

PIOTR CHMIELEWSKI<sup>1</sup>, KRZYSZTOF BORYSŁAWSKI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej  
Wydział Lekarski  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
Chalubińskiego 6a, 50-368 Wrocław*

<sup>2</sup>*Zakład Antropologii  
Instytut Biologii  
Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu  
Kozuchowska 5, 51-631 Wrocław  
E-mail: piotr.chmielewski@umed.wroc.pl*

## PROKSYMALNE PRZYCZYNY STARZENIA SIĘ CZŁOWIEKA: PRZYPADKOWE USZKODZENIA MOLEKULARNE CZY HIPERFUNKCJA PROGRAMÓW ROZWOJOWYCH?

### WPROWADZENIE

Pogląd entropiczny, zgodnie z którym starzenie się organizmów wynika z fizycznej konieczności, uwarunkowanej zmienną, niestałą naturą rzeczy, którą opisuje druga zasada termodynamiki, jest bardzo stary, wyjątkowo rozpowszechniony i najprawdopodobniej błędny. Choć analogia starzejącego się organizmu i psującego się z czasem samochodu może być filozoficznie atrakcyjna i pociągająca, to jednak nie przedstawiono przekonujących dowodów eksperymentalnych, które wspierałyby taki model starzenia się (ARKING 2006). Ponadto, organizmy żywe są układami termodynamicznie otwartymi, które wymieniają z otoczeniem zarówno materię, jak i energię, co w zasadzie jest już wystarczającym argumentem, aby obalić teorię entropiczną.

Współczesne teorie starzenia się można w uproszczeniu podzielić na dwa ujęcia koncepcyjne. Są to mianowicie teorie odpowiadające na pytanie, dlaczego starzenie pojawiło się w naturze (ang. ultimate theories) oraz jakie mechanizmy sprawcze, genetyczne czy molekularne, warunkują ten proces (ang. proximate theories). Pierwszą kategorię można podzielić na teorie deterministyczne, według których starzenie jest zaprogramowane, celowe i adaptacyjne, oraz stochastycz-

ne, według których starzenie się jest niezaprogramowane, bezcelowe i nieadaptacyjne. Podział na teorie stochastyczne i deterministyczne jest niekiedy krytykowany jako anachroniczny (RATAN 2006). Wśród biogerontologów istnieje nierozstrzygnięty spór, czy starzenie się wyewoluowało jako program, który można modyfikować, czy też jest ono procesem biernym, niezaprogramowanym i przypadkowym.

Zgodnie z grupą teorii deterministycznych, dotyczących zaprogramowanych przyczyn starzenia się, złożony proces strukturalnych i funkcjonalnych zmian z wiekiem, przejawiający się pozornie jako nieadaptacyjny, gdyż obejmuje m.in.: obniżenie zdolności regeneracyjnych, regulacyjnych, w tym zaburzenia homeostazy, mechanizmów adaptacyjnych, obronnych czy reprodukcyjnych, wyewoluował niezależnie jako produkt uboczny, gdyż był faworyzowany z pewnych powodów przez dobór naturalny ze względu na jego ukrytą wartość adaptacyjną. Mimo istnienia pewnych argumentów na rzecz tych teorii (LONGO i współaut. 2005), to jednak okazuje się, że stoją one w głębokiej sprzeczności ze współczesną genetyką populacyjną i biologią ewolucyjną (KIRKWOOD i MELOV 2011).

Zgodnie z grupą modeli stochastycznych, nie istnieje wewnętrzny program starzenia się i nie ma „genów starzenia się” jako ta-

kich, co nie wyklucza udziału genetycznej komponenty w procesach starzenia się (np. polimorfizm genów). W tym ujęciu starzenie się jest procesem biernym, w którym nie uczestniczą aktywnie geny kontrolujące czy warunkujące przebieg tego procesu. Organizm został przez ewolucję wyposażony w mechanizmy zapewniające przetrwanie i reprodukcję, a starzenie się nie jest procesem koniecznym do przetrwania. Przebieg starzenia się nie mieści się więc w programie rozwoju. Również według powszechnie przyjętych modeli „kompromisów ewolucyjnych” (ang. evolutionary trade-offs) nie mogą istnieć i nie istnieją geny, które aktywnie i wyłącznie przyczyniałyby się do starzenia się organizmu. Działanie genów, jak i produktów ich ekspresji, wynikające z procesu selekcji naturalnej na poziomie genów, jest bowiem nakierowane na zapewnienie przetrwania osobnika i zwiększenie jego szans spłodzenia potomstwa, nie zaś na autodestrukcję czy obniżenie dostosowania ewolucyjnego (KIRKWOOD 2005).

Poza tym, gdyby nawet istniał program genetyczny powodujący starzenie się, to należałoby się spodziewać, że na pewnym etapie ewolucji zajdą w nim poważne uszkodzenia, np. mutacje, które zaburzą całkowicie jego działanie i doprowadzą ostatecznie do powstania mutanta, który nie podlega już żadnym procesom inwolucyjnym. Taka mutacja byłaby z pewnością korzystna adaptacyjnie i faworyzowana przez każdy rodzaj doboru naturalnego, ponieważ całość lub przynajmniej większość przejawów morfologicznych, fizjologicznych, biochemicznych i behawioralnych starzenia się jest nieadaptacyjna. Wyeliminowanie tych przyczyn i ich przejawów fenotypowych wiązałoby się ze zwiększeniem dostosowania ewolucyjnego takiego mutanta, a w konsekwencji z proliferacją tego rodzaju mutacji w puli genowej populacji. Zatem według modeli kompromisów przyczyną starzenia się jest albo odmienne działanie w młodości i starości genów zapewniających przetrwanie i płodność, co określa się mianem antagonistycznej plejotropii genów (WILLIAMS 1957), albo też konkurencyjność energetyczna mechanizmów zapewniających przetrwanie i reprodukcję, co określa się z kolei jako teorię ciała jednorazowego użytku (ang. the disposable soma theory) (KIRKWOOD 1977, 2005).

Teorię antagonistycznej plejotropii, która stanowi wyjaśnienie ewolucyjnych przyczyn czy podłoża starzenia się, wspierają wyniki badań, które wykazały istnienie mechanizmów proksymalnych odpowiedzialnych np. za śmierć i starzenie komórkowe czy stan zapalny. Procesy te są bowiem korzystne w młodości, gdyż wiążą się ze zwiększonym do-

stosowaniem, natomiast stają się niekorzystne w starości. Zgodnie z teorią Kirkwooda, długość życia podlega ewolucji, a starzenie się wynika z wyczerpywania się z czasem zasobów, które „natura” przyznała nam na rozmnażanie i utrzymanie ciała (somy) przy życiu, przy czym mechanizmy zapewniające przetrwanie oraz reprodukcję są energetycznie konkurencyjne. Ta ostatnia teoria łączy więc w sobie ostateczne przyczyny starzenia się (ang. ultimate causes of aging) z przyczynami mechanistycznymi, czyli proksymalnymi (ang. proximate causes of aging). Zgodnie z tą koncepcją akumulujące się z wiekiem uszkodzenia na poziomie molekularnym nie mogą być do końca naprawione, gdyż z czasem dochodzi do wyczerpywania się zasobów zużywanych przez organizm na rozmnażanie i utrzymanie somy przy życiu. To wyjaśnienie proksymalnych i ostatecznych przyczyn starzenia się jest bardzo popularne zarówno wśród badaczy, jak i w różnych przekazach popularnonaukowych.

Jednak w ostatnim czasie coraz więcej danych eksperymentalnych pokazuje, że starzenie się u odległych ewolucyjnie organizmów modelowych, takich jak *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster* czy gryzonia (myszy, szczury), jest regulowane przez zaprogramowane i konserwatywne ewolucyjnie ścieżki sygnalizacyjne. Są to: ścieżka insulina/IGF-1, a także tzw. „mechanistyczny cel rapamycyny”, czyli kinaza treoninowo-serynowa MTOR (ang. mechanistic target of rapamycin, wcześniej „ssaczy cel rapamycyny”, czyli mammalian target of rapamycin, mTOR). Zahamowanie sygnalizacji insulina/IGF-1 istotnie wydłuża życie i opóźnia wystąpienie chorób związanych z wiekiem u wielu badanych zwierząt. Ścieżka insulina/IGF-1 została nawet zaproponowana jako genetyczny „program starzenia się” (KENYON 2011) na podstawie badań *C. elegans*, natomiast kinaza MTOR bierze udział w programie rozwoju, który postępuje z wiekiem jako bezcelowa, nieadaptacyjna i niezaprogramowana „kontynuacja” lub konsekwencja rozwoju poprzez hiperaktywację, czy ogólnie hiperfunkcję (BLAGOSKLONNY 2008, 2012, GEMS i DE LA GUARDIA 2013). Teoria „quasi-programu” MTOR jako bezpośredniej, proksymalnej (mechanistycznej) przyczyny starzenia się, jest przedstawiana przez jej autora, Mikhaila Blagosklonnego, jako konkurencyjna do powszechnie przyjętej teorii ciała jednorazowego użytku Kirkwooda. Oferuje ona bowiem zupełnie odmienne spojrzenie na liczne problemy i paradoksy we współczesnej biogerontologii oraz umożliwia przewidywanie bardzo wielu nowych zależności (BLAGOSKLONNY 2008, 2010a, b, 2012, 2013a, b, c).

Wprowadzenie takiego ujęcia wywołało jednak pewne kontrowersje. Mianowicie, przedstawiono poważne zastrzeżenia i krytyczne uwagi co do zasadności ustanawiania takiego nowego paradygmatu, w miejsce bardzo wygodnych i pojemnych pojęciowo losowych uszkodzeń molekularnych, jako proksymalnych przyczyn starzenia się, do których można zdaniem niektórych autorów zaliczyć również samą hiperfunkcję programów rozwojowych (ZIMNIAK 2012). Zimniak wskazuje, że na podstawie współczesnej wiedzy i danych eksperymentalnych należy raczej przyjąć, że pierwotne są uszkodzenia molekularne. Z drugiej strony, Blagosklonny analizuje argumenty Zimniaka i przekonująco na nie odpowiada (BLAGOSKLONNY 2012). Inni autorzy, którzy testowali niektóre założenia teorii hiperfunkcji, np. starzenia się u nicienia *C. elegans*, doszli do wniosku, że jest to spójna i dobra teoria, której założenia i hipotezy wymagają dalszych badań eksperymentalnych (GEMS i DE LA GUARDIA 2013).

Celem niniejszego artykułu przeglądownego jest przedstawienie i porównanie niektórych poglądów obu stron sporu, a także opisanie mocy eksplikacyjnej nowej teorii hiperfunkcji w zestawieniu z aktualnie obowiązującą teorią ciała jednorazowego użytku, szczególnie w odniesieniu do aktualnej wiedzy na temat wybranych mechanizmów i czynników starzenia się człowieka.

#### DUALIZM POJĘCIOWY I METODOLOGICZNY W BIOGERONTOLOGII

Współcześnie istnieją dwa teoretyczne ujęcia dotyczące przyczyn pojawienia się starzenia się, odpowiadające na pytanie, dlaczego się starzejemy, a mianowicie są to koncepcje deterministyczne oraz stochastyczne. Według tej pierwszej grupy poglądów, starzenie się jest wynikiem aktywnego działania mechanizmów biologicznych, które zostały ewolucyjnie zaprogramowane w celu doprowadzenia do śmierci osobnika w późniejszych etapach rozwoju ontogenetycznego, czyli w okresie postreprodukcyjnym. W tym modelu starzenie się jest adaptacyjne, altruistyczne i teleologiczne (celowe) oraz zwiększa dostosowanie na poziomie populacyjnym, ponieważ wiąże się z pożądaną eliminacją osobników starych, słabych, niedołącznych, chorych, wymagających opieki itp. (LONGO i współaut. 2005). Wynalezienie leku na starzenie się, czyli mitycznego „eliksiru młodości”, jest więc zgodnie z tym poglądem całkiem możliwe, należałoby bowiem po prostu zastosować odpowiednie inhibitory głównego mechanizmu biologicznego odpowiedzialne-

go za proces starzenia się. Jest to być może kwestią bardzo odległej przyszłości, aczkolwiek zgodnie z tą grupą poglądów zadanie to będzie wykonalne.

Modele stochastyczne ujmują natomiast starzenie się jako stopniowe, postępujące i nieodwracalne zmiany strukturalne i funkcjonalne, które doprowadzają do zmniejszenia zdolności regeneracyjnych, adaptacyjnych, rozrodczych oraz zaburzeń funkcjonowania mechanizmów utrzymywania homeostazy, które jednak nie są ani adaptacyjne, ani altruistyczne, ani tym bardziej zaprogramowane przez naturę. Co więcej, w tym ujęciu osiągnięcie nieśmiertelności dzięki „eliksirowi młodości” jest wysoce nieprawdopodobne, ponieważ starzenie się jako proces wieloaspektowy, niejednoznaczny, niezmiernie złożony, dotyczący wszystkich poziomów organizacji biologicznej, wreszcie niekontrolowany bezpośrednio przez żaden czynnik sprawczy, nie może zostać łatwo wyeliminowane za pomocą wyszukanych nawet metod leczniczych (KIRKWOOD 2005). Szereg wielopoziomowych zmian strukturalnych i funkcjonalnych w starzejącym się organizmie nieuchronnie prowadzi zatem do śmierci i determinuje trwanie ludzkiego życia. Odmianą tego ujęcia jest niezwykle rozpowszechniona i spopularyzowana teoria ciała jednorazowego użytku Kirkwooda. Co ciekawe, sam autor tej teorii uważa, że wspiera ona modele stochastyczne, nie zaś deterministyczne, aczkolwiek nie ma tu pełnej zgody wśród autorów i niektórzy badacze uważają, że jest w zasadzie na odwrót (KOŁODZIEJCZYK 2007).

#### LOSOWE USZKODZENIA MOLEKULARNE CZY HIPERFUNKCJA ŚCIEŻEK SYGNALIZACYJNYCH?

Współczesne, niezwykle wyrafinowane badania biogerontologiczne przeprowadzone na odległych ewolucyjnie organizmach modelowych (drożdże, muszki, nicienie, gryzonie) wykazały, że starzenie się może być konsekwencją oddziaływania ewolucyjnie zaprogramowanych, konserwatywnych ścieżek sygnalizacyjnych. Wśród nich na szczególną uwagę zasługuje ścieżka insulina/IGF-1 (KENYON 2011) oraz ścieżka MTOR (BLAGOSKLONNY 2012), czyli białka typu kinazy, występującego w dwóch formach, wrażliwej na rapamycynę formy MTORC1 i niewrażliwej MTORC2. Nazwa „quasi-program” oznacza, że proces ten jest niezamierzony i bezcelowy. Starzenie się w tym ujęciu jest nieadaptacyjne, niezaprogramowane, chociaż wydaje się celowe i zaprogramowane (teoria fenoptozy Skulacheva) (LONGO i współaut. 2005).

Program (podczas wzrostu) i „quasi-program” (podczas starzenia się) MTOR to w

pewnym sensie droga integracji wielu procesów i szlaków w komórce, której aktywność jest regulowana przez substancje odżywcze (glukoza, aminokwasy i kwasy tłuszczowe), tlen, hormony (np. insulina), czynniki wzrostu (IGF-1 i inne) czy cytokiny. MTOR jest także „sensorem” stanu odżywienia organizmu pod względem kaloryczności oraz jakości pokarmu. Do podstawowych funkcji, które MTOR nadzoruje (reguluje lub kontroluje) można zaliczyć proliferację, ruch komórki, reakcje redoks, odpowiedź na restrykcję kaloryczną (CR), metabolizm wolnych rodników, biosyntezę białek, wzrost organizmu, czy ekspresję genów poprzez regulację procesów transkrypcji i translacji.

MTOR jest koniecznym elementem programu rozwoju, a starzenie się wynika z hiperfunkcji MTOR („rozkręcenia MTOR” w starości), tak więc starzenie się nie jest prostą kontynuacją rozwoju, ale jest raczej bezcelową i niezaprogramowaną jego „pochodną”, czy konsekwencją wynikającą z postępującego z czasem „quasi-programu”. Ścieżka MTOR stanowi podstawę tego „quasi-programu”, który może być proksymalną przyczyną starzenia się. Błogosklony proponuje więc zupełnie nowy paradygmat w oparciu o hiperaktywność czy ogólnie hiperfunkcję (GEMS i DE LA GUARDIA 2013), w miejsce dotychczasowego ujęcia, zgodnie z którym proksymalną przyczyną starzenia się są uszkodzenia molekularne, powodowane na przykład przez reaktywne formy tlenu (RFT) (ang. reactive oxygen species, ROS) oraz różne inne losowe czynniki fizyczne i chemiczne (KIRKWOOD 2005, ZIMNIAK 2012). Wskazuje on na przykład, że produkcja i metabolizm RFT w komórce pozostają pod kontrolą MTOR, tym samym poddaje w wątpliwość przyczynowość RFT oraz innych uszkodzeń molekularnych w indukcji starzenia się. Nie wyklucza przy tym, że uszkodzenia molekularne przyczyniają się do starzenia się *sensu lato*. Wskazuje jednak na wielopłaszczyznowość czy wieloaspektowość procesów starzenia się i przedstawia hiperfunkcję MTOR jako pierwotną przyczynę. Wykazano na przykład, że pewne inhibitory kinazy MTOR (Torin1 i PP242), które hamują aktywność zarówno MTORC1, jak i MTORC2, działają supresyjnie na gerokonwersję komórek (LEONTIEVA i współaut. 2015).

Zgodnie z teorią hiperfunkcji, konkurencyjną w pewnym sensie do teorii ciała jednorazowego użytku, starzenie się nie wynika bezpośrednio z akumulacji uszkodzeń na poziomie molekularnym. Choć one rzeczywiście zachodzą i mają zgubne skutki, to jednak nie są bezpośrednią przyczyną tego starzenia się, które wcześniej prowadzi do chorób związanych z wiekiem i śmierci, ani

nie jest konsekwencją alokacji zasobów oraz konkurencyjności energetycznej procesów reprodukcji i utrzymania organizmu (somy) przy życiu (KIRKWOOD 2005), lecz jest wynikiem „bezcelowej kontynuacji” rozwoju (BLAGOSKLONNY 2012). Innymi słowy, zatrzymanie starzenia się wymagałoby, aby organizm zahamował wszystkie procesy wzrostu i rozwoju na poziomie molekularnym oraz komórkowym. Młody organizm, który kończy swój wzrost, nie przestaje jednak się rozwijać. Te same mechanizmy, które warunkują wzrost (funkcja MTOR), w późniejszych etapach ontogenezy są bezpośrednią przyczyną starzenia się (hiperfunkcja MTOR). Istotne jest przy tym to, że poziom normalnej aktywności MTOR jest skorelowany z poziomem hiperfunkcji.

Teoria wolnych rodników Harmana i mitochondrialna teoria starzenia się tworzą obecnie spójny model przyczyn starzenia się i zróżnicowanej długości życia w postaci mitochondrialnej wolnorodnikowej teorii starzenia się (ang. the mitochondrial free-radical theory of aging, MFRTA), aczkolwiek nie wszystkie badania potwierdzają tę teorię. Obecnie na podstawie bardzo licznych danych eksperymentalnych przyczynowość wolnych rodników w indukcji starzenia się oraz poprawność MFRTA są coraz częściej poddawane w wątpliwość, jednak MFRTA nadal obowiązuje w wersji standardowej modelu ciała jednorazowego użytku (KIRKWOOD i KOWALD 2012).

Można przyjąć, że teoria hiperfunkcji to nowa wersja teorii antagonistycznej pleotropii Williama, sformułowana niedawno na podstawie licznych badań genetycznych z pogranicza biogerontologii, biologii rozwoju i biologii molekularnej starzenia się. Teoria hiperfunkcji programów rozwojowych jest w stanie wyjaśnić w sposób alternatywny do teorii ciała jednorazowego użytku, dlaczego kobiety żyją dłużej od mężczyzn, czemu zwiększona aktywność seksualna zwierząt iteroparycznych nie wpływa negatywnie na ich długość życia, dlaczego w obrębie danego gatunku mniejsze osobniki żyją dłużej od większych, choć porównania międzygatunkowe wykazują zwykle odwrotną zależność, a także z czego wynika efekt restrykcji kalorycznej (ang. caloric restriction, CR lub dietary restriction, DR), dlaczego antyoksydanty nie przedłużają życia oraz dlaczego mutacje pojedynczych genów, mimo sceptycznych przewidywań biologów ewolucyjnych, jednak są w stanie znacznie wydłużyć życie danego organizmu modelowego, przynajmniej w warunkach laboratoryjnych. Co więcej, na podstawie tzw. modelu „MTOR-centricznego” (ang. MTOR-centric model of aging) można wyjaśniać niektóre inne paradoksy czy od-

krycia w zakresie biogerontologii, niewyjaśnione dotąd przez żadną z obowiązujących teorii, a także można przewidywać zupełnie nowe zależności (BLAGOSKLONNY 2008, 2010a, b, 2012, 2013a, b, c).

Na przykład, zgodnie z teorią ciała jednorazowego użytku Kirkwooda, kobiety żyją dłużej, ponieważ są płcią „mniej jednorazowego użytku” z punktu widzenia ewolucji, tzn. ponieważ w większym stopniu są zaangażowane w podtrzymywanie przetrwania gatunku niż mężczyźni, a ściślej mówiąc, ich sukces reprodukcyjny i rola w reprodukcji są w większym stopniu zależne od stanu zdrowia (KIRKWOOD 2010), mają wyższy poziom inwestycji rodzicielskich (CHMIELEWSKI 2012), a zatem powinny żyć dłużej, aby zapewnić przetrwanie potomstwa. Zdaniem Blagosklonnego jest to pewien rodzaj tautologii (błędu logicznego), dowodzenie repetytywne, które nie ma mocnych podstaw eksperymentalnych. Autor ten wyraża przekonanie, że każde ciało musi zawsze być „jednorazowego użytku”, ponieważ jest z definicji jednorazowe (BLAGOSKLONNY 2010a). Jest to jednak fakt, nie zaś obserwacja naukowa wskazująca na sensowny mechanizm leżący u podstaw proksymalnych przyczyn starzenia się organizmów żywych. W szczególności, zdaniem Blagosklonnego, teoria Kirkwooda opisuje życie tak, jak powinno ono wyglądać, gdyby zostało zaprojektowane przez „inteligentnego projektanta” (BLAGOSKLONNY 2013c), np. matematyka, a więc nic się nie marnuje, starzenie się jest jedynie procesem biernym i przypadkowym, spowodowanym przez akumulację losowych uszkodzeń molekularnych, a naprawa tych uszkodzeń jest limitowana dostępnością zasobów energetycznych, w zależności od potrzeb organizmu. Jednak prawdziwe życie wygląda inaczej, jest bowiem wynikiem działania „ślepego zegarmistrza”. Powstało, aby odnosić doraźne korzyści, jest też czasem rozrzutne energetycznie, jeśli tylko w ten sposób zwiększa się szansa na przetrwanie lub przekazanie genów następnym pokoleniom, co ma swoje odzwierciedlenie także w antagonistycznym działaniu MTOR (BLAGOSKLONNY 2010a).

Według poglądów Blagosklonnego na proksymalne i ewolucyjne uwarunkowania procesu starzenia się człowieka, prezentowanych w serii licznych artykułów naukowych, w rozwoju ewolucyjnym dostosowanie (ang. fitness) młodych mężczyzn było w większym stopniu zależne od ich szybszego wzrostu, ponieważ musieli rozwinać większą masę mięśniową, siłę, wytrzymałość i szybkość, aby skutecznie walczyć o partnerkę seksualną, przetrwanie, pokarm i zasoby. Wyższy poziom aktywności MTOR u mężczyzn niż u

kobiet wynika więc z uwarunkowań ewolucyjnych (BLAGOSKLONNY 2010a, 2010b). Cena tego „kredytu” zaciągniętego w młodości jest większy poziom hiperfunkcji po okresie dojrzałości płciowej, a przez to szybsze starzenie się i krótsze trwanie życia mężczyzn. Są oni też tak naprawdę „słabą płcią” (dobrze znana większa ekosensytywność płci męskiej), choć w kulturze masowej tak opisuje się i postrzega raczej kobiety. Nie jest to zgodne z prawdą, co dobrze widać, jeśli sprawdzi się jakie jest prawdopodobieństwo śmierci w dowolnym wieku. Kobiety nie tylko żyją średnio 7–8 lat dłużej od mężczyzn, ale także ryzyko zgonu jest u nich w każdym wieku zawsze mniejsze niż u mężczyzn.

Efekt restrykcji kalorycznej stanowi paradoks z punktu widzenia teorii ciała jednorazowego użytku. Zmniejszone zasoby energetyczne powinny bowiem oznaczać mniej wydajną naprawę uszkodzeń i krótsze trwanie życia, podobnie jak większe nakłady na rozmnażanie u kobiet powinny oznaczać krótsze życie niż u mężczyzn, jednak w obu przypadkach tak nie jest. Efekt CR tłumaczy się najczęściej tak, że podczas niedoboru kalorycznego, organizm przestaje inwestować w procesy reprodukcji, a zajmuje się głównie przetrwaniem. Dłuższe trwanie życia kobiety mogą zawiązać menopauzie, dzięki czemu zwiększona zostaje też szansa na przetrwanie ich potomstwa oraz wnuków. Zupełnie inaczej jest według modelu hiperfunkcji MTOR. W tym ujęciu naturalne jest, że jeśli sensor kaloryczności, jakim jest MTOR, odbiera mniejszą ilość energii dostarczonej w pokarmie, to cały „quasi-program” będzie prawdopodobnie słabiej aktywowany (BLAGOSKLONNY 2010a, 2010b, 2012, 2013a, 2013b). Poza tym wykazano, że CR hamuje działanie MTOR (BLAGOSKLONNY 2013c). Wiadomo, że CR działa u bardzo wielu różnych gatunków, jednak nowsze dane wskazują, że w przypadku długo żyjących naczelnych, w tym u człowieka, CR nie ma tych korzystnych skutków. Z punktu widzenia obu teorii taka sytuacja jest możliwa, gdyż gatunki długo żyjące wykazują większy stopień stabilności metabolicznej, na który trudniej jest oddziaływać, niż u organizmów żyjących krótko (OLSHANSKY i RATTAN 2005, SHANLEY i KIRKWOOD 2006, AUSTAD 2012).

Menopauzę można zaś zinterpretować w kategoriach skutków ubocznych rozwoju czy wręcz chorób związanych z wiekiem, gdyż nie jest korzystna dla zdrowia kobiety i nie przedłuża jej życia. Te same czynniki i mechanizmy, które zainicjowały cykl miesięczkowy, w późniejszych etapach rozwoju nadmiernie aktywują czynność jajników, co skutkuje zakończeniem okresu reprodukcji, któremu towarzyszą dokuczliwe objawy.

Menopauza jest ewolucyjnie „nowym” zjawiskiem, podobnie jak nowotwory czy miażdżycę, a kobiety doświadczają jej stosunkowo od niedawna, zatem nie jest to uniwersalny dla ludzi „sposób” na przedłużenie życia kobiet, który miałby doniosłe znaczenie w naszej przeszłości ewolucyjnej.

Wiadomo, że stężenie insuliny i IGF-1 we krwi ma związek z długością życia ssaków i innych zwierząt, których wzrost i rozwój zależy od tych czynników. U nicieni komórkowe receptory insuliny i insulinopodobnych czynników wzrostu są kodowane przez gen *daf-2*, a jego inhibicja upośledza sygnalizację insulinową, co skutkuje wydłużeniem życia o około 200%. Wykazano też, że u ludzi niski poziom insuliny i IGF-1 we krwi wiąże się z często większą długowiecznością. Na stwierdzenie KIRKWOODA (2005), że: „Prawdziwym paradoksem jest to, że u ssaków niski poziom insuliny wiąże się z dobrym zdrowiem, ale zmniejszona odpowiedź na insulinę ze złym zdrowiem”, BLAGOSKLONNY (2010a) odpowiada następująco: „Możemy przewidzieć, że niski poziom insuliny (przez to, że nie aktywuje mTOR) wydłuża życie (dobre zdrowie), natomiast osłabiona odpowiedź na insulinę może być sygnałem zwrotnym nadmiernej aktywacji mTOR, co skraca życie (złe zdrowie). Dla porównania, teoria ciała jednorazowego użytku nie jest w stanie tego wyjaśnić, tym samym więc stwarza paradoks”.

Krytyczne zastrzeżenia i uwagi do teorii hiperfunkcji Błogosklonnego przedstawił Piotr Zimniak, który między innymi zauważył, że hiperfunkcja jest tylko jednym z bardzo wielu innych źródeł uszkodzeń na poziomie molekularnym, takich jak na przykład: RFT, reaktywne metabolity, toksyny, elektrofile, czy różne procesy i wydarzenia stochastyczne, tak więc nie ma potrzeby ustanawiania nowego paradygmatu, gdyż uszkodzenia molekularne są pojemne pojęciowo i obejmują samą hiperfunkcję (ZIMNIAK 2012). Błogosklonny odpowiada, że nie jest ważne nawet to, że hiperfunkcja nie jest źródłem uszkodzeń na poziomie molekularnym, ale raczej to, że teoria losowych uszkodzeń molekularnych jako pierwotnej przyczyny starzenia się nie jest w stanie wyjaśnić wielu problemów i paradoksów współczesnej biogerontologii, została zakwestionowana przez znaczną liczbę obserwacji i nie pomaga zrozumieć czy przewidywać nowych, odkrywanych na bieżąco faktów, przez co przestała być przydatna. Teoria naukowa nie może być „poprawna” lub „błędna”, może być jednak użyteczna lub nie (BLAGOSKLONNY 2012).

Konkludując, należy więc stwierdzić, iż teoria hiperfunkcji wydaje się atrakcyjnym,

obiecującym wyjaśnieniem wielu zagadek i paradoksów w biogerontologii. Model ten, który niekoniecznie musi być sprzeczny z teorią wolnych rodników Harmana i pierwotną wersją teorii ciała jednorazowego użytku Kirkwooda (BLAGOSKLONNY 2008, 2010a, 2013c), jest wyjaśnieniem raczej mechanicznym, dotyczącym czynników proksymalnych i indukcji starzenia się. Ponieważ model ten wymaga zmiany obowiązującego obecnie paradygmatu, a wiele hipotez jest w trakcie weryfikacji eksperymentalnej, to należy podchodzić do tej propozycji z dużą ostrożnością.

### WYSOKOŚĆ CIAŁA CZŁOWIEKA A DŁUGOŚĆ ŻYCIA I PROCES STARZENIA SIĘ

Na podstawie wielu badań antropologicznych wiadomo, że osoby wyższe charakteryzują się większą mobilnością społeczną, poziomem wykształcenia, wysokością zarobków, statusem społeczno-ekonomicznym czy atrakcyjnością fizyczną mężczyzn, co przekłada się na ich większy sukces reprodukcyjny. Według licznych badań socjologicznych najbardziej korzystna w cywilizacji zachodniej wysokość ciała mężczyzn pod względem sukcesu w interakcjach społecznych i możliwości osiągnięcia lepszej pozycji na „drabinie społecznej” wynosi nieco powyżej 180 cm i wykazuje tendencje wzrostowe. Powyższe odkrycia można wytłumaczyć za pomocą hipotezy czynników społecznych, według której zespół bardziej korzystnych czynników społeczno-ekonomicznych (wyższy status społeczno-ekonomiczny, zwiększone inwestycje rodzicielskie itp.) ułatwia sukces osób wyższych oraz korzystnie wpływa na ich stan zdrowia oraz długość życia. Zgodnie z innym wyjaśnieniem, tzw. hipotezą genów plejotropowych, allele odpowiedzialne za większą wysokość ciała wpływają jednocześnie na inne cechy morfologiczne oraz psychiczne, a dzięki zwiększonej atrakcyjności, osoby wysokie mają ułatwiony awans społeczny. Badania psychologiczne wykazały z kolei, że wyższym mężczyznom przypisuje się podświadomie pozytywne cechy charakteru i osobowości (tzw. hipoteza „karty atutowej”), a ich partnerki są bardziej atrakcyjne fizycznie niż partnerki niższych. Jedną z konsekwencji oddziaływania tych korzystnych czynników jest też prawdopodobnie większa pewność siebie osób wyższych.

Należy jednak zaznaczyć, że przedstawione powyżej związki nie są prostoliniowe i pod względem wysokości zarobków, atrakcyjności fizycznej, w tym seksualnej, czy długości życia osoby bardzo wysokie ustępują zwykle wysokim, a czasami nawet śred-

nim. Na podstawie wyników badań z zakresu etologii człowieka, seksualności człowieka i psychologii ewolucyjnej wiadomo, że choć kobiety rzeczywiście wyżej oceniają atrakcyjność mężczyzn mających około 180 cm, to jednak po przekroczeniu pewnej granicy, atrakcyjność jest coraz mniejsza, co określa się jako „efekt sufitu”. Ponadto zasada, że wyższy mężczyzna ma większe szanse na zawarciu związku małżeńskiego oraz splodzenie co najmniej jednego dziecka, prawdopodobnie nie jest uniwersalna, lecz ograniczona do cywilizacji zachodniej (SEAR i MARLOWE 2009). Warto też nadmienić, że w niektórych, większych badaniach epidemiologicznych, po uwzględnieniu poziomu wykształcenia, okazało się ostatecznie, że wysokość ciała nie ma wcale związku z umieralnością lub śmiertelnością z powodu chorób układu krążenia. Także badania dotyczące wiejskich populacji w Gambii wykazały, że wysokość ciała mężczyzn nie jest dobrym predyktorem ryzyka zgonu (SEAR 2006).

Analizując jednak kolejne etapy antropogenezy i ewolucję wzorów starzenia się homininów można dostrzec pewien trend lub koincydencję pomiędzy większymi rozmiarami ciała a zwiększającą się długością życia, chociaż z drugiej strony wiadomo, że starość *sensu stricto* lub przynajmniej dożywanie do klasy wieku *senilis*, jest stosunkowo niedawnym osiągnięciem w naszej filogenezie (CHMIELEWSKI 2012). Okazuje się jednak, że również dane bioarcheologiczne wskazują na dłuższe trwanie życia osób wyższych, przy czym jest to prawdopodobnie zbieżność, a nie związek przyczynowo-skutkowy (KEMKES-GROTTENTHALER 2005). Poza tym, wzrost średniej długości życia obserwowany w wielu populacjach na świecie, współwystępuje ze zwiększaniem się rozmiarów ciała, co jest efektem pozytywnych zmian sekularnych (przemian międzypokoleniowych), zatem generalnie ludzie są coraz wyżsi i jednocześnie żyją coraz dłużej. Powyższe argumenty są często przywoływane przez autorów wyrażających opinię, że większa wysokość ciała może być predyktorem dłuższego trwania życia.

Jednak zgodnie z innymi poglądami zależność między wysokością ciała a długowiecznością jest odwrotna, tzn. dłuższym trwaniem życia charakteryzują się osoby niższe (SAMARAS 2009, 2014). Przytoczone poglądy można nazwać „hipotezą Samarasa”, ponieważ ten badacz od lat 70. ubiegłego wieku niestrudzenie przekonuje, że osoby niskorosłe nie żyją krócej niż wysokorosłe, a nawet mogą żyć średnio dłużej, jeśli bada się osoby zdrowe i uwzględnia wpływy niektórych czynników konfundujących (chodzi zwłaszcza o BMI, somatotyp, poziom tłuszcz-

zenia, status społeczno-ekonomiczny, przyczyny niskorosłości, choroby itp.).

Na podstawie analizy zmienności długości życia w homogenicznych populacjach i grupach społecznych (m.in.: zawodowi amerykańscy futboliści, lekarze pracujący w USA, mieszkańcy niektórych wysp, np. Okinawy i Sardynii, Japończycy, Chińczycy, Hiszpanie, Włosi, Grecy, Węgrzy), po uwzględnieniu czynników konfundujących (status społeczno-ekonomiczny, choroby zaburzące wzrost, otyłość, miażdżyca, niedożywienie, nałogi, pochodzenie z długowiecznej rodziny) oszacowano, że każdy centymetr wysokości ciała powyżej średniej dla danej populacji „skraca” życie o około pół roku. Postuluje się też negatywny wpływ większej wysokości ciała mężczyzn na ich długość życia, co miałyby przynajmniej w części wyjaśniać obserwowane różnice międzypłciowe pod względem długowieczności. Na przykład, badania obejmujące 1700 osób zmarłych w stanie Ohio, wykazały, że choć mężczyźni żyją średnio krócej od kobiet, to różnice te przestają być istotne statystycznie, kiedy porównuje się mężczyzn i kobiety o tej samej wysokości ciała (MILLER 1990).

Według Samarasa, jeśli analizuje się zgon z przyczyn naturalnych, to niższy bliźniak z pary bliźniąt monozygotycznych żyje średnio dłużej od wyższego, a oboje żyją średnio dłużej od niespokrewnionego z nimi rówieśnika, jeśli jest on wyższy od obojga (Samaras, korespondencja prywatna). Wynika z tego, że wysokość ciała jest ujemnie skorelowana z długością życia i zależność ta nie jest artefaktem wynikającym z różnic genetycznych między porównywanymi osobami lub populacjami. Wskazuje się też na powszechność tej zależności wśród zwierząt, których wzrost i rozwój zależy od ścieżek sygnalizacyjnych insulina/IGF-1, czy ścieżka kinazy MTOR. Poza tym wiadomo, że populacje stulatków charakteryzują się zwykle małymi rozmiarami ciała. Co ciekawe, prawdopodobnie nie istnieją długowieczne populacje wysokorosłe lub są one niezwykle rzadko spotykane.

Badania gerontologiczne prowadzone na stulatkach i superstulatkach, czyli osobach, które dożyły do 110 roku życia, ujawniły jednak większą złożoność omawianego problemu. Większą szansę na długowieczność mają przede wszystkim potomkowie stulatków. Osoby te miały o 60% mniejsze ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny, 70% mniejsze ryzyko chorób nowotworowych i o 85% obniżone ryzyko choroby wieńcowej, w porównaniu z grupą kontrolną (TERRY i współaut. 2004). Po uwzględnieniu przemian międzypokoleniowych i procesów inwolucyjnych, polegających na obniżaniu się wysokości

ciała z wiekiem, okazało się, że wśród studentów obserwuje się częstsze występowanie osób o przeciętnej dla danej populacji budowie i wysokości ciała. Szybki wzrost i rozwój w okresie ontogenezy progresywnej, jak i większe rozmiary ciała obniżają szanse dożycia do 100 lub więcej lat.

Z antropologicznego punktu widzenia istnieją przynajmniej dwie przyczyny, które mogłyby odpowiadać za występowanie korelacji ujemnej między długością życia a wysokością ciała, pomimo braku szczególnych predyspozycji i uwarunkowań niskorosłych do długowieczności. Po pierwsze, osoby urodzone dawniej były średnio niższe niż urodzone później (efekt kohorty), a więc żyjące krócej, co jest konsekwencją trendów sekularnych. Po drugie, osoby najdłużej żyjące doświadczają w największym stopniu (przez najdłuższy czas) zmian inwolucyjnych wysokości ciała, przez co mogą być średnio niższe od krócej żyjących rówieśników (CHMIELEWSKI i współaut. 2015).

Opublikowane niedawno wyniki trwających ponad 40 lat badań wskazują, że wśród osób mieszkających w USA i mających japońskie pochodzenie, niżsi mężczyźni żyją istotnie dłużej od wyższych, a ponadto mają niższy poziom insuliny we krwi na czczo. Stwierdzono u nich także częstsze występowanie odmiany genu *FOXO3* (HE i współaut. 2014), która jest charakterystyczna dla osób najbardziej długowiecznych. DAF-16/FOXO to czynnik transkrypcyjny o wielokierunkowym działaniu, uczestniczący m.in.: w glukoneogenezie, glikogenezie oraz sygnalizacji insulinowej, hamujący adipogenezę, ochraniający przed stresem cieplnym i oksydacyjnym, jak również zwiększający przeżycie komórki.

Jak powszechnie wiadomo, wysokość ciała człowieka jest cechą mającą znaczną odziedziczalność, na poziomie 60-90%, co jest jednak zmienne w przebiegu ontogenezy, tak więc ewentualny związek pomiędzy długością życia i wysokością ciała może być w pewnej mierze konsekwencją oddziaływania różnych czynników genetycznych. Znanych jest obecnie wiele genów i produktów ich ekspresji, które odpowiadają za wykształcenie wysokości ciała. Na przykład, gen *GDF5* koduje czynnik wzrostu i różnicowania 5, należący do nadrodziny TGF $\beta$ , związany z BMP (ang. bone morphogenetic protein). Czynnik transkrypcyjny *Osf2/Cbfa1*, niezbędny do procesu różnicowania się osteoblastów, kodowany jest przez *CBFA1*. Gen *UQC* koduje enzym ubichinol-koenzym c chaperon reduktaza. Poza tym *ERa* odpowiada za powstanie receptora a dla estrogenów, a gen *CYP19* koduje aromatazę, enzym związany z syntezą hormonów steroidowych

i ich konwersją. Wśród innych ważnych genów można wyróżnić: *EXTL2*, *COL11A1*, *CHI3L2*, *FGFR3* oraz *HMG2*, przy czym na szczególną uwagę zasługują dwa ostatnie. *FGFR3* odpowiada za syntezę receptora 3 czynnika wzrostu fibroblastów, a jego mutacja może powodować rozwój achondroplazji lub powstanie nowotworów (zwłaszcza pęcherza moczowego i płuc). Z kolei gen *HMG2* koduje chromosomowe białko niehistonowe z rodziny HMG (ang. high mobility group), niezwykle istotny składnik enhanceosomów, czyli kompleksów białkowych związanych z enhancerami. Znacznie zwiększony poziom ekspresji tego genu obserwuje się w wielu nowotworach, jednak pewne nasilenie jego ekspresji jest konieczne w warunkach prawidłowych do odpowiednio intensywnego wzrostu komórki i proliferacji.

Duże badania kohortowe, przeprowadzone w populacji polskiej ( $n = 848.860$ , w tym 483.512 mężczyzn i 365.348 kobiet) wykazały, że osoby niskie żyją dłużej niż wysokie i mają większe szanse osiągnięcia długowieczności (CHMIELEWSKI 2015). W innych badaniach, które poświęcone były ustaleniu, jakie czynniki wiążą się z większą szansą dożycia 90. roku życia przez mężczyzn urodzonych w 1913 r. w Szwecji, okazało się, że są to między innymi niższe ciśnienie tętnicze krwi oraz niższa wysokość ciała (WILHELMSSEN i współaut. 2011). Wyniki tych analiz sugerują, że mniejsza wysokość ciała jest związana z pewnymi czynnikami, które predysponują do dłuższego trwania życia. Uzyskane wyniki stanowią więc wstępne potwierdzenie hipotezy Samarasa oraz są zbieżne z wynikami innych badań (HE i współaut. 2014). W badanej populacji tendencja do skrącania się długości życia ze wzrostem wysokości ciała jest bardziej regularna u mężczyzn niż u kobiet, co może być przejawem większej ekosensytywności płci męskiej. Należy jednak zauważyć, że istnieją przynajmniej dwie przyczyny, które mogłyby odpowiadać za występowanie korelacji ujemnej między długością życia a wysokością ciała, pomimo braku szczególnych predyspozycji i uwarunkowań osób niskorosłych do długowieczności. Po pierwsze, osoby urodzone dawniej były średnio niższe niż urodzone później (tzw. efekt kohorty), a więc żyjące krócej, co jest konsekwencją trendów sekularnych wysokości ciała (osoby pochodzące z młodszych kohort są wyższe od swych przodków oraz średnio żyją dłużej, co jednak wynika z różnych przyczyn). Po drugie, osoby najdłużej żyjące doświadczają w największym stopniu (przez najdłuższy czas) zmian inwolucyjnych wysokości ciała, przez co mogą być średnio niższe od krócej żyjących rówieśników. Tak więc nie można



wykluczyć, że zaobserwowane związki są wynikiem różnych artefaktów czy wpływu czynników konfundujących (np.: rok urodzenia, status społeczno-ekonomiczny, a także stan zdrowia).

## PODSUMOWANIE

Teorie starzenia się można podzielić na dwa koncepcyjne podejścia, mianowicie odpowiadające na pytanie, dlaczego starzenie się powstało w procesie ewolucji (ang. ultimate theories) oraz jakie molekularne i genetyczne mechanizmy sprawcze (proksymalne) warunkują ten proces (ang. proximate theories). Pierwszą kategorię teorii można podzielić na modele deterministyczne (starzenie się jako proces zaprogramowany, altruistyczny i adaptacyjny) oraz stochastyczne (starzenie się jako niezaprogramowany proces przypadkowy). Jedną z najbardziej rozpowszechnionych i uznanych teorii starzenia się, łączącą w sobie wyjaśnienia proksymalne i ewolucyjne, jest teoria ciała jednorazowego użytku autorstwa Kirkwooda. Zgodnie z tą teorią, długość życia podlega ewolucji, a starzenie się i starość wynika z wyczerpywania się z czasem zasobów, które ma organizm i które wykorzystuje na procesy reprodukcji i utrzymania ciała przy życiu. Proksymalnymi przyczynami są więc różne uszkodzenia molekularne, które w pewnym momencie są nie do przezwyciężenia, ponieważ mechanizmy utrzymywania somy przy życiu są energetycznie konkurencyjne do mechanizmów zapewniających reprodukcję, a z czasem następuje ich wyczerpanie. Jednak na podstawie wielu nowszych badań eksperymentalnych wykazano niedawno, że starzenie się może wynikać z działania ścieżek sygnalizacyjnych, w tym ścieżki insulina/IGF-1 oraz MTOR. Inhibicja ścieżki sygnalizacyjnej insulina/IGF-1 wydłuża życie oraz opóźnia wystąpienie chorób związanych z wiekiem u wielu odległych ewolucyjnie organizmów modelowych. Inhibitory MTORC1 i MTORC2 zatrzymują gerokonwersję komórek, więc potencjalnie mogą opóźniać starzenie się. Od dawna wskazywano, że przyczynowość RFT w indukcji starzenia się nie jest do końca udowodniona, gdyż na przykład to MTOR kontroluje produkcję i metabolizm RFT w komórce. Na podstawie tych odkryć sformułowano teorię „quasi-programu”, czyli hiperfunkcji, nazywaną też „MTOR-centrycznym” modelem starzenia się. Zgodnie z tym interesującym ujęciem, starzenie się wynika z bezcelowej, niezaprogramowanej „kontynuacji” rozwoju w postaci „rozkręcenia” MTOR w starości, a nie z uszkodzeń molekularnych, choć one rzeczywiście zachodzą i mają zgubne skutki. Hiperfunkcja jest po

prostu w stosunku do nich pierwotna, tak więc inhibicja MTOR przedłuży życie, opóźni starzenie się oraz wystąpienie chorób związanych z wiekiem. Dodatkowo antyoksydanty będą wówczas przedłużały życie, ponieważ mają ochronne działanie przed uszkodzeniami spowodowanymi przez RFT. Poza tym wiele z założeń teorii hiperfunkcji wymaga sprawdzenia eksperymentalnego, a niektóre poglądy czy tezy Blagosklonnego wydają się na razie przedwczesne i nie do końca poparte wynikami badań. Na przykład, autor ten zakłada, że zatrzymanie hiperfunkcji, czyli zatrzymanie MTOR będzie korzystne, ponieważ opóźni to starzenie się. Ponieważ wówczas starzenie się będzie się opierało na uszkodzeniach molekularnych jako proksymalnej przyczynie, to będzie można dalej wydłużać życie, stosując na przykład antyoksydanty, które będą w pewnym stopniu chroniły przed RFT. Jeśli bowiem zahamowanie MTOR opóźni starzenie się, to antyoksydanty będą przedłużały życie. Badacz ten proponuje nawet, aby tak sprawdzać poprawność tej teorii. Nie ma na razie jednak żadnych danych eksperymentalnych, ani nawet modeli teoretycznych, które pozwoliłyby przewidzieć, co się stanie na poziomie całego organizmu, jeśli w jakiś sposób uda się zatrzymać hiperfunkcję MTOR na poziomie komórkowym. Można nawet zastanawiać się, czy wyłączenie tak ważnej ścieżki nie będzie miało negatywnych konsekwencji dla funkcjonowania organizmu, metabolizmu, a przez to dla zdrowia i długości życia. Z pewnością przyszłe, bardziej wyrafinowane badania biogerontologiczne rzucają więcej światła na te ciekawe i złożone kwestie. W podsumowaniu należy stwierdzić, że koncepcja hiperfunkcji MTOR oferuje zupełnie odmienne spojrzenie na wiele nierozstrzygniętych problemów we współczesnej biogerontologii, a także umożliwia przewidywanie nowych zależności. Wiąże się jednak z potrzebą zmiany paradygmatu, przez co należy do niej podchodzić ze szczególną ostrożnością, a jej założenia i hipotezy wymagają jeszcze weryfikacji eksperymentalnej.

## STRESZCZENIE

Obecnie istnieją dwa podejścia teoretyczne do ostatecznych przyczyn starzenia się człowieka. Są to poglądy deterministyczne i modele stochastyczne. Odrębną grupę teorii stanowią koncepcje proksymalne, dotyczące mechanistycznych przyczyn starzenia się. Jednak niedawne badania eksperymentalne przeprowadzone na odległych ewolucyjnie organizmach modelowych wykazały, że starzenie się może być konsekwencją ewolucyjnie zaprogramowanych i konserwatywnych ścieżek sygnalizacyjnych, w tym ścieżki insulina/IGF-1 oraz ścieżki MTOR i nie wynika pierwotnie z akumulacji losowych uszkodzeń molekularnych. Na tej podstawie sformułowano interesującą teorię hiperfunkcji, dotyczącą ważnego „quasi-

-programu" opisywanego przez tzw. „mTOR-centriczny” model starzenia się, który będąc koncepcją konkurencyjną do teorii ciała jednorazowego użytku oferuje zupełnie nowe podejście do licznych problemów i paradoksów współczesnej biogerontologii, a także umożliwia przewidywanie zupełnie nowych zależności. Celem niniejszego artykułu jest zaprezentowanie i porównanie obu stron sporu, opierając się na wybranych wynikach ostatnich badań eksperymentalnych z zakresu biogerontologii oraz współczesnej wiedzy dotyczącej najważniejszych wybranych aspektów starzenia się i długowieczności człowieka, w tym na temat związku pomiędzy wysokością ciała osób dorosłych a długością życia.

## LITERATURA

- ARKING R., 2006. *The biology of aging. Observations and principles*. Oxford University Press, New York.
- AUSTAD S. N., 2012. *Ageing: mixed results for dieting monkeys*. *Nature* 489, 210-211.
- BLAGOSKLONNY M. V., 2008. *Aging. ROS or TOR*. *Cell Cycle* 7, 3344-3354.
- BLAGOSKLONNY M. V., 2010a. *Why the disposable soma theory cannot explain why women live longer and why we age*. *Aging* 2, 884-887.
- BLAGOSKLONNY M. V., 2010b. *Why men age faster but reproduce longer than women: mTOR and evolutionary perspectives*. *Aging* 2, 265-273.
- BLAGOSKLONNY M. V., 2012. *Answering the ultimate question „What is the proximal cause of aging?”*. *Aging* 4, 861-877.
- BLAGOSKLONNY M. V., 2013a. *Big mice die young but large animals live longer*. *Aging* 5, 227-233.
- BLAGOSKLONNY M. V., 2013b. *TOR-centric view on insulin resistance and diabetic complications: perspective for endocrinologists and gerontologists*. *Cell Death and Disease* 4, e964.
- BLAGOSKLONNY M. V., 2013c. *mTOR-driven quasi-programmed aging as a disposable soma theory*. *Cell Cycle* 12, 1842-1847.
- CHMIELEWSKI P., 2012. *Pochodzenie rodziny u Homo sapiens*. *Kosmos* 61, 351-362.
- CHMIELEWSKI P., 2015. *Wysokość ciała i miesiąc urodzenia a długość życia osób zmarłych w Polsce w latach 2004-2008*. Maszynopis pracy doktorskiej. Biblioteka Jagiellońska Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków.
- CHMIELEWSKI P., BORYSLAWSKI K., CHMIELOWIEC K., CHMIELOWIEC J., 2015. *Height loss with advancing age in a hospitalized population of Polish men and women: magnitude, pattern and associations with mortality*. *Anthropol. Rev.* 78, 157-168.
- GEMS D., DE LA GUARDIA Y., 2013. *Alternative perspectives on aging in Caenorhabditis elegans: Reactive oxygen species or hyperfunction?* *Antioxid. Redox. Signal.* 19, 321-329.
- HE Q., MORRIS B. J., GROVE J. S., PETROVITCH H., ROSS W., MASAKI K. H., RODRIGUEZ B., CHEN R., DONLON T. A., WILLCOX D. C., WILLCOX B. J., 2014. *Shorter men live longer: association of height with longevity and FOXO3 genotype in American men of Japanese ancestry*. *PLoS One* 9, e94385.
- KEMKES-GROTTENTHALER A., 2005. *The short die young: the interrelationship between stature and longevity – evidence from skeletal remains*. *Am. J. Phys. Anthropol.* 128, 340-347.
- KENYON C., 2011. *The first long-lived mutants: discovery of the insulin/IGF-1 pathway for ageing*. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 366, 9-16.
- KIRKWOOD T. B. L., 1977. *Evolution of ageing*. *Nature* 270, 301-304.
- KIRKWOOD T. B. L., 2005. *Understanding the odd science of aging*. *Cell* 120, 437-447.
- KIRKWOOD T. B. L., 2010. *Why women live longer. Stress alone does not explain the longevity gap*. *Sci. Am.* 303, 34-35.
- KIRKWOOD T. B. L., MELOV S., 2011. *On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history*. *Curr. Biol.* 21, R701-R707.
- KIRKWOOD T. B. L., KOWALD A., 2012. *The free-radical theory of ageing: older, wiser and still alive. Modelling positional effects of the primary targets of ROS reveals new support*. *BioEssays* 34, 692-700.
- KOŁODZIEJCZYK I., 2007. *Neuropsychologia starzenia poznańczego*. *Kosmos* 56, 49-62.
- LEONTIEVA O. V., DEMIDENKO Z. N., BLAGOSKLONNY M. V., 2015. *Dual mTORC1/C2 inhibitors suppress cellular geroconversion (a senescence program)*. *Oncotarget* 6, 23238-23248.
- LONGO V. D., MITTENDORF J., SKULACHEV V. P., 2005. *Programmed and altruistic aging*. *Nat. Rev. Genet.* 6, 866-872.
- MILLER D. D., 1990. *Economics of scale. Challenge* 33, 58-61.
- OLSHANSKY S. J., RATTAN S. I., 2005. *What determines longevity: metabolic rate or stability?* *Discov. Med.* 5, 359-362.
- RATTAN S. I., 2006. *Theories of biological aging: Genes, proteins, and free radicals*. *Free Radic. Res.* 40, 1230-1238.
- SAMARAS T. T., 2009. *Should we be concerned over increasing body height and weight?* *Exp. Gerontol.* 44, 83-92.
- SAMARAS T. T., 2014. *Evidence from eight different types of studies showing that smaller body size is related to greater longevity*. *J. Sci. Res. Rep.* 3, 2150-2160.
- SEAR R., 2006. *Height and reproductive success. How a Gambian population compares with the West. Hum. Nat.* 17, 405-418.
- SEAR R., MARLOWE F. W., 2009. *How universal are human mate choices? Size does not matter when Hadza foragers are choosing a mate*. *Biology Letters* 5, 606-609.
- SHANLEY D. P., KIRKWOOD T. B., 2006. *Caloric restriction does not enhance longevity in all species and is unlikely to do so in humans*. *Biogerontology* 7, 165-168.
- TERRY D. F., WILCOX M. A., MCCORMICK M. A., PENNINGTON J. Y., SCHOENHOFEN E. A., ANDERSEN S. L., PERLS T. T., 2004. *Lower all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in centenarians' offspring*. *J. Am. Geriatr. Soc.* 52, 2074-2076.
- WILHELMSEN L., SVÄRDSUDD K., ERIKSSON H., ROSENGREN A., HANSSON P. O., WELIN C., ODÉN A., WELIN L., 2011. *Factors associated with reaching 90 years of age: a study of men born in 1913 in Gothenburg, Sweden*. *J. Intern. Med.* 269, 441-451.
- WILLIAMS G. C., 1957. *Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence*. *Evolution* 11, 398-411.
- ZIMNIAK P., 2012. *What is the proximal cause of aging?* *Front. Genet.* 3, 189.

**KOSMOS Vol. 65, 3, 339–349, 2016**

THE PROXIMAL CAUSES OF HUMAN AGING: RANDOM MOLECULAR DAMAGE OR HYPERFUNCTION OF THE DEVELOPMENTAL PROGRAMS?

PIOTR CHMIELEWSKI<sup>1</sup>, KRZYSZTOF BORYSŁAWSKI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Wrocław Medical University, Chalubińskiego 6a, 50-368 Wrocław;* <sup>2</sup>*Department of Anthropology, Institute of Biology, Wrocław University of Environmental and Life Sciences, Kozuchowska 5, 51-631 Wrocław;*  
*e-mail: piotr.chmielewski@umed.wroc.pl*

Summary

Currently, there are two main theoretical approaches to understanding of the ultimate causes of human senescence. These are deterministic views and stochastic models. Proximate theories of aging constitute a distinct group of conceptions, and they involve mechanistic causes of aging. However, recent experimental studies carried out on evolutionarily distant model organisms have shown that aging can be a consequence of evolutionarily programmed and conserved signaling pathways, including insulin/IGF-1 pathway and MTOR (mechanistic target of rapamycin), and does not result primarily from random accumulation of molecular damage. Based on this, an alternative and interesting theory of hyperfunction has been recently formulated, including the important “quasi-program” described by the “MTOR-centric” model of aging, rival to the disposable soma theory, and offering a completely different approach to numerous problems and paradoxes in current biogerontology, as well as allowing the prediction of entirely new relationships. The aim of the article is to present and compare the views of both parties in the dispute, based on the results of recent experimental biogerontological studies and the contemporary knowledge of selected major aspects of human aging and longevity, including findings on the relationship between body size and lifespan.