

5. Perché si invecchia

L'invecchiamento biologico è causato dalle lesioni che lo scorrere del tempo fisico lascia nelle cellule e nei tessuti del corpo, e quindi dipende sia dalla velocità con cui si producono i danni (Figure 5 e 6) che dal funzionamento dei meccanismi che li riparano (Tabella 3).

Per vivere, tutti gli esseri viventi hanno bisogno di produrre energia. La maggior parte dell'energia è ricavata dalla ossidazione degli alimenti, processo che causa inevitabilmente la produzione di radicali tossici dell'ossigeno (ROS). Piccole quantità di energia possono essere prodotte anche dal catabolismo di altre molecole altamente reattive, e quindi pericolose: gli zuccheri.

Tutte le cellule sono esposte a stress ossidativo. In quasi tutte le cellule eucariote, i ROS sono prodotti principalmente durante il metabolismo dell'ossigeno lungo il sistema di trasporto degli elettroni dei mitocondri. Circa l'1-2% dell'ossigeno che consumiamo non genera energia pulita: produce invece radicali liberi che aggrediscono le molecole delle nostre cellule, danneggiandole (Figura 4). Si può calcolare che, in media, ogni nostra cellula generi quasi 100 milioni di radicali liberi ogni giorno (200-300 ROS al secondo). Tutti gli organismi viventi hanno sviluppato efficaci difese antiossidanti, ma alcuni ROS riescono a sfuggire a queste difese e giungono a danneggiare proteine, lipidi e acidi nucleici. I danni possono essere eliminati dai meccanismi cellulari di riparazione, che degradano le molecole alterate, che poi sono sostituite con molecole perfette, di nuova sintesi. Tuttavia, neppure questi meccanismi sono efficaci al 100 per 100. Ad esempio, si calcola che ogni giorno giungano

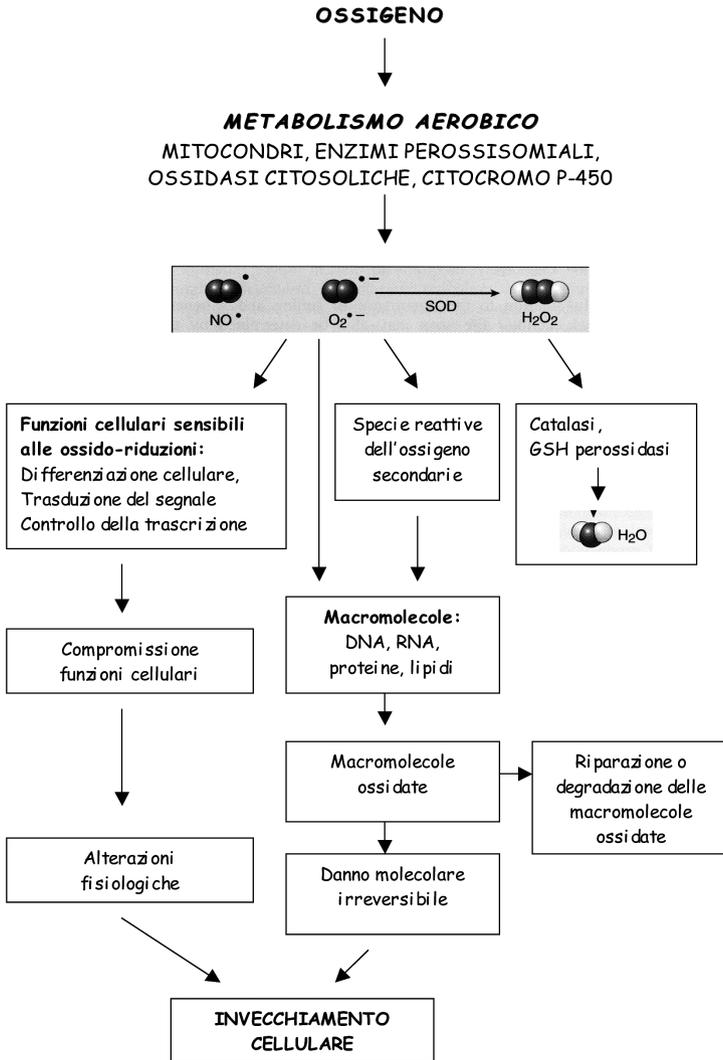


Figura 4. Le basi molecolari del processo di invecchiamento. Per vivere le cellule hanno bisogno di ossigeno, e sono costrette a produrre radicali liberi (ROS). Malgrado le imponenti difese sviluppatesi nel corso dell'evoluzione biologica, alcuni dei danni prodotti dai ROS si accumulano nelle cellule e finiscono con il comprometterne le funzioni.

al nucleo di ogni cellula circa 10000 radicali, che causano altrettanti danni (mutazioni) a carico del DNA. Solo 9999 di questi 10000 verrebbero riparati. (I roditori, che vivono meno a lungo, sono meno fortunati: riescono a riparare solo 999 lesioni su 1000). Ogni giorno, quindi si aggiunge in ogni nostra cellula un nuovo danno non riparato del DNA, cioè una mutazione stabile: se sono colpiti geni che controllano la proliferazione cellulare potrà svilupparsi un tumore; se invece sono colpiti geni importanti per la vita delle cellule, la cellula potrà morire per apoptosi e, con la sua scomparsa, contribuirà a ridurre la funzione dell'organo, e, quindi, all'invvecchiamento. Se le cellule andate incontro a morte sono insostituibili (ad esempio, i neuroni) il danno causato dalla loro morte sarà irreparabile e cumulativo (è questo il meccanismo che porta alla progressiva perdita di importanti funzioni nervose nelle malattie neurodegenerative). In conclusione, come è stato affermato, tra gli altri, da Richard Miller, tumori, neurodegenerazione e invecchiamento sono facce della stessa medaglia.

I ROS possono danneggiare anche le proteine delle membrane cellulari, alterandone la funzione. Se le membrane non vengono rinnovate a velocità sufficiente, se cioè il loro ricambio è troppo lento come accade negli animali sovra-alimentati, le proteine alterate si possono accumulare al punto da modificare processi biologici importanti, quali la sensibilità ai messaggi ormonali, le funzioni di trasporto attraverso le membrane e importanti attività enzimatiche. Un esempio è l'insulino-resistenza dell'anziano, che può giungere a provocare diabete.

Non sempre l'alterazione ossidativa di una proteina causa inattivazione: può addirittura accadere il contrario. Un importante esempio è fornito dalla HMGCoA reduttasi, un enzima presente nelle membrane del reticolo, che controlla la sintesi del colesterolo e dei poliprenoli che hanno funzione antiossidante (dolicolo, ubiquinone). È stato dimostrato che sia l'invvecchiamento che lo stress ossidativo deregolano questo enzima aumentando la sua funzione e quindi anche la produzione di colesterolo e la concentrazione del colesterolo nel sangue. Si

può sostenere, quindi, che l'ipercolesterolemia sia un sintomo del livello di invecchiamento biologico, e che l'aterosclerosi debba perciò essere considerata più una complicazione della malattia "invecchiamento" che una malattia autonoma, pur associata all'età anziana.

Anche gli zuccheri possono danneggiare le molecole che costituiscono le nostre cellule, reagendo con i gruppi amminici liberi degli acidi nucleici e delle proteine (Figura 5). Queste reazioni, la cui velocità aumenta con l'aumentare della glicemia, contribuiscono a determinare molte alterazioni senili del tessuto connettivo, ed in particolare del collagene.

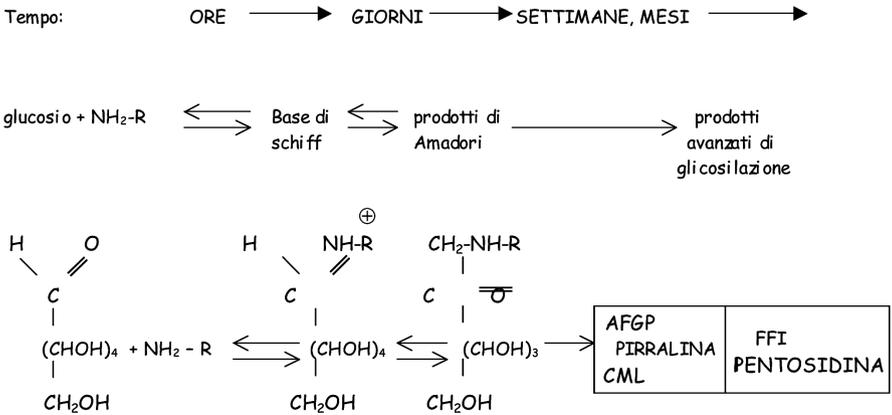


Figura 5. Anche l'utilizzazione degli zuccheri provoca danni e contribuisce all'invecchiamento, per formazione dei prodotti avanzati di glicosilazione (i cosiddetti AGE).