Telomery
– znaczenie genetyki w nowoczesnej kosmetologii

Barbara Marczak
Centrum Naukowo-Badawcze Dr Irena Eris

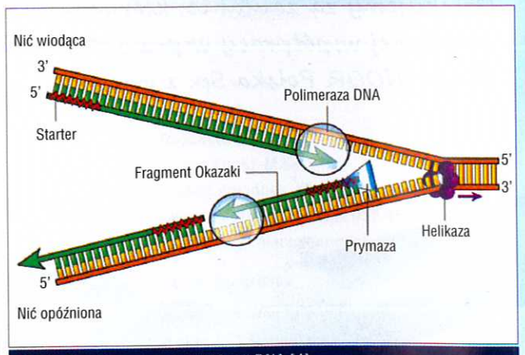
Dr Irena Eris

Poznanie mechanizmu starzenia, a przede wszystkim sposobów hamowania tego procesu, od wieków stanowi wyzwanie dla świata nauk przyrodniczych. Naukowcy, próbując wyjaśnić przyczyny starzenia, opracowali szereg teorii, wśród których znajduje się teoria telomerowa. U jej podstaw leży uhonorowane w 2009 roku Nagrodą Nobla odkrycie, w jaki sposób chromosomy, zawierające informację genetyczną, są chronione przez telomery i enzym telomerazę [1].

Nośnikiem informacji genetycznej człowieka, determinującym budowę i indywidualne cechy organizmu, jest DNA. Ściśle zwinięte nici DNA tworzą chromosomy, na zakończeniach których znajdują się regiony zwane telomerami (Rys. 1). Hermann Muller (Nagroda Nobla w 1946 r.) i Barbara McClintock (Nagroda Nobla w 1983 r.) dostrzegli telomery już na początku XX w. Podejrzewano wtedy ich funkcję ochronną, ale sposób działania telomerów pozostał nieznany. Dziś wiadomo, że telomery składają się z powtarzających się, niekodujących sekwencji zasad nukleinowych i związanych z nimi białek, a każda sekwencja zbudowana jest z nukleotydów TTAGGG (gdzie T-tymina, A-adenina, G-guanina). Aby lepiej zrozumieć ich rolę, należy przybliżyć istotę procesu powielania materiału genetycznego, niezbędnego do podziału komórek i rozmnażania organizmów.

Rys. 1. Chromosom wraz z telomerami [2]

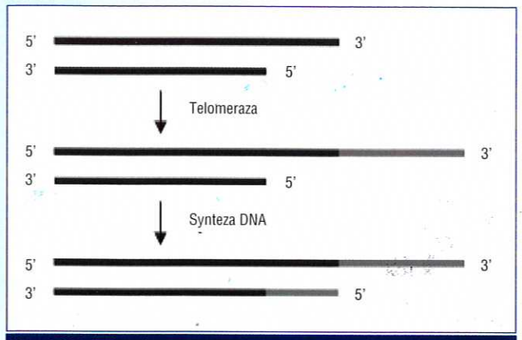
Kopiowanie nici DNA (replikacja) odbywa się tylko w jednym kierunku (od końca 3' do końca 5') (Rys.2). Jedna z nici (nić wiodąca) kopiowana jest więc w sposób ciągły, druga natomiast (nić opóźniona) fragmentami (tzw. fragmenty Okazaki). Podczas replikacji nici opóźnionej, przyczepiają się do niej tzw. startery (ang. primer), powstające z udziałem enzymu prymazy. Enzym polimeraza syntetyzuje nową nić dobudowując ją do startera, który jest następnie degradowany i zastępowany nową nicią DNA. Na końcu nici nie ma jednak miejsca na przyłączenie startera inicjującego replikację. Każdy podział komórki prowadzi więc do skrócenia telomerów. U noworodków długość telomerów wynosi około 15-20 tys. par zasad, a liczba ta zmniejsza się z upływem czasu. Badania dowiodły, że osiągnięcie krytycznej długości telomerów jest sygnałem do wejścia w stan senescencji, w którym komórki tracą zdolność do podziałów. Naukowcy sugerują więc, że telomery pełnią rolę zegara biologicznego, determinującego właściwe starzenie się komórki [3].



Rys. 2. Przebieg procesu replikacji DNA [4]

W przypadku intensywnie dzielących się zarodkowych komórek pierwotnych (oraz nowotworowych), długość telomerów nie ulega jednak zmianie. Dzieje się tak dzięki działaniu enzymu zwanego telomerazą. Telomeraza wydłuża nić wiodącą, dodając na jej końcu sekwencje TTAGGG. Dosztukowana nić wiodąca służy następnie jako matryca do kopiowania nici opóźnionej (Rys. 3). Między procesami skracania się nici w wyniku replikacji i wydłużania przez telomerazę zachodzi równowaga, dzięki czemu całkowita długość chromosomów pozostaje w przybliżeniu taka sama [5].

e-wydanie do pobrania na: www.farmacom.com.pl

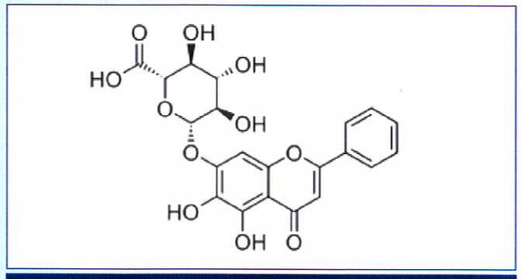


Rys. 3. Działanie telomerazy

Starzenie skóry związane jest z senescencją i ubytkiem komórek skóry właściwej – fibroblastów. Komórki te są odpowiedzialne m.in. za syntezę włókien zapewniających elastyczność skórze, a także biorą udział w procesie gojenia ran. Fibroblasty, po osiągnięciu określonej liczby podziałów tracą zdolność replikacji i ulegają degradacji. Zachodzące przy tym zmiany metaboliczne i morfologiczne negatywnie wpływają na stan skóry.

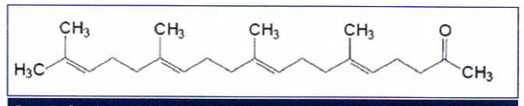
Aby utrzymać dobrą kondycję skóry konieczne jest więc przedłużenie długości życia fibroblastów i związanej z tym liczby podziałów komórek. Ponieważ jedną z przyczyn przejścia komórek w stan starzenia jest skrócenie telomerów, postawiono hipotezę, że pobudzenie ekspresji genu telomerazy (TERT) może spowodować opóźnienie procesu starzenia się skóry.

Wśród kosmetycznych substancji aktywnych o działaniu przeciwstarzeniowym, znajdują się związki skierowane na telomery. Jednym z nich jest bajkalina (Rys. 4) – flawonoid ekstrahowany z tarczycy bajkalskiej (Scutellaria baicalensis). Badania in vitro dowiodły, że substancja ta zwiększa ekspresję telomerazy w ludzkich fibroblastach. Pod wpływem bajkaliny komórki są zdolne do liczby podziałów o 10% większej w porównaniu z próbą kontrolną. Testy in vivo potwierdziły zwiększenie elastyczności oraz jędrności skóry, a także rozpoczęcie restrukturyzacji mikrorzeźby skóry [6].



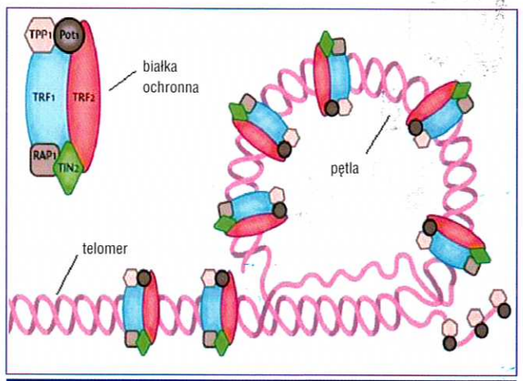
Rys. 4. Struktura chemiczna bajkaliny [7]

Inną substancją stosowaną w produktach kosmetycznych jest GGA (geranylgeranone) (Rys. 5), pochodna naturalnie występującego izoprenu, która zarówno w warunkach in vitro, jak i in vivo, wpływa na proces gojenia się ran i ochronę nabłonka wyścielającego żołądek [8]. Aby lepiej poznać działanie tej substancji na poziomie skóry, przeprowadzono analizę genów, których ekspresja pobudzana jest przez GGA. Badanie wykazało, że GGA stymuluje selenoproteiny i enzymy biorące udział w naprawie i ochronie DNA oraz telomerów. Podczas dalszych badań dowiedziono, że w obecności GGA fibroblasty dłużej zachowują zdolność do podziałów. Długość życia komórek wzrosła o ponad 30% w porównaniu z próbą kontrolną [9].



Rys. 5. Struktura GGA

Substancją aktywną w kosmetykach przeciwstarzeniowych ukierunkowanych na stabilizację telomerów jest także mieszanina hydrolizatu białek drożdży i soi. Kompleks ten pomaga zachować stabilność chromosomów i zapewnia ochronę telomerów poprzez indukowanie ekspresji białka TRF2. TRF2 jest jednym z białek ochronnych, pod wpływem których na końcu telomerów tworzona jest struktura pętli (Rys. 6). Badania wykazały, że ilość białka TRF2 maleje wraz z wiekiem [10], a zwiększona ekspresja genu kodującego to białko opóźnia senescencję [11]. Pod wpływem hydrolizatu, zarówno w warunkach ex vivo, jak i in vitro, zaobserwowano zwiększoną ekspresję białka TRF2 [5].



Rys. 6. Struktura pętli na końcu telomeru, tworzona przez białka ochronne, w tym TRF2 [12]

Opóźnianie procesów starzenia jest jednym z wyzwań współczesnej kosmetologii. Wiele pomysłów i rozwiązań może przynieść współpraca przemysłu ze światem nauki. Osiągnięcia genetyki pozwalają na ukierunkowanie badań nad nowymi kosmetykami nie tylko na skutki starzenia, ale także na przyczyny tego zjawiska, czego przykładem są substancje aktywne skierowane na telomery. □

Literatura:

[1] Toftgard R., Maintenance of chromosomes by telomeres and the enzyme telomerase, The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009;
[2] Chromosom, http://info.mariograf.ch/;
[3] Shay, J.W.,Wright, W.E., Hallmarks of telomeres in ageing research, Journal of Pathology, 2007, 211, 114-123;
[4] Replikacja DNA, http://www.nature.com/;
[5] Imbert, I., Botto, J.M., Farra, C.D., Domloge, N., Modulation of telomere binding proteins: a future area of research for skin protection and anti-aging target, Journal of Cosmetic Dermatology, 2012, 11, 162-166;
[6] Provital, http://provitalgroup.com/;
[7] Bajkalina, http://en.wikipedia.org/wiki/Baicalin;
[8] Murakami, M., Oketani, K., Fujisaki, H., Wakabayashi, T., Ohgo, T., Antiulcer effect of geranylgeranylacetone, a new acyclic polyisoprenoid on experimentally induced gastric and duodenal ulcers in rats. Arzneimittelforschung, 1981, 31, 799-804;
[9] Sederma, http://www.sederma.fr/;
[10] Gu, J., Spitz, M., Zhao, H., Lin, J., Grossman, H.B., Dinney, C.P., Wu, X., Roles of tumor suppressor and telomere maintenance genes in cancer and aging—an epidemiological study, Carcinogenesis, 2005, 26 (10), 1741-1747;
[11] Li, G.Z., Eller, M.S., Firoozabadi, R., Gilchrest, B.A., Evidence that exposure of the telomere 3' overhang sequence induces senescence, PNAS, 2003, 100 (2), 527-531;
[12] Huzen, J., van Veldhuisen, D.J., van Gilst, W.H. and van der Harst, P. (2008), Telomeres and biological ageing in cardiovascular disease, Ned. Tijdschr. Geneeskd., vol. 152, pp. 1265–1270.

e-wydanie do pobrania na: www.farmacom.com.pl