

# Mitochondrialne starzenie się skóry. Czy można je zatrzymać?

Starzenie się jest naturalnym i nieuniknionym procesem. Skóra, jako narząd bezpośrednio narażony na działanie czynników zewnętrznych zazwyczaj szybciej się starzeje, a efekty tego procesu są bardziej widoczne, niż w przypadku pozostałych narządów. Starzenie się skóry jest wynikiem dwóch zachodzących równolegle procesów: starzenia wewnątrzpochodnego i zewnątrzpochodnego. Istnieje **5 głównych teorii dotyczących wewnątrzpochodnego starzenia się skóry**, które mogą występować jednocześnie i są ze sobą ściśle powiązane. Teorie te dotyczą starzenia chronologicznego, związanego z wiekiem, które rozpoczyna się około 25 roku życia. Drugim rodzajem starzenia wewnątrzpochodnego jest **starzenie menopauzalne**, związane ze spadkiem estrogenów. Osobnym, najszybciej zauważalnym typem starzenia się skóry jest **miostarzenie** (starzenie mimiczne), czyli pojawianie się zmarszczek mimicznych na skutek wyrażania emocji- śmiechu, smutku, złości, zdziwienia itd. Powtarzające się skurcze mięśni powodują przenoszenie naprężeń na fibroblasty oraz włókna podporowe skóry. Natomiast **starzenie zewnątrzpochodne (fotostarzenie)** wywołane jest czynnikami zewnętrznymi, głównie promieniowaniem UV, ale także dymem papierosowym (tzw. **skóra palacza**).

Wewnątrzpochodne starzenie się skóry przebiega w kilku mechanizmach, które określa 5 podstawowych teorii:

## Teoria genowa

W komórkach skóry znajdują się geny odpowiedzialne za charakter i szybkość starzenia. Obecnie zidentyfikowano około 100 genów mogących wpływać na proces starzenia się skóry. Należą one do trzech grup: geny ochrony antyoksydacyjnej, geny odpowiedzialne za naprawę DNA oraz geny odpowiedzialne z apoptozę (zaprogramowaną śmierć komórki uszkodzonej). W starzejącej się skórze zahamowane zostają m.in. procesy namnażania się fibroblastów, ponieważ zahamowaniu ulega ekspresja genów odpowiedzialnych za proliferację.

## Glikacja białek

Proces glikacji białek polega na przyłączaniu się cząsteczek cukrów, głównie glukozy, do wolnych grup aminowych białek. W wyniku tego złożonego procesu powstają produkty o nazwie AGEs (*ang. Advanced Glycation End-Products*), np. karboksymetylolizyna (CML). Glikacja ma szczególnie niekorzystny wpływ na białka macierzy zewnątrzkomórkowej, głównie na kolagen. Fruktaza i glukoza wykazują duże powinowactwo do lizyny obecnej w strukturze pro-kolagenu, a powstałe w ten sposób AGEs powodują zmianę konformacji przestrzennej białek macierzy międzykomórkowej i spowalniają proteolizę (rozkład szkodliwych białek w organizmie). W efekcie kolagen traci własności biomechaniczne, a tym samym spada jędrność i sprężystość skóry. Ponadto glikacja ulegają również elastyna, fibronektyna i laminina.

## Skracanie telomerów

Telomery to końcowe części chromosomu, tzw. czapeczki, które chronią DNA przed uszkodzeniami. Niestety wraz z każdym podziałem komórki telomery ulegają skróceniu, a proces ten jest z góry zaprogramowany i wynika z kodu genetycznego. Ostatnia para zasad chromosomu traci zdolność do replikacji przy każdym podziale, czego skutkiem jest skrócenie końcowej części chromosomu. Coraz krótsze telomery uniemożliwiają transkrypcję, a komórki tracą zdolność do podziałów. Świadczy to o ich zestarzeniu i sygnalizuje apoptozę.

## Wolne rodniki

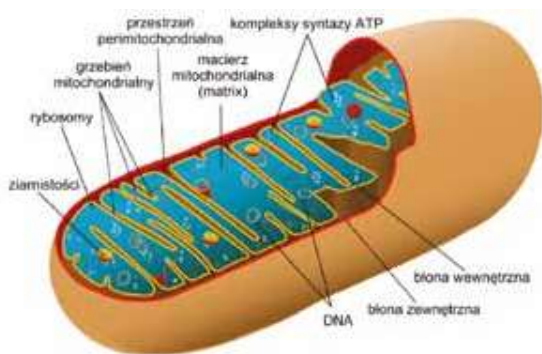
Reaktywne formy tlenu (ROS) powstają podczas procesu oddychania komórkowego i obecne są w organizmie człowieka przez cały czas, niezależnie od stanu zdrowia. Jednak ich synteza nasila się wraz z wystąpieniem tak zwanego stresu oksydacyjnego, czyli w stanach zaburzenia równowagi fizjologicznej organizmu. Czynniki powodującymi przyspieszenie syntezy ROS są zatrucia związkami chemicznymi, takimi jak pestycydy, tlenek azotu, czy składniki dymu papierosowego, a także działanie promieniowania UV. Pomimo komórkowych systemów ochrony antyoksydacyjnej, wolne rodniki w sposób ciągły uszkadzają składniki komórkowe, przede wszystkim białka i DNA.

## Starzenie mitochondrialne

Zaburzenia w obrębie mitochondriów to temat bardzo szeroki, któremu poświęcony jest niniejszy artykuł. Uszkodzenia mitochondriów rozpoczynają szereg reakcji prowadzących do starzenia się, a mechanizmy tych uszkodzeń nawiązują zarówno do teorii genowej, wolnorodnikowej, a także wpływu działania promieniowania UVA. Dbanie o mitochondria jest jednym z kluczowych elementów dla zapewnienia dobrej kondycji całej komórki. Jeśli mitochondria są niesprawne, to cała komórka ulega apoptozie. Najnowsze eksperymenty naukowe pokazują, że dysfunkcje mitochondriów odgrywają przewodnią rolę w powstawaniu komórek nowotworowych, a długowieczność w znacznym stopniu zależy od sprawności łańcucha oddechowego.

## Funkcje mitochondriów

Mitochondria zwane są elektrowniami lub pochodniami życia, ponieważ wytwarzają aż 80% dostępnej dla komórek energii w postaci ATP (adenozynotrifosforanu). Energia ta jest wytwarzana w procesie oddychania komórkowego, zachodzącego w wewnętrznej błonie mitochondrialnej i jest niezbędna do regeneracji, ochrony oraz sprawnego funkcjonowania komórki. Każda żywa komórka posiada kilkadziesiąt mitochondriów, a ich liczba w bardziej wyspecjalizowanych komórkach wzrasta do kilkuset. W organellach tych podczas oddychania komórkowego powstają wolne rodniki, a nadmierna ich produkcja w wyniku zaburzeń w łańcuchu oddechowym prowadzi do śmierci całych komórek. W związku z tym można powiedzieć, że mitochondria odgrywają kluczową rolę w apoptozie.



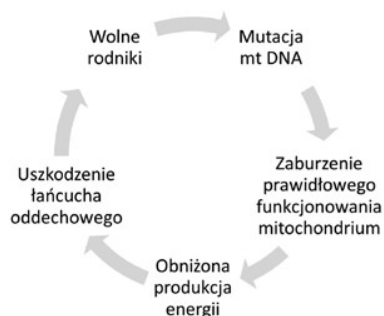
Ryc. 1 Budowa mitochondrium

### Mechanizmy mitochondrialnego starzenia się skóry

Niestety liczba i aktywność mitochondriów spada wraz z wiekiem, a gromadzące się uszkodzenia determinują spadek sprawności energetycznej komórek. W skórze gromadzi się coraz więcej wolnych rodników, a jej system ochronny i naprawczy funkcjonuje znacznie wolniej. W rezultacie komórki starzeją się, pojawiają się wówczas i pogłębiają zmarszczki, skóra nie ma energii, by się regenerować i naprawiać istniejące uszkodzenia. Wyróżnia się trzy główne mechanizmy mitochondrialnego starzenia się skóry: uszkodzenia w mitochondrialnym DNA (mtDNA), zaburzenia równowagi pomiędzy produkcją wolnych rodników powstałych w procesie fosforylacji oksydacyjnej, a unieszkodliwianiem ich przez antyoksydanty oraz dezaktywację kanałów potasowych w wewnętrznej błonie mitochondrialnej komórek skóry. Odkrycie przez naukowców kanałów potasowych w mitochondriach komórek skóry zmieniło spojrzenie na proces tak zwanego mito-agingu, czyli mitochondrialnego starzenia się skóry.

### Mutacje w mtDNA

Mitochondria posiadają własne DNA (mtDNA), zawierające 37 genów, które kodują niektóre białka łańcucha oddechowego. Obecnie uważa się, że mtDNA jest bardziej podatne na uszkodzenia niż jądrowe DNA, ponieważ nie posiada histonów- białek ochronnych. Dodatkowo DNA mitochondrialny posiada mało sprawny system naprawczy i z tego powodu ewoluuje o wiele szybciej. Powstające zmiany mogą powodować zaburzenia funkcji fizjologicznych mitochondriów i prowadzić do występowania chorób, których objawy związane są przeważnie z tkankami o wysokim zapotrzebowaniu energetycznym - mięśniową i nerwową. Ze względu na mniej efektywne mechanizmy naprawcze niż w przypadku DNA jądrowego, mtDNA ulega znacznie częściej mutacjom. Częste mutacje zaburzają prawidłowe funkcjonowanie mitochondriów i prowadzą do obniżonej produkcji energii. Uszkodzony łańcuch oddechowy produkuje większą ilość wolnych rodników, które powodują uszkodzenia w całej komórce i dochodzi do apoptozy. Szacuje się, że zdolność naprawy mitochondrialnego DNA spada o ok. 0,6% wraz z każdym upływającym rokiem życia. Mutacje i delecje w mtDNA są uważane za główną przyczynę starzenia i chorób z nim związanych. Liczne badania wykazały zwiększoną ilość mutacji i delecji w mitochondriach pochodzących z różnych tkanek u osób starszych.



Ryc.2 Schemat wpływu mutacji w mtDNA na funkcjonowanie mitochondrium.

### Wpływ promieniowania UVA na uszkodzenia mtDNA

Ekspozycja na promieniowanie UV powoduje zwiększoną produkcję wolnych rodników, pośrednio uszkadzając mitochondrialne DNA. Skóra jest narządem szczególnie narażonym na działanie promieniowania i uszkodzenia oksydacyjne. Badania wykazały, że w skórze narażonej na proces fotostarzenia liczba mutacji i delecji w mtDNA jest dziesięciokrotnie większa niż w skórze chronionej przed promieniowaniem słonecznym. Wielokrotna ekspozycja keratynocytów, fibroblastów lub ludzkiej skóry na fizjologiczne dawki promieniowania UVA prowadzi do powstawania mutacji w mtDNA. Najczęściej występującą mutacją w mtDNA, powstałą w wyniku działania UVA jest tzw. powszechna delecja, która obejmuje 1-25% cząsteczek mtDNA występującego w mitochondriach komórek skóry. Mutację tę zaobserwowano praktycznie wyłącznie w rejonach skóry wystawianej na słońce, a liczba zmutowanych cząsteczek mtDNA była większa we fragmentach skóry narażonych na wyższe dawki promieniowania UV. Ponadto wolne rodniki aktywują enzymy odpowiedzialne za rozkład kolagenu i elastyny.

### Zaburzenie równowagi pomiędzy produkcją wolnych rodników, a unieszkodliwianiem ich przez antyoksydanty

Kolejnym mechanizmem mitochondrialnego starzenia się skóry są zaburzenia pomiędzy ilością wolnych rodników powstających w procesie fosforylacji oksydacyjnej, a ich unieszkodliwianiem przez wewnątrzkomórkowe antyoksydanty, do których należą enzymy: dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), katalaza, peroksydaza glutationowa, a także koenzym Q10 i witamina E. Mitochondrium jest głównym organellum komórkowym odpowiedzialnym za syntezę ROS. Do nadmiernego ich uwalniania dochodzi w następstwie pojawienia się stresu oksydacyjnego komórek. Zaburzony zostaje wówczas gradient stężeń protonów po obu stronach błony mitochondrialnej. Gradient ten jest wyrównywany przez pompy protonowe, które zużywają wówczas znaczną część energii wytworzonej w łańcuchu oddechowym. Skutkiem tego jest spowolnienie procesu fosforylacji oksydacyjnej i niedobór ATP.

### Dezaktywacja kanałów potasowych w wewnętrznej błonie mitochondrialnej komórek skóry

Nieaktywne kanały potasowe w wewnętrznej błonie mitochondrium to kolejny mechanizm przyczyniający się do zaburzeń pracy całej komórki i w konsekwencji do jej śmierci. Kanały pota-

sowe to integralne białka, których zadaniem jest transport jonów przez błonę komórkową, czyli regulacja potencjału wewnątrznej błony mitochondrialnej. Pierwszy kanał potasowy został zidentyfikowany już na początku lat 90-tych w wewnętrznej błonie mitochondrialnej komórek wątroby. Był to kanał mitoKATP, wykryty za pomocą techniki patch-clamp. Kanały potasowe zostały również zidentyfikowane w kardiomiocytach (komórkach mięśnia sercowego) i komórkach nerwowych (neuronach). Okazało się, że ich aktywacja zapobiega zawałom oraz chorobom neurodegeneracyjnym, jak Parkinson, Alzheimer. W 2008 roku odkryto w mitochondriach ludzkich keratynocytów z linii komórkowej HaCaT kanał potasowy TASK-3. Dowiedziano, że aktywacja tego kanału chroni keratynocyty przed szkodliwym działaniem promieniowania UVB. W 2013 roku po raz pierwszy multidyscyplinarny zespół naukowców z Instytutu Nenckiego oraz Centrum Naukowo-Badawczego Dr Irena Eris odkrył i scharakteryzował kanały potasowe mitoK ATP oraz mitoBKCa w wewnętrznej błonie mitochondrialnej komórek skóry, zarówno w obrębie naskórka jak i skóry właściwej. Odkrycie to zapoczątkowało poszukiwanie substancji aktywujących kanały potasowe w mitochondriach keratynocytów i fibroblastów. Konsekwencją usprawnienia działania kanałów potasowych jest zwiększenie syntezy ATP, redukcja poziomu reaktywnych form tlenu produkowanych w mitochondriach, a także cytoprotekcja (osłona komórek przed uszkodzeniem w wyniku różnych czynników np. niedotlenienia). Przekłada się to na produkcję kolagenu i elastyny przez fibroblasty oraz widoczne, wyraźne spowolnienie procesu starzenia się skóry.

## Jak opóźnić proces mitochondrialnego starzenia się skóry?

Najlepiej poznanym oraz najczęściej wykorzystywanym w kosmetologii mechanizmem ochrony mitochondriów jest **działanie antyoksydacyjne**. Do najskuteczniejszych antyoksydantów stosowanych w kosmetykach należą: witaminy C i E, dysmutaza nadtlenkowa (SOD), resweratrol, koenzym Q10, a także ekstrakty roślinne i wyciągi z alg, jak np. algi wakame. Inną metodą jest zastosowanie substancji **popudzających synteze ATP poprzez aktywowanie konsumpcji tlenu przez mitochondria** oraz aktywacji białek łańcucha oddechowego. Dzięki temu komórki skóry mają więcej energii, dochodzi do przywrócenia ich aktywności oraz syntezy kolagenu. Jedną z substancji działających w tym mechanizmie jest Omega-CH-Activator® F (INCI: *Glycine, Hydrolyzed Soy Protein, Bis(Tripeptide-1) Copper Acetate*). Jest to kompleks trzech składników aktywnych- aminokwasu, protein sojowych oraz tripeptydu miedzi. Glicyna zawarta w kompleksie występuje w takim samym stężeniu, jak w cząsteczce kolagenu. Trójpeptyd miedzi jest substancją biomimetyczną, naśladującą działaniem trójpeptydu miedzi występujący w organizmie - stymuluje syntezę kolagenu i elastyny oraz naprawę uszkodzonych komórek i tkanek. Kompleks aktywuje działanie jednego z kluczowych antyoksydantów- dysmutazy ponadtlenkowej SOD. Kolejną substancją o udowodnionym **działaniu ochronnym na mitochondrialne DNA** jest ergotioneina. Jest to egzogeny aminokwas niewchodzący w skład białek, skuteczny antyoksydant szybko wykorzystywany przez komórki skóry. Uczestniczy w transporcie kwasów tłuszczowych do wnętrza mitochondriów, stymuluje ich beta- oksydację oraz usprawnia metabolizm komórkowy. Wpływa również na liczbę i morfologię mitochondriów w fibroblastach i keratynocytach co może oznaczać sty-

mulację syntezy ATP. Czwarty, niedawno odkryty mechanizm **aktywowania kanałów potasowych w mitochondriach** jest na tyle nowym zagadnieniem, że nie opracowano jeszcze wielu substancji aktywnych powodujących otwieranie kanałów potasowych w mitochondriach komórek skóry. Zespół naukowców, który odkrył występowanie tych kanałów kontynuował badania nad poszukiwaniem substancji aktywujących kanały potasowe. Efektem tych badań jest potwierdzenie działania naryngeniny- flawonoidu występującego w owocach cytrusowych na aktywację kanału mitoBKCa. W celu ochrony mitochondriów i opóźnienia mitochondrialnego starzenia się skóry, poza kosmetykami zawierającymi wyżej opisane substancje warto również unikać ekspozycji na szkodliwe czynniki środowiskowe, takie jak promieniowanie UV, zanieczyszczenia powietrza, czy dym papierosowy. Nie bez znaczenia jest odpowiednia dieta, pozbawiona smażonych potraw, ograniczająca spożycie węglowodanów, alkoholu, a także odpowiednio długi sen.

**Monika Krzyżostan**

*Dział Technologiczno-Wdrożeniowy oraz Centrum Naukowo-Badawcze Dr Irena Eris, Laboratorium Kosmetyczne Dr Irena Eris*

### Literatura:

- AmaRay, A. J. et al. The Spectrum of Mitochondrial DNA Deletions is a Ubiquitous Marker of Ultraviolet Radiation Exposure in Human Skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 2000, 115, 674-679
- Schmid, D. i Zulli, F. Mutations in mitochondrial DNA as principal aging factor. *Cosmetics & Toiletries*. 2007, 122, 1.
- Toczyłowska-Mamińska R., Olszewska A., Łaskowski M., Bednarczyk P., Skowronek K., Szewczyk A. Potassium channel in the mitochondria of human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2014, 134(3):764-72
- Michał Łaskowski, Bartłomiej Augustynek, Bogusz Kulawiak, Piotr Koprowski, Piotr Bednarczyk, Wiesława Jarmuszkiewicz, Adam Szewczyk. What do we not know about mitochondrial potassium channels? *Biochimica et Biophysica Acta* 1857 (2016) 1247-1257
- Solyga- Żurek A., Pasikowska M., Dębowska R., Eris I., Wpływ L-ergotioneiny na poziom delekcji mitochondrialnych wywołanych w komórkach skóry przez promieniowanie UVA *Dermatologia Estetyczna, Volume 16/ Nr 1/ 2014; 31-38*
- Anna Kicińska, Bartłomiej Augustynek, Bogusz Kulawiak, Wiesława Jarmuszkiewicz, Adam Szewczyk, Piotr Bednarczyk. A large-conductance calcium-regulated K<sup>+</sup> channel in human dermal fibroblasts mitochondria. *Biochemical Journal* 2016, 473: 4457-4471.
- Piotr Bednarczyk, Anna Kicińska, Michał Łaskowski, Bogusz Kulawiak, Rafał Paweł Kampa, Agnieszka Walewska, Milena Krajewska, Wiesława Jarmuszkiewicz, Adam Szewczyk. Evidence for a mitochondrial AT-regulated potassium channel in human dermal fibroblasts. *BBA – Bioenergetics* 1859, 2018: 309-318.
- Rafał Paweł Kampa, Anna Kicińska, Wiesława Jarmuszkiewicz, Monika Pasikowska-Piwko, Barbara Dolegowska, Renata Debowska, Adam Szewczyk, Piotr Bednarczyk. NARINGENIN AS AN OPENER OF MITOCHONDRIAL POTASSIUM CHANNELS IN DERMAL FIBROBLASTS. *Experimental Dermatology*, 2019, accepted for publication
- Żegarska B., Woźniak M., Przyczyny wewnątrzpochodnego starzenia się skóry, *Gerontologia Polska* 2006, tom 14, nr 4
- [http://www.postepybiochemii.pl/pdf/2\\_2016/189-198.pdf](http://www.postepybiochemii.pl/pdf/2_2016/189-198.pdf)



**MONIKA KRZYŻOSTAN**

Mgr chemii kosmetycznej, kosmetolog. Od 6 lat związana z sektorem badawczo- rozwojowym przemysłu kosmetycznego. Prowadziła badania nad skutecznością działania kwasu hialuronowego na skórę oraz nad uwalnianiem peptydów z różnych formułacji kosmetycznych. Doświadczenie zawodowe na stanowisku technologa zdobyła pracując w działach R&D firm kosmetycznych i farmaceutycznych. Zajmowała się również personalizacją składu kosmetyku. Opracowała szereg receptur kosmetycznych dopasowanych do indywidualnych potrzeb skóry klientów. Prelegentka na konferencjach naukowych oraz kongresach, autorka publikacji i redaktorka portalu branżowego. Obecnie Technolog w Laboratorium Kosmetycznym Dr Irena Eris. Jej pasją jest łączenie wiedzy z zakresu dermatologii i najnowocześniejszych rozwiązań przemysłu kosmetycznego.