

Univerzita Palackého v Olomouci
Fakulta tělesné kultury

TELOMERY A ZDRAVÝ ŽIVOTNÍ STYL
Diplomová práce
(bakalářská)

Autor: Ondřej Sucháček, učitelství pro střední školy

Tělesná výchova – biologie

Vedoucí práce: Mgr. Iva Klimešová, Ph.D.

Olomouc 2011

Bibliografická identifikace

Jméno a příjmení autora: Ondřej Sucháček

Název bakalářské práce: Telomery a zdravý životní styl

Pracoviště: Katedra přírodních věd v kinantropologii

Vedoucí: Mgr. Iva Klimešová, Ph.D.

Rok obhajoby: 2011

Abstrakt: Telomery představují nukleoproteinové komplexy zkracující se stárnutím a jejich kapacita určuje životaschopnost buňky. Bakalářská práce popisuje možnost ovlivnění stavu telomer zdravým životním stylem. Zahraniční studie zabývající se spojením pohybové aktivity a telomer naznačují, že lidé věnující se pravidelně pohybové aktivitě mají oproti svým vrstevníkům se sedavým způsobem života výrazně delší telomery. Také výzkumy zabývající se stravovacími zvyklostmi poukazují na možnost existence vztahu zdravé výživy a delších telomer. Na pozitivním vlivu se nejvíce podílí zvýšení antioxidační aktivity a redukce obezity. Díky delším a stabilnějším telomerám je možné předcházet hromadnému stárnutí buněk a zamezit vzniku celé řady nemocí.

Klíčová slova: telomery, zdravý životní styl, pohybová aktivita, výživa, oxidační stres

Souhlasím s půjčováním bakalářské práci v rámci knihovních služeb.

Bibliographical identification

Author's first name and surname: Ondřej Sucháček

Title of the master thesis: Telomeres and healthy lifestyle

Department: Department of Natural Sciences in Kinanthropology

Supervisor: Mgr. Iva Klimešová, Ph.D.

The year of presentation: 2011

Abstract: Telomeres are nucleoprotein complexes that grow shorter with ageing and their capacity determines cell viability. The Bachelor Thesis describes possibilities to influence the state of telomeres by a healthy lifestyle. Foreign studies dealing with the connection between physical activity and telomeres indicate that people regularly engaging in physical activity have significantly longer telomeres than people of the same age living a sedentary lifestyle. Other studies focused on dietary habits suggest a possibility of a relationship between healthy eating and greater telomere length. The greatest positive influence is generally attributed to the increase of antioxidation activity and reduction of obesity. Longer and more stable telomeres may have a protective function in prevention of mass cell ageing and may hinder development of a variety of diseases.

Keywords: Telomeres, healthy lifestyle, nutrition, physical activity, oxidative stress

I agree the thesis paper to be lent within the library service.

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně pod vedením Mgr. Ivy Klimešové, Ph.D., uvedl v seznamu literatury všechny použité literární a odborné zdroje a řídil se zásadami vědecké etiky.

V Olomouci 30.6.2011

.....

Touto cestou bych rád poděkoval Mgr. Ivě Klimešové, Ph.D., vedoucí mé bakalářské práce, za pomoc, cenné rady a připomínky.

SEZNAM ZKRATEK

DNA	deoxyribonukleová kyselina
RNA	ribonukleová kyselina
bp	base pairs (párů bází – jednotka užívaná při měření délky telomer)
kb	kilobases (kilobází, 1 kb = 1×10^3 bp)
TRF1	Telomere Repeat binding factor 1
TRF2	Telomere Repeat binding factor 2
hTR	human telomerase RNA
hTERT	human telomerase reverse transcriptase
ROS	reaktivní formy kyslíku
RNS	reaktivní formy dusíku
PUFA	polynenasycené mastné kyseliny
EPA	eikosapentanová kyselina
DHA	dokosahexanová kyselina

OBSAH

1 ÚVOD	9
2 SYNTÉZA POZNATKŮ	10
2.1 Telomery	10
2.1.1 DNA.....	10
2.1.2 Struktura chromozomů.....	11
2.1.3 Stavba telomer.....	11
2.1.4 Funkce telomer.....	12
2.1.5 Replikační proces.....	13
2.1.6 Telomeráza	14
2.1.7 Buněčné stárnutí	15
2.2 Zdraví	17
2.3 Zdravý životní styl	17
2.4 Významné složky zdravého životního stylu	18
2.4.1 Pohybová aktivita	18
2.4.1.1 Oxidační stres vznikající při fyzické zátěži	19
2.4.2 Zdravá výživa	20
2.4.2.1 Antioxidanty	21
2.4.2.2 Omega-3 mastné kyseliny.....	23
2.4.2.3 Obezita	24
3 CÍLE PRÁCE	25
3.1 Výzkumné otázky.....	25
4 METODIKA	26
5 VÝSLEDKY A DISKUZE	27
5.1 Zkracování telomer.....	27
5.2 Vliv pohybové aktivity na stav telomer.....	27
5.2.1 Pohybová aktivita a délka telomer	28
5.2.2 Vliv pohybové aktivity na stabilitu proteinů a aktivitu telomerázy.....	31
5.2.3 Negativní vliv pohybové aktivity na telomery	32
5.2.3.1 Vliv nadměrné fyzické zátěže na telomery	32
5.2.3.2 Telomery a oxidativní stres vznikající při fyzické zátěži	34
5.3 Vliv zdravé výživy na telomery.....	35
5.3.1 Vliv příjmu vitamínů, minerálů a stopových prvků na telomery.....	35

5.3.2 Vliv příjmu omega-3 mastných kyselin na telomery	38
5.3.3 Obezita a její vliv na telomery	38
6 ZÁVĚRY	40
7 SOUHRN	42
8 SUMMARY	43
9 REFERENČNÍ SEZNAM.....	44

1 ÚVOD

Během posledních 50ti let věda významně pokročila v poznání procesů na buněčné a molekulární úrovni. I přesto zůstává celá řada dějů probíhajících v buňce stále neobjasněna. Do popředí zájmu mnoha vědců se díky jedinečným vlastnostem dostaly koncové úseky chromozomů neboli telomery. Zdaleka ne všechny pochody probíhající v těchto strukturách jsou vysvětleny, i tak ale představují možný potenciál v ochraně buněk před stárnutím, nebo také v poznání a léčbě nádorových bujení.

Základní vlastností buněk je schopnost se dělit. Většina buněk ale nemůže podstupovat proces dělení donekonečna. Dochází při něm totiž ke zkracování telomer na konci chromozomů. Jakmile jejich délka dosáhne kritické hodnoty, spustí se uvnitř buňky děje vedoucí k naprogramované smrti, přesněji řečeno apoptóze. Jinými slovy buňka s narůstajícím počtem dělení stárne. Tento děj je u většiny somatických buněk nevyhnutelný. Telomery tedy fungují jako biologické hodiny. Po zjištění jejich délky se dá odhadnout, jak dlouho ještě bude buňka vykonávat své funkce.

Výzkumy z poslední doby podávají důkazy o tom, že lidé s nedostatkem pohybu, špatnými stravovacími návyky či žijící v psychickém stresu mají prokazatelně kratší telomery. Buňky tak stárnou rychleji a dříve u nich dochází ke ztrátě metabolických funkcí, což může mít v mnoha tkáních fatální důsledky. Existuje tedy možnost, že se zdravým životním stylem dá ovlivnit délka telomer a tím prodloužit životaschopnost buněk v našem těle.

Pohybová aktivita a zdravá výživa jsou v předkládaném textu vyňaty jako nejvýznamnější součásti zdravého životního stylu. Jejich účinek na snížení obezity, zlepšení kardiovaskulárního systému či pohybového aparátu byl mnohokrát prokázán. Objevují se však důkazy, že také chrání telomerové komplexy na koncích chromozomů, čímž oddalují stárnutí buněk a zachovává tak jejich biologické funkce po delší dobu. Před stárnoucí a tloustnoucí společností vyspělých zemí tedy leží další důkaz, hovořící o nutnosti změny životního stylu.

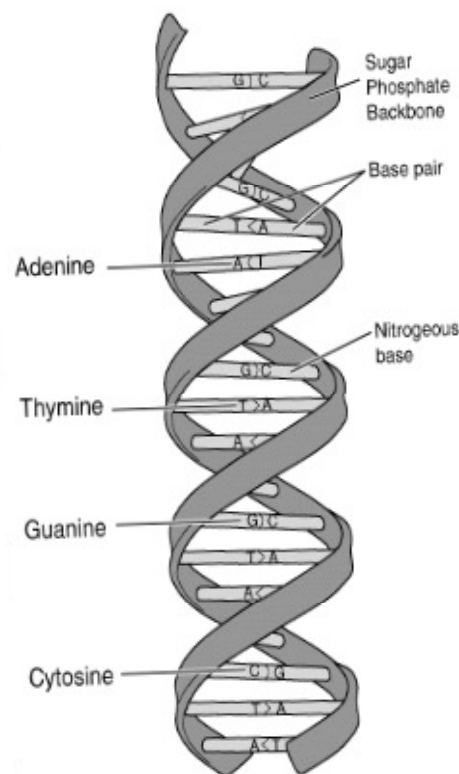
2 SYNTÉZA POZNATKŮ

2.1 Telomery

2.1.1 DNA

Počínaje bakteriemi a konče člověkem je alfou a omegou existence živých forem makromolekula nukleové kyseliny (DNA). Její hlavní poslání spočívá v uchovávání a přenosu genetické informace. Eukaryotické buňky mají tuto informaci soustředěnou v jádře v podobě chromozomů.

Základními stavebními jednotkami DNA jsou nukleotidy, které se skládají z molekuly cukru, fosfátu a dusíkaté báze. Cukernou složku tvoří deoxyribóza, což je také jeden z rozdílů oproti ribonukleovým kyselinám (RNA), kde cukernou složku zastupuje ribóza. U DNA se rozlišují 4 druhy bází – adenin (A), guanin (G), cytozin (C) a thymin (T). V případě RNA zde existuje další rozdíl, a to v poslední jmenované bázi, která je nahrazena uracilem (U). Z řetězce nukleotidů vzniká díky komplementaritě bází dvoušroubovice (viz Obrázek 1) s dvěma vlákny spojenými vodíkovými vazbami (Snustad & Simons, 2004).



Obrázek 1. Struktura DNA (www.culturingscience.wordpress.com).

2.1.2 Struktura chromozomů

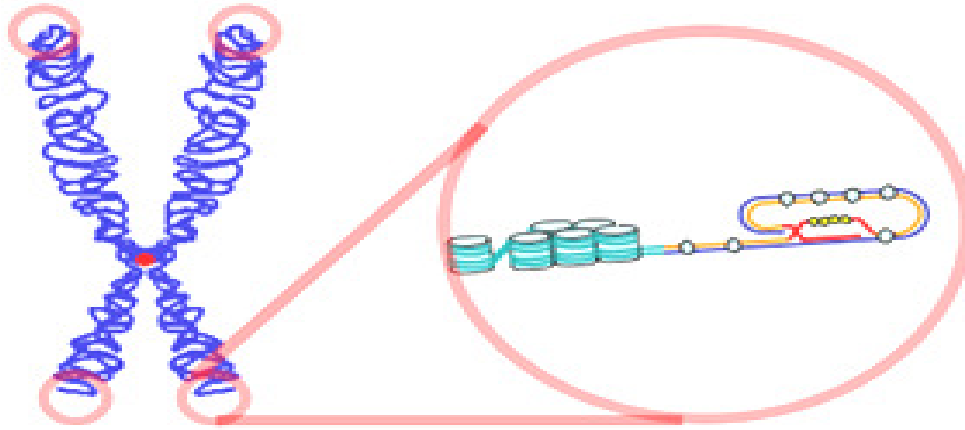
Jednotlivé chromozomy jsou vlákna DNA „sbalená“ díky vazbám s histony do specifických struktur. Ty se zdají být během větší části buněčného cyklu neupořádané v podobě tenkých, rozvolněných a vzájemně propletených vláken. Kondenzace nastává na poměrně kratší dobu při dělení a chromozomy se jeví jako pentlicovité útvary. I přes zdánlivou neuspořádanost po dobu interfáze je DNA stále přístupná proteinům zodpovídajícím za expresi, duplikaci či opravu (Alberts et al., 2001).

Kondenzovaný chromozom se skládá z centrální části nazývané centromera, která obsahuje repetitivní sekvence nukleotidů. Z ní vedou dvě kratší a dvě delší chromatidy, neboli ramena, která jsou zakončena telomerami. Tyto koncové struktury obsahují také opakující se sekvence nukleotidů s úkolem dosyntetizovat vlákno DNA a chránit ho před degradací (Snustad & Simons, 2004).

2.1.3 Stavba telomer

Vlákno DNA všech savců, tudíž i člověka obsahuje na svém konci tandemové repetitivní sekvence, jenž mají stálou podobu TTAGGG. A právě tyto repeticce tvoří telomery. Co se týká jejich počtu v lidských somatických buňkách, udávají se nejčastěji hodnoty mezi 500 až 3000 repeticemi TTAGGG, tedy 5–15 kilobází (kb) (Samassekou, Gadji, Drolin, & Yan, 2010). Hodnoty se mohou lišit mezi jednotlivými typy buněk. V laboratorním testování se často využívá myši. Strukturně se myši telomery neliší od lidských, avšak délka doznává značných rozdílů. Jejich telomery mohou být dlouhé v průměru i přes 50 kb (Kipling & Cooke, 1990). K významným změnám dochází také stárnutím, při němž se délka telomer zmenšuje. Díky analýze s použitím elektronového mikroskopu bylo zjištěno, že samotný konec telomer tvoří jednovláknový 3'-přesah. Kvůli vysokému obsahu guaninu se nazývá G-přesah. Ten se ohýbá a zanořuje do vlákna dále od konce, čímž se zacyklí a vzniká tak kruhová struktura připomínající smyčku, s větší porcí fantazie možná také oprátku či laso (viz Obrázek 2). Název každopádně dostala dle prvně jmenovaného přirovnání, tedy T-smyčka. Okolnosti vzniku této struktury nejsou dodnes zcela jasné, nicméně bylo popsáno několik proteinů asociovaných s tvorbou a stabilitou T-smyčky. Mezi nejznámější patří Telomere Repeat

binding factor 1 (TRF1) a Telomere Repeat binding factor 2 (TRF2). Část vlákna dvoušroubovice, která je vytěsněna zanořeným G-přesahem obaluje protein Protection of Telomeres (Broccoli, 2004).



Obrázek 2. Struktura telomer (www.gate2biotech.cz).

2.1.4 Funkce telomer

Telomery jsou nukleoproteinové komplexy chránící koncové části chromozomů. Samotný pojem se ve vědeckých kruzích objevuje od roku 1938, kdy ho zavedl americký biolog Herman Joseph Miller, a vznikl pravděpodobně spojením dvou slov řeckého původu označující konec a část – telos a meros. Prakticky ihned po objevu se rozpoutala diskuze o funkci telomer. Od prvotních pokusů zaměřených právě na tyto struktury bylo jasné, že je jejich biologie výjimečná (Snustad & Simons, 2004).

Tyto části DNA tvoří spolu s proteiny zvláštní strukturu na konci chromozomů, která zabraňuje jejich fúzím, degradaci a translokaci - tzn. podílejí se na zachování stability eukaryontního genomu. Telomery mají dále vliv rovněž na lokalizaci chromozomů v jádře, párování homologních chromozomů v časně fázi dělení a jejich pohyb během dělení (Beharka, 2007, 44).

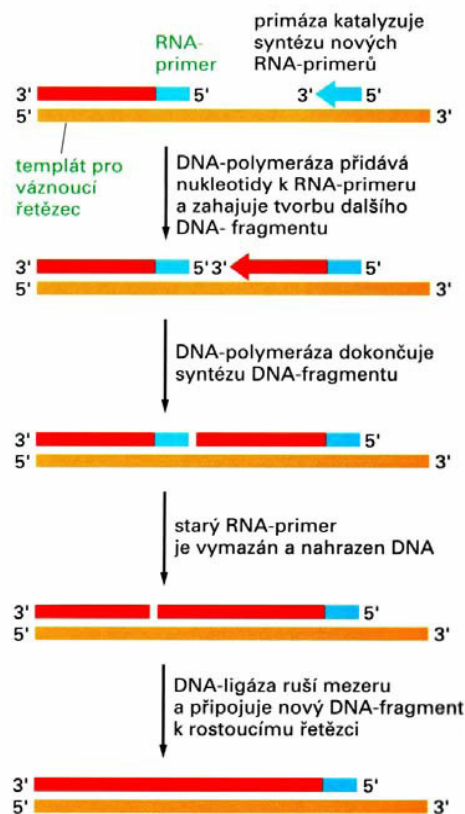
Neméně důležitá je kompenzační kapacita telomer. Jejich repetitivní sekvence nenesou důležité geny, tudíž ztráta části, ke které dochází při replikačním procesu, nepředstavuje ohrožení životaschopnosti buněk. (Šenkeříková & Jüttnerová, 2003)

2.1.5 Replikační proces

K dělení jádra a později také celých buněk by nemohlo dojít bez předchozího zdvojení genetického materiálu. Vlákno DNA se replikuje v S-fázi buněčného cyklu.

Při tomto ději se rozruší vodíkové vazby mezi komplementárními bázemi a dvoušroubovice se rozvolní. Vzniká tak prostor pro DNA polymerázu. Každé jednotlivé vlákno jí poslouží jako templát pro vytvoření vlákna nového. Syntézu začíná enzym primáza, který v místě zahájení replikace vytvoří RNA primer. DNA polymeráza pak směrem od 5' konce ke 3' konci syntetizuje nové souvislé vlákno, nazvané vedoucí (Olovnikov, 1973).

Problémy nastávají při syntéze opoždujícího se vlákna. V opačném směru je třeba více RNA primerů, které jsou základem pro vznik nesouvislých úseků tzv. Okazakiho fragmentů (viz Obrázek 3). U obou vláken pak DNA polymeráza odbourává RNA primery a na jejich místě pokračuje v syntéze nového vlákna. Okazakiho fragmenty na opoždujícím se vlákně jsou spojeny DNA ligázou v souvislý řetězec. Poslední RNA primer na konci opoždujícího vlákna však nemůže být nahrazen nukleotidy nového řetězce. DNA polymeráza potřebuje k polymeraci deoxyribonukleotidů přesah s volnou 3'-OH skupinou, kterou ovšem na konci vlákna nemá k dispozici (Olovnikov, 1973; Snustad & Simons, 2004).



Obrázek 3. Replikace opoždujícího se řetězce (Alberts et al., 2001, 196).

Při každé replikaci a tím pádem i při každém dělení buňky tak dochází ke zkrácení dvoušroubovice DNA o úsek, který není schopno opožďující se vlákno dosyntetizovat. Část tvořena RNA primerem je poté bez náhrady odbourána. Na to, jak velkou ztrátu tento problém představuje, odpovídá Samassekou et al. (2010) zabývající se ve svém díle délkou telomer. Je zde uvedeno, že každé buněčné dělení představuje ztrátu mezi 50 až 200 bp. V naší literatuře se názory liší. Zatímco Šenkeříková a Jüttnerová (2003) udávají v podstatě obdobnou hodnotu (50 až 100 bp), dle Šimíčkové a Černocho (1999) přichází vlákno DNA každou replikací jen o 8 až 12 bp.

Telomery představující konečné struktury vláken DNA jsou tedy jistou kapacitou, díky níž mohou buňky podstupovat nová dělení. Dojde-li však k jejich kritickému zkrácení, znamená další ztráta několika párů bází programovanou smrt. Zkracování telomer ovšem není ireverzibilní proces. Některé buňky disponují mechanismem schopným znovu dotvořit chybějící část vlákna.

2.1.6 Telomeráza

Na skladbě lidského těla se podílí mnoho typů buněk. V postnatálním vývoji si však jen některé buňky a tkáně uchovávají schopnost dělit se. Patří mezi ně např. zárodečné buňky, nediferenciované kmenové buňky kostní dřeně, či buňky krycích epitelů (kůže). Díky jejich dělení se pak v těle nahrazují opotřebované buňky, které již nejsou schopny vykonávat své funkce. Tímto dochází k přirozené regeneraci a buňky, tkáně nebo epitely mohou udržovat funkčnost a životaschopnost.

Jak již bylo naznačeno, replikace opožďujícího se vlákna sebou nese problém v podobě chybějící části, která se nedokáže dosyntetizovat. Buňky jsou tedy limitovány počtem dělení, po němž dojde ke kritickému zkrácení telomer. U buněk s ponechanou dělivou schopností však byla detekována částečná aktivita telomerázy. Tento ribonukleový komplex v sobě skrývá mechanismus umožňující reverzibilně prodloužit telomeru. Buňkám s regeneračním potenciálem se tedy telomery zkracují o poznání pomaleji, než je tomu u somatických buněk (Broccoli, 2004; Oh et al., 2001; Snustand, & Simmons, 2004). Vysoká aktivita telomerázy je zdrojem nesmrtelnosti nádorových buněk. I přes neustálé dělení se jejich telomery prakticky nezkracují. Proto se v současnosti telomeráze u rakovinných buněk věnuje mnoho výzkumů. Možnost

inhibice exprese genu pro telomerázu představuje velký potenciál v léčbě nádorových onemocnění (Bryan et al., 1995; Šenkeříková & Jüttnerová, 2003).

Telomeráza je enzym dokončující syntézu chybějící části vlákna DNA na konci telomery. Syntézu nukleotidů má za úkol podjednotka hTERT (human telomerase reverse transcriptase). Druhá podjednotka hTR (human telomerase RNA) tvoří templát, podle něž se kopírují nukleotidy pro dokončení vlákna. Tím se liší od DNA polymerázy, která takovou podjednotku neobsahuje, protože templát zde představuje rozvolněné vlákno DNA. 3'-konec se tedy podle hTR prodlouží a poté je možné dokončit replikaci na 5'-konci (Broccoli, 2004; Steczkiewicz, 2011).

2.1.7 Buněčné stárnutí

V současnosti prakticky neexistuje komplexní vysvětlení, jež by popisovalo všechny děje a interakce procesu stárnutí na molekulární úrovni. Stále více odborníků se však přiklání k názoru, že právě koncové úseky chromozomů představují jakési biologické hodiny (Ludlow & Roth, 2010).

Snustad a Simmons (2004) uvádějí, že při pozorování v kultuře procházejí somatické buňky omezeným počtem dělení. Těch probíhá obvykle 20 až 70, než zestárnou a odumřou. Je zde patrná korelace mezi délkou telomer a počtem buněčných dělení před stárnutím a smrtí.

Bylo již zmíněno, že některé typy buněk disponují mechanismem pro opětovné prodloužení telomer na konci chromozomů. Vzhledem k jejich neustálému dělení by totiž velmi rychle zestárly. Aktivní telomeráza dokáže dosyntetizovat replikací ztracenou část DNA. Nutno podotknout, že buňky s ponechanou dělivou schopností jako např. kmenové buňky krvetvorné kostí dřeně však také stárnou. Aktivita jejich telomerázy je jen částečná a není tak vysoká jako je tomu u nádorových buněk, které se opravdu zdají být nesmrtelné.

Po posledním možném dělení nastává situace, kdy jsou potlačeny regulátory buněčného cyklu a naopak aktivovány inhibitory cyklindependetních kináz (kinázy spouštějící různé kroky v buněčném cyklu). Vzniká tak de facto podnět pro zablokování vstupu buňky do další fáze, jež by vyústovala v novou mitózu. Poté buňka dostává impuls vedoucí k programované smrti. Buňka se zmenšuje, kondenzuje a mění se také její povrch, díky čemuž ji rozpoznají specializované makrofágy nebo jsou

fagocytovány a recyklovány sousedními buňkami. Nutno podotknout, že tento případ smrti je pro buňku přirozený a nazývá se apoptóza. Jiný případ představuje nekróza, kdy buňka umírá na následky akutního poranění a může dojít k zánětlivé reakci (Alberts, 1998).

Změny v délce telomer se u buněk různých tkání liší. Je známo, že srdeční a mozková tkáň prakticky není schopná regenerace, čemuž také odpovídají studie provedené s cílem zjistit změnu v délce telomer v závislosti na věku. V jejich buňkách nedochází s přibývajícím věkem k významným změnám v délce telomer. To se zdá být důsledkem velmi nízké proliferační aktivity buněk. Byly zkoumány také ostatní tkáně orgány s tím, že zde se závislost na věku projevila výrazněji, konkrétně ztrátou délky telomer 9 až 147 bp za rok v závislosti na typu tkáně či orgánu. V orgánech jako např. játra nebo ledviny se vzhledem k jejich regeneračním schopnostem dají předpokládat i hodnoty zkracování vyšší než 150 bp za rok. Dlouho na sebe nenechala čekat ani studie zkoumající bílé krvinky kolující v periferní krvi. Zde se průměrná ztráta v délce telomer pohybovala v hodnotách 53 bp za rok v případě lymfocytů a 39 bp za rok v případě granulocytů. Zcela opačný trend však by pozorován u spermií, kde vybraná skupina mužů ve věku mezi 50 a 60 lety měla telomery delší než skupina s mužů ve věku 18 až 19 let. K vysvětlení proč je u spermií opačná situace však bude třeba dalších studií (Samassekou et al., 2010).

Limit počtu dělení znamenající nenávratné změny je někdy označován podle svého objevitele jako Hayflickův limit (Hayflick, 1965). Jak bylo zjištěno, na jeho hodnotě se podílí kromě věku také genetické dispozice jedince a enviromentální faktory. V dlouhodobých studiích zaměřených pouze na věkem způsobené změny telomer se objevuje část vybraného vzorku, která neodpovídá zkoumané hypotéze. Tato skutečnost podporuje tvrzení, že stav telomer je ovlivnitelný tím, v jakém prostředí a jakým způsobem jedinec žije (Samassekou et al., 2010).

2.2 Zdraví

World Health Organization (WHO) definuje zdraví jako stav tělesné, duševní a sociální pohody. Podle Havlínové, Kopřivy, Mayera a Vildové (1998, 22) „tělesné zdraví tak prožíváme jako pohodu těla, bezproblémový chod jeho funkcí, duševní zdraví jako pohodu týkající se našeho myšlení a prožívání, sociální zdraví jako pohodu ve vztazích“.

Zdraví tedy není jen nepřítomnost nemoci, jak často bývá chápáno, ale představuje komplexní pocit jedince. Podle Hodaně (2000, 156) zdraví „není stav, je to proces, tvorba, boj, který nikdy nekončí“. Zdraví každého jedince ovlivňuje několik faktorů, z nichž největší podíl zaujímá životní styl a až poté následují genetické předpoklady či lékařská péče.

2.3 Zdravý životní styl

Pojmem zdravý životní styl se rozumí způsob života, v němž nechybí vyvážená strava, dostatek pohybu a spánku, správný pitný režim, psychická pohoda, péče o zdraví a tělo a v neposlední řadě také eliminace rizikových faktorů (Kukačka, 2008).

Velká část populace (nejen u nás) však v současné době některé složky zdravého životního stylu zanedbává, a to až alarmujícím způsobem. Proto se k charakteristice dnešní společnosti užívají přívlastky jako „konzumní“, „hektická“ nebo „společnost se sedavým způsobem života“. Důvody k takovým označením vyplývají ze špatných stravovacích návyků, psychického stresu, který zaujal pevné místo v životě mnoha lidí, a také nedostatku pohybu. Výsledkem tohoto hazardu se zdravím je mimo jiné zvýšený počet obézních lidí. V roce 1993 dosahoval počet jedinců trpících nadváhou či obezitou 47 %, v roce 2002 se zvýšil na 51 % a v roce 2010 dokonce atakoval hranici 55 % (www.vzp.cz).

Zdravý životní styl se do značné míry může podílet také na snížení rizika vzniku chronických neinfekčních onemocnění (kardiovaskulární onemocnění, nádorové onemocnění, diabetes...). Pro někoho dost možná překvapivě by mohl znít fakt, že vhodným uplatněním zdravého životního stylu by šlo předejít až 80 % předčasným úmrtím způsobeným kardiovaskulárními a nádorovými onemocněními. Přitom právě tato dvě onemocnění způsobují největší část předčasných úmrtí v Evropě (www.szu.cz).

2.4 Významné složky zdravého životního stylu

Zdravý životní styl je chápán jako souhra několika významných složek. Většina odborníků řadí mezi ty nejdůležitější vhodnou skladbu potravy, dostatek pohybu, vyhýbání se tabákovým výrobkům, které patří jsou považovány za největší zabijáky, a také eliminaci psychického stresu.

Vztah telomer a zdravého životního stylu patří v zásadě mezi nová témata výzkumů a logicky tedy ještě nemohl být proveden patřičný počet studií na všechny jednotlivé složky. Značný počet výzkumů upírá pozornost na pohybovou aktivitu a zdravou výživu, jimž především je věnována také tato práce.

2.4.1 Pohybová aktivita

Pohybová aktivita představuje realizované pohybové činnosti člověka a bývá často nahrazována pojmem fyzická aktivita, který je s pohybovou aktivitou prakticky totožný. Obecně je vnímána především jako dobrovolná tělesná činnost spojená s větší či menší fyzickou zátěží. Existují různé stupně fyzické aktivity, od mírné přes střední až po intenzivní nebo usilovnou. Aby byla pohybová aktivita považována za přiměřenou, měl by člověk spálit alespoň 150 kalorií denně nebo 1000 kalorií za týden (Jackson, Morrow, Hill & Dishman, 1999). WHO v roce 2008 uveřejnila doporučení, podle něž by lidé měli vykonávat jako doplněk rutinních aktivit alespoň 30 minut střední fyzické aktivity 5 dní v týdnu nebo 20 minut intenzivní pohybové aktivity 3 dny v týdnu. V ideálním případě je pak vhodné kombinovat bloky střední a intenzivní zátěže, a také se věnovat vytrvalostním i silovým aktivitám (www.ec.europa.eu).

Pohybová aktivita neznamená jen usilovné zvedání činek v posilovně či běhání po atletickém oválu, které se mnoha jedincům vybaví při registraci tohoto pojmu. Kromě uvedených činností se pod ním skrývá široká nabídka aktivit, jako např. chůze či běh v přírodě, plavání, jízda na kole, posilování s vlastním tělem, rekreační sporty a další. Stejně tak sem však patří soustavná příprava na pravidelné soutěže sportovců. Nejvhodnější je zařazovat pohybovou aktivitu s určitou pravidelností, aby se mohly projevit pozitivní účinky na organismus (Jackson et al., 1999).

Z životního stylu mnohá lidí se však pohybová aktivita vytrácí. Výkon povolání už dnes ve většině případů neznamena zvýšenou fyzickou zátěž a také mezi volnočasovými aktivitami převládá sledování televize či vysedávání u počítače.

Člověk pravidelně se věnující pohybové aktivitě se přitom cítí silnější a svěžeji jak po fyzické, tak i po psychické stránce. Pohybová aktivita představuje také velmi významný prostředek pro redukci obezity a je to také jedna z hlavních cest, díky níž se může lidský organismus stát biologicky mladším. Bylo několikrát zdokumentováno, že pravidelným cvičením se snižuje riziko kardiovaskulárních onemocnění, diabetu, osteoporózy a dalších onemocnění (Cherkas et al, 2008; Ludlow & Roth, 2011; Shin, Lee, Song, & Jung, 2008). Uvedená onemocnění jsou spojená se stárnutím. Také proto vznikla v posledních letech celá řada výzkumů se snahou prokázat pozitivní vliv pohybové aktivity na buněčné stárnutí. Jejich autoři se zaměřili na ukazatele biologického věku, jak telomery někdy nazývají. Srovnáním lidí věnujících se pohybové aktivitě ve svém volném času nebo aktivních sportovců s kontrolními skupinami lidí se sedavým způsobem života chtěli potvrdit, že oddálení vzniku uvedených nemocí je odrazem lepšího stavu telomer u fyzicky aktivních lidí (Cherkas et al., 2008; Kadi et al., 2008; LaRocca, Seals, & Pierce, 2010; Neale & Writer, 2009; Werner et al., 2008).

2.4.1.1 Oxidační stres vznikající při fyzické zátěži

Pohybová aktivita je charakteristická zvýšením fyzické zátěže, se kterou se přirozeně zvyšuje spotřeba energie. Nejenom kvůli tvorbě energie, buňky v těle živočichů prakticky neustále tvoří kyslíkové a dusíkové reaktivní radikály. Vysokou reaktivitu zapříčiňuje přítomnost volného elektronu. Hlavním zdrojem těchto oxidantů se zdá být mitochondriální řetězec reakcí vedoucí k redukci O_2 na H_2O . Odhaduje se, že za normálního stavu se 1–5 % přijatého kyslíku při respiraci přemění právě na zmíněné volné radikály s vysoce reaktivním volnými elektrony. Dalšími zdroji v buňkách jsou procesy probíhající na endoplazmatickém retikulu. Některé volné radikály uchovávají ve svém nitru peroxozomy a lysozomy. Volných radikálů využívají také fagocytující buňky, především pak neutrofilů, které právě díky jejich reaktivitě ničí bakterie (Cadenas & Sies, 1998). Jako oxidační stres se pak dá nazvat nerovnováha úrovně

oxidantů a antioxidantů (Finkel & Holbrook, 2000; Leeuwenburgh & Heinecke, 2001; www.zdn.cz).

Při vyšší spotřebě energie vzrůstá hodnota adenosintrifosfátu ve svalových buňkách, tím se aktivuje oxdativní fosforyláza uvolňující další oxidanty. Ty mohou při zvýšené míře poškodit enzymy, proteinové receptory, membrány i DNA. Zvyšování koncentrace kyslíkových radikálů je jedním z důsledků snižující se metabolické aktivity buněk v procesu stárnutí, proto se při fyzické zátěži musí aktivovat mechanismy těmito procesům zabráňují (Cadenas, 1997; Finkel & Holbrook, 2000; Leeuwenburgh & Heinecke, 2001).

2.4.2 Zdravá výživa

Zdravá výživa je těžko definovatelný pojem, který zaujímá významné místo ve zdravém životním stylu. Podle některých názorů zdravá výživa znamená vyvážené stravování zahrnující přiměřený příjem energie, vitamínů, vlákniny, minerálních látek a stopových prvků. Příjem energie by neměl převyšovat výdej, jinak dochází ke zvýšenému ukládání zásob energie v podobě tuku a hrozí vznik obezity. Spolu se správným pitným režimem a dobrého pocitu ze stravování by měla zdravá výživa přinést užitek i prožitek (Dlouhá, 1998).

Stravou se do těla dostávají látky pro pokrytí energetických nároků a výstavbu organismu. Mezi tři hlavní složky patří sacharidy, lipidy a proteiny. 50:30:20 je pak přibližně správný poměr denního příjmu těchto složek ze stravy. Odborníci na zdravou výživu čím dál více také kladou důraz frekvenci a načasování stravy. Příjem potravy by neměl po 17. hodině převyšovat 35 % a po 20. hodině 15 % denního objemu stravy. Ten by měl být rozdělen na zhruba 5–6 menších porcí konzumovaných po třech hodinách, přitom 2 porce by v ideálním případě tvořilo ovoce či zelenina (Kunešová, 2002; Mastná, 1999).

Dostatek ovoce a zeleniny, mléčné výrobky, luštěniny, celozrnné výrobky, ryby a drůbeží maso je zárukou, že se tělu dostanou látky a prvky nezbytné pro zdravý vývoj jedince. Zmíněné potraviny obsahují potřebné dávky vitamínů, vlákniny, minerálů a stopových prvků. Především díky antioxidační aktivitě pak mohou některé fungovat jako prostředek zpomalující stárnutí a s tím spojeným vznikem mnoha typů onemocnění (Dlouhá, 1998).

Je tedy více než pravděpodobné, že výběr a množství stravy může ovlivnit stav telomer. Tento předpoklad se snažily potvrdit některé studie, o nichž je pojednáno dále.

2.4.2.1 Antioxidanty

Antioxidanty eliminují negativní dopady volných radikálů, které se dělí na reaktivní formy kyslíku (ROS - Reactive Oxygen species) a reaktivní formy dusíku (RNS - Reactive Nitrogen Species). Pro označení obou těchto forem se často užívá pojmu oxidant. Tělo přijímá potenciální oxidanty z vnějšího prostředí přímo (strava, znečištěné ovzduší) nebo vznikají v těle jeho působením (nadměrné UV záření). Lidské tělo však oxidanty také přirozeně vytváří při metabolických pochodech a je schopno se s nimi samo vypořádat. Disponuje totiž systémem ochrany, který dokáže díky antioxidační enzymové aktivitě přeměnit potencionálně nebezpečné oxidanty na neškodné formy. Antioxidační aktivita spočívá ve schopnosti redukovat volné radikály s vysoce reaktivními volnými elektrony. Tím vznikají neškodné formy a je výrazně sníženo riziko poškození buněčných struktur oxidačním stresem. Mezi jednotlivé složky systému patří mechanismy preventivní, reparační, fyziologické obranné mechanismy a antioxidanty. Antioxidanty mohou vznikat endogenně, nebo jsou exogenního původu a tělo je přijímá především v potravě (Finkel & Holbrook, 2000; Leeuwenburgh & Heinecke, 2001; Štípek et al., 2000).

Nadměrné množství volných radikálů v těle zapříčiňuje vznik oxidačního stresu. Ten prokazatelně urychluje stárnutí tím, že poškozuje buněčné struktury včetně DNA, tudíž i telomery. Mezi nemoci považované za důsledek působení volných radikálů patří ateroskleróza, imunodeficit (snížení obranyschopnosti a s ní související vyšší riziko rakoviny, AIDS, syndromu chronické únavy), katarakta (šedý zákal oční čočky), glaukom (zelený zákal oční čočky), poruchy plodnosti či nervová onemocnění (Fořt, 2008).

Poškození telomer volnými radikály by mohlo být právě tím mechanismem urychlujícím stárnutí buněk v těle, které pak souvisí se ztrátou metabolických funkcí různých tkání a vznikem některých nemocí. Antioxidanty chrání buňky před stárnutím a jejich příjem by se tedy mohl projevit také na délce telomer (Furumoto, Inoue, Nagao, Hiyama, & Miwa, 1998; Richards et al., 2007; Tanaka, Moritoh, & Miwa, 2007; Yokoo, Furumoto, Hiyama, & Miwa, 2004; Xu et al., 2009).

Příjem látek s antioxidačními účinky je možností, jak snižovat oxidační stres. Jedna z nejjednodušších cest, jak do těla dostat antioxidanty vede přes trávicí trakt. Stručná charakteristika nejvýznamnějších antioxidantů a jejich potravních zdrojů je uvedena v přehledu podle Kleinerové a Greenwoodové-Robinsonové (2010):

- Vitamín C (kyselina askorbová)

Lidské tělo jej nedokáže vytvořit, patří tedy mezi esenciální složky potravy. Chrání vnější vrstvy buněk před volnými radikály. Nezbytný je pro tvorbu kolagenu, správnou funkci imunitního systému, hojení ran, metabolismus železa či prevenci vzniku alergií. Nejvýznamnějšími zdroji jsou černý rybíz, citrusové plody, zelí, brambory, kiwi, šípek, paprika, křen, zelený pepř.

- Vitamín E (tokoferol)

Tento antioxidant je rozpustný v tucích, díky čemuž se může nacházet v buněčných membránách, kde chrání mastné kyseliny před peroxidací. Podporuje obnovu reprodukčních buněk a nervovou soustavu. Nejvýznamnějšími zdroji jsou ořechy, semena, obilné klíčky, rostlinné oleje, čočka.

- Vitamín A (retinol)

Taktéž patří mezi vitamíny rozpustné v tucích a i u něj byly prokázány antioxidační účinky. Je nezbytný pro růst a regeneraci tkání. Pozitivně působí na zrak, vlasy, pokožku a sliznice. Nejvýznamnějšími zdroji jsou játra, žloutky, máslo, mléko, ryby, mrkev, petržel, špenát, broskve, meruňky.

- Beta-karoten

Beta-karoten se označuje jako provitamín vitamínu A. Doplnuje antioxidační účinky vitamínu E a zvyšuje obranyschopnost. Nevýznamnějšími zdroji jsou mrkev, sladké brambory, špenát, brokolice, listová zelenina, oranžová zelenina a ovoce.

- Zinek

Spolu s manganem a selenem patří mezi minerální antioxidanty. Zinek působí jako kofaktor v mnoha enzymech. Důležitý je pro správné fungování kůže, pohlavní

soustavy, smyslů. Nejvýznamnějšími zdroji jsou ústřice, houby, semena dýně, pivovarské kvasnice, cibule, luštěniny.

- Selen

Selen podporuje oběhový a imunitní systém. Má také protirakovinné účinky. Nejvýznamnějšími zdroji jsou žloutek, mléko, kuřecí maso, mořské plody, česnek, cibule, celozrnné produkty, obilné otruby, para ořechy, brokolice.

2.4.2.2 Omega-3 mastné kyseliny

Omega-3 mastné kyseliny se řadí mezi polynenasycené mastné kyseliny (PUFA), což znamená, že mají několik dvojných vazeb. Do omega-3 PUFA patří kyselina linoleová (ALA), eikosapentanová (EPA) a dokosahexanová (DHA). Jsou nezbytné pro růst a vývoj organismu. Blahodárně působí také na cévní a nervovou soustavu. V minulosti už byla několikrát prokázána jejich schopnost snižovat riziko kardiovaskulárních onemocnění (Aberoumand, 2010). Díky dvojným vazbám se také vyznačují vysokou antioxidační aktivitou. Vyskytují se především v mořských rybách a plodech moře, dále pak v řepce, sóji a vlašských ořechách (Kleiner & Greenwood-Robinson, 2010; www.obezita.cz).

Situace s PUFA ovšem není tak jednoznačná. Pompéia et al. (2000) uvádějí, že vysoké dávky PUFA mohou díky vysoké citlivosti k peroxidaci způsobit vznik dalších oxidantů a podílet se na zvýšené oxidačního stresu. Stejně tak vysoké koncentrace inhibují aktivaci některých buněk imunitního systému.

Vyšší příjem omega-3 mastných kyselin je také jedním z faktorů tzv. středomořské diety. Okolo středomořského moře tvoří velkou část jídelníčku přirozeně ryby a mořské plody, zelenina, olivový olej, ořechy, víno a další. Lidé z těchto zemí se prokazatelně dožívají vyššího věku. Jeden z důvodů, proč tomu tak je, by mohlo být právě složení stravy (Kushi, Lenart, & Willett, 1995; www.fitweb.cz).

Také na to, zda se omega-3 mastné kyseliny mohou skrze větší ochranu telomer podílet na zpomalení stárnutí byla provedena studie. Konkrétně Farzaneh-Far et al. (2010) zkoumali, jestli se zvýšený příjem EPA a DHA projeví pomalejším zkracováním telomer.

2.4.2.3 Obezita

Zdravá výživa se podílí významnou měrou na redukci obezity. Ačkoli se o snížení tělesné hmotnosti neméně významně zapřičiňuje také pohybová aktivita, je možnost ovlivnění telomer obezitou v této práci rozebírána především v kapitolách týkající se zdravé výživy.

Obezita vzniká poruchou látkové přeměny na základě zvýšeného příjmu energie, který není v rovnováze s výdejem. Dochází tak k ukládání tukových zásob, což vede k vyššímu riziku vzniku chronických onemocnění, jako je kardiovaskulární onemocnění nebo diabetes (Pařízková & Lisá, 2007).

V současné době se problém nadváhy nebo obezity týká více jak poloviny populace České republiky (www.vzp.cz). Proto se také nelze divit vysokému podílu úmrtnosti zapřičiněné onemocněními, jejichž riziko vzniku výrazně stoupá u obézních pacientů (www.szu.cz).

Právě spojení obezity s některými onemocněními napovídá tomu, že u lidí s diagnostikovanou obezitou budou pravděpodobně nalezeny krátké telomery. Několik studií se věnovalo také tomuto problému (Nordfjäl et al., 2008; Valdes et al., 2005; Zannolli et al., 2008).

3 CÍLE PRÁCE

Cílem této práce je analýza informací o vlivu životního stylu na stav telomer. Na podkladě této analýzy potom vytvořit návrh doporučení, jak díky pozitivnímu vlivu pohybové aktivity a výživy předcházet zdravotně rizikovému zkracování telomer.

3.1 Výzkumné otázky

1. Jaký vliv má snížená délka telomer na buňku?
2. Existuje spojitost mezi délkou telomer a civilizačními chorobami?
3. Jaký je vliv pohybové aktivity na telomery?
4. Jaký je vliv oxidačního stresu vznikajícího při zátěži telomery?
5. Jaký je vliv výživy na telomery?
6. Jaký je vliv obezity na telomery?

4 METODIKA

Podklady pro vypracování této práce byly čerpány z odborných knih, periodik a také z webových stránek. Zatímco v syntéze poznatků je užito informací z česky i anglicky psaných textů, kapitola výsledky a diskuze staví takřka výhradně na zahraničních studiích psaných v anglickém jazyce.

Vlastní experiment na zjištění vlivu zdravého životního stylu na telomery nebylo možné provést, proto se pro plnění cíle a zodpovězení výzkumných stala stěžejní důkladná analýza a následné srovnání odborných studií zaměřených na danou problematiku.

Nejvýznamnějšími zdroji pro tuto práci se staly elektronické databáze orientované na lékařské obory (MEDLINE, PubMed, EMBASE), díky kterým bylo možné nalézt studie zveřejňované v nejrůznějších vědeckých žurnálech.

5 VÝSLEDKY A DISKUZE

5.1 Zkracování telomer

Kvůli problému s replikací opožďujícího se vlákna přichází buňka s každým dělením o konečnou část své DNA. Jelikož telomery tvoří konečné struktury na chromozomech, týkají se tyto ztráty výhradně jich. Pokud buňky projdou tolika děleními, že se jejich telomery zkrátí na kritickou hodnotu, dochází k nenávratným změnám v buněčném cyklu. Jinými slovy buňky zestárnou a odumřou. Délka telomer je tedy ukazatelem biologického stáří. Nález krátkých telomer u podstatné části buněk tkáně předznamenává brzký problém. Jak ukázaly některé studie, velmi krátké telomery leukocytů jsou jedním ze společných ukazatelů řady nemocí, jako např. kardiovaskulární nemoci, infarkt myokardu, diabetes melitus, osteoporóza či nádorová onemocnění (Bekaert et al., 2007; LaRocca, Seals, & Pierce, 2010).

5.2 Vliv pohybové aktivity na stav telomer

Civilizace vyspělých zemí tloustne a stárne. V posledních letech se z životního stylu velké části populace vytrácí jakákoliv fyzická aktivita. Lidé se díky stále dokonalejším technologiím stávají pohodlnější. S tím úzce souvisí snížení výdeje energie během dne, zatímco příjem stále stoupá. WHO každoročně vydává zprávy, které před tímto problémem upozorňují. Přitom pravidelná pohybová aktivita pozitivně působí právě jako prevence proti obezitě, tak také proti rizikům kardiovaskulárních onemocnění, zvýšenému krevnímu tlaku, diabetu 2. typu, osteoporóze a dalším nemocem. Neutuchající nárůst obezity je přesto nejviditelnějším vyústěním současných trendů, a to doslova. Nabízí se otázka, jaký dopad má absence pohybové aktivity v životním stylu na molekulární, čili méně viditelné úrovni (Fořt, 2008).

Vzhledem ke spojení pohybové aktivity s protistárnoucími účinky či s prevencí mnoha chorob se nabízí možný vztah s telomery. Několik vědeckých týmů se svými výzkumy snažilo zjistit, jakým způsobem se projevuje na stavu telomer pravidelná pohybová aktivita (Cherkas et al., 2008; Kadi et al., 2008; LaRocca, Seals, & Pierce, 2010; Neale & Writer, 2009; Werner et al., 2008).

5.2.1 Pohybová aktivita a délka telomer

Délka telomer v buňkách lidského těla je kombinací délky při narození a faktorů působících na ně během života. Počáteční délku telomer pravděpodobně nejvíce ovlivňují genetické dispozice. Jedním z nejdůležitějších faktorů působících na telomery během života by mohl být dostatek pohybu (Ludlow & Roth, 2010). Podle tohoto předpokladu by měli mít jedinci věnující se pohybové aktivitě delší telomery než jejich vrstevníci se sedavým způsobem života. Je zřejmé, že tak jako je tomu v případě pozitivního vlivu na kardiovaskulární systém, pohybovou soustavu či snížení BMI, musí být zařazovány cvičení s určitou pravidelností a intenzitou.

Tým vedený trojicí LaRocca, Seals a Pierce (2010) vybral pro svůj výzkum 57 neobézních a nekouřících mužů a žen. S tímto vzorkem populace testovali hypotézu, zda je délka telomer více chráněna u pravidelně cvičících jedinců než u jejich neaktivních vrstevníků. Dále chtěli zjistit možný vztah mezi délkou telomer a maximální aerobní kapacitou (VO_2max). Jedince rozdělili na poloviny, v každé z nich pak ještě vytvořili skupinu mladších (18 až 32 let) a starších (55 až 72 let). Před samotným testováním prošly osoby zdravotní prohlídkou a byla jim změřena délka telomer leukocytů. Jedinci zařazení do starší skupiny měli, dle očekávání délku telomer statisticky významně kratší ve srovnání s jedinci z mladší skupiny. Jedna mladší a starší skupina pak po dobu pěti let pravidelně podstupovala intenzivní aerobní cvičení, nejčastěji běh nebo jízdu na kole, v průměru alespoň 45 min denně, 5 dní v týdnu. Zbylé dvě skupiny výraznější cvičení neprováděly. Po stanovené době byly probandům opět odebrány vzorky krve, aby mohla být znovu změřena délka telomer leukocytů. Telomery u starších jedinců ze skupiny cvičících byly v průměru asi o 900 bází delší než u jejich vrstevníků, kteří necvičili a dokonce se významně nelišili ve srovnání s mladšími cvičícími probandy. Další závěry studie jsou, že změny VO_2max s délkou telomer pravděpodobně nesouvisely. Nejspíše z důvodu, že maximální aerobní kapacita je ovlivněna pravidelnou fyzickou aktivitou přímo, a ne prostřednictvím spojení s délkou telomer.

Jinou studií (Cherkas et al., 2008) byla testována obdobná hypotéza na dvojčatech. V celkovém počtu 2401 osob se nacházela dvojčata jednovaječná, dvojevaječná i nespárovaná (dvojčata bez sourozence). Všichni měli za úkol vyplnit podrobný dotazník týkající se především pohybové aktivity v jejich volném čase

a fyzické náročnosti povolání. Osoby byly dále tázány na různá onemocnění, aby mohl být případně určen vztah mezi vznikem nemoci a délkou telomer. Výzkumníci měli k dispozici 67 párů dvojčat, která spolu vyrůstala, avšak na stupnici fyzické aktivity se lišili alespoň o dva stupně ze čtyř možných. Díky tomu, že dvojčata sdílejí 100 % genů v případě jednovaječných a 50 % genů u dvojvaječných, se jim dostalo významného srovnání. Tato skutečnost také minimalizovala možnost genetické odchylky a změny způsobené prostředím při dospívání, které by se mohly odrazit na délce telomer. Po změření délky telomer izolovaných leukocytů dospěli pracovníci vědeckého týmu k několika zajímavým výsledkům. Osoby, které uvedly, že se věnují pohybové aktivitě nejvíce, tedy přes 200 min za týden, měli v průměru telomery přibližně o 200 bp delší než osoby, jež označily na stupnici aktivity nejnižší možný stupeň. Nabízelo se také srovnání, z něhož vyplynulo, že lidé věnující se pravidelně pohybu měli stejnou délku telomer jako o několik let mladší jedinci se sedavým způsobem života. V případě 67 párů dvojčat byly naměřeny rozdílné hodnoty v délce telomer, což by mohlo být důkazem možnosti ovlivnění délky telomer způsobem života. Ať tak či onak, rozdíl mezi jedincem holdujícím pravidelné fyzické aktivitě a jeho fyzicky méně aktivním dvojčetem (rozdíl 2 stupně ze 4) činil průměrně 88 bází.

Ve studii zaměřené přímo na sportovce Neale a Writer (2009) sledovali mimo další ukazatele také délku telomer. Podle jejich předpokladu měla skupina atletů věnujících se běžeckým disciplínám výrazně delší telomery než kontrolní skupina se sedavým způsobem života. Dále pak zkoumali také vliv krátkodobého běžeckého tréninku (3 týdny) u myší. Konkrétně v délce telomer však výrazné změny mezi cvičícími a necvičícími nezaznamenali.

Také Werner et al. (2008) zkoumali vliv krátkodobé tréninku na délku telomer u myší. Ani zde se však po 3 týdnech délka telomer mezi cvičící a kontrolní skupinou nijak zvlášť nelišila.

Co se týká silových cvičení, panují přece jen rozporuplné představy o prospěšnosti posilování především na pohybovou soustavu. Jistě, tentokrát není třeba hovořit o posilování s lehčími vahami či vlastním tělem. Takové cvičení, vezmeme-li v potaz zdravé osoby, prospívá jak kostní a svalové tkáni, tak i soustavě oběhové. Minimálně za prodiskutování však stojí silová cvičení s velkou až maximální zátěží. U mladších věkových kategorií se tento typ cvičení vůbec nedoporučuje. Problémy mohou nastat především s kostmi, svaly, vazy a klouby. Nároky na regeneraci buněk pojivových tkání po silových cvičeních jsou totiž dosti vysoké. Existují však

přímo sportovní disciplíny, které takové výkony vyžadují. Nabízí se tedy otázka, zda se může promítnout pravidelné silové cvičení na délce telomer.

Kadi et al. (2008) se ve své studii zaměřili právě na sportovce silových disciplín. Porovnávali délku telomer ze svalových buněk vastus lateralis vzpěračů s kontrolní skupinou, která se do jisté míry také věnovala sportu, ovšem jejich trénink nebyl založen na silových cvičeních. Výsledky potvrdily, že ani posilování s velkými vahami nijak nezkracuje délku telomer. Naměřené hodnoty se mezi skupinami totiž významně nelišily. Za zmínku ještě stojí zjištění poukazující na spojení délky telomer a maximálního osobního výkonu ve dřepu a tzv. mrtvém tahu. Jedinci s nejvyššími rekordy měli v rámci skupiny vzpěračů nejkratší telomery. Poslední zjištění nasvědčuje tomu, že opravdu extrémní zátěž přeci jen může negativně působit na délku telomer.

Výše uvedené výzkumy a studie pravděpodobně potvrzují správnost předpokladu o existenci vztahu mezi pohybovou aktivitou a délkou telomer. Pravidelný pohyb tedy může oddalovat stárnutí buněk prostřednictvím pomalejšího zkracování telomer. Konkrétně v případě leukocytů to znamená, že mnohem později stárnou a mohou tak déle plnit nezastupitelné funkce v organismu. Nejmarkantnější rozdíly mezi délkou telomer pravidelně cvičících a necvičících byly objeveny v dlouhodobých studiích. LaRocca et al. (2010) došli k závěru, že po pěti letech pravidelného tréninku měli jedinci ve skupině průměrně o 900 bp delší telomery než jejich neaktivní vrstevníci. Vezme-li se v potaz roční ztráta kolem 10 až 150 bp za rok (dle typu tkáně), mohl by být pravidelně sportující jedinec biologicky o více jak 10 let mladší. K obdobným výsledkům došli také Neale a Writer (2009), jež srovnávali aktivní atlety s vrstevníky se sedavým způsobem života. Telomery atletů byly opět výrazně delší, a to i přes relativně vysoké tréninkové dávky, které jsou podmínkou pro kvalitní přípravu profesionálních sportovců. Zdá se tedy, že i vyšší dávky působí na délku telomer podobně pozitivně. Ovlivnění její délky pohybovou aktivitou však nelze dosáhnout nárazovým či krátkodobým cvičením, jak dokázal Werner et al. (2008) na studii s myšmi, které mají sice ve srovnání s lidmi telomery několikanásobně delší (Kipling & Cooke, 1990), avšak mechanismy jejich zkracování by měly fungovat stejně. Sportovci, jejichž trénink spočívá především v anaerobních silových cvičeních, se zabývala studie Kadiho et al. (2008). Logika napovídá tomu, že svalstvo např. vzpěračů by mělo být vzhledem k zátěži v horším stavu než u ostatních sportovců. Délka telomer svalových buněk v této studii ovšem podala důkaz o opaku, což naznačuje, že i silová cvičení mohou v tomto ukazateli působit pozitivně. Přesto je třeba mít na paměti jeden ze závěrů poukazující

na tendenci zkracování telomer u extrémních silových výkonů. Zajímavé by určitě bylo srovnání délky telomer leukocytů sportovců silových a vytrvalostních disciplín, to však zatím chybí. Dotazníková studie Cherkase et al. (2008), která měřila telomery leukocytů u dvojčat, nedošla k tak velkým rozdílům. To mohlo být způsobeno menší objektivností dotazníkové formy a částečně také podobnou genetickou výbavou v případě spárovaných dvojčat. I tak se ale délka telomer lišila u nejméně a nejvíce sportujících průměrně o 200 bp.

Pohybová aktivita tedy pozitivně ovlivňuje délku telomer. Dlouhodobé zařazení pohybové aktivity do životního stylu může snížit biologický věk i o několik let. Některé výzkumy se snažily zkoumat i negativní dopady. Nálezy zkrácených telomer však byly zjištěny jen u opravdu extrémně zatěžovaných sportovců, o čem je pojednáno v kapitole 5.2.3.1 (Collins et al., 2003).

5.2.2 Vliv pohybové aktivity na stabilitu proteinů a aktivitu telomerázy

Výčet pozitivních důsledků pohybové aktivity by však neměl končit u delších telomer. Komplexy telomerových proteinů tvoří na konci vlákna DNA smyčku a jsou úzce spjaté se samotným vznikem a fungováním telomer. Další způsob, jímž by mohla pohybová aktivita oddalovat stárnutí buňky, spočívá ve zvýšení stability TRF proteinů (proteiny asociované se stabilitou a vznikem telomer). Prostřednictvím cvičení by se mohly stát telomerové komplexy stabilnější a také díky nim předcházet buněčnému stárnutí a postupné erozi buněk některých typů tkání.

Fyzický trénink by však také mohl stimulovat reaktivaci telomerázy. Ta představuje mechanismus schopný dokončit ztrátu vlákna DNA po replikaci. V některých typech tkání je možné detekovat relativně vysokou aktivitu této transkriptázy, v jiných prakticky nulovou. Jestliže pohybová aktivita opravdu dokáže oddalovat buněčné stárnutí, mohla by také díky ní vzrůstat aktivita telomeráz a více tak prodlužovat telomery ztrácející své části po každém dělení buňky.

Werner et al. (2008) provedli studii s myšmi, kdy předpokládali, že se může pravidelný pohyb prokazatelně odrazit na stavu telomer. Po dobu tří týdnů nechali běhat jednu skupinu na běžícím páse, zatímco druhá skupina sloužila jako kontrolní. Délka telomer myších kardiomyocytů a leukocytů se za relativně krátkou dobu nijak významně nezměnila. Zajímavé výsledky přinesly další sledované ukazatele. Aktivita

telomerázy myocytů u cvičící skupiny vzrostla asi o 230 %. Expresí genu pro její katalytickou podjednotku TERT se zvýšila přibližně o 165 %. Podobný nárůst byl zaznamenán také u stabilizujícího proteinu TRF2. Snížení o více jak 50 % oproti kontrolní skupině naopak nastalo u exprese inhibitorů cyklin-independentních kináz, které zabraňují novým mitózám. Pro kontrolu výzkumníci testovali myši ještě 6 měsíců po té a došli ke kvalitativně i kvantitativně obdobným výsledkům.

Neale a Writer (2009) poskytli další přímý důkaz o prospěšnosti tělesných cvičení na stabilitu telomer leukocytů kolujících v krvi. Zkoumali leukocyty skupin mladších a starších vytrvalostních sportovců s nespportovci. Jednou z nich byli profesionální sportovcům věnující se lehké atletice, jejichž tréninkový základ tvoří především běh (více typů tratí) a skoky. Druhá skupina se skládala ze starších sportovců, kteří se věnovali vytrvalostním běhům po více jak deset let. Věkový rozdíl mezi skupinami se blížil v průměru třiceti rokům. Jak předpokládali, obě cvičící skupiny se lišily oproti svým vrstevníkům se sedavým způsobem života mimo jiné také zvýšenou aktivitu telomerázy a vyšší expresí genů pro proteiny TRF. Díky tomu, že se u neaktivních jedinců daleko dříve projeví věkem způsobená eroze telomer, se i poškození leukocytů dá předpokládat v nižším dosaženém věku.

Jak vidno pohybová aktivita nepůsobí pozitivně jen na délku telomer, ale také na stabilitu telomer a aktivitu telomerázy. Werner et al. (2008) na myších zjistili, že ačkoliv se relativně krátkodobý trénink neprojevil na délce telomer, zvýšila se exprese genu pro telomerové proteiny a telomerázové podjednotky. V podobném duchu se vyjádřili také Neale a Writer (2009), kteří už však potvrdili hypotézu na atletech. Konkrétně v případě leukocytů by to mohlo znamenat také delší životaschopnost a oddálení možnosti vzniku nemocí spojených se stárnutím. Co se týká kardiomyocytů, skrývá v sobě pohybová aktivita potenciál v prevenci srdečních selhání způsobených stářím právě díky zvýšené telomerázové aktivitě.

5.2.3 Negativní vliv pohybové aktivity na telomery

5.2.3.1 Vliv nadměrné fyzické zátěže na telomery

Tkáně, jako např. svaly, jsou vystaveny velkým nárokům na metabolickou aktivitu a následnou regeneraci. Ve svalech se nachází mnohojaderné buňky (svalová vlákna),

kteře se již nedělí a také buňky s ponechanou dělivou schopností, souhrnně nazývané satelitní. Z nich se mohou tvořit nová svalová vlákna nebo satelitní buňky. Jejich proliferace se zdá být adaptací na silové cvičení. Zvýšený počet satelitních buněk je možné registrovat ještě několik dní po silovém tréninku (Kadi et al., 2005). Dojde-li ve svalové tkáni k většímu poškození, mohou dokonce přicestovat také nediferenciované fibroblasty z kostní dřene. Pokud jsou buňky opotřebovány nebo zničeny, musí být nahrazeny novými. Satelitní buňky regenerují svalovou tkáň, fibroblasty v podstatě všechny pojiva. Znamená to však, že u sportovců procházejí větším počtem dělení a logicky by tak měly mít kratší telomery (Ferrari et al., 1998; Ludlow & Roth, 2010).

Podobně by tomu mohlo být také u kostí a chrupavek. Silová cvičení s velkými vahami se nedoporučují především v mladém věku, kdy není dokončen růst. Známy je u takových cvičení také negativní dopad na klouby. Velké opotřebenění či nadměrná přestavba by mohly být důsledkem horšího stavu telomer u buněk odpovídajících za stavbu a regeneraci těchto tkání.

Collins et al. (2003) se zaměřili na tkáň kosterního svalu u vytrvalostních sportovců. Měli k dispozici 13 sportovců, u nichž byl diagnostikován únavový syndrom. Mimo pokles výkonnosti, snížení tolerance k tréninkovým dávkám a narůstající svalovou únavu během cvičení u této skupin také naměřili výrazně kratší telomery satelitních buněk v porovnání se skupinou sportovců, kteří trénovali pod profesionálním dohledem a absolvovali přiměřené dávky. U většiny sportovců činil rozdíl v počtu bází několik stovek. Vskutku extrémní hodnoty v negativním slova smyslu byly naměřeny u třech sportovců s diagnostikovaným syndromem přetrénování. Délka jejich telomer se pohybovala pouze kolem 1000 bp, což představuje opravdu kritické hodnoty.

Extrémní zatěžování organismu sebou přináší mnoho zdravotních rizik a negativně se odráží také na stavu telomer, jak prokázala studie Collins et al. (2003) zaměřená na svalovou tkáň sportovců s únavovým syndromem. Následkem kriticky zkrácených telomer pak dochází ke ztrátě regenerační schopnosti, což může vyústit až v chronická zranění. Stav, jako je únavový syndrom, však bývají záležitostí profesionálních sportovců, u nichž nebyly dodrženy přiměřené tréninkové dávky, a dostatečný prostor nedostala regenerace. U běžné populace k takovým stavům dochází jen výjimečně. V kapitole 5.2.1 bylo zmíněno, že profesionální sportovci vytrvalostních i silových disciplín mají prokazatelně delší telomery než jejich vrstevníci se sedavým

způsobem života. Volnočasová pohybová aktivita stejně jako rekreační sport by měly mít v tomto ohledu na telomery pozitivní dopad.

5.2.3.2 Telomery a oxidativní stres vznikající při fyzické zátěži

Fyzická zátěž, jak už samotné slovo napovídá, představuje jisté narušení rovnováhy, v tomto případě mezi oxidanty a antioxidanty. Během cvičení vzrůstá oxidační stres v buňkách, jako odpověď na zvýšení transportu kyslíku k pracujícím svalům, který potřebují mitochondrie svalových buněk k tvorbě energie zajišťující svalovou práci. Oxidační stres, vyvolaný jako přirozená reakce na fyzickou zátěž, by tedy mohl vést k poškození DNA, tím pádem i telomer.

Změnami v hladinách oxidantů se zabývali Laufs et al. (2005). Svou studii prováděli na myších objektech a zaměřili se na endotelové buňky tepen. Myši rozdělili na dvě skupiny, přičemž jedna podstupovala pravidelnou fyzickou zátěž, zatímco druhá byla neaktivní. Z výsledků vyplynulo, že u aktivních myší byly hodnoty markerů oxidačního stresu v buňkách tepen nižší než u neaktivní skupiny, což pravděpodobně způsobila zvýšená produkce antioxidantů během fyzické zátěže.

Také Shin, Lee, Song a Jung (2008) chtěli ve své studii zjistit změny v hladinách oxidantů i antioxidantů při fyzické zátěži a jejich možný vztah s délkou telomer, které by mohly být ovlivněny právě těmito změnami. Během akutního cvičení či tréninku se jako odpověď na zátěž zvyšuje hladina ukazatelů oxidačního stresu. Některé předchozí studie však potvrdily hypotézy předpokládající vyšší antioxidantní aktivitu u trénovaných jedinců, tudíž hladiny oxidantů nebyly tak výrazné jako u netrénovaných protějšků. Studie navíc uvádí, že u obézních jedinců dochází při fyzické zátěži k produkci oxidantů ve větší míře než u jedinců neobézních. Výzkumníci proto vybrali 16 obézních žen středního věku a náhodně je rozdělili na skupinu cvičící, která bude podstupovat po dobu 6 měsíců trénink s různou intenzitou zátěže, a na skupinu kontrolní. Účelem studie bylo zjistit možné ovlivnění telomer zvýšenými hodnotami oxidačního stresu a antioxidantní aktivity před, během i po pravidelné a dlouhodobě konané fyzické zátěži. Výsledky ukázaly, že zvýšené hladiny oxidantů při fyzické zátěži nezkracují telomery.

K poškození DNA, a tudíž i telomer, oxidačním stresem přirozeně vznikajícím při fyzické zátěži dochází minimálně, což potvrdili Laufs et al. (2005) i Shin

et al. (2008). Lidské tělo je totiž na pohyb velmi dobře adaptováno ve všech směrech. Zátěž, kterou způsobí zvýšená svalová práce, automaticky stimuluje nárůst aktivity antioxidačních mechanismů. Při pravidelném vystavování fyzické zátěži vzniká zvýšením antioxidační aktivity žádoucí adaptační podnět. Škodlivý účinek oxidantů se tak díky reakci s antioxidačními enzymy zřejmě nejen na telomerech neprojeví. Nestalo se tak ani ve studii Shina et al. (2008) s obézními ženami, kde by měl být vznik oxidačního stresu teoreticky největší. Zdá se tedy, že spíše neaktivní životní styl v tomto směru zapříčiňuje vznik oxidačního stresu.

5.3 Vliv zdravé výživy na telomery

Stejně jako v případě pohybové aktivity se i zdravá výživa může podílet na ochraně telomerových komplexů. Správně vyvážená strava pomáhá jako prevence před celou řadou nemocí. Úpravou jídelníčku je také možné snížit tělesnou hmotnost a procento tuků v těle, zvýšit obranyschopnost a antioxidační aktivitu těla.

Posledně jmenovaný atribut by mohl hrát v procesu stárnutí, skrze ochranu telomer důležitou roli. Deoxyribonukleové kyseliny (DNA) jsou stejně jako proteiny a lipidy citlivé k poškození oxidačním stresem (Štípek et al., 2000). Oxidanty poškozují telomery a nesou tak výrazný podíl viny na rychlejším stárnutí buněk a tím pádem i vzniku se stárnutím spojených nemocí (Finkel & Holbrook, 2000; Leeuwenburgh & Heinecke, 2001).

Volné radikály, které se dělí na ROS (reaktivní formy kyslíku) a RNS (reaktivní formy dusíku), naše tělo přirozeně vytváří a je schopno se s nimi samo vypořádat. Do organismu se však dostávají také působením prostředí (znečištěné ovzduší, UV záření, strava). O tom jak naše společnost znečistila životní prostředí, informují média denně. Je tak nasnadě kompenzovat zvyšující se příjem volných radikálů správně zvolenou stravou obsahující vitamíny, stopové prvky a další látky s významnými antioxidačními účinky (Štípek et al., 2000).

5.3.1 Vliv příjmu vitamínů, minerálů a stopových prvků na telomery

Mezi nejznámější antioxidanty z řad vitamínů patří bezesporu vitamín C, známý také jako kyselina askorbová. To, že se jeho antioxidační účinky odráží na délce telomer,

prokázali Furumoto, Inoue, Nagao, Hiyama a Miwa (1998) na buňkách lidských cév. Endotelovým buňkám se po podání vitamínu C, snížila hladina ROS, což zpomalilo zkracování telomer o více jak 50 % oproti kontrolnímu vzorku.

O několik let později provedli Yokoo, Furumoto, Hiyama a Miwa (2004) podobnou studii na keratinocytech kultivovaných z lidské kůže. Po pravidelném podávání vitamínu C měly tyto buňky také delší telomery a později tak podléhaly stárnutí. Tuto hypotézu potvrzuje rovněž Paul (2011).

Dalším významným antioxidantem je vitamín E neboli tokoferol. Jeho spojením s větší ochranou telomer před oxidačním stresem se zabývali Tanaka, Moritoh a Miwa (2007). Pro tentokrát byly vybrány endotelové buňky mozkových kapilár, u nichž se měla potvrdit domněnka, že se podávání vitamínu E pozitivně projeví na telomerech. A skutečně, na věku závislé zkracování telomer bylo výrazně pomalejší a životaschopnost buněk se tak prodloužila více jak dvakrát oproti kontrolní skupině.

Richards et al. (2007) se pokoušeli zjistit, zda podobný vztah platí také u vitamínu D, ačkoliv ten není považován za „klasický“ antioxidant. I tak ale byla na vzorku 2160 žen nalezena pozitivní korelace mezi jeho příjmem a délkou telomer leukocytů. Až o pět let mladší se jevíly telomery žen s nejvyšším příjmem vitamínu D.

Studie Xua et al. (2009) se zaměřila na multivitaminové výživové doplňky. Z celkového počtu 2086 žen bylo nakonec vybráno 586, které se dle dotazníku jevíly vhodné pro určení závislosti délky telomer leukocytů na multivitaminových doplňcích. Ve studovaném vzorku převládalo užívání doplňků pokrývajících více jak 50 % doporučeného denního příjmu vitaminů C, E, D, B6, B12, kyseliny listové, železa a zinku. Z výsledků vyplývá, že uživatelky multivitaminových doplňků měly opravdu delší telomery. Rozdíl se pohybovaly v řádu stovek bp (base pairs). Co se týká příjmu doplňků s jednotlivými stopovými prvky, dostalo se výzkumníkům do rukou vypovídající srovnání pouze u vitamínu B12 a železa. V případě uživatelky doplňků se samostatným vitamínem B12 byl taktéž potvrzen pozitivní vliv na telomery, což bylo patrně způsobeno obrovskými dávkami toho vitamínu v podobných doplňcích. Jiná studie zabývající se příjmem stejného vitamínu ze stravy totiž podobný vztah nepotvrdila (Paul, 2011).

Některé studie také zkoumaly, jak ovlivní telomery zvýšený příjem minerálů a stopových prvků. U hořčíku byl několikrát potvrzen pozitivní vztah mezi zvýšenou koncentrací v plazmě a délkou telomer. Podobně je tomu u zinku, který však působí prostřednictvím zvýšené telomerázové aktivity. Na zinku závislé enzymy totiž ovlivňují

telomerázu, zodpovědnou za dosyntetizování, ale také DNA polymerázu odpovídající za opravy řetězce. Negativně se však na telomerách promítl zvýšený příjem železa, který byl i u srovnání mezi výživovými doplňky spojen s kratšími telomerami (Paul, 2011; Xu et al., 2009).

Ačkoli se všechna tato zjištění zdají být jakkoliv nadějná, závěry studie Nettleton et al. (2008) zabývající se konkrétními potravinami je nepotvrdily. Bylo zde vybráno přibližně 120 potravin a nápojů, na jejichž konzumaci se výzkumníci tázali v dotaznících. Podle odpovědí se 840 probandů rozdělilo ve 12 potravinových skupin, které charakterizoval zvýšený příjem určitých potravin (např. skupina ořechy a semena, skupina smažená jídla nebo skupina ovoce). Ač se u některých potravinových skupin (např. skupina ovoce, skupina zelenina, skupina mořské ryby) dal předpokládat nález pozitivního vztahu s délkou telomer, výsledky takový vztah neprokázaly ani u jedné. Jediným statisticky významným zjištěním tak byl negativní vztah délky telomer se skupinou označenou masné výrobky. Poslední výsledek ukazuje cestu, kterou by se mohly vydat další výzkumy.

Uvedené studie přesto dokazují, že patrně existuje možnost pozitivního ovlivnění telomer vitamíny a stopovými prvky. Nutno dodat, že Furomoto et al. (1998), Yokoo et al. (2004) i Tanaka et al. (2007) provedli studie in vitro a stejný antioxidační účinek vitamínů in vivo se pouze předpokládal. K obdobným výsledkům došli s pomocí dotazníkové metody na výživové doplňky rovněž Xu et al (2009). U příjmu zmíněných látek z běžně dostupných potravin však studie Nettleton et al. (2008) pozitivní vliv nepotvrdila. Je ovšem třeba mít na paměti, že skupiny zde byly charakterizovány podle zvýšeného příjmu jedné skupiny potravin, a tak mohla být délka ovlivněna jinými, relativně méně zastoupenými potravinami. V této studii se projevil na délce telomer negativně projevil jeden rizikový faktor, a sice zvýšený příjem masných výrobků. Xu et al. (2009) pozorovali zkrácené telomery u žen s vysokým příjmem železa (v podobě výživových doplňků), což nepřekvapuje, vzhledem k tomu, že železo patří mezi oxidanty. Skrze správně zvolenou stravu bohatou na složky s vysokým podílem vitamínů a stopových prvků (viz kapitola 2.3.2) je tedy možné výrazně zvýšit antioxidační aktivitu v našem těle (Kleiner & Greenwood-Robinson, 2011). K tomu, aby mohla být sestavena výživová doporučení, jak snižovat pomocí stravy negativní dopad volných radikálů na telomerickou DNA, je zapotřebí ještě dalších studií.

5.3.2 Vliv příjmu omega-3 mastných kyselin na telomery

Omega-3 mastné kyseliny jsou další složkou potravy, u které se předpokládá pozitivní dopad na telomery. Její zvýšený příjem se totiž spojuje se snížením rizika vzniku kardiovaskulárních onemocnění a určitým vodítkem mohl být také fakt tzv. dlouhověkosti v oblasti středozemního moře. Tamní životní styl se vyznačuje různými specifiky, jedním z nich je však také vyšší příjem omega-3 mastných kyselin (Kushi, Lenart, & Wallett 1995).

Studie Farzaneh-Far et al. (2010) zkoumala vliv zvýšeného příjmu omega-3 mastných kyselin (EPA, DHA) na délku telomer leukocytů u 608 pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Po pěti letech tento tým dospěl k závěru, že zvýšený příjem EPA a DHA skutečně zpomaluje zkracování telomer.

Z jiného hlediska zkoumali potenciál omega-3 mastných kyselin Eitsuka, Nakagawa, Suzuki a Miyzawa (2005). Ve své studii totiž dokázali, že EPA a DHA mohou být využitelné také pro boj s rakovinou. Tyto dvě nenasycené mastné kyseliny při pokusech in vitro inhibovaly aktivitu telomerázy nádorových buněk, které tak ztratily svou „nesmrtelnost“ a podstupovaly pak jen omezený počet dělení.

Dostatečný příjem omega-3 mastných kyselin by tedy mohl prostřednictvím pomalejšího zkracování telomer prodlužovat život (Farzaneh-Far et al., 2010). Tomu nasvědčují i výzkumy, které sice nezkoumali délku telomer, ale týkaly se dosaženého věku v oblasti Středozemního moře. Lidé se zde dožívají v průměru i o několik let více než v jiných zemích západní a střední Evropy (Kushi et al., 1995). S největší pravděpodobností to není jen zásluha omega-3 mastných kyselin, ale také vitamínů a dalších látek s antioxidačními účinky jako např. lykopen či polyfenoly, na které je tamní strava bohatá.

Problém s negativními účinky omega-3 mastných kyselin se týkal vysokých koncentrací (Pompéia et al., 2000). Vzhledem k obecně nízkému zastoupení těchto látek v naší stravě by tak neměl být důvod jejich příjem regulovat.

5.3.3 Obezita a její vliv na telomery

Obezita přináší zdravotní komplikace v podobě chronických onemocnění. Tento fakt sebou nese zájem odborníků dokázat existenci vztahu mezi obezitou a rychlejším

zkracováním telomer, které by mohlo být příčinou vzniku kardiovaskulárních onemocnění či diabetu. Zásadami zdravé výživy je možné zamezit vzniku obezity a chránit tak tkáň před stárnutím.

Valdes et al. (2005) zkoumali, zda se právě obezita může negativně projevit na telomerách. Jejich výsledky tento předpoklad dle očekávání potvrdily. Studie udává, že telomery obézních žen se jeví v průměru o 4,5 let starší.

V podobném duchu se vyjadřují také Nordfjäl et al. (2008), jež taktéž zkoumali obezitu a s ní spojené ukazatele u žen. Zannolli et al. (2008) se zabýval obezitou nejen u dospělých, ale také u dětí a jejímu vztahu k telomerám. U dospělých jedinců došel k obdobným výsledkům jako dvě výše zmíněné studie, avšak u dětí takový vztah pozorován nebyl.

Studie s úkolem dokázat existenci vztahu mezi obezitou a telomerami došly k závěrům, že obezita, jako jeden z hlavních rizikových faktorů zdravého životního stylu, také souvisí s rychlejším zkracováním telomer (Nordfjäl et al., 2008; Valdes et al., 2005; Zannolli et al., 2008). Závěry Valdese et al. (2005) hovoří dokonce o několik let starších telomerách u obézních žen. V případě dětí (Zannolli et al., 2008) se pak patrně změny v délce telomer nestihly projevit, vzhledem k dosaženému věku.

Dalším důsledkem zdravého stravování by mohlo být snížení rizika vzniku nebo redukce obezity. Tento rizikový faktor zdravého životního stylu, kterým obezita bezesporu je, se totiž dle studií negativně odráží až na molekulární úrovni a souvisí s rychlejším zkracováním telomer.

6 ZÁVĚRY

Telomery jsou nepostradatelnými strukturami na koncích chromozomů. Jejich poškození vede v lepším případě k buněčné smrti, v tom horším ke vzniku mutací. Snížená délka telomer vede ke stárnutí buněk. Při každém buněčném dělení přirozeně dochází ke zkrácení telomer v důsledku nedokončené replikace vlákna DNA. Buňky tak stárnou, kapacita telomer zajišťující bezproblémový přechod do dalších buněčných cyklů totiž není nekonečná. Z toho důvodu se telomery označují jako buněčné hodiny. Na rozdíl od běžných hodin je možné jejich chod zpomalit, ale také zrychlit.

Hromadné stárnutí buněk v tkáních je spojeno se zdravotními riziky. Velmi krátké telomery byly nalezeny u pacientů celé řady nemocí včetně infarktu myokardu nebo nádorových onemocnění. Ztráta metabolických funkcí v důsledku zkrácených telomer tak může mít v leukocytech, cévách nebo srdeční tkáni přímo fatální následky.

Délka a celkový stav telomer jsou ovlivnitelné způsobem života. Není náhoda, že zdravý životní styl pozitivně ovlivňující tělesnou i duševní pohodu člověka, stejně pozitivně působí také na telomery. Několik studií prokázalo spojení pohybové aktivity a zdravé výživy se zlepšeným stavem telomer. Tyto dvě významné součásti zdravého životního stylu tedy mohou telomery ochraňovat a oddalovat tak stárnutí buněk, potažmo tkání i celého organismu.

Jedinci nezanedbávající pohybovou aktivitu mají na rozdíl od lidí se sedavým způsobem života prokazatelně delší a stabilnější telomery. Zdá se, že nezáleží na tom, jestli člověk běhá, jezdí na kole nebo zvedá činky. Negativní vztah mezi telomerami a pohybovou aktivitou byl objeven pouze v případech extrémní zátěže. U profesionálních sportovců je tedy důležité, aby se dostatečný prostor věnoval regeneraci a předcházelo se tak stavům chronické únavy.

Lidé jsou na pohybovou aktivitu evolučně velmi dobře adaptováni, a tak se ani oxidační stres vznikající při fyzické zátěži negativně nepodepisuje na stavu telomer. Fyzická aktivita stimuluje antioxidační mechanismy zabraňující poškození telomer i ostatních buněčných struktur, díky čemuž se proces stárnutí zpomaluje.

Také u zdravé výživy je možné pozorovat pozitivní dopad na telomery. Díky antioxidační aktivitě některých složek potravy se telomery zkracují výrazně pomaleji. Především vitamíny, omega-3 mastné kyseliny a některé stopové prvky snižují oxidační stres, čímž chrání telomery a buňky tak pomaleji stárnou. Pro stanovení konkrétních výživových doporučení bude v tomto ohledu potřeba ještě dalších studií.

Obezita se na stavu telomer projevila negativně. Obézní jedinci měli proti svým vrstevníkům bez této diagnózy výrazně kratší telomery, což v konečném důsledku opět znamená zvýšení rizik vzniku více typů onemocnění.

7 SOUHRN

Bakalářská práce se zabývá biologií telomer a účinky některých složek zdravého životního stylu, které se mohou na těchto koncových strukturách chromozomů projevit. S pomocí rešerše zahraničních studií byl potvrzen předpoklad, že se pozitivní vliv pohybové aktivity a zdravé výživy může promítnout na stavu telomer, tedy až na molekulární úrovni buněk. Výzkumy z těchto studií podávají důkaz o prospěšnosti pravidelné pohybové aktivity, díky níž se zpomaluje zdravotně riziková eroze telomer. Na rozdíl od svých vrstevníků se sedavým způsobem života mohou lidé docílit výrazně delších telomer, což znamená v delších časových horizontech biologicky o několik let mladší organismus. Studie zaměřené na zdravou výživu studie naznačují další způsob, jak je díky výběru stravy možné zlepšovat stav telomer. Dodržováním zásad zdravé výživy se dá výrazně snížit riziko vzniku obezity, která má na svědomí rychlejší zkracování telomer. Navíc strava bohatá na vitamíny, omega-3 mastné kyseliny a některé stopové prvky může výrazně zvýšit antioxidační aktivitu v těle a tím skrze větší ochranu telomer oddalovat stárnutí buněk, tkání a celého organismu. Touto cestou je možné předejít vzniku se stářím spojených nemocí.

8 SUMMARY

The Bachelor Thesis deals with telomere biology and with effects of selected components of healthy lifestyle, which can affect these chromosome-ending structures. A review of foreign studies confirmed a hypothesis that a positive effect of physical activity and healthy nutrition can influence the condition of telomeres and therefore be effective even at a molecular level. The results of these studies give evidence of a beneficial effect of regular physical activity, which slows down the telomere erosion hazardous for health. The telomeres of the physically active people are therefore longer, which means a biologically younger organism in the long term. Studies focused on healthy nutrition give another example of how a healthy lifestyle can improve the condition of telomeres. Upholding the principles of healthy nutrition significantly reduces the risk of developing obesity. Obesity is known to cause a faster reduction of telomere length. Moreover, a nutrition rich in vitamins, omega-3-unsaturated fatty acids and some trace elements can substantially increase the antioxidative activity in the body and thus slow down ageing of cells, tissues and the whole organism through greater telomere protection. This may also prevent development of some illnesses connected with ageing.

9 REFERENČNÍ SEZNAM

Aberoumand, A. (2010). The Effects of Fish Oil and Marine Omega-3 Fatty Acids on Human Health - a Review Article. *World Journal of Fish and Marine Science*, 2(3), 226–231.

Alberts, B., Bray, D., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2001). *Základy buněčné biologie: Úvod do molekulární biologie buňky*. Ústí nad Labem: Espero.

Bekaert, S., De Meyer, T., Rietzschel, E. R., De Buyzere, M. L., De Bacquer, D., Langlois, M., Segers, P., Cooman, L., Van Damme, P., Cassiman, P., Van Criekinge, W., Verdonck, P., De Backer, G. G., Gillebert, T. C., & Van Oostveldt, P. (2007). Telomere length and cardiovascular risk factors in a middle-aged population free of overt cardiovascular disease. *Aging Cell*, 6, 639–647.

Beharka, R. (2007). Stárnoucí muž, hormonální a genetické změny. *Urologist*, 5(3), 40–45.

Broccoli, D. (2004). Function, replication and structure of the mammalian telomere. *Cytotechnology*, 45, 3–12.

Bryan, T. M., Englezou, A., Gupta, J., Bacchetti, S., & Reddel, R. R. (1995). Telomere elongation in immortal human cells without detectable telomerase activity. *The EMBO Journal*, 14(17), 4240–4248.

Cadenas, E. (1997). Basic mechanisms of antioxidant activity. *Biofactors*, 6(4), 391–397.

Cadenas, E., & Sies, H. (1998). The lag phase. *Free Radic Res*, 28, 601–609.

Collins, M., Renault, V., Grobler, L. A., Gibson, S. T. C., Lambert, M. I., Derman, E. W., Butler-Browne, G. S., Noakes, T. D., & Mouly, V. (2003). Athletes with Exercise-Associated Fatigue Have Abnormally Short Muscle DNA Telomeres. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 35(9), 1524–1528.

Dlouhá, R. (1998). *Výživa: přehled základní problematiky*. Praha: Karolinum.

Farzaneh-Far, R., Lin, J., Epel, E. S., Harris, W. S., Blackburn, E. H., & Whooley, M. A. (2010). Association of Marine Omega-3 Fatty Acid Levels With Telomeric Aging in Patients With Coronary Heart Disease. *The Journal of American Medical Association*, 303(3), 250–257.

Ferrari, G., Cusella-De Angelis, G., Coletta, M., Paolucci, E., Stornaiuolo, A., Cossu, G., & Mavilio, F. (1998). Muscle Regeneration by Bone Marrow-Derived Myogenic Progenitors. *Science*, 279(5356), 1528–1530.

Finkel, T., & Holbrook, N. J., (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408(9), 239–247.

Fořt, P. (2008). *Mládněme jídlem i po 50!* Brno: Computer Press.

Furumoto, K., Inoue, E., Nagao, N., Hiyama E., & Miwa, N. (1998). Age-dependent telomere shortening is slowed down by enrichment of intracellular vitamin C via suppression of oxidative stress. *Life Science*, 63(11), 935–948.

Havlínová, M., Kopřiva, P., Mayer, I., & Vildová, Z. (1998). *Program podpory zdraví ve škole*. Praha: Portál.

Hayflick, L. (1965). The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Experimental Cell Research*, 37, 614–636.

Hodaň, B. (2000). *Tělesná kultura - sociokulturní fenomén: východiska a vztahy*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci.

Cherkas, L. F., Hunkin, J. L., Kato, B. S., Richards J. B., Gardner, J. P., Surdulescu, G. L., Kimura, M., Lu, X., Spector, T. D., & Aviv, A. (2008). The Association Between Physical Activity in Leisure Time and Leukocyte Telomere Length. *Archives of Internal Medicine*, 168(2), 154–158.

Jackson, A. W., Morrow, J. R., Hill, D. W., & Dishman, R. K. (1999). *Physical activity for health and fitness*. Champaign: Human Kinetics.

Kadi, F., Charifi, N., Denis, Ch., Lexell, J., Andersen, J. L., Schjerling, P., Olsen, S., & Kjaer, M. (2005). The behaviour of satellite cells in response to exercise: what have we learned from human studies? *European Journal of Physiology*, 451, 319–327.

Kadi, F., Ponsot, E., Piehl-Aulin, K., Mackey, A., Kjaer, M., Oskarsson, E., & Holm, L. (2008). The Effects of Regular Strength Training on Telomere Length in Human Skeletal Muscle. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 40(1), 82–87.

Kipling, D., & Cooke, H. J. (1990). Hypervariable ultra-long telomeres in mice. *Nature*, 347, 400–402.

Kleiner, S., & Greenwood-Robinson, M. (2010). *Fitness výživa: Power Eating program*. Praha: Grada.

Kukačka, V. (2008). *Zdravý životní styl*. České Budějovice: Jihočeská univerzita.

Kunešová, M. (2002). Vztah obezity k příjmu potravy a složení živin, léčba obezity dietou. *Postgraduální medicína*, (4), 426.

Kushi, L. H., Lenart, E. B., & Walleit, W. C. (1995). Health implications of Mediterranean diets in light of contemporary knowledge. 2. Meat, wine, fats and oils. *American Journal of Clinical Nutrition*, *61*, 1416–1427.

LaRocca, T. J., Seals, D. R., & Pierce, G. L. (2010). Leukocyte telomere length is preserved with aging in endurance exercise-trained adults and related to maximal aerobic capacity. *Mechanisms of ageing and development*, *131*, 165–167.

Laufs, U., Wassmann, S., Czech, T., Münzel, T., Eisenhauer, M., Böhm, M., & Nickenig, G. (2005). Physical Inactivity Increases Oxidative Stress, Endothelial Dysfunction, and Atherosclerosis. *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *25*, 809–814.

Leeuwenburgh, C. & Heinecke, J. W. (2001). Oxidative Stress and Antioxidants in Exercise. *Current Medicinbal Chemistry*, *8*(7), 829–838.

Ludlow, A. T. & Roth, S. M. (2011). Physical Activity and Telomere Biology: Exploring the Link with Aging-Related Disease Prevention. *Journal of Aging Research*, *2011*. Retrieved 14.3.2011 from the World Wide Web: <http://www.hindawi.com/journals/jar/2011/790378/abs/>

Mastná, B. (1999). *Nadváha a obezita. Proč a jak tloustneme - boj s obezitou*. Praha: Triton.

Neale, T., & Writer, S. (2009). Exercise May Slow Telomere Shortening, Aging. *MedPage Today*. Retrieved 16.11.2010 from the World Wide Web: <http://www.medpagetoday.com/PrimaryCare/ExerciseFitness/17221#rate>

Nettleton, J. A., Diez-Roux, A., Jenny, N. S., Fitzpatrick, A. L., & Jacobs, D. R. (2008). Dietary patterns, food groups, and telomere length in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *88*, 1405–1412.

Nordfjäll, K., Eliasson, M., Stegmayr, B., Melander, O., Nilsson, P., & Roos, G. (2008). Telomere Length Is Associated With Obesity Parameters but With a Gender Difference. *Obesity*, *16*, 2682–2689.

Oh, H., Taffet, G. E., Youker, K. A., Entman, M. L., Overbeek, P. A., Michael, L. H., & Schneider, M. D. (2001). Telomerase reverse transcriptase promotes cardiac muscle cell proliferation, hypertrophy, and survival. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *18*(98), 10308–10313.

Olovnikov, A. M. (1973). A theory of marginotomy : The incomplete copying of template marginin enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *Journal of Theoretical Biology*, *41*, 181–190.

Pařízková, J., & Lisá, L. et al. (2007). *Obezita dětství a dospívání, terapie a prevence*. Praha: Galén

Paul, L. (2011). Diet, nutrition and telomere length. *Journal of Nutritional Biochemistry*. Retrieved 15.6.2011 from the World Wide Web: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286311000052>

Pompéia, C., Lopes, L. R., Miyasaka, C. K., Procópio, J., Sannomiya, P., & Curi R. (2000). Effects of fatty acids on leukocyte function. *Brasilian Journal of Medical and Biological Research*, 33(11), 1255–1268.

Richards, B., Valdes, A. M., Gardner, J. P., Paximadas, D., Kimura, M., Nessa, A., Lu, X., Surdulescu, G. L., Swaminathan, R., Spector, T. D., & Aviv, A. (2007). Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86, 1420–1425.

Samassekou, O., Gadji, M., Drouin, R., & Yan, J. (2010). Sizing the ends: Normal length of human telomeres. *Annals of anatomy*, 192, 284–291.

Shin, Y.-A., Lee, J.-H., Song, W. & Jun, T.-W. (2008). Exercise training improves the antioxidant enzyme activity with no changes of telomere length. *Mechanisms of Ageing and Development*, 129, 254–260.

Snustad, D. P., & Simmons, M. J. (2004). *Genetika*. Brno: Masarykova univerzita.

Steczkiwicz, K., Zimmermann, M. T., Kurcinski, M., Lewis, B. A., Dobbs, D., Kloczkowski, A., Jernigan, R. L., Kolinski, A., & Ginalski, K. (2011). Human telomerase model shows the role of the TEN domain in advancing the double helix for the next polymerization step. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(23), 9443–9448.

Šenkeříková M., & Jüttnerová V. (2003). Perspektivy využití detekce telomer a telomerázy v klinické diagnostice. *Lékařský zpravodaj LF UK Hradec Králové*, 48(7–8), 231–237.

Šimíčková, M., & Černoch, M. (1999). Význam stanovení aktivity telomerázy v onkologii. *Klinická onkologie*, 12, 73–77.

Štípek, S. et al. (2000). *Antioxidanty a volné radikály ve zdraví a nemoci*. Praha: Grada.

Yokoo, S., Furumoto, K., Hiyama, E., & Miwa, N. (2004). Slow-down of age-dependent telomere shortening is executed in human skin keratinocytes by hormesis-like-effects of trace hydrogen peroxide or by anti-oxidative effects of pro-vitamin C

in common concurrently with reduction of intracellular oxidative. *Journal of Cellular Biochemistry*, 93(3), 588–597.

Tanaka, Y., Moritoh, Y., & Miwa, N. (2007). Age-dependent telomere-shortening is repressed by phosphorylated alpha-tocopherol together with cellular longevity and intracellular oxidative-stress reduction in human brain microvascular endotheliocytes. *Journal of Cellular Biochemistry*, 102(3), 789–803.

Valdes, A. M., Andrew, T., Gardner, J. P., Kimura, N., Oelsner, E., Cherkas, L. F., Aviv, A., & Spector, T. D. (2005). Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet*, 366, 662–664.

Werner, Ch., Hanhoun, M., Widmann, T., Kazakov, A., Semenov, A., Pöss, J., Bauersachs, J., Thum, T., Pfreundschuh, M., Müller, P., Haendeler, J., Böhm, M. & Laufs, U. (2008). Effects of Physical Exercise on Myocardial Telomere-Regulating Proteins, Survival Pathways, and Apoptosis. *Journal of the American College of Kardiology*, 52(6), 470–482.

Xu, Q., Parks, Ch. G., DeRoo, L. A., Cawthon, R. M., Sandler, D. P., & Chen, H. (2009). Multivitamin use and telomere length in women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89, 1857–1863.

Zannolli, R., Mohn, A., Buoni, S., Pietrobelli, A., Messina, M, Chiarelli, F., & Miracco, C. (2008). Telomere length and obesity. *Acta Paediatrica*, 97(7), 952–954.

<http://www.culturingscience.wordpress.com/primers/dna-basics/>, 27.5.2011.

http://www.ec.europa.eu/sport/library/doc/c1/pag_cs.pdf, 17.6.2011.

<http://www.fitweb.cz/clanky/hubnuti/435207-stredomorska-dieta>, 3.7.2011.

<http://www.gate2biotech.cz/nove-objevy-ve-vyzkumu-telomer-telomery-jsou-koncove-useky-eukaryotnich>, 28.5.2011.

<http://www.obezita.cz/hubnuti/vyzivove-poznatky/zakladni-ziviny/>, 17.6.2011.

<http://www.szu.cz/tema/prevence/chronicke-nemoci>, 2.7.2011.

<http://www.vzp.cz/platci/aktuality/pruzkum-obezity-2011>, 2.7.2011.

<http://www.who.cz/PDF/Zdravi21.pdf>, 2.7.2011.

<http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/oxidativni-stres-biomarkery-oxidativniho-stresu-300319>, 13.7.2011.

