

Лекція № 1
Тема: Теорії про старість. Рівні онтогенезу

План:

1. Сучасні теорії старіння
2. Основні етапи онтогенезу
3. Вікові зміни клітин

1. Сучасні теорії старіння

Наукою було запропоновано кілька теорій, які пояснюють процес старіння, проте нині немає єдиної думки з цього питання. Багато із запропонованих теорій старіння перетинаються один з одним і не завжди можна знайти чіткий поділ між ними.

До основних ознак старіння фахівці відносять нестабільність геному, скорочення теломер, епігенетичні зміни, порушення синтезу нових білків та розпізнавання поживних речовин, пошкодження мітохондрій, клітинне старіння, виснаження пулу стовбурових клітин та погіршення міжклітинної взаємодії.

В даний час існує кілька теорій, що пояснюють старіння живих організмів, серед яких можна виділити дві великі групи. Це теорії, які вважають старіння **спеціальною програмою або теорії запрограмованого старіння**, і теорії, які вважають, що **старіння пов'язане з накопиченням в організмі тих чи інших ушкоджень**, що виявляються під дією навколишнього середовища – теорії ушкоджень та помилок.

1.1 Теорії запрограмованого старіння

У цих теорій вчені стверджують, що людський організм побудований в такий спосіб, що у результаті постаріє, а в наших клітинах вбудована певна тривалість життя.

А) Генетична теорія

➤ *Теорія запрограмованого довголіття;*

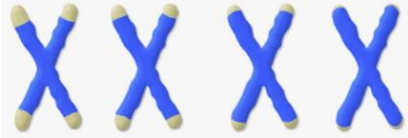
Теорія гена довголіття передбачає, що деякі гени можуть збільшувати тривалість життя, а швидкість старіння залежить від їхнього вмісту в організмі.

Група дослідників на чолі з професором Гордоном Літгоу з Інституту старіння Бака в 1990-х роках запропонувала пояснення про те, в яких випадках у ході еволюції може виникати довголіття. Провідний вчений стверджує, що старіння є результатом послідовного включення та вимкнення певних генів, і час початку запуску такої програми визначається тим, коли виявляються пов'язані з віком дефіцити. Прихильники цього підходу переконані, що інформація про деструктивні процеси у будь-якому випадку закладена в генах і жодному організму не вдасться уникнути старіння та смерті. Однак за допомогою мутацій та короткочасних екстремальних впливів іноді виникає збій у програмі, що

призводить до збільшення тривалості життя окремих видів або особин. Такі результати допомагають розробити нові способи продовження життя.

➤ Теломірна теорія

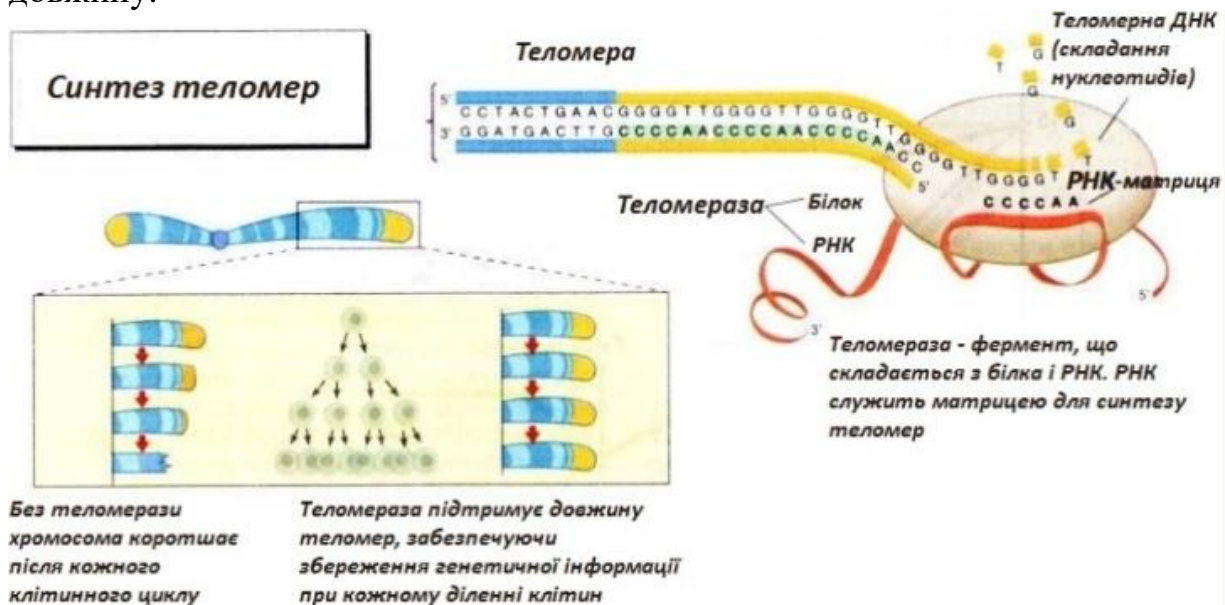
Теорія стверджує, що старіння викликається зменшенням теломер - кінцевих ділянок ДНК на 3'-кінцях;



5 років 20 років 40 років 65 років

У 1961 р. Леонард Хейфлік представив дані про те, що в ідеальних умовах культивування фіброласти ембріона людини здатні ділитися лише обмежене число раз (50 + 10). Остання фаза життя клітин у культурі була уподібнена до клітинного старіння, а сам феномен отримав на ім'я автора назву «межі Хейфліка». Сам Хейфлік не запропонував пояснення цього явища.

У 1971 р. А.М. Оловніков, використовуючи дані про принципи синтезу ДНК у клітинах, запропонував гіпотезу, за якою «межа Хейфліка» пояснюється тим, що при кожному клітинному поділі хромосоми трохи коротшають. У хромосом є особливі кінцеві ділянки - теломери, які після кожного подвоєння хромосом стають трохи коротшими, і в якийсь момент коротшають настільки, що клітина вже не може ділитися. Тоді вона поступово втрачає життєздатність - саме в цьому, згідно з теломірною теорією, і полягає старіння клітин. Довжина теломер у кожної людини індивідуальна, народжується людина з довжиною теломер 15–20 тис. пар нуклеотидів, а вмирає з довжиною 5–7 тис. У ході досліджень з'ясували (1985р.), що ДНК може відновлюватися за рахунок ферменту теломерази, який взаємодіє з теломерами та «повертає» їхню початкову довжину.



➤ *Теорія стовбурових клітин говорить, що вони можуть перетворюватися на інші клітини і цим допомагати відновлювати органи, проте згодом стовбурові клітини починають гірше виконувати свої функції.*

Б) Ендокринна теорія

Ендокринна теорія вважає, що старіння викликається змінами у виробленні гормонів.

Французький фізіолог Ш. Броун-Секар (1818-1894) ще наприкінці минулого століття розвинув вчення про те, що в процесі старіння головна роль належить статевим залозам. Такого висновку він дійшов виходячи з експериментів, які показали, що життєвий тонус старіючих організмів підвищується після ін'єкції витяжок з сім'яників.

Прихильники ендокринної теорії у 20-х роках 20 століття проводили навіть спеціальні операції «омолодження». С.А. Воронов пересаджував сім'яники від молодих тварин старим; людині він пересаджував сім'яники мавп. Подібні операції лише тимчасово стимулювали життєдіяльність організму і старечі ознаки швидко з'являлися. Старість - процес незворотний, а статеві гормони, стимулюючи життєдіяльність постарілого організму, порушували його фізіологічні функції, змушували виконувати непосильне навантаження, що погіршувало умови існування організму та прискорювало настання смерті.

Автори інших ендокринних теорій головною причиною старості вважають падіння секреторної діяльності гіпофізу, надниркових залоз, щитовидної залози. Проте ці теорії що неспроможні пояснити старіння, т.к. старечі зміни відбуваються у ендокринних органах, а й у всьому організмі.

Сама ендокринна теорія була запропонована ендокринологом та геронтологом Володимиром Дільманом у 1968 році.

За допомогою гормонів, що синтезуються в організмі, контролюється темп діяльності живого організму та всі функціональні процеси. З віком кількість випадків захворювання на цукровий діабет другого типу пропорційно збільшується, настає період менопаузи у жінок і відбуваються процеси, що негативно впливають на статеву функцію у чоловіків, порушується синтез гормонів, які відповідають за настрій, гірше функціонують надниркові залози, що виділяють адреналін. Недавні дослідження все ширше висвітлюють той факт, що старіння регулюється гормонально і що головну роль у цьому відіграє інсуліновий шлях передачі сигналів, статеві гормони та система, що відповідає за реакцію на стрес.

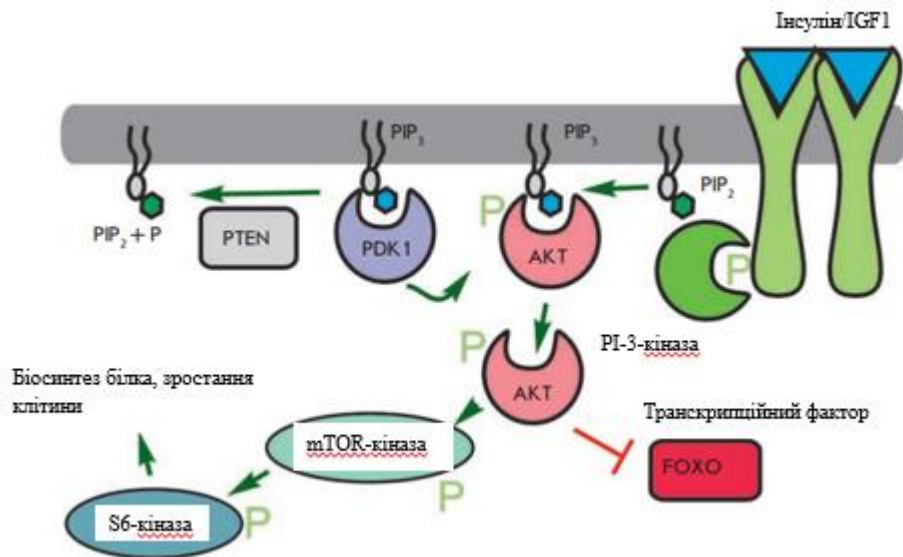


Рис. Спрощена схема сигнального шляху інсуліну/інсуліноподібного фактора зростання

Ці сигнальні шляхи включаються при великій кількості поживних речовин, насамперед глюкози, призводять до інтенсифікації метаболізму, сприяють зростанню та поділу клітин. Мутації, що збільшують тривалість життя, зустрічаються у генах білків, що у різних частинах цього сигнального каскаду. Наприклад, фосфоінозит-3-кіназа (PI-3-кіназа) переносить сигнал від субстрату рецептора інсуліну (IRS) на кінази PDK і AKT, які, у свою чергу, передають його на систему біосинтезу білка і змінюють транскрипційну програму клітин за посередництвом фактора транскрипції FOXO.

В) Імунна теорія.

Перші постулати цієї теорії представив австралійський учений, лауреат нобелівської премії Сер Френк Макфарлейн Бернет у 50-ті роки. Пізніше його ідеї розвивав професор Рой Лі Уолфорд та інші дослідники. Імунна теорія стверджує, що в імунітет людини закладено його поступове ослаблення, що в результаті призводить до почастішання хвороб, старіння та смерті. Добре відомо, що ефективність імунітету досягає піку в період статевого дозрівання та поступово знижується з віком. Коли людина стає старшою, антитіла втрачають свою ефективність і організм гірше бореться із новими захворюваннями, відбувається клітинний стрес, який може призвести до смерті. Доведено, що порушення регуляції імунної відповіді пов'язане із серцево-судинними захворюваннями, запальними процесами, хворобою Альцгеймера та онкологією.

Також передбачається, що з віком імунна система стає неефективною та зростає ймовірність взаємодії імунокомпетентних клітин із компонентами власного організму. При старінні спостерігається підвищення рівня антитіл у

крові здорових людей проти своїх тканин, тоді як кількість антитіл проти зовнішньої інфекції знижується.

Г) Теорія апоптозу

Теорія пояснює старіння організмів запрограмованою загибеллю клітин: загибеллю клітин, що виконують свою функцію, та клітин із пошкодженим геномом. При апоптозі цитоплазма клітин ущільнюється, конденсується хроматин, фрагментується ДНК. На заключних етапах апоптозу клітини розпадаються на частини, що фагоцитуються макрофагами та гранулоцитами.



Багато вчених підтримують теорії запрограмованого старіння. Проте вони мають серйозний недолік: вони не враховують такі чинники, як куріння чи відсутність фізичної активності. Хоча в багатьох дослідженнях доводилося, що вони помітно впливають на тривалість життя.

1.2. Теорії ушкоджень та помилок

Теорії другої групи відрізняються тим, що передбачають існування різних джерел та цілей цих ушкоджень.

У цих теорій вчені стверджують, що старіння викликається випадковими процесами у клітинах. Наприклад:

А) Теорія зношування

Теорія зношування стверджує, що клітини з часом дедалі частіше руйнуються та ушкоджуються;

Теорія зношування була вперше запропонована доктором Августом Вейсманом у 1882 році. Клітини та тканини мають життєво важливі компоненти, які зношуються з віком від постійної роботи, подібно до запчастин автомобіля. Це призводить до порушення роботи всього організму та смерті.

Б) Теорія геномної нестабільності

Теорія передбачає, що організм згодом позбавляється можливості відновлювати ушкодження, завдану його ДНК.

Геномна нестабільність визначається високою частотою мутацій у геномі клітинної лінії. Ці мутації можуть включати зміни в послідовності нуклеїнових кислот, хромосомні перебудови або анеуплоїдії. Геномна нестабільність є центральним фактором канцерогенезу, але також фактором деяких нейродегенеративних захворювань (міотонічна дистрофія).

Джерела геномної нестабільності лише нещодавно було з'ясовано. Висока частота ушкоджень ДНК, що зовні завдається, може бути одним з джерел геномної нестабільності, так як пошкодження ДНК можуть призвести до неточного синтезу крізь пошкодження або помилок репарації, що призводить до мутації. Ще одним джерелом геномної нестабільності може бути епігенетичне чи мутаційне зниження експресії генів репарації ДНК. Оскільки ендогенні (спричинені (метаболізмом) ушкодження ДНК дуже часті, в геномах клітин людини відбуваються в середньому більш ніж 60 000 разів на день, будь-яке зниження репарації ДНК, ймовірно, є важливим джерелом геномної нестабільності).

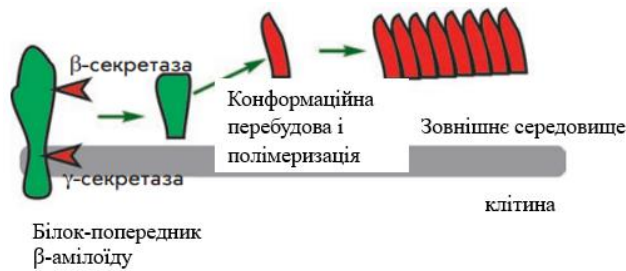
В) Теорія крос-сполучення

Ця теорія заявляє, що старіння викликають особливим чином пов'язані білки, які руйнують клітини та уповільнюють біологічні процеси;

Дана теорія старіння була запропонована біохіміком Йоханом Бйоркстеном у 1942 році. Згідно неї, накопичення своєрідних поперечних містків – зшивок, які хімічно зв'язують один білок з іншим, ушкоджує клітини і тканини, уповільнюючи процеси в організмі, що й призводить до старіння. Сучасні дослідження підтверджують, що подібні зшивки утворюються і між молекулами ДНК, незворотно порушуючи їхнє нормальне функціонування і призводячи до вікових змін.

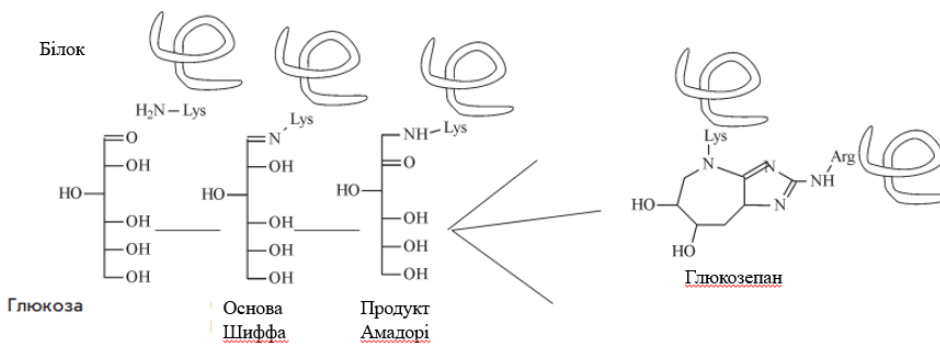
Приклад 1.

Амілоїдні білки, що накопичуються переважно в нервовій тканині. Вони є побічними продуктами метаболізму, які не утилізуються. Найбільш відомий β -амілоїд, що викликає хворобу Альцгеймера. Він утворюється з важливого та нешкідливого білка-попередника β -амілоїду – в результаті вирізання його центральної частини β - та γ -секретазами. Частина, що залишилася, полімеризується і утворює сенільні бляшки в головному мозку, викликаючи хворобу Альцгеймера. Така полімерна форма β -амілоїду сприяє переходу структури інших мономерів у стан, необхідний для полімеризації.



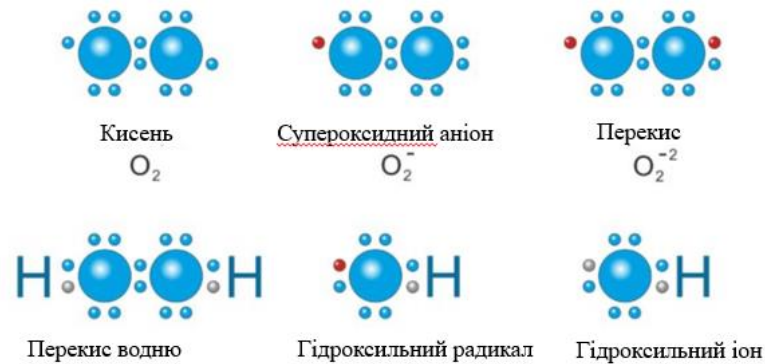
Приклад 2.

Білки, що зазнали процесу мимовільної модифікації та зшивання молекулами цукрів, в основному глюкози. Процес глікування починається із взаємодії аміногруп залишків лізину та альдегідних груп глюкози, що призводить до утворення основ Шиффа. Потім, після перегрупування подвійного C=N-зв'язку, виходять так звані продукти Амадорі і, нарешті, за допомогою декількох механізмів можуть утворитися різноманітні кінцеві продукти глікування, наприклад глюкозепан. Головним наслідком мимовільного глікування вважається порушення еластичності тканин, що особливо важливо для кровоносних судин. Крім того, мимовільне глікування порушує функції білків.



Г) Вільнорадикальна теорія

Ця теорія була вперше озвучена у 1954 році доктором Ребеккою Гершман, проте детально була розроблена біогеронтологом Денхемом Харманом у 1956 році. Вона передбачає, що супероксид та інші вільні радикали (містять неспарені електрони, що робить їх надзвичайно реакційними) викликають пошкодження великих молекул у клітинах тіла, внаслідок чого клітини і, зрештою, органи перестають функціонувати. Вільні радикали утворюються як постійні проміжні продукти нормального метаболізму, наприклад, при окислювальних процесах в мітохондріях.



Вільні радикали маючи вільне місце для електрона завжди прагнуть відібрати його в інших молекул, т.ч. окислюючи будь-які сполуки, з якими стикаються.

Доведено, що такі великі молекули, як ДНК, РНК, ліпіди, цукри та білки, що складають наші клітини, схильні до впливу вільних радикалів, які з ними взаємодіють і створюють у них внутрішньо- або міжмолекулярні поперечні зшивки. Особливо чутливі до вільно-радикальних ушкоджень внутрішньоклітинні мембрани, т.к. вони містять у великій кількості ненасичені жирні кислоти. Вільні радикали викликають пероксидацію останніх і це може впливати на функціонування мембран. Кінцевим продуктом ушкодження мембран є ліпофусцин – речовина, яка не може повністю метаболізуватись клітинами.

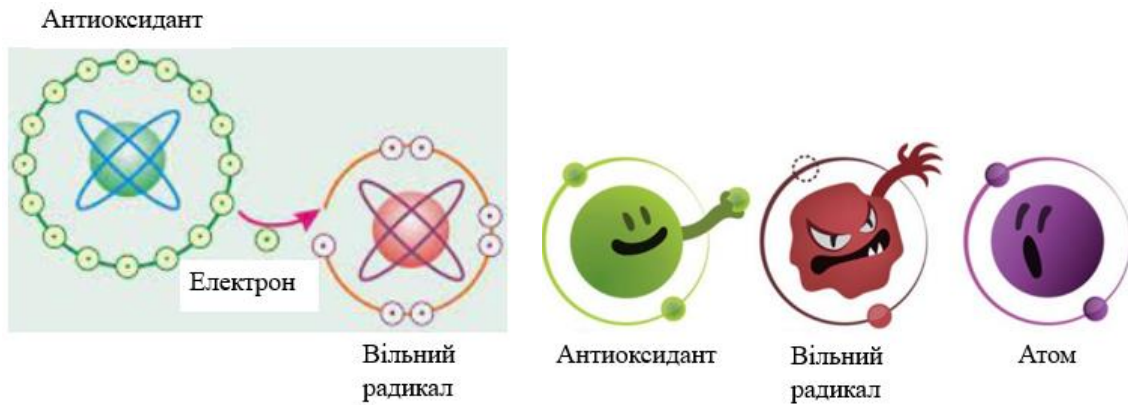


Нормальна стабільна
молекула з 2-ма
електронами

Вільний радикал
краде електрон

Радикал, який відібрав чужий електрон, стає неактивним, але позбавлена електрону (окислена) інша молекула замість нього відразу стає новим вільним радикалом і прагне відібрати електрон в іншій молекули і т.д.

Організм людини має деякі природні антиоксиданти (речовини, що пригнічують окислення) у формі ензимів, які допомагають приборкати небезпечне накопичення вільних радикалів.



Покер і Сміт (1974) виявили, що додавання вітаміну Е до культури фібробластів, яка пройшла 45 генерацій і в нормальних умовах гине після 65 генерацій, подовжує її життя до 100 і більше генерацій. Це дозволило припустити, що певну роль у загибелі фібробластів відіграє ушкодження мембран і, отже, вільно-радикальні реакції можуть бути однією з причин старіння клітин. Також гризуни, які отримували антиоксиданти, демонстрували більшу тривалість життя.

1.3 Інші теорії старіння:

А) Теорія вікових змін сполучної тканини.

Сформульована у роки ХХ століття А.А. Богомольцем (1881 – 1946). Автор цієї теорії вважав, що фізіологічну активність організму забезпечує сполучна тканина (кісткова тканина, хрящова, сухожилля, зв'язки та волокниста сполучна тканина), і що зміни колоїдного стану клітин, втрата їхнього тургору і т.д. визначають вікові зміни організмів. Сучасні дані вказують значення накопичення кальцію в сполучних тканинах, тому як він сприяє втрати її пружності, і навіть ущільнення судин.

Б) Теорія «ортобіозу» І. І. Мечникова.

Відповідно до мікробіологічної теорії І. І. Мечникова старість можна поділяти на фізіологічну та патологічну. І. І. Мечников дійшов висновку, що старість люди зазвичай настає передчасно, тобто. є патологічною. За уявленням І. І. Мечникова в організмі передусім страждають нервові клітини під впливом інтоксикації. Головним джерелом інтоксикації він вважав товстий кишечник, у якому розвиваються гнильні процеси. Для припинення цих процесів він запропонував вживати в їжу кисле молоко, яке створювало б несприятливе середовище для гнильних бактерій, і вони замінилися б на корисну для організму бактеріальну флору кишечника. І. І. Мечников вважав, що тривалість життя залежить від дотримання ряду умов, які він об'єднав у вчення про нормальне життя і назвав ортобіозом (грец. orthos – правильний, bios – життя). В основі

ортобірозу лежить дотримання правил гігієни, працелюбного помірною життя, де немає надмірностей.

Незважаючи на низку позитивних сторін, теорія І. І. Мечникова не розкривала сутності явища старіння, а з'ясувала лише деякі причини старіння. Так пізнішими дослідниками було підтверджено, що систематична інтоксикація нервових клітин виходить як від кишечника, так й викликається продуктами азотистого обміну всього організму.

В) Вчення Павлова та його погляд на старіння.

Нобелівський лауреат, автор вчення про вищу нервову діяльність Іван Петрович Павлов (1849-1936) в 1924 висунув припущення про нейрогенну природу основного механізму старіння: нервова перенапруга і потрясіння викликають передчасне старіння організму. Внаслідок сильної повені в Ленінграді лабораторія Павлова була затоплена і в ледве врятованих тварин розвинувся невроз. Вчений звернув увагу, що собаки почали пришвиджено старіти. Надалі його учениця М. К. Петрова на моделі штучних неврозів розвинула нейрогенну теорію старіння, виявивши у невротизованих собак такі ознаки старіння як схуднення, руйнування зубів, випадання хутра та утворення пухлин. Учні Павлова показали, що на старості знижуються рухливість, врівноваженість і сила основних фізіологічних процесів мозку, послаблюється координування відділів центральної нервової системи. Раніше за інших страждає процес внутрішнього гальмування. Подібні зрушення є причиною змін як у поведінці старої людини, так і вегетативних розладів.

2. Основні етапи онтогенезу

Онтогенез – процес індивідуального розвитку протягом життєвого шляху людини.

Вирізняють такі основні періоди розвитку людини: пренатальний (ембріогенез), перинатальний, новонародженість, дитинство, ранній вік, дошкільний вік, молодший шкільний вік, підлітковий вік, юність, молодість, середній вік (зрілість), літній вік, старість.

Період	Межі
1. Новонароджені	1-10 днів
2. Грудний вік	10 днів – 1 рік
3. Раннє дитинство	1-3 роки
4. Перше дитинство	4-7 років
5. Друге дитинство	8-12 років (хлопчики) 8-11 (дівчата)
6. Підлітковий вік	13-16 років (хлопчики) 12-15 (дівчата)

7. Юнацький вік	17-21 років (хлопчики) 16-20 (дівчата)
8. Зрілий вік 1 період 2 період	22-35 років (чоловіки) 21-35 (жінки) 36-60 років (чоловіки) 36-55 (жінки)
9. Похилий вік	61-74 років (чоловіки) 56-74 (жінки)
10. Старечий вік	75-90 років
11. Довгожителі	90 років і старше

3. Вікові зміни клітин

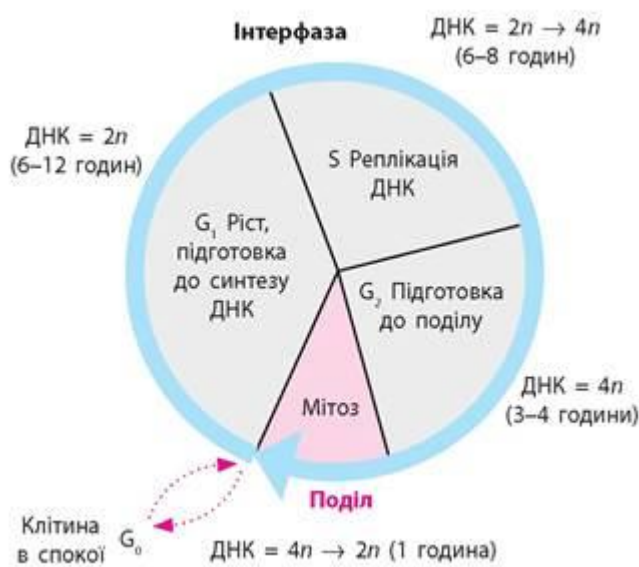
Клітини мають генетично закріплену програму тривалості життя, реалізація якої знаменується поступовим розвитком незворотних вікових змін, що призводять до старіння та смерті.

Старіння та смерть клітин є природними проявами життєдіяльності, які настають після їх активного функціонування та репродукції.

Старіння і смерть клітин є регуляторами росту, зменшення або стабілізації розмірів окремих органів і організму в цілому.

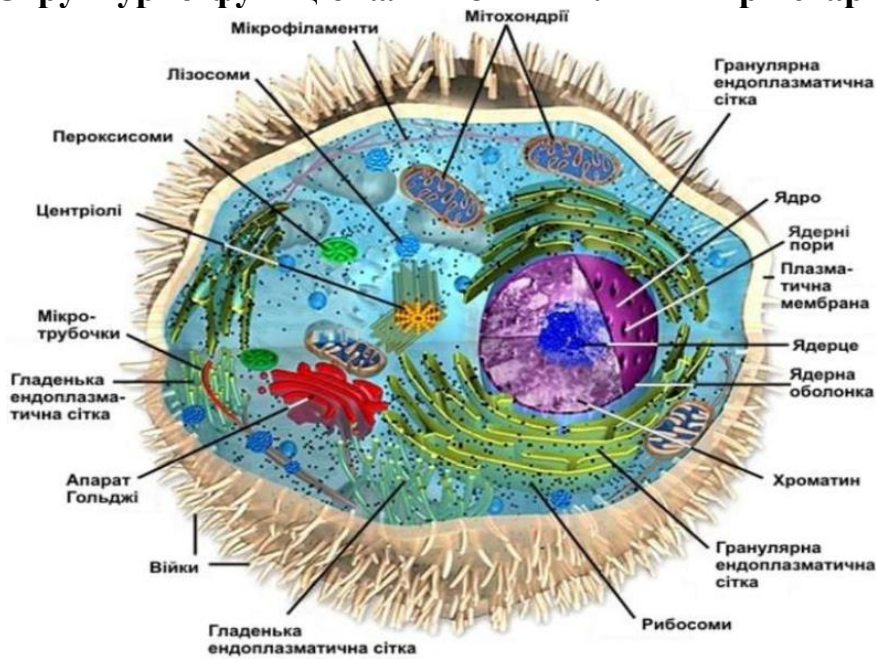
Старіння клітини

Природне (фізіологічне) старіння - це спеціальний, генетично запрограмований, період життя клітини, що відбувається у G1 чи G0 періодах інтерфази.

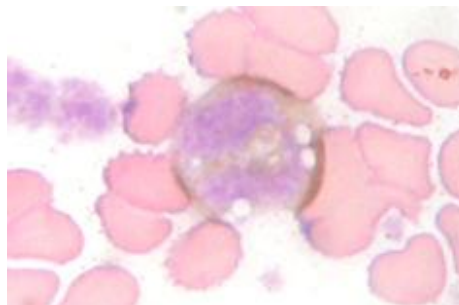
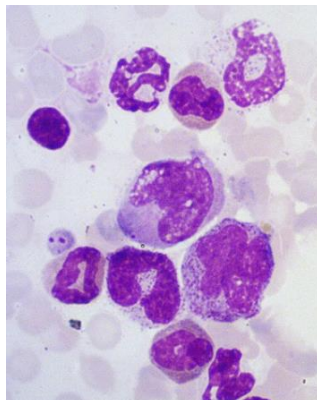


При старінні із клітиною відбуваються незворотні структурно-функціональні зміни, які призводять до поступового гальмування процесів життєдіяльності.

Структурно-функціональні зміни клітини при старінні:



1. Клітина зменшується в обсязі за рахунок поступової редукції більшості органел та коагуляції гіалоплазми.
2. У цитолеммі відзначаються осередкові ущільнення, зменшується кількість поверхневих структур (мікворосинок, мікрівій, постійних міжклітинних контактів).
3. Посилюється розпад мітохондрій і, внаслідок цього відбувається утворення «пігменту старіння» - ліпофусцину, який відкладається в цитоплазмі. Уповільнюються процеси внутрішньоклітинного енергетичного метаболізму.
4. Аутолізосоми поступово знижують свою літичну активність – тому в цитоплазмі накопичуються жирові та пігментні включення (клітина «засмічується»).
5. У комплексі Гольджі загальмовуються процеси мембраногенезу та гранулоутворення.
6. Цито- та каріоскелет втрачають локомоторні функції, цитоплазма та ядро вакуолізуються.



7. Клітина втрачає здатність до реплікації ДНК.
8. Клітина поступово та незворотно знижує свої функціональні та регенераторні потенції. Наприкінці цього процесу структурні зміни стають несумісними із життям.

Фізіологічна (природна) смерть клітини:

Фізіологічна смерть клітин генетично запрограмована, вона називається апоптозом. Він відбувається у G1 чи G0 періодах інтерфази.

У фізіологічних умовах кількість клітин в організмі регулюється програмними гомеостатичними механізмами, що визначають балансні відносини між процесами розмноження клітин та їх знищенням.

Апоптоз є одним із ключових факторів забезпечення нормальної життєдіяльності організму у його різні вікові періоди.

Апоптоз є найважливішим фактором ембріонального морфогенезу всіх тканин та органів.

Апоптозу часто (але не завжди) передують старіння клітини.

Структурно-функціональні зміни клітини при апоптозі:

1. Зміни мають наростаючий незворотний характер.
2. Цитолемма втрачає поверхневі спеціалізовані структури (мікроворсинки, мікровійки, компоненти міжклітинних контактів, циторецептори).
3. У ядрі з'являються маси гіперспіралізованого ущільненого хроматину. Ядро різко зморщується і фрагментується (каріорексис), проте його залишки (мікроядра) не лізуються і залишаються в цитоплазмі.



4. Гіалоплазма стає в'язкішою, тому внутрішньоклітинні структури склеюються в конгломерати, які не руйнуються аутолізосомами.
5. Клітина змінює форму. На її поверхні з'являються випинання та здуття («скипання клітини»).

6. Вони відшнуровуються в міжклітинний простір і перетворюються на апоптозні тільця (оточені фрагментами цитолеми, містять життєздатні органели та окремі структури ядер).
7. Апоптозні тільця фагоцитуються сусідніми клітинами цієї тканини без макрофагів. При цьому ознаки запалення відсутні.

Загибель клітини (некроз) – це «насилницька» смерть. Вона є результатом надмірної ушкоджуючої дії факторів зовнішнього чи внутрішнього середовища. Некроз закінчується повним розпадом клітини та знищенням її залишків макрофагами. Може супроводжуватись запаленням.

Necrose versus Apoptose

