Теории старения

Сколько может прожить человек? Отчего одни люди живут дольше других? Существуют ли «секреты» долгожительства и можем ли мы с вами ими воспользоваться? На эти вопросы отвечают разнообразные науки.

Систематическое изучение продолжительности человеческой жизни началось в конце XVIIв., и на-ча.ло этому положил английский астроном эдмунд Галлей, тот самый, что открыл комету Галлея. Пы-таясь вывести математическую закономерность, которая позволила бы определить возможную продол­жительность жизни, Галлей взял данные о смертности жителей польского города Бреслау (теперешний Вроцлав), в ту пору входившего в состав Германии, и составил так называемую «таблицу жизни», из ко­торой было видно, сколько человек умирло в том или ином возрасте. По расчетам ученого, ожидаемая продолжительность жизни жителя Бреслау в среднем составляла 34 года.

В XVIII—XIX столетиях науку о продолжительности жизни значительно продвинули вперед математики, работавшие в страховых компаниях - последние были заинтересованы в возможно более точных пределениях вероятной продолжительности жизни, так это позволяло вычислить сумму взносов, приносящих прибыль по большинству страховых полисов. Первым математиком, составившим «таблицы жизни» для страховых компаний, был Джеймс Додсон.

Гипотезы износа.

Наиболее примитивные механистические гипотезы рассматривали старение как простое изнашивание клеток и тканей. Известность получила одна из первых обще­биологических теорий, предложенная Н. Рубнером (1908). Автор исходил из существования обратной зависимости меж­ду интенсивностью обмена, энергией и продолжительностью жизни: «энергетическая теория старения». Согласно расче­там Рубнера, количество энергии на 1 кг массы тела, которое может быть израсходовано за всю взрослую жизнь, постоянно у всех животных, и'только человек имеет энергетический фонд в 3—4 раза больший, чем другие животные. Впоследствии это рассуждение не подтвердилось для многих видов. Неверным с точки зрения геронтологии был и вытекающий отсюда вывод, что для продления своей жизни человек должен проявлять минимальную активность. На самом деле ситуация противо­положная, и пассивный образ жизни сокращает ее срок.

Гено-регуляторная гипотеза.

Согласно этой концепции первичные изменения происхо­дят в регуляторных генах — наиболее активных и наименее защищенных структурах ДНК. Предполагается, что эти гены могут определять темп и последовательность включения и выключения тех генов (структурных), от которых зависят возрастные изменения в структуре и функции клеток. Пря­мых доказательств возрастных изменений ДНК немного. В последнее время высказывалось предположение о связи ста­рения с участками ДНК, некоторые из которых сокращаются в размерах при старении. Сообщалось и об открытии особого хромосомного фермента, препятствующего старению ДНК и способного омолаживать клетки человека (В. Райт и сотруд­ники).

Нейро-эндокринные и иммунные гипотезы.

Нейроэндокринная система человека является основным регулятором его жизненных функций. Поэтому с самого начала в геронтологии активно разрабатывались гипотезы, связывающие ведущие меха­низмы старения на уровне организма с первичными сдвигами в нейро-эндокринной системе, которые могут привести к вторичным изменениям в тканях. При этом, более ранним представлениям о первичном значении изменений деятельности той или иной конк­ретной железы (гипофиза, щитовидной или, особенно, половых желез и т. д.) приходят на смену взгляды, согласно которым при старении изменяется функция не одной какой-либо железы, а вся нейро-эндокринная ситуация организма.

Довольно широкую известность получили гипотезы, связы­вающие старение с первичными изменениями в гипоталамусе. Гипоталамус — отдел промежуточного мозга, генератор биоло­гических ритмов организма, играющий ведущую роль в регуля­ции деятельности желез внутренней секреции, которая осуще­ствляется через центральную эндокринную железу — гипофиз.

Согласно гипотезе «гипоталамических часов» (Дильман, 1968, 1976), старость рассматривается как нарушение внут­ренней среды организма, связанное с нарастанием активнос­ти гипоталамуса. В итоге в пожилом возрасте резко увеличи­вается секреция гипоталамических гормонов (либеринов) и ряда гормонов гипофиза (гонадотропинов, соматотропина), а также инсулина. Но наряду со стимуляцией одних структур гипоталамуса, другие при старении снижают свою активность, что приводит к «разрегулированию» многих сторон обмена и функции организма.

Молекулярно-генетические гипотезы.

Наибольшее внима­ние обычно привлекают молекулярно-генетические гипотезы, объясняющие процесс старения первичными изменениями генетического аппарата клетки. Большую их часть можно подразделить на два основных варианта. В первом случае, возрастные изменения генетического аппарата клеток рассматри­ваются как наследственно запрограммированные, во втором — как случайные. Таким образом, старение может являться зап­рограммированным закономерным процессом, логическим следствием роста и созревания, либо результатом накопления случайных ошибок в системе хранения и передачи генетичес­кой информации.

Если придерживаться первого мнения, то старение, по сути, становится, продолжением развития, в течение которого, в оп­ределенной, закрепленной в эволюции последовательности включаются и выключаются различные участки генома. Тог­да при «растягивании» программы развития замедляется ра­бота «биологических часов», задающих темп программе ста­рения. Например, в опытах с ограничением питания в моло­дом возрасте (животные с «продленной жизнью») происходит замедление роста, а следовательно, и старения, хотя меха­низм далеко не так прост. Предполагается, что замедление роста и отодвигание полового созревания и достижения окон­чательных размеров тела приводит к увеличению продолжи­тельности жизни. То есть, старение, как и другие этапы онто­генеза, контролируется генами.

Старение по ошибке

Была впервые предложена Л. Оргелем (1963). Она основывается на предположении, что основной причиной старения является накопление с возрастом генети­ческих повреждений в результате мутаций, которые могут быть как случайными (спонтанными), так и вызванными различ­ными повреждающими факторами (ионизирующая радиация, стрессы, ультрафиолетовые лучи, вирусы, накопление в орга­низме побочных продуктов химических реакций и другие). Гены, таким образом, могут просто терять способность правильно регулировать те или иные активности в связи с накоплением повреждений ДНК.

В то же время существует специальная система репарации, обеспечивающая относительную прочность структуры ДНК и надежность в си­стеме передачи наследственной информации. В опытах на нескольких видах животных показана связь между активнос­тью систем репарации ДНК и продолжительностью жизни. Предполагается ее возрастное ослабление при старении. Роль репарации отчетливо выступает во многих случаях преждев­ременного старения и резкого укорочения длительности жиз­ни. Это относится, прежде всего, к наследственным болезням репарации (прогерии, синдром Тернера, некоторые формы болезни Дауна и другие). В то же время имеются новые дан­ные о многочисленных репарациях ДНК, которые использу­ются как аргумент против гипотез ошибок. В статье под на­званием «Наука отрицает старость» французский исследова­тель Р. Россьон (1995) полагает, что в свете этих фактов тео­рия накопления ошибок в нуклеотидных последовательно­стях. требует пересмотра. Все же репарация, видимо, не при­водит к 100% исправлению повреждений.

Многие геронтологи считают, что старение—ре­зультат накопления таких неисправленных ошибок. По словам Хейфлика, «потеря точной или надежной (контролирующей) информации происходит из-за накопления случайных воздействий, повреждающих жизненно важные молекулы ДНК, РНК и белков. Когда достигается пороговая величина такого рода „поражений", „повреждений", „погрешностей" или „ошибок", нормальные биологические процессы пре­кращаются и возрастные изменения становятся оче­видными. Истинная природа ущерба, наносимого жизненно важным молекулам, пока неизвестна, но известен сам факт его проявления».

Некоторые геронтологи, и среди них Ф. Маррот Сайнекс из Медицинской школы Бостонского универ­ситета, полагают, что ключевым моментом в старе­нии являются ошибки в ДНК. Необратимые измене­ния в химической структуре длинных, образующих ДНК цепочек атомов получили название мутаций. По Сайнексу, мутации—это изменения в информа­ции, зашифрованной в структуре ДНК, которая конт­ролирует функционирование клетки. Мутации могут возникать в результате неисправленных ошибок при образовании повой ДНК, в результате ошибок в про­цессе восстановления или из-за повреждения ДНК загрязняющими химическими веществами. Мутации в ДНК клетки могут привести к тому, что клетка нач­нет синтезировать измененную РНК, а это в свою очередь приведет к синтезу измененных белков - ферментов. Видоизмененный фермент может работать хуже нормального, а то и вовсе не работать. В итоге реакции обмена веществ, в которых участвует такой дефектный фермент, могут прекратиться, и клетка перестает выполнять свои функции или даже погибнет.

Теория старения в результате накопления мута­ций впервые была выдвинута в 1954 г. физиком Лео Сцилардом который пришел к этому выводу, на­блюдая за действием радиации на людей и живот­ных, сокращавшим их жизнь. Радиация вызывает множественные мутации ДНК, а также ускоряет появление таких признаков старения, как седина или раковые опухоли. Из этого Сцилард сделал вывод, что именно мутации являются причиной старения лю­дей и животных. И хотя он не сумел объяснить, ка-ким образом мутации возникают у людей и живот­ных, не подвергавшихся облучению, по его мнению, они. возможно, есть не что иное, как результат есте­ственных повреждений клеток.

Некоторые современные геронтологи, в частности д-р Говард Кёртис из Брукхвейнской националь­ной лаборатории в Нью-Порке, разделяют точку зре­ния Сцилардл и также считают, что старение вызы­вается накоплением в течение жизни неисправленных мутаций, разрушающих функциональные потенции клетки. Кёртис полагает, что старение, вызванное му­тациями, можно предотвратить или по крайней мере замедлить, исправляя посредством генной инженерии те процессы 11 клетках тела, которые обусловливают репарацию (ремонт) ДИК.

По мысли некоторых ученых, обусловленное мута­циями ДНК старение не так серьезно, как старение, вызванное неисправимыми повреждениям и РНК, белков и ферментов Д-р Лесли Оргел из Института Солка в Ла-Хойе (Калифорния) предположил, что ошибки в синтезе РНК и белков приводят к старе­нию клеток в результате, как он это назвал, «ката­строфы ошибок». Каждая молекула РНК, считанная с ДНК, ответственна за синтез множества копий определенного фермента; РНК служит «матрицей», с которой делается множество идентичных копий мо­лекулы белка. Следовательно, при дефектной РНК каждая белковая молекула, сходящая с «конвейера» будет так же дефектна и не сможет эффективно участвовать в реакциях обмена веществ. Кроме того, не­которые ферменты участвуют в производстве белков на базе «матричной» РНК, а другие осуществляют синтез РНК на матрице ДНК. Значит, если ошибка вкралась в структуру РНК или белка, она будет производить все более ущербные «матрицы», что приведет к кумулятивному эффекту - лавинообразно­му накоплению ошибок и к последней катастрофе— смерти.

Ученые обнаружили, что действие ферментов из культуры старых человеческих клеток ненормально: 25 % таких ферментов дефектны, что служит под­тверждением теории «катастрофы ошибок» Оргела. И хотя это еще не окончательное доказательство, можно надеяться, что попытки предотвратить старе­ние, вызванное накоплением ошибок, окажутся успеш­ными. Возможно, понадобится устранять не первич­ную ошибку на молекулярном уровне, а лишь ее последствия. Один из способов замедления аккумуля­ции ошибок, который предлагает Алекс Комфорт, за­ключается в некотором замедлении скорости процессов обмена веществ и клетках, что уменьшает вероят­ность возникновения ошибки. Этого можно добиться путем понижения температуры тела. Как подтвер­дили опыты, жизнь животных низших животных — рыб и черепах — действительно от этого удлиняется.

Истребление свободных радикалов

Изображения или модели ДНК, РНК и белковых молекул часто представляются в виде жестких, ста­тичных конструкции наподобие мостов; на самом же деле это нестабильные бил длинные, похожие на цепи структуры, состоящие из тысяч молекул, которые до­вольно легко распадаются на звенья. Внутри клетки они постоянно подвергаются атакам со стороны дру­гих молекул—одни из них представляют обычные продукты клеточного метаболизма. другие — вещест­ва, загрязняющие окружающую среду, и частности свинец. Таким образом, в клетке постоянно образуются новые молекулы, заменяющие поврежденные. В процессе обмена веществ образуются молекулы Особою рода, которые называются свободными радикалами, они имеют сильную тенденцию соединяться с другими молекулами. Иногда клетки производят свободные радикалы для облегчения процесса обме­на веществ, и появляются они чаще всего в ходе тех реакций, которые потребляют кислород для «сжигания» углеводов и протекают с выделением энергии. Порой свободные радикалы возникают случайно, когда кислород, всегда присутствующий в клетке и об­ладающий высокой активностью, соединяется с молекулми клетки.

По определению Алекса Комфорта, свободный радикал—это «высокоактивный химический агент, готовый соединиться с чем угодно». В результате бес­контрольные свободные радикалы могут причинить серьезный вред клеточным мембранам, а также мо­лекулам ДНК и РНК. Это обстоятельство делает их главным определяющим фактором биологического старения. Один из способов борьбы со старением, в котором повинны свободные радикалы - применение так называемых антиоксидантов. Любопытно, что одна из наиболее активных программ по изучению антиоксидантов проводилась промышленностью пищевых упаковок, где пытались найти средства против вредного воздействия свободных радикалов на долю сохраня­ющиеся продукты, которые подвергались влиянию кислорода воздуха. Самый распространенный в США антиоксидаит называется ВНТ; он ежегодно производится пищевой промышленностью в огромных ко­личествах. На всех этикетках круп, жевательной ре­зинки, маргарина, соды, картофельных хлопьев и дру­гих пищевых продуктов можно найти надпись: «Для сохранности добавлен ВНТ». Работы д-ра Денхэма Хармена из Медицинского колледжа Университета штата Небраска (ранее Хармен работал химиком в компании «Шелл», но его так заворожили «бессмерт­ные» клетки цыпленка, описанные Алексисом Каррелем, что он уволился и поступил в медицинский ин­ститут, чтобы посвятить себя изучению процесса ста­рения) показали, что крысы, которым скармливался

ВНТ, живут на 20 % дольше, чем крысы, не полу­чавшие этого препарата. Вслед за Харменом, Ком­форт показал, что антиоксидант этоксихин увеличи­вает продолжительность жизни мышей примерно на 25 %. Судя по всему, другие антиоксиданты продле­вают жизнь крыс и мышей на 15—20 %.

В настоящее время ВНТ и другие антиоксидан­ты нельзя рекомендовать людям для употребления в таких количествах, в каких они используются в экс­периментах на животных. Но все же их можно рас­сматривать как один из способов продления жизни - при условии, что будут найдены более безопасные антиоксиданты.

Другая атака на старение, вызванное свободными радикалами, была продемонстрирована в 1973 г. д-ром Ричардом Хохшилдом, президентом компании микроволновой аппаратуры в Корона дель Map (Ка­лифорния). Вводя мышам препарат, называемый центрофеноксином, Хохшилд обнаружил, что их жизнь удлиняется на 10 %. Он также вводил лекарство старым мышам и показал, что оно увеличивает продолжительность остатка жизни подопытных животных на 11%.

Центрофеноксин применяется в ряде стран Европы и во всем мире (кроме США) для устранения симптомов ряда нарушений, причина которых кроет­ся в мозге: затрудненного чтения, косноязычия и скованности движений. По утверждению Хохшилда, препарат не повредил экспериментальным животным и определенно способствовал большей продолжитель­ности их жизни. Кроме того, его уже некоторое время используют для лечения больных, страдающих мозговыми расстройствами; следовательно, он также безопасен для людей, как и для крыс. Время покажет, сможет ли центрофеноксин продлить нашу жизнь. Добавим только, что лекарство является производным диметиламиноэтанола близкого к другому химическому веществу - диэтиламиноэтанолу образующемуся при инъекциях людям геровитала препарата против старения.

Ещё один путь предотвращения старения, вызванного свободными радикалами - разнообразные диеты. Как полагает Хармен, липиды особенно ненасыщенные, которыми богаты масла и растительные продукты, участвуют в свободнорадикальных реак­циях и таким образом могут способствовать ускорен­ному старению. Скармливая мышам повышенные до­зы ненасыщенных липидов или увеличивая процент­ное содержание таких жиров в их пище, Хармен добивался сокращения сроков жизни животных.

Защитой от свободных радикалов является и ви­тамин Е. «Старение обусловлено процессом окисле­ния,— говорит д-р А. Тэппел из Калифорнийского университета в Дэвисе,— а так как витамин Е при­надлежит к числу природных антиоксидантов, его можно использовать для противодействия этому про­цессу в организме». Хотя самому ученому до сих пор не удалось доказать, что дополнительные дозы вита­мина Е способствуют продлению жизни мышей или крыс, он продемонстрировал, что недостаточное содержание этого витамина в их корме определенно со­кращает срок жизнь этих животных. Он также изу­чал состав пищи многих американцев и пришел к выводу, что она неполноценна во многих отношениях, в том числе в ней недостаточно витамина Е. Тэппелу принадлежат такие слова: «Поскольку биохимически недостаток витамина Е и процесс старения... идут параллельно, очевидно, что следует обратить внимание на недостаточное содержание витамина Е у человека... Оптимизация потребления витамина Е может замедлить процесс старения».

Тэппел указывает также, что в пище должно со­держаться достаточное количество витамина С - он действует синэргически, способствуя более эффек­тивному удалению свободных радикалов витами­ном Е. Тот же Хармен уверяет, что за счет различ­ных поправок в нашей пище, а именно за счет сни­жения ненасыщенных жиров в общей сумме калорий с 20 до 1 % и потребления достаточных количеств витаминов Е и С, можно добиться, придерживаясь правильной диеты, продления жизни. Он убежден, что такой подход к диете людей пожилого возраста мо­жет дать значительный положительный эффект. Ди­еты «с учетом свободных радикалов», заключает Хармен, открывают перед нами «перспективы продле­ния срока жизни свыше 85 лет, а также возможность для значительного числа людей жить гораздо дольше 100 лет».

При подготовке данной работы были использованы материалы с сайта <http://www.studentu.ru>