



Το ένζυμο που «εργάζεται» για τη μακροζωία μας

Της ΠΕΝΝΥΣ ΜΠΟΥΛΟΥΤΖΑ

Στην ανακάλυψη ενός έως σήμερα άγνωστου μοριακού μηχανισμού που προστατεύει το νευρικό σύστημα κατά τη γήρανση και προάγει τη μακροζωία προχώρησε ομάδα ερευνητών του Ινστιτούτου Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας (IMBB) του Ιδρύματος Τεχνολογίας και Ερευνας (ΙΤΕ). Ειδικότερα, η ερευνητική ομάδα, αποτελούμενη από τη δρα Αγγελική Σωτηρίου και τον δρα Γιώργο Κωνσταντινίδη, υπό την καθοδήγηση του καθηγητή Νεκτάριου Ταβερναράκη, αποκάλυψε τον κρίσιμο ρόλο ενός εξειδικευμένου ενζύμου στην προστασία των νευρικών κυττάρων, μέσω μηχανισμών κυτταρικής ανακύκλωσης. Ο μηχανισμός αυτός αποδεικνύεται καθοριστικός για τη διατήρηση των νοητικών και κινητικών ικανοτήτων κατά τη διάρκεια της γήρανσης.

Η γήρανση συνοδεύεται από σταδιακή έκπτωση των βιολογικών λειτουργιών και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, όπως το Αλτσχάιμερ. Όπως αναφέρεται στη σχετική ανακοίνωση του ΙΤΕ, «για να διατηρήσουν τη λειτουργικότητά τους τα νευρικά κύτταρα βασίζονται σε πολύπλοκους μηχανισμούς ποιοτικού ελέγχου και ανακύκλωσης πρωτεϊνών. Στο επίκεντρο αυτών των διεργα-

σιών βρίσκεται η ουβικιτινίωση, δηλαδή η προσθήκη μορίων ουβικιτίνης σε πρωτεΐνες. Πρόκειται για μια θεμελιώδη κυτταρική διαδικασία που ρυθμίζει τον κύκλο ζωής των πρωτεϊνών και τη σωστή λειτουργία των κυττάρων.

Χρησιμοποιώντας ως πειραματικό μοντέλο τον νηματώδη *Caenorhabditis elegans* –έναν μικροσκοπικό οργανισμό που αποτελεί καθιερωμένο πειραματικό μοντέλο στη βιολογία– οι ερευνητές έδειξαν ότι το ένζυμο CYLD-1, το οποίο είναι στενά συγγενές με το ανθρώπινο ένζυμο CYLD, διαδραματίζει καίριο ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής νευροδιαβίωσης, δηλαδή της επικοινωνίας των νευρικών κυττάρων. Η CYLD-1 λειτουργεί ως απο-ουβικτινάση, απομακρύνοντας μόρια ουβικτινίνης από πρωτεΐνες και εξασφαλίζοντας την εύρυθμη λειτουργία συγκεκριμένων νευρωνικών κυκλωμάτων που ελέγχουν την κίνηση και τη συμπεριφορά. Ο ευρύτερος στόχος της έρευνας που έγινε, είναι να ανοίξουν νέες προοπτικές στην ανάπτυξη καινοτόμων θεραπευτικών προσεγγίσεων για νευροεκφυλιστικές παθήσεις και άλλες ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία. Τα ευρήματα της μελέτης δημοσιεύονται ως προβλεπόμενο άρθρο στο έγκριτο διεθνές επιστημονικό περιοδικό Nature Communications.

«Αυτό που θέλαμε να καταλάβουμε είναι το πώς τα νευρικά κύτταρα διατηρούν τη λειτουργία τους για ένα πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα καθώς γερνάμε. Αυτό είναι ένα ενδιαφέρον ερώτημα γιατί τα νευρικά κύτταρα στη συντριπτική τους πλειονότητα δεν ανανεώνονται, είναι τα μακροβί-

Η ερευνητική ομάδα του Ινστιτούτου Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας του Ιδρύματος Τεχνολογίας και Ερευνας προχώρησε στην ανακάλυψη ενός μοριακού μηχανισμού που προστατεύει το νευρικό σύστημα κατά τη γήρανση.

ότερα κύτταρα που διαθέτει το σώμα μας. Τα περισσότερα έχουν γεννηθεί πριν καν γεννηθούμε και κάποια από αυτά θα πεθάνουν κυριολεκτικά μετά τον θάνατό μας. Οπότε θα πρέπει να επιβιώσουν για δεκαετίες, ή και πάνω από 100 χρόνια, εάν είμαστε «τυχεροί», εξηγεί στην «Κ» ο καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρή-

της και διευθυντής Ερευνών Ινστιτούτου Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας του Ιδρύματος Τεχνολογίας και Ερευνας, Νεκτάριος Ταβερναράκης.

Ανακύκλωση πρωτεϊνών

Ο καθηγητής συνεχίζει: «Αυτό που βρήκαμε είναι ότι υπάρχει μία πολύ συγκεκριμένη διαδικασία ανακύκλωσης πρωτεϊνών που δίνει στα κύτταρα αυτά τη δυνατότητα να επιδιορθώνουν βλάβες, που συμβαίνουν σε όλη τη διάρκεια της ζωής και κατά τη γήρανση. Και μάλιστα θα πρέπει να μπορούν να επιδιορθώνουν αυτές τις βλάβες στις πρωτεΐνες με πολύ αποτελεσματικό τρόπο για να συνεχίσουν να λειτουργούν. Θα πρέπει να αποσύρουν από την κυκλοφορία τα μόρια των πρωτεϊνών που έχουν υποστεί βλάβες και να τα αντικαθίστουν με νέες λειτουργικές πρωτεΐνες. Για να γίνει αυτό πρέπει να εντοπιστούν ακριβώς οι πρωτεΐνες που έχουν υποστεί βλάβες, γιατί προφανώς δεν θέλουμε να καταστρέψουμε τις καλές, λειτουργικές πρωτεΐνες, αυτές που δεν έχουν υποστεί βλάβες. Υπάρχει λοιπόν ένας τρόπος να γίνει αυτό από τα νευρικά κύτταρα, με το να σημάνουν αυτές τις πρωτεΐνες, δηλαδή να βάλουν κάτι σαν μικρή «σημαία» πάνω τους. Βρήκαμε ότι το CYLD ένζυμο λειτουργεί ως βαλβίδα ασφαλείας σε αυτή τη διαδι-

κασία, απομακρύνοντας μόρια ουβικτινίνης (που αποτελούν τη «σημαία») από πρωτεΐνες που δεν έχουν υποστεί βλάβες και είναι λειτουργικές».

Σύμφωνα με τον κ. Ταβερναράκη, το ένζυμο CYLD δεν υπάρχει μόνο στα νευρικά κύτταρα, αλλά σε όλα τα κύτταρα του σώματός μας. Εάν μία τέτοια διαδικασία αυτοκαθαρισμού λειτουργεί σε όλο μας το σώμα με αποτελεσματικότητα, τότε είμαστε πιο υγιείς και μπορούμε να ζήσουμε περισσότερο. Κάτι τέτοιο φάνηκε σε πειραματόζωα. Πειραματόζωα στα οποία με κατάλληλες παρεμβάσεις στο γενετικό υλικό ενισχύθηκε η παραγωγή και λειτουργία του ενζύμου CYLD ήταν πιο υγιή, δεν εμφάνισαν νευροεκφυλισμό και έζησαν περισσότερο. Αντιθέτως, σε αυτά που έγιναν παρεμβάσεις για χαμηλότερη παραγωγή και λειτουργία έζησαν λιγότερο και εμφάνισαν περισσότερες παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με τη γήρανση, όπως νευροεκφυλισμό.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η έρευνα χρηματοδοτήθηκε από το έργο CHAngeing (GA-101087071) του προγράμματος Horizon Europe Excellence Hubs της Ευρωπαϊκής Επιτροπής και τα έργα Neuromitophagy (HFRI-FM17C3-0869) και GliaAge (HFRI-16339) του Ελληνικού Ιδρύματος Ερευνας και Καινοτομίας.