

Р. У. Каримова, И. Шматов, 1 курс, лечебный факультет, Г. Е. Бордина, Н. П. Лопина
ГБОУ ВПО Тверской ГМУ Минздрава России г.Тверь, Россия
Кафедра химии

Научные руководители: к.б.н., доцент Г. Е. Бордина, к.х.н., доцент Н. П. Лопина

ХИМИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА

В настоящее время известны две основные точки зрения на причины старения:

По-первых, старение — генетически запрограммированный процесс, результат закономерного развития программы, заложенной в генетическом аппарате. Эта программа имеет первичное значение для старения, и в ходе ее реализации организм целенаправленно делает себя уязвимым для различных повреждающих факторов внешней и внутренней среды, которые сами по себе, без действия этой программы, мало могут повлиять на темп старения.

Во-вторых, старение — это стохастический (вероятностный), случайный процесс, обусловленный «изнашиванием» организма (подобно тому, как изнашивается все в природе) в результате самоотравления продуктами жизнедеятельности и повреждения, наносимого постоянно действующими вредными факторами внешней среды.

Теории повреждения предполагают, что старение является результатом природного процесса накопления повреждений со временем, с которыми организм стареет бороться, а различия старения у разных организмов является результатом разной эффективности этой борьбы. Сейчас последний подход считается установленным в биологии старения.

Важным вопросом старения на уровне клеток и ткани является клеточный ответ на повреждения. Из-за стохастической природы повреждений отдельные клетки стареют быстрее остальных клеток. Такие клетки потенциально могут угрожать здоровью всей ткани. В наибольшей мере такая угроза проявляется среди стволовых клеток, у которых происходит быстрое деление.

По современным представлениям, клетка стареет в результате накопления повреждений. Скорость этого накопления определяется, в первую очередь, генетически определёнными затратами на ремонт и поддержку клеточных структур, которые в свою очередь определяются организмом для удовлетворения своих экологических потребностей. Долгоживущие организмы имеют большие затраты (иногда более длительный метаболизм), что приводит к более медленному накоплению повреждений. Для борьбы с риском, который представляют собой повреждённые клетки, организм создал систему механизмов для борьбы с ними, которые часто включают второй ряд компромиссов.

Участок хромосомы, локализованный на ее конце, называется теломерой. Линейные хромосомы имеют по две теломеры. Теломера содержит специальные последовательности ДНК (нуклеотидные последовательности), обеспечивающие точную репликацию хромосом. При каждом делении клетки длина теломеры укорачивается на определенное число нуклеотидных последовательностей. При достижении некоего предела укорочения теломеры репликация хромосом прекращается, и клетка перестает делиться.

Теломераза — фермент (белок), основная функция которого достраивать новые нуклеотидные последовательности в теломерных участках хромосом.

В соматических клетках ген теломеразы на протяжении всей жизни клеток остается не активным. Он активен только в половых клетках, в стволовых клетках, а также в соматических клетках, подвергнувшихся малегнизации. Именно поэтому эти клетки носят название «иммортиализированные», то есть — бессмертные.

В соматических клетках человека число нуклеотидных последовательностей (н. п.) в теломере достигает 10-15 тысяч. При укорочении теломеры на 2-3 тыс. н. п. репликация ДНК прекращается, и клетка перестает делиться. То есть, клетка достигает «лимита Хейфлика».

Экспериментальные факты, подтверждающие теломеразную теорию старения клеток или ставящие ее под сомнение.

В настоящее время теломеразная теория старения клеток считается экспериментально доказанной. Приведем некоторые доводы в пользу этого утверждения.

1. Соматические клетки, взятые у животных одного вида, но разного возраста, достигают лимита Хейфлика в разное время. Чем старше животное, тем меньшее количество делений совершают клетки.
2. Теломеры соматических клеток больных синдромами наследственной прогерии (синдром Хатчинсона-Гилфорда и синдром Вернера) при каждом делении укорачиваются на большее число н. п., чем клетки здорового организма.
3. Ген теломеразы, введенный в культуру соматических клеток, увеличивает лимит Хейфлика на 20-30 делений.
4. Теломеры половых клеток при их делении не укорачиваются, но даже могут удлиняться. В половых клетках ген теломеразы активен и в них идет постоянное образование теломеразы.
5. Ген теломеразы активен и в опухолевых клетках. Теломераза является маркером опухолевого процесса.
6. Введение в культуру опухолевых клеток веществ, блокирующих или разрушающих теломеразу, приводит к остановке безудержного размножения этих клеток.

С другой стороны, есть экспериментальные данные, которые в определенной степени противоречат теломеразной теории старения клеток, а именно:

1. В организме человека и животных имеются неделящиеся клетки, срок жизни которых сравним со сроком жизни макроорганизма (например, нейроны головного мозга). Их гибель не обусловлена достижением «лимита Хейфлика».
2. Заражение клеток вирусом SV40 приводит к тому, что они способны совершать по 20-40 делений сверх «лимита Хейфлика». Однако, в этих клетках отсутствует теломераза и в них продолжается укорочение теломер.
3. В некоторых случаях введение в клетку активного гена теломеразы (например, в клетки молочной железы) приводит к удлинению теломер, но не сопровождается увеличением лимита Хейфлика.
4. Помимо укорочения теломер в соматических клетках наблюдается и много других изменений ДНК. Например, увеличение числа разрывов в цепях ДНК, усиление прочности связывания белков с ДНК, снижение активности ферментов репарации ДНК и др. В результате этих процессов, несмотря на то, что теломеры еще не достигли критического укорочения, в клетке включаются механизмы блокады митотического цикла, она перестает делиться и погибает.

Таким образом, на сегодняшний день недостаточно знаний, чтобы бесспорно и окончательно сделать вывод о причине и механизмах биологического старения. Необходимо принимать во внимание многочисленные концепции в данной области, которые были сформулированы в различное время и различными ученым. Так среди них можно назвать свободнорадикальную концепцию, теорию соматических мутаций, теорию накопления измененных белков, митохондриальную теорию. Про них не было сказано выше, но они также оказали значительное влияние на исследование вопросов биологического старения. Возможно, эти концепции, обычно рассматриваемые как альтернативные, окажутся взаимодополняющими. В любом случае, по мнению большинства ученых, интенсивность и масштабность исследований феномена старения во многих лабораториях мира, а также громадный накопленный материал по этой проблеме позволяют прогнозировать появление в скором будущем значительного качественного результата, который выразится в появлении способов радикального продления жизни. Поэтому уже сейчас некоторые называют XXI в. «веком бессмертия».

Литература

1. Атлас по генетике под редакцией академика РАО проф., д.м.н. Н. В. Чебышева. Москва. 2008 год.
2. Биология. Углубленный курс. Учебник для бакалавров. Под редакцией академика РАН, профессора В. Н. Ярыгина. Юрайт, 2013 г.