

Mitokondrium, oxidatív stressz és öregedés

Szarka András dr.^{1,2} ■ Bánhegyi Gábor dr.¹ ■ Sümegei Balázs dr.^{3,4,5}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Vegytani Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet, Budapest

²Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszer-tudományi Tanszék, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Laboratórium, Budapest

³Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet, Orvosi Biokémiai Tanszék, Pécs

⁴MTA PTE Nukleáris-Mitokondriális Interakciós Kutatócsoport, Pécs

⁵PTE Szentágotthai János Kutatóközpont, Pécs

Az ötvenes években látott napvilágot az öregedés szabad gyökös elmélete, amely szerint a metabolikus útvonalak által termelt reaktív oxigénvegyületek lényeges szerepet kapnak az öregedés folyamatában. A teória később, a mitokondrium reaktív oxigénvegyületek fő forrásaként történő azonosításával, módosításra került és az öregedés mitokondriális elmélete néven vált ismertté. Ezt követően felvetették egy öregedési „ördögi kör” meglétét, amely szerint a mitokondriális respiráció során képződő reaktív oxigénvegyületek károsítják a mitokondriális DNS-t, a mitokondriális funkciókat. A mitokondriális diszfunkció következtében megnő a termelődő reaktív oxigénvegyületek mennyisége. Ez az „ördögi kör” a mitokondriális DNS-mutációk felszaporodását válthatja ki, amely öregedéshez vezethet. A közelmúltban létrehozott mtDNS-mutátor egerek mitokondriális DNS-replikációjáért felelős DNS-polimeráz γ exonukleáz aktivitását elrontották. Ennek következtében a mitokondriális DNS-ben a szomatikus mutációk száma megnövekedett és egy öregedő fenotípus alakult ki. Érdekes módon a mutáns egerekben sem emelkedett reaktívoxigénvegyület-termelést, sem oxidatív károsodást nem tapasztaltak, amelyek erősen megkérdőjelezték az „ördögi kör” meglétét. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(12), 447–452.

Kulcsszavak: mitokondrium, mitokondriális DNS, reaktív oxigénvegyületek, öregedés

Mitochondria, oxidative stress and aging

The free radical theory of aging was defined in the 1950s. On the base of this theory, the reactive oxygen species formed in the metabolic pathways can play pivotal role in ageing. The theory was modified by defining the mitochondrial respiration as the major cellular source of reactive oxygen species and got the new name mitochondrial theory of aging. Later on the existence of a “vicious cycle” was proposed, in which the reactive oxygen species formed in the mitochondrial respiration impair the mitochondrial DNA and its functions. The formation of reactive oxygen species are elevated due to mitochondrial dysfunction. The formation of mitochondrial DNA mutations can be accelerated by this “vicious cycle”, which can lead to accelerated aging. The exonuclease activity of DNA polymerase γ , the polymerase responsible for the replication of mitochondrial DNA was impaired in mtDNA mutator mouse recently. The rate of somatic mutations in mitochondrial DNA was elevated and an aging phenotype could have been observed in these mice. Surprisingly, no oxidative impairment neither elevated reactive oxygen species formation could have been observed in the mtDNA mutator mice, which may question the existence of the “vicious cycle”.

Keywords: mitochondria, mitochondrial DNA, reactive oxygen species, aging

Szarka, A., Bánhegyi, G., Sümegei, B. [Mitochondria, oxidative stress and aging]. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(12), 447–452.

(Beérkezett: 2014. január 5.; elfogadva: 2014. január 30.)

Rövidítések

BMC = a csont ásványianyag-tartalma; BMD = teljes test csont-ásványianyag-sűrűsége; COX = citokróm c oxidáz; mtDNS = mitokondriális DNS; Polg = DNS-polimeráz γ ; ROS = reaktív oxigénvegyületek; SOD = szuperoxid-dizmutáz

Valószínűleg nincs még egy olyan orvostudományi kutatási terület, amely annyira régen és oly intenzíven foglalkoztatná az emberiséget, mint az öregedés és az örök fiatalság titka. A szabad gyökök öregedésben betöltött szerepével komolyabban a XX. század közepén kezdtek el foglalkozni, amikor felfedezték, hogy a röntgensugárzás és az oxigénmérgezés következtében *in situ* képződő reaktív oxigénvegyületek (ROS) felelősek a következményes toxicitásért [1, 2]. *Denham Harman* azon megfigyelésekre alapozva, hogy a sugárzás mutációt, rákot és öregedést idéz elő, azzal a hipotézissel állt elő, hogy a normális oxigénfelhasználó metabolikus útvonalak által termelt ROS (ezek közül is elsősorban a hidroxil- és hidroperoxilgyökök) lényeges szerepet kapnak az öregedés folyamatában [3]. A teória újabb lendületet kapott és elfogadottsága jelentősen megnövekedett a szuperoxid-dizmutáz (SOD) felfedezésével [4], illetve a H_2O_2 *in vivo* létezésének leírásával [5]. *Harman* később módosította teóriáját [6], arra a megfigyelésre hivatkozva, amely szerint emlőssejtekben a mitokondrium felelős a ROS döntő részének képződéséért [5]. Az ezt követő évek során számos tanulmány igazolta, hogy az oxidatív sérülések mértéke fokozódik az életkor előrehaladtával [7]. *Harman* módosított teóriájával összhangban kiderült, hogy a mitokondriális DNS-t (mtDNS) érintő mutációk (deletiók, pontmutációk) mértéke fokozódik oxidatív stressz hatására és igen jelentős mértékben megnő az életkor növekedésével [7].

Mind a mai napig felmerül a kérdés, hogy vajon az oxidatív károsodásoknak kóroki szerepe van-e az öregedés folyamatában, az élethossz meghatározásában vagy „csak” szimplán velejárói a korral együtt járó betegségeknek. A mitokondriumot központba helyezve úgy is feltehetjük a kérdést, hogy a mitokondriális defektusok (az mtDNS-mutációk) az öregedés kiváltó okai vagy csak velejárói, következményei annak?

Oxidatív stressz és mitokondriális DNS

Tekintve, hogy az mtDNS a mitokondriális ROS-termelő folyamatok közelében található, tekintélyes mértékű oxidatív stresszhatásnak van kitéve, ennek eredménye a nukleáris DNS-től 3-szor magasabb oxidatív DNS-károsodási szint is [8]. Az mtDNS-t érintő deletiók és pontmutációk száma a kor előrehaladtával drámai mértékben megnő [9, 10]. Míg a deletiók gyakorlatilag kimutathatatlanok fiatalkorban, addig időskorban az mtDNS akár 2%-a is érintett lehet [9]. Ez alól természetesen az idegrendszer sem képez kivételt. Számos esetben számoltak be rágcsáló- és humán agysejtek esetében

egyértelműen korfüggő módon emelkedő mtDNS-deletiós rátáról [11]. *Kraytsberg és munkatársai in situ* citokróm c oxidáz (COX) -aktivitás-festés során heterogén festődést figyeltek meg idős *substantia nigra* neuronok esetén. Ezzel egyidejűleg megfigyelték, hogy a COX-negatív neuronok magasabb arányban tartalmaznak mtDNS-deletiákat, mint a COX-pozitívak [12]. A mutációk kétségtelenül szomatikus (és nem örökletes) mutációk voltak, mivel az egyes neuronok egyedi mintázatú (deletiós) mtDNS-t tartalmaztak. Az egyre szaporodó megfigyelések afelől sem nagyon hagynak kétséget, hogy az öregedés során az oxidatív károsodások száma megnő az emlősgyógyban [13]. Heves viták arról sem dúlnak, hogy a mitokondriumban képződött ROS hozzájárul az mtDNS-mutációk létrejöttéhez. A közelmúlt eredményei alapján jelenleg úgy gondoljuk, hogy a kettős szálú törések lehetnek az mtDNS-deletiók mediátorai. Ugyanis a kettős szálú törések nagyméretű deletiókhoz vezetnek egérszövet [14] és agysejtek [15] esetében, tovább erősítve a feltételezést, amely szerint ez a mechanizmus lehet döntő részben felelős az öregedéssel együtt járó mtDNS-deletiókért. Ezeket a kettős szálú töréseket okozhatják a reaktív oxigénvegyületek [16], azonban a háttérben a replikációs villa leállása is lehet [17].

Ezeket a potenciálisan ROS kiváltotta mtDNS-mutációkat (deletiákat és pontmutációkat) olyan, öregedéssel kapcsolatos rendellenességekkel hozták összefüggésbe, mint a sporadikus neurodegeneratív rendellenességek, a 2-es típusú diabetes és a kardiális megbetegedések egy része [18, 19].

Ha mindezek a megfigyelések nem is adnak választ a kérdésünkre, hogy a mutáns mtDNS akkumulációjának, illetve az oxidatív stressznek van-e okozati szerepe az öregedésben, azért azt valószínűsítjük, hogy a mutáns mtDNS (és az oxidatív károsodások) az adott élőlény élettartamától függetlenül hasznos öregedési biomarkerként viselkedhetnek.

ROS–mtDNS-mutáció–ROS: ördögi kör?

Térjünk vissza *Harman* elméletéhez, amely szerint az öregedés, illetve az azzal összefüggésbe hozható degeneratív megbetegedések (többek között) a ROS káros hatásainak tudhatók be. A sejten belül az elsődleges ROS-forrás a mitokondriális elektrontranszfer lánc, így a mitokondrium tekinthető az oxidatív károsodás elsődleges célpontjának is. Ezen teóriára, megfigyelésekre építve az öregedés szabad gyökös, illetve mitokondriális elmélete egy ördögi kör meglétét vetíti elénk, amely jelentős mértékben hozzájárul az öregedés folyamatához. Az „ördögi kör” szerint a normális metabolizmus során az elektrontranszfer lánc ROS-t termel. Ez a ROS-termelés a mitokondriális lipidek, fehérjék és nukleinsavak károsodását idézi elő. A ROS kiváltotta mtDNS-mutációk csökkent funkciójú respirációs lánc egységek szintéziséhez vezetnek, amelyek a respirációs lánc diszfunkcióját okozzák és így felerősítik a ROS termelődését

[6]. Ez az ördögi kör, jó eséllyel, az mtDNS-mutációk idővel történő exponenciális felszaporodását váltja ki, amely öregedéshez és az azzal együtt járó degeneratív megbetegedésekhez vezet. Tekintélyes számú morfológiai, bioenergetikai, biokémiai és genetikai adat támogatta a kör meglétét [18]. Az idősebb emberekben nagyobb méretű és kevesebb mitokondriumot találunk, továbbá a mitokondriális abnormalitások – mint vakuolák, abnormális kriszták és parakristályos zárványok – is gyakrabban fordulnak elő [20]. Ne felejtjük el azt sem, hogy az emlősök öregedése az mtDNS-mutációk akkumulációjával, illetve a fehérjék oxidatív károsodásával járt együtt [9, 15]. Szintén egyre nagyobb a konszenzus a tekintetben, hogy létezik egy korrallal járó, a kor előrehaladtával folyamatosan romló folyamat, a respirációs lánc funkciócsökkenése is [21]. Végezetül számos tanulmány számolt be különböző állatfajok esetében a ROS-képződés és a maximális élettartam között fennálló inverz korrelációról [22].

Ugyanakkor azt sem szabad elfelejtenünk, hogy az összes rendelkezésünkre álló adat nem más, mint pusztán korreláció, és ezért nem zárhatjuk ki annak a lehetőségét sem, hogy a mitokondriális károsodás és a ROS-termelés az öregedés következménye és nem pedig hajtóereje annak. A kérdés megválaszolásához nagymértékben segítséget nyújt a közelmúltban létrehozott mtDNS-mutátor egér [23].

Az mtDNS-mutátor egér

Az mtDNS-mutátor egér kulcsszerepet kapott a ROS, mtDNS-károsodás és öregedés közötti összefüggés tisztázásában. Az egérben az mtDNS replikációjáért felelős DNS polimeráz γ (Polg) hibajavító funkciójához szükséges 3'–5' exonukleáz aktivitását elrontották. Az aktivitás szempontjából kritikus konzervált aszpartát oldalláncot alaninra cserélték (a Polg A alegységében). Ennek következtében a Polg exonukleáz aktivitása igen jelentős mértékben csökkent, míg a szintetikus aktivitása nem változott meg [23].

Az mtDNS-mutátor egerek egészen 25 hetes életkorukig teljesen normális megjelenést mutattak, ekkor azonban enyhe mértékű kyphosis és alopecia alakult ki. Ahogy az állatok öregedtek, a kyphosis egyre súlyosbodott és változó mértékű alopecia jelent meg. Az állatok átlagos élettartama 48 hét volt, és mindegyikük elpusztult a 61 hetes életkor előtt. Az mtDNS-mutátor egerek súlygyarapodása a 15–20. hét között elkezdett visszaesni, és 24 hetes korukban elkezdtek a testsúlyukat veszíteni. Az alopecia a humán öregedés természetes velejárója, ahogy a 60 éves kor feletti testsúlyvesztés is, hasonlóan a másfél évesnél idősebb egerekhez [24]. Az mtDNS-mutátor egerek testzsír- és szubkután zsírtartalma, általános megjelenésükkel összhangban, csökkent volt. Emberek esetében a testzsírtartalom 65 éves kor felett elkezd csökkenni, és a szubkután zsírtartalom csökkenése is általánosan mondható az öregedő bőr esetében [25].

A teljes test csontásványianyag-sűrűségét (BMD) meghatározva, az egyértelmű csökkenést mutatott 40 hetes mtDNS-mutátor egerek esetében, amely konzisztens az osteoporosis klinikai sajátságaival (jellegzetes kyphosis). Szintén hasonló tendenciát lehetett megfigyelni a csontásványianyag-tartalom (BMC) alakulásában 40 hetes állatok esetében. A pontosabb BMD- és BMC-meghatározás érdekében a vizsgálatokat preparált femuron is elvégezték, ebben az esetben a 20 hetes állatok esetében nem tapasztaltak különbséget a vad típusú és az mtDNS-mutátor egerek között, viszont 40 hetes életkorra jelentős mértékben csökkent mind a BMD, mind a BMC az mtDNS-mutátor egerekből származó femur esetében. Összefoglalva: a röntgendetritometria felfedte a test összetételében bekövetkezett főbb változásokat, az mtDNS-mutátor egérre jellemző korai csökkent zsírtartalmat és az osteoporosis kialakulását. A humán öregedés igen hasonló módon kyphosissal és osteoporosissal jár együtt [25].

A laboratóriumi paramétereket áttekintve szembeötlő volt a 25 hetes korban perifériális vérből vad típusú állatokhoz képest mért csökkent hemoglobintartalom. Az mtDNS-mutátor egerekben tapasztalható anaemia macrocytaer és hipokromatikus volt. A mutáns egerekben ezenkívül a májban extramedullaris haematopoesist és lépmeagnagyobbodást lehetett megfigyelni. Mindkét megfigyelés az öregedő egerek jellemzője [24]. Itt érdemes megjegyezni, hogy az idősödő emberek esetében tapasztalható ismeretlen etiológiájú anaemia szintén gyakran tapasztalható probléma [26].

A szív súly testsúlyhoz viszonyított aránya is megnövekedett az mtDNS-mutátor egerekben. A 40 hetes mutáns állatok bal szív kamra lumene is jelentős mértékben megnőtt. Hasonlóan megnövekedett a szív súly és balkamra-hipertrófia figyelhető meg az öregedő humán szív esetében is [25, 27]. A mutáns egerek szívizomszövetén végzett hisztokémiai vizsgálatok mozaikos citokrom C-deficienciát fedtek fel, amely kimutatható öregedő (mtDNS-mutációkkal jobban terhelt) humán szívizomszövet és neuronok esetében is [12, 28]. Ezzel összhangban nagyobb méretű és abnormális mitokondriumok voltak láthatók a mutáns állatokból származó szívizomszövet fénymikroszkópos vizsgálata során.

A mutáns egerek esetében mindkét nemre kiterjedő csökkent fertilitás volt tapasztalható. A vizsgált 15 nőtény közül egyik sem lett terhes 20 hetes kora után, és mindössze egyetlen kisméretű utód született a mutáns hímek és vad típusú nőtények pároztatása esetén is. A mutáns hím egyedek kisebb méretű herékkel rendelkeztek 12 hetes korukat követően, amelyek csökkent mennyiségű spermiumot tartalmaztak. A 40 hetes állatok pedig már kiterjedt testicularisatorna-rendellenességgel rendelkeztek. Humán esetben is a korrallal csökken a nők termékenysége, illetve a férfiak esetében csökken a spermiumok száma [29].

A mutáns egerek mtDNS-ét Southern-blottal megvizsgálva igen kiterjedt szöveti eloszlást mutató, rövi-

debb, ~12 kbp (a normális mtDNS-hossz 16 569 bp) körüli mtDNS-t lehetett detektálni. A deletiót tartalmazó mtDNS mennyisége nem változott az időben, és eloszlása hasonló értéket mutatott az összes vizsgált szövetben. A teljes hosszal rendelkező mtDNS száma hozzávetőlegesen a vad típusban mérhető 70%-ot érte el. Ez a csökkenés azonban nem érintette az mtDNS expresszióját. A mutáns egerek agyából, májából és szívizmából izolált minták esetében a szomatikus mtDNS-pontmutációk száma mintegy 3–5-szöröse volt a vad típus esetében tapasztaltak. Az mtDNS-en belül mutációs forrót nem lehetett találni, az eltérések egyenletesen oszlottak el a teljes mitokondriális genomban. A mutáns egerek szívizomszövetében a respirációs lánc enzimaktivitásának progresszív csökkenését írták le, ami csökkent mitokondriális ATP-produkciós rátával járt együtt. Ez utóbbi összhangban van azzal a feltételezéssel, hogy a deficienciák hátterében az mtDNS-t érintő mutációk állnak.

Mutáns egerek sorozatát létrehozva kimutatták, hogy a maternálisan öröklött mtDNS-mutációk egy alap mutációs szintet jelentenek, amelyekre ráülve fejti ki a szomatikus mutagenézis a hatását. A viszonylag alacsony szintű petesejtrel átadott mtDNS-mutációnak önmagában egész élethosszon keresztül tartó következményei lehetnek, amely korai öregedéshez is vezethet [30]. Ezek az öröklött mtDNS-mutációk, szomatikus mutációkkal kombinálódva, komoly rizikótényezőt jelenthetnek különböző fejlődési rendellenességek kialakulásához.

Az mtDNS-mutátor egér kapcsán nyert információk egyértelmű kísérletes kapcsolatot jelentenek a megnövekedett számú szomatikus mtDNS-mutáció, a respirációs-lánc-diszfunkció és az öregedő fenotípus között. A cikk elején felvetett kérdésre, úgy tűnik, részben már választ kaptunk, azonban a mitokondriális ROS szerepe még mindig tisztázásra várt.

Egy váratlan fordulat: az mtDNS-mutátor egér és a ROS kapcsolata

Ahogy láttuk, az mtDNS-mutátor egér jelentős mértékű szomatikus mtDNS-mutációval rendelkezik, amely korai öregedéssel és csökkent élettartammal jár együtt. A Polgmutáns állat alkalmas annak kiderítésére, hogy a megnövekedett mtDNS-mutációs ráta következtében kialakult respirációs-lánc-deficiencia fokozott ROS-termelést von maga után, amely az mtDNS további károsítása révén beindíthatja az ördögi kört.

Mindenki arra számított, hogy legalább néhány olyan pontmutáció akad, amely fokozott ROS-termelést idéz elő az mtDNS-mutátor egérben. Ezért volt különösen meglepő, hogy sem emelkedett ROS-termelést, sem oxidatív károsodást nem tapasztaltak különböző életkorú mutáns egerekből származó szövetekben, sejtekben [31]. Ahogy korábban láttuk, a mitokondriális öregedés teóriája egy ördögi kör meglétét feltételezte, amely szerint az mtDNS-mutációk számának – a felgyorsult oxida-

tív stressz miatt – exponenciális mértékben kellene növekednie. A mutáns egerekben azonban a gesztáció félidejétől a késői felnőttkorig az mtDNS-mutációk lineáris növekedését tapasztalták [31], amely arra utal, hogy az ördögi kör mégsem létezik.

Következtetések

Számos tanulmány számol be a fokozott ROS-termelés, oxidatív károsodás és az öregedés között fennálló szoros viszonyról, korrelációról. Ezenkívül azok a beavatkozások, amelyek az élettartam meghosszabbodását érik el, egyúttal mérséklék az öregedéssel kapcsolatos oxidatív módon károsodott molekulák számának növekedését is [18, 32]. Az öregedés és ROS kapcsolatára korábban számos esetet említettünk, ezeken kívül idetartoznak a kalóriarestrikciós kísérletek [33, 34, 35], illetve a genetikailag módosított gyümölcslegyeken és férgekben végzett kísérletek eredményei is [36, 37, 38]. Az igazsághoz tartozik (ahogy arra korábban is utaltunk), hogy az öregedés szabad gyökös teóriáját támogató eredmények nagyrészt indirektek és számos eredmény ellentmond annak. Szintén erre szolgált példát az a tanulmány, amelyben hosszú életű gyümölcslegytorzsekben a citoszólban található Cu-Zn-SOD és kataláz enzimek túltermelése semmiféle kedvező hatást nem váltott ki a mutáns legyek túlélésére [39]. A Mn-SOD vagy a tioredoxinreduktáz transzgenként történő bevitele, a genetikai háttér többi részének változatlanul hagyása mellett szintén nem befolyásolta az élettartamot [39]. Ugyanakkor egy másik tanulmány az élettartam 48%-os megnyúlásáról számolt be a Cu-Zn-SOD enzimet túltermelő gyümölcslegyek esetében, a kataláz túltermelése azonban semmilyen további hatással nem bírt [40]. A sort folytathatnánk még azokkal a genetikai egérmodellekkel, amelyekben megváltoztatták a különböző antioxidáns enzimek kifejeződésének mértékét, de ez esetben az eredmény még inkább konfúzus. A genetikai modellek helyett néhány sor erejéig mindenképpen említést kell tennünk a csupasz vakondpatkányról. A csupasz vakondpatkányok a leghosszabb életű rágcsálók 25–30 éves élettartammal, míg a mitokondriális ROS-termelésük mértéke hasonló az egerekéhez, amelyek mindössze 3–4 évig élnek [41]. A fontosabb antioxidáns enzimek kifejeződése és aktivitása sem mutat az egerekhez képest eltérést, sőt a glutathion peroxidáz szintje jelentősen alacsonyabb, ahogyan a máj glutathionszintje is, amely egyértelműen prooxidáns miliőre utal [42]. A csupasz vakondpatkányok és az egerek között meglévő egyértelmű különbség, hogy az előbbieken tapasztalható oxidatív károsodások mértéke nem növekszik a kor előrehaladtával, hanem meglehetősen magas állandósult állapotban tartott, oly mértékben magas, mint az az idős egerek esetében megfigyelhető [42]. Itt fontos arról is említést tennünk, hogy a ROS nem csupán mint az oxidatív károsodások kiváltói ismeretesek, hanem fontos jelátviteli szerepet is betöltenek [43, 44].

Összefoglalásképp elmondhatjuk, hogy még mindig intenzív viták zajlanak a ROS – oxidatív stressz – öregedésben betöltött szerepéről. Az mtDNS-mutátor egér révén nagy valószínűséggel kijelenthetjük, hogy a megnövekedett számú mtDNS-mutáció és az emelkedett ROS-produkció között nincs közvetlen összefüggés, ezenkívül az oxidatív stressz öregedésben betöltött közvetlen szerepét is erősen megkérdőjelezhetjük. Az mtDNS-mutátor egérben anélkül fejlődik ki az öreg fenotípus, hogy az oxidatív stressz bármilyen látható növekedését tapasztalnánk, azonban respirációs-lánc-deficienciát mutat [23]. Így ez utóbbi sokkal inkább lehet potenciális jelölt a korai öregedés elsődleges kiváltójának szerepére. A respirációs-lánc-diszfunkció az élettanilag kritikus sejtekben bioenergetikai deficitet okozva csökkentheti a sejthalálhoz szükséges jel küszöbértékét, amely replikatív hanyatlást okozhat az őssejtekben, így felgyorsítva az öregedés folyamatát. Az „életelixír” megtalálása tehát még várat magára, talán az odavezető út egyik fontos állomása lehet az anti-mtDNS-mutátor állapotmodell kifejlesztése [41], amely révén már biztosan megválaszolhatjuk a kérdést, hogy a csökkentett mtDNS-mutáció-szám hozzájárul-e az élet meghosszabbításához.

Irodalom

- [1] Gerschman, R., Gilbert, D. L., Nye, S. W., et al.: Oxygen poisoning and x-irradiation: a mechanism in common. *Science*, 1954, 119(3097), 623–626.
- [2] Gerschman, R., Gilbert, D. L., Nye, S. W., et al.: Influence of x-irradiation on oxygen poisoning in mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1954, 86(1), 27–29.
- [3] Harman, D.: Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.*, 1956, 11(3), 298–300.
- [4] McCord, J. M., Fridovich, I.: Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). *J. Biol. Chem.*, 1969, 244(22), 6049–6055.
- [5] Chance, B., Sies, H., Boveris, A.: Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol. Rev.*, 1979, 59(3), 527–605.
- [6] Harman, D.: The biologic clock: the mitochondria? *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1972, 20(4), 145–147.
- [7] Muller, F. L., Lustgarten, M. S., Jang, Y., et al.: Trends in oxidative aging theories. *Free Radic. Biol. Med.*, 2007, 43(4), 477–503.
- [8] Anson, R. M., Hudson, E., Bobr, V. A.: Mitochondrial endogenous oxidative damage has been overestimated. *FASEB J.*, 2000, 14(2), 355–360.
- [9] De Grey, A. D.: A proposed refinement of the mitochondrial free radical theory of aging. *BioEssays*, 1997, 19(2), 161–166.
- [10] Nekhaeva, E., Badyak, N. D., Kravtsov, Y., et al.: Clonally expanded mtDNA point mutations are abundant in individual cells of human tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2002, 99(8), 5521–5526.
- [11] Kujoth, G. C., Bradshaw, P. C., Haroon, S., et al.: The role of mitochondrial DNA mutations in mammalian aging. *PLoS Genet.*, 2007, 3(2), e24.
- [12] Kravtsov, Y., Kudryavtseva, E., McKee, A. C., et al.: Mitochondrial DNA deletions are abundant and cause functional impairment in aged human substantia nigra neurons. *Nat. Genet.*, 2006, 38(5), 518–520.
- [13] Mattson, M. P., Magnus, T.: Ageing and neuronal vulnerability. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2006, 7(4), 278–294.
- [14] Srivastava, S., Moraes, C. T.: Double-strand breaks of mouse muscle mtDNA promote large deletions similar to multiple mtDNA deletions in humans. *Hum. Mol. Genet.*, 2005, 14(7), 893–902.
- [15] Fukui, H., Moraes, C. T.: The mitochondrial impairment, oxidative stress and neurodegeneration connection: reality or just an attractive hypothesis? *Trends Neurosci.*, 2008, 31(5), 251–256.
- [16] Lieber, M. R., Karanjawala, Z. E.: Ageing, repetitive genomes and DNA damage. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2004, 5(1), 69–75.
- [17] Wanrooij, S., Goffart, S., Pohjoismäki, J. L., et al.: Expression of catalytic mutants of the mtDNA helicase Twinkle and polymerase POLG causes distinct replication stalling phenotypes. *Nucl. Acids Res.*, 2007, 35(10), 3238–3251.
- [18] Balaban, R. S., Nemoto, S., Finkel, T., et al.: Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*, 2005, 120(4), 483–495.
- [19] Taylor, R. W., Turnbull, D. M.: Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Nat. Rev. Genet.*, 2005, 6(5), 389–402.
- [20] Frenzel, H., Feimann, J.: Age-dependent structural changes in the myocardium of rats. A quantitative light- and electron-microscopic study on the right and left chamber wall. *Mech. Ageing Dev.*, 1984, 27(1), 29–41.
- [21] Cottrell, D. A., Blakely, E. L., Johnson, M. A., et al.: Cytochrome c oxidase deficient cells accumulate in the hippocampus and choroid plexus with age. *Neurobiol. Aging*, 2001, 22(2), 265–272.
- [22] Perez-Campo, R., López-Torres, M., Cadenas, S., et al.: The rate of free radical production as a determinant of the rate of aging: evidence from the comparative approach. *J. Comp. Physiol. B*, 1998, 168(3), 149–158.
- [23] Trifunovic, A., Wredenberg, A., Falkenberg, M., et al.: Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature*, 2004, 429(6990), 417–423.
- [24] Haines, D. C., Chattopadhyay, S., Ward, J. M.: Pathology of aging B6; 129 mice. *Toxicol. Pathol.*, 2001, 29(6), 653–661.
- [25] Kalu, D. N.: Bone. *Handbook of Physiology, Aging. Compr. Physiol.*, 2011, 1, 395–412.
- [26] Balducci L.: Epidemiology of anemia in the elderly: information on diagnostic evaluation. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2003, 51(3 Suppl.), S2–S9.
- [27] Braunwald, E. (ed.): *Heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1997.
- [28] Müller-Höcker, J.: Cytochrome-c-oxidase deficient cardiomyocytes in the human heart – an age-related phenomenon. A histochemical ultracytochemical study. *Am. J. Pathol.*, 1989, 134(5), 1167–1173.
- [29] Pal, L., Santoro, N.: Age-related decline in fertility. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 2003, 32(3), 669–688.
- [30] Ross, J. M., Stewart, J. B., Hagström, E., et al.: Germline mitochondrial DNA mutations aggravate ageing and can impair brain development. *Nature*, 2013, 501(7467), 412–415.
- [31] Trifunovic, A., Hansson, A., Wredenberg, A., et al.: Somatic mtDNA mutations cause aging phenotypes without affecting reactive oxygen species production. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102(50), 17993–17998.
- [32] Melov, S., Ravenscroft, J., Malik, S., et al.: Extension of life-span with superoxide dismutase/catalase mimetics. *Science*, 2000, 289(5484), 1567–1569.
- [33] Van Remmen, H., Ikeno, Y., Hamilton, M., et al.: Life-long reduction in MnSOD activity results in increased DNA damage and higher incidence of cancer but does not accelerate aging. *Physiol. Genomics*, 2003, 16(1), 29–37.
- [34] Van Remmen, H., Qi, W., Sabia, M., et al.: Multiple deficiencies in antioxidant enzymes in mice result in a compound increase in sensitivity to oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.*, 2004, 36(12), 1625–1634.
- [35] Schriener, S. E., Linford, N. J., Martin, G. M., et al.: Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria. *Science*, 2005, 308(5730), 1909–1911.

- [36] *Orr, W. C., Sohal, R. S.*: Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster*. *Science*, 1994, 263(5150), 1128–1130.
- [37] *Murphy, C. T., McCarrroll, S. A., Bargmann, C. I., et al.*: Genes that act downstream of DAF-16 to influence the lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 2003, 424(6946), 277–283.
- [38] *Lee, S. S., Kennedy, S., Tolonen, A. C., et al.*: DAF-16 target genes that control *C. elegans* life-span and metabolism. *Science*, 2003, 300(5619), 644–647.
- [39] *Orr, W. C., Mockett, R. J., Benes, J. J., et al.*: Effects of overexpression of copper-zinc and manganese superoxide dismutases, catalase, and thioredoxin reductase genes on longevity in *Drosophila melanogaster*. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278(29), 26418–26422.
- [40] *Gallagher, I. M., Jenner, P., Glover, V., et al.*: CuZn-superoxide dismutase transgenic mice: no effect on longevity, locomotor activity and ³H-mazindol and ³H-spiperone binding over 19 months. *Neurosci. Lett.*, 2000, 289(3), 221–223.
- [41] *Bratic, A., Larsson, N. G.*: The role of mitochondria in aging. *J. Clin. Invest.*, 2013, 123(3), 951–957.
- [42] *Lewis, K. N., Andziak, B., Yang, T., et al.*: The naked mole-rat response to oxidative stress: just deal with it. *Antioxid. Redox Signal.*, 2013, 19(12), 1388–1399.
- [43] *Finkel, T.*: Oxidant signals and oxidative stress. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2003, 15(2), 247–254.
- [44] *Lagouge, M., Larsson, N. G.*: The role of mitochondrial DNA mutations and free radicals in disease and ageing. *J. Intern. Med.*, 2013, 273(6), 529–543.

(Szarka András dr.,
Budapest, Pf. 260, 1444
e-mail: szarka.andras@med.semmelweis-univ.hu)

MEGHÍVÓ

a „9 hónap a világ megmentéséért” című tudományos konferenciára

Az ENSZ által életre hívott Családok Nemzetközi Évének 20. évfordulója – 2014.

A konferencia időpontja: 2014. május 9. (péntek)

Helyszín: ELTE PPK Aula, 1072 Budapest, Kazinczy u. 23-27.

A „Global Prenatal Initiative” elnevezésű projektben Magyarország a jelen konferenciával vesz részt.

A konferencia szervezői:

Dr. Varga Katalin tanszékvezető docens, ELTE Affektív Pszichológia Tanszék

Dr. Makói Zita gyermekorvos, neonatológus,

Andrek Andrea pszichológus, az MPPOT elnökségi tagja

Dr. Lázár Levente szülész-nőgyógyász

Program

Délelőtt

Az információ, a tudományos eredmények, a tapasztalat, a hitrendszerek útja a szakemberektől a családokig

Megnyitó: *Julie Gerland*, Franciaország, OMAEP, ENSZ, ECOSOC

Hogyan jelenik meg az utolsó 10 év tapasztalata, tudományos eredménye a várandósokkal kapcsolatban lévők, a várandósokat gondozók, a családokkal foglalkozók oktatásában? (orvosok, szülész-nők, védőnők)

Kerekasztal-beszélgetés

Délután

Hidak a pre- és perinatalis kutatások, a napi gyakorlat és a tapasztalatok között

• *Margaret Bledsoe*: Occupational therapy, USA, „Birth Trauma Affects on Sensory Processing Development”

• *Günther Fleck (psychologist, Austria)*: Varieties of Human Relatedness in Everyday Life, Clinical Practice, and Scientific Explorations

• *Dr Varga Katalin*: A centrális oxitocin rendszer és a szülés/születés minősége

• *Andrek Andrea*: Minek nevezzük? – Az anya és magzata közötti kapcsolat (ki)alakulását befolyásoló tényezők vizsgálatának eredményei

• *Dr Makói Zita*: Az anyai szeretet születése az újszülött iránt

Az angol nyelvű előadások tolmácsolással is hallgathatók.

„Mit viszel haza?” A konferencia szervezésének célja, hogy ne csak egyike legyen a számos tudományos ülésnek, hanem mindnyájunkat inspiráljon alkotásra, cselekvésre, változásra, gondolkodásra, kíváncsiságra, együttműködésre.

A konferencián történő **részvétel előzetes regisztrációhoz kötött!**

A regisztráció határideje: **2014. április 20.**

Regisztrálni online lehet, az alábbi linken:

<https://docs.google.com/a/prezi.com/forms/d/1UY6inSkPsRP3q4FU0F6yT1r0dJu3iV0SAaQ5XFQP3Nc/viewform>