ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ

Пензенский государственный педагогический университет имени В.Г.Белинского

**Реферат на тему:**

**Характеристика основных теорий геронтологии**

Пенза 2010

**ПЛАН РАБОТЫ**

геронтология старение организм

ВВЕДЕНИЕ

1 теория. Теория соматических мутаций

2 теория. Свободнорадикальная теория старения

3 теория. Митохондриальная теория старения

4 теория. Теломерная теория

5теория. Элевационная теория

Литература

**Введение**

Геронтология (греч. geron, geront(os) - старец + logos учение) - наука, изучающая закономерности старения живых существ, в том числе человека, и старческий возраст.

Существует большое число теорий и гипотез, претендующих на объяснение механизмов старения.

**1 теория. Теория соматических мутаций**

**Теория соматических мутаций**, согласно которой старение является результатом взаимодействия различных эндогенных и экзогенных повреждающих агентов с генетическим материалом клетки и постепенного накопления случайных мутаций в геноме соматических клеток. Повреждения ядерной и митохондриальной ДНК соматических клеток, такие как точечные мутации, делеции и транслокации, приводят к активации или инактивации специфических генов, вовлеченных в регуляцию клеточного цикла и контроль роста. В табл. 13 приведены данные об интенсивности эндогенных повреждений ДНК клеток млекопитающих.

Накопление с возрастом таких мутаций в различных органах и тканях является основным фактором, определяющим развитие возрастной патологии, включая рак

Частота мутаций увеличивается с возрастом во многих тканях, однако степень этого увеличения существенно варьирует. Наибольшая частота мутаций отмечена в клетках тонкой кишки и мочевого пузыря старых мышей. Важно отметить, что степень возрастного увеличения частоты спонтанных мутаций не коррелирует с пролиферативной активностью тканей. Одной из причин накопления повреждений ДНК с возрастом может быть снижение эффективности систем ее репарации. В ряде работ установлена положительная корреляция между продолжительностью жизни вида и скоростью репарации ДНК, поврежденной ультрафиолетовым светом или ионизирующей радиацией.

При старении может изменяться структура генов и направление их функционирования. С возрастом в соматических клетках накапливаются не только мутации, но и хромосомные перестройки. Полагают, что изменения хроматина могут играть главную роль в связанных с возрастом изменениях регуляции экспрессии генов. С увеличением возраста не отмечено изменений стехиометрии большинства гистонов, однако имеются сообщения ой изменениях подвида гистона H1. Ацетилирование гистонов, которое предположительно изменяет взаимодействие гистон-ДНК и делает ДНК белее доступной, снижается по мере старения на 30-70 %. Важную роль в увеличении продолжительности жизни, как это показано в опытах на дрожжах и С. elegans, играют деацетилазы гистонов.

**2 теория. Свободнорадикальная теория старения**

2 теория. Одной из наиболее плодотворно развивающихся в последние годы фундаментальных теорий является свободнорадикальная теория старения.

Согласно этой теории, продуцируемые главным образом в митохондриях клеток молекулы супероксида (О-2), Н2О2, гидроксильного радикала (НО) и, возможно, синглетного кислорода ( О2) повреждают клеточные макромолекулы (ДНК, белки, липиды). Полагают, что активные формы кислорода вызывают повреждения мембран, коллагена, ДНК, хроматина, структурных белков и участвуют в регуляции внутриклеточного уровня кальция и т. д. К основным эндогенным факторам антиоксидантной защиты организма относятся некоторые ферменты и витамины (табл. 16).

Было показано, что видовая продолжительность жизни прямо коррелирует с активностью супероксиддисмутазы (СОД), содержанием -каротина, -токоферола и мочевой кислоты в сыворотке крови. Установлена высокая корреляция между активностью основного обмена, активностью СОД и максимальной продолжительностью жизни у животных 14 видов, включая человека. При повышении температуры происходит усиление образования 8-оксигуанина в ДНК, что свидетельствует о том, что нагревание может усиливать окислительный стресс, повышая уровень активных форм кислорода. Выявлено существенное накопление с возрастом продуктов окислительного повреждения белков свободными радикалами, генерируемыми нейтрофилами, снижение общей антиокислительной и антирадикальной активности крови у людей.

**3 теория. Митохондриальная теория старения**

3 теория. В последние годы получила развитие так называемая митохондриальная теория старения, в основе которой лежат два предположения.

Установлено, что инактивация ядерного гена СОХ5, кодирующего субъединицу V комплекса цитохром с оксидазы приводит у дрожжей к использованию альтернативного дыхательного пути и уменьшению продукции АФК, что сопровождается существенным увеличением продолжительности жизни, ассоциированным со стабилизацией митохондриальной хромосомы.

Сторонники митохондриальной теории старения полагают, что в основе старения лежит прогрессивная потеря функции митохондрий в различных тканях организма

В пользу такой точки зрения свидетельствуют следующие данные:

- накопление в митохондриальной ДНК (мтДНК) больших делеций и точковых мутаций в тканях пожилых индивидуумов и уменьшение количества копий;

- снижение с возрастом активности ферментов, обеспечивающих перенос электронов в дыхательной цепи, в лимфоцитах, скелектных мышцах и кардиомиоцитах;

- как следствие этих процессов - увеличение продукции АФК и прогрессивное перекисное окисление липидов и белков мембран;

- изменения морфологической структуры митохондрий и снижение мембранного потенциала митохондрий, обеспечивающего энергию для синтеза АТФ;

- клетки молодых крыс быстро стареют и подвергаются дегенерации, когда в них с помощью микроинъекции вводят митохондрии из фибробластов старых крыс;

- установлена обратная корреляция между продукцией перекиси водорода, митохондриями и максимальной продолжительностью жизни вида.

Наследуемая по материнской линии мтДНК реплицируется в течение всей жизни организма как в пролиферирующих, так и в постмитотических клетках, что в конечном счете приводит к тому, что частота мутаций мтДНК во много раз превышает таковую в ядерной ДНК. В значительной мере это обусловлено неэффективностью систем репарации ДНК и близостью к митохондриальной мембране, где генерируются АФК.

**4 теория. Теломерная теория**

В представили данные о том, что даже в идеальных условиях культивирования фибробласты эмбриона человека способны делиться только ограниченное число раз (50 ± 10). Было установлено, что при самом тщательном соблюдении всех мер предосторожности при пересевах клетки проходят in vitro ряд вполне морфологически различимых стадий (фаз), после чего их способность к пролиферации исчерпывается, и в таком состоянии клетки способны находиться длительное время. В повторных опытах это наблюдение было многократно воспроизведено, последняя фаза жизни клеток в культуре была уподоблена клеточному старению, а сам феномен получил по имени автора название "предела Хейфлика". Более того, оказалось, что с увеличением возраста донора число делений, которые были способны совершить клетки организма, существенно уменьшалось, что привело к представлению о существовании гипотетического счетчика делений, ограничивающего общее их число.

Показано, что число удвоений клеток в культуре обратно коррелирует с видовой продолжительностью жизни в ряду позвоночных. Между возрастом донора и репликативной продолжительностью жизни in vitro имеет место отрицательная зависимость. Эту зависимость наблюдали при изучении клеток нескольких типов, включая гепатоциты, кератиноциты, гладкомышечные клетки артерий. Вместе с тем было установлено, что если тщательно производить биопсию и отбирать только здоровых доноров, то корреляцию между клеточным старением фибробластов человека в культуре и возрастом доноров обнаружить не удается. Клеточные культуры, полученные от доноров, страдающих различными заболеваниями, такими как сахарный диабет, синдромы Вернера (прогерия взрослых) и Дауна, также характеризуются уменьшенным пролиферативным потенциалом. Однако при синдроме Хатчинсона-Гилфорда (прогерия детей) такого уменьшения не наблюдали.

Следует отметить, что клеточное старение является необязательным последствием пролиферации в культуре. Так, шванновские клетки обладают неограниченным потенциалом к удвоению in vitro, тогда как фибробласты, выделенные из тех же нервов, подвергаются классическому репликативному старению, наблюдаемому в фибробластах грызунов .

Использовав регрессионный анализ данных о скорости укорочения теломер в клетках человека из 15 различных тканей и органов, Takubo et al. (2002) установили, что они в среднем укорачиваются на 20-60 пар оснований в год. Авторы подчеркивают, что длина теломер не имеет отчетливой корреляции со временем обновления клеток in vivo и скорее является индивидуальной характеристикой.

Было установлено, что при введении теломеразы в клетки фибробластов человека, которые в норме делятся лишь 50-80 раз, они способны поделиться 280 раз без каких-либо признаков старения и патологии. Тщательное исследование показало отсутствие в этих клетках таких признаков малигнизации, как нестабильность хромосом, независимый от добавления натуральной сыворотки рост, отсутствие контактного торможения и потеря контроля клеточного цикла и, что особенно важно, из них не развиваются опухоли при трансплантации бестимусным мышам.

Видимо, основным свойством теломеразы является контроль клеточного деления, а для возникновения опухолевого роста необходимы дополнительные мутации и факторы.

Доказательства правомочности такого предположения были представлены Т. Kiyono и соавт. (1998), которые показали, что введения каталитического компонента теломеразы hTERT или теломеразной активности с помощью онкобелка вируса папилломы человека Е7 в кератиноциты или клетки эпителия человека недостаточно для их полной иммортализации. Она наступает лишь при дополнительном торможении регуляции антионкогена Rb/pl6 или при угнетении экспрессии р16 в качестве второй важнейшей ступени этого процесса. Элиминация антионкогена р53 таким свойством не обладала. С другой стороны, протоонкоген с-Мус может активировать экспрессию теломеразы. С помощью опосредованного микроклетками переноса маркированную геном nео хромосому 20 из стареющих и молодых диплоидных фибробластов человека ввели в молодые фибробласты. Во всех новообразованных клонах наблюдалось уменьшение пролиферативного потенциала на 17-18 удвоений популяции. Авторы склонны рассматривать полученные данные как свидетельство того, что отдельные теломеры способны ограничить пролиферативный потенциал клеток.

В.М. Михельсон, критически рассмотрев имеющиеся данные о роли укорочения теломер в старении, полагает, что наблюдаемые противоречия обусловлены репликативным мозаицизмом клеток. Он полагает, что истощение пролиферативного потенциала клеток в некоторых участках тканей может быть достаточно для возникновения ассоциированных со старением заболеваний. Комбинация различных нарушений, постепенно нарастающих с возрастом, и представляет собой старение, что противоречит точке зрения Л. Хейфлика, который считает необходимым различать связанные с возрастом заболевания и "чистое" старение.

В работах, специально посвященных вопросу о роли стресса в репликативном старении клеток приведены убедительные доказательства укорочения теломер, сопровождающегося укорочением продолжительности жизни клеток in vitro, при воздействии мягких стрессоров, например хронической гипоксии, воздействии гомоцистеина, низких доз tert-бутилгидропероксида или перекиси водорода. Была обнаружена существенная обратная корреляция между скоростью укорочения теломер и антиоксидазной активностью при исследовании этих показателей в различных линиях фибробластов человека. Антиоксиданты не только останавливают ускоренное укорочение теломер, вызванное окислительным стрессом, но и увеличивают продолжительность репликативной жизни клеток, замедляя процесс укорочения теломер (von Zglinicki, 2002). Предполагается, что укорочение теломер in vivo при некоторых заболеваниях, например сосудистой деменции, атеросклерозе или апластической анемии, может быть обусловлено оксидатив-ным стрессом, играющим важную роль в их патогенезе.

Вместе с тем показано, что старение некоторых тканей, например эпителиальных клеток слизистой полости рта или роговицы глаза человека in vivo, не сопровождается укорочением теломер. Наиболее длинные теломеры наблюдались в миокарде и наиболее короткие - в печени или корковом слое почек. Авторы не обнаружили отчетливой корреляции между длиной теломер и временем обновления тканей in vivo и полагают, что длина теломер является скорее индивидуальной характеристикой.

После того как нормальная клетка человека поделилась определенное число раз, которое зависит от типа клеток и условий культивирования, ее теломеры укорачиваются настолько, что они запускают остановку клеточного цикла, приводя клетку в терминальное неделящееся состояние. Именно его называют "клеточным старением". Другой часто используемый термин - "репликативное старение" - более определенно связан с клеточным старением, обусловленным укорочением теломер. При репликативном старении дальнейшее деление клетки блокируется такими ингибиторами клеточной пролиферации, как p21SDH/WAF/CIP1 и p161NK4A. В тех случаях, когда репликативное старение прерывается онкобелком, например антигеном SV4O Т, клетки ускользают из этого состояния и переходят в другое, называемое кризисом. В этом состоянии самые короткие теломеры подвергаются слиянию конец-в-конец и циклам разрывов и слияний хромосом, которые переводят клетки в состояние апоптоза, что приводит к гибели значительной части клеток, не наблюдающейся при репликативном старении.

Считается, что участие апоптоза в процессе старения может реализоваться двумя способами, причем, если первый, заключающийся в элиминации посредством апоптоза поврежденных стареющих клеток, которые впоследствии могут быть заменены путем клеточной пролиферации, обеспечивает сохранение тканевого гомеостаза, то второй, при котором удаляются постмитотические клетки, которые не могут быть возобновлены (например, кардиомиоциты, нейроны), приводит к развитию патологии (Warner, 1997).

В.П. Скулачевым высказано предположение, что механизм, аналогичный апоптозу и названный им "митоптозом", реализуется на субклеточном уровне и касается, в частности, элиминации митохондрий, продуцирующих избыточное количество супероксида. Подобно этому запрограммированную смерть организмов предлагается обозначать термином "феноптоз". Феноптоз элиминирует из популяции наиболее уязвимых индивидуумов. Старение, согласно развиваемой концепции, является более мягким типом феноптоза (растянутым во времени и допускающим некоторую степень компенсации).

В последние годы достигнут значительный прогресс как в изучении самого феномена программированной клеточной гибели (апоптоза), так и в понимании молекулярных механизмов его реализации и регуляции. Установлена ключевая роль антионкогена р53 в этом процессе. Опосредованная р53 остановка пролиферации в стадии G1 или G2 клеточного цикла необратима. Такая клетка хотя и не погибает, но генетически она уже "мертва", поскольку не способна к развитию опухоли. Реализации такого эффекта р53 предшествует индукция циклин-зависимого ингибитора киназы р21. Менее ясна роль р53 в стимуляции собственно апоптоза. Установлено, что мишенями для р53 являются несколько специфических генов, таких как антагонист гена Bax ген Всl2, рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), связывающий белок IGF-BP3, компоненты ренин-ангиотензин конвертирующей системы и белки, регулирующие ангиогенез. Выявлено также, что р53 участвует в реакции клетки на воздействия, которые не повреждают непосредственно ДНК, например при метаболической депривации, физических травмах, тепловом шоке, гипоксии и экспрессии таких онкогенов как Мус и Е1А. Экспрессия многих генов, участвующих в контроле апоптоза, с возрастом повышается, тогда как некоторых уменьшается.

**5 теория. Элевационная теория**

Важным этапом в развитии элевационной теории было установление роли возрастных изменений, закономерно возникающих в этих трех основных гомеостатах (репродуктивном, адаптационном и метаболическом), в формировании таких имеющих ключевое значение для продолжительности жизни индивидуума феноменов, как метаболическая иммунодепрессия и канкрофилия, то есть формирование условий, способствующих возникновению злокачественных новообразований. В. М. Дильман пришел к убеждению, что старение не запрограммировано, а является побочным продуктом реализации генетической программы развития, и поэтому старение возникает с закономерностью, свойственной генетической программе. Из онтогенетической модели возникновения болезней следует, что их развитие можно затормозить, если стабилизировать состояние гомеостаза на уровне, достигаемом к окончанию развития организма.

В настоящее время не возникает сомнений в ведущей роли гипоталамуса в механизме включения репродуктивной функции, однако в отношении "выключения" репродуктивной функции единого мнения не существует. Вместе с тем накоплено достаточно данных, подтверждающих выдвинутую В.М. Дильманом гипотезу о первичности изменений гипоталамической регуляции репродуктивной функции в механизме ее выключения. Так, были подтверждены данные о постепенном увеличении с возрастом уровня гонадотропинов в крови у женщин. Основную причину этого увеличения В.М Дильман усматривал в постепенном повышении порога чувствительности гипоталамуса к гомеостатическому торможению половыми гормонами. На основании представлений о едином элевационном механизме старения В.М. Дильман рассматривал и роль возрастных нарушений в метаболическом гомеостазе в развитии ожирения, препредиабета и атеросклероза. Такие состояния он считал следствием генетически запрограммированного повышения порога чувствительности гипоталамического центра насыщения к "глюкозному и инсулиновому сигналам", причем ведущее значение в развитии метаболических нарушений придавалось инсулину. В регуляции системы энергетического гомеостаза наряду с инсулином, ключевую роль играют, по мнению В. М. Дильмана. также гормон роста, глюкоза и жирные кислоты. По данным, полученным в лаборатории В.М. Дильмана, уже в среднем возрасте у людей наблюдается снижение чувствительности системы "гипоталамус-гормон роста" к ингибированию глюкозой, что, как считалось, приводило затем к снижению чувствительности к инсулину, увеличению уровня жирных кислот, которые в свою очередь вызывали с возрастом снижение в крови уровня гормона роста.

В 2000 г. в журнале "Free Radical Biology & Medicine" в рубрике "Гипотезы" опубликована статья F. S. Facchini и соавт. (2000), в которой постулируется, что гиперинсулинемия может способствовать окислительному стрессу и тем самым независимо от гипергликемии ускорять старение и формирование ассоциированных с возрастом заболеваний, таких как сахарный диабет, атеросклероз, гипертоническая болезнь и рак. Гиперинсулинемия развивается вторично в связи с нарушенной способностью инсулина стимулировать метаболизм глюкозы в скелетных мышцах (резистентость к инсулину). Другой способствующий старению эффект инсулина состоит в стимуляции полиненасыщенных жирных кислот и угнетении протеосома. Авторы полагают, что данные о существенном увеличении продолжительности жизни С. elegans с мутациями, тормозящими передачу сигнала инсулина, или увеличении продолжительности жизни при ограничении калорийности питания, снижающем уровень глюкозы и инсулина в крови и окислительный стресс, могут служить подтверждением их гипотезы. Аналогичным образом Matsumoto и соавт. (2000) связывают гипоталамические нарушения и гиперинсулинемию с ускоренным старением и нарушением рефляции репродуктивной функции, энергии и веса тела.

В табл. 25 суммированы данные об изменениях в системе гормон роста-IGF-1-инсулин-глюкоза при нормальном старении и у животных, содержащихся на ограниченной по калорийности диете, с генетически модифицированными изменениями в углеводном обмене и при введении антидиабетических бигуанидов. Можно видеть, что применение антидиабетических бигуанидов более адекватно препятствует возрастным изменениям указанных параметров в организме при старении.

В адаптационной системе уменьшение порога чувствительности гипоталамуса к торможению глюкокортикоидами наблюдается не только при старении, но и при ускоренном развитии ряда ассоциированных с возрастом заболеваний, включая снижение познавательной функции с возрастом. Было установлено, что определенную роль в этом процессе играет снижение числа и эффективности рецепторов к глюкокортикоидам в гиппокампе и дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В опытах in vitro удалось показать непосредственное снижение чувствительности кортикотропов к глюкокортикоидам у крыс еще в зрелом возрасте. Установлено, что одним из начальных звеньев в цепи нарушений в организме под влиянием генотоксического стресса является повышенная экспрессия онкосупрессорного и антиапоптотического гена bcl-2, что приводит к снижению способности дексаметазона подавлять экспрессию проопиомеланокортина и секрецию АКТТ кортикотрофами гипофиза.

Также значительное число исследований свидетельствует о существенных изменениях в концентрации и/или обмене нейромедиаторов в мозге. Эти изменения касаются адренергических, дофаминергических и серотонинергических активностей у стареющих животных и человека, а также пептидергических нейронов. Одной из ведущих причин этих нарушений является иногда полная утрата рецепторов.

Известно, что синапсы могут использовать один или более медиаторов. Множественные уровни контроля и региональные особенности различных синапсов в отдельных областях мозга затрудняют определение связанных с возрастом повреждений нейромедиаторных/нейропептидных функций. Возрастная динамика состояния нейромедиаторов всей нервной системы скорее характеризуется "десинхронизацией", чем одинаковым снижением уровня специфических нейромедиаторов.

Чувствительность бета-адренергических рецепторов, связанная с блокадой передающего сигнал аденилат-циклазного комплекса, уменьшается с возрастом (LakatLa, 1980). В шишковидной железе, полосатом теле и мозжечке крысы снижается чувствительность к катехоламинам из-за уменьшения сродства бета-адренергических рецепторов к их лигандам. Однако изменения количества самих рецепторов не отмечено.

В клетках нервной системы с возрастом меняется состав липидов, что может приводить к снижению вязкости мембран. С возрастом в головном мозге усиливается активность свободнорадикальных процессов и накапливаются мутации ядерной и митохондриальной ДНК. Этот процесс сопровождается возрастным снижением эффективности репарации ДНК. В отдельных участках мозга снижается синтез белков, накапливается липофусцин. Следует заметить, что, несмотря на непосредственную связь степени накопления липофусцина в нервной системе и оксидативным стрессом, функциональное значение этого накопления остается неясным. Отмечено изменение баланса микроэлементов и электролитов в мозге при старении. Старение сопровождается снижением воды в мозговой ткани и изменением сосудистой циркуляции в мозге.

В течение последних лет ведется интенсивный поиск кандидатов на роль генов смерти и долголетия у человека . Schachter et al. (1994) предложили следующую классификацию: 1) гены, гомологичные генам, определяющим долгожительство у животных других видов; 2) гены, участвующие в поддержании клеточного равновесия тканей и репарации; 3) гены, ответственные за развитие основных заболеваний, связанных со старением.

В настоящее время принято считать, что только один ген аполипопротеина Е (АпоЕ) имеет существенное значение для долгожительства человека. У столетних выявлено отчетливое преобладание аллеля АпоЕ Е2 над аллелем Е4. Преобладание аллеля Е4, напротив, предрасполагает к гиперхолестеринемии, коронарной болезни сердца и болезни Альцгеймера (но не к раку или диабету). У лиц старше 90 лет риск болезни Альцгеймера, связанный с АпоЕ Е4, достигает плато. Полагают, что АпоЕ должен рассматриваться скорее как ген "хилости" (frailty), a не ген долголетия. На роль генов, определяющих долголетие, могут претендовать и гены, определяющие МНС гаплотип, метиленотетрафолат редуктазы и ангиотензин-превращающего фермента.

Было установлено, что ген bcl-2 кодирует белки мембраны митохондрий, и его функция проявляется в фенотипе бессмертия в тех клетках, где он экспрессируется . Однако в отличие от всех других онкогенов он не вызывал клеточной пролиферации, вместо этого клетки находились в состоянии персистенции, даже находясь под влиянием гормонов. Показано, что ген bcl-2 блокирует программируемую клеточную смерть в клетках. Было также обнаружено, что продукт гена bcl-2 препятствует токсическому эффекту гидроксильных радикалов, защищая стареющие клетки от оксидативного стресса.

В опытах с bcl-2 и подобными ему генами на нематодах было показано, что они предотвращают цепную реакцию перекисного окисления липидов, которая происходит в мембранах, и этим защищают клетки от повреждения свободными радикалами. Поскольку ген bcl-2 является частью клеточной системы противодействия апоптозу, то в настоящее время исследуются пути использования bcl-2 как лечебного средства в терапии нейродегенеративных заболеваний.

Ген белка р53 также является чрезвычайно важным как для контроля эволюции раковых клеток, ограничивая их бесконтрольный рост и даже вызывая регрессию опухолей, так и для клеточного старения, выполняя функцию удаления старых, нефункционирующих клеток. Белок р53 ведет себя как антионкоген: его введение в трансформированные клетки подавляет их неконтролируемую пролиферацию. Было установлено, что если нормальный р53 участвует в контроле тканевого роста за счет активации генов, вовлеченных в подавление роста, его мутантные формы могут препятствовать этому процессу и инициировать образование опухолей. Мутации гена р53 являются наиболее распространенными мутациями в клетках опухолей человека и были найдены в опухолях различной локализации.

Гены аполипопротеина Е (АпоЕ) и ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) играют важную роль в липидном метаболизме, а поскольку сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной смерти человека, то они непосредственно влияют на продолжительность жизни. Белки АпоЕ участвуют в создании, секреции, транспорте и связывании макромолекулярных липопротеидных комплексов. Они являются компонентами ТГ-богатых липопротеинами и ЛПВП плазмы. АСЕ является ключевым ферментом ренин-ангиотензиновой системы, важной в контроле болезни Альцгеймера, гомеостазе воды и соли и контроле клеточного роста. Три обычные изоформы АпоЕ: Е2, ЕЗ, Е4 кодируются генами 2,3 и 4 соответственно. В то время как изоформа Е4 ассоциирована с высоким уровнем холестерина в крови и связана с повышенным риском ишемической болезни сердца (ИБС), относительно редкая изоформа Е2 связана с менее высоким уровнем холестерина крови. Высокая частота 2 аллелей у столетних предполагает, что 2 может оказывать защитное влияние в виде снижения уровня холестерина, что вторично влияет на заболеваемость ИБС. Это, впрочем, не единственное объяснение: АпоЕ и, в частности, его вариант АпоЕ4 вовлечены в патогенез болезни Альцгеймера. Белок АпоЕ4 ненормально связывается с некоторыми внутриклеточными белками, что приводит к их агрегации и формированию внутриклеточных нейрофибриллярных пучков, он также связывается с внеклеточным амилоидным белком . Предполагается, что болезнь Альцгеймера развивается, поскольку АпоЕ4 вариант вреден для нейронов, лишая их нормальной защиты от нейродегенерации. Показано, что у носителей двух Е4 аллелей болезнь Альцгеймера развивается в среднем на 15 лет раньше, чем у носителей двух ЕЗ аллелей. Возможно, что АпоЕ4 связывается с другими внутри- и внеклеточными компонентами, что может играть роль в развитии ИБС .

При анализе полиморфизма генов AnoAl, АпоСЗ и АпоА4 в группе 800 индивидуумов в возрасте от 18 до 109 лет было установлено, что частота аллеля гена AnoAl, коррелирующего с увеличением уровня липидов низкой плотности и холестерина у 46- 80-летних мужчин, была существенно повышена у столетних, являя собой еще один "генетический парадокс" долгожителей .

Установлено, что ограничение калорийности питания практически всех биологических объектов сопровождается увеличением продолжительности жизни. Ключевым биологическим параметром при этом является низкий уровень инсулина и IGF-1. Логично предположить, что генетически детерминированные изменения в геноме, приводящие к эффектам ограничения калорийности питания, могут реализоваться увеличением индивидуальной продолжительности жизни. У нематод и плодовых мушек были выявлены мутационные изменения генов в системе передачи сигнала от инсулинового рецептора к транскрипционному фактору daf-16, которые ассоциированы с существенным увеличением продолжительности жизни. Все описанные мутации (age-1, daf-2, СHIСО, InR и др.) находятся в генах, предшествующих daf-16 в инсулиновом каскаде. Ген daf-16 является транскрипционным фактором и оказывает свое действие, связываясь в промоторных областях генов, регулируемых инсулином (insulin-response elements, IRE). Однако неизвестно, какова продолжительность жизни организмов, имеющих мутации в участках IRE разных генов.

Было установлено, что частота мутационного события в IRE гена АпоС-III человека строго положительно коррелирует с продолжительностью жизни. Таким образом, впервые представлены доказательства, что мутация в системе передачи сигнала инсулина, находящаяся ниже гена daf-16, непосредственно связана с долголетием (Schwartz et al., 2000). В этой связи представляется очень важным оценить структурную организацию (полиморфизм) IRE других генов, регулируемых инсулином, и их вклад в долголетие. В работе, выполненной итальянскими исследователями, было показано, что лица с полиморфизмом G/A гена рецептора IGF-1 (IGF-1R) имеют ниже уровень IGF-1 в плазме крови и чаще встречаются среди долгожителей.

В исследовании полиморфных аллелей 19 генов не было выявлено достоверных возрастных изменений в частотах аллелей генов АпоЕ, PON1, AGT и LMYC1, хотя для гена АпоЕ была отмечена тенденция нарастания с возрастом частоты аллеля ЕЗ и исчезновение после 60 лет редких генотипических классов (Е2/Е2, Е4/Е4 и Е2/Е4). Установлено, что после 60 лет достоверно снижаются частоты редких аллелей генов АпоСIII и LPA. а также частота генотипического класса 1/1 гена АСЕ, достигающая достоверных значений после 70 лет. В период от 45 до 60 лет уменьшаются частоты нулевых гомозигот гена GSTM1 и носителей мутантных аллелей генов MTHFR и DRD. Однако после 60 лет подобных изменений этих трех генов не наблюдалось. С возрастом достоверно понижается частота гетерозигот 4G/5G гена РА11 и увеличивается доля гомозигот 4G/4G, а также возрастают частоты мутантных аллелей в генах F2, F5 и Р53. В целом в этой работе найдены значительные возрастные различия в распределении 10 генов.

В целом результаты исследования кандидатных генов долгожительства человека довольно противоречивы. В значительной мере эти противоречия могут быть обусловлены гетерогенностью популяции и проблемами адекватного отбора лиц как для обследуемой группы, так и контроля. Довольно убедительными выглядят данные об ассоциации долголетия с такими генами, как АпоЕ, АпоВ, AnoA-IV, мтДНК. В особенности это касается АпоЕ, полиморфизм которого существенно модифицирует продолжительность жизни. Полагают, что аллель Е4 надежно предсказывает уязвимость индивидуума. Отсутствие ассоциации с долголетием для маркеров, локализованных в генах Р53 и PARP, также хорошо воспроизводимо. Данные о полиморфизме генов, связанных с рядом тяжелых заболеваний, не позволяют выявить какую-либо ассоциацию с долголетием, либо приводят к парадоксальным выводам, как, например, в случае с высокой частотой генотипа D/D АСЕ или 4G/4G РАI-1 у столетних.

**Литература**

1. Нейрохимия / Под ред. Ашмарина И.П., Стукалова
2. Подколзин А.А.,Донцов В.И. Старение, долголетие и биоактивация. М.,1996.
3. Донцов В.И. Иммунобиология постнатального развития. М.:МОИП. РАН. Наука.1990.
4. Эллиот В.‚ Эллиот Д. Биохимия и молекулярная биология.
5. Мари Р.‚ Геннер Д.‚ Мейес П.‚ Родуэлл В. Биохимия человека: в 2-х томах
6. Остерман Л.А. Методы исследования белков и нуклеиновых кислот
7. Биохимические основы патологических процессов. Под ред. Е. С. Северина
8. Кольман Я.‚ Рём К. – Г. Наглядная биохимия.
9. Brain Facts A Primer on the Brain and Nervous System - The Society for Neuroscience
10. Theoretical Neuroscience Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems - Peter Dayan

**Размещено на**