Starenje i produženje životnog vijeka

Rinčić, Nikolina

Undergraduate thesis / Završni rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:710561

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

STARENJE I PRODUŽENJE ŽIVOTNOG VIJEKA

AGEING AND LIFE EXTENSION

SEMINARSKI RAD

Nikolina Rinčić
Preddiplomski studij znanosti o okolišu
(Undergraduate Study of Environmental sciences)
Mentor: doc. dr. sc. Duje Lisičić

Zagreb, 2016

SADRŽAJ

1. UVOD …….. 1

2. BIOLOGIJA STARENJA ……..... 2

3. MODELI U ISTRAŽIVANJU STARENJA ……..... 4

3.1 Kvasci…… 4

3.2 Oblići …… 5

3.3 Kukci …… 5

3.4 Ptice …….. 5

3.5 Sisavci …….. 6

4. ZAKLJUČAK ……. 11

5. LITERATURA …… 12

6. SAŽETAK …….. 13

7. SUMMARY …… 13

1. UVOD

Zanimanje znanstvenika za proces starenja počinje još u 19. stoljeću, kada dolazi do stvaranja brojnih teorija kojima se pokušavao objasniti ovaj proces. Evolucije starenja prvi se dotakao 1883. godine August Weismann, njemački biolog koji je smatrao da je starenje evoluiralo zbog samog postojanja vrste (de Magalhaes, 2004). Njegova prvotna hipoteza je bila ta da starije jedinke bivaju zamijenjene mlađima kako postojanje vrste ne bi bilo ugroženo. Od toga vremena do danas, nastalo je mnogo teorija koje objašnjavaju porijeklo i mehanizam starenja, no veliki dio je još uvijek nepoznat i nerazjašnjen.

Starenje možemo definirati kao skup promjena uslijed kojih dolazi do smanjenja funkcionalnosti stanica te povećanja rizika jedinke za smrt. Danas, većina infomacija kojima raspolažemo potječe od kulture stanica, alternativne metode kojom se promjene uzrokovane starenjem in vivo pokušavaju preslikati u uvjete in vitro. Kultura stanica ne može vjerno preslikati uvjete prisutne in vivo, počevši od pH vrijednosti, koncentracije kisika pa do kompleksnih interakcija između samih stanica koje su ključne u regulaciji stanične proliferacije, diferencijacije i apoptoze. Sami životni vijek ljudi je ograničavajući čimbenik za primjenu in vivo proučavanja, stoga velikim dijelom mehanizmi starenja ostaju i dalje misterij (de Magalhaes, 2004).

Proces starenja igra važnu ulogu u socijalnom životu ljudi. Sociološki je definirano kao kombinacija bioloških, psiholoških i sociološkihprocesa koji utječu na ljude za vrijeme njihova životnog vijeka. Kako starimo, naši se životi drastično mijenjaju kao i sam pogled društva na nas. Upravo ono velikim dijelom kroji različite aspekte našeg života, tako što definira kako se moramo ponašati kao dijete, adolescent, odrasla ili starija osoba. Ljudi su željni dokazivanja, bilo samima sebi ili društvu, stoga žele što više toga postići u životu, bilo da je riječ o osnutku obitelji, stvaranju karijere, zaradi novca ili nečem drugom čime će se ponositi. Posve je normalno željeti ostati mlad. Kako starimo, fizičke i mentalne sposobnosti nam sve više slabe, nekih stvari se ne možemo više prisjetiti, neke ne možemo raditi brzo kao prije, a neke ne možemo uopće. Starenje povezujemo sa raznim oboljenjima i nemogućnosti skrbi o samome sebi, odnosno ovisnosti o drugim ljudima. Sami proces starenja predstavlja jedan veliki izazov u kojem se pojedinac susreće sa brojnim predrasudama, diskriminacijom, manjkom poštovanja te u konačnici sa samom smrću koju povezujemo sa strahom od boli, nepoznatog, gubitka voljene osobe i toga da ćemo naprosto prestati postojati (www.quora.com/Why-do-people-strive-to-stay-young).

2. BIOLOGIJA STARENJA

Svaka stanica u ljudskom tijelu prosječno sadrži 30000 gena. Većina tih gena odgovorna je za prenošenje genetičkog materijala, dok ostali kontroliraju druge funkcije nužne za normalno funkcioniranje stanice. Kada je jedan ili više gena oštećeno ili njihovo djelovanje oslabljeno, počinjemo doživljavati brojne efekte na razini organizma. Znanstvenici Odsjeka molekularne biologije u Kaliforniji (Los Angeles) smatraju da je starenje proces staničnog porijekla u kojem pogreške na razini stanica predstavljaju glavne pokretače čimbenika koji iniciraju i kontroliraju tijek starenja.

Jedan od defekata koji pogoduju procesu starenja je represija gena čiji su konačni produkti nužni za normalno funkcioniranje stanica. Geni funkcioniraju kao kemijski glasnici tako što šalju kemijske signale koji govore različitim dijelovima stanice koja je njihova zadaća. Ako je neki gen privremeno isključen, stanica više nije u potpunosti funkcionalna. Postupnom akumulacijom defekata slabo funkcionalnih ili u potpunosti nefunkcionalnih dijelova stanice, taj efekt dodatno se pojačava. Gubitak gena se navodi kao primarni uzrok starenja. Mnoga istraživanja ovisnosti količine ljudske DNA o životnoj dobi pokazala su da starenjem dolazi do gubitka genetičkog materijala. Njihovo proučavanje obuhvaćalo je 29 ljudskih srca. Rezultati su pokazali da se 0,5% originalne količine DNA godišnje gubi. Nadalje, svoje istraživanje proširili su proučavanjem godišnje stope gubitka DNA u psećem tkivu. Usporedbom podataka došli su do zaključka da je godišnja stopa gubitka DNA brža 5-7 puta u psećem tkivu u odnosu na identično tkivo ljudskog porijekla. Ovi rezultati odgovaraju maksimalnim životnim vijekovima ovih vrsta (čovjek 120 godina : pas 20 godina, što odgovara omjeru 6:1) te tako dokazuje da je maksimalan životni vijek limitiran gubitkom gena (slika1.) (Strehler, 1986).

Comparison of Lifespan, Functional Loss and DNA Loss
Humans vs. Dogs

Tissue	Species	DNA Loss
Lymphocytes	Man	0.45% per year
Brain -- SS Cortex	Man	0.79% per year
Brain -- Hippocampus	Man	0.80% per year
Heart Muscle	**Man**	**0.60% per year**
Brain	Dog	2.10% per year
Muscle	Dog	3.20% per year
Heart Muscle	**Dog**	**3.30% per year**
Average DNA Loss	Man	0.61% per year
Average DNA Loss	Dog	2.87% per year

Slika 1. Usporedba duljine životnog vijeka i godišnje stope gubitka DNA čovjeka i psa (izvor: www.chem-tox.com/DNA/aging.htm)

Također vođeni idejom da je starenje proces staničnog porijekla, znanstvenici Leonard Hayflick i Paul Moorhead 1961. godine otkrili su da ljudski fibroblasti imaju ograničen broj dioba u kulturi stanica. Fenomen su nazvali replikacijsko starenje (RS). Izuzetci postoje u obliku stanica koje nikada ne dosegnu replikacijsko starenje npr. embrionalne i stanice tumorskog porijekla (HeLa stanice). Fenotip replikacijskog starenja u ljudskim fibroblastima karakteriziran je nizom biomarkera. Najznačajniji biomarker je prestanak rasta, odnosno stanične diobe. Gubitak sposobnosti dijeljenja je ireverzibilan, stoga faktori rasta ne mogu više stimulirati rast i diobu. Tijekom starenja stanica in vitro, dolazi do postupnog skraćivanja krajnjih dijelova kromosma, telomera, sa svakom daljnom kultivacijom. Enzim telomeraza katalizira produživanje krajeva kromosoma, no normalne ljudske stanice nemaju tu sposobnost. Ekpresijom katalitičke podjedinice telomeraze u stanicama fibroblasta dolazi do prekida starenja. Besmrtne stanične linije mogu stabilizirati svoje telomere. Međutim, inhibicijom telomeraze u stanicama raka dolazi do starenja i pojave defekata u replikaciji. Iako mnogi detalji mehanizma starenja nisu poznati, održavanje duljine telomera predstavlja ključ za izbjegavanje starenja. Često se telomere smatraju molekularnim satom stanice (de Magalhaes, 2004). Deaktivacijom telomeraze moguće je inhibirati i dijelovanje tumor supresor gena p53 i retinoblastoma pRb. Njihovom inhibicijom omogućen je veći broj dioba od uobičajenog za stanice u kulturi. Hiperfosoforilirani pRb omogućava nastavak staničnog ciklusa, dok hipofosoforilirani oblik zaustavlja ciklus. Fosforilacija pRb ovisi o ciklin-ovisnoj kinazi (CDK). Njenom inaktivacijom, onemogućena je fosforilacija pRb te dolazi do zaustavljanja staničnog ciklusa u G1 fazi, onemogućen je ulazak u S fazu i stanični ciklus je blokiran (de Magalhaes, 2004).

Bez obzira na razvoj molekularne biologije i genetike, mehanizam starenja i dalje predstavlja misterij. Brojne teorije koje pokušavaju objasniti proces starenja možemo podijeliti u tri osnovne kategorije: tradicionalne, programirane i teorije grešaka. Tradicionalne teorije starenja tvrde da starenje nije genetički uvjetovan proces. Skupina programiranih teorija tvrdi da starenje ovisi o regulacijskim mehanizmima rasta i razvoja (promjene ekspresije gena). Veliku ulogu u procesu starenja igra represija pojedinih gena i hormonska kontrola. Mnoga nedavna istraživanja tvrde da je starenje hormonski reguliran proces i da inzulinski signalizacijski put predstavlja ključ u hormonskoj regulaciji starenja. Teorije grešaka smatraju da kumulativni učinak okoliša utječe na starenje i životni vijek. Sve ove teorije dijelomično uspješno objašnjavaju neke fenomene starenja ali zasebno ni jedna nije potpuna (Jin, 2010).

3. MODELI U ISTRAŽIVANJU STARENJA

Proučavanje starenja uključuje brojne izazove. Duljina životnog vijeka onemogućava primjenu in vivo proučavanja na ljudima. Iz toga razloga znanstvenici koriste različite modele te pomoću njih traže specifične gene, od kojih neki modificiraju proces starenja u potpunosti dok drugi djeluju tako što smanjuju stopu oboljenja tijekom starenja. U eksperimentima koriste se različite vrste, od jednostaničnih eukariota (kvasci) do nama srodnih primata. Neke životinjske vrste, kao npr. golokrtičji štakor *(Heterocephalus glaber*) pokazale su se kao osobito dobri modeli za istraživanje starenja te zbog toga zaslužuju posebnu pozornost.

3.1 Kvasci

Kvasci su jednostanični eukarioti koje složena stanična i genetička razina te kratak životni vijek čini jako dobrim eksperimentalnim organizmom. Mnogi znanstvenici tvrde da neke vrste kvasaca sadrže gene koji zaustavljaju proces starenja. Sisavci imaju gene slične njima te zbog toga rad na kvascima pruža mogućnost razumijevanja starenja sisavaca. Otkriveni su i neki stanični signalni putevi koji kontroliraju broj mogućih replikacija i životni vijek kvasaca. Ova otkrića pokazuju da su kvasci s razlogom dobar modelni organizam i predstavljaju veliki potencijal za daljnja istraživanja (www.afar.org/docs/migrated/111114_ANIMAL_MODELSFR.pdf).

3.2 Oblići (*Nematoda*)

Caenorhabditis elegans je oblić životnog vijeka od 20 dana koji iz niza razloga predstavlja dobar subjekt istraživanja. Opisano je više od 400 gena uključenih u kontrolu duljine životnog vijeka ove vrste. Među opisanim genima, znanstvenici su otkrili skup gena koje su nazvali satnim genima. Oni reguliraju metabolizam te tako velikim dijelom utječu na duljinu životnog vijeka. Neke vrste sadrže gene koji nose otpornost na različite oblike stresa: bakterijske infekcije, visoke temperature, radijaciju i oksidativni stres. Mnoga istraživanja kod oblića fokusirana su na gene koji reguliraju COQ7 protein, protein koji igra krucijalnu ulogu u transportu elektrona u mitohondrijima. Mutacije ovog proteina dovode do skraćivanja životnog vijeka, a efekt je osobito jak ukoliko su ovakve mutacije kombinirane sa drugima npr. mutacijom puta za rezistenciju na oksidativni stres. Znanstvenik Thomas Johnson otkrio

je mutante duljeg životnog vijeka, koje u svom genomu sadrže gen DAF-16 (www.afar.org/docs/migrated/111114_ANIMAL_MODELSFR.pdf).

3.3 Kukci (*Insecta*)

Vinska mušica (*Drosophila melanogaster*) koristi se za upoznavanje različitih bioloških procesa još od 1909. godine kada ju je u svoje pokuse uveo Thomas H. Morgan. Sekvenciranjem genoma znanstvenik Xin-Yun Huang otkrio je gen Methuselah koji može produljiti životni vijek muhe za 35%. Isti znanstvenik otkrio je i Sun protein, čija pogrešna kopija produžuje životni vijek mutanti za 50% u odnosu na kontrolnu skupinu muha. Istraživanja na genu pod nazivom Indy (**I**'m **N**ot **D**ead **Y**et) pokazala su da mutante imaju gotovo dvostruko dulji životni vijek bez gubitka fertilnosti i fiziološke aktivnosti. Gubitak mutacije dovodi do normalne duljine životnog vijeka. Upravo laka genetička manipulacija genoma vinske mušice i proučavanje njenih mutantnih jedinki dovodi do iznimnog napretka i shvaćanja procesa starenja (www.afar.org/docs/migrated/111114_ANIMAL_MODELSFR.pdf).

3.4 Ptice (*Aves*)

Proučavanja na pticama opovrgnula su neka starija mišljenja da ovi organizmi nisu dobri modeli za istraživanja. Ptice su organizmi koji bez obzira na jako brz metabolizam, visoku tjelesnu temperaturu i razinu šećera u krvi, predstavljaju neke od najstarijih vrsta uopće. Neki znanstvenici smatraju da ptice dugo žive zbog kasnog spolnog sazrijevanja i razmnožavanja. Iako sporo stare, pojava oboljenja i mehanizam starenja jako je sličan onome u sisavaca. Ova činjenica predstavlja veliki potencijal za daljnje proučavanje u svrhu rješavanja problema starenja. Porastom interesa za ove organizme, provode se različita istraživanja kojima je otkriveno da ptice imaju različite mehanizme koji ih štite od oksidativnog stresa. Kod ženki je zamijećena sezonska regeneracija neurona, dok mužjaci zadržavaju aktivnost hipotalamusa tako što osiguravaju dovoljne količine testosterona tijekom starije životne dobi. Nedavno je bilo nemoguće izvoditi genetičke manipulacije na pojedinim genima, no razvojem genetičkih tehnika prevladana je i ta barijera. Pet vrsta ptica ima osobit značaj u proučavanju starenja: kanarinac (*Serinus canaria*), zeba (*Fringilla sp.*), europski

čvorak (*Sturnus vulgaris)* i vrabac (*Passer domesticus*) (www.afar.org/docs/migrated/111114_ANIMAL_MODELSFR.pdf).

3.5 Sisavci (*Mammalia*)

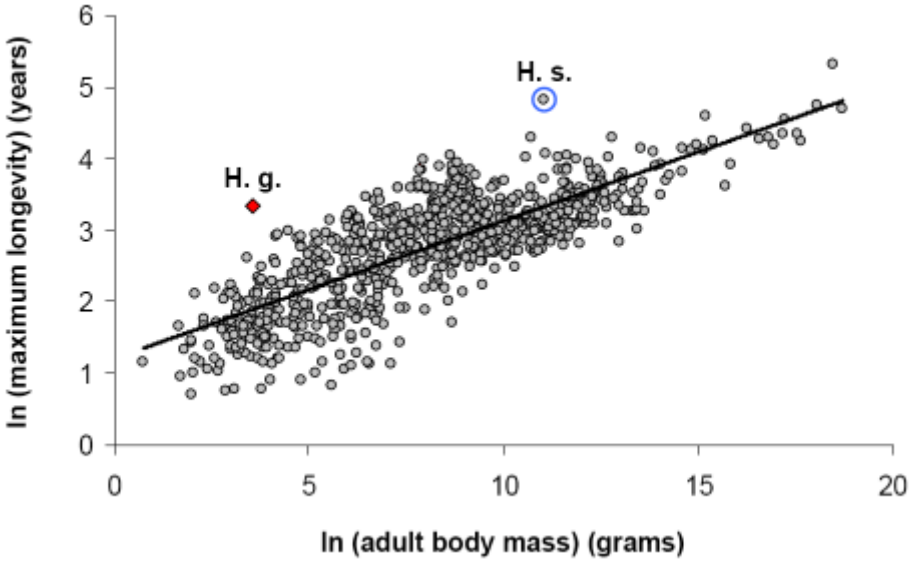
Među sisavcima postoji niz iznimno dobrih modelnih organizama za proučavanje čitavog spektra bioloških procesa, no posebnu pozornost dati ćemo organizmu koji predstavlja najveći potencijal u istraživanju procesa starenja.

Golokrtičji štakor (*Heterocephalus glaber*) je eusocijalni dugoživući podzemni glodavac koji potječe iz područja Roga Afrike. Dug je 8-10 centimetara, ima smežuranu blijedo roskastu boju kože te velike prednje zube (slika 2.).



Slika 2. Vanjski izgled golokrtičjeg štakora (*Heterocephalus glaber*) (izvor: www.naked-mole-rat.org)

Golokrtičji štakor živi u podzemlju. Iz takvog načina života proizašao je čitav niz adaptacija: regulacija tjelesne temperature, spori metabolizam i stopa disanja, mala osjetljivost na vanjsku bol (osobito pod utjecajem kiselina). Žive u kolonijama kompleksne socijalne strukture koje čini 75-100 jedinki. Postoje kaste sa razvijenom podjelom rada unutar kojih se jedinke nalaze. Unutar kolonije postoji matica koja se jedina pari sa nekoliko mužjaka. Ostali pripadnici kolonije privremeno su sterilni radnici koji sakupljaju hranu i brane koloniju. Kada matica ugine, jedna od sterilnih ženki zauzima njezinu poziciju te gubi sterilnost. Golokrtičji štakori mogu živjeti preko 30 godina što ovu vrstu čini jednom od najduže živućih glodavaca. Žive mnogo duže nego što bi to bilo za očekivati s obzirom na malu veličinu tijela (slika 3.) (Keane i sur. 2014).



Slika 3. Odnos mase tijela i duljine životnog vijeka H.g- *Heterocephalus glaber* H.s.- *Homo sapiens* (izvor: www.naked-mole-rat.org)

Zbog toga što golokrtičji štakori žive mnogo duže od ostalih glodavaca, koji inače žive 4-5 godina, mogu se koristiti kao modelni organizmi za proučavanje molekularne, stanične i genetičke razine samog mehanizma starenja. Sekvenciranje genoma ove vrste pruža potencijal za razvoj molekularnih alata kojima će se onemogućiti razvoj oboljenja koji prate starenje te sam proces u cijelosti usporiti. Golokrtičji štakori izuzetno su rezistentni na razvitak karcinoma stoga su osobito interesantni znanstvenicima. Iako postoje sisavci koji žive dulje od ljudi npr. kitovi, proučavanje golokrtičjeg štakora ima potencijal za preslikavanje na blisko srodne organizme koji inače kratko žive, kao što su miševi i štakori. Osim ovih fascinantnih evolucijskih prednosti, golokrtičji štakor predstavlja i virtualnog poikiloterma što ga čini jedinstvenim modelom za proučavanje metaboličke regulacije. Njegova eusocijalnost omogućava proučavanje reprodukcije, rasta, razvoja i ponašanja (Keane i sur. 2014).

Gledano iz evolucijskog aspekta, znastvenici smatraju da golokrtičji štakor iz 3 razloga može dugo živjeti: 1) žive u podzemnim tunelima gdje su jako dobro zaštićeni od predatora i klimatskih promjena, 2) fertilne ženke stvaraju velika legla (postoje podaci da je

jedna ženka u 11 godina života imala 900 potomaka), 3) imaju jako spori bazalni metabolizam (Sherman, 2002).

Znanstvenici povezuju dugi životni vijek sa životom u skupinama. Ljudi, šišmiši, golokrtičji štakori te eusocijalni kukci (pčele i mravi) pokazuju dugi životni vijek. Eusocijalni kukci i golokričji štakori imaju sličan maksimalni životni raspon (približno 30 godina). U oba slučaja, reprodukcija je svedena na par jedinki. Golokrtičji štakori mogu vratiti fertilnost tijekom životnog vijeka ukoliko ugine matica u koloniji. Približno jednak životni vijek fertilnih i sterilnih ženki još više je zadivljući kada se uzme u obzir činjenica da je gestacija energetski skup proces. Bez obzira na dob, ženke koje naknadno postaju fertilne, stvaraju velika legla i broj potomaka se povećava sa starošću ženke. Iako ljudi nisu eusocijalni, postoji povezanost sa golokrtičjim štakorima u vidu brige za mladima, podjeli rada, prijenosu informacija i komunikacije (Buffenstein, 2005).

Ljudi i golokrtičji štakori imaju telomere sličnih veličina i kraće su od telomera laboratorijskog miša koji inače živi 2-3 godine. U obe dugoživuće vrste, telomerazna aktivnost izrazito je slaba i kod mladih i odraslih jedinki. Stoga znanstvenici smatraju kako telomeraze nemaju značajnu ulogu u otkrivanju dugog životnog vijeka golokrtičjeg štakora. Golokrtičji štakor ima jako spori metabolizam (70% metabolizma miša) koji im omogućava život u uvjetima hipoksije i hiperkapnije. Dugoživući organizmi kao golokrtičji štakori imaju manju stopu oksidativnog stresa. Pretpostavlja se da rano zapažena oštećenja uzrokovana slobodnim radikalima reguliraju djelovanjem molekularnih šaperona (Buffenstein, 2005).

Dugo vremena znanstvenici su smatrali da kemijska građa stanica ne varira mnogo između vrsta, no to se pokazalo pogrešnim. Znanstvenik Anthony J. Hullbert otkrio je da udio masnih kiselina u membranama ovisi o veličini tijela i stopi metabolizma. Membrane manjih organizama sporijeg metabolizma, imaju više polinezasićenih masnih kiselina. Nedavno je otkrivena i korelacija između životnog vijeka i kompozicije membrane koju predstavlja peroksidacija lipida (Buffenstein, 2005). Intenzivna lipidna peroksidacija u biološkim membranama dovodi do gubitka fluidnosti, opadanja vrijednosti membranskoga potencijala, povećanja permeabilnosti prema H+ i drugim ionima, te do moguće rupture stanice i otpuštanja njena sadržaja (Štefan i sur. 2007). Također, prisutnost slobodnih radikala može polučiti i citotoksično djelovanje, što posljeduje staničnom smrti, induciranjem mutacija i kromosomskih aberacija, te kancerogenezom. Polinezasićene masne kiseline mnogo su otpornije na peroksidaciju lipida od mononezasićenih masnih kiselina. Rezultat takve građe membrane je manja stopa oštećenja reaktivnim spojevima koja u konačnici stvara potencijal

za dulji životni vijek. Ova činjenica može i donekle objasniti razliku u životnom vijeku životinja slične tjelesne mase i filogenetski srodnih vrsta sličnih veličina (Buffenstein, 2005).

Još je uvijek nepoznato imaju li golokrtičji štakori specifične gene koji usporavaju proces starenja. Znanstvenici Sveučilišta u Seulu sekvencirali su genom golokrtičjeg štakora. Genom se sastoji od 22 500 gena i više od 95% gena je transkribirano. Kako bi proučavali starenje, promatrali su RNA sekvence mozga, srca, jetre i bubrega različito starih jedinki. Neki geni su pokazivali izrazite razlike u ekspresiji, osobito u mozgu. Tijekom ljudskog starenja, opažena su 33 hipoeksprimirana i 21 hiperekspримirani gen. Od tih gena, kod golokrtičjeg štakora je 30 hipoeksprimirano i 2 hiperekspримirana. Jedan hiperekspримirani gen bio je zadužen za kontrolu kolesterola, a drugi za smanjivanje stope stanične proliferacije, čime kontrolira ravitak karcinoma (Kim i sur. 2011).

U sisavaca izmjena svijetlih i tamnih perioda utječe na sintezu melatonina, hormona izrazito važnog za kontrolu srčanog ritma. Golokrtičji štakori žive u podzemlju gdje nema izvora svijetlosti. Njihova epifiza (mjesto sinteze melatonina) je atrofirana, no geni koji su uključeni u sintezu melatonina i dalje su prisutni. Stoga je srčani ritam uspješno kontroliran promjenom tjelesne temperature uslijed različitog inteziteta lokomotorne aktivnosti. Slabija tjelesna aktivnost dovodi do snižavanja temperature i usporavanja srčanog ritma, čime se dobiva efekt jednak onome tijekom lučenja melatonina. Time je problem nedostatka minimalnih promjena svijetlih i tamnih perioda riješen (Kim i sur. 2011).

Golokrtičji štakori izrazito su neosjetljivi na vanjsku bol jer u koži imaju manjak neuropeptidne supstance P, neurotransmitera koji prenosi informaciju o boli kroz C-vlakna živčanog sustava. Snižavanjem koncentracije supstance P reducira se stimulacija nociceptivnih vlakana, a time se smanjuje i bol (www.udarnival.eu/hr).

Skupina znanstvenika Sveučilišta Rochester NY i Sveučilišta Haifa otkrila je mogući mehanizam golokrtičjeg štakora za rezistenciju na razvoj karcinoma. Proučavali su hijaluronan (HMM-HA) šećerni polimer velike molekulske mase koji je prirodno prisutan u izvanstaničnom matriksu sisavaca. Uočili su da golokrtičji štakori proizvode gotovo 5 puta veće koncentracije šećera u odnosu na čovjeka i miša (www.sciencedaily.com). Sintezu šećera kontrolira gen HAS2. Kada su znanstvenici usporedili HAS2 gen golokrtičjeg štakora sa onim ljudskog porijekla, uočili su da su dvije aminokiseline asparagin zamijenjene sa dva serina. Taj jedinstevni aminokiselinski slijed možda objašnjava visoku učinkovitost HAS2 gena u sintezi HMM-HA. Proizvodnjom šećera sprijećeno je nagomilavanje stanica i formiranje mogućih malignih tvorbi. Znanstvenici su u jednom od svojih istraživanja hiperekspримirali HAS2 gen golokrtičjeg štakora u ljudskim stanicama i one su proizvodile

HMM-HA u većim koncentracijama nego inače. Ova otkrića predstavljaju izrazito veliki potencijal za daljnja istraživanja i objašnjavaju veliku zainteresiranost znanstvenika za ovu vrstu (www.sciencedaily.com).

4. ZAKLJUČAK

Mehanizam procesa starenja i dalje ostaje velikim dijelom nepoznat, no korištenjem različitih modela istraživanja postignut je veliki napredak u shvaćanju ovog procesa. Važno je nastaviti se baviti ovim problemom jer je potencijalan benefit za čovječanstvo izrazito velik. Istraživanja jako ograničava činjenica da dugi životni vijek onemogućava in vivo istraživanja na čovjeku. Bez obzira na navedeno, istraživanja provedena na modelnim organizmima donose nove značajne informacije koje nam pomažu u shvaćanju procesa starenja. Posebna pozornost je dana golokrtičjem štakoru *Heterocephalus glaber* koji se pokazao kao iznimno dobar modelni organizam. Istraživanja na ovoj vrsti pridonose shvaćanju procesa starenja i eliminaciji oboljenja koja predstavljaju popratnu pojavu samog procesa.

5. LITERATURA

1. Buffenstein, R (2005) The naked mole rat: A new long-living model for human aging research, Department of Biology, City College of the City University of New York, USA

2. Jin, KL (2010) Modern biological theories of aging, Aging and Disease Volume 1, 8001 Redwood, Blvd. Novato, California 94945, USA

3. Keane, M i sur. (2014) The naked mole rat genome resource: facilitating analyses of cancer and longevity-related adaptations, Institute of Integrative Biology, University of Liverpool, Liverpool, UK

4. Kim, EB i sur. (2011) Genome sequencing reveals insights into physilogy and longevity of the naked mole rat, Nature vol. 479

5. De Magalhaes, JP (2004) From cells to ageing: a review of models and mechanisms of cellular senescence and their impact on human ageing, Department of Biology, Research Unit on Cellular Biology, University of Namur, B-5000 Namur, Belgium

6. Sherman, PW (2002) Extraordinary life spans of the naked mole rat (*Heterocephalus glaber*), Journal of Zoology vol. 258

7. Štefan, L. i sur. (2007) : Lipidna peroksidacija- uzroci i posljedice, Zavod za kemiju i biokemiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, RH

www.afar.org docs/migrated/111114_ANIMAL_MODELSFR.pdf

www.sciencedaily.com/releases/2013/07/130731093255.htm

www.sociologyguide.com/ageing/index.php

www.udarnival.eu/hr

www.quora.com/Why-do-people-strive-to-stay-young

6. SAŽETAK

Starenje predstavlja skup promjena uslijed kojih dolazi do smanjenja funkcionalnosti stanica te povećanja rizika jedinke za smrt. Mehanizam starenja nije u potpunosti razjašnjen ali smatra se da promjene na molekularnoj razini izazivaju procese uslijed kojih dolazi do gubitka funkcije stanice. Znanstvenici u proučavanju starenja koriste različite modelne organizme koji su mogući izvor specifičnih gena pomoću kojih bi se ovaj proces modificirao.

U ovom radu posebna pozornost je dana golokrtičjem štakoru (*Heterocephalus glaber*), organizmu koji predstavlja najveći potencijal za buduća istraživanja procesa starenja. Njegove jedinstvene karakteristike koje proizlaze iz neuobičajenog načina života, omogućavaju proučavanje različitih bioloških procesa.

7. SUMMARY

Aging is a set of changes that occur due to loss of function of cells and increase the risk of an individual for death. The mechanism of aging is not fully understood but it is believed that the changes at the molecular level are caused by processes that occur due to loss of function of the cell. Researchers in the study of aging use various model organisms that are a potential source of specific genes through which this process could be modified.

In this paper, special attention is given to the naked mole-rat, the organism whicht represents the greatest potential for future studies of the aging process. Its unique characteristics resulting from unusual lifestyle, are enabling the study of diverse biological processes.