

# Procesy starzenia się z perspektywy antagonistycznej plejotropii i teorii hiperfunkcji

## Aging processes from the perspective of antagonistic pleiotropy and hyperfunction theory

Adam Bednorz

Szpital Geriatryczny im. Jana Pawła II w Katowicach

Instytut Psychologii, Wyższa Szkoła Humanitas, Sosnowiec

### Streszczenie

*W ewolucji starzenia się wprowadzono hipotezę antagonistycznej plejotropii według której geny nabyte drogą doboru naturalnego sprzyjają dobrej kondycji fizycznej na wcześniejszym etapie życia kosztem długowieczności. Hipoteza zakłada, że zwierzęta posiadają geny, które zwiększają sprawność we wczesnym okresie życia, ale zmniejszają ją w późniejszym okresie, i że takie geny mogą być faworyzowane przez naturalną selekcję, ponieważ selekcja jest silniejsza we wczesnych etapach życia, nawet jeśli powoduje pojawienie się fenotypu starzenia. Zrozumienie starzenia się wymaga wyjaśnienia, w jaki sposób mechanizmy ewolucyjne powodują działanie patogennych genów oraz pojawienie się chorób w wieku podeszłym. Celem artykułu był przegląd wybranych koncepcji dotyczących mechanizmów starzenia się. Uwzględnione zostały klasyczne prace Williama i Medawara oraz koncepcje współczesne. (Gerontol Pol 2023; 31; 116-123) doi: 10.53139/GP.20233111*

**Słowa kluczowe:** *teorie starzenia się, antagonistyczna plejotropia, szlak insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu-1, teoria hiperfunkcji*

### Abstract

*The hypothesis of antagonistic pleiotropy was introduced in the evolution of aging, according to which genes acquired by natural selection favor good fitness earlier in life at the expense of longevity. The hypothesis assumes that animals possess genes that increase fitness early in life but decrease it later in life, and that such genes may be favored by natural selection because selection is stronger in early life stages, even if it results in the appearance of an aging phenotype. Understanding aging requires explaining how evolutionary mechanisms cause pathogenic genes and the appearance of diseases in old age. The purpose of this article was to review selected concepts on the mechanisms of aging. Included are the classic works of Williams and Medawar, as well as contemporary concepts. (Gerontol Pol 2023; 31; 116-123) doi: 10.53139/GP.20233111*

**Keywords:** *theories of aging, antagonistic pleiotropy, insulin/IGF-1 signalling; hyperfunction theory*

### Wstęp

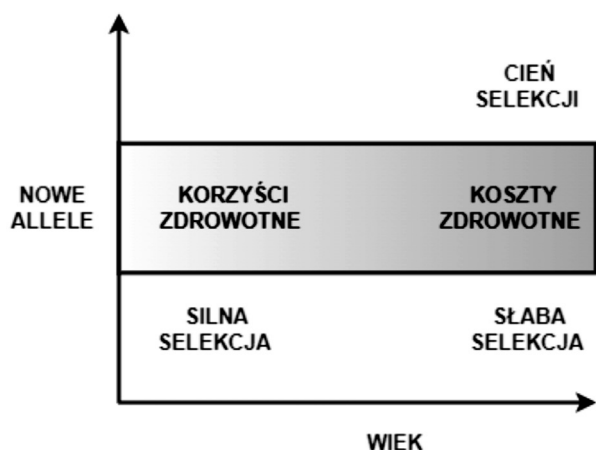
Starzenie się to proces wieloczynnikowy, a choroby z nim związane są złożone pod względem etiologii. Ponadto, względny udział czynników, które łącznie powodują starzenie, jest zmienny oraz zależny od warunków środowiskowych i rodzaju organizmu [1,2]. Chociaż nie ulega wątpliwości, że starzenie się jest procesem wieloczynnikowym, to liczba poszczególnych czynników biorących w nim udział jest stosunkowo ograniczona, zwłaszcza gdy patrzy się na nie w kategoriach szerokich

zasad determinacji. Ponadto, biorąc pod uwagę wspólne ewolucyjne pochodzenie gatunków zwierząt, zasady te prawdopodobnie działają w różnych organizmach. Dlatego wyzwaniem dla biogerontologii jest zrozumienie tych indywidualnych zasad i tego, jak łączą się one w celu wywołania chorób związanych ze starzeniem się [2]. Celem artykułu jest przegląd wybranych koncepcji próbujących wyjaśnić mechanizm biologii starzenia się z perspektywy ewolucyjnej. Należy podkreślić, że przedstawione koncepcje są jedynie fragmentem, który nie wyczerpuje i nie wyjaśnia wszystkich aspektów, jakie wiążą się z tym procesem.

Adres do korespondencji / Correspondence address: ✉ Adam Bednorz; Szpital Geriatryczny im. Jana Pawła II, ul. Morawa 31, 40-353 Katowice  
☎ (+48 32) 256 81 49 ✉ adam.bednorz@emc-sa.pl

## Antagonistyczna plejotropia jako przyczyna starzenia się – rys historyczny

Prawie 60 lat temu sir Peter Medawar zauważył podobieństwa między starzeniem się a chorobą Huntingtona, która rozpoczyna się w późniejszym okresie życia zazwyczaj po okresie rozrodczym. W aspekcie ewolucyjnym, allel szkodliwy dla zdrowia, który nie wpływa na sukces reprodukcyjny osobnika jest odporny na „oczyszczającą” moc selekcji naturalnej. Zgodnie z tą logiką, im wcześniej w reprodukcji efekty działania allela byłyby odczuwalne, w tym większym stopniu wpływałaby na niego selekcja naturalna (siła selekcji naturalnej do faworyzowania lub odrzucania nowych alleli słabnie, im później ich efekty są widoczne w życiu organizmu). Wnikliwość Medawara polegała na refleksji, że tę samą logikę można zastosować do starzenia się. Stwierdził, że skoro nowe mutacje ciągle się pojawiają, a wiele nowych mutacji może wywierać niekorzystny wpływ, każda nowa szkodliwa mutacja wywierająca wpływ na reprodukcję lub przetrwanie, która ujawniałaby się dopiero w późnym okresie życia byłaby niewystarczająco zwalczana przez dobór naturalny (takie allele mogłyby gromadzić się w genomie przez pokolenia). Ta koncepcja/idea określona została jako kumulacja mutacji Medawara [3]. Z kolei George Williams wskazał, że jeśli istniały allele, które miały korzystny wpływ na przeżycie lub reprodukcję we wczesnym okresie życia (intensywność naturalnej selekcji jest silna), ale powodowały szkodliwe efekty później (jej intensywność słabnie), to te allele mogłyby być aktywnie faworyzowane przez naturalną selekcję, pomimo ich destrukcyjnych efektów w późnym okresie życia [4]. Podsumowanie prezentowanych treści prezentuje rycina 1.



Rycina 1. Antagonistyczna plejotropia. Opracowanie własne na podstawie piśmiennictwa (Gems, 2022).

Figure 1. Antagonistic pleiotropy. Own elaboration based on the literature (Gems, 2022).

## Pytanie: jak mogą działać warianty genów o złym wpływie na zdrowie w późnym okresie życia?

Po pierwsze, mogą to być szkodliwe mutacje o skutkach, które pojawiają się dopiero w późnym okresie życia. Sugerowanym przykładem jest wspomniana wcześniej choroba Huntingtona, która rozwija się dopiero w tej połowie życia, gdy pogłębia się cień selekcji (cień selekcji – spadek selekcji wraz z rosnącym wiekiem, prowadzący do słabszej selekcji przeciwko genom o szkodliwym wpływie na kondycję i zdrowie, jeśli ich efekty manifestują się w późniejszych okresach życia; czynniki środowiskowe zwiększające śmiertelność np. drapieżniki, patogeny zakaźne, głód mogą pogłębiać cień selekcyjny) [5]. To mogłoby tłumaczyć stosunkowo wysoką częstość występowania choroby Huntingtona, mimo że jest spowodowana mutacją dominującą. W tym przypadku szkodliwe allele, których dobór naturalny nie eliminuje i które powodują starzenie się, są bardzo podobne do mutacji wywołujących choroby, takie jak te powodujące zespół Marfana czy hemochromatozę. Według teorii kumulacji mutacji starzenie się jest formą choroby genetycznej, wynikającej z mnogości późno działających mutacji.

Po drugie, mogą to być warianty genów, które zapewniają korzyści zdrowotne we wczesnym okresie życia, ale jednocześnie promują patologię w późniejszym okresie życia. Ze względu na cień selekcji, korzyści utrzymujące organizm w dobrej kondycji mogą przeważać nad późniejszą szkodą, co skutkuje rozprzestrzenianiem się allela w populacji [4] (rycina 2). W tym przypadku nowy allel wykazuje plejotropię, czyli ma kilka efektów, które są przeciwstawne pod względem wpływu na stan organizmu, czyli plejotropię antagonistyczną (ang. *antagonistic pleiotropy* – AP). Antagonistyczna plejotropia w odniesieniu do starzenia się zakłada, że zwierzęta posiadają geny, które zwiększają sprawność we wczesnym okresie życia, ale zmniejszają ją w późniejszym okresie, i że takie geny mogą być faworyzowane przez naturalną selekcję, ponieważ selekcja jest silniejsza we wczesnym okresie życia, nawet jeśli powodują one pojawienie się fenotypu starzenia [3]. Nowoczesna biologia molekularna odkryła setki genów, które, gdy ich aktywność jest wzmocniona, stłumiona lub wyłączona, wydłużają życie i poprawiają zdrowie w warunkach laboratoryjnych. Biorąc pod uwagę, że geny AP zapewniają korzyści dla kondycji organizmu i są obecne dzięki pozytywnej selekcji, nie mogą być postrzegane jako wadliwe lub zmutowane; są one w kategoriach genetycznych typem dzikim. Tak więc, o ile są one spowodowane przez geny AP, choroby związane ze starzeniem się są chorobami

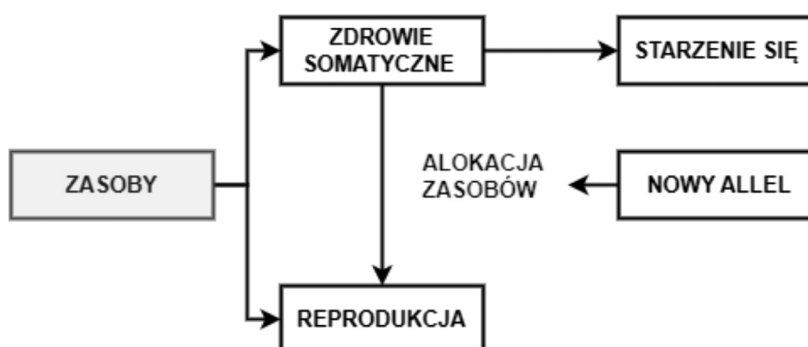
genetycznymi wynikającymi z efektów genomu typu dzikiego. Pomysł, że normalna funkcja genu przyczynia się do wystąpienia choroby może z medycznego punktu widzenia wydawać się sprzecznością, ale teoria ewolucji, obecnie dobrze wspierana empirycznie, wskazuje, że normalne geny mogą powodować patologię późnego życia i choroby starzenia [6-8]. Takie geny można określić mianem gerontogenów [9]. Jest to podstawowa zasada patofizjologii krytyczna dla zrozumienia chorób późnego okresu życia. Jednak jej użyteczność jest ograniczona przez obecny brak zrozumienia rzeczywistych mechanizmów biologicznych (biochemicznych, komórkowych, fizjologicznych), za pomocą których geny AP wywierają swoje działanie. Potrzebne jest takie ujęcie uwarunkowań starzenia się, które obejmowałoby zarówno ostateczne, ewolucyjne mechanizmy, jak i bliższe, biologiczne mechanizmy w jedno zintegrowane rozumienie.

Od wielu lat popularna hipoteza dotycząca starzenia się głosi, że jego główną przyczyną jest nagromadzenie przypadkowych uszkodzeń molekularnych [10-11]. Przyczyny molekularnych uszkodzeń biomolekuł są różnorodne, od błędów w replikacji DNA po glikację białek, ale szczególną uwagę zwrócono na uszkodzenia powstające w wyniku działania reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species* – ROS), takich jak wolny rodnik nadtlenu ( $O_2^-$ ) wytwarzany jako produkt uboczny metabolizmu oksydacyjnego [5]. Przy założeniu, że uszkodzenia molekularne powodują starzenie się, to poziom utrzymania komórek, który zapobiega gromadzeniu się uszkodzeń, jest ważnym czynnikiem determinującym tempo starzenia się oraz, że genetyczne określenie długości życia prawdopodobnie wiąże się z regulacją mechanizmów utrzymania komórek [12]. Tempo starzenia się odzwierciedla równowagę między stochastyczną akumulacją uszkodzeń (proces stochastyczny określa się jako funkcję  $y(t)$  zależną od parametru czasowego  $t$ , której wartości w każdej chwili pozostają zmiennymi losowymi) a poziomem utrzymania komórek somatycznych

(paradygmat uszkodzenia/utrzymania). Obserwacja, że procesy utrzymania komórek są kosztowne pod względem zasobów doprowadziła do wniosku, że może istnieć kompromis pomiędzy utrzymaniem komórek a wysiłkiem reprodukcyjnym (rycina 2).

Biorąc pod uwagę ograniczoną dostępność zasobów w warunkach naturalnych, optymalizacja kompromisu nieuchronnie prowadziłaby do utrzymania komórek na poziomie niższym niż ten, który jest niezbędny do całkowitego zapobieżenia akumulacji uszkodzeń [13,14]. Należy podkreślić, że chociaż antagonistyczne efekty pleiotropowe (tj. kompromis w reprodukcji i długowieczności) zostały założone u ludzi, nie ma przekonujących przypadków, w których leżący u podstaw gen lub allel odpowiedzialny za kompromis został zidentyfikowany. Wynika to z faktu, że badania nad genetyką człowieka bazują w większym stopniu na obserwacji niż eksperymencie i dlatego opierają się na korelacjach, które nie są przyczynowe [3].

Na początku XXI wieku wskazywano na dwie sieci: szlak insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 IGF-1 (ang. *insulin-like growth factor* – IGF-1; szlak odgrywający rolę w kontroli wzrostu, rozwoju i odporności na utrzymanie homeostazy energetycznej, powiązany z metabolizmem tkanek odpowiedzialnych za sprawność funkcjonalną – mózg, mięśnie, tkanka tłuszczowa [15])) i kinazy białkowej mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin* – ssaczy cel rapamycyny; pełni kluczową funkcję w kontroli proliferacji, wzrostu i różnicowania komórek, może kontrolować tempo starzenia się w całym szeregu organizmów) [16,17]. Kierując się wspólnymi przekonaniem, wczesne próby zrozumienia tego zagadnienia wskazywały, że sieć sygnalizacji insuliny i IGF-1 typu dzikiego przyspiesza starzenie poprzez redukcję utrzymania somatycznego (np. obrony antyoksydacyjnej), zwiększając tym samym wydajność reprodukcyjną [5,18].



Rycina 2. Koncepcja zdrowia somatycznego. Opracowanie własne na podstawie literatury (Gems,2022)  
Figure 2: The concept of somatic health. Own elaboration based on the literature (Gems,2022)

## Główna teoria programowa

Hormon wzrostu, sieć sygnalizacji insuliny / IGF-1 i mTOR są częścią wrażliwej na składniki odżywcze sieci sygnalizacyjnej, która promuje wzrost, rozwój i starzenie się. To sugeruje, że wzrost i rozwój w jakiś sposób powodują starzenie. Trzy linie rozumowania początkowo wydawały się argumentować przeciwko tej dedukcji. Po pierwsze, sugeruje to, że istnieje program dla starzenia się i wskazuje, że starzenie się jest celową adaptacją; ale zgodnie z teorią ewolucji starzenie się jest nieadaptacyjne, a zatem niezaprogramowane [19-21]. Po drugie, wzrost i rozwój nie są w oczywisty sposób powiązane z utrzymaniem somatycznym i akumulacją uszkodzeń molekularnych, co jak zakładano jest główną przyczyną senescencji (ogólny proces pogarszania się stanu zdrowia z wiekiem lub wynikający z niego stan patologiczny). Po trzecie, trudno jest dostrzec, jak procesy wzrostu mogą ograniczać długość życia. Teoria programowa dostarcza odpowiedzi na każde z tych trzech zastrzeżeń.

W przypadku pierwszego, pomocne jest rozważenie Williams o tym, jak AP może działać na poziomie funkcji genu dla osadzania wapnia. Nowy allel zwiększa osadzanie  $Ca^{2+}$  podczas rozwoju kości, a tym samym promuje utrzymanie prawidłowej kondycji organizmu (np. poprzez pomoc w ucieczce przed drapieżnikami); w późniejszym życiu, jego dalsze działanie promuje osadzanie  $Ca^{2+}$  w ścianach naczyń krwionośnych, przyczyniając się do arteriosklerozy. W zasadzie mechanizm mógłby wyewoluować tak, by wyłączyć odkładanie wapnia, ale z powodu cienia selekcji tak się nie dzieje. Tutaj, wyewoluowana funkcja genu w późniejszym życiu powoduje patologię [5].

Teoria ewolucyjna wyklucza biologiczne programy starzenia się (tj. starzenie się jako adaptacja) dla większości gatunków, ale nie programowe lub programopodobne mechanizmy promujące senescencję [22,23]. Niejasności mogą wynikać z tego, że słowo program ma w tym aspekcie dwa znaczenia. Z jednej strony może oznaczać genetycznie zdeterminowany i złożony proces obejmujący zmiany w ekspresji genów, funkcji komórkowej, składzie tkanek itp. (programowany w sensie mechanistycznym); z drugiej strony może oznaczać program czegoś, co promuje stan zdrowia i kondycję organizmu (programowany w sensie adaptacyjnym) [24]. Powyższa teoria zakłada, że w późniejszych okresach życia zachodzą zmiany programowe, które są zaprogramowane w sensie mechanistycznym, ale nie adaptacyjnym, lub jak określa je Błogosklonny, quasi-programowe [25]. Wyrażenie „*quasi-program*” opisujące programową, patogenną jednostkę jest szczególnie pomocne przy

omawianiu patofizjologii. Aby wyjaśnić koncepcję quasi-programu, Błogosklonny stosuje różne analogie; przykładowo, gdy ktoś chce się napić herbaty, gotuje pewną ilość wody w czajniku, ale jeśli po zagotowaniu i nalaniu wody do kubka zostawi czajnik na włączonym ogniu, to ulegnie on uszkodzeniu – celowy program przygotowania gorącej wody staje się wadliwym quasi-programem uszkodzenia rondla. W organizmach żywych „wyłączniki” programów rozwojowych w kolejnych etapach życia są często nieobecne z powodu malejącej selekcji w późniejszym życiu [3,25]. To może wyjaśnić, jak promocja wzrostu przez sieć sygnalizacji insuliny i IGF-1 /mTOR może promować starzenie: promują one bowiem zarówno programy rozwojowe, jak i quasi-programy promujące senescencję [23,25].

W przypadku uszkodzeń molekularnych de Magalhães i Błogosklonny sugerują, że założenie, iż starzenie się jest w dużej mierze spowodowane przez akumulację uszkodzeń może być błędne [23,25]. Jak pisze Błogosklonny, podstawowe mechanizmy starzenia się nie polegają na utracie funkcji, ale raczej na czymś przeciwnym: zbyt dużej ilości funkcji lub, jak to określa, hiperfunkcji, napędzanej przez działanie genów typu dzikiego. Twierdzenie to podważa zakorzenione założenie, że starzenie się jest zasadniczo pasywnym procesem awarii i rozpadu systemu. Myśląc o efektach mTOR w szczególności, Błogosklonny argumentuje, że jest odwrotnie: jest to aktywny, autodestrukcyjny proces. Teoria programowa twierdzi, że zmiany rozwojowe w wieku dorosłym, w tym późna kontynuacja programów rozwojowych, są patogene, powodujące zaburzenia funkcji tkanek i narządów. Przykładowo, prezbopia jest rodzajem dalekowzroczności, która zwiększa się z wiekiem, a jej przyczyną jest ciągły wzrost soczewki w okresie dorosłości, prowadzący do stopniowego zwiększania jej grubości [26]. U mężczyzn gruczoł krokowy zwykle wykazuje stopniowe zwiększanie rozmiarów w odpowiedzi na długotrwałą ekspozycję na dihydrotestosteron, co prowadzi w końcu do łagodnego przerostu gruczołu krokowego [27,28] i zwiększonego ryzyka raka prostaty, głównej przyczyny zgonów mężczyzn związanych z wiekiem [29]. W trzecim przykładzie proces przycinania synaps w mózgu, który wcześniej sprzyja rozwojowi poznawczemu (w schizofrenii zbyt wiele synaps zostaje przyciętych, w autyzmie zbyt mało), w późniejszym życiu może prowadzić do nadmiernego pogorszenia zdolności poznawczych w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych [30]. Prekursorowe białko amyloidu (ang. *amyloid precursor protein* – APP) jest produkowane przez neurony. Przecięcie w trzech określonych miejscach daje peptydy: saPPb (ang. *soluble amyloid precursor protein beta*; rozpuszczalny N-końcowy produkt



trawienia białka APPb), Jcasp, C31 i beta-amyloid, które odgrywają rolę w procesach leżących u podłoża rozwoju AD (ang. *Alzheimer disease* – AD): utracie synaps, obumierania wypustek neuronu, aktywacji programowanej śmierci neuronu. W procesie trawienia białka może dojść do przecięcia w jednym określonym miejscu, w takim przypadku powstają sAPP (ang. *soluble amyloid precursor protein alpha*) i CTF (ang. *c-terminal fragment of ADAM10 ( $\alpha$ -secretase) cleavage of APP*), które promują połączenia synaptyczne, wspomagają rozwój i pobudzają regenerację wypustek nerwowych odpowiedzialnych za tworzenie połączeń. APP może wspierać procesy rozwojowe neuronów i regenerację synaps, czyli przyczyniać się do utrzymania poprawnej sprawności poznawczej bądź wspierać procesy prowadzące do ich zaniku. Gdy receptor wychwyci cząsteczkę netryny-1 dojdzie do podziału korzystnego dla funkcji poznawczych, jeśli do APP przyłączy się beta-amyloid skutek będzie odwrotny.

Wspólnie beta-amyloid i APP tworzą schemat pętli prionicznej (beta-amyloid może się powielać bez udziału materiału genetycznego) i błędne koło procesów neurodegeneracyjnych, które skutkują zwiększoną produkcją niszczącego synapsy i neurony beta-amyloidu [31-33]. W przypadku młodych organizmów procesy tworzenia/regeneracji vs niszczenia połączeń nerwowych są utrzymywane w stanie dynamicznej równowagi. Z upływem lat organizmowi zaczyna brakować „materiałów” niezbędnych do utrzymania połączeń nerwowych (m.in. hormonów, składników odżywczych). Na ten brak nakładają się współwystępowanie stanów zapalnych oraz działanie substancji toksycznych [35]. To wszystko powoduje, że nie ma możliwości utrzymania sieci neuronalnej. W takim ujęciu AD można traktować jako zamierzony wewnętrzny proces stworzony do redukcji rozbudowanej struktury sieci połączeń synaptycznych (zachowane zostają funkcje istotne dla przeżycia kosztem procesów poznawczych np. pamięci).

W aspekcie ewolucyjnym reakcja zapalna chroniła naszych przodków przed zagrażającymi życiu infekcjami (antagonistyczna plejotropia). Ze wszystkich genów biorących udział w inicjacji procesów zapalnych, które przeszły proces mutacji w drodze od szympanów do ludzi największą rolę odgrywa ApoE (apolipoproteina E). ApoE4 jest genem kodującym główny nośnik cholesterolu między cząsteczkami lipidów w tkankach, jego rola w starzeniu wynika z wpływu na neuroplastyczność oraz reakcje naprawcze w neuronach. Odmiana 2 allelu (ApoE2) ma wpływ na dłuższe życie w zdrowiu, niższa częstość allelu ApoE4 z kolei charakteryzuje populację stulatków [15,36].

Biogerontolodzy zwykle używają długości życia lub śmiertelności jako metryki starzenia się, a nie patologii starczej i mają tendencję do postrzegania starzenia się jako procesu odrębnego od choroby związanej z wiekiem [37,38]. Błogoskłonny postrzega wpływ mTOR na długość życia nie jako wpływ na starzenie się jako całość, ale raczej jako promocję wielu ograniczających życie patologii (wielochorobowość). Uzasadnia on, że jeśli hiperfunkcja mTOR została by stłumiona (np. przez inhibicję rapamycyną), wtedy wpływ innych czynników niekorzystnych mógłby być mniejszy (np. inne quasi-programy, uszkodzenia oksydacyjne, mutacje, skracanie telomerów) [39]. Podobnie de Magalhães postrzega etiologie programowe jako „warstwę mechanizmów starzenia” [40]. Sugeruje to spojrzenie na starzenie się jako na zagnieżdżoną serię przyczyn patologii starczej przypominającą warstwy w cebuli: zewnętrzna warstwa to etiologia ograniczająca życie (sieć sygnalizacji insuliny i IGF-1 /mTOR), której usunięcie odsłania nową warstwę (np. uszkodzenia DNA). Alternatywny pogląd jest taki, że quasi-programy mogą powstawać niezależnie w wielu tkankach, promując różnorodne patologie związane ze starzeniem, z których wszystkie są wspierane przez sieć sygnalizacji insuliny i IGF-1 /mTOR, ponieważ są one podstawowymi czynnikami napędzającymi wzrost i rozwój (promują one senescencyjną wielochorobowość, ale nie cały proces starzenia) [5].

Patogenne efekty hiperfunkcji komórkowej obejmują hiperplazję, dysplazję, hipertrofię, hipersekrecję, atrofię i oporność na sygnały komórkowe. Wiele chorób związanych ze starzeniem się może być spowodowanych hiperfunkcją [41,42]. Przykładowo, zawał serca wynika z kombinacji czynników, w tym miażdżycy naczyń wieńcowych i skurczu tętnic, nadciśnienia tętniczego, przerostu mięśnia sercowego i zakrzepicy (dla każdego z nich hiperfunkcja jest czynnikiem współtworzącym). Proliferacja i przerost komórek mięśni gładkich tętnic oraz akumulacja lipidów przyczynia się do miażdżycy; proliferacja, przerost, podwyższona funkcja kurczliwa i hiperstymulacja mięśni gładkich tętnic przyczyniają się do nadciśnienia; hiperfunkcja mTOR przyczynia się do przerostu mięśnia sercowego; a zwiększona agregacja i adhezja płytek krwi przyczynia się do zwiększonej zakrzepicy. Przykładem hiperfunkcji powodującej atrofię jest progresja osteoporozy spowodowana hiperaktywnością osteoklastów, która jest promowana przez mTOR [25]. Dane z badań wskazują, że miażdżycza tętnic była powszechna w populacjach przedindustrialnych, w tym w populacji łowców-zbieraczy. Chociaż przyjmuje się, że jest to choroba współczesności, jej obecność w dawnych populacjach skłania ku hipotezie o uogólnionej predyspozycji do tej choroby [43].

Tak więc, patogenne efekty hiperfunkcji w głównej mierze nie działają „od dołu do góry” poprzez uszkodzenie pojedynczych komórek, które ją wykazują; zamiast tego, hiperfunkcjonalne komórki są wytrzymałe, nawet jeśli mogą być uszkodzone (jak w komórkach nowotworowych) [42]. Zamiast tego, nadfunkcjonalne komórki powodują patologię na poziomie tkanek i organów. Jednym z niekorzystnych, autonomicznych dla komórki efektów hiperfunkcji mTOR jest zmniejszona autofagia białek podatnych na agregację, zwiększająca ryzyko kilku związanych z wiekiem chorób neurodegeneracyjnych [25].

Zgodnie z teorią programową procesy rozwoju i starzenia rozwijają się w wyniku wspólnych mechanizmów rozwojowych. Jednak w porównaniu z rozwojem właściwym, starzenie się jest znacznie bardziej zmienne i nieuporządkowane. Rozwój jest bardzo precyzyjnym, stereotypowym procesem. Do pewnego stopnia ta zmienność wiąże się z różnicami w genotypie i środowisku. Znaczenie czynników innych niż różnice genetyczne ilustruje znaczny stopień rozbieżności nawet pomiędzy bliźniętami jednojajowymi w zakresie chorób wieku starczego. Co więcej, heterogeniczność ekspresji genów pozostaje niska podczas rozwoju, ale wzrasta podczas starzenia [44]. We wcześniejszym życiu większa selekcja utrzymuje precyzję programów rozwojowych, ale z wiekiem precyzja ta słabnie. Formalną możliwością jest to, że genetyczne determinanty precyzji podlegają antagonistycznej plejotropii obejmującej kompromisy między wcześniejszą precyzją rozwoju a późniejszą utratą precyzji.

Ostatnio tematem budzącym zainteresowanie wśród biogerontologów są zmiany epigenetyczne w okresie dorosłości [45-46]. de Magalhães zwraca uwagę na badania wykazujące podobieństwa między zmianami ekspresji genów zachodzącymi podczas rozwoju i starzenia się [47-48]. W procesie rozwojowym oczekuje się, że realizacja quasi-programu będzie wiązała się ze zmianami epigenetycznymi. W ten sposób teoria programowa dostarcza wyjaśnienia w kategoriach proksymalnych przyczyn zmian epigenetycznych w starzeniu (choć nie wyklucza to działania innych mechanizmów współtworzących). Zgodnie z teorią programową, głównym zegarem starzenia jest zegar rozwojowy i de Magalhães postrzega zmiany epigenetyczne jako mogące wynikać z jego działania – prędkość jest zwiększana przez sieć sygnalizacji insuliny i IGF-1/mTOR [35,40].

Podsumowując, teoria programowa definiuje zasadę etiologiczną, która przyczynia się do wielu chorób związanych ze starzeniem się. Działanie genów typu dzikiego promuje patogenne quasi-programy w późniejszym życiu, zgodnie z oryginalną koncepcją AP Williamsa. Promocja quasi-programów przez uwarunkowane genetycznie poziomy sieci sygnalizacji insuliny/IGF-1 / mTOR może przynajmniej częściowo wyjaśnić, w jaki sposób przyspieszają one starzenie.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

## Piśmiennictwo/ References

1. Ezcurra M, Benedetto A, Sornda T i wsp. C. elegans eats its own intestine to make yolk leading to multiple senescent pathologies. *Curr Biol.* 2018;28:2544-56.
2. Gems D, de Magalhães JP. The hoverfly and the wasp: A critique of the hallmarks of aging as a paradigm. *Ageing Res Rev.* 2021;70:101407.
3. Austad N, Hoffman JS. Is antagonistic pleiotropy ubiquitous in aging biology? *Evolution, Medicine, and Public Health* [2018] pp. 287-94.
4. Williams GC. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution* 1957;11:398-411.
5. Gems D. The hyperfunction theory: An emerging paradigm for the biology of aging. *Ageing Res Rev.* 2022 Feb;74:101557.
6. Byars SG, Voskarides K. Antagonistic pleiotropy in human disease. *J Mol Evol.* 2020;88:12-25.
7. Carter AJR, Nguyen AQ. Antagonistic pleiotropy as a widespread mechanism for the maintenance of polymorphic disease alleles. *BMC Med Genet.* 2011;12:160.
8. Zhao, X, Promislow, DEL. *The Oxford Handbook of Evolutionary Medicine.* Brüne, M, Schiefenhövel, W, editors. Oxford University Press; Oxford, UK: 2019;167-208.
9. Johnson TE, Lithgow GJ. The search for the genetic basis of aging: the identification of gerontogenes in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40:936-45.

10. Shore DE, Ruvkun G. A cytoprotective perspective on longevity regulation. *Trends Cell Biol.* 2013;23:409-20.
11. Zimniak P. Detoxification reactions:relevance to aging. *Ageing Res Rev.* 2008;7:281-300.
12. Partridge L, Gems D. The evolution of longevity. *Curr Biol.* 2002;12:R544-R546.
13. Kirkwood TB. Understanding the odd science of aging. *Cell.* 2005;120:437-47.
14. Kirkwood TBL. Evolution of ageing. *Nature.* 1977;270:301-4.
15. Derejczyk
16. Kenyon C. The genetics of ageing. *Nature.* 2010;464:504-12.
17. Pópulo H., Lopes J.M., Soares P. The mTOR Signalling Pathway in Human Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2012;13:1886-1918.
18. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span--from yeast to humans. *Science.* 2010;328:321-6.
19. Austad SN. Is aging programed? *Aging Cell.* 2004;3:249-51.
20. Kirkwood TB, Shanley DP. Food restriction, evolution and ageing. *Mech Ageing Dev.* 2005;126:1011–1016.
21. Partridge L, Gems D. A lethal side-effect. *Nature.* 2002;418:921.
22. Blagosklonny MV. Program-like aging and mitochondria:instead of random damage by free radicals. *J Cell Biochem.* 2007;102:1389-99.
23. de Magalhães JP, Church GM. Genomes optimize reproduction:aging as a consequence of the developmental program. *Physiology.* 2005;20:252-9.
24. Galimov ER, Lohr JN, Gems D. When and how can death be an adaptation? *Biochemistry (Moscow).* 2019;84:1433-7.
25. Blagosklonny MV. Aging and immortality:quasi-programmed senescence and its pharmacologic inhibition. *Cell Cycle.* 2006;5:2087-102.
26. Strenk SA, Strenk LM, Koretz JF. The mechanism of presbyopia. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24:379-93.
27. Nacusi LP, Tindall DJ. Targeting 5alpha-reductase for prostate cancer prevention and treatment. *Nat Rev Urol.* 2011;8:378-84.
28. Waters DJ, Shen S, Glickman LT. Life expectancy, antagonistic pleiotropy, and the testis of dogs and men. *The Prostate.* 2000;43:272-7.
29. Untergasser G, Madersbacher S, Berger P. Benign prostatic hyperplasia:age-related tissue-remodeling. *Exp Gerontol.* 2005;40:121-8.
30. De Magalhaes J, Sandberg A. Cognitive aging as an extension of brain development:a model linking learning, brain plasticity, and neurodegeneration. *Mech Ageing Dev.* 2005;126:1026-33.
31. Bredesen DE. Neurodegeneration in Alzheimer's disease:caspses and synaptic element interdependence. *Mol Neurodegener.* 2009;4:27.
32. Spilman P, Descamps O, Gorostiza O i wsp. The multi-functional drug tropisetron binds APP and normalizes cognition in a murine Alzheimer's model. *Brain Res.* 2014 Mar 10;1551:25-44.
33. Lourenço FC, Galvan V, Fombonne J i wsp. Netrin-1 interacts with amyloid precursor protein and regulates amyloid-beta production. *Cell Death Differ.* 2009 May;16(5):655-63.
34. Tan VTY, Mockett BG, Ohline SM i wsp. Lentivirus-mediated expression of human secreted amyloid precursor protein-alpha prevents development of memory and plasticity deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Brain.* 2018;11(1):7.
35. Toups K, Hathaway A, Gordon D i wsp. Precision Medicine Approach to Alzheimer's Disease:Successful Pilot Project. *J Alzheimers Dis.* 2022;88(4):1411-1421.
36. Garatachea N, Emanuele E, Calero M i wsp. ApoE gene and exceptional longevity:Insights from three independent cohorts. *Exp Gerontol.* 2014 May;53:16-23.
37. Gems D. The aging-disease false dichotomy:understanding senescence as pathology. *Front Genet.* 2015;6:212.
38. Hayflick L. Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both. *PLoS Genet.* 2007;3:e220
39. Blagosklonny MV. DNA- and telomere-damage does not limit lifespan:evidence from rapamycin. *Aging (Albany NY).* 2021;13:3167-75.

40. de Magalhães JP. Programmatic features of aging originating in development:aging mechanisms beyond molecular damage? *FASEB J.* 2012;26:4821-6.
41. Blagosklonny MV. TOR-centric view on insulin resistance and diabetic complications:perspective for endocrinologists and gerontologists. *Cell Death Dis.* 2013;4:e964.
42. Blagosklonny MV. Answering the ultimate question “what is the proximal cause of aging?”. *Aging (Albany NY).* 2012;4:861-77.
43. Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP i wsp. Atherosclerosis across 4000 years of human history:the Horus study of four ancient populations. *Lancet.* 2013 Apr 6;381(9873):1211-22.
44. İşildak U, Somel M, Thornton JM i wsp. Temporal changes in the gene expression heterogeneity during brain development and aging. *Sci Rep.* 2020;10:4080.
45. Benayoun B, Pollina E, Brunet A. Epigenetic regulation of ageing:linking environmental inputs to genomic stability. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2015;16:593-610.
46. Horvath S, Lu AT, Cohen H i wsp. Rapamycin retards epigenetic ageing of keratinocytes independently of its effects on replicative senescence, proliferation and differentiation. *Aging (Albany NY).* 2019;11:3238-49.
47. Lui JC, Chen W, Barnes KM, Baron J. Changes in gene expression associated with aging commonly originate during juvenile growth. *Mech Ageing Dev.* 2010;131:641-9.
48. Somel M, Guo S, Fu N i wsp. MicroRNA, mRNA, and protein expression link development and aging in human and macaque brain. *Genome Res.* 2010;20:1207-18.