

a to i po silném ozáření (6). Obnova buněk po radičním poškození souvisí s proteomem více než s DNA, protože smrt prokaryotických a eukaryotických buněk koreluje s poškozením proteinů, nikoli však s DNA, která je poškozena reaktivními formami kyslíku (ROS) (7). Ochrana proteomu před oxidačním poškozením určuje přežití po ionizaci nebo UV záření, protože je vyžadována dostatečná zbytková aktivita proteomu k aktivaci reakce na poškození DNA, která aktivuje procesy opravy DNA a obnovy proteinů (5, 7).

### Ochrana proteomu, nové paradigma dlouhověkosti

Napříč různými evolučními liniemi organismů existuje pozoruhodná korelace mezi biologickým věkem, biologickým stavem a karbonylací proteinů (8, 9, 10, 11). Zvýšená karbonylace proteinů je spojena s řadou chronických a fatálních ARD, které jsou spojeny s chronickou tvorbou ROS a vznikem zánětu v organismu (12, 13). Tyto výsledky vedly vědce k položení otázky, zda je degradace proteinů příčina, důsledek anebo biomarker buněčné degenerace. Laboratoř MedILS (Mediterranean Institute for Life Sciences) pod vedením prof. Radmana učinila přelomový objev při zkoumání bakterie *Deinococcus radiodurans*. Ta je extrémně odolná vůči ionizujícímu záření, UV záření, toxickým chemikáliím a dlouhodobému vystavení suchu (14). Po vystavení ionizujícímu záření ~7 kGy je genom tohoto organismu roztržštěn na více než 150 fragmentů aniž by to ovlivnilo životaschopnost buněk (15). Tato dávka, která je velmi letální pro jiné bakteriální druhy, způsobuje podobné zlomy na DNA i u *Deinococcus radiodurans* (16). Avšak výsledky výzkumu MedILS (9) ukázaly, že *D. radiodurans* a ionizaci odolné kmeny *E. coli*, jsou obdařeny mechanismy, které poskytují ochranu proti karbonylaci proteinů vyvolanou vysokými dávkami záření, popřípadě dokáží účinně opravit takové poškození. Tuto ochranu jim poskytují chaperony, které fyzicky zabezpečují správnou konformaci proteinů a tak i jejich odolnost na změny. Nikoli tedy DNA *D. radiodurans*, ale její proteom je mimořádně odolný, což zajišťuje přežití této bakterie navzdory značnému porušení její DNA. Studium jejich obranných a rezistenčních mechanismů vůči vnějšímu

nepříznivému prostředí je klíčem k pochopení mechanismů tolerance vůči stresu a odolnosti vůči stárnutí.

### Karbonylace, hlavní příčina nevratných změn v proteomu kůže

Tramutola et al. (17) prokázali, že degradace proteinů vede k celé řadě kožních defektů a onemocnění, jako jsou atopická dermatitida nebo psoriáza. Stejně tak hraje poškození na úrovni proteomu klíčovou roli v tvorbě a rozvoji kožních nádorů, zejména spinocelulárního melanomu a bazaliomu (17, 18). V následujícím textu se zaměříme na roli proteomu v etiologii stárnutí kůže.

S časem a vlivem působení nepříznivých vnějších faktorů jako jsou UV záření, vlhkost, teplota, xenobiotika a chemické polutanty, podléhá kožní proteom různým změnám (19, 20). Nejvýraznější je karbonylace, nevratné poškození spojené s oxidací. Karbonylované proteiny již nemohou plnit své biologické funkce a proto musí být recyklovány nebo odstraněny. S přibývajícím věkem se obtížněji eliminují a hromadí se ve formě toxických agregátů, které brání fyziologii buněk a urychlují stárnutí. Tato nevratná změna proteinů, ať už strukturálních, jako je kolagen nebo elastin, nebo funkčních, jako jsou enzymy opravující DNA, má za následek výskyt vrásek, matnou a méně rovnoměrnou pleť, ztrátu pigmentace (21). Bylo prokázáno, že akumulace karbonylovaných proteinů ve fibroblastech zvyšuje agregaci proteinů a akceleruje morfologické změny na buněčné úrovni. Dále dochází k rozkladu kolagenových a elastinových vláken, což vede k předčasnému stárnutí pokožky, která ztrácí hustotu, pevnost a pružnost (22, 23). Stárnutí kůže způsobuje několik molekulárních mechanismů, včetně oxidačního stresu, mitochondriálních mutací DNA, poškození DNA, zkracování telomer, hormonálních změn a poškození autofagie. Většina těchto mechanismů souvisí s proteotoxicitou nebo poškozením proteomu (24).

### Antioxidační molekula chaperonu, působící na příčiny stárnutí pleti

Některé molekuly *D. radiodurans* mají specifickou afinitu ke kožním proteinům. Mají funkci tzv. chaperonu, který poskytuje ochranu proteomu v podobě fyzického

štítu v kombinaci se silnými antioxidačními vlastnostmi. Výzkumné týmy NAOS, které inspirovala práce profesora Radmana a jeho týmu, vybraly extremofilní bakterii schopnou trvale chránit kožní proteom. Bakterie *Arthrobacter agilis* (25), původem z Antarktidy, objevená v roce 2010 výzkumníkem z laboratoří NAOS ve sněhových vločkách, má úžasnou schopnost přežití, která jí umožňuje odolávat nejextrémnějším teplotám, UV záření a oxidačnímu stresu. Extrakt z bakterie *A. agilis* má mnohem silnější antioxidační vlastnosti než referenční bakterie *D. radiodurans*. Zdá se, že doposud z velké části neprozkoumaná látka poskytuje kožním buňkám nejlepší možnou ochranu díky přítomnosti červených biologických pigmentů, bakterioruberinů s biomimetickými vlastnostmi, které napodobují přirozené obranné systémy kůže. Jedná se o karotenoidní pigmenty, které hrají důležitou roli při udržování struktury a fluidity buněčné membrány a také při ochraně buněk před UV zářením (26). Bakterioruberiny z *A. agilis* mají silnou afinitu s kožními proteiny a jedinečnou „chaperonovou antioxidační“ aktivitu. Jsou schopny chránit kožní proteom a řešit tak stárnutí přímo v pokožce díky ochraně strukturálních a funkčních proteinů, ochraně před nepříznivými vlivy prostředí a zabránění karbonylaci a tím i nevratnému poškození proteinů.

### Závěr

Terapeutický přístup v podobě syntetických nebo přírodních molekul, které vykazují antioxidační aktivitu podobnou chaperonu, by mohl být slibným řešením hlavních příčin všech nemocí spojených se stárnutím a pro stárnutí samotné. Dalším zajímavým vědeckým směrem pro zachování proteostázy může být ochrana proteomu proti karbonylaci proteinů, jejich agregaci a následné degradaci vyvolané různými stresy, zahrnujícími ROS.

Bakteriální extrakt z *Arthrobacter agilis*, který vykazuje antioxidační aktivitu podobnou chaperonu, a chrání tak kožní proteom před karbonylací, se tak může stát novým aktérem v ochraně proteomu. Laboratořím aplikovaného výzkumu NAOS se podařilo extrahovat bakterioruberiny této bakterie a vytvořit patentovanou biotechnologii **Age Proteom™**.