologi, fysiologi samt medicin siden 1930'erne. Vores forståelse af den proces som ligger til grund for den biologiske udvikling, vækst, reproduktion, og til sidst aldring og døden, har medført at denne gamle terminologi ikke helt er tilstrækkelig for at dække over denne proces. Den vigtigste grund for at homeostase modellen er mangelfuld, ligger i dens definition "stabilitet ved opretholdelse af et konstant miljø". Denne tager ikke hensyn til ky-

bernetik, kontrol-, katastrofe-, samt kaos teorierne, informations og interaktions netværk som udgør og definerer den moderne forståelse af den kompleksitet biologien er baseret på. Siden 1990'erne er en ny terminologi begyndt oftere at blive brugt i beskrivelsen af de komplekse systemer, nemlig *homeodynamik*. Denne term tager udgangspunkt i, at intet i biologien er permanent fikseret, ikke befinder sig i en ligevægt, og er en dynamisk reguleret organisation på forskellige niveauer. På denne måde beskriver homeodynamik den måde biologiske systemer holder sig sunde og levende.

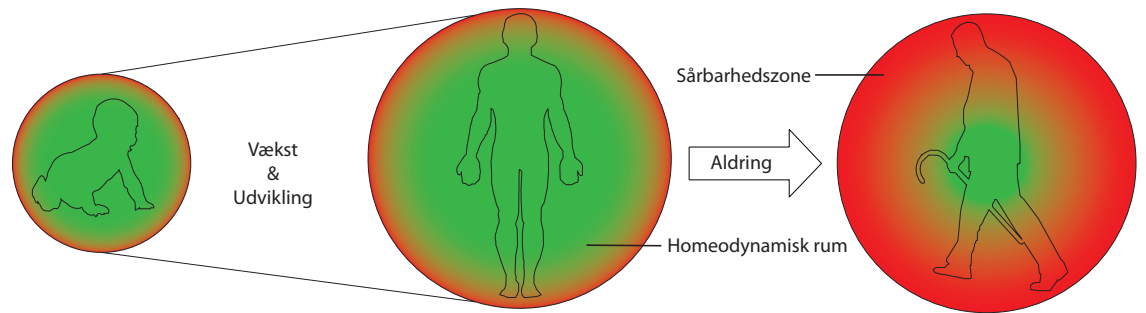
For at sikre overlevelse eksisterer biologiske systemer i en konstant balance mellem de skader de bliver udsat for og de reparations- og vedligeholdelses mekanismer de besidder. I celler er der tre overordnede kategorier for skader:

1. Skader forårsaget af reaktive iltforbindelser (eng. reactive oxygen species (ROS)) og frie radikaler (FR) som skyldes enten eksterne kilder (som eksempelvis ultraviolette stråler), eller som et restprodukt af den cellulære metabolisme som inkluderer oxygen, metaller samt andre metabolitter;
2. Skader forårsaget af næringskomponenter såsom glukose og dens metabolitter, og deres interaktion med FR;
3. Spontane fejl eller ændringer i biokemiske processer, såsom DNA duplikation, transskription (RNA syntese), post-transskriptionelle ændringer, translation (protein syntese) og post-translationelle modifikationer.

Der sker millioner af skader i celler hele tiden, mens en række molekulære, cellulære samt fysiologiske

- Nuklear og mitokondriel DNA reparation, inklusiv mekanismer for vedligeholdelsen af kromosomale strukturer deriblandt telomerer (kromosom ender). Gør cellen i stand til at bibeholde den korrekte informationsstrøm fra DNA til RNA til proteiner, og til at reparere spontane DNA brud.
- Processer til responsen for intra- og ekstra-cellulære stress faktorer, såsom varme stress responsen, stress hormoner og ion koncentration ændringer.
- Mekanismen for reparation af proteiner, såsom re-naturering af proteiner ved hjælp af chaperoner, og den enzymatisk reversible oxidering af aminosyrer.
- Fjernelsen af defekte proteiner ved hjælp af proteasomer og lysosomer.
- Antioxidanter og enzymatisk forsvar mod reaktive iltforbindelser.
- Detoksificering af skadelige kemikalier i maden.
- Den cellulære og humorale immunforsvar mod patogener og parasitter, som inkluderer apoptose (programmeret celledød).
- Sår heling, blod koagulering og vævs/organ regenerering inklusiv angiogenese (dannelsen af nye blodkar).

Tabel 1: De overordnede biokemiske og fysiologiske mekanismer bag vedligeholdelse og reparation



Figur 1: En repræsentativ figur for det homeodynamiske rum, dens forøgelse gennem vækst og udvikling og den efterfølgende aldersrelaterede skrumpning af det homeodynamiske rum.

repareringsmekanismer sørger for at udbedre disse og sikre overlevelse. De overordnede biokemiske og fysiologiske repareringsmekanismer er anført i Tabel 1.

Alle disse ovennævnte processer udgør et såkaldt "homeodynamisk rum" eller en "buffer kapacitet", som er den ultimative kapacitet for et enkelt individs overlevelse og vedligeholde af en sund tilstand. Et normalt, sundt barn er født med et indre og genetisk variabelt homeodynamisk rum, som udvider sig gennem vækst, udvikling og modning (figur 1). Hundredvis af gener er med til at udgøre et individs homeodynamiske rum, og alle disse er afgørende for chancen for overlevelse.

På den anden side, er denne beskyttelse ikke komplet eller absolut på grund af den komplekse og sammenhængende natur af de biologiske processer. Der eksisterer en potentiel sårbarheds zone som omgiver det beskyttende homeodynamiske rum. Denne zone varierer individuelt afhængigt af genetisk polymorfisme, foster udviklingen samt de tidlige vækst og udviklings forhold. Visse livsstils faktorer vil påvirke størrelse på det homeodynamiske rum, såsom ernæring, infektioner, mental stimulering og fysisk aktivitet.

Hvad, hvordan og hvorfor aldring

Evolutionære processer har udviklet det homeodynamiske rum for netop at kunne være i stand til at opfylde det biologiske formål med livet, nemlig reproduktion og videreførelsen af gener. Intet mere, intet mindre. Den tid et individ skal bruge for at kunne reproducere sig kaldes "essentiell levetid" (eng. *essential lifespan* (ELS)) [1], hvor et effektivt homeodynamisk rum er tilstrækkeligt. ELS er som regel meget kortere end den maksimale livstid opnået af et enkelt individ inden for sin art. For eksempel er ELS for rotter og mus mindre end ét år, men i et beskyttende miljø, såsom i laboratorier, kan disse dyr blive to eller tre år. På tilsvarende måde er ELS for mennesker omkring 40 år, men i moderne samfund med adgang til tilstrækkelig ernæring og et effektivt sundhedssystem kan populationen i gennemsnit blive over 80 år, og indtil videre er levetids-rekorden for mennesker på 122 år, 5 måneder og 14 dage!

Hundredvis af gener er ansvarlige for eksistensen og funktionen af det homeodynamiske rum. Disse

gener sikrer at nok individer af en art kan nå ELS, således arten fortsat kan reproducere sig og overleve. Disse gener kaldes for "levetids-sikrende gener" (eng. *longevity assurance genes*) eller vitagener. Det er vigtigt at bemærke at evolutionen ikke har udviklet gener, hvis funktion er at føre til aldring eller død efter ELS perioden. I stedet sker aldring på grund af utilstrækkelig effektivitet af de homeodynamiske processer som muliggør reparationer og vedligeholdelse. Ændringer i gen-ekspression, reduktion af telomerernes længde, samt en ændret stress respons er blot nogle af de biokemiske, cellulære og fysiologiske ændringer som sker under aldring.

En måde at konceptualisere aldring er som en progressiv skrumpning af det homeodynamiske rum (figur 1). Tidsmæssigt, starter dette umiddelbart efter ELS, og stille men progressivt bliver den beskyttende zone mindre, samtidig med at sårbarhedszonen bliver forøget. Dette medfører en forhøjet risiko for en eller flere alders-associerede sygdomme. Alle sygdomme som skyldes alderen er grundet en reduktion af det homeodynamiske rum.

Den molekylære mekanisme bag indsnævringen af det homeodynamiske rum er akkumulation af skader og fejl i alle komponenter af det biokemiske maskineri. Mange forskellige skader på makromolekyler finder sted i aldrende celler og i den ekstracellulære matrix. Tabel 2 opsummerer de indtil nu kendte skader der sker under aldring.

Konsekvenserne af denne stigning af skader på det molekylære niveau er vidtrækkende, som eksempelvis ændret gen-ekspression, genomisk instabilitet, mutationer, tab af cellens evne til at dele sig, celledød, fejl i den intercellulære kommunikation, fejl i organisering af væv, nedsat funktion af organerne, og øget sårbarhed overfor stress og andre forstyrrelser. Lige nu, ligger de store udfordringer for biogerontologer, i at klarlægge relevansen af disse molekylære skader på det funktionelle niveau. For eksempel, hvor stor en mængde skader kan et bestemt organ tåle før det ses på dets funktion, og hvor meget skade skal igen fjernes for at opretholde organets sunde og normale funktion. Disse spørgsmål bliver mere og mere relevante, hvis vi ønsker at være i stand til at opretholde et sundt liv og for at finde nye metoder til opretholdelse af en sund alderdom.

Makromolekyle	Eksempler på skader
DNA	Mutationer, epi-mutationer, base modifikationer, deletioner og streng brud.
RNA	Base modifikationer, mis-kodning og mis-splejsning.
Protein	Aminosyre modifikationer, misfoldning og aggregering
Karbohydrater, fedtsyrer og molekylære forbindelser	Glykation produkter (eng. <i>advanced glycation endproducts</i> , AGEs), lipofuscin og aggrosumer.

Tabel 2: Cellulære makromolekyler og deres aldersrelaterede skader.

Anti-aldring, sund alderdom og hormesis

Til trods for at visse sygdomme associeres med aldring, anser man ikke aldring i sig selv for at være en sygdom. Dette er først og fremmest fordi sygdom per definition ikke rammer *alle* individer i en population men kun en del af en population, hvorimod aldring er universel. For det andet vil man, rent teoretisk, kunne bevæge sig fra at være syg til at være sygdoms-fri. Dette er ikke muligt med hensyn til aldring, da det ikke kan defineres hvad nul-punktet i dette tilfælde ville være. Derfor kan aldring ikke moduleres ved blot at fjerne alle aldersassocierede sygdomme, men kræver en overordnet styrkelse af det homeodynamiske rum. Tabel 3 lister strategier der med varierende succes er afprøvet for at sikre en sundere alderdom.

De delvise behandlinger og erstatninger er effektive når organers funktion sættes ud af spil, og i andre akutte tilfælde, men overordnet gør de ikke noget eller meget lidt ved aldringsprocessen og de langsigtede konsekvenser aldring medfører. På det seneste er en meget mere lovende strategi ved at blive implementeret for at bremse udviklingen af de aldersassocierede sygdomme og de konsekvenser aldring generelt medfører. Denne relativt nye metode er en mild-stress induceret strategi kaldet *hormesis*. [2, 3]

Sundhed og hormesis

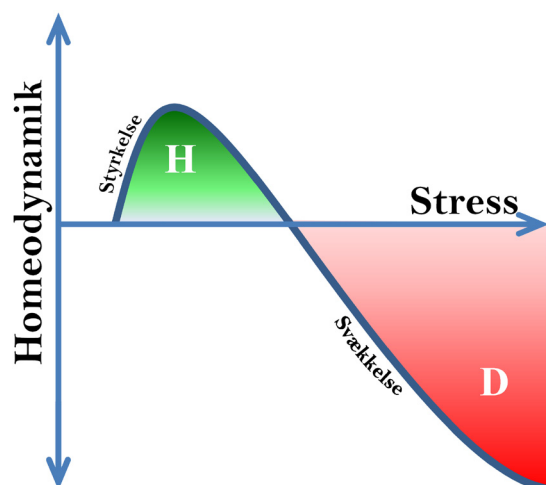
Stress kan være farligt, men det kan også have en positiv effekt, alt afhængigt af intensitet, varighed og frekvens. Det vigtigste aspekt af stress, i sin biologiske forstand, som forbrug af energi på bekostning af noget andet, er at stress-responsen ikke er lineært proportionalt med dosis af stress. Det viser sig faktisk, gennem meta-analyser af tusindvis af videnskabelige artikler, at sammenhængen ikke er lineær men faktisk en U- eller omvendt-U formet kurve, afhængigt af måleenheden.

Det bedste eksempel på den positive virkning af mild stress er de positive effekter af motion. Man har i årevis kendt til de positive effekter af motion, men de fleste biokemiske og fysiologiske målinger foretaget i forbindelse med motion, har vist sig at have en potentiel skadelig effekt på kroppen. Eksempelvis vil motion på det fysiologiske niveau øge hjerterytmen, blodtrykket og kropstemperaturen. I cellerne øges blandt andet mængden af reaktive ilt-arter (eng. *reactive oxygen species*; ROS), reaktive nitrogen-arter (RNS), og andre frie radikaler, syrer og aldehyder. Den mest signifikante fysiologiske ændring som sker under motion er en tyve gange forhøjelse af den mitokondrielle respiration og den oxidative fosforylering, som medfører en forhøjet metabolisme og dens skadelige bivirkninger. Det til trods kender alle til de positive effekter af moderat motion; effekter som har vist sig at skyldes den stress kroppen, organerne og cellerne har været udsat for. Som beskrevet ovenfor har det biologiske system en buffer kapacitet til at modstå visse påvirkninger, benævnt det homeodynamiske rum. Den milde stress cellerne bliver udsat for under motion viser sig at have en positiv effekt, idet den sætter en række beskyttende foranstaltninger i gang. Dette fænomen kaldes hormesis. Den konceptuelle beskrivelse af hormesis er: en forstyrrelse af det homeodynamiske rum, den efterfølgende overkompenserende reparationsaktivitet, og genetableringen af det homeodynamiske rum.

Hormesis i aldring er karakteriseret ved den stabiliserende effekt resulterende af den cellulære respons til en enkel eller flere omgange af mild stress. Dette er repræsenteret i figur 2, hvor det homeodynamiske rum i et biologisk system er stærkt i den hormetiske zone (H) under mild stress. Hvis den bliver svækket under en højere stress niveau, medfører det en progressiv svækkelse af det homeodynamiske rum, og ender i en destruktiv (D) zone som medfører funktionelle svagheder, sygdomme, og med tiden døden.

Strategier	Eksempler på behandlinger
Delvise behandlinger – erstatte en ting ad gangen, når de bliver mindre funktionelle	Organ og vævs-transplantation, stamcelle terapier
Fornyelse og genetablering af de ting som har ændret sig med alderen	Hormoner, celler, naturlige og syntetiske stoffer og ernæringskomponenter, såsom vitaminer, anti-oxidanter, enzymer, og specifik gen-terapi.
General styrkelse af det homeodynamiske rum	Hormesis

Tabel 3: Forskellige strategier for en sundere alderdom



Figur 2: Styrkelse af det homeodynamiske rum med mild stress-induceret hormesis. Mild stress vil resultere i en styrkelse af det homeodynamiske rum (hormetisk zone H), mens en længerevarende og højere mængde af stress vil resultere i en svækkelse (destruktive zone D).

Det er dog vigtigt at bemærke, at til trods for at den hormetiske zone er smal både med hensyn til dosis og den efterfølgende effekt, er dens biologiske effekt både akkumulativ, selvforstærkende og fysiologisk signifikant.

Alle sådanne forhold, som skaber biologisk gavnlige effekter ved at inducere mild-stress ved aktivering af en eller flere cellulære stress responser, kaldes hormetiner [1]. Disse kan yderligere kategoriseres værende (1) fysiologiske hormetiner, såsom motion, varme og UV-stråling; (2) psykologiske hormetiner, såsom mentale opgaver eller udfordringer, fokuseret koncentration eller sågar meditation; og (3) biologiske og nærings hormetiner, som infektioner, mikro-næringsstoffer, krydderier og andet.

Forskellige stress-inducerende strategier har vist sig at have en alders-udsættende og livsforlængende effekt hos dyr og i celler. Disse inkluderer temperatur chok, stråling, tungmetaller, pro-oxidanter, acetaldehyd, alkoholer, motion og ernæringsrestriktion. Det er således muligt at manipulere med alderen i humane celler ved hjælp af hormesis. I vores forskning har vi vist på en lang række humane celler, at man kan forlænge cellernes levetid med en to-gange-ugentlig mild varme-stress (41 °C) i en time, for eksempel fibroblaster, keratinocytter, endotel celler og knoglemarvs stamceller [4, 5]. Disse behandlinger har vist sig at have en effekt på cellernes levetid, de bibeholder en yngre morfologi, de udviser en reduktion i de molekulære skader, de har et øget differentierings potentiale, og sår heling og angiogenese accelereres. Andre hormetiske protokoller har også vist sig at have en gavnlige effekt på humane celler, som eksempelvis stråling, mekanisk påvirkning og elektromagnetisk chok.

De hormetiner som findes i vores mad, specielt plan-teekstrakter, har tiltrukket sig stor videnskabelig

opmærksomhed for deres potentielt sundhedsfrem-mende egenskaber. De kemikalier og aktive stoffer som findes i planter, er fra naturens side ikke skabt til at fremme vores sundhed, faktisk er de giftstoffer som planter producerer for netop ikke at blive spist. Men da vores forsvars og repareringsmekanismer har en overkompenserende effekt, har disse stoffer en gavnlige effekt når de indtages i begrænsede mængder. Nogle af de mest kendte hormetiner i vores fødevarer inkluderer phenol syrer, polyfeno-ler, flavonoider, geranyler, curcumin, rosmarinsyre, kinetin, zink, og ekstrakter fra te, mørk chokolade, safran og spinat.

Styrkelse af det homeodynamiske rum kan være en vigtig faktor for at definere den biologiske basis for sundhed. Som regel bliver "sundhed" defineret som enten det at være sygdoms-fri, eller som en ikke nær-mere defineret tilstand af velvære, uden egentligt at præcisere det objektive i sundhed. Selv om visse ska-lær for skrøbelighed har været brugt som parametre for sundhed, mangler der en universelt anvendelig enhed for sundhed. Ideelt set kan sundhed defineres som en tilstand af komplet fysisk og psykisk selv-stændighed af dagligdags aktiviteter, og det at være *sund* indebærer et tilstrækkeligt dagligt mentalt og fysisk aktivitetsniveau. Til trods, mangler denne de-finition også et identificerbart sæt biologiske para-metre på det mest fundamentale biologiske niveau.

Konceptet med det homeodynamiske rum og dets styrkelse ved hjælp af hormesis, ser ud til at være det mest lovende koncept inden for biokemien og mole-kylærbiologien, når det gælder sundhedsfremme og forbedring af generel livskvalitet.

Referencer

1. Rattan, S.I.S., *Biogerontology: from here to where? The Lord Cohen Medal Lecture-2011*. Biogerontology, DOI 10.1007/s10522-011-9354-3.
2. Le Bourg, E. and S.I.S. Rattan, eds. *Mild stress and healthy aging: applying hormesis in aging research and interventions*. 2008, Springer: Dordrecht, The Netherlands. 187.
3. Mattson, M.P. and E. Calabrese, eds. *Hormesis - a revolution in biology, toxicology and medicine*. 2010, Springer: New York.
4. Rattan, S.I.S. and D. Demirovic, *Hormesis as a mechanism for the anti-aging effects of calorie restriction.*, in *Calorie Restriction, Aging and Longevity*, A.V. Everitte, et al., Editors. 2010, Springer: Dordrecht. p. 233-245.
5. Rattan, S.I.S., et al., *Heat stress and hormetin-induced hormesis in human cells: effects on aging, wound healing, angiogenesis and differentiation*. Dose-response, 2009. 7(1): p. 93-103.

Note

- 1) LCA er et center of excellence medlem af Global Ageing Research Network (GARN) i International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG)