

**ограничение калорийности
питания как способ продления
ЖИЗНИ**

Подготовил Выползов М.,
БМаг-103

- В настоящее время изучаются исследования влияния ОК на три отдельные колонии резуса; результаты двух из них были опубликованы. Двадцатилетнее исследование, проведенное в Национальном исследовательском центре приматов Висконсина, предполагает, что ОК базовой диеты на 30% может замедлить старение у резуса, что определяется двумя показателями замедления старения: задержки в смертности и в начале возрастных заболеваний, особенно диабет, рак, сердечно-сосудистые заболевания и неврологические нарушения, наиболее распространенных возрастных заболеваний у людей. В начале исследований животные (46 самцов и 30 самок) находились в возрасте от 7 до 14 лет, в то время, когда исследование было опубликовано (20 лет спустя), почти в три раза больше контрольных обезьян умерло от возрастных причин, по сравнению с обезьянами из группы ОК (37% против 13%).

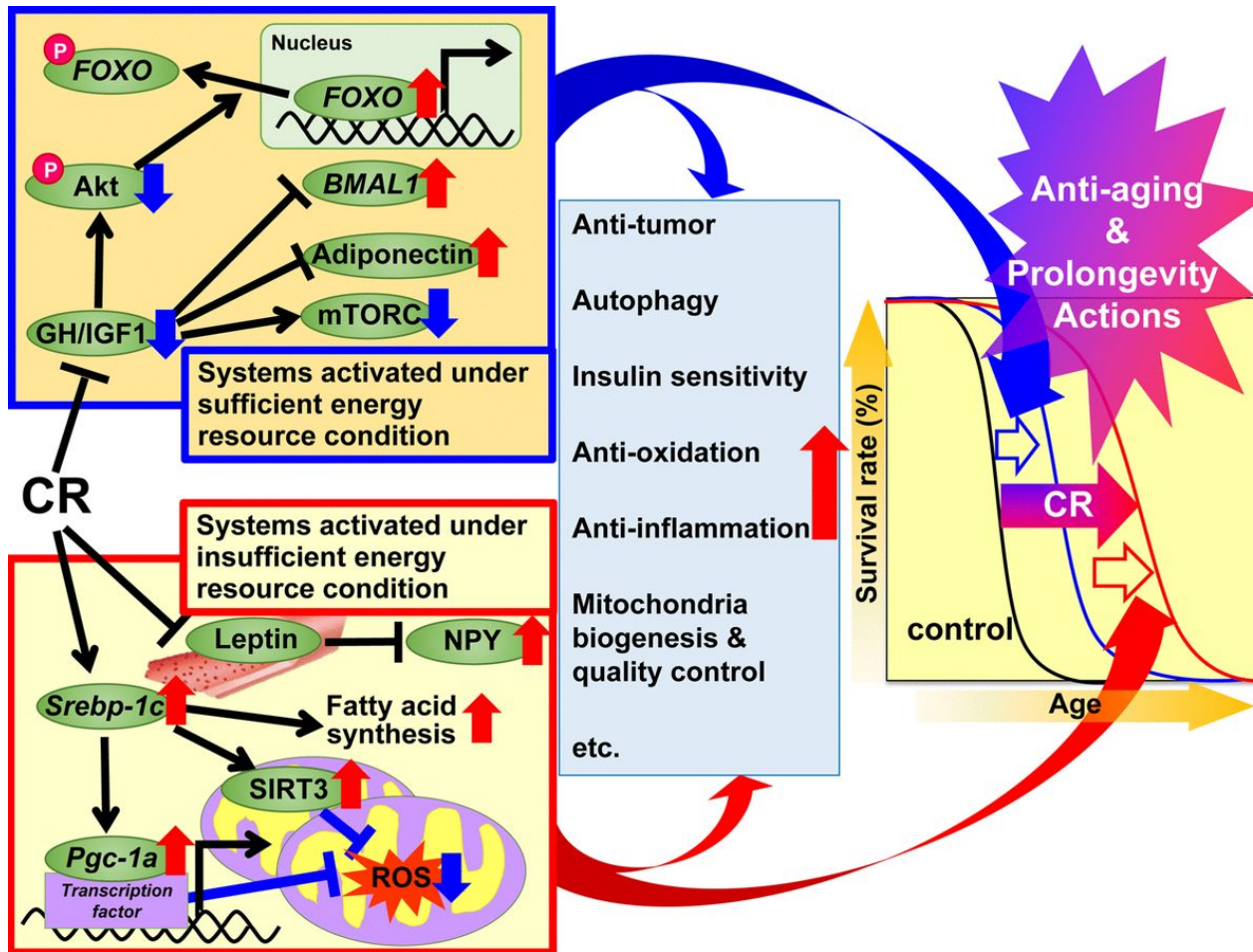
- Несмотря на то, что у ОК все еще нет прямых доказательств увеличения продолжительности жизни человека, существуют наблюдательные и клинические данные, которые предполагают связь. В 1970-х годах на японском острове Окинава жили до 40 раз больше жителей, чем в других японских местностях, причиной чего предположено было ОК, так как потребление калорий взрослыми и детьми на Окинаве было на 20-40% меньше, чем жители материка. Два десятилетия ранее небольшое исследование показало, что 60 здоровых пожилых людей, получающих в среднем 1500 ккал/день в течение 3 лет, значительно снизили темпы госпитализации и число смертей, по сравнению с равным количеством контрольных добровольцев.

- Теория старения из-за воздействия свободных радикалов предполагает, что кумулятивный окислительный ущерб в течение нормального метаболизма ставит под угрозу клеточную функцию и вызывают старение. Наблюдение показало, что ОК ингибирует окислительное повреждение липидов, ДНК и белка, поддерживает роль антиоксиданта, как механизм ОК. Уровни эндогенных антиоксидантов, которые производит сам организм, (глутатион) и антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза SOD, каталаза, глутатион-S-трансфераза) также защищены ОК от возрастного снижения в моделях животных.

- Существует все больше доказательств того, что ОК может снизить факторы риска заболеваний, которые могут оказывать прямое влияние на здоровье и косвенно увеличивать продолжительность жизни. В нескольких исследованиях были выявлены эффекты ОК у здоровых людей (с нормальным весом) и продемонстрировало, что умеренное ОК (снижение калорий на 22-30% от нормального уровня) улучшает функцию сердца, уменьшает маркеры воспаления (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли (TNF)), снижает факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (повышенный холестерин ЛПНП, триглицериды, артериальное давление) и снижает факторы риска диабета (уровень глюкозы в крови натощак и уровни инсулина). ОК у здоровых лиц также были связаны с сокращением циркулирующего инсулиноподобного фактора роста - 1 (IGF-1) и циклооксигеназы II (COX-2), все из которых могут указывать на снижение риска некоторых видов рака.

- Ограничение калорийности (calorie restriction, CR) увеличивает продолжительность жизни и подавляет различные патофизиологические изменения. CR подавляет передачу сигналов гормона роста / инсулиноподобного фактора роста и mTORC1, активирует сиртуин и усиливает митохондриальную окислительно-восстановительную регуляцию. Но точные механизмы находятся в стадии обсуждения.

Предлагаемые механизмы действия калорийного ограничения (CR) против старения и по увеличению срока жизни на основе гипотезы адаптивного ответа



GH, IGF1 и FOXO1 сигналинг

- GH положительно регулирует продукцию IGF1 преимущественно в печени через GH-рецептор (GHR). IGF1 действует на рецептор IGF1, а затем фосфорилирует Akt, серин / треонинкиназу в клетках-мишенях. Затем фосфорилированная форма Akt фосфорилирует транскрипционные факторы FOXO, способствуя ядерному экспорту. Следовательно, подавление передачи сигналов GH / IGF1 транскрипционно повышает экспрессию нескольких генов, активированных факторами транскрипции FOXO.

Сигнализация mTOR

- Мыши, которым давали рапамицин, отрицательно регулирующий mTORC1, в течение длительного периода после среднего возраста, имели увеличение продолжительности жизни. В соответствии с этим обнаружением трансгенные мыши с избыточной экспрессией белка TSC1, который отрицательно регулирует mTORC1, живут дольше, чем мыши дикого типа. Кроме того, мыши с нокаутом рибосомальную протеинкиназу S6 1 и мутантные мыши mTOR также жили дольше, чем мыши дикого типа

Сиртуины

- Среди семи сиртуинов млекопитающих сообщается, что SIRT1, 3 и 6 участвуют в возрастной патофизиологии и регуляции срока жизни. Трансгенные мыши, у которых белок SIRT1 избирательно избыточно экспрессировался в гипоталамических нейронах, имели более длительный срок жизни, чем мыши дикого типа. Трансгенные мыши-самки, у которых белок SIRT6 был сверхэкспрессирован, имели более длительный срок службы, чем мыши дикого типа

Транскрипционный фактор NRF2

- NRF2 связывается с элементами антиоксидантного ответа, чтобы индуцировать экспрессию генов-мишеней в ответ на окислительный стресс и усиливает экспрессию генов, участвующих в на антиоксидантных и детоксикационных ответах. В физиологических условиях NRF2 связывается с белком Keap1 в цитоплазме, где он деградирует. В условиях стресса, включая окислительный стресс, после того, как Keap1 захватывается фосфорилированным p62, NRF2 транслоцируется в ядро, связывается с антиоксидантными элементами ответа и активирует транскрипцию антиоксидантных генов.

Нейропептид Y (NPY)

- У млекопитающих нейроны в гипоталамическом дугообразном ядре чувствуют энергетический статус от уровней циркуляции гормонов. CR-ассоциированный отрицательный энергетический баланс и последующее уменьшение жировой массы увеличивает циркуляцию уровней грелина и адипонектина и снижает уровни лептина, инсулина и IGF1 в крови. Эти гормональные изменения активируют NPY-нейроны в гипоталамическом дугообразном ядре. Большинство этих нейронов синтезируют белок AgRP, ослабляя активность POMC-нейронов в дугообразном ядре. Изменение активности первичных нейронов ингибирует вторичные гипоталамические нейроны, секретирующие соматотропин, гонадотропин и тиреотропин-рилизинг гормон, и активирует нейроны, секретирующие кортикотропин-рилизинг гормон. Это гипоталамическое изменение подавляет передачу сигналов GH / IGF1, функцию щитовидной железы и репродукцию и активирует функцию глюкокортикоидов надпочечников. Большинство этих измененных профилей секреции нейронов наблюдаются у мышей и крыс при CR.

Мутация митохондриальной ДНК (мтДНК)

- Принято считать, что накопление мутаций мтДНК является одним из ключевых факторов патогенеза в возрастных заболеваниях. Мыши PolgA D257A / D257A несут мутацию в мтДНК-полимеразе-гамма и показывают более раннее развитие возрастного накопления мутаций мтДНК и возрастных фенотипов в различных тканях. У мышей PolgA D257A / D257A CR не продлевалась продолжительность жизни, не влияла на накопление mtDNA-делеции в скелетных мышцах и не улучшала сердечную функцию, и это способствовало саркопении. Эти данные свидетельствуют о том, что накопление мутаций мтДНК может ингибировать полезные действия CR.

Обсуждение CR с точки зрения гипотезы адаптивного ответа

- Когда есть много пищи для свободного использования энергии, животные хорошо растут, воспроизводят больше и сохраняют избыточную энергию как ТГ в жировой ткани для последующего использования, но не настолько, чтобы они страдали ожирением. Вторая система активируется в естественных условиях окружающей среды, которые не позволяют свободно использовать энергию из-за нехватки продовольствия. Другими словами, когда нет никакой пользы от свободного использования энергии, животные подавляют рост и размножение и используют сэкономленную энергию от роста и размножения для поддержания биологической функции. Адаптация к естественным изменениям окружающей среды является главным приоритетом для выживания животных.

Перспективы

- Исследования с использованием обезьян показывают, что полезные действия CR могут возникать также и у людей, и у других млекопитающих. Текущие исследования CR фокусируются на двух темах, то есть на выявлении молекулярных механизмов CR, а также на развитии миметических препаратов CR. Мы считаем, что разработка новых препаратов, действующих как CR может быть затруднена без понимания молекулярных механизмов CR.

Спасибо за внимание!