

Přelomový objev aneb je možné, aby pleť stárла dvakrát pomaleji?

Mgr. Jana Kundratová, Ph.D., MBA

NAOS Scientific Manager Czech Republic & Slovakia

Biologická evoluce některých živých organismů by mohla přinést nový vhled do etiologie stárnutí. Organismy schopné odolat extrémním podmínkám jsou příklady dokonalé evoluce z hlediska biologické odolnosti: jejich genetická adaptace selekcí pomohla přeměnit nepřátelské prostředí na prostředí optimální. Když jsou extremofilní organismy *Deinococcus radiodurans* nebo *Arthrobacter agilis* vystaveny radiaci, mohou přejít ze stavu „klinické smrti“ do procesu tzv. „vzkříšení“ prostřednictvím sebeopravy. Bylo prokázáno, že stárnutí a nemoci související s věkem (ARD) sdílejí společnou hlavní příčinu: degradaci a poškození proteinů. Zejména karbonylované proteiny lze považovat za markery a akcelerátory stárnutí a ARD a to včetně Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby, cukrovky, psoriázy a rakoviny kůže. Současný výzkum je velmi slibný a může otevřít nové terapeutické přístupy a perspektivy se zaměřením na ochranu proteomu.

Klíčová slova: stárnutí, nemoci spojené s věkem, kůže, dlouhověkost, chaperon.

Outbreaking discovery: what if skin aged twice slower?

The biological evolution of some living organisms is opening up a new path: understanding why and how we age. Organisms capable of withstanding extreme conditions are examples of perfect evolution in terms of biological robustness: their genetic adaptation by selection has helped transform a hostile environment into an optimal environment. When the extremophiles such as *Deinococcus radiodurans* or *Arthrobacter agilis* bacteria are exposed to radiation, they can transition from a „clinical death“ state to a „resurrection“ process through self-repair. It has been shown that ageing and age-related diseases (ARD) share the same cause: protein damage. Especially, protein carbonylation can be considered as marker and accelerator of ageing and it is common marker of most ARD including Alzheimer and Parkinson diseases, diabetes, psoriasis, and skin cancer. Current research is promising and may open new therapeutic approaches and perspectives by targeting proteome protection.

Key words: age, age-related diseases, skin, longevity, chaperon.

Úvod

Stárnutí je z biologického hlediska přirozený a zákonitý proces, během kterého se snižují adaptační schopnosti a ubývají funkční rezervy organismu. Také při něm dochází k hromadění poškozených, dysfunkčních nebo toxických proteinů a tichých mutací, které vedou k oxidačnímu stresu a nevratným změnám na molekulární úrovni (1). Stárnutí a nemoci související s věkem (ARD) jako Parkinsonova či Alzheimerova choroba nebo

diabetes sdílejí společnou biologickou příčinu a tím je poškození proteinů (2, 3). Proteiny jsou nejrozmanitější a strukturálně nejsložitější makromolekuly v buňce. Účastní se téměř každého aspektu života, buď přímo nebo syntézou jiných aktivních biomolekul. Jejich funkce je určena specifickým uspořádáním do trojrozměrné struktury, která je narušena buď mutacemi nebo přímým chemickým poškozením (4). Během stárnutí koreluje poškození proteomu, zejména karbonylace proteinů,

s biologickým věkem. Karbonylované proteiny tvoří agregáty, které lze považovat za markery a akcelerátory stárnutí a jsou běžnými markery většiny ARD. Karbonylace proteinů vede k celkovému stárnutí organismu a orgánů včetně kůže (5). Teorie, že karbonylace proteinů určuje stárnutí a věkem podmíněnou degeneraci a ARD, byla podpořena v roce 2016 kvantifikací schopnosti jednotlivých buněk *Escherichia coli* vytvořit opět zcela funkční transkripční genom na základě nepoškozeného proteomu

INZERCE

a to i po silném ozáření (6). Obnova buněk po radiačním poškození souvisí s proteomem více než s DNA, protože smrt prokaryotických a eukaryotických buněk koreluje s poškozením proteinů, nikoli však s DNA, která je poškozena reaktivními formami kyslíku (ROS) (7). Ochrana proteomu před oxidačním poškozením určuje přežití po ionizaci nebo UV záření, protože je vyžadována dostatečná zbytková aktivita proteomu k aktivaci reakce na poškození DNA, která aktivuje procesy opravy DNA a obnovy proteinů (5, 7).

Ochrana proteomu, nové paradigma dlouhověkosti

Napříč různými evolučními liniemi organismů existuje pozoruhodná korelace mezi biologickým věkem, biologickým stavem a karbonylací proteinů (8, 9, 10, 11). Zvýšená karbonylace proteinů je spojena s řadou chronických a fatálních ARD, které jsou spojeny s chronickou tvorbou ROS a vznikem zánětu v organismu (12, 13). Tyto výsledky vedly vědce k položení otázky, zda je degradace proteinů příčina, důsledek anebo biomarker buněčné degenerace. Laboratoř MedILS (Mediterranean Institute for Life Sciences) pod vedením prof. Radmana učinila přelomový objev při zkoumání bakterie *Deinococcus radiodurans*. Ta je extrémně odolná vůči ionizujícímu záření, UV záření, toxickým chemikáliím a dlouhodobému vystavení suchu (14). Po vystavení ionizujícímu záření ~7 kGy je genom tohoto organismu roztržštěn na více než 150 fragmentů aniž by to ovlivnilo životaschopnost buněk (15). Tato dávka, která je velmi letální pro jiné bakteriální druhy, způsobuje podobné zlomy na DNA i u *Deinococcus radiodurans* (16). Avšak výsledky výzkumu MedILS (9) ukázaly, že *D. radiodurans* a ionizaci odolné kmeny *E. coli*, jsou obdařeny mechanismy, které poskytují ochranu proti karbonylaci proteinů vyvolanou vysokými dávkami záření, popřípadě dokáží účinně opravit takové poškození. Tuto ochranu jim poskytují chaperony, které fyzicky zabezpečují správnou konformaci proteinů a tak i jejich odolnost na změny. Nikoli tedy DNA *D. radiodurans*, ale její proteom je mimořádně odolný, což zajišťuje přežití této bakterie navzdory značnému porušení její DNA. Studium jejich obranných a rezistenčních mechanismů vůči vnějšímu

nepříznivému prostředí je klíčem k pochopení mechanismů tolerance vůči stresu a odolnosti vůči stárnutí.

Karbonylace, hlavní příčina nevratných změn v proteomu kůže

Tramutola et al. (17) prokázali, že degradace proteinů vede k celé řadě kožních defektů a onemocnění, jako jsou atopická dermatitida nebo psoriáza. Stejně tak hraje poškození na úrovni proteomu klíčovou roli v tvorbě a rozvoji kožních nádorů, zejména spinocelulárního melanomu a bazaliomu (17, 18). V následujícím textu se zaměříme na roli proteomu v etiologii stárnutí kůže.

S časem a vlivem působení nepříznivých vnějších faktorů jako jsou UV záření, vlhkost, teplota, xenobiotika a chemické polutanty, podléhá kožní proteom různým změnám (19, 20). Nejvýraznější je karbonylace, nevratné poškození spojené s oxidací. Karbonylované proteiny již nemohou plnit své biologické funkce a proto musí být recyklovány nebo odstraněny. S přibývajícím věkem se obtížněji eliminují a hromadí se ve formě toxických agregátů, které brání fyziologii buněk a urychlují stárnutí. Tato nevratná změna proteinů, ať už strukturálních, jako je kolagen nebo elastin, nebo funkčních, jako jsou enzymy opravující DNA, má za následek výskyt vrásek, matnou a méně rovnoměrnou pleť, ztrátu pigmentace (21). Bylo prokázáno, že akumulace karbonylovaných proteinů ve fibroblastech zvyšuje agregaci proteinů a akceleruje morfologické změny na buněčné úrovni. Dále dochází k rozkladu kolagenových a elastinových vláken, což vede k předčasnému stárnutí pokožky, která ztrácí hustotu, pevnost a pružnost (22, 23). Stárnutí kůže způsobuje několik molekulárních mechanismů, včetně oxidačního stresu, mitochondriálních mutací DNA, poškození DNA, zkracování telomer, hormonálních změn a poškození autofagie. Většina těchto mechanismů souvisí s proteotoxicitou nebo poškozením proteomu (24).

Antioxidační molekula chaperonu, působící na příčiny stárnutí pleti

Některé molekuly *D. radiodurans* mají specifickou afinitu ke kožním proteinům. Mají funkci tzv. chaperonu, který poskytuje ochranu proteomu v podobě fyzického

štitu v kombinaci se silnými antioxidačními vlastnostmi. Výzkumné týmy NAOS, které inspirovala práce profesora Radmana a jeho týmu, vybraly extremofilní bakterii schopnou trvale chránit kožní proteom. Bakterie *Arthrobacter agilis* (25), původem z Antarktidy, objevená v roce 2010 výzkumníkem z laboratoří NAOS ve sněhových vločkách, má úžasnou schopnost přežití, která jí umožňuje odolávat nejextrémnějším teplotám, UV záření a oxidačnímu stresu. Extrakt z bakterie *A. agilis* má mnohem silnější antioxidační vlastnosti než referenční bakterie *D. radiodurans*. Zdá se, že doposud z velké části neprozkoumaná látka poskytuje kožním buňkám nejlepší možnou ochranu díky přítomnosti červených biologických pigmentů, bakterioruberinů s biomimetickými vlastnostmi, které napodobují přirozené obranné systémy kůže. Jedná se o karotenoidní pigmenty, které hrají důležitou roli při udržování struktury a fluidity buněčné membrány a také při ochraně buněk před UV zářením (26). Bakterioruberiny z *A. agilis* mají silnou afinitu s kožními proteiny a jedinečnou „chaperonovou antioxidační“ aktivitu. Jsou schopny chránit kožní proteom a řešit tak stárnutí přímo v pokožce díky ochraně strukturních a funkčních proteinů, ochraně před nepříznivými vlivy prostředí a zabránění karbonylaci a tím i nevratnému poškození proteinů.

Závěr

Terapeutický přístup v podobě syntetických nebo přírodních molekul, které vykazují antioxidační aktivitu podobnou chaperonu, by mohl být slibným řešením hlavních příčin všech nemocí spojených se stárnutím a pro stárnutí samotné. Dalším zajímavým vědeckým směrem pro zachování proteostázy může být ochrana proteomu proti karbonylaci proteinů, jejich agregaci a následné degradaci vyvolané různými stresy, zahrnujícími ROS.

Bakteriální extrakt z *Arthrobacter agilis*, který vykazuje antioxidační aktivitu podobnou chaperonu, a chrání tak kožní proteom před karbonylací, se tak může stát novým aktérem v ochraně proteomu. Laboratořím aplikovaného výzkumu NAOS se podařilo extrahovat bakterioruberiny této bakterie a vytvořit patentovanou biotechnologii **Age Proteom™**.

Účinnost technologie Age Proteom™ byla testována dle několika aspektů a přinesla slibné výsledky: 1. více než 80% ochranná účinnost v důsledku působení chaperonů, kdy tato účinná látka vytváří skutečný fyzický štít, který zachovává strukturu proteinů a umožňuje jim zůstat dlouhodobě funkční, 2. vyšší antioxidační účinnost (o více než 70%) než referenční antioxidanty (CoQ10, glutathion, kyselina askorbová, lykopen),

3. ochrana keratinocytů před všemi hlavními nepříznivými faktory prostředí, 4. ochrana elastinu před všemi hlavními nepříznivými vlivy prostředí (103% ochrana, která je do značné míry lepší než u referenční molekuly α -tokoferolu), 5. patentovaná biotechnologie Age Proteom™ výrazně urychluje opravu poškození DNA v normálních lidských keratinocytech, a to hodinu po vystavení UV záření*. Laboratoře NAOS tak přichází s první

antioxidační chaperonovou biotechnologií ve skincare, která pomáhá chránit pokožku před negativními vnějšími vlivy, které vedou k předčasnému stárnutí pokožky.

**interní testy účinnosti technologie Age Proteom™ v laboratořích NAOS*

Zpracování tohoto článku bylo podpořeno společností NAOS CZECH REPUBLIC s. r. o.

LITERATURA

1. Kalvach Z, Zadák Z, Jiráček R, et al. Geriatrie a gerontologie. Praha, Czech Republic: Grada, 2004:864 s.
2. Krisko A, Radman M. Protein damage, aging and age-related diseases. *Open Biol.* 2019;9:180249.
3. Radman M. Cellular parabiosis and the latency of age-related diseases. *Open Biol.* 2019;9:180250.
4. Balchin D, Hayer-Hartl M, Hartl FU. In vivo aspects of protein folding and quality control. *Science.* 2016;353(6294):aac4354.
5. Benoit I, Burty-Valin E, Radman M. A proteome-centric view of ageing, including that of the skin and age-related diseases: Considerations of a common cause and common preventative and curative interventions. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023;16:79-85.
6. Radman M. Protein damage, radiation sensitivity and aging. *DNA Repair (Amst).* 2016;44:186-192.
7. Krisko A, Radman M. Biology of extreme radiation resistance: the way of *Deinococcus radiodurans*. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(7):a012765.
8. Krisko A, Radman M. Phenotypic and genetic consequences of protein damage. *PLoS Genet.* 2013;9(9):e1003810.
9. Krisko A, Radman M. Protein damage and death by radiation in *Escherichia coli* and *Deinococcus radiodurans*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(32):14373-14377.
10. Krisko A, Leroy M, Radman M, et al. Extreme anti-oxidant protection against ionizing radiation in bdelloid rotifers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(7):2354-2357.
11. Manière X, Krisko A, Pellay FX, et al. High transcript levels of heat-shock genes are associated with shorter lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Exp Gerontol.* 2014;60:12-17.
12. Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, et al. Protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Med.* 2003;9(4):169-176.
13. Giustarini D, Dalle-Donne I, Tsikas D, et al. Oxidative stress and human diseases: Origin, link, measurement, mechanisms, and biomarkers. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2009;46(5-6):241-281.
14. Cox MM, Battista JR. *Deinococcus radiodurans* – the consummate survivor. *Nat Rev Microbiol.* 2005;3(11):882-892.
15. Daly MJ, Gaidamakova EK, Matrosova VY, et al. Protein oxidation implicated as the primary determinant of bacterial radioresistance. *PLoS Biol.* 2007;5(4):e92.
16. Daly MJ, Gaidamakova EK, Matrosova VY, et al. Accumulation of Mn(II) in *Deinococcus radiodurans* facilitates gamma-radiation resistance. *Science.* 2004;306(5698):1025-1028.
17. Tramutola A, Falcucci S, Brocco U, et al. Protein Oxidative Damage in UV-Related Skin Cancer and Dysplastic Lesions Contributes to Neoplastic Promotion and Progression. *Cancers (Basel).* 2020;12(1):110.
18. Emanuele E, Spencer JM, Braun M. From DNA repair to proteome protection: new molecular insights for preventing non-melanoma skin cancers and skin aging. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(3):274-281.
19. Passeron T, Zouboulis CC, Tan J, et al. Adult skin acute stress responses to short-term environmental and internal aggression from exposome factors. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2021;35(10):1963-1975.
20. Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, et al. Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules.* 2015;5(2):545-589.
21. Lavigne EG, Cavagnino A, Steinschneider R, et al. Oxidative damage prevention in human skin and sensory neurons by a salicylic acid derivative. *Free Radic Biol Med.* 2022;181:98-104.
22. Yamawaki Y, Mizutani T, Okano Y, et al. The impact of carbonylated proteins on the skin and potential agents to block their effects. *Exp Dermatol.* 2019;28(Suppl 1):32-37.
23. Tigges J, Krutmann J, Fritsche E, et al. The hallmarks of fibroblast ageing. *Mech Ageing Dev.* 2014;138:26-44.
24. Katiyar S, Yadav D. Correlation of oxidative stress with melasma: an overview. *Curr Pharm Des.* 2022;28(3):225-231.
25. Koch C, Schumann P, Stackerbrandt E. Reclassification of *Micrococcus agilis* (Ali-Cohen 1889) to the genus *Arthrobacter* as *Arthrobacter agilis* comb. nov. and emendation of the genus *Arthrobacter*. *Int J Syst Bacteriol.* 1995;45(4):837-839.
26. Hamdan A. Psychrophiles: ecological significance and potential industrial application. *S Afr J Sci.* 2018;114:1-6.