

NÉHÁNY GONDOLAT AZ ÖREGEDÉSI ELMÉLETEKRŐL

Semsei Imre

az MTA doktora, Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum III. sz. Belgyógyászati

Klinika Molekuláris Biológiai Kutató Laboratórium – semsei@iibbel.dote.hu

Web: http://www.dote.hu/tudomany/whoiswho98/268.htm?reload_coolmenus, www.oregedes.hu

A Magyar Tudomány egyik tematikus összefoglalójában (Magyar Tudomány 2002/4) *Az öregedés élettani és társadalmi jelenségei* címmel átfogó tanulmányok jelentek meg kiváló tudósaink tollából, melyekben az öregedés számos aspektusát vizsgálták meg. Az alábbiakban néhány gondolatot fűznék a tanulmányokhoz, különös tekintettel az öregedés elméleteire.

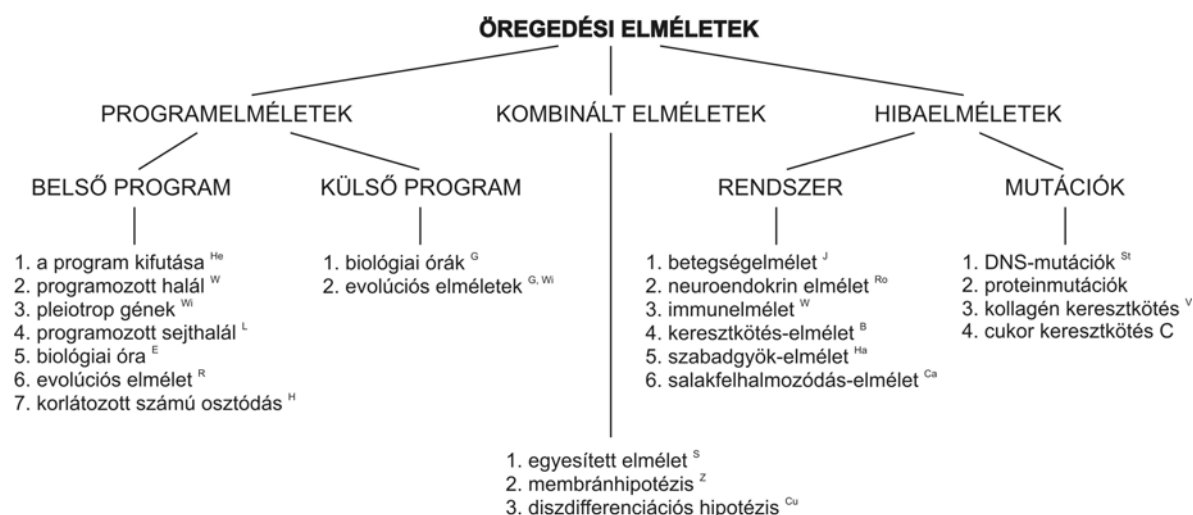
Öregedési elméletek

Elsőként az öregedési elméletekkel kapcsolatos elképzeléseket vázolom, természetesen a teljesség igénye nélkül, hiszen ahogyan Ádám György (2000) említette a gerontopszichológiával kapcsolatban: „...ahány nagy tekintélyű, hajlott korú karizmatikus pszichológus, annyi öregkori szubjektív esz-szel”, ugyanígy jellemezhetnénk az öregedési elméleteket is: ahány öregedéskutató, legalább annyi öregedési elmélet. Nyilvánvaló, hogy a terjedelmi korlátok határt szabnak mind a felvethető témák számának, mind pedig kifejtetőségüknek, ezért csak néhány – általam fontosabbnak tartott – kérdéskör érintésére van lehetőség.

Az utóbbi néhány évtizedben jelentek csak meg tudományos igényű elképzelések, munkahipotézisek, az ezt megelőző elképzelésekről Gruman (1966) művében olvashatunk (hátral az irodalomjegyzékben néhány jelentősebb öregedési elmélet egy-egy forrásmunkáját idéztem a részletesebb tanul-

mányozáshoz). A 1. ábra két fő csoportot jelenít meg ezekből az elgondolásokból, illetve egy harmadikat, mely az egyik vagy mindkét csoport egyes elemeinek kombinációjából áll össze. Már a csoportosítás maga is vitára adhat okot, azonban úgy tűnik, hogy ez a két alapvető elképzelés vonul végig az öregedési modellekben. Az egyik szerint az öregedést valamilyen (külső vagy belső) program – vagy annak hiánya – irányítja, illetve okozza. A másik szerint valamilyen hiba jelentkezik a rendszerben, s ez gátolja meg az időbeni hosszabb fennmaradást. Ez utóbbi elképzelés *explicit* vagy *implicit* formában magába foglalja azt a véleményt, miszerint tökéletes rendszerrel van dolgunk, amely csak az okozott hibák miatt nem marad fenn.

A programelméletek változatos „programokat” állítottak elméleteik középpontjába. A program kifutása elmélet szerint a genetikailag programozott lépések után már nincs program, ami a szervezetet irányítaná, s a program nélkül maradt szervezet megöregszik, majd elpusztul. A programozott halál elméletek szerint a halál és az öregedés is program szerint következik be, egyesek szerint még bizonyos halálgénnek is léteznek. A programozott sejthalált okolják más elméletek az öregedés kialakulásáért, megint más elképzelések szerint pedig génjeinkben csak egy bizonyos számú osztódási képesség programozott, s ezután a sejt elöregszik, majd meghal. Sokan bizonyos biológiai



1. ábra • Az öregedési elméletek csoportjai és néhány példája. B: Björkstén (1968); C: Cerami (1985); Ca: Carell – Ebeling (1923); Cu: Cutler (1982); E: Edmund (1978); G: Gruman (1966); H: Hayflick (1965); Ha: Harman (1981); He: Heukeleins (1987); J: Johnson (1985); L: Lockshin – Zakeri (1990); O: Orgel (1963); R: Rose – Service (1985); Ro: Roth (1978); S: Strehler (1976); St: Strehler (1986); V: Verzar (1969); W: Walford (1963); Wi: Wilson (1974); Wl: Williams (1957); Z: Zs.-Nagy (1978)

órák által irányítottak vélik az öregedést, melynek lehetnek külső vagy belső determinánsai. Az evolúciós elméletek az evolúció által a szervezetbe ültetett programokat vélik meghatározónak, szintén külső, illetve belső tényezők által determinálva. Sok más elképzelés létezik még, melyet nem említettem; mindegyiknek valamilyen program a vezérelve.

A hibaelméletek külső és/vagy belső hatásoknak tulajdonítják az öregedést, melyek olyan elváltozásokat okoznak a szervezetben, melyek kiváltják (az amúgy tökéletes) rendszer elváltozásait, s végső soron öregedését. Vannak olyan megközelítések, melyek betegségnek tételezik fel az öregedést, melynek ma még nem ismerjük a kórokozóját. Mások egyes sejttrendszereket, mint például az immunrendszert okolják az öregedésért. Nyilvánvaló, hogy amennyiben az immunrendszer nem kellőképpen látja el funkcióját, a többi sejt, sejttrendszer és szerv károsodhat a külső és belső kórokozók, elváltozások által, ami végső soron az öregedésben ölt testet. Vannak más generalizáló elméletek, melyek szerint a sejtekben létrejött intra- és

intermolekuláris keresztkötések változtatják meg a rendszer működését, s öregítik ezáltal azt. A keresztkötések kiváltásának egyes módjait is generalizálták, mint a szabadgyök-elméletet is, mely szerint a szervezetünkben a normális és szükséges sejt folyamatok során elszabadult szabadgyökök az okai a rendszer károsodásának, majd öregedésének. A salakfelhalmozódás hipotézise a sejt által termelt és el nem távolított melléktermékek (mint például a lipofuscin) hatásaként írja le az öregedést.

Más, kevésbé általánosító elképzelések egy-egy részegység hibájának róják fel az öregedés folyamatát. A DNS-mutációk – legyenek azok például a szabadgyökök vagy más tényezők által kiváltottak – az okai az öregedésnek egyes megközelítések szerint. Megint mások ugyanezen változásokat a fehérjék szintjén gondolják mérvadónak. Ugyanígy lehetnek a céljai a károsító faktoroknak extracelluláris részek is, mint például a kollagén keresztkötés elméletében is. Ugyanakkor pedig mások a cukor inter- és intramolekuláris keresztkötődéseit teszik felelőssé az öregedés kialakulásáért. Szintén számos más

elméletet lehetne még idesorolni, egy-két ma is divatos elméletet sorol fel László Valéria és Falus András munkája is (2002).

Az utóbbi két-három évtizedben kezdtek kialakulni olyan elméletek, melyek okok láncolatát vagy több ok kombinációját alkották meg, kitűnve így a többi elmélet közül. Ezek a program- és/vagy hibaelméletek egyes tényezőit kombinálták, alkottak meg olyan munkahipotéziseket, melyek alapján jól lehetett az öregedési folyamatok egyes részeit modellezni, tanulmányozni. Három kiemelkedő elméletet soroltam fel az 1. ábrán, melyek igen erőteljes lökést adtak a gerontológiai gondolkodásnak és kutatásoknak. Az egyesített elmélet megkísérelte valamilyen rendszerbe foglalni az akkori gondolkodás elemeit. Az öregedés membránhipotézise a szabadgyökök membránt károsító hatásán alapul, s levezeti az öregedéssel változó jelenségek általános okainak láncolatát. A diszdifferentiáció hipotézise az öregedést a helyesen differentiálódott állapottól történő elsodródásként definiálja, mely folyamat számos súlyponti elemét is megemlíti. Ez utóbbi talán az eddig legkomplexebb megközelítés, melyben az öregedéshez kapcsolódó egyes betegség típusok kialakulásai is magyarázatot kapnak.

Mit is láthatunk tehát az öregedési elméletek áttekintésekor? Olyan munkahipotéziseket, melyeknek vannak bizonyos alapjai, melyek valós megfigyeléseken alapulnak. Minden olyan hipotézis, mely tudományos alapokra épül és tudományos alaposággal kidolgozott, közelebb vihet bennünket az öregedés komplex problémájának megoldásához. Legtöbbjük azonban azt a benyomást kívánta kelteni, hogy megoldotta az öregedés kérdését, mind ez idáig azonban azt tapasztalhatjuk, hogy kevés eredménnyel. Mik lehetnek ennek az okai? Úgy látszik, az elméletek kimunkálói több csapdába is beleléphetnek útjuk során. Egyik ezek közül a modellalkotás veszélye. A komplex

probléma megközelítéséhez egyszerűsített modelleket alkotnak, ezáltal számos fennálló tényezőt elhanyagolnak a probléma tanulmányozhatóságának érdekében. Ez egy természetes és ésszerű megközelítési mód. Ugyanakkor legtöbbjük nem elég óvatos a kapott eredmények extrapolálásakor, s hajlamos egyes tényezőket generalizálni, elfeledkezvén a modellalkotáskor elhanyagolt tényezőkről. Ilyenek például az *in vitro* kísérletek, melyek érvényessége *in vivo* nem mindig egyértelmű, vagy a különböző típusú élőlényekben kapott eredmények átvitele az emberre sem teljesen zökkenőmentes, s ha csak az öregedéssel változó biológiai paramétereket tekintjük is, a modellekben kapott értékek az emberben mások, sokszor éppen ellenkező előjelűek is lehetnek. A modellalkotás veszélyei mellett fel kell hívni a figyelmet még például a helyes kérdésfeltevésre is. Jól emlékszem még hajdani kollégiumigazgatóm igen tömör és lényeglátó megfogalmazására: „Rossz kérdésre – rossz válasz!” A legbriliánsabban és a csúcstechnikát képviselő eszközökkel kivitelezett kísérlet sem ér sokat, ha helytelenül feltett kérdésre keressük a választ.

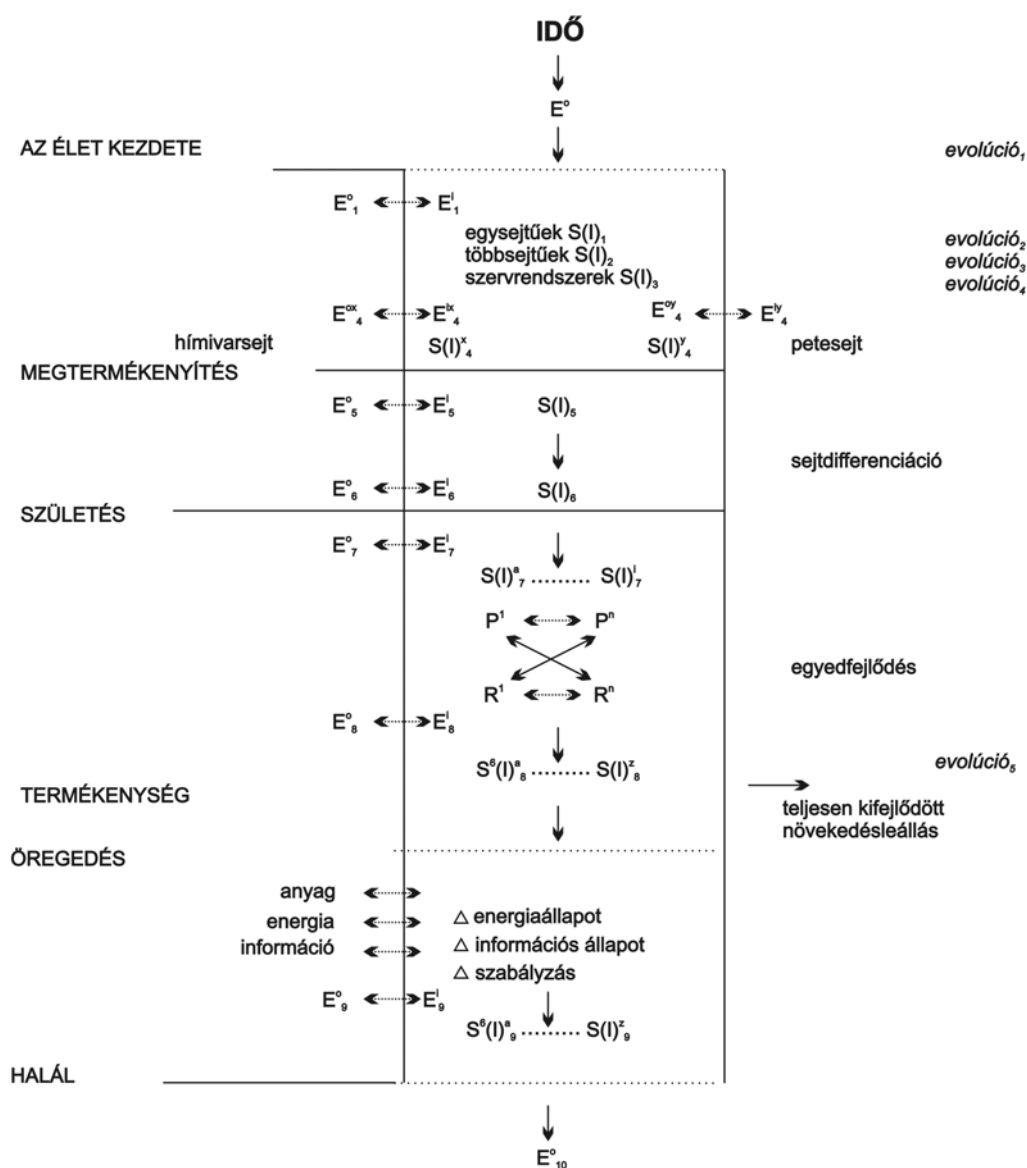
Úgy tűnik, hogy az öregedési elméletek megfogalmazói azt a kérdést tették fel: „Mi az öregedés oka?” Azt hiszem azonban, hogy a helyes kérdés ez lenne: „Mik az öregedés okai?” Már az emberi szervezet komplexitása is indokolja ezt a kérdésfeltevést, hiszen különféle képpen differentiálódott sejt típusok alkotják az emberi szervezetet, ha csak sejtszinten szemléljük is az öregedést. Emellett a különböző szinteken történő tanulmányozás is külön kérdések megfogalmazását teszi szükségessé. Ezt támasztja alá az egyik legfrissebb eredmény is, mely szerint a különböző típusú sejtek DNS-e öregedéssel megfigyelt változásának mértéke más és más, illetve a DNS-en belül is más géneket, régiókat érint. A különböző sejt típusok más és más stratégiát alkalmaznak fennmaradá-

suk érdekében: egyik esetben kifejezett hangsúlyt fektetnek a védőrendszerek (pl. szabadgyökök elleni védelem) pontos működésére, más esetben viszont inkább az elhasználódott sejtek elpusztításával és újak előállításával oldják meg a fennmaradás kérdését stb. Nem haszontalanok tehát a különböző öregedési elméletek, hiszen az egész kérdéskör egyes részleteinek tanulmányozásával közelebb vihetnek bennünket az öregedés etiológiájának megismeréséhez. Elhibázott következtetés viszont, hogy egyes részeredmények generalizálásával az örege-

dés kérdését megoldottnak tekintsük (hiszen ezt legtöbbször csak kutatói ön- és finansziális érdekek motiválják).

Az információs szint szerepe az öregedésben

A differenciáló tényezők mellett azonban valódi generalizáló tényezőket is megfigyelhetünk az öregedés tanulmányozása során. Ezek egyike a szervezet, szervek, sejtrendszerek és különböző sejtípusok információs állapotának, szintjének változása. Ahogyan azt a 2. ábra is elnagyoltan szemlélteti, az élet



2. ábra • Az információs állapotok változásainak vázlatos szemléltetése. E = környezet; i = belső; o = külső; X = női; Y = férfi; S = élő szerveződés; I = információs állapot; P = az élő szervezet részei; R = a szervezet folyamatai; ? = változás.

(ki)alakulását és az emberi egyedek időbeni fennmaradását is végigkövetik a szerveződés információs állapotának változásai, miközben az egyed anyagot, energiát és információt cserél környezetével.

Az élet kialakulása és az élőlények fejlődése során meglehetősen komplex lények fejlődtek ki, mint amilyen az ember is. Ezen folyamatok során változott a komplexitás, így az információs állapot is (ebben az értelemben az információs állapot többet jelent – még sejtszinten is –, mint ami egy sejt genomjában található). Az információs állapot egy egyedben is folyamatosan változik az idővel, ahogy az a különböző egyedfejlődési folyamatain keresztülhalad. A két különböző információs szintű ivarsejtből egy harmadik szint keletkezik. A sejtosztódás és differenciálódás után egy teljesen új állapot jön létre, más információs tartalommal, mint amilyen a két ivarsejt volt. A születés után nemcsak a környezet változik, de a szervezet teljes szabályozási rendszere is változáson megy keresztül, ami után ismét újabb információs szint keletkezik. Az öregedési folyamatot általában a szervezet teljes kifejlődése utáni periódusra értik, noha az öregedés már a születés előtt elkezdődik, s utána is folytatódik. Azonban a legkifejezettebb változások a teljes kifejlődést követik, ezért is tanulmányozzák az öregedést ebben a szakaszban. A szervezet információs szintje fokozatosan változik a különböző külső és belső faktorok hatására, mikor is a szervezet anyagot, energiát és információt cserél környezetével. Nemcsak a külső, de a belső faktorok is (beleértve a genetikai apparátus folyékony jellegét is – melyről előzőleg már részletebben is írtam: Semsei, 2000) hozzájárulnak a szervezet információs szintjének változásához. Ez a rengeteg változás eredményezi a diszregulációt, és a szervezet fokozatosan elsodródik a helyesen differenciálódott állapotától. Mindezen folyamatok végül is az információs állapot teljes dezintegrálásához

vezetnek, azaz a szervezet halálához. Fontos tehát hangsúlyozni, hogy egyrészt egy adott információs állapot fenntartásához egy bizonyos környezetben energia szükséges, másrészt pedig az ember esetében a szervezet nem marad fenn örökké, még akkor sem, ha nem éri külső károsodás, hiszen a genom fluid karaktere miatt állandó belső változáson megy keresztül. Az emberi szervezet adott információs szintje emellett sem teszi lehetővé az időbeni örök fennmaradást, hiszen a külső és belső környezet okozta adaptációs-változások folyamatot nem képes százszázalékosan kezelni, azaz a hatás előtti információs szintet visszaállítani. Így pedig fokozatosan elsodródik attól a differenciált állapottól, mely a lehető leghosszabb fennmaradását biztosítaná. Ezeknek megfelelően tehát *az öregedést a szervezet információs szintje alapvetően meghatározza, irányítja.*

Ha valóban az információs szint folyamatos változása eredményezi az öregedést, akkor mely faktorok határozhatják meg a maximális lehetséges élettartamot? Az egyedet a saját genetikai apparátusa által alapjaiban meghatározott információs szinten kívül egy másik egyedtől az is megkülönbözteti, hogy melyek a gyenge elemek ebben az információs állapotban. Mivel egy igen komplex rendszerről van szó, mely tagjai egymással kölcsönhatásban állnak, s hatásaik szuperponálódnak, lesz mindig egy rész, mely a többitől eltérő mértékben képes információs állapotát fenntartani. Ha bizonyos rendszerek az egyik egyedben kevésbé jók, mint a másokban (például a szervezet belső folyamatai mint a szabadgyökök elleni védőrendszer, vagy a DNS destabilizáló faktorok elleni védőrendszer különbségei – sejtszinten), ez negatívan fogja befolyásolni az elérhető maximális élettartamot. Mindezek a gyengeségek különböző szinteken (sejt-, sejttrendszer-, szövet-, szerv-, szervrendszer) fogják meghatározni az öregedést és az élettartamot. Tehát *a maximális*

élettartamot a szervezet információs szintje mellett a leggyengébb láncszem határozza meg, limitálja.

Az előzetes ismereteink fényében pedig azt is mondhatjuk, hogy *az öregedést külső és belső faktorok befolyásolják.* De mik is ezek a faktorok? Mielőtt erre rátérnénk, néhány gerontológiai alapfogalmat kellene körüljárunk.

Az öregedésről általában

Ahogy az írás címe is jelzi, nem szándékozom foglalkozni az alábbiakban a gerontológia egyes ágaival – mint a geriátriával vagy a szociális gerontológiával –, az írás végén több magyar nyelven megjelent művet is idézek, így a téma ezirányú vonatkozásai iránt érdeklődők is támpontot kaphatnak, inkább a biogerontológia egyes területeinek kérdésköreit boncolgatnám.¹

Elsőként talán az öregedést kellene *definiálni*. Előrebocsátanám, hogy a továbbiakban – hacsak másként nem jelzem – az emberi öregedésről fogok beszélni, nem térnék ki az alacsonyabb rendű szerveződésekre, növényekre, baktériumokra stb. Ezt az emberrel szembeni elfogultságom mellett más tényezők is indokolják, ahogyan az a későbbiekben majd napvilágra kerül. Nehéz az öregedés pontos definícióját megadni, konvencionális értelemben azonban az egyed teljes kifejlődése (reprodukciós képesség elérése, teljes testi kifejlődés) utáni életperiódust nevezik, melyet a funkciók fokozatos hanyatlásával jellemeznek, s amely a szervezet halálával végződik. Nyilvánvaló, hogy ez a definíció „több sebből vérzik”, hogy mást ne említsek: az öregedés folyamata már a két ivarsejt kialakulása során is végbemegy, s ez folytatódik egyesülésük után, a születés előtti időszakban, s a születés után is tovább folyik, igaz, más-más jellem-

zőkkel. Egyértelmű viszont, hogy a legtöbb és látható jelét a fenti definíció szerinti periódusban tapasztaljuk.

A következő fontos kérdés az lenne, hogy mivel is jellemezhetnénk az öregedést. Ez a kérdés is a gerontológia koncepcionális problémái közé tartozik, több másikkal egyetemben. Nem szándékozom mind-egyiket érinteni, csak a későbbiek megértése szempontjából legfontosabbakat. Az első jellemzési csoportba a generalizáló jellemzők tartoznak. A legtöbb kutató egyetért abban, hogy az öregedés univerzális jelenség, azaz bár a faj egyedeinek halála különböző okokra vezethető vissza, öregedésük hasonló mintázatot mutat. Másik széles körben elfogadott nézet, hogy az öregedést a homeosztázis zavarával jellemezhetjük, illetve más megközelítésben a helyesen differenciálódott állapottól történő elsodródással. Ebben az értelemben átfedés mutatkozik az öregedés és egyes betegségtípusok között, de mint a későbbiekben érzékeltetem, elképzelhető, hogy ezeknek a betegségeknek s az öregedésnek közös gyökereik vannak. Legtöbbször az öregedést a funkciók fokozatos csökkenésével jellemzik, ami általánosságban igaz is, bár többször észlelhetünk növekvő tendenciákat, ami adódhat a funkció jellegéből, relaxációjából vagy kompenzációból is. Mindemellett az öregedés folyamatát belső tényezők által determinálnak vélik, egyirányúnak, s egyesek szerint megfordíthatatlannak.

A fenti jellemzők mellett azonban meg kell említenünk azokat is, melyek a folyamat diverz jellegét hangsúlyozzák. Ezek szerint az öregedés heterokron jellegű, ami annyit fed, hogy a szervezet különböző szintjei és alkotói különböző időben kezdenek el öregedni. Egyes sejtek, sejtípusok, sejtrendszer vagy szervek egy adott időpontban még optimálisan funkcionálhatnak, míg mások már kifejezetten mutatják az öregedés jeleit. Emellett az öregedés heterotrop, azaz a kü-

¹ Az ajánlott magyar és idegen nyelvű írások listája a lap internetes változatának honlapján olvasható a www.matud.iif.hu címen.

lőnböző helyen lévő, esetleg azonos funkciójú részek is (s akkor még nem tettünk említést a különböző típusú sejtekről, részekről) eltérő öregedési mintázatot követhetnek. Az öregedési folyamatok heterokaften jelleget is ölthetnek, tehát az öregedési folyamatok eltérő irányúak lehetnek: egyes folyamatok aktiválódnak vagy relaxálódnak, mások leszabályozódnak. Mindezek a jelenségek heterokinetikus karakterűek lehetnek, így a különböző folyamatok más gyorsulással illetve sebességgel mehetnek végbe.

A fentiek azt próbálják érzékeltetni, hogy a szervezet komplexitása miatt nem lehet mindent generalizálni, a szervek, sejtszerek és a különböző funkciójú sejtek mind-mind speciális, egyedi jellemzőket mutatnak, amit az öregedés tanulmányozása során figyelembe kell vennünk. A túlzott generalizálás ugyanis számos kikerülhetetlen csapdát jelent, mely végül is lehetetlenné teheti az öregedés problémájának megoldását. Mielőtt rátérnénk az öregedés meghatározó tényezőinek áttekintésére, nézzük meg, milyen szinteken lehetne tárgyalni az öregedést. Eltekintve a szubatomi szinttől, az alábbi szintek látszanak tárgyalhatónak: atomi, molekuláris, sejt és sejtalkotók, sejtípusok, sejtszerek, szervek, szervrendszer.

Az atomi szinten az elemek izotópjainak és/vagy radioaktív izotópjainak szerepe kerülhetne terítékre. Ezt a területet kevésbé vizsgálták, ugyanakkor érdekes lehet biológiai hatásának tanulmányozása, hiszen a nehézvíznek eltérő hatásai lehetnek a normál vízhez hasonlítva, nem beszélve a sugárzó izotópokról, melyek már egy adott sugárdózist képviselnek a szervezetben, hacsak a kálium izotópjait tekintjük is. Az öregedés legjobban tanulmányozott része a molekulák és sejtek, sejtalkotók szintje. Az alapvető módszer az összehasonlítás, összevetik a fiatalkori sejtek molekuláinak elsődleges szerkezetét (például: DNS nukleotidok metiláltsága, nukleotid-sorrend; fehérjék aminosav-sorrendje stb.),

másodlagos térszerkezetét és harmadlagos intra- és intermolekuláris viszonyait. Sokan egyes sejtalkotókat vizsgálnak (kromatin, mitokondrium, intracelluláris médium, sejtmembrán), illetve in vitro vagy in vivo, teljes sejteket. Nem szabad ugyanakkor elfelejtenünk, hogy az anyai sejt megtermékenyítését követően különböző sejtípusok alakulnak ki, melyek differenciáltsága igen változatos, s ez alapvető eltéréseket eredményezhet ezeknek a sejteknek az öregedésében is. Egyes esetekben még a genetikai apparátus is eltérést mutat, gondoljunk csak egyes immunsejtekben végbement átrendeződésekre. Emellett viszont igen eltérő a különböző sejtípusok genetikai regulációja, metabolizmusa is. Ennek megfelelően más és más hatások, komponensek válnak alapvető fontosságúvá az öregedés szempontjából. A legalapvetőbb különbséget talán a két sejtípus, az osztódó és nem osztódó sejtek képviselik. Más és más az öregedéssel bekövetkezett változások jellege, mértéke, iránya stb. ebben a két típusban. Még igen sok öregedéskutató is összemosza ezeket a különbségeket, s hajlamos a generalizálásra. Emellett számosan egyes sejtszereket tanulmányoznak, mint az immunrendszert, a neuroendokrin rendszert vagy az idegrendszert. Nyilvánvaló, hogy hasznos információkat szerezhetünk egyes szervek, s a teljes szervezet paramétereinek öregedéssel történő változásainak meghatározásakor is. Ezen szintek tanulmányozása mellett nem szabad figyelmen kívül hagynunk az egyes komponenseknek egymásra gyakorolt hatását sem, mely újabb differenciáló tényező lehet az öregedés etiológiájában. Mindezek a szintek az emberi szervezet magas komplexitása miatt kerülnek előtérbe. Ez a magas komplexitás azt is magában hordozhatja, hogy egyes sejtek öregedésének tanulmányozásakor megfigyelteket nem lehet egyszerű módon extrapolálni. Mindemellett számos egyéb csapdát is el kell kerülni gerontológiai vizs-

gálódásunk során, ezekről azonban majd a későbbiekben tesztek említést. Most lássuk akkor az öregedés meghatározó tényezőit.

Az öregedés tényezői

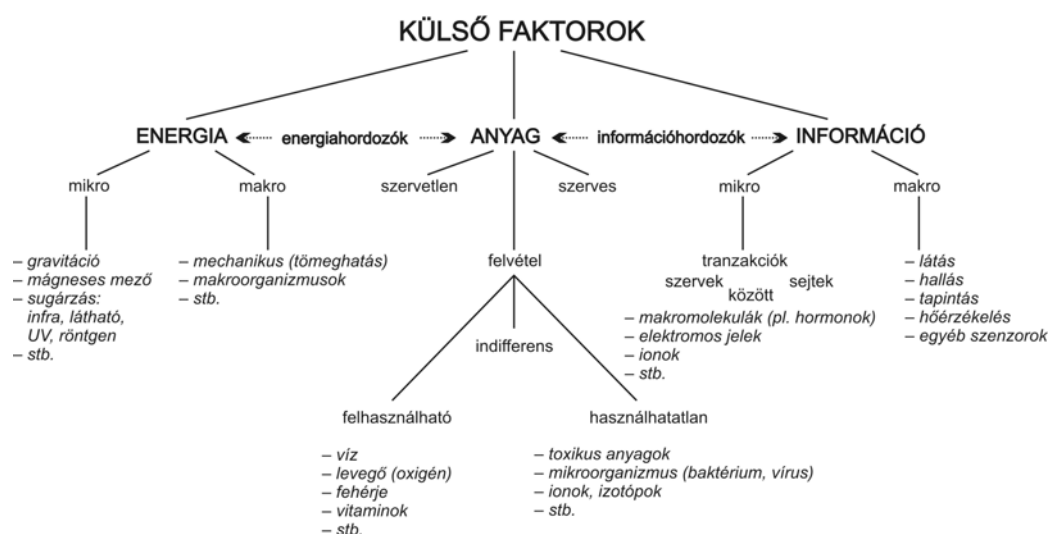
Az öregedés tényezőinek két nagy csoportját különböztethetjük meg: a *külső és belső faktorokat*. Ahogyan azt az öregedési elméleteknél is látjuk, a külső és belső determináltság gondolata végighúzódik a gerontológiai kutatásokon, hol az egyik (esetenként kizárólagossággal) lép előtérbe, hol a másik. Többen megpróbálkoztak súlyozásukkal is, ami erősen megkérdőjelezhető. Tény marad azonban, hogy mindkét csoport befolyással bír az öregedés folyamatára. Legtöbben a belső faktorok, azon belül is a *genetikai tényezők* fontosságát (elsődlegességét?) hangsúlyozzák, ami viszont igen féloldalassá teszi az elképzeléseket. Sokszor legalább akkora fontosságot kell tulajdonítanunk az *epigenetikai jellemzőknek* is. S ez még mindig csak az érem egyik oldala, nem hagyhatjuk figyelmen kívül a külső faktorokat sem, melyek időnként legalább akkora fontosságúak, esetenként néha még fontosabbak is, mint a belsők. Az alábbiakban csak az *anyag* tényezőkről lesz szó ezen a kategórián belül, a *társadalmi vonatkozások* gazdasági, politikai

és kulturális meghatározóit nem kívánom érinteni (erről, egy-két nézőpontból jó ízelítőt nyerhetünk Józán Péter (2000) munkájából is). A gerontológiai kutatások ezen területe azonban még távolról sincs teljesen kiaknázva, sok fontos, alapvető tényező megállapítása várat még magára.

Külső faktorok

Ebben a csoportban három nagyobb alcsoportot különíthetünk el: az anyag, energia és információ csoportjait, noha ezek egymással kölcsönhatásban állnak, s át is alakulhatnak (3. ábra). A teljes kifejtés igénye nélkül néhány példával illusztrálnám ezeket a faktorokat, melyeket más és más súllyal kell figyelembe vennünk, egyedeiktől és más ható faktoroktól függően.

1. Energia. A mikroenergiák közül például az UV sugárzás hatása is közismert, amit főleg bőrünk öregítő tényezőjeként tartunk számon. A sejtek örökítő anyagában is képes kárt okozni, mely funkciózavarokhoz, sőt a sejt teljes pusztulásához is elvezethet. A sejtpusztulás főleg a nem osztódó sejtek esetében jelentkezik kritikus tényezőként, de ha igaz a sejtek osztódási korlátait előtérbe helyező elméletek gondolatmenete (ide értve a telomerekkel kapcsolatos megfigyeléseket



3. ábra • Az öregedést meghatározó külső tényezők vázlata.

is), még osztódó sejtek esetében is korlátozó tényező lehet.

2. Anyag. Néhány anyag időleges hiánya (például oxigén, víz, energiahordozók, esz-szenciális aminosavak, vitaminok stb.) a szervezet homeosztázisát könnyen felboríthatja. Elképzelhető, hogy ezek a változások makroszkopikusan még nem észlelhetők, ugyanakkor már csökkentik a szervezet optimálisan funkcionálási képességét. Egyes jól definiálható mennyiségi változások minőségi eltéréseket eredményezhetnek, ezáltal már csökkentvén a szervezet lehetséges maximális élettartamát. Vannak például vitaminok, melyek fontos szerepet töltenek be a szervezet szabadgyök-egyensúlyában, s ezen vitaminok hiánya elősegítheti az öregedést. Ugyanis a szabadgyökök bizonyíthatóan keresztkötéseket hoznak létre a sejtekben, ezáltal rontván azok funkcióját. Ahhoz, hogy a homeosztázist a szervezet fenntarthassa, a károsodott komponenseket ki kell cserélnie, ez ugyanakkor rengeteg energiát is igényel. Azonban az energiatermelő folyamatok során igen sok szabadgyök szabadul fel, s a szervezet védekező rendszere nem képes az összes gyök eliminálására.

A káros, például toxikus anyagok hatása elég egyértelmű. Ezek eliminálása és hatásuk semlegesítése – ha egyáltalán lehetséges – jelentős energiát igényel. A baktériumok és vírusok szintén igen könnyen a homeosztázis megbomlását válthatják ki, ezáltal is károsítván a szervezetet. Emellett a vírusok a sejtek genetikai információját (a genom és annak szabályzása) jelentősen megváltoztathatják, mindamellett, hogy a sejtet akár teljesen el is pusztíthatják. Egy szervben lévő sejtek számának változása alapvetően befolyásolhatja a szerv működését, a sejtszám csökkenésével párhuzamosan lecsökkenhet az illető szerv kapacitása, s ez végül is megmutatkozhat a szervezet élettartamának változásában is.

Érdemes az alapvető folyamatokat először sejtszinten tisztázni, s innen továbblépve a

szerveződés különböző szintjeire. Ebben a vonatkozásban a sejtten kívüli extracelluláris tér és más sejtek is külső faktorként jelennek meg. Így a másik sejt által kibocsátott jelek (elektromos, kémiai, molekuláris) is külső faktorként hatnak. Ezekkel itt most nem kívánnék hosszabban foglalkozni, ugyanakkor a sejtközi kommunikáció, illetve szövet, szerv, szervezet közötti jelzések is fontosak az öregedés szempontjából is.

3. Információ. Az információ makroformái hatásának kutatása meglehetősen kezdeti stádiumban van. A szervezet szintjén jelentkező információs hatás igen kifejezett lehet a szervezet öregedésének tekintetében. Sarkítva a jelenséget azt lehetne mondani, hogy információval a szervezetet el is lehet pusztítani, ennél kevésbé drasztikus hatás is képes azonban felborítani a szervezet homeosztázisát. Közismert, hogy a külső világ jelei tudatunkon keresztül képesek befolyásolni különböző szerveink, szervrendszereink – mint például az immunrendszer vagy a neuroendokrin rendszer – működését is. Ilyen „negatív” információk folyamatosan, kisebb intenzitással is érkezhetnek, ami ugyancsak befolyásolhatja a szabályzórendszereket, például indokolatlan (káros) stressz kiváltásával, s ez károkat okozhat a szervezetben, csökkentheti optimális működését. Ezek a folyamatok összességükben felgyorsult öregedést is eredményezhetnek, de mindenképpen hozzájárulnak az öregedéshez, esetenként a szervezet halálához is. Úgy tűnik, hogy az állandó stressz jelentősége mind a mai napig nem tudatosult kellőképpen, pedig az jelentős tényezője lehet az öregedésnek, s csökkenti a szervezet lehetséges maximális élettartamát. Egy szervezet önmaga is generálhat negatív információkat (például ha valaki haszontalannak érzi életét), ez a fentiekhez hasonlóan csökkentheti az elérhető maximális élettartamot. A fentiek mind-mind csak kiragadott példái voltak a külső tényezőknek és hatásaiknak.

Belső tényezők

A külső faktorokhoz hasonlóan számos belső tényező lehet oka az öregedésnek. A sejten belüli faktorok közül a *genetikai apparátus* jelentőségét emeli ki számos öregedési elmélet. Mivel a sejtfolymatok jó részét (persze külső szabályzás mellett) a genetikai apparátus szabja meg, kézenfekvő lehet a genetikai apparátusba kódolt információt felelőssé tenni az öregedésért, ahogyan ezt számos öregedési elképzelésben meg is teszik. Ugyanakkor a genetikai információ-talom mellett az információ kifejeződése a szabályzás révén legalább olyan fontos tényező lehet, mindamellett, hogy a teljes sejt információ-talmának csak egy része a genetikai kód.

Az összes sejtfolymat az *intracelluláris médiumban* megy végbe, így annak változásai is kihatással vannak a teljes rendszerre. A sejt víz- és iontartalma megszabja az alapvető folymatok sebességét, esetenként irányát is, így az ebben bekövetkezett változások az öregedést is alakítják. Az öregedéssel megváltozott intracelluláris víz- és ion-talom tehát jelentős szabályzó faktora lehet magának az öregedésnek (lásd például membránhipotézis). A *sejten belüli organel-lumok* hasonló befolyással bírhatnak a sejtben, mint az eddig említettek. A *mitokondrium* energiatermelő funkciója mellett forrása például a károsító szabadgyököknek is. Ezek – főleg a mitokondriumon belül – jelentős károkat okoznak a sejtfunkciókban, ezzel kapcsolatban jelentős változást okozván magukban az energiatermelő folymatokban is. A mitokondrium önpusztítása tehát kihat a sejt egészére. Az utóbbi időben egyre nagyobb szerepet tulajdonítanak a sejtek öregedésében a *sejtet határoló membránnak* is. A mechanikus határolás mellett számos egyéb funkció is öregedést befolyásoló tényező lehet. A sejtmembrán a metabolizmus szabályzásával, az anyagtranszporton és a

receptorfunkción keresztül jelentősen megszabja a jelfelvétel és jelkibocsátás folymatát is. A membránban bekövetkezett változások tehát a teljes sejtszintre (organellumok, sejt-médium és genetikai apparátus) befolyással bírnak.

Az öregedés és a betegségek

Noha alapjaikban az emberek egyformák, minden embernél találunk olyan elemeket, melyek a másiktól megkülönböztetik. S ez már a genom szintjén is megnyilvánul, hiszen bizonyos helyeken más és más nukleotidok találhatók, míg alapvetően ugyanazt az információt kódolják. Mégis, ezek az apró különbségek odáig vezethetnek, hogy valaki fogékonyabb lesz például egyes betegségekre. Jól ismert az a jelenség, hogy egy nukleotid mutációja elvezethet egy gén funkciójának teljes eltörléséhez, vagy adott esetben például egy génről átíródó enzim aktivitásának változásához. Ahogyan ezek az eltérések betegségeket indukálnak az egyik esetben, ugyanúgy kihatnak az elérhető maximális élettartamra is (Bessenyei et al., 2004). Az öregedéskutatás egyik jövőbeni iránya lehet annak megállapítása, hogy az egyéni variációk mennyiben befolyásolják az elérhető maximális élettartamot.

Ahogyan azt az öregedési elméleteknél megemlítettem, voltak olyan elképzelések, hogy az öregedés is betegség, melynek eddig ismeretlen a kórokozója. Noha ez az elképzelés nemigen támasztható alá, több évtizede felvetődött már a gondolat, hogy egyes betegségtípusoknak és az öregedésnek közösek lehetnek a gyökerei. Azt, hogy az öregedést betegségnek gondolták, nem meglepő, hiszen ugyanúgy, a normális, optimális állapottól történő eltéréseket tapasztalunk, mint a betegségek esetében is. Ha az eltérések mértéke kicsi, nem feltétlenül mondjuk betegséggnek, s ugyanezt tapasztaljuk az élethossz kezdeti szakaszában is, s ezért nem beszélnek itt még öregedésről

– noha a kedvezőtlen változások itt is megtörténnek. A betegségeknek három alapvető csoportját különíthetjük el:

1. *Ab ovo*
2. Szerzett
3. Kor-kapcsolt

Az *ab ovo* betegségek közé sorolhatók például az öröklött betegségek (például genetikai) vagy a „beépített” betegségek, melyeket egy bizonyos környezet vagy adaptációs folyamat válthat ki, ezek meglete esetén manifesztálódnak.

A másik közismert csoport a szerzett betegségeké, melyet legtöbbször a klasszikus értelemben betegségnek definiálunk, ahogy a virális vagy bakteriális fertőzéseket is. Egyes adaptációs folyamatok által kiváltottak is lehetnek szerzett betegségek, ebben az értelemben ez igen rokon a „beépített” típussal.

Vannak azonban olyan elváltozások is, melyek legtöbbször egy adott életkorhoz, sokszor az öregedéshez rendelhetők. Emellett több elképzelés megjelent már arról is, hogy egyes *malignus* elváltozásoknak közös gyökerei lehetnek az öregedés folyamatával (Cutler – Semsei, 1989). Igen valószínűen egyes autoimmun betegségek is kapcsolódhatnak az öregedéshez (Urban et al., 2002). Mindezen betegségek megjelenésükben a helyesen differenciálódott állapottól történő elsodródással jellemezhetők, ahogy maga az öregedés is. Ekkor a szervezet normális funkciói zavart szenvednek, s megváltozik az adaptációs képesség is. Ugyanez történik az öregedés során is, csupán a változások mértéke nem üti meg azt a szintet, amit a klasszikus értelemben betegségként definiálhatnánk, és/vagy a változási pont (gén, molekula stb.) nem kritikus, hogy betegségként definiált állapotot hozzon létre, illetve kialakulása is sokkal hosszabb, mint az a betegségeknel megszokott. Emellett az öregedést is lehet befolyásolni, mint sok más betegség-le-

folyást is, s ezáltal annak hatása is késleltethető. A betegségek harmadik csoportja a genetikai apparátus folyékony volta miatt is indukálódhat. Sok cikket olvashattunk már, melyek azt bizonyították, hogy a betegség a genetikai állomány változása miatt jött létre, olyan változások miatt, mint amit a genom folyékonysága is okozhat (részletesebben: Semsei, 2000; 2002). Nyilvánvalóan egyes elszenvedett betegségek hatásai további kiváltó okként is szerepelhetnek más betegségek kialakulásánál, így az öregedés is felgyorsulhat betegségek hatására. A legtöbb ember valamely betegségben hal meg. Egyes külső eredetű betegségek, mint például bizonyos vírus- illetve bakteriális fertőzések különböző módokon megelőzhetők, hatásaik gyógyíthatóak, ha ismerjük a kiváltó okokat, és/vagy a gyógyítás eszközeit. Már ma is több öröklött betegség gyógyítására nyílhat lehetőség, azonban igen keveset tudunk a harmadik csoportba sorolt betegségek lehetséges gyógyításáról, melyek az öregedéssel kapcsolatosak. Az öregedés problémájának megoldása elősegítheti ezen betegségtípusok gyógyítását is, és *vice versa*.

Joggal vetődik fel a kérdés: függetlenül az elméletektől, mit is tehetünk az öregedés megállítása érdekében, vagy esetleg hogyan befolyásolhatjuk az öregedés folyamatát.

Az öregedés befolyásolásának lehetőségei

Az öregedéskutatások távlati célja, hogy megtalálják a lehetőségeket arra, hogy a maximális életkort meghosszabbítsák. Közelebbi célként legtöbbször a most rendelkezésre álló maximális életkor eléréséhez szükséges eszközök megtalálását tűzzük ki, a közvetlen cél pedig az szokott lenni, hogy a rendelkezésre álló élettartamon belül az öregedési periódust minél jobban leszűkítsük és/vagy mentessé tegyünk olyan kísérő jelenségektől, mint például a betegségek. Jelenleg realitása csak az utolsó két irányzatnak van, noha

egyes primitívebb élőlények maximális életkorát már ma is képesek vagyunk meghosszabbítani, de ez az ember vonatkozásában még igencsak elvi lehetőség.

1. Elvi lehetőségek

Az első lehetőségnek az kínálkozik, hogy az információs szint által elérhető maximális élettartam eléréséhez *optimalizáljuk* a lehetőségeket. Ez azt jelenti, hogy biztosítani kell az anyag, energia és információ optimális állapotát, szintjeit. Ez tűnik ma az egyetlen jelenleg megvalósítható elképzelésnek.

A másik lehetőség pedig az, hogy az *információs állapotot változtassuk* meg, hogy a várható maximális élettartam megnövekedjen.

1. Arra, hogy biztosítsuk a szervezet optimális működését, két lehetőség kínálkozik: az egyik az, hogy az *optimális feltételeket biztosítsuk* a szervezet működéséhez, azaz biztosítsuk a megfelelő anyagot, energiát és információt a szervezet számára. Ezeknek a faktoroknak a hiánya, feleslege illetve nem kielégítő minősége betegségekhez is vezethet, s ez tovább rontja a szervezet esélyét a lehetséges maximális élettartam elérésére is. Példának itt egy bizonyított tény hozunk fel, miszerint a szervezet energiafelvételének optimalizálásával, például a kalóriamegszorításos diétával a kísérleti állatok élettartama jelentősen (30 %) meghosszabbítható. A kalória felvétel szabályozása tehát lehet egy optimalizáló faktor, mely során a génexpresszió megváltozása is lassítható, sőt a szabadgyökök elleni védőrendszer is javítható. Az optimalizáló stratégia másik jelentős eleme lehet a *károsító faktorok, illetve hatásaik eliminálása*. Többek között vannak vitaminok is, melyek közül több jelentős szerepet játszik a szabadgyökök elleni védekezésben, s ezáltal betegségek kialakulását gátolhatják, illetve ezek káros hatásait csökkenthetik. Gyógyszerek és egyéb farmakonok szintén lehetnek hat-

hatós szövetségesek az öregedés és betegségek elleni küzdelemben, mindamelllett, hogy növelhetik a szervezet adaptációs képességeit is, noha ezek esetleg további problémát is jelenthetnek a szervezet öregedésében. Az aktivált immunrendszer hasonlóképpen segítségünkre lehet, és segítheti az adaptációs képesség fenntartását is. A védőrendszerek képességeinek fokozása tehát hathatós segítség lehet a szervezet számára, hogy az elérhesse azt a maximális élettartamot, melyet az információs szint megenged.

2. A befolyásoló tényezők másik nagy csoportjába az információs szint megváltoztatását lehetővé tevő eszközöket sorolhatjuk. Lehetne csupán véletlenszerűen megváltoztatni az információs szintet, de ez igen bizonytalan eredményre vezethet, s meglehetősen időigényes folyamat is. A másik lehetőségként a környezet visszacsatolásának felerősítése kínálkozhat, ami a szervezet információs szintjét növelhetné. A harmadik lehetőségként a mesterséges, célzott beavatkozások merülnek fel, melyek szintén az életkor meghosszabbítását eredményezhetik. Mindezeket a lehetőségeket különböző szinteken valósíthatjuk meg, például *a genetikai apparátus változtatásával*, vagy pedig *a szabályzórendszerének befolyásolásával*. Már jelenleg is történnek kísérletek a genetikai apparátus változtatására, mutációk kiváltásával, transzgének beültetésével stb. A génindukciók mellett lehetséges lenne a szabályzórendszerek, illetve a védőrendszerek magasabb szintre történő emelése is. A szabályzórendszerek magasabb szintre emelhetők pusztán a megfelelő kulcsfontosságú elemek megtalálásával, melyek meghosszabbíthatják a maximális életkort.

2. Gyakorlati lehetőségek

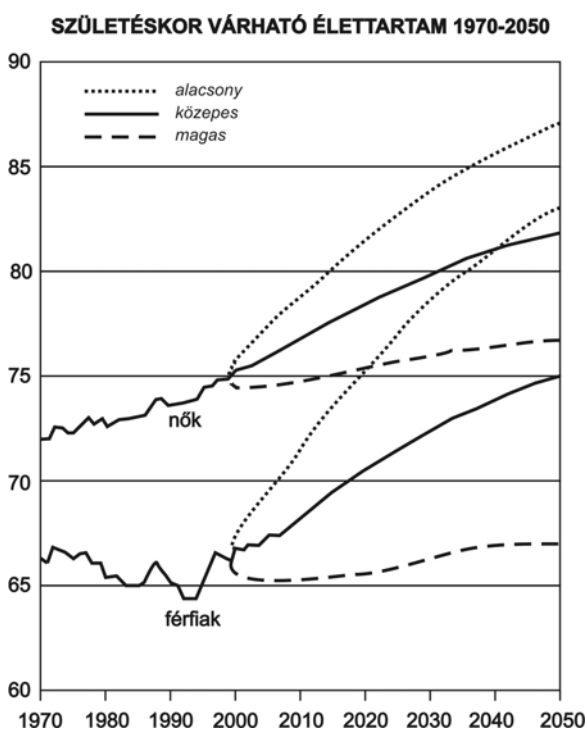
Az elmúlt fél évszázadban – a társdiszciplínák fejlődésével párhuzamosan – egyre gyorsuló mértékben jelentek meg a gerontológia

eredményei. Noha többnyire modellkísérleti eredményekről van szó, azt gondolhatnánk, hogy ezek hatásai lassan megjelennek a mindennapok gyakorlatában is. Azonban távolról sincs erről szó, szórványos gyakorlatlótól eltekintve szinte alig valami jutott át a köztudatba, s még ritkább az eredmények gyakorlati alkalmazása. Időről időre felröppennek „szenzációs” hírek, hogy megoldották az öregedés kérdését, azonban ezek csak egyéni próbálkozások, hogy az illető munkacsoportok hírnévre és/vagy finansziális támogatásra tegyenek szert munkájuk folytatásához. Nem szabad lebecsülni ezeket az eredményeket, hiszen az öregedés problémájának egy-egy részkérdését feszegetik, s időnként használható megoldásokra is javaslatot tesznek. A mindennap embere viszont még mindig csak a profithajhász vállalkozások malmában őrlődik, akik jó, ha olyan dolgokat adnak el, amik nem ártanak, ha már nem használják.

A legtöbb gerontológiai társaság is a tudomány eredményeire koncentrál, s a mindennapi életben ezekből az eredményekből igen kevés hasznosul. Ha az öregedés problémájával kapcsolatos adekvát információkhoz juttatnánk az embereket, már az is társadalmi haszonnal kecsegtetne. A magyarul megjelent munkák döntő többsége is – kevés kivétellel – megmarad a szigorú szakmai információközlés szintjén. A másik véglet a bulvársajtó szenzációhajhászása.

Úgy tűnik, hogy a gerontológia elsődleges céljának megvalósítása, az emberi maximális életkor meghosszabbítása még sokáig várat magára. Már ma megtehetnénk, hogy hasznos információk közlésével egyre többek számára reális esélyt adnánk a minél hosszabb életkor elérésére. S ennek a hosszabb életkornak feltétlenül egybe kell kapcsolódnia a minél problémamentesebb öregedéssel, azaz egy betegségmentesebb élettel. Külföldön már történtek próbálkozások, hogy a gerontológia összegyűjtött

eredményeit a gyakorlatba is átültessék, ugyanakkor ezek legtöbbször nélkülözték a tudományos háttérrel. Az elmúlt években Magyarországon megjelent az első, öregedéssel foglalkozó honlap: <http://www.oregedes.hu>, mely még ugyan induló állapotban van, de az öregedés iránt érdeklődők igényeit szeretné kielégíteni. Ugyanez az oldal ad helyet a 2000-ben alakult *Preventív Gerontológiai és Geriátriai Társaságnak* is, melyet kifejezetten azzal a céllal hoztak létre, hogy az öregedés befolyásolására már ma rendelkezésünkre álló eszközöket felkutassa, s azt mindenki számára elérhetővé tegye. Ezekkel a honlapokkal minden érdeklődő számára megnyílik majd a lehetőség, hogy felhasználja a már rendelkezésre álló felkutatott lehetőségeket, eszközöket, eljárásokat, gyógyszereket, gyógyhatású készítményeket.



4. ábra • A várható élettartam elképzelt alakulása a közeljövőben (KSH, Budapest). A pontozott (felső) vonalak a lehetséges felső határt, míg az alsó szilárd vonalak a várható minimumot jelzik. A középvonalak a várható átlagéletkorok legvalószínűbb alakulását mutatják.

Távlataink

Lássuk végül, hogy milyen távlatok állnak előttünk, egyelőre (4. ábra). Mai ismereteink szerint az átlagéletkor tovább növekedhet, s ha sikeresen alkalmazzuk a már ma is rendelkezésünkre álló ismereteinket, akkor talán az ábra „magas” elvárásai is teljesülhetnek, vagy talán még azon túl is.

Ahogy a fentiekből is kiderült, távolról sincs megoldva az öregedés problémája, talán csak most tesszük meg a kezdeti, érdemi lépéseket ezen a területen. A gerontológia alkalmazott tudomány lévén, a többi tudományterület fejlődésével párhuzamosan hozhat egyre jelentősebb eredményeket. A humán genom feltérképezésével rendelkezésünkre áll egy olyan kiindulási pont, mely segítségével összehasonlíthatjuk egyes emberek genetikai kódjait, s kideríthetjük, mely genetikai tényezők segíthetnek bennünket a hosszabb élettartamhoz (Bessenyei et al., 2004). Ugyanígy, a DNS-chip technológiák kifejlődése is újabb kísérleti eszközt biztosít

a komparatív gerontológiai kísérletekhez. Az azonban már ma egyértelműnek tűnik, hogy egy ember maximális életkorát elsődlegesen genetikai tényezői szabják meg. Mindezt azonban más, külső tényezők befolyásolják, s két komponens együttese határozza meg a lehetséges élettartamot. Az is biztosnak látszik, hogy az öregedés nem a fiatalság időszaka után kezdődik, hanem már a születés után, sőt talán még előtte. Így az öregedés gátlását nem a már látható jelek megjelenése után kell kezdeni, hanem még az előtt. Ahogy a betegségeknél is sokat jelent a prevenció, úgy az öregedés lassítására is már fiatal korban kell gondolnunk. Ennek a paradoxonnak a tudatosításával további lehetőségeink adódhatnak az öregedés befolyásolására.

Ez az öregedésről írt cikk nem tud a részletekről is tájékoztatni, noha mint tudjuk, az ördög legtöbbször a részletekben lakozik.

Kulcsszavak: öregedés, az öregedés biológiája, öregedési elméletek, az öregedés faktorai, öregedés és betegségek, élettartam

IRODALOM

- Ádám György (2000): Gerontológiai olvasónaplómból. Egy hiánypótló lélektani könyv megjelenése kapcsán. Magyar Tudomány. **4**, 461-463
- Bessenyei Beáta – Márka M. – Urbán L. – Zséh M. – Semsei I. (2004): Single Nucleotide Polymorphisms: Aging and Diseases. Biogerontology. **5**, nyomdában
- Björkstén, J. (1968): The Crosslinking Theory of Aging. Journal of the American Geriatrics Society. **16**, 408-427
- Carell, A. – Ebeling, A. H. (1923): Antagonistic Growth Activity and Growth Inhibiting Principles in Serum. The Journal of Experimental Medicine. **37**, 653-659
- Cerami, Anthony (1985): Hypothesis: Glucose as a Mediator of Aging. Journal of the American Geriatrics Society. **33**, 626-634
- Cutler, Richard G. (1982): The Dysdifferentiative Hypothesis of Mammalian Aging and Longevity. in: Jacobini, E. et al. (eds.): *The Aging Brain*. 1-18 Raven Press, New York
- Cutler, Richard G. – Semsei Imre (1989): Development, Cancer and Aging: Possible Common Mechanisms of Action and Regulation. The Journals of Gerontology. Series A. **44**, B25-B34
- Edmund, L. N., Jr. (1978): Clocked Cell Cycle Clocks: Implications toward Chronopharmacology and Aging. in: Samis, Harvey V. – Capobianco, Salvatore (eds.): *Aging and Biological Rhythms*. Plenum Press, New York
- Gruman, Gerald J. (1966): A History of Ideas about the Prolongation of Life. Transactions of the American Philosophical Society. **56**, 3-28
- Harman, Denham (1981): The Aging Process. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. **78**, 7124-7128
- Hayflick, Leonard (1965): The Limited in Vitro Life Time of Human Diploid Cell Strains. Experimental Cell Research. **25**, 585-621
- Heukeleln, van W. F. (1987): Aging in Lower Animals. in: Behnke, John A. (ed.): *The Biology of Aging*. Plenum Press, New York
- Johnson, Horton A. (1985): Is Aging Physiological or Pathological? in: Johnson, Horton A. (ed.): *Relations between Normal Aging and Disease*. Aging. **28**. Raven Press, New York. 239-247
- Józan Péter (2000): A halandóság alapirányzata a 20. században, és az ezredforduló halálzási viszonyai

- Magyarországon. Magyar Tudomány. **4**, 419-439
- László Valéria – Falus András (2002): Az öregedés sejttani és genetikai alapjai. Magyar Tudomány. **4**, 407-411
- Lockshin, Richard A. – Zakeri, Zahra F. (1990): Programmed Cell Death: New Thoughts and Relevance to Aging. *Journal of Gerontology*. **45**, B135-B140
- Orgel, Leslie E. (1963): The Maintenance of the Accuracy of Protein Synthesis and its Relevance to Aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. **49**, 517-521
- Rose, Michael R. – Service, P. M. (1985): Evolution of Aging. in: Rothstein, Morton (ed.): *Review of Biological Research in Aging*. **2**, Alan R. Liss Inc., New York, 85-98
- Roth, George S. (1978): Altered Biochemical Responsiveness and Hormone Receptor Changes During Aging. in: Behnke, John A. (ed.): *The Biology of Aging*. Plenum Press, New York
- Semsei Imre (2000): On the Nature of Aging. *Mechanisms of Ageing and Development*. **117**, 93-108.
- Semsei Imre (2002): Az öregedés betegsége. *Magyar Belorvosi Archivum*. **55**, 3-13
- Strehler, Bernard L. (1976): Elements of Unified Theory of Aging: Integration of Alternative Models. in: Platt, Dieter (ed.): *Alternstheorien*. Schattauer Verlag, Stuttgart–New York, 5-36
- Strehler, Bernard L. (1986): Genetic Instability as the Primary Cause of Human Aging. *Experimental Gerontology*. **21**, 283-319
- Urbán László – Bessenyei B. – Márka M. – Semsei, I. (2002): On the Role of Aging in the Etiology of Autoimmunity. *Gerontology*. **48**, 179-184
- Verzár Fritz (1969): The Stages and Consequences of Aging of Collagen. *Gerontologia*. **15**, 233-239
- Walford, Roy L. (1983): *Maximum Life Span*. Norton, New York
- Williams, George C. (1957): Pleiotrophy, Natural Selection, and the Evolution of Senescence. *Evolution*. **11**, 398-411
- Wilson, D. L. (1974): The Programmed Theory of Aging. in: Rockstein, Morris (ed.): *Theoretical Aspects of Aging*. Acad. Press, New York
- Zs.-Nagy Imre (1978): A Membrane Hypothesis of Aging. *J. Theor. Biol.* **75**, 189-195

