

Старение мембран как фактор системного старения организма

*Денисов Ю.Д. *, профессор РАЕ*

Abstract

Yu. D. Denisov

Membrane aging as a factor in systemic aging of the body

The aging process is a multifactorial transition from one functional state to another. It is not so much a disease as a disruption of the interface between different systems of the body at all levels: from systemic and functional to cellular and intercellular interactions. Naturally, the process is stretched out over time (excluding premature aging).

However, it is important to know what triggers the onset of these processes and at what level these changes begin.

According to the author of this article, the trigger of the generalized aging process is the aging of plasma membranes, leading to the activation of free-radical processes and functional disorders at the cellular and intercellular level and ending in general tissue and systemic disorders.

Key words: aging of the body; free-radical processes, cell membrane, aging of cell membranes.

Резюме:

Процесс старения – многофакторный переход из одного функционального состояния в другое. Это не столько болезнь, сколько нарушение интерфейса между разными системами организма на всех уровнях: от системных и функциональных до клеточных и межклеточных взаимодействий. Естественно, процесс растягивается по времени (исключая преждевременное старение).

Однако, важно знать, что является триггером начала этих процессов и на каком уровне данные изменения начинаются.

По мнению автора данной статьи, триггером генерализованного процесса старения является старение плазматических мембран, приводящее к активации свободно – радикальных процессов и функциональных нарушений на клеточном и межклеточном уровне и завершающееся общими нарушениями тканевого и системного характера.

Ключевые слова: старение организма; свободно – радикальные процессы, клеточная мембрана, старение клеточных мембран.

* - Казахстанско – Российский медицинский университет, г. Алматы, Республика Казахстан, проспект Абылай хана 51/53; yuriagnostic@yandex.ru

Старение организма, в социальном смысле довольно грустная перспектива с древних времен. И с тех же времен человечество пыталось как понять, так и бороться с проявлениями старения организма.

В настоящее время наиболее доказанными можно признать теорию старения Хавинсона – дипептиды, связанные пептидной связью. Они расщепляют ДНК [3].

Другая, довольно распространенная теория – свободно – радикальная теория старения, предложенная Денхамом Харманом в 1950 году [4,5]. Исторически, данная теория предполагала, что свободными радикалами, а позже, активными формами кислорода, перекиси водорода и пероксинитритом активизируется процесс старения организма. В настоящее время теория связывает старение с окислительным стрессом в целом [2].

И одна из последних теорий как общего, так и преждевременного старения – митохондриальная теория [1,2]. В связи с тем, что митохондрии – генераторы энергии клеток, когда происходят метаболические изменения в митохондриях – это влияет на весь метаболизм клетки [4].

И здесь есть «тонкий» момент. Сотрудники и последователи Владимира Петровича Скулачева, при изучении участия мембран митохондрий в процессе старения, подвели к мысли, что в функции митохондрий, их патологий и играют роль мембраны.

Окислительный стресс и митохондриальная дисфункция наблюдается, практически, при любых патологиях, сопровождающихся преждевременным старением, а также в течение естественного старения [3,4]. В ряде случаев естественного и, особенно, преждевременного старения, были обнаружены и рибосомальные изменения, которые также связаны с мутационными изменениями митохондриальной ДНК (мтДНК).

Процессы старения в организме отражаются некими факторами – маркерами старения – измеряемые показатели, отражающие процессы изменения в организме, адекватно показывающие его биологическое развитие.

По разным источникам время начала активации процессов старения – 25 – 35 лет, в зависимости от этнических характеристик человека.

К внутренним биомаркерам старения относятся:

Метилирование ДНК – фактор, меняющий активность генов, связанный с процессами старения [5];

Длина теломер – укорочение концевых участков хромосом [4];

Биомаркеры, отражающие состояние здоровья: уровень глюкозы, холестерина, гормонов, витаминов, показатели воспаления и окислительного стресса [6].

При обсуждении процессов старения в мембране клетки мы должны оговорить симптомы старения клетки. Выше мы говорили об основных, принятых научной общественностью, гипотезах механизмов старения, но, на наш взгляд, основного ответа так и не последовало – что является триггером начала процесса старения. Имеется в виду те изменения в системе, под названием организм, которое и включает всю последовательность патогенетических процессов. *Естественно, нет однозначного ответа на философский вопрос: «А что такое старение организма на клеточном уровне?»* Именно этот вопрос и был главным в дальнейших наших исследованиях.

Однако, в ключе обсуждаемой гипотезы, нас больше интересуют те свойства и биохимические процессы, которые, возможно, принимают участие в старении мембран клеток. И мы приняли как аксиому, что старение – это нарушение функционального состояния мембран, приводящих к развитию дисфункций как клетки, так и тканей организма.

Как известно, основными функциями мембран клеток являются: защитная, транспортная функции, а также газообмен, контроль функций ферментов и рецепторов мембран клеток. Все эти функции основаны на физиологических, а точнее, биофизических функций мембран [9,10].

В контексте нашей гипотезы лежат следующие свойства клеточной мембраны:

- соотношение насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в структуре фосфолипидов (ФЛ) мембраны;
- изменение ориентации полярных головок;
- фазовые переходы в молекулах фосфолипидов мембран;
- подвижность ФЛ внутри бислоевой структуры мембран (латеральная миграция ФЛ, ротационная миграция ФЛ, флип – флоп миграция).
- Колебание ацильных цепей (жирные кислоты в ФЛ – ЖК);
- образование кинков и их перемещение вдоль ацильных цепей (в поперечном направлении);
- выход из бислоя.

Большую роль в функции мембран играет физико-химические свойства ФЛ, которые состоят из жирных кислот и спиртовой формы глицерина, связанного с остатком фосфорной кислоты [7,11].

Как известно, насыщенные жирные кислоты (ЖК) существуют в *транс – конфигурации*. Вследствие того, что насыщенные ЖК имеют высокую степень свободы, такая конфигурация энергетически более выгодна. Ненасыщенные ЖК, содержащие двойные связи и имеют *цис – конфигурацию*. В транс – конфигурации *ненасыщенные ЖК в природе не встречаются*.

Наличие головок и хвостов имеет прямое отношение к их способности организовывать мембраны. Такая архитектура молекул ФЛ энергетически эффективнее, чем раздельное пребывание в воде. Такое свойство амфифильных молекул называется **полиморфизмом** [8].

Другое, весьма важное свойство ФЛ мембран формировать фазовый переход. Как известно, существует две фазы существования фосфолипидных слоев: жидко - кристаллическая и кристаллическая фазы. При физиологических условиях (нормальная температура тела, нормальный ионный состав интерстиция и цитозоля) фосфолипиды представляют собой жидкий кристалл. При понижении температуры тела и под влиянием ряда факторов, фосфолипидный каркас биологической мембраны приобретает свойства твердого (димерного) кристалла. Плотность упаковки различная. Например, молекула лецитина занимает в твердокристаллическом состоянии поверхность в $0,46 - 0,48 \text{ нм}^2$, а в жидкокристаллическом состоянии – $0,6 - 0,8 \text{ нм}^2$. И чем больше двойных связей в ненасыщенных жирных кислотах, тем ниже температура, при которой они становятся твердыми кристаллами.

При физиологических условиях текучесть биологических мембран уменьшается, при повышении в них содержание холестерина, ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} . В зависимости от концентрации двухвалентных ионов меняется отрицательный заряд на головках ФЛ и ослабляет их взаимное отталкивание, что приводит к более плотной упаковке в мембранах [8 - 12].

Характерными свойствами жидких кристаллов является их способность к преобразованию в твердокристаллическую фазу и возвращению в прежнее состояние при определенных условиях. Фазовые переходы мембран происходят в физиологических условиях под действием ряда агентов. Но что очень важно, эти изменения фаз могут происходить не во всем объеме мембраны, а в небольших ее участках (там, где активизируются соответствующие агенты – см. таблица 1, цит. по [5]).

Таблица 1. Стимулирующие агенты фазовых переходов и ответы на них

Стимулы	Ответные реакции
рН	Химический ответ (стимуляция или ингибирование)
Температура	Изменяет форму (сжатие или набухание)
Химические и биологические агенты	Изменение проницаемости Разделение фаз (осаждение)
Растворители и соли	Оптический ответ (помутнение, обесцвечивание, изменение цвета)
Электрическое поле	Изменение поверхностных свойств (Становится несмачиваемыми)
Электромагнитное излучение	Механический ответ (затвердевание или размягчение)
Механическое воздействие	Электрический ответ (Электрический сигнал или электрохимическая реакция)

И, наконец, фазовый переход представляет собой кооперативный процесс, который подчиняется закону «все или ничего» при главном изменении силы агента (раздражителя): физико – химические свойства биологических мембран (энергия активации, вязкость и др.) изменяется скачкообразно. Небольшой участок мембраны становится твердым кристаллом. Аналогично совершается и обратный фазовый переход, когда твердокристаллическая фаза сменяется жидкой (с более низкой вязкостью) [11,12].

Изменение фазы фосфолипидов существенно влияет на активность ферментов и рецепторов, связанных с мембраной, а также на биохимические процессы как в мембране, так и в межклеточном веществе. Однако, мембранным белкам также свойственно жидкокристаллическое состояние, и они могут испытывать фазовый

переход. Природа жидко – кристаллического состояния биологических мембран обусловлено высокой подвижностью мембранных компонентов.

И последний элемент, принимающий участие в процессе старения мембраны – некоторые виды подвижности липидов мембран.

Виды подвижности липидов

1. Изменение ориентации полярных головок;
2. **Латеральное движение (латеральная миграция) – перемещение в одном ряду биологических мембран – латеральная миграция;**
3. Колебание ацильных цепей;
4. Образование кинков и их перемещение вдоль ацильных цепей (в поперечном направлении);
5. **Ротационная подвижность (вращение вокруг длинной оси).** Скорость вращательной диффузии для компонентов различных мембран **неодинакова** ($2 \cdot 10^{-5} - 2 \cdot 10^2 \text{C}$);
6. Переход, с одной стороны, бислоя на другую (по типу флип – флоп миграции);
7. Выход из бислоя.

Виды подвижности липидов в бислое очень глубокая и разносторонняя тема и требует отдельной статьи. поэтому мы разберем лишь те из них, которые, согласно нашей гипотезы, принимают участие в старении мембран.

Из всех видов подвижности ФЛ нас интересует латеральное движение (латеральная миграция) – перемещение в одном ряду биологических мембран и ротационная подвижность (вращение вокруг длинной оси – передвижение при физиологических условиях функционирования мембран. Что обеспечивают эти виды подвижности, какие факторы могут влиять на них. Взаимодействие с факторами межклеточного вещества (например, дзета-потенциал и другие физико – химические факторы).

Латеральное движение (латеральная миграция) – передвижение молекул ФЛ внутри одного слоя. Большой свободой движения обладают липиды, среднее время пребывания в одном пункте мембраны не более 10^{-7} секунды. Следовательно, мембранные липиды за счет латеральной миграции меняются местами, причем каждая молекула меняет своих соседей миллион раз в секунду, передвигаясь со скоростью $5 - 10 \text{ мкл} \cdot \text{сек}^{-1}$.

Скорость ротационной миграции примерно такая же, как и у ФЛ при латеральной миграции и близка к эквивалентной как скорость свободной диффузии в вязкой среде (например, в оливковом масле). Однако, скорость ротации молекул ФЛ относительно поверхности мембраны довольно высокие. Так, поворот на 1 радиан совершает примерно за 10^{-9} сек., родопсин – за 10^{-4} сек.. цитохромоксидаза – за 10^{-4} сек. (это время коррекции вращательного движения).

Основная особенность жидко – кристаллического состояния – сочетание высокой упорядоченности с большой подвижностью молекулярных компонентов биологических мембран. Но что самое удивительное, сама лабильность жидких кристаллов обеспечивает поддержание стабильности образуемых ими структур в открытой системе при меняющихся условиях ее существования. А если присовокупить упаковку жирных ненасыщенных кислот, входящих в состав ФЛ мембран, которые могут формировать менее плотную упаковку, чем может усилить обмен электролитов.

Данные по движению фосфолипидов в бислое были получены с помощью метода спиновых меток подвижности компонентов мембран (ЭПР) [12].

И, наконец, липиды, в том числе и фосфолипиды мембран обновляются довольно быстро: период полужизни у ФЛ колеблется от 15 до 80 часов, а у холестерина от 24 до 140 часов. Однако, это не приводит к замене целых мембранных систем, т.к. скорости обновления молекул разных типов в одних и тех же биологических мембран варьируют в широких пределах [8].

Возникает вопрос, влияет ли подвижность ФЛ на фазовый переход. Ответ, как говорится, на поверхности: с точки зрения термодинамики, чем выше кинетическая энергия, тем сложнее стабилизировать плотность упаковки ФЛ и, поэтому, при действии определенных факторов (см. таблицу 1), при замедлении подвижности ФЛ приводит к формированию локусов кристаллической фазы, а значит может произойти скачкообразный переход в кристаллическую фазу со всеми изменениями, характерными для этой фазы. Естественно, повышение физиологических, патологических и фармакологических агентов может изменить направление фазового перехода.

Старение мембран

При воздействии определенных факторов и состояний в мембране, при фазовом переходе образуются больше локусов, формирующих твердо – кристаллическое состояние, снижается скорость локальной миграции ФЛ и их ротационной миграции. Кроме того, возможно ингибирование ферментов, принимающих участие в флип – флоп миграции (флиппаза – АТФаза – П [12]).

Как следствие, нарушается водно – солевой обмен (обмен электролитов), доступ газов, в частности, кислорода в клетку, нарушаются обмены веществ, повышается пул свободных радикалов, усиливается нарушение в функции РНК и ДНК в ядре клетки, межклеточное вещество снижает потенциал рН.

Это также касается физиологических и биохимических процессов в клетке.

Процесс растянут по времени (от месяцев до лет) т.к. система защиты работает эффективно, но экологические и токсические факторы (употребление психостимуляторов, курение, гиподинамия, болезни и т.д.) ингибируют активность ферментов в клетках и тканях организма.

Основная идея данной гипотезы – старение мембран это триггер начала системного процесса нарушения метаболизма организма т.е. старения организма.

Мы пытаемся подтвердить реальность данной гипотезы на модели бислойных мембран.

Список используемой литературы

1. <https://lenta.ru/news/2023/10/13/aging/>
2. Hazman D. The aging process// proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America/ - 1981.- Vol.78, no.11.- P.7124 – 1728.
3. Hazman . Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry// Journal of gerontology. - 1956. – chemistry// Journal of gerontology. – 1956. – Vol.11.-no3/ - P.298 – 300. - PMID 13332224.
4. Кириченко Е.Н. Митохондриальная прогерия: [электронный ресурс] // ГЕНОКАРТА генетическая энциклопедия. – 2020. – Url; <https://www.genokarta.ru/disease/mitochondriaya-progeriya>.
5. Антонов В.Ф. Липиды и ионная проницаемость мембран. – Москва. - Изд-во «Наука». – 1982. - С.151.
6. Ермаков Ю.А. Биоэлектрохимия бислойных мембран. – Рос. Хим. журнал. – 2005. – N 5. – P.114 – 129.
7. Денисов Ю.Д, Физико – химические изменения искусственных мембран под действием нестероидных противовоспалительных препаратов. – Научное обозрение. Фундамент. и приклад. Исследования. – 2024, N.1.- <https://scientificreview.ru/ru/article/view?id=119>.
8. Алексеева О. М., Кременцова А. В., Шаталова Ю.А. Модельные биомембраны как тест – объекты для определения концентрационного диапазона химических веществ, не вызывающего деструкцию в биологических объектах. – Токсикологический вестник. – 2019. – N 6. – С. 10 - 30.
9. Ефимова С.С., Остроумова О. С. Дипольные модификаторы – регуляторы латеральной гетерогенности липидных мембран. – Acta Nature. 2017. - т. 9. – N 2. (33).
10. Brown D. // Int. J. Med. Microbiol. – 2002. – V 291ю – P. 433 – 437.
11. Van Laethem F., Leo O.// Curr. Mol. Med. – 2002. – V 2. – P.557 – 570.
12. Мухомедзянова С.В., Пивоваров Ю.И. Богданова О.В., Дмитриева Л.А., Шулунов А.А. Липиды биологических мембран в норме и патологии (обзор литературы). – Acta Biomedica scientifica. – 2017. – т.2. – N 5. – часть 1. – З. 43 – 49.
13. Биологические мембраны. - Черенкович С.И., Мартинович Г.Г., Хлельницкий А. И. – БГУ. – 2009. (учебное пособие)
URL: <http://elib.bsu.by/hauld/123456789/32067>