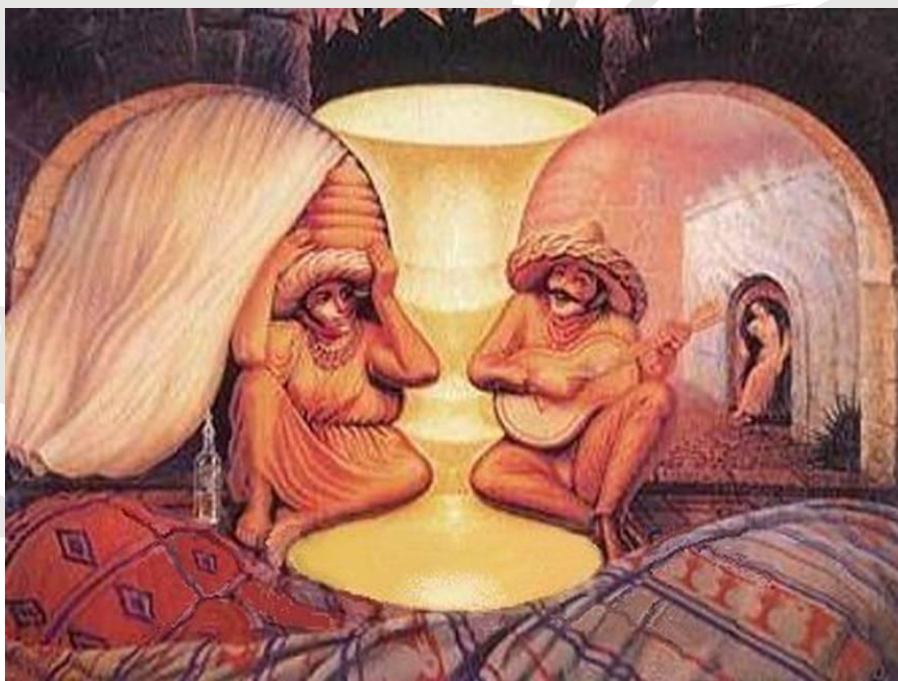


Природа, механизмы и критерии старения



Старение — в биологии процесс постепенного нарушения и потери важных функций организма или его частей, в частности способности к размножению и регенерации. Вследствие старения организм становится менее приспособленным к условиям окружающей среды, уменьшает и теряет свою способность бороться с хищниками и противостоять болезням и травмам.

Старение и смерть генетически запрограммированы. Для каждого вида характерна определенная продолжительность жизни, которая может изменяться под действием отбора.

Теории старения


The background of the slide features a repeating pattern of light gray fish skeletons, scattered across the white background. The skeletons are shown from various angles, some facing left and some facing right, creating a subtle, thematic backdrop for the text.

Существуют десятки теорий старения.

Все теории можно разделить на две

группы:

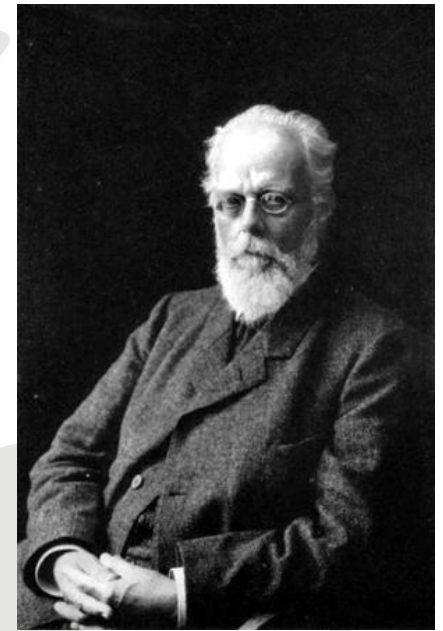
- Теории генетической запрограммированности
- Теории накопления «ошибок»

The background of the slide is a light gray pattern of fish skeletons. The skeletons are scattered across the page in various orientations and sizes, creating a subtle, repeating motif. The central text is overlaid on this pattern.

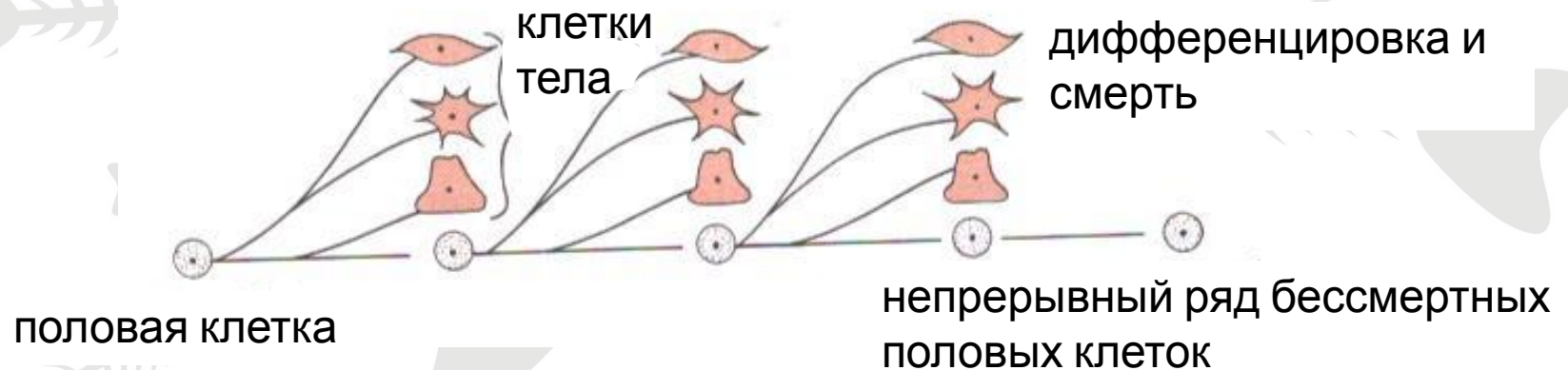
Программные гипотезы старения

1. Август Вейсман: непрерывность зародышевой плазмы и ограниченная жизнь взрослого организма

(«сома одноразового использования»)

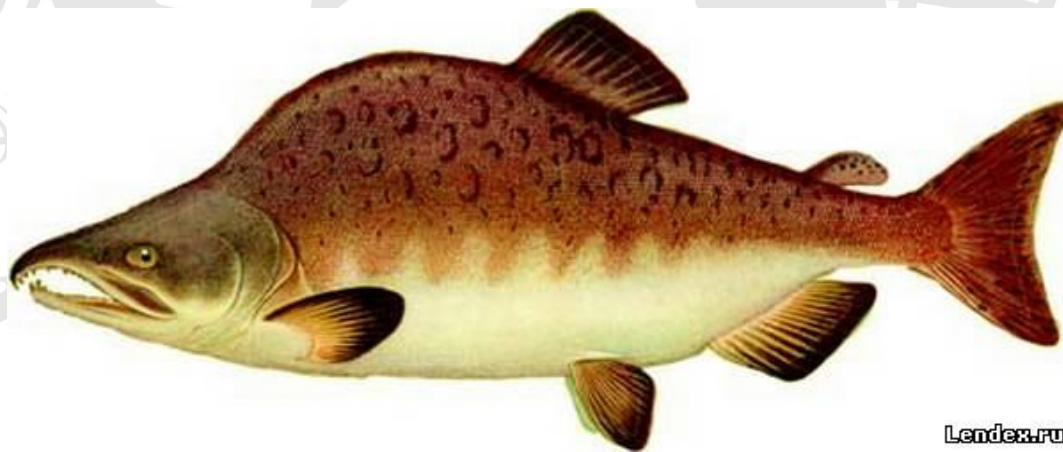


1834 - 1914



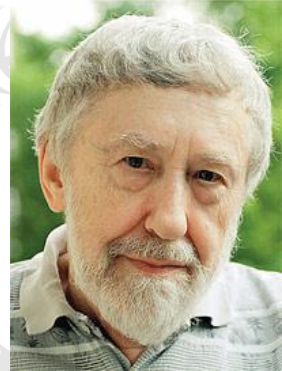
Продолжение взглядов Вейсмана в XX веке: Теория антагонистической плейотропии (усиленное размножение одновременно укорачивает жизнь)

- Эволюция не заинтересована в долгой жизни индивида
- Половые гормоны ускоряют старение – кастрированная горбуша не нерестится и живет в три раза дольше



2. Хейфлик: число делений клетки ограничено.

**Оловников: потому что,
хромосомы
укорачиваются**

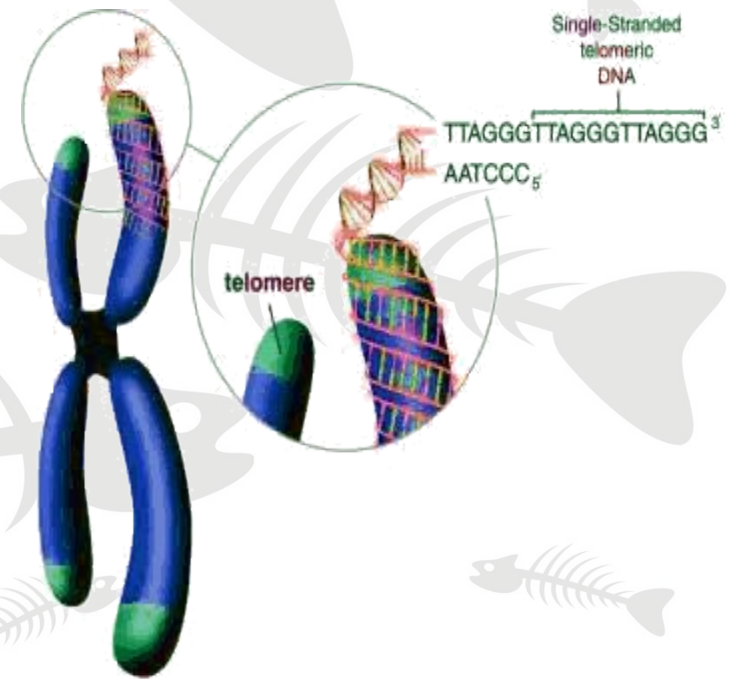
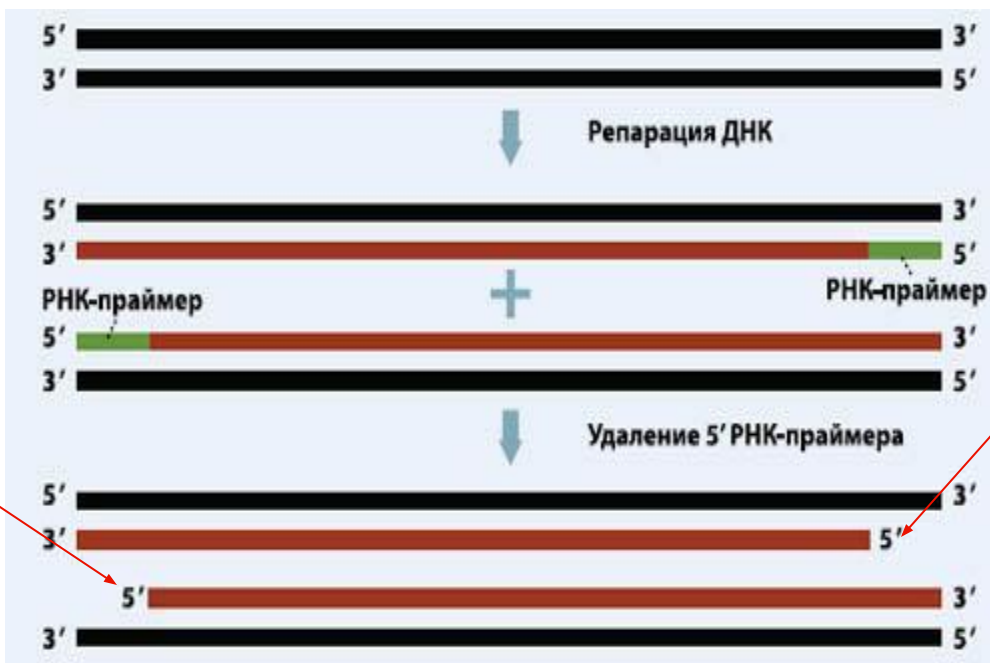


- 1961 году американский геронтолог Л. Хейфлик установил, что человеческие фибробласты – клетки кожи, способные к делению, – «в пробирке» могут делиться не более 50 раз. В честь первооткрывателя это явление назвали «пределом Хейфлика».
- В 1971 г. научный сотрудник Института биохимической физики РАН А.М.Оловников предложил гипотезу, по которой «предел Хейфлика» объясняется тем, что при каждом клеточном делении хромосомы немного укорачиваются.



При каждом делении теломеры недореплицируются.

Фермент **теломераза** способен достраивать теломеры, но он активен только в эмбриональных стволовых или раковых клетках, а в соматических подавлен



Теломераза (Нобелевская премия 2009)

- Теломераза является обратной транскриптазой, причем с ней связана особая молекула РНК, которая используется в качестве матрицы для обратной транскрипции во время удлинения теломер.
- За открытие защитных механизмов хромосом от концевой недорепликации с помощью теломеразы в 2009 году присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине австралийке, работающей в США, Элизабет Блекберн (Elizabeth Blackburn), американке Кэрол Грейдер (Carol Greider) и ее соотечественнику Джеку Шостак (Jack Szostack).
- Несколько лет назад с теломеразой связывали надежды победить старость, был настоящий бум.

3. Существуют гены, ускоряющие и замедляющие старение

- Старение – мультифакториальный процесс, но описаны синдромы преждевременного старения: прогерия, синдром Вернера и другие.
- У лабораторных объектов (мышь, черви, дрозофила) получены мутации в 1,5 – 2 раза удлиняющие жизнь

Синдромы с преждевременным старением

(видно, что причина большинства из них - нарушение репарации ДНК)

Синдром	Частота	Характер наследования	СПЖ.лет	Мишень (дефект) в геноме
Синдром Хатчинсона-Гилфорда	$<1/1 \cdot 10^6$	Неизвестен	~13	Причина неизвестна
Синдром Вернера	$<1/1 \cdot 10^5$	Аутосомально-рецессивный	~50	ДНК-геликаза (RecQ), экзонуклеаза
Синдром Ротмунда-Томсона	$<1/1 \cdot 10^5$	Тот же	Нормальная?	ДНК-геликаза (RecQ)
Синдром Кокейна	$<1/1 \cdot 10^5$	»	~20	Репарация ДНК
Трихотиодстрофия	$<1/1 \cdot 10^5$	»	~10	Репарация ДНК, транскрипция оснований
Атаксия—телангиоэктазия	$<1/1 \cdot 10^4$	»	~20	Повреждение ДНК сигнальной протеин киназы
Синдром Дауна	$<1/1 \cdot 10^3$	De novo	~60	Неизвестна

Прогерия (синдром Гетчинсона-Гилфорда) – 1:250 000. Низкий рост и вес, отсутствие подкожно-жирового слоя. Продолжительность жизни 7 – 27 лет.



Синдром Вернера – аутосомно-рецессивный (M1M 272 700), (прогерия взрослых). Атеросклероз, остеопороз, поседение, облысение, выпадение зубов, атрофия жировой и мышечной ткани, высок риск развития злокачественных новообразований внутренних органов и кожи. Молекулярная основа связана с мутациями в гене WRN, кодирующего ДНК-хеликазу.

Больной 18 лет



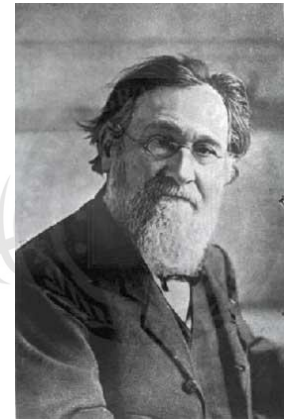
Больная 48 лет



The background of the slide is white and features a repeating pattern of light gray fish skeletons. The skeletons are scattered across the page, with some larger and more prominent than others, creating a subtle, thematic backdrop for the text.

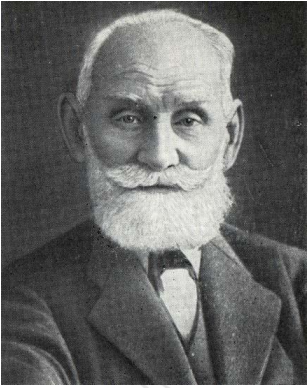
Теории «накопления ошибок»

1. И.И.Мечников – накопление ТОКСИНОВ В КИШЕЧНИКЕ



- Рекомендовал пить «мечниковскую простоквашу» - йогурт
- Высказывал предложение делать резекцию толстой кишки, но это не прижилось





2. И.П.Павлов, Г. Селье – роль внешних факторов, истощающих нервную систему



**«Стресс без
дистресса»**

Стресс есть неспецифический ответ организма на любое предъявленное ему требование. (Stress (*англ.*) -- давление, нажим, напряжение. Distress (*англ.*) -- горе, несчастье, недомогание, истощение, нужда).

Адаптационный синдром по Селье имеет следующие фазы: 1) реакция тревоги; 2) фаза сопротивления и 3) фаза истощения.

Отрывки из книги Г.Селье «Стресс без дистресса»

- «...Существует тесная связь между работой, стрессом и старением. Старение -- итог всех стрессов, которым подвергался организм в течение жизни. Оно соответствует "фазе истощения" общего адаптационного синдрома (ОАС). Стресс неудач и рухнувших надежд особенно вреден.
- Человек с его высокоразвитой нервной системой чрезвычайно чувствителен к психическим травмам, но есть много приемов, сводящих ранимость к минимуму...
- Признайте, что совершенство невозможно, но в каждом виде достижений есть своя вершина, стремитесь к ней и довольствуйтесь этим.»



3. Теория свободных радикалов Д.Хармана (1956) и Н. М.Эмануэля (1958)



Свободные радикалы в химии — частицы (как правило, неустойчивые), содержащие один или несколько неспаренных электронов. Радикал может образоваться в результате *потери* одного электрона нерадикальной молекулой:



или при *получении* одного электрона нерадикальной молекулой:



Примеры обычных молекул и свободных радикалов



Оксид водорода (вода)



Пероксид водорода



Молекулярный кислород
(диоксиген)



Супероксид
анион-радикал



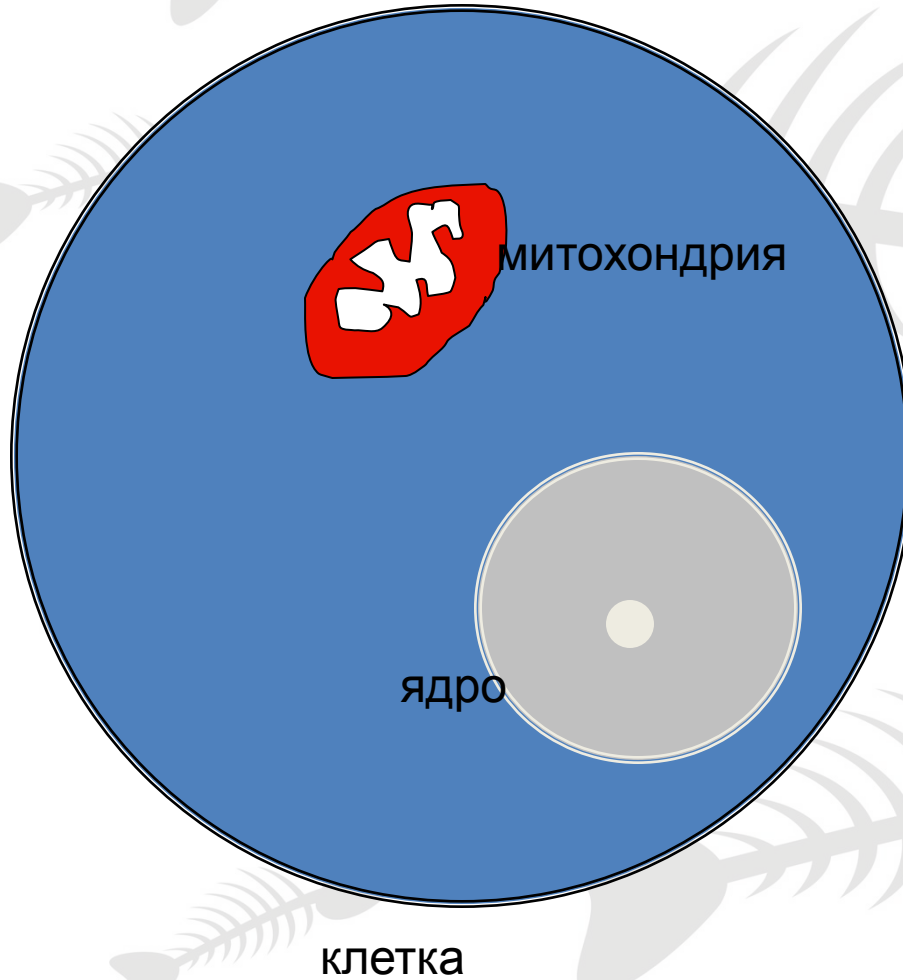
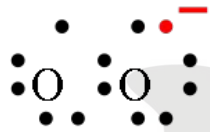
Гидроксил ион



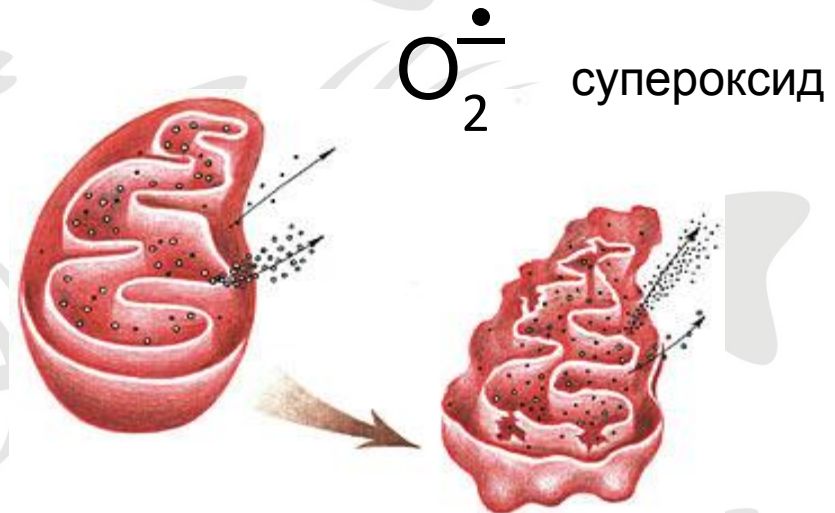
Радикал гидроксила

Они активно взаимодействуют с другими молекулами, повреждая их

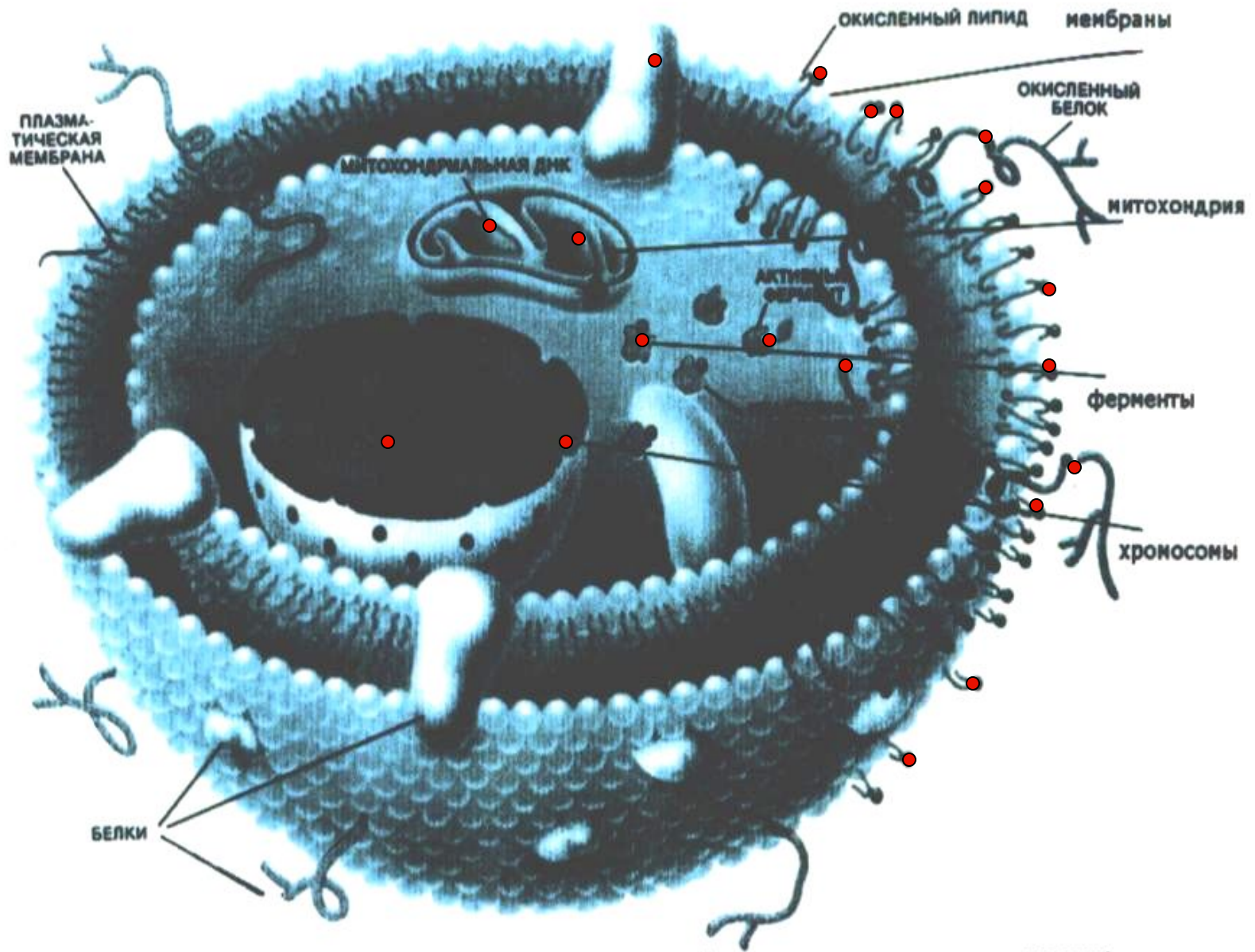
Клеточное дыхание и тепловые температура способствуют образованию **свободных радикалов**



Основным местом в клетке, где образуются свободные радикалы, являются **МИТОХОНДРИИ**. Они повреждаются в первую очередь производство АТФ в клетках падает замедляются все реакции начинается старение

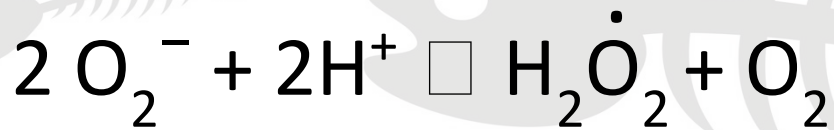


Точки приложения свободных радикалов в клетке



Ферменты, разрушающие свободные радикалы:

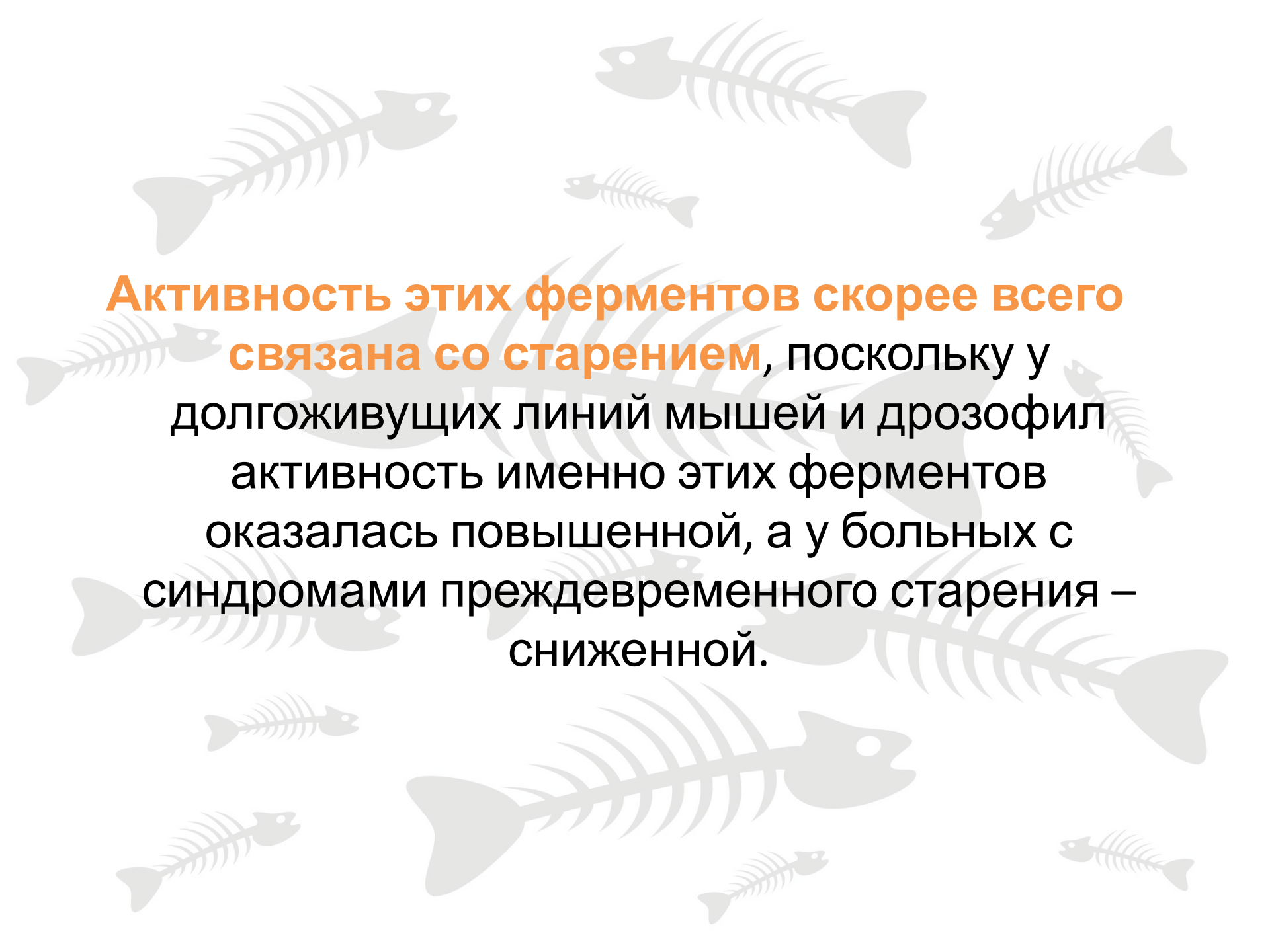
Реакцию дисмутации супероксида, катализирует **супероксиддисмутаза**:




Каталаза и пероксидаза разлагают перекись водорода на воду и молекулярный кислород:



Восстановление ДНК и белков осуществляют **ферменты репарации**

The background of the slide is a light gray color with a repeating pattern of fish skeletons. The skeletons are rendered in a simple, stylized manner, showing the spine, ribs, and tail. They are scattered across the page in various orientations and sizes, creating a subtle, thematic backdrop for the text.

**Активность этих ферментов скорее всего
связана со старением**, поскольку у
долгоживущих линий мышей и дрозофил
активность именно этих ферментов
оказалась повышенной, а у больных с
синдромами преждевременного старения –
сниженной.

The background of the slide is a light gray color with a repeating pattern of fish skeletons. The skeletons are rendered in a simple, stylized manner, showing the spine, ribs, and tail. They are scattered across the page in various orientations, creating a subtle, thematic backdrop for the text.

Универсальная теория старения, объединившая имеющиеся гипотезы, была выдвинута в конце XX века.

Она была построена на основе **теории надежности** биологических систем и заключалась в том, что нормальная работа любой системы сопровождается случайными ошибками, сбоями, отказами. Возникают свободные радикалы и другие побочные продукты метаболизма, повреждаются мембранные и генетические структуры клеток.

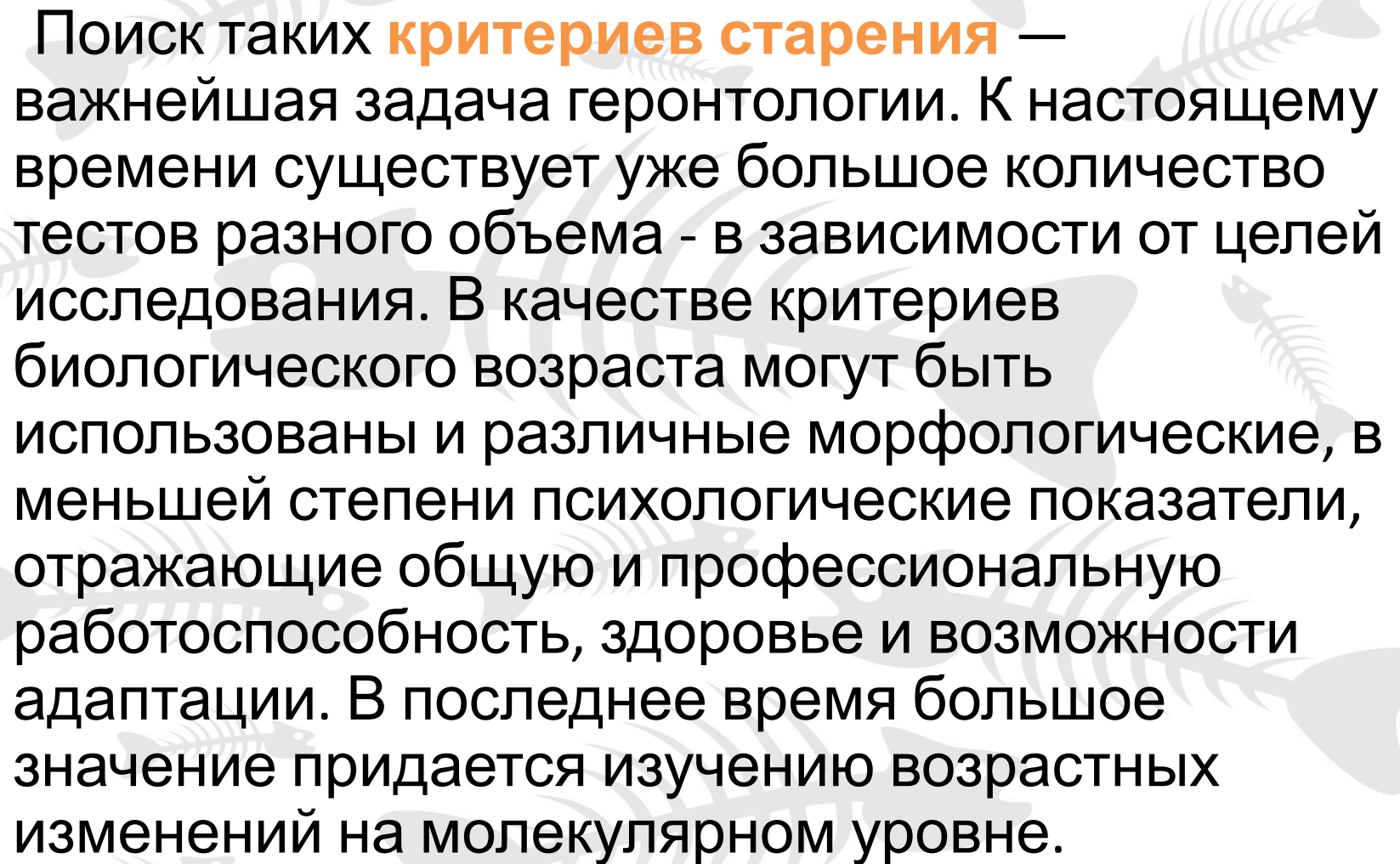
Хотя поврежденные структуры репарируются (восстанавливаются) с помощью специальных ферментов, но и эти системы, отвечающие за восстановление, так же имеют ограниченную надежность. Итогом является ухудшение качества работы клеток, тканей, органов и «отказ» системы в целом.

Влияние генома на продолжительность жизни, с точки зрения универсальной теории, заключается в том, что дефицит надежности биологических систем на всех уровнях, начиная с молекулярного, запрограммирован на генном уровне и потому служит причиной старения.

Критерии старения

The background of the slide is white and features several faint, light gray illustrations of fish skeletons. These skeletons are scattered across the page, with some larger ones in the center and smaller ones towards the corners. The skeletons are shown from a side profile, highlighting the spine, ribs, and tail.

Далеко не каждый меняющийся с возрастом признак можно использовать для определения биологического возраста в этом периоде. Оценка биологического возраста возможна только на основе тщательного и всестороннего медико-антропологического обследования.

The background of the slide features a repeating pattern of light gray fish skeletons, scattered across the white background. The skeletons are oriented in various directions, some facing left and some facing right, creating a subtle, thematic backdrop for the text.

Поиск таких **критериев старения** — важнейшая задача геронтологии. К настоящему времени существует уже большое количество тестов разного объема - в зависимости от целей исследования. В качестве критериев биологического возраста могут быть использованы и различные морфологические, в меньшей степени психологические показатели, отражающие общую и профессиональную работоспособность, здоровье и возможности адаптации. В последнее время большое значение придается изучению возрастных изменений на молекулярном уровне.

Антропометрические данные и общие показатели старения:

- рост стоя,
- рост сидя,
- окружность грудной клетки,
- плечевой диаметр,
- вес,
- толщина кожной складки,
- рентгенография кистей.

Функциональные показатели состояния органов и систем:

- пульс,
- артериальное давление,
- частота дыхания,
- жизненная ёмкость легких (ЖЕЛ),
- максимальная задержка дыхания на вдохе и выдохе,
- мышечная сила кистей (динамометрия),
- рентгеноскопия органов грудной клетки,
- острота зрения,
- простой тест на память,
- ЭКГ,
- скорость распространения пульсовой волны.

The background of the slide is a light gray pattern of fish skeletons, scattered across the page. The skeletons are of various sizes and orientations, creating a subtle, repeating motif.

Лабораторные исследования:

- общий анализ крови,
- Общий анализ мочи,
- биохимические исследования крови (холестерин, лецитин, сахар крови).

Что замедляет старение:

- Замедленное развитие. У животных в эксперименте отмечалось продление жизни при содержании с рождения при пониженной температуре, умеренной гипоксии и низкокалорийном, но сбалансированном питании.
- Антиоксиданты (витамины А, Е, С) и микроэлементы (Zn, Se) нужные для работы ферментов.
- Здоровый образ жизни как физической, так и психической, социальной, духовной и материальной