

# **A mitokondrium és az öregedés**

**Öregedés: progresszív, általános funkcióvesztés**



Érzékenység a környezeti kihívásokra —————> Betegség, halál

Jelentős mértékben csak védett környezetben figyelhető meg.

**Az öregedés szabadgyök teóriája: Denham Harman 1956**



1972. Harman felveti a mitokondrium szerepét

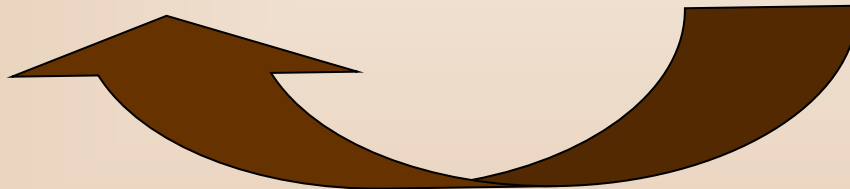
A mitokondrium elsődleges sejtes ROS forrás



Mitokondrium és annak diszfunkciója  
kulcsmomentum lehet

**Ördögi kör**

ROS → Mitokondriális károsodás



Többlet ROS termelés

A mitokondrium mely funkciójának romlása okozhatja az öregedést?

- ATP termelés
- ROS termelés
- $\text{Ca}^{2+}$  homeosztázis
- apoptózis
- katabolikus szerep

### **Mitokondriális funkcióvizsgálatok**

- ATP termelés
- ROS

→ Igen ellentmondásos kísérleti adatok



Háttérben az izolálás?

## **Mitokondriális genom**

16569 bp 37 gén

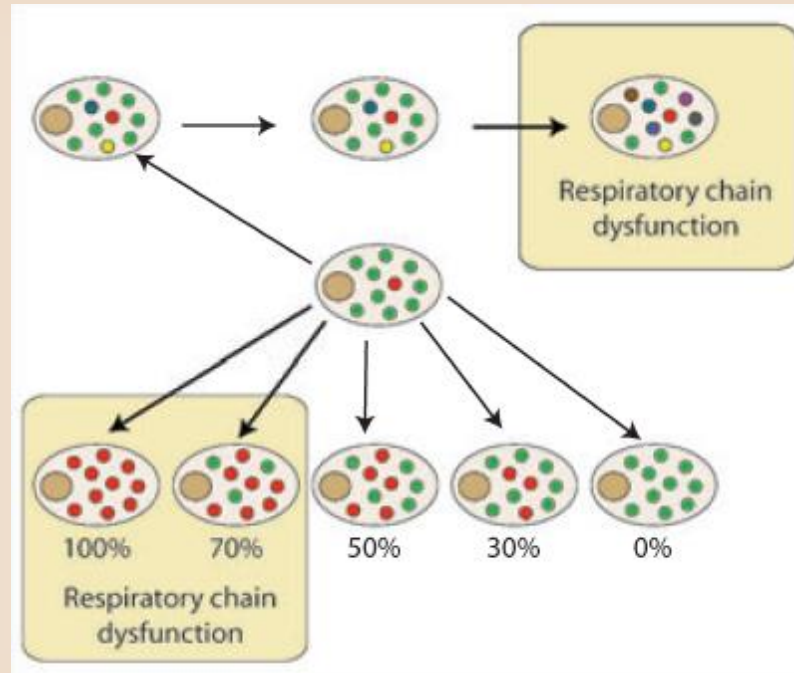
13 gén fehérjét kódol

2 gén rRNS-t

22 gén tRNS-t

~1500 mitokondriális fehérje → magban kódolt

# Klonális expanzió



1988. Idős patkányok több mtDNS szerkezeti eltérést mutatnak, mint a fiatalok



Humán vizsgálatok megerősítik

65 év felett nagy számú T414G transzverzió fibroblasztban



Szövet-specifikus (UV)

„common deletion” 4977 bp is gyakoribb idős emberekben

A korral megnövekedett mtDNS mutáció magában még nem bizonyítja szerepét az öregedésben.

Lehet szimpla biomarker

Idős fibroblast mitokondriumokat fiatal sejtbe oltva

Szétkapcsolt fiatal  
mitokondriumokra jellemző tünetek

Rhesus majmok: a szarkopénia kapcsolatban van a respirációs lánc rendellenességekkel és mtDNS mutációkkal



# DNS mutátor egér

Hibajavító képességében defektes polimeráz  $\gamma$



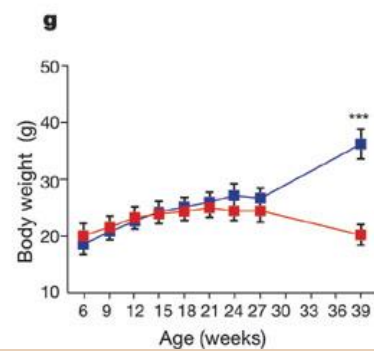
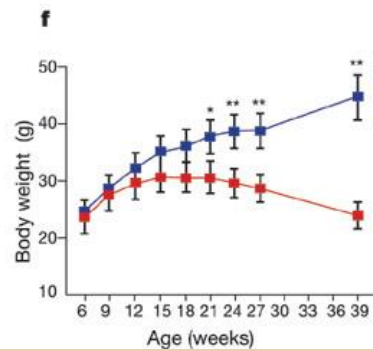
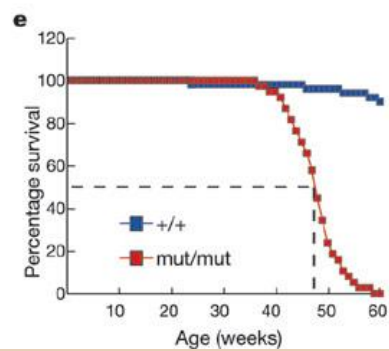
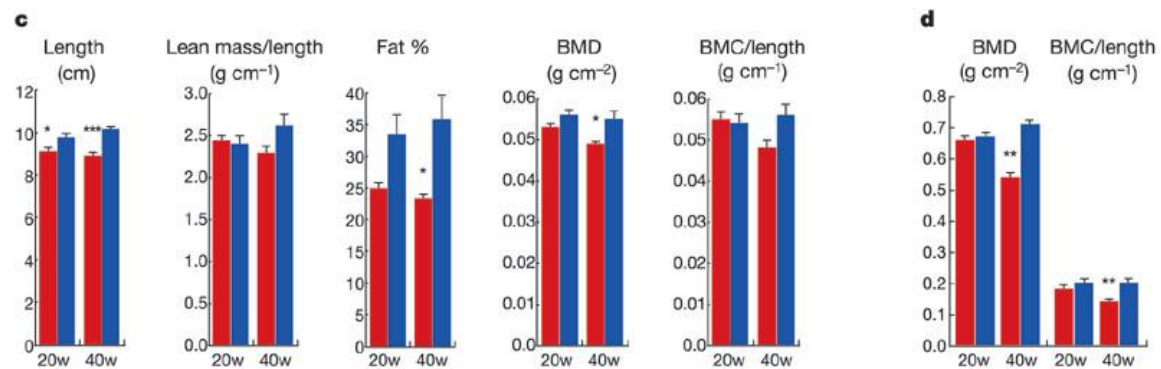
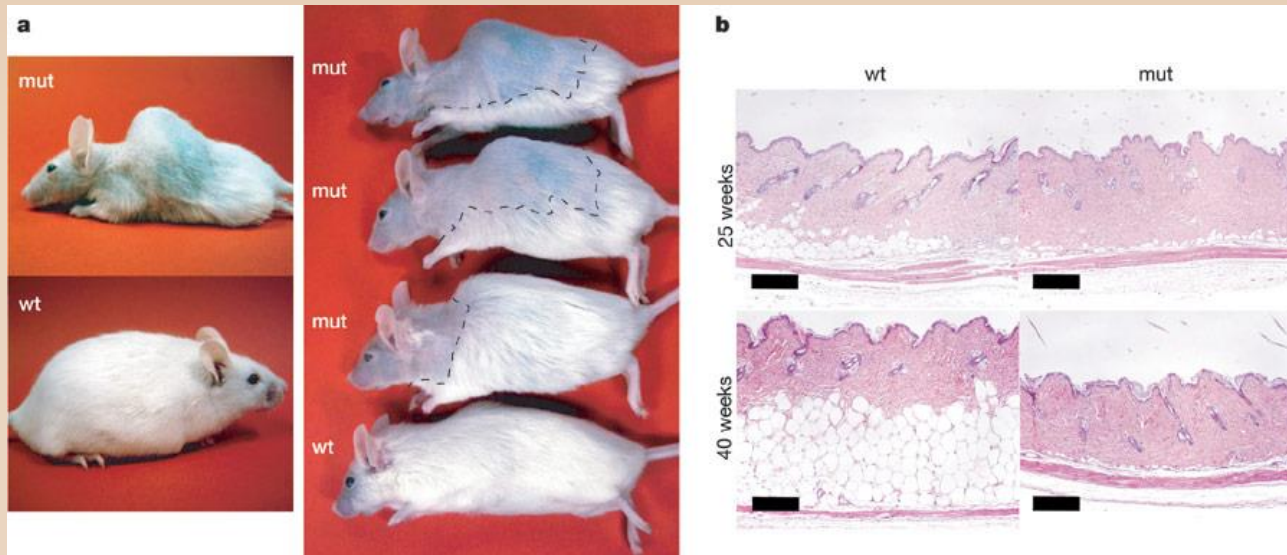
Progresszív mértékű random mtDNS  
mutációk

3-5-szörös számú pontmutáció

Gyakoribb deléciók

Születéskor, fiatal felnőttkorban normális fenotípus

Később korai öregedés



—————→ Megnövekedett mtDNS mutáció öreg fenotípus

Az öregséggel együtt járó mtDNS mutáció elég hozzá?

20 éves kortól sporadikus respirációs defektussal bíró szívizomsejtek

60 éves kortól karakterisztikusabb számban

Substantia Nigra sejtekben öregedéssel növekvő mtDNS mutáció

Parkinson kórban is



# Mitokondriális ROS és öregedés

Egér peroxiszómális kataláz mitokondriumba irányítása



+ 5 hónap élettartam

Legyek adenin nukleotid transzlokáz overexpresszió



Csökkent ROS és ROS károsodások

Élettartam nem változott

Egérben humán citoszolikus SOD1 kifejezése



Csökkent ROS és ROS károsodások

Élettartam nem változott

Egérben mitokondriális SOD2 hiány



Növekedett oxidatív stressz

Nem változott élettartam

Ugyanilyen eredmény GPX és GPX, SOD kettősmutánsok esetén is.

Polimeráz  $\gamma$  defektus



Nincs fokozott ROS képződés

Nem indukáltak az antioxidáns  
génnek

A fokozott mtDNS mutáció nem okozott oxidatív stresszt: ördögi  
kör megléte kérdéses.

