

Received: 2011.05.25  
Accepted: 2011.07.28  
Published: 2011.08.08

## Starzenie się organizmów prokariotycznych

### Aging of prokaryotic organisms

Marek Simon<sup>1</sup>, Magdalena Waszyk-Nowaczyk<sup>2</sup>, Krzysztof Książek<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Pracownia Farmacji Praktycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

#### Streszczenie

Jeszcze do niedawna sądzono, że proces starzenia się jest cechą wyłącznie komórek i organizmów eukariotycznych. Niedawne badania przeprowadzone na bakteriiach *Caulobacter crescentus* wykazały jednak, że ich dimorficzny cykl życiowy, związany z asymetrycznym podziałem komórki matki powoduje stopniowe wydłużanie czasu powstawania nowych pokoleń bakterii, co utożsamiane jest ze starzeniem się tego organizmu. Także u bakterii *Escherichia coli* zaobserwowano wcześniejsze wyczerpywanie się aktywności podziałowej i śmierć tych organizmów, które dzieją się w trakcie podziału określone struktury komórki matki. Do podobnych zjawisk, określanych jako tzw. starzenie uwarunkowane, dochodzi także w trakcie stacjonarnej fazy wzrostu bakterii w hodowlach płynnych.

Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat przyczyn, mechanizmów i ewolucyjnego znaczenia starzenia się komórek bakteryjnych. Wybrane zagadnienia związane ze starzeniem się bakterii będą omówione w kontekście analogicznych zjawisk zachodzących w komórkach eukariotycznych.

#### Słowa kluczowe:

agregaty białkowe • starzenie bakterii • starzenie uwarunkowane

#### Summary

Until recently it was thought that aging is a characteristic feature only of cells and organisms of eukaryotic origin. Recent studies on *Caulobacter crescentus* showed that their dimorphic life cycle associated with asymmetric cell division leads to a gradual increase in the time needed for the development of new bacteria generations, which may reflect aging of this organism. Moreover, as shown in *Escherichia coli*, accelerated exhaustion of proliferative capacity and bacteria death are caused by inheritance of certain structures from the mother cell during cell division. A similar phenomenon, called 'conditional senescence', has been observed during the stationary phase of growth in liquid cultures. The aim of this paper is to present the current state of knowledge on the causes, mechanisms and evolutionary significance of aging in bacteria. Some issues associated with bacterial aging will be discussed in the context of similar phenomena occurring in eukaryotic cells.

#### Key words:

bacterial aging • conditional senescence • protein aggregates

#### Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=955129>

#### Word count:

2291

#### Tables:

–

#### Figures:

4

#### References:

43

#### Adres autora:

dr hab. n. med. Krzysztof Książek, Katedra i Zakład Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, ul. Święcickiego 6, 60-781 Poznań; e-mail: kksiazek@ump.edu.pl

## PROCES STARZENIA SIĘ NA POZIOMIE KOMÓRKOWYM

Najpopularniejszym systemem doświadczalnym w badaniach procesu starzenia się są modele komórkowe, wykorzystujące różne populacje ludzkich (i w mniejszym stopniu mysich) komórek somatycznych, w tym fibroblasty, keratynocyty i komórki nabłonkowe. Już w latach sześćdziesiątych ubiegłego stulecia stwierdzono, że prawidłowe ludzkie fibroblasty płucne mogą się podzielić tylko ściśle ograniczoną liczbę razy. Po osiągnięciu wartości progowej – określanej od nazwiska odkrywcy „limitem Hayflicka” – komórki przestają się dzielić w sposób nieodwracalny, czemu towarzyszy charakterystyczna degeneracja morfologiczna (powiększenie rozmiarów, spłaszczenie, utrata kształtu) oraz zmiana wielu właściwości czynnościowych (np. zdolności wydzielania określonych substancji). Wówczas to także zasugerowano po raz pierwszy, że zmiany fenotypowe obserwowane w starzejących się komórkach *in vitro* mogą być odzwierciedleniem zjawisk leżących u podłoża procesu kalendarzowego (tj. związanego z upływem lat) starzenia się organizmu jako całości *in vivo* [15,16]. W zależności od pochodzenia embriologicznego oraz umiejscowienia anatomicznego komórek badanych, limit Hayflicka może się wahać od 6–10 podziałów dla komórek mezotelium otrzewnowego do 90–100 podziałów dla fibroblastów skórnych [20,25]. Obecnie uznaje się, że replikacyjne starzenie się komórek jest procesem indukowanym przez czynniki dwójakiej natury: wewnątrzkomórkowy program związany ze skracaniem się i zmianami budowy telomerów (tzw. uncapping) oraz czynniki środowiskowe o charakterze stochastycznym, spośród których najważniejszym jest stres oksydacyjny. Według aktualnego stanu wiedzy, proces starzenia się jest rozpatrywany jako odpowiedź komórek na rozległe i zazwyczaj nienaprawialne uszkodzenia DNA (głównie pęknięcia obu nici) [38]. Sądzi się, że przez to może stanowić swoistą drogę ucieczki organizmu (alternatywną wobec zjawiska programowanej śmierci komórki) przed gromadzeniem się w komórkach potencjalnie onkogennych mutacji [6].

Wyczerpanie potencjału podziałowego, będące podstawową oznaką replikacyjnego starzenia się komórek *in vitro*, jest cechą nie tylko wyższych organizmów eukariotycznych. Podobne zjawisko opisano w przypadku jednokomórkowego eukarionta – drożdży piekarniczych *Saccharomyces cerevisiae*, u których za miarę możliwości reprodukcyjnych uznaje się ograniczoną liczbę komórek potomnych (tzw. pączków), które komórka matka jest w stanie wytworzyć w ciągu swego życia. W optymalnych warunkach, związanych przede wszystkim z zapewnieniem hodowli dopływu substratów odżywczych, możliwości proliferacyjne *S. cerevisiae* wynoszą 10–50 podziałów, przy czym wartość ta jest cechą charakterystyczną danego szczepu [36].

## ASYMETRYCZNY PODZIAŁ KOMÓRKI A STARZENIE SIĘ BAKTERII

Choć bakterie rozmnażają się na wiele różnych sposobów (m.in. pączkowanie, powstawanie endospor, podziały wielokrotne), najczęstszym z nich jest symetryczny podział poprzeczny [2]. W wyniku takiego podziału, z komórki matki, po osiągnięciu przez nią odpowiednich rozmiarów i masy krytycznej, powstają dwie identyczne morfologicznie i genetycznie komórki potomne [14]. Jeśli hodowli bakteryjnej zapewni się optymalne warunki wzrostowe, związane

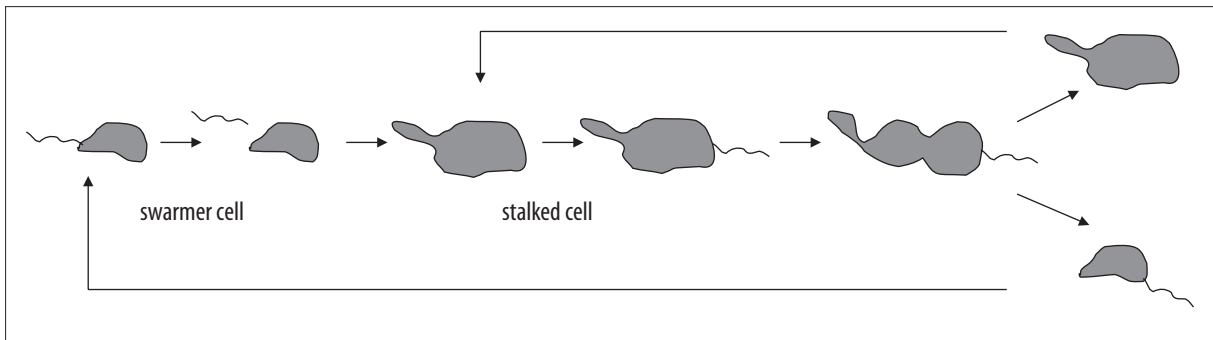
z dostępnością pokarmu (głównie źródła węgla), właściwym pH, temperaturą i osmolarnością środowiska, bakterie można traktować jako istoty nieśmiertelne [35].

Jak wykazały badania ostatnich lat, takie postrzeganie podziału komórki bakteryjnej mogło być zbyt uproszczone i nie do końca zgodne z prawdą. Pierwszym gatunkiem bakterii, u którego zaobserwowano pewne zjawiska, mogące odpowiadać procesowi starzenia się komórek eukariotycznych, była wodna bakteria *Caulobacter crescentus*. Cechą charakterystyczną tego organizmu jest dimorficzny cykl życiowy związany z asymetrycznym podziałem komórki. W trakcie podziału komórki matki, jako pierwsza komórka potomna powstaje ruchliwa komórka wyposażona w rzęskę (swarmer cell), której zadaniem jest zdobywanie pokarmu. Po kilkudziesięciu minutach, komórka ta traci zdolność poruszania się i ulega przeobrażeniu do postaci statycznej, zaopatrzonej w kanalikową strukturę podobną do łądźki (stalked cell), za pomocą której przymocowuje się do podłoża. Tylko ta druga komórka potomna ma zdolność replikacji DNA oraz wchodzenia w nowy cykl podziałowy [8]. Jak wykazały badania Ackermanna i wsp., czas potrzebny komórce matce *C. crescentus* do wytworzenia nowych pokoleń komórek rośnie z każdym podziałem, co można utożsamiać z procesem starzenia się tej bakterii [1] (ryc. 1).

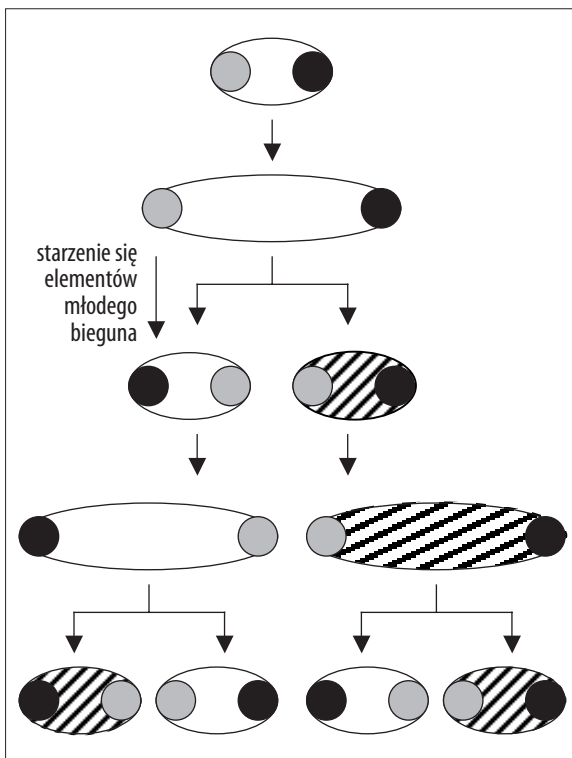
Kolejnych dowodów na istnienie procesu starzenia się wśród bakterii dostarczyły badania Stewarta i wsp., prowadzone na szczepach pałeczki okrężnicy (*Escherichia coli*) [37]. Badacze ci, wykorzystując spektakularną techniką fluorescencyjnego znakowania i śledzenia pojedynczych bakterii wykazali, że komórki potomne, powstające w wyniku morfologicznie symetrycznego podziału komórki matki, różnią się między sobą na poziomie molekularnym. Mianowicie: jedna z komórek potomnych zaopatrzona jest w składniki komórkowe odziedziczone bezpośrednio po matce (tzw. stary biegun), podczas gdy druga z komórek, syntetyzuje tę część *de novo* w trakcie podziału (tzw. nowy biegun). W miarę dojrzewania komórek potomnych, w obrębie nowego bieguna gromadzą się określone uszkodzenia w wyniku czego staje się on starym biegunem (ryc. 2). I tak z pokolenia na pokolenie. W rezultacie, w jednej linii komórek potomnych sukcesywnie kumulowane są zniszczone i dysfunkcyjne elementy subkomórkowe (białka, elementy ściany komórkowej, DNA), natomiast w drugiej linii komórki ulegają odmłodzeniu. Na podstawie analizy ponad 35 tysięcy komórek *E. coli* stwierdzono, że komórki dziedziczące elementy starego bieguna wykazują wiele cech czynnościowych odpowiadających procesowi starzenia się, w tym spowolnienie tempa podziałów, ograniczenie liczby wytwarzanego potomstwa oraz częstszą śmierć komórkową [37].

## STARZENIE BAKTERII W STACJONARNEJ FAZIE WZROSTU

Bakterie są grupą organizmów o nadzwyczaj rozwiniętych zdolnościach adaptacyjnych do niekorzystnych warunków środowiskowych. Szczególnie znaczenie w tym kontekście odgrywa ich przystosowywanie się do ograniczonych zasobów pokarmowych, które oprócz wymagań tlenowych oraz odczynu i zasolenia środowiska są czynnikiem w największym stopniu limitującym możliwości wzrostowe danej kolonii. Głównym sposobem na przetrwanie przez komórki bakteryjne okresu niedoborów pokarmowych w środowisku

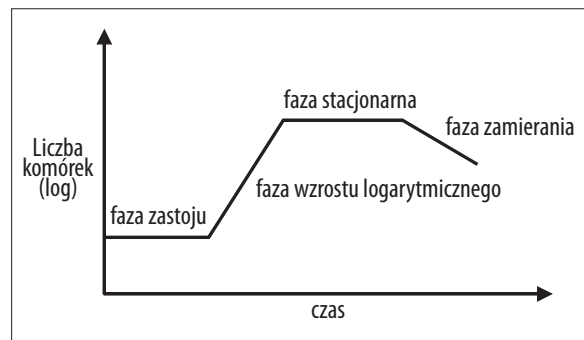


Ryc. 1. Schemat dimorficznego cyklu życiowego i asymetryczny podział bakterii *Caulobacter crescentus*, w przypadku której rosnący czas powstawania pokoleń potomnych utożsamiany jest ze starzeniem się organizmu



Ryc. 2. Schemat podziału komórkowego bakterii *Escherichia coli*. Szare fragmenty komórki oznaczają nowy biegun, zsyntetyzowany *de novo* w trakcie podziału, natomiast fragmenty czarne przedstawiają tzw. stary biegun. Gromadzenie się w starym biegunie uszkodzonych białek prowadzi do ograniczenia tempa podziałów komórkowych, starzenia się i śmierci. Komórki zakresowane pochodzą ze starego bieguna i cechują się wyższym tempem starzenia się

jest wchodzenie w tzw. fazę stacjonarną [19]. Wbrew pozorom, zjawisko to nie jest w naturze niczym wyjątkowym, gdyż jak wykazały niedawne analizy, prawie 60% biomasy na kuli ziemskiej – zwłaszcza tej, związanej ze środowiskami wodnymi – znajduje się właśnie w fazie stacjonarnej [13]. Sytuację tę można także odwzorować w warunkach laboratoryjnych, kiedy nie ma potrzeby gromadzenia dużej liczby bakterii (np. dla celów przemysłowych), co pozwala na prowadzenie hodowli w układach zamkniętych, tj. takich, w których zatrzymany jest dopływ świeżej pożywki oraz usuwanie toksycznych produktów przemiany materii. Wówczas to wzrost hodowli bakteryjnych w pożywce płynnej, wyrażony jako logarytm liczby komórek



Ryc. 3. Przebieg krzywej wzrostu populacji bakteryjnej utrzymywanej w hodowli płynnej. Fazy stacjonarnej towarzyszy zjawisko uwarunkowanego starzenia się komórek, wynikające z niedoboru substancji odżywczych i kontrolowane przez geny związane z odpowiedzią komórek na stres środowiskowy

zmieniającej się w jednostce czasu, można przedstawić graficznie za pomocą wykresu czterofazowego. W skład tego diagramu wchodzi kolejno fazy: zastoju, wzrostu wykładniczego, faza stacjonarna i zamierania (ryc. 3) [28,34].

Istotą fazy zastoju, która trwa zazwyczaj kilka godzin (czas ten zależy m.in. od dotychczasowej historii wzrostu hodowli, np. od tego, z jakiej fazy komórki pochodzą) jest adaptacja bakterii do nowego środowiska hodowlanego. Wówczas komórki nie dzielą się, natomiast zachodzą w nich intensywne przemiany przygotowujące do intensywnej reprodukcji, w tym powiększenie rozmiarów, gromadzenie substancji odżywczych oraz synteza białek enzymatycznych, regulujących określone tory przemian metabolicznych.

W kolejnej, relatywnie krótkiej fazie wzrostu wykładniczego, komórki zaczynają się dzielić w postępie logarytmicznym, a obserwowane tempo wzrostu jest cechą charakterystyczną danego gatunku. Na przykład w hodowlach *E. coli* rosnących w zoptymalizowanych warunkach średni czas generacji wynosi około 20 minut. W trakcie trwania fazy wzrostu wykładniczego, komórki zużywają dostępne substancje odżywcze oraz gromadzą się produkty metabolizmu, czego efektem jest wejście hodowli w fazę stacjonarną. W tej fazie można zauważyć częściowe lub całkowite zatrzymanie wzrostu hodowli, któremu towarzyszy nasilenie występowania śmierci komórkowej. W tym etapie przyrost biomasy jest już znikomy, co związane jest także z osiągnięciem przez hodowlę gęstości maksymalnej. Co ciekawe, choć komórki bakteryjne w tej fazie dzielą się bardzo powoli lub wcale, to pozostają wciąż żywe i zdolne

do syntezy różnego rodzaju białek, zwłaszcza tych związanych z umożliwieniem im przetrwania w środowisku ubożym w substraty odżywcze. W ostatniej fazie, tj. fazie zamierania, dominującym zjawiskiem w hodowli jest śmierć znaczącej liczby komórek. Ponieważ proces wymierania komórek zazwyczaj jest związany z ich lizą, komórki martwe mogą stanowić swoisty rezerwuuar substancji odżywczych dla komórek żywych, co z kolei można uznać za kolejne przystosowanie bakterii do przetrwania w niekorzystnych warunkach środowiska zewnętrznego [28,34].

Jednym ze zjawisk towarzyszących wejściu bakterii w stacjonarną fazę wzrostu jest proces tzw. uwarunkowanego (głodzeniem) starzenia się (conditional senescence) [29]. Interesującą cechą bakterii w stadium uwarunkowanego starzenia się jest trwałość zatrzymania ich wzrostu (silna analogia z replikacyjnym starzeniem się ludzkich komórek somatycznych), który to stan utrzymuje się nawet wówczas, gdy hodowla bakteryjna zostanie przeniesiona do środowiska obfitującego w substancje odżywcze. Podstawowe znaczenie w tym zjawisku przypisuje się obniżeniu aktywności wielu genów, kontrolujących podstawowe procesy życiowe komórki, w tym: podziały komórkowe i metabolizm energetyczny (np. genów *sdhA*, *murI*, *cydA* i *cydB*) [33]. Do innych cech charakteryzujących bakterie starzejące się w fazie stacjonarnej można zaliczyć: kondensację nukleoidu (aktywacja białka Dps i związanie przez nie DNA) [42], dimeryzację rybosomów (zahamowanie aktywności translacyjnej przez czynnik *rmf*) [43], zmniejszenie rozmiarów i sferyzację komórki (wzrost ekspresji morfogenu *bolA*) [22], obniżenie zawartości białek w błonie zewnętrznej (zahamowanie syntezy mureiny) [21] oraz zaburzenia płynności błony wewnętrznej (wzrost zawartości fosfatydyloglicerolu) [7]. Interesującą cechą starzejących się bakterii, choć odróżniającą je od komórek eukariotycznych, jest także nasilenie częstości śmierci apoptotycznej, wiązane przyczynowo z aktywacją białka regulującego reakcję komórki na zmiany osmolarności środowiska (OmpR) [4].

#### **MOLEKULARNE PODŁOŻE STARZENIA SIĘ BAKTERII. ROLA STRESU OKSYDACYJNEGO**

Podstawową przyczyną starzenia się komórek organizmów eukariotycznych jest uruchomienie w nich programu odpowiedzi na stres. W tym przypadku najistotniejszym stresem wydaje się stres oksydacyjny, którego następstwem jest powstanie rozległych i zazwyczaj nienaprawialnych uszkodzeń DNA [5,32,38]. Analogiczną sytuację, związaną z aktywacją systemów odpowiedzi na stres środowiskowy (temperatura, pH, zasolenie, utleniacze), zaobserwowano w komórkach *E. coli* starzejących się w stacjonarnej fazie wzrostu. Zasadnicze znaczenie w tym procesie przypisuje się czynnikowi  $\sigma^S$ /RpoS, będącemu elementem składowym holoenzymu polimerazy RNA, który kontroluje ekspresję około 10% wszystkich genów w komórkach *E. coli* [40]. Czynnik  $\sigma^S$ /RpoS jest zaangażowany m.in. w odpowiedź komórek *E. coli* na stres oksydacyjny, czego dowodem jest wzmoczone gromadzenie się utlenionych białek i przyspieszone starzenie się bakterii pozbawionych aktywności tego czynnika [10,11,23].

Według ostatnich badań, stres oksydacyjny może odgrywać pierwszoplanową rolę w starzeniu się bakterii *E. coli* w fazie stacjonarnej [30]. Bodajże najbardziej przekonującym

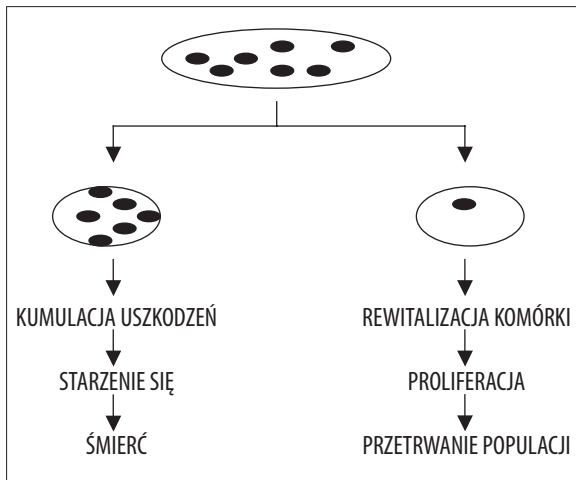
dowodem na sprawczą rolę stresu oksydacyjnego w uwarunkowanym starzeniu się *E. coli* jest przywrócenie aktywności podziałowej komórek po przeniesieniu ich do środowiska o ograniczonej przepływności parcjale tlenku [11]. Podobne wnioski można wyciągnąć na podstawie obserwacji gromadzenia się w komórkach oksydacyjnie zmodyfikowanych (karbonylowanych) białek [10], jak i znaczącego wzrostu zawartości tych struktur w komórkach pozbawionych ochrony antyoksydacyjnej [27]. Z kolei w komórkach bakteryjnych cechujących się nadekspresją dysmutazy nadtlenkowej, stężenie karbonylowanych białek okazało się wyraźnie obniżone [26]. Warto zauważyć, że wśród cząsteczek podlegających oksydacyjnym modyfikacjom w komórkach *E. coli* są m.in. białka zaangażowane w główne procesy wewnątrzkomórkowe, takie jak: fałdowanie białek (DnaK), wydłużanie łańcucha peptydowego (EF-Tu), organizację DNA (H-NS), katabolizm związków węglowych (Mdh, Icd, AceF) oraz reakcję na stres (UspA) [10]. Co ciekawe, jednak zmodyfikowane białka gromadzą się mimo wyraźnego wzrostu aktywności mechanizmów antyoksydacyjnych w komórkach, w tym dysmutazy nadtlenkowej i katalazy [11]. Jak wykazały badania z wykorzystaniem streptomycyny, tj. antybiotyku upośledzającego proces translacji bez wpływu na generowanie reaktywnych form tlenu, przyczyną tej pozornej niespójności może być gromadzenie się w komórce białek o nieprawidłowej strukturze, cechujących się dużą podatnością na oksydacyjne modyfikacje [9]. Wśród błędów powstających na etapie translacji i mogących się przyczyniać do powstawania nieprawidłowych białek, zalicza się mutacje nonsensowne, przesunięcia ramki odczytu oraz nadczytanie kodonu stop [3,31,41]. Taką interpretację przyczyny gromadzenia się zmodyfikowanych białek potwierdzają badania mutantów *E. coli* wyposażonych w rybosomy o ponadprzeciętnej sprawności (ograniczenie błędów w translacji dzięki allelowi *rpsL141*), w których stężenie zmodyfikowanych białek było bardzo niewielkie [3,23].

Warto podkreślić że, obecność agregatów białkowych odnotowano także w obrębie starego końca komórek *E. coli* [24]. Ponadto zaobserwowano silną dodatnią zależność między zawartością zmodyfikowanych białek w komórkach, a ich potencjałem podziałowym i częstością występowania śmierci komórkowej [26]. Dane te sugerują, że gromadzenie się nieprawidłowych białek w wyniku błędów w translacji i stresu oksydacyjnego może być elementem łączącym starzenie się bakterii związane z molekularną asymetrią podziału komórkowego z analogicznymi zjawiskami zachodzącymi w komórce podczas głodzenia w fazie stacjonarnej.

#### **STARZENIE SIĘ BAKTERII Z PERSPEKTYWY EWOLUCJI**

Oprócz składowej mechanistycznej, badania procesu starzenia się obejmują także kwestię biologicznego (ewolucyjnego) sensu tego zjawiska. W ten nurt badań wpisują się również prace prowadzone na modelu prokariotycznym, a zwłaszcza ocena roli jaką może odgrywać asymetryczny (morfologicznie i/lub czynnościowo) podział komórki. Taki typ podziału wiąże się bowiem z nierównomierną segregacją uszkodzeń makrocząsteczek, co z kolei może sugerować, że w ujęciu populacyjnym, część komórek starzeje się i umiera, aby zapewnić przetrwanie pozostałej części (ryc. 4). Można wręcz stwierdzić, że dziedziczenie





Ryc. 4. Niesymetryczna dystrybucja uszkodzeń podczas podziału komórki bakteryjnej. Gromadzenie uszkodzeń w jednej z komórek potomnych umożliwia odmłodzenie drugiej komórki i zapewnienie populacji przetrwania w niesprzyjających warunkach środowiska zewnętrznego

elementów starego bieguna u *E. coli* (w tym np. agregatów białkowych) tylko przez jedną z komórek potomnych prowadzi do rzeczywistego odmłodzenia drugiej komórki [12]. W badaniach wykorzystujących metody modelowania matematycznego w celu porównania losów komórek dzielących się symetrycznie i asymetrycznie wykazano, że ten drugi typ podziału prowadzi do zwiększenia tempa namnażania się całej populacji, kosztem zredukowania powstającej biomasy. Sytuacja taka może być rozpatrywana jako jedno z przystosowań mikroorganizmów do bytowania w warunkach określonej presji selekcyjnej, np. spowodowanej współzawodnictwem o ograniczone zasoby pokarmu [39].

Jeśli te wyliczenia są prawidłowe, starzenie się bakterii mogłoby się wkomponowywać w uznawane ewolucyjne teorie starzenia się organizmów eukariotycznych, zwłaszcza teorię ciała jednokrotnego użytku [17], której głównym

założeniem jest rozdział zasobów energetycznych ustroju (a tym samym możliwości naprawy uszkodzeń) pomiędzy dwie odrębne grupy komórek: tworzące ciało komórki somatyczne (ich odpowiednikiem u bakterii byłyby komórki dziedziczące stary biegun) oraz komórki płciowe (odpowiadające bakteriom odmłodzonym). Ponieważ podstawowym celem ewolucji jest zapewnienie przetrwania gatunków, faworyzowane energetycznie są komórki płciowe, natomiast komórki somatyczne dzielą się i egzystują dopóty, dopóki nie nastąpi skuteczny rozród. Tak więc zarówno u organizmów wyższych, jak i u bakterii, korzyści płynące dla całej populacji przewyższają partycularne interesy tworzących je osobników, która to zgodność może sugerować, że proces starzenia się jest z punktu widzenia ewolucji zjawiskiem dużo bardziej uniwersalnym niż sądzono dotychczas.

## PODSUMOWANIE

To, że bakterie mogą się starzeć, podobnie jak czynią to organizmy eukariotyczne jest odkryciem relatywnie nowym, a przez to nadal słabo zakorzenionym w świadomości mikrobiologów i biogerontologów. Nie sposób ukryć, że obecnie problematyka ta dostarcza dużo więcej pytań niż odpowiedzi, czego głównej przyczyny można upatrywać w niezwykle wąskim zakresie zbadanych pod tym kątem gatunków bakterii. Jednak ostatnie doniesienia sugerujące m.in. potencjalne medyczne znaczenie wchodzenia bakterii w fazę starzenia się, tj. pozostawanie w tkankach frakcji bakterii nie dzielących się, które przetrwały antybiotykoterapię [18], może wskazywać, że zainteresowanie tym zagadnieniem powinno stopniowo wzrastać. Czynnikiem działającym na korzyść w tym zakresie są także zsekwencjonowanie genomów wielu ważnych klinicznie bakterii oraz duża podatność tych organizmów na manipulacje genetyczne. Nie sposób pominąć także oczywistego faktu, że w przypadku badań na bakteriach, pojedyncza komórka stanowi zarazem pełnoprawny organizm, która to cecha może stawiać bakterie w pierwszym szeregu modeli badawczych procesu starzenia się w XXI wieku.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Ackermann M., Stearns S.C., Jenal U.: Senescence in a bacterium with asymmetric division. *Science*, 2003; 300: 1920
- [2] Angert E.R.: Alternatives to binary fission in bacteria. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2005; 3: 214–224
- [3] Ballesteros M., Fredriksson A., Henriksson J., Nystrom T.: Bacterial senescence: protein oxidation in non-proliferating cells is dictated by the accuracy of the ribosomes. *EMBO J.*, 2001; 20: 5280–5289
- [4] Bishop R.E., Leskiw B.K., Hodges R.S., Kay C.M., Weiner J.H.: The entericidin locus of *Escherichia coli* and its implications for programmed bacterial cell death. *J. Mol. Biol.*, 1998; 280: 583–596
- [5] Burhans W.C., Weinberger M.: DNA replication stress, genome instability and aging. *Nucleic Acids Res.*, 2007; 35: 7545–7556
- [6] Campisi J., d'Adda di Fagagna F.: Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2007; 8: 729–740
- [7] Cronan J.E.Jr.: Phospholipid alterations during growth of *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.*, 1968; 95: 2054–2061
- [8] Curtis P.D., Brun Y.V.: Getting in the loop: regulation of development in *Caulobacter crescentus*. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2010; 74: 13–41
- [9] Dukan S., Farewell A., Ballesteros M., Taddei F., Radman M., Nystrom T.: Protein oxidation in response to increased transcriptional or translational errors. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2000; 97: 5746–5749
- [10] Dukan S., Nystrom T.: Bacterial senescence: stasis results in increased and differential oxidation of cytoplasmic proteins leading to developmental induction of the heat shock regulon. *Genes Dev.*, 1998; 12: 3431–3441
- [11] Dukan S., Nystrom T.: Oxidative stress defense and deterioration of growth-arrested *Escherichia coli* cells. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 26027–26032
- [12] Erjavec N., Cvijovic M., Klipp E., Nystrom T.: Selective benefits of damage partitioning in unicellular systems and its effects on aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008; 105: 18764–18769
- [13] Gray J.V., Petsko G.A., Johnston G.C., Ringe D., Singer R.A., Werner-Washburne M.: "Sleeping beauty": quiescence in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2004; 68: 187–206
- [14] Harry E., Monahan L., Thompson L.: Bacterial cell division: the mechanism and its precision. *Int. Rev. Cytol.*, 2006; 253: 27–94
- [15] Hayflick L.: The limited *in vitro* lifetime of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.*, 1965; 37: 614–636
- [16] Hayflick L., Moorhead P.S.: The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.*, 1961; 25: 585–621
- [17] Kirkwood T.B., Holliday R.: The evolution of ageing and longevity. *Proc. R. Soc. Lond B Biol. Sci.*, 1979; 205: 531–546
- [18] Klapper I., Gilbert P., Ayati B.P., Dockery J., Stewart P.S.: Senescence can explain microbial persistence. *Microbiology*, 2007; 153: 3623–3630

- [19] Kolter R., Siegele D.A., Tormo A.: The stationary phase of the bacterial life cycle. *Annu. Rev. Microbiol.*, 1993; 47: 855–874
- [20] Ksiazek K., Piwocka K., Brzezinska A., Sikora E., Zabel M., Breborowicz A., Jorres A., Witowski J.: Early loss of proliferative potential of human peritoneal mesothelial cells in culture: the role of p16INK4a-mediated premature senescence. *J. Appl. Physiol.*, 2006; 100: 988–995
- [21] Lam H., Oh D.C., Cava F., Takacs C.N., Clardy J., de Pedro M.A., Waldor M.K.: D-amino acids govern stationary phase cell wall remodeling in bacteria. *Science*, 2009; 325: 1552–1555
- [22] Lange R., Hengge-Aronis R.: Growth phase-regulated expression of *bolA* and morphology of stationary-phase *Escherichia coli* cells are controlled by the novel sigma factor sigma S. *J. Bacteriol.*, 1991; 173: 4474–4481
- [23] Lange R., Hengge-Aronis R.: Identification of a central regulator of stationary-phase gene expression in *Escherichia coli*. *Mol. Microbiol.*, 1991; 5: 49–59
- [24] Lindner A.B., Madden R., Demarez A., Stewart E.J., Taddei F.: Asymmetric segregation of protein aggregates is associated with cellular aging and rejuvenation. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2008; 105: 3076–3081
- [25] Lorenz M., Saretzki G., Sitte N., Metzkwow S., von Zglinicki T.: BJ fibroblasts display high antioxidant capacity and slow telomere shortening independent of hTERT transfection. *Free Radic. Biol. Med.*, 2001; 31: 824–831
- [26] Maisonneuve E., Ezraty B., Dukan S.: Protein aggregates: an aging factor involved in cell death. *J. Bacteriol.*, 2008; 190: 6070–6075
- [27] Maisonneuve E., Fraysse L., Moinier D., Dukan S.: Existence of abnormal protein aggregates in healthy *Escherichia coli* cells. *J. Bacteriol.*, 2008; 190: 887–893
- [28] Navarro Llorens J.M., Tormo A., Martinez-Garcia E.: Stationary phase in gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2010; 34: 476–495
- [29] Nystrom T.: Conditional senescence in bacteria: death of the immortals. *Mol. Microbiol.*, 2003; 48: 17–23
- [30] Nystrom T.: The free-radical hypothesis of aging goes prokaryotic. *Cell Mol. Life Sci.*, 2003; 60: 1333–1341
- [31] O'Farrell P.H.: The suppression of defective translation by ppGpp and its role in the stringent response. *Cell*, 1978; 14: 545–557
- [32] Passos J.F., von Zglinicki T., Saretzki G.: Mitochondrial dysfunction and cell senescence: cause or consequence? *Rejuvenation. Res.*, 2006; 9: 64–68
- [33] Pin C., Rolfe M.D., Munoz-Cuevas M., Hinton J.C., Peck M.W., Walton N.J., Baranyi J.: Network analysis of the transcriptional pattern of young and old cells of *Escherichia coli* during lag phase. *BMC. Syst. Biol.*, 2009; 3: 108
- [34] Pommerville J.C.: *Microbial growth and nutrition*. W: Alcamo's Fundamentals of Microbiology: Body Systems: London, Jones and Bartlett Publishers International, 2010: 129–152
- [35] Rose M.: *Evolutionary Biology of Aging*. New York, Oxford University Press, 1991
- [36] Sinclair D., Mills K., Guarente L.: Aging in *Saccharomyces cerevisiae*. *Annu. Rev. Microbiol.*, 1998; 52: 533–560
- [37] Stewart E.J., Madden R., Paul G., Taddei F.: Aging and death in an organism that reproduces by morphologically symmetric division. *PLoS. Biol.*, 2005; 3: e45
- [38] von Zglinicki T., Saretzki G., Ladhoff J., d'Adda di Fagnana F., Jackson S.P.: Human cell senescence as a DNA damage response. *Mech. Ageing Dev.*, 2005; 126: 111–117
- [39] Watve M., Parab S., Jogdand P., Keni S.: Aging may be a conditional strategic choice and not an inevitable outcome for bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 14831–14835
- [40] Weber H., Polen T., Heuveling J., Wendisch V.F., Hengge R.: Genome-wide analysis of the general stress response network in *Escherichia coli*:  $\sigma^S$ -dependent genes, promoters, and sigma factor selectivity. *J. Bacteriol.*, 2005; 187: 1591–1603
- [41] Wentzel A.M., Stancek M., Isaksson L.A.: Growth phase dependent stop codon readthrough and shift of translation reading frame in *Escherichia coli*. *FEBS Lett.*, 1998; 421: 237–242
- [42] Wolf S.G., Frenkiel D., Arad T., Finkel S.E., Kolter R., Minsky A.: DNA protection by stress-induced biocrystallization. *Nature*, 1999; 400: 83–85
- [43] Yoshida H., Yamamoto H., Uchiumi T., Wada A.: RMF inactivates ribosomes by covering the peptidyl transferase centre and entrance of peptide exit tunnel. *Genes Cells*, 2004; 9: 271–278

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.