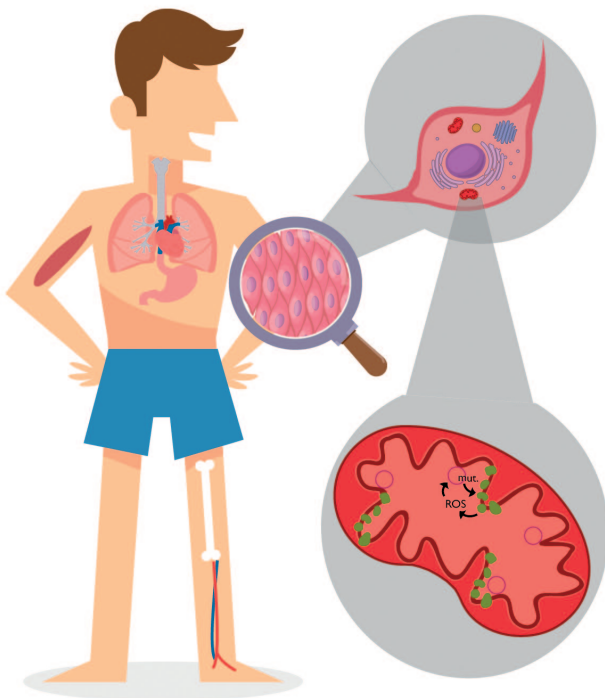


Mitokondriak eta zahartzea

Zahartzea prozesu konplexu eta korapilatsua da, eta, ongi ulertzeko asko falta zaigun arren, horretan ari gara; badugu jadanik hainbat prozesuren berri. Adibidez, gero eta ar- giago dago mitokondriek oso zeregin garrantzitsua dutela gure gorputzaren zahartze- prozesuan, eta, hala, prozesu hori ulertzeko gako bihurtu dira.

Mitokondriak giza zelula guztietan daude, eta esan ohi da zelulen *zentral energetikoak* direla. Izan ere, mitokondrien funtzio behinenetako bat da zelula energi- az hornitzea, eta, horretarako, funtsean, eli- kagaien digestiotik datozen produktuez eta arnas- ten dugun oxigenoaz baliatzen dira. Zelulen arnas- keta esaten zaio prozesu horri.

Zelula batek mitokondria-kopuru aldakorra eduki dezake, zelularen funtzioen, beharizan enerji- koaren eta zelula-fasearen arabera; horretarako, mitokondriak gai dira euren artean fusionatu eta bakar bat osatzeko, edo zatitu eta mitokondria txiki asko sortzeko. Luze ez jotzeko, mitokondrien ezaugarri mordoaren artetik bi azpimarratuko di-



1. irudia. Gizaki baten gorputzeko edozein ataletan zoom-a erabiliko bagenu, mota askotako zelulak topatuko genituzke. Horiek denek, hala ere, egitura komun batzuk dituzte; esaterako, mitokondria. Irudiko mitokondrian ageri da nola gertatzen den mitokondrietan oinarritutako zahartze-prozesua: arnas kateetako proteinek (berdez) askatzen dituzten ROSek mutazioak sortzen dituzte mitokondrietako DNA (zirkulu morea), eta horrek, halaber, proteina akastun gehiago sortzea dakar.

tugu. Bata, bi mintzez inguraturiko egitura biribil edo obalatuak direla, eta mintz horiek berebiziko garrantzia dutela, besteak beste, barne-mintzean gertatzen delako arestian aipatutako energiaren sintesia. Bestea, mitokondriak bere material genetikopropioa duela, zeinak bere funtzionamendurako behar dituen egiturak kodetzen baititu.

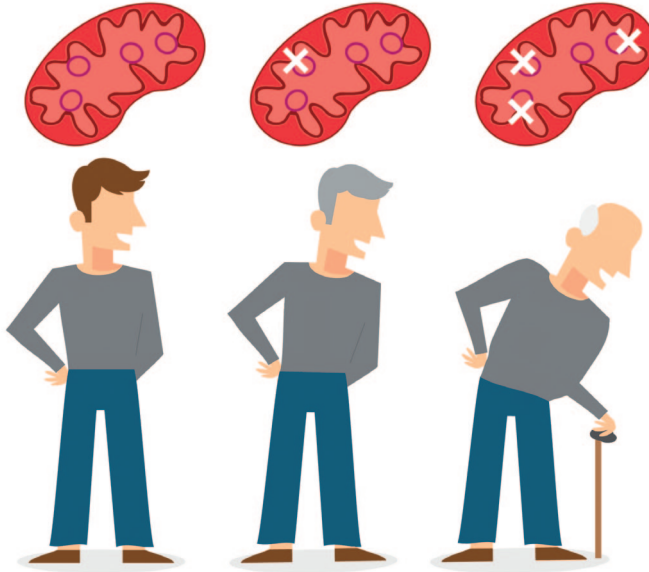
Mitokondrietan oinarritutako zahartze-prozesua

Esan daiteke zahartzea gorputzeko sistema eta aparatuen akatsen ondorioa dela. Hain zuzen ere, abiadura ezberdinetan izan arren, zahartu egiten dira gorputzeko organo guztiak. Zelulen zahartzeaz hitz egiten dugunean, bada argi eduki beharreko kontzeptu bat: zelulen diferentziazioaren ordainetan agertutako fenomeno da zahartzea. Jatorrizko organismo unizelularrek hilezkorrak ziren. Eboluzioaren puntu batean, bizitza multizelularra garatu ahal izan zen, zelulak bitan zatitzen eta desberdintzen hasi zirelako, eta funtzio ezberdinak bete zitzaizkien zelula motak agertuz joan zirelako. Hartara, organismo handiagoak eta konplexuagoak (biologikoki, morfologikoki, funtzionalki, etab.) agertzea ahalbidetu zuen lan-banaketak, baina, hori lortzearekin batera, zelula horiek etengabe zatitzeko eta eraberritzeko ahalmena galdu zuten, eta zelula sexualetara mugatu zen gaitasun hura, organismo multizelularretan.

Zergatik zahartzen garen eta prozesu neketsu hori nola saihestu dezakegun; horiek dira, azkenaldian, gori-gorian dauden bi galdera. Zientziak hipotesi-andana proposatu du, galderoi erantzun nahian, baina zahartze-prozesuan eragiten duten mekanismoak eta molekulak baino ez dituzte identifikatu hipotesi horietariko gehienek; benetako jatorrizko kausak zeintzuk diren argitzeke dago, oraindik. Egun, mitokondrietan oinarritutako zahartze-prozesuarena da hipotesirik indartsuena.

Oxigenoaren forma kimiko jakin batzuk dira oxigenoaren espezie erreaktiboak (ROS, ingelesez, *Reactive Oxygen Species*), eta kaltegarriak izan daitezke zelulenzat, euren askotariko osagaiei eraso egin baitiezaiekete, hala nola DNARI, proteinei edo mintz lipidikoei. Era berean, zeluletako ROS-iturri nagusia mitokondria da, mitokondrietako arnas kateak, hain zuzen ere. Arnas kate horietatik hurbil mitokondrietako DNA badago, ROS horiek DNAn eragin ditzaketen kalteak askoz ere bortitzagoak dira beste biomolekuletan eragin ditzaketenak baino. Eta DNAn gertatzen diren kalte horiek mutazioak dira askotan. Urteak igaro ahala, DNAn mutazioak piltzen doaz; zenbat eta mutazio gehiago izan, orduan eta akats gehiago gertatuko dira mitokondrietan. Gainera, mitokondrietako DNA nukleokoa baino sentikorragoa da edozein kalterekiko; izan ere, mitokondrietakoa ez dago proteina babesleetan kiribilduta, ROSEk eragindako kalteak konpontzeko mekanismo gutxiago ditu eta DNA-sekuentzia guztia kodetzailerik da (geneak bata bestearen segidan daude; tartean ez du zati ez-kodetzailerik). Hala, mutazio horiek sortutako proteina okerren ondorioz, handitu egiten da arnas kateetatik ihes egiten duten ROSen proportzioa, eta horrek, era berean, mutazio gehiago dakartza. Ziklo horrek, azkenean, eragiten du zelulak bere funtzioen eta prozesuen kontrola galtzea, eta hori gorputzeko zelula eta ehun askotan gertatzen denean, organoek ezin dute behar bezala funtzionatu. Hori da zahartzea, eta prozesu horren muturreko egoera: heriotza.

Dena dela, biologian ohi den moduan, ROSen funtzionamendu horrek ez du erabat azaltzen errealitatean gertatzen den guztia. Mitokondrietan oinarritutako zahartze-prozesuaren azken bertsioak apur bat aldatzen du ROSen papera. Azken bertsio horren arabera, ROSak seinale-molekula lirateke, eta zelularen nukleoari jakinaraziko liokete mitokondria hori kaltetua dagoela. Hark zenbait erantzun jarriko lituzke martxan, hala nola energia lortzeko bide alternatiboak (adibidez, hartxidura), estresari aurre



2. irudia. Gure hipotesiaren arabera, zahartzen goazen heinean geroz eta kalte gehiago pilatuko dira mitokondrietako barne-mintzaren eta DNAREN (zirkulu moreak) artean. Lotura horretan ezinbestekoa denez kolesterola, kolesterolean nahiz DNA mitokondrialean akatsak dituzten gaixotasunak ikertzen ari gara, bi molekulen harremana hobeto ulertzeko, eta gero zahartze-prozesuak ikertzeko. Helburu nagusia da farmakoak aurkitzea, bi faktore horien erregulazio okerrak eragin dezakeen kalte kognitiboa murriztu edo eteteko.

egiteko mekanismoak eta mitokondria gehiagoren sintesia. Hortaz, badirudi mitokondrietan oinarritutako zahartze-prozesua ez dela hasieran azaldu dugun bezain katastrofiko. Aitzitik, garrantzitsua da oxigenoaren erradikal askeak zelulan agertu ahala ez neutralizatzea, mitokondrien egoeraren indikatzaile eta seinale-molekula baitira, eta behar-beharrezkoak zelularentzat erantzun eraginkorrak sortzeko.

Eta zahartzeari aurre egiteko, zer?

Zahartzeari aurre egiteko ikertzen ari diren estrategien artean, antioxidatzaileen erabilera da eztabaiatuenetariko bat. Antza denez, gorputzak antioxidatzaileak erabiltzen ditu zeluletako oxidazio- eta erredukzio-erreakzioen (erredox) balantzea maila optimoetan mantentzeko. Hortaz, zelulek behar adina denbora eta energia soilik gastatzen dute antioxidatzaileak sintetizatzen edo prozesatzen, eta gehiegizko oxidazio-erreakzioak azkarrago saihesten baino ez digu lagunduko antioxidatzaile gehiago kontsumitzeak. Izan ere, ROSen eraginez,

oxidazio-erreakzio gehiago gertatzen dira, eta antioxidatzaileek, berriz, erredox-erreakzioen maila optimoak berreskuratzen lagundu dezakete. Baina, gauza orok bezalaxe, aurki horrek ere badu bere ifrentzia. Badirudi zelulak gai direla behar hainbat antioxidatzaile eskuratzeko, erredox-erreakzioak kontrolatzeko, eta gehigarri gisa hartzen direnek ez dutela eragin positiborik zahartzeari aurre egiteko, behintzat. Gainera, esan dugu antioxidatzaileen kontsumo gehigarri batek lagundu dezakeela gehiegizko oxidazio-erreakzioak azkarrago saihesten, baina hori kaltegarria izan liteke gaixotasun batzuei aurre egiteko, minbiziari esaterako. Izan ere, gorputzaren estrategia natural bat da zelulak oxidatzea eta, horrela, haiek hiltzera bultzatzea, minbizi-zelulak kontrolik gabe hazi ez daitezen; beraz, antioxidatzaileak gehigarri gisa kontsumitzen baditugu, agortu egiten ditugu halako estrategiak. Azkenik, gogoratu lehen esan duguna: ROSak mitokondriaren egoeraren seinale-molekula dira. Beraz, azken ikerketen emaitzek aditzera ematen dutenez, ez genituzke geuk aldatu behar oxigenoaren

espezie errektiboen dinamikak; gorputzak baditu bere erregulazio-mekanismoak, utz diezaiogun bere kasa moldatzen.

Gure ikerketa-lerroa: mitokondrietako DNA eta kolesterola

Gure ikerketa-taldean ere, Bionostian, ari gara zahartzea ikertzen. Kalte kognitiboa zahartzearen ezaugarri unibertsala da, eta kalte kognitiboan eragina duten bi faktore dira energia sintetizatze-ko gaitasuna eta kolesterolaren metabolismoa. Bi osagai horiek gakoak izan litezke gaixotasun neurologiko ugariaren; alde batetik, garuna delako energia-eskari handiena duen organoa, eta, bestetik, deskribatua dagoelako nola hartzen duen parte kolesterolak zenbait eritasun neurologikotan, esaterako, parkinsonean edo alzheimerrean. Gainera, duela gutxi, erakutsi dugu bi faktore horiek ez direla independenteak, estu lotutako bi prozesu baizik. Zehazki, mitokondrietako DNA, behar-beharrezkoa dena energia ekoizteko, barne-mintzari lotzen zaio fisikoki, besteak beste, kolesterolari esker. Gaixotasun mitokondrial ugari agertzen da helduaroan, zeinak DNA mitokondrial-kolesterol lotura kaltetua baitute. Hala ere, gure hipotesia da lotura anormal hori adinaren menpekota dela, eta, beraz, zahartze normalean ere gertatzen dela, poliki-poliki eta era progresiboan.

Hortaz, ikertzen ari gara zahartzeak nola eragiten dien mitokondrietako DNARI eta kolesterolari, eta ea mitokondriaren eta kolesterolaren metabolismo akastuna bat datorren kalte kognitiboarekin. Horretarako, eritasun neurologikoak dituzten gaixoe-kin ari gara lanean, hain zuen, mitokondrian nahiz kolesterolean gertatzen diren akatsek eragindako gaixoe-kin; eta gero haietatik lortutako aurkikuntzek zahartze-prozesuetan nola eragiten duten aztertze-ko asmoa dugu. Helburu nagusia da kalte kognitiboa gelditu edo moteldu dezaketen tratamenduak diseinatzea eta gaixotasun neurologiko larriei aurre egiteko farmakoak garatzea. Ildo horri dagokionez,

identifikatu ditugu jada mitokondrietako DNAREkin interakzionatzen duten eta kolesterolean eragiten duten farmakoak, eta, beraz, hurrengo urratsa izango da farmako horiek gaixotasun neurologikoe-tan eta zahartze-prozesuetan testatzea, bizimodu osasuntsuago eta luzeagoa izateko atea irekiko digutelakoan.

Azkenaldian, gobernariak diruz laguntzen ari diren ikerketak bizi-itxaropena luzatzera baino zahartza-roaren kalitatea hobetzera bideratuta daude. Izan ere, gizabanako zaharrez osatutako gizarte-eredua izango dute herrialde aurreratu gehienek etorkizun hurbilean. Jaiotze-tasa baxuen eta heriotza geroz eta berantiarraoen ondorioz gertatzen ari da hori. Hala ere, ongi dago egoera ikuspuntu mediko eta biologikotik hobetzea, baina, neurri berean, alor soziala hobetu beharko da, zahartzearen arazoa egokiro kudeatu eta bizi-kalitate duin bat bermatu nahi bada. Hobetu beharko dira, halaber, pentsio-plana-k, mendekotasuna duten adinekoei eskaintzen zaizkien baliabideak eta laguntza sozialak. Baina hori ez dago zientzialarion esku. ●

Bibliografia

- Becker W.M., Kleinsmith L.J., Hardin J. (2006) El mundo de la célula. Pearson Education.
- Behl C. (2008) Cerebro senescente. *Mente y Cerebro*. 29, 34-39.
- Heuser I. (2008) Antienvjecimiento. *Mente y Cerebro*. 29, 66-73.
- Lane M.A., Ingram D.K., Roth G.S. (2002) Restricción calórica mimetizada. *Investigación y Ciencia*. 313, 74-79.
- Lane N. (2005) Power, Sex, Suicide. *Mitochondria and the meaning of life*. Oxford University Press.
- Sastre J., Pamplona R., Ramón J.R. (2009) Biogerontología médica. *Ergon*.