

Magyar Tudomány

A Magyar Tudományos Akadémia folyóirata. Alapítva: 1840

KEZDŐLAP ARCHÍVUM IMPRESSZUM KERESÉS

» ÖREGEDÉS ÉS OXIDATÍV STRESSZ MADARAKNÁL

X

Vágási I. Csongor*

PhD, MTA–DE „Lendület” Viselkedésökológiai Kutatócsoport, Debreceni Egyetem Evolúciós Állattani Tanszék
Evolúciós Ökológia Kutatócsoport, Babeş–Bolyai Tudományegyetem Magyar Biológiai és Ökológiai Intézet,
Kolozsvár, Románia • csvagasi(kukac)gmail.com

Vincze Orsolya*

PhD-hallgató, MTA–DE „Lendület” Viselkedésökológiai Kutatócsoport, Debreceni Egyetem Evolúciós Állattani Tanszék

Pap Péter László

PhD, MTA–DE „Lendület” Viselkedésökológiai Kutatócsoport, Debreceni Egyetem Evolúciós Állattani Tanszék Evolúciós
Ökológia Kutatócsoport, Babeş–Bolyai Tudományegyetem Magyar Biológiai és Ökológiai Intézet, Kolozsvár, Románia

Barta Zoltán

DSc, MTA–DE „Lendület” Viselkedésökológiai Kutatócsoport, Debreceni Egyetem Evolúciós Állattani Tanszék

Bevezetés

Az életkor előrehaladtával rohamosan fokozódó funkcióvesztést és növekvő elhalálzási esélyt, valamint csökkenő szaporodási teljesítményt nevezünk öregedésnek vagy szenescenciának. A definíció fontos eleme a fokozódó, növekvő ráta, ugyanis ha a sejt- vagy szervezetszintű működés hanyatlása egyenletesen változik a korrallal, nem beszélhetünk öregedésről (de Magalhães, 2011). Miért öregedünk és halunk meg? Mindennapinak tűnhet a kérdés, mégis ez a biológiai tudományok egyik fontos és időszzerű témája, amely széles evolúciós, ugyanakkor humán egészségügyi vonatkozással is bír. Nem értjük például, hogy bizonyos fajok miért nem öregednek, vagyis miért nem hanyatlik meredeken teljesítményük a korrallal (például a barlangi vakgőte *Proteus anguinus* apró termete [15–20 g] ellenére száz évet is élhet; Voituron et al., 2011), míg a fajok többségénél az elhalálzás valószínűsége drasztikusan emelkedik a korrallal (embernél harminc év felett nyolcévente megduplázódik az elhalálzás valószínűsége).

Érdekes kérdés, hogy a darwini természetes szelekció miként vezethetett az öregedés, vagyis a korrallal gyorsuló funkcióvesztés evolúciójához. A természetes szelekció révén előnyt élveznek azok az egyedek, akik a populáció átlagához képest több utódot hagynak hátra teljes élettartamuk alatt. Emiatt a hosszú életű egyedek szelekciós előnyben lehetnek, ami a lassú öregedés evolúcióját eredményezheti az adott populációban.

elektronkiszivárgás, és ezzel együtt a reaktív oxigénformák termelési rátája is (Brand, 2000). Modellszervezeteken végzett tanulmányok eredményei több megközelítéssel is tesztelték e hipotézis érvényességét. Eddigi ismereteink szerint főképp a hipotézist támogató empirikus eredmények születtek (Buttemer et al., 2010), azonban sokfajos összehasonlító vizsgálatról nincs tudásunk.

A javító mechanizmusok hatékonyságának fontossága az öregedés és élettartam fajok közötti változatosságának magyarázatában jelenleg kevésbé ismert. Modellszervezeteken végzett vizsgálatok pozitív összefüggést találtak például a DNS-hibákat javító mechanizmusok hatékonysága és az élettartam között. Azonban egy tizenöt madár- és emlősfajon végzett összehasonlító elemzésben nem találtak összefüggést a fehérjejavítás hatásfoka és az élettartam között (Salway et al., 2011).

Az oxidatív stressz elmélet (oxidative stress theory of ageing) az előző specifikus elméleteket egyetlen elméleti keretben egyesíti. Eszerint, amennyiben a reaktív oxigénformák termelési rátája meghaladja a több komponensből álló védekezőrendszer (lásd fentebb) kapacitását, akkor oxidatív stressz lép fel, amely a fokozott sejtkárosodás révén gyorsíthatja az öregedést, mivel oxidatív stressz esetén fehérjék és lipidek mellett a mitokondriális és sejtmagi DNS is károsodhat. Telomernek nevezük a DNS-szál végét védő, sokszorosan ismétlődő nemkódoló

Fontos látni azonban, hogy annak a valószínűsége, hogy egy kifejlett egyed a következő évben szaporodik, mindig nagyobb, mint annak, hogy tíz év múlva. Emiatt érdemes aránytalanul többet fektetni a jelenlegi szaporodásba, mint a bizonytalan jövőbelibe. Ennek következménye lehet egyrészt, hogy a túlélésre ható szelekció ereje gyengül a korral, így olyan gének tűnhetnek el a populációból (például genetikai sodródás miatt), amelyek öregkorban fejtik ki jótékony hatásukat az élethosszra, vagy éppen káros gének jelenhetnek meg (mutációk felhalmozódása és/vagy genetikai sodródás miatt), amelyek serkenthetik az öregedést. Másrészt olyan gének terjedhetnek el egy populációban, amelyek növelik a fiatalkori szaporodási sikert, még akkor is, ha, mintegy mellékhatásként, a testi épséget fenyegető költségeket vonnak maguk után öregkorban (Kirkwood – Austad, 2000; de Magalhães, 2011).

Az öregedés mechanizmusát vizsgáló elméletek egy csoportja specifikusan arra keresi a választ, hogy milyen élet- és sejttani folyamatok felelősek az öregedésért. Ezen elméletek egy jelentős része a sejtszintű progresszív funkcióvesztést és károsodást jelöli meg az öregedés legfőbb tényezőjeként. A következőkben röviden bevezetjük a sejtkárosodásra épülő öregedési elméleteket, ezek biokémiai hátterét, és madarakon végzett, fajok közötti összehasonlításokon alapuló tanulmányokkal szemléltetjük ezek jelenlegi állását. Evolúciós fiziológiai megközelítést alkalmazunk, vagyis arra vagyunk kíváncsiak, hogy az oxidatív fiziológia és az élettartam evolúciósan összefügg-e. Más szóval, vajon bizonyos oxidatív fiziológiai állapotváltozást a madarak törzsfáján következetesen bizonyos élethosszváltozás kíséri-e?

Oxidáció: az aerob életmód kihívása

Az aerob, vagyis energiatermeléshez oxigént használó szervezetek az élővilág jelentős részét teszik ki. Az oxigén használatával az energiatermelés hatékony, hátránya azonban, hogy az oxigén erősen citotoxikus (Halliwell – Gutteridge, 2007). Az energiatermelést javarészt az aerob szervezetek sejtjeinek specifikus szervecskéje, a mitokondrium végzi belső membránjának enzimkomplexei révén. Egy bonyolult redukciós és oxidációs reakciósorozatban, a mitokondriális légzési

szakaszt. Minden sejtosztódásnál a DNS-szál rövidül, a telomer pedig megelőzi a sejt működését befolyásoló kódoló szakaszok elvesztését. A telomer szakasz hossza, de még inkább időbeli hosszváltozása megbízható öregedésindikátor, amit tovább erősít az a tény, hogy az oxidatív stressz fokozza a telomer rövidülését (von Zglinicki, 2002). Ennek megfelelően egy mindössze néhány madárfajt érintő összehasonlításban azt találták, hogy minél hosszabb egy faj várható élettartama, annál kisebb az évenkénti telomerrövidülés mértéke (Hausmann et al., 2003). Közvetett bizonyítékok is napvilágot láttak. Az inzulin/inzulinszerű növekedési faktor-1 jelpálya fontos szerepet játszik a sejtosztódás serkentésében, ugyanakkor oxidatív stressz állapotot idézhet elő. Egy emlősökön végzett összehasonlító vizsgálatban kimutatták, hogy a magas inzulinszerű növekedési faktor-1 koncentrációval jellemezhető, vagyis feltehetően erőteljesebb oxidatív stressznek kitett fajok élettartama rövidebb (Swanson – Dantzer, 2014).

Előzetes eredményeink

Mint az eddigi áttekintésből kitűnt, hiányzik az öregedés elméleteinek egy sokfajos összehasonlító vizsgálaton alapuló tesztje. Ezt pótlandó, Romániában gyűjtöttünk vérmintákat felnőtt költő madaraktól (88 madárfaj, 650 egyed) 2010 és 2014 között. A vérplazmából és vörösvérsejtekből az oxidatív állapot két fontos összetevőjét mértük modern biokémiai módszerekkel: (1) az antioxidáns védekezés szintjét három paraméterrel (teljes antioxidáns állapot, húgysav és teljes glutationkoncentráció) és (2) az oxidatív sejtkárosodás szintjét két paraméterrel (hidroperoxidok szintjével és a lipidek károsodását jelző malondialdehid koncentrációjával). A fajszintű maximális élettartamot az AnAge internetes adatbázisból gyűjtöttük ki (de Magalhães et al., 2007). Ezzel az adatsorral elsőként tudjuk nagy fajszámon tesztelni az öregedés antioxidáns- és oxidatívstressz-elméleteit.

Mivel a közös őstől származó fajok nem tekinthetők független mintavételi pontoknak, filogenetikai összehasonlító elemzéssel kontrolláltunk a fajok közös őstől való leszármazásából adódó hasonlóságára. Emellett az élettartamot vizsgáló összehasonlító elemzések fontos feltétele a maximális élettartam

lánban elektronok szállítódnak egyik enzimkomplexről a másikra. Ezeket az elektronokat végső soron az oxigén veszi fel, és hidrogén jelenlétében víz keletkezik, a reakciósorozat záró reakciójaként pedig az ATP szintetizálódik (oxidatív foszforiláció). Ezért oxigénfüggő az aerob szervezetek energiatermelése.

A légzési lánban az elektronok haladása azonban nem hibátlan, így bizonyos enzimkomplexeknél (főképp az I. komplex, a NADH-dehidrogenáz szintjén) elektron szivároghat ki a lánból. Ezt a molekuláris oxigén könnyedén felveszi, és létrejön a szuperoxid gyök ($O_2^{\bullet-}$), amely további reaktív oxigénformák keletkezését teszi lehetővé (például hidrogén-peroxid, H_2O_2 és hidroxil gyök, $\bullet OH$). A reaktív oxigénformák kis mennyiségben fontos szerepet játszanak a sejt működésében. Nagyobb mennyiségben viszont rendkívül erős oxidálószer. Vitális biomolekulákat, DNS-t, fehérjéket és lipideket képesek roncsolni, szerkezetüket és funkcionalitásukat veszélyeztetve ezáltal. Az ilyen sejtszintű oxidatív károsodást tartják manapság az egyik legjelentősebb, öregedésért felelős tényezőnek (Halliwell – Gutteridge, 2007; Buttemer et al., 2010).

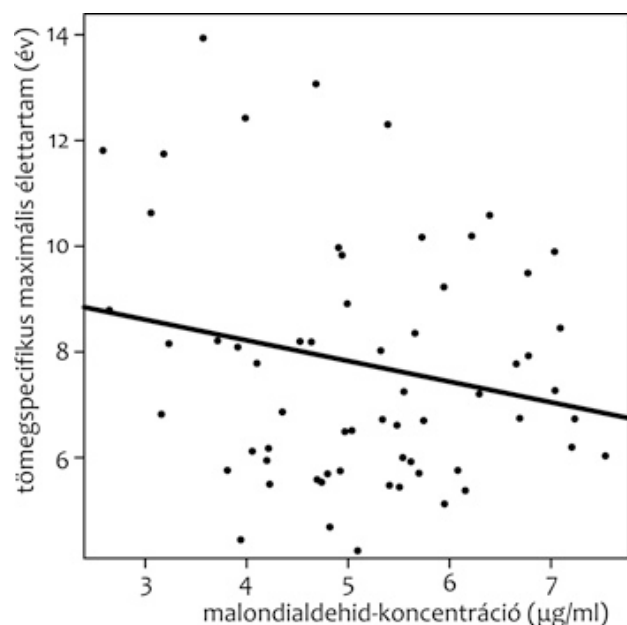
Oxidatív homeosztázis

A metabolizmus nem kívánt reaktív oxigénforma melléktermékei és az általuk okozható oxidációs következmények megelőzésére és leküzdésére egy sokrétű védekezési rendszer alakult ki a természetes szelekció révén. Ezen rendszer működésének egyik következménye az élethossz kinyújtása oly módon, hogy az oxidáció által okozott öregedési folyamatot lassítja. A védekezési rendszernek több összetevője van: (1) antioxidáns rendszer, (2) sejtmembrán-összetétel, (3) szétkapcsoló fehérjék és (4) javító mechanizmusok.

Az antioxidáns rendszert enzimatikus és nenzimatikus antioxidánsok alkotják, amelyek hatástalanítják a reaktív oxigénformákat, és ezáltal kivédik ezek lehetséges sejtroncsoló hatását. A sejtmembránt alkotó lipidek közül a többszörösen telítetlen zsírsavak a legérzékenyebbek az oxidációra, így nagyarányú jelenlétük fokozottabb oxidációs veszélyt jelenthet. A szétkapcsoló fehérjék a mitokondriális légzési lán hatékonyságát csökkentik, s ezáltal annak valószínűségét, hogy elektronok szivárognak ki

testtömegtől való függésére való kontrollálás. Elemzéseink során az élettartam volt a függő változó, magyarázó változóként szolgáltak az oxidatív állapot előbb felsorolt paraméterei. Az elemzéseket az R statisztikai környezetben (R Core Team 2014) filogenetikai általánosított legkisebb négyzetek (PGLS) eljárással végeztük („ppls” függvény, „caper” csomag; Orme et al., 2013). Első körben egyváltozós modelleket építettünk, amelyekben az öt magyarázó változó közül csak az egyik szerepelt önmagában, majd egy többváltozós modellben az összes magyarázó változót beépítettük. Utóbbira azért volt szükség, mert a teljes antioxidáns állapot és a húgysavszint pozitívan korrelál a lipidkárosodás mértékével (azaz a malondialdehid-szinttel).

Előzetes eredményeink szerint az egyváltozós modellek közül mindössze a húgysavkoncentráció mutatott közel szignifikáns negatív összefüggést a maximális élettartammal (PGLS, $\beta = -0,31 \pm 0,17$ SE, $t = 1,85$, $P = 0,074$). Más szóval a testmérethez viszonyítva hosszú életű fajok tendenciózusan alacsonyabb húgysavszinttel rendelkeznek. Az előzetes többváltozós modellünkben mindössze a lipid-peroxidáció mértékét jelző malondialdehid-szinttel függött össze negatívan a maximális élettartam ($\beta = -0,31 \pm 0,19$ SE, $t = 2,07$, $P = 0,04$; 1. ábra). Tehát azok a fajok, amelyek lipidkárosodása átlagosan magasabb, a testméretükhöz viszonyítva rövidebb életet élnek.



a láncból, és így reaktív oxigénformák keletkezhetnek. Végezetül, a javító mechanizmusok az oxidációs károsodások (pl. mitokondriális vagy sejtmagi DNS-károsodás) kijavításáért felelősek.

Oxidatív stresszállapotról akkor beszélünk, amikor a reaktív oxigénformák termelési rátája meghaladja a védekezési rendszer kapacitását, vagyis felborul az oxidatív homeosztázis (Monaghan et al., 2009). Ennek az állapotnak a következménye a vitális sejtalkotók (fehérjék, membránlipidek, mitokondriális DNS és némileg sejtmagi DNS) oxidatív károsodása. Ilyen sejtszintű károk felhalmozódása vezethet a sejtek működésképtelenségéhez, majd hosszú távon a szervezet öregedéséhez és az elhalálozáshoz.

Károsodásalapú öregedési elméletek és összehasonlító tanulmányok

A sejtkárosodáson alapuló öregedési elméletek száma fokozatosan gyarapodik, mintegy jelezve, hogy egyelőre nincs egyértelmű válasz az öregedési folyamatok oxidatív fiziológiai hátterére vonatkozóan. A felmerülő elméletek egymással gyakran összefonódnak, egyik elmélet lehet specifikus válfaja egy másik, általánosabb elméletnek. Más szóval, bizonyos elméletek a fentebbi oxidatív homeosztázis egyes összetevőivel foglalkoznak specifikusan, míg mások minden összetevővel holisztikusan. Ezekről részletes áttekintést nyújt Kenneth B. Beckman és Bruce N. Ames (1998), Anthony J. Hulbert és munkatársai (2007) és João Pedro de Magalhães (2011).

A következőkben bemutatandó öregedési elméletek hipotéziseit összehasonlító vizsgálatok eredményeivel szembesítjük. Az összehasonlító biogerontológia (öregedésbiológia) arra keresi a választ, hogy mivel magyarázható az öregedés sebességének fajok között megfigyelhető óriási változatossága. Mivel az öregedési rátáról megbízható adatok korlátozott számú fajnál érhetők el, az összehasonlító biogerontológiai tanulmányok a maximális élettartamot használják az öregedés sebességének jellemzésére. A madarak jó tesztalanyai az ilyen vizsgálatoknak, hiszen minden ismert fajnál megfigyelhető öregedés. Viszonylag magas tömegű egységre viszonyított anyagcseréjük (metabolikus ráta) ellenére a madarak élettartama átlagosan másfélszer hosszabb, mint az azonos testméretű emlősöké (Hulbert et al., 2007). A madarakon

1. ábra • Európai madaraknál csökken a testtömegtől független élettartam a növekvő lipidkárosodással (malondialdehid-koncentráció).

A korábbi, kevés fajon végzett vizsgálatokkal összhangban előzetes eredményeink sem támogatják az öregedés antioxidáns-elméletét, hiszen a glutationszint nem függött össze, míg a húgysav koncentrációja a várakkal ellentétben marginálisan negatívan függött össze az élethosszal. Ez utóbbi tendenciózus összefüggés is eltűnt a többváltozós modellben. Elsőként mutattuk ki, hogy az oxidatív stressz fontos lehet a madarak öregedésének magyarázatában, legalábbis ami a vérplazmából mért lipidkárosodás mértékét illeti. A lipidek károsodása befolyásolja a membránok fluiditását, és ezzel hátrányosan hathat a sejtek funkcionalitására, ami végső soron gyorsíthatja az öregedési folyamatot. Továbbá, a malondialdehid propagálhatja az oxidációs kaszkádot, és így hozzájárul a fehérjék oxidatív roncsolásához (Halliwell – Gutteridge, 2007), így sokrétűen gyorsíthatja az öregedést. A hidroperoxidok fehérjék, lipidek és DNS oxidatív károsodásának korai termékei. Érdekes módon azonban ennek szintje nem függött össze sem a lipidkárosodással, sem az élettartammal. Mivel eredményeink vérből mért értékeken alapulnak, fontos ezek újraellenőrzése posztmitotikus szöveten is (például agyszövet), ugyanis e szövetek oxidatív károsodása érzékenyen tükrözheti a fajok közötti élettartam-különbségeket.

Köszönjük Osváth Gergely, Marton Attila, Bãrbus Lõrinc, Sándor Krisztina, Veres-Szászka Judit, Csiszár Mõnika, Bakó Beáta és Fülõp Attila terepmunkában nyújtott õnzetlen segítségét. A magyar és román kutatócsoportok közötti mobilitás a Kutatási és Technológiai Innovációs Alap támogatásával valósult meg. A kutatás a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosítószámú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és mûködtetése országos program címû kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

szerzett ismeretek felhasználhatóak az emlősök, beleértve az ember öregedésének megértésében is, mivel az oxidatív fiziológiai rendszer legtöbb összetevője evolúciósan igen konzervatív.

Elsőként az életritmus-elméletet (rate-of-living theory of ageing) fogalmazták meg, amely Kleiber-szabályként is ismert. Ez az elmélet abból indul ki, hogy a nagytestű fajok életritmusa és ezzel biokémiai aktivitása alacsonyabb, mint a kisebb testűeké, amit a tömegegységre vonatkoztatva alacsonyabb anyagcseréjük mutat. Összehasonlító vizsgálatok, amelyekben statisztikailag kontrolláltak az élettartam testtömegtől való függésére (allometrikus skálázás), valamint a fajok közötti rokonsági kapcsolatokra (törzsfa-topológiájára), nem találtak összefüggést az anyagcsere és az élethossz között (de Magalhães et al., 2007; Hulbert et al., 2007). Az a felismerés, miszerint a mértékletes fizikai aktivitás jótékony hatású lehet az élethosszra (Radák et al., 2008), noha egyben növeli az anyagcserét, tovább gyengíti az életritmus-elmélet helytállóságát.

A szabadgyök-elmélet (free radical theory of ageing) az előző elmülethez kínált mechanisztikus alapot. Abból a feltevésből indul ki, hogy a magas metabolikus ráta fokozottabb reaktív oxigénforma termelési rátát eredményez. A szabadgyök (például $O_2^{\bullet-}$, $\bullet OH$ és peroxil gyök $RO_2^{\bullet-}$) és nemszabadgyök reaktív oxigénformák (például H_2O_2 és hipoklórossav $HClO$) pedig oxidatív stresszt idézhetnek elő (lásd fentebb), és az ezzel járó sejtszintű károk felhalmozódása lehet felelős az öregedésért. Alacsony fajszámú alapuló, főként emlősökön végzett összehasonlító vizsgálatok részben támogatják ezt az elméletet (Beckman – Ames, 1998), azonban számos ellentmondásos eredmény miatt mai napig vitatott az érvényessége (például Montgomery et al., 2012a). Laboratóriumi modellszervezeteken (például *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans* fonálféreg, házi egér *Mus musculus*) végzett genetikai manipulációs vizsgálatok szintén ellentmondásos eredményeket hoztak. Például antioxidáns enzimeket (például szuperoxid dizmutáz és kataláz) kódoló gének fokozott kifejeződése, bár csökkentheti a reaktív oxigénformák szintjét, növelte vagy akár csökkentette az élettartamot a génszűrésnek alávetett egyedeknél, vagy ezek nem tértek el a kontroll (genetikailag nem manipulált, vad típus) fajtársaktól öregedés tekintetében.

Az antioxidáns-elmélet (antioxidant theory of

Kulcsszavak: *antioxidánsok, evolúció, életmenet, oxidatív stressz, ökofiziológia, öregedés, reaktív oxigénformák, sejtkárosodás*

IRODALOM

- Beckman, Kenneth B. – Ames, Bruce N. (1998): The Free Radical Theory of Aging Matures. *Physiological Reviews*. 78, 547–581. • [WEBCÍM](#)
- Brand, Martin D. (2000): Uncoupling to Survive? The Role of Mitochondrial Inefficiency in Ageing. *Experimental Gerontology*. 35, 811–820. DOI:10.1016/S0531-5565(00)00135-2 • [WEBCÍM](#)
- Buttemer, W. A. – Abele, D. – Costantini, D. (2010): From Bivalves to Birds: Oxidative Stress and Longevity. *Functional Ecology*. 24, 971–983. DOI: 10.1111/j.1365-2435.2010.01740.x • [WEBCÍM](#)
- Cohen, Alan A. – McGraw, K. J. – Wiersma, P. – Williams, J. B. – Robinson, W. D. – Robinson, T. R. – Brawn, J. D. – Ricklefs, R. E. (2008): Interspecific Associations between Circulating Antioxidant Levels and Life-history Variation in Birds. *American Naturalist*. 172, 178–193. DOI:10.1086/589456 • [WEBCÍM](#)
- de Magalhães, João P. – Costa, J. – Church, G. M. (2007): An Analysis of The Relationship Between Metabolism, Developmental Schedules, and Longevity Using Phylogenetic Independent Contrasts. *Journal of Gerontology A*. 62, 149–160. • [WEBCÍM](#)
- de Magalhães, João Pedro (2011): The Biology of Ageing: A Primer. In: Stuart-Hamilton, Ian (ed.): *An Introduction to Gerontology*. Cambridge University Press, New York, USA, 21–47. • [WEBCÍM](#)
- Halliwell, Barry – Gutteridge, John M. C. (2007): *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press, Oxford, UK.
- Hausmann, Mark F. – Winkler, D. W. – O'Reilly, K. M. – Huntington, C. E. – Nisbet, I. C. T. – Vleck, C. M. (2003): Telomeres Shorten More Slowly in Long-lived Birds and Mammals Than in Short-Lived Ones. *Proceedings of the Royal Society of London B*. 270, 1387–1392. DOI: 10.1098/rspb.2003.2385 • [WEBCÍM](#)
- Hulbert, Anthony J. – Pamplona, R. – Buffenstein, R. – Buttemer, W. A. (2007): Life and Death: Metabolic Rate, Membrane Composition, and Life Span of Animals. *Physiological Reviews*. 87, 1175–1213. DOI: 10.1152/physrev.00047.2006 • [WEBCÍM](#)
- Kirkwood, Thomas B. L. – Austad, Steven N. (2000): Why Do We Age? *Nature*. 408, 233–238. DOI: 10.1038/35041682 • [WEBCÍM](#)
- Monaghan, Pat – Metcalfe, N. B. – Torres, R. (2009): Oxidative Stress as a Mediator of Life History Trade-offs: Mechanisms, Measurements and Interpretation. *Ecology Letters*. 12, 75–92. DOI: 10.1111/j.1461-0248.2008.01258.x • [WEBCÍM](#)
- Montgomery, Magdalene K. – Hulbert, A. J. – Buttemer, W. A. (2012a): Does The Oxidative Stress Theory of Aging Explain Longevity Differences in Birds? I. Mitochondrial ROS Production. *Experimental Gerontology*. 47, 203–210. DOI:10.1016/j.exger.2011.11.006
- Montgomery, Magdalene K. – Buttemer, W. A. – Hulbert, A. J. (2012b): Does The Oxidative Stress Theory of Aging Explain Longevity Differences in Birds? II. Antioxidant Systems and Oxidative Damage. *Experimental Gerontology*. 47, 211–222.

ageing) azt állítja, hogy a fokozott antioxidáns védelem semlegesítheti a reaktív oxigénformákat, és megelőzheti az oxidatív homeosztázis felborulását, melynek következtében lassíthatja az öregedési rátát, és ezzel kinyújthatja az élethosszát. Madarakon végzett sokfajos összehasonlításban azonban azt találták, hogy nem a hosszú, hanem a rövid élettartamú fajok antioxidáns-kapacitása nagyobb (Cohen et al., 2008), ami szembeszegül az antioxidáns-elmélettel (Montgomery et al., 2012b).

További két elmélet a sejtmembránok összetételével magyarázza az öregedési folyamatot, és mindkettő kapcsolatban áll az életritmus- és a szabadgyök-elméletekkel. Egyrészt a membránösszetétel vagy membránpacemaker-elmélet (membrane pacemaker theory of ageing) azt hangsúlyozza, hogy különböző szövetekben a sejtmembránok lipid kettős rétegét alkotó zsírsavak befolyásolják a szövet metabolikus rátáját, valamint reaktív oxigénformákkal szembeni érzékenységét (Hulbert et al., 2007). Ismert ugyanis, hogy a kistestű, tömegegységhez viszonyítva magas metabolikus rátával rendelkező (vagyis gyors életritmusú) fajok sejteinek lipid kettős rétegében nagyobb arányban fordulnak elő a többszörösen telítetlen zsírsavak, amelyek a leginkább érzékenyek az oxidatív bontással szemben. Magas többszörösen telítetlen zsírsav aránnyal rendelkező sejtmembránoknak tehát magas az oxidációs indexük. Viszonylag kevés emlős- és madárfajon végzett összehasonlító vizsgálatok alátámasztják ezt a hipotézist, ugyanis hosszú életű fajoknál alacsonyabb a membránok oxidációs indexe (Hulbert et al., 2007; Buttemer et al., 2010). Másrészt a „kikapcsolás a túlélésért” elmélet (uncouple to survive theory of ageing) értelmében az élettartam a mitokondriális belső membrán ún. szétkapcsoló fehérjéinek aktivitásával magyarázható. Ezek a fehérjék szétkapcsolják a sejtek oxigénfogyasztását és az ATP-termelést. A szétkapcsolás előnye, hogy csökken a mitokondriális légzési láncból való

DOI:10.1016/j.exger.2011.11.014

- Orme, C. David L. – Freckleton, R. P. – Thomas, G. H. – Petzoldt, T. – Fritz, S. A. – Isaac, N. – Pearse, W. (2013): Caper: omparative Analyses of Phylogenetics and Evolution in R. • **WEBCÍM**
- R Core Team (2014): R: A Language and Environment For Statistical Computing. R Foundation For Statistical Computing, Vienna, Austria • **WEBCÍM**
- Radák Zsolt – Chung, H. Y. – Koltai E. – Taylor, A. W. – Goto, S. (2008): Exercise, Oxidative Stress and Hormesis. Ageing Research Reviews. 7, 34–42. DOI: 10.1016/j.arr.2007.04.004 • **WEBCÍM**
- Salway, Kurtis D. – Page, M. M. – Faure, P. A. – Burness, G. – Stuart, J. A. (2011): Enhanced Protein Repair and Recycling Are Not Correlated with Longevity in 15 Vertebrate Endotherm Species. Age, 33, 33–47. DOI: 10.1007/s11357-010-9157-5 • **WEBCÍM**
- Swanson, Eli M. – Dantzer, Ben (2014): Insulin-like Growth Factor-1 Is Associated with Life-History Variation Across Mammalia. Proceedings of the Royal Society of London B.281, 20132458. DOI:10.1098/rspb.2013.2458 • **WEBCÍM**
- Voituron, Yann – De Fraipont, M. – Issartel, J. – Guillaume, O. – Clobert, J. (2011): Extreme Lifespan of the Human Fish (Proteus anguinus): A Challenge for Ageing Mechanisms. Biology Letters.7, 105–107. DOI:10.1098/rsbl.2010.0539 • **WEBCÍM**
- Von Zglinicki, Thomas (2002): Oxidative Stress Shortens Telomeres. Trends in Biochemical Sciences.27, 339–344. DOI:10.1016/S0968-0004(02)02110-2 • **WEBCÍM**

LÁBJEGYZET

* Ezek a szerzők egyenlően járultak hozzá a tanulmányhoz.