

## مروری بر مکانیسم‌ها و تئوری‌های پیری

دکتر غلامرضا آذری

استادیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

### چکیده:

فاکتورهای متعددی مشوق مطالعات مربوط به طول عمر بوده‌اند که افزایش متوسط طول عمر و افزایش حداکثر طول عمر و افزایش درصد سالمندان جوامع و افزایش درصد بودجه جوامع که صرف سالمندان می‌شود از آن جمله‌اند.

دیدگاه‌های اخیر نسبت به مکانیسم‌های پیری حاکی از فرایندهای بسیار پیچیده و چند عاملی می‌باشد که برخلاف دیدگاه‌های اولیه است که بر علت مشخص مانند اثر یک ژن یا از بین رفتن یک عامل کلیدی تأکید می‌کردند (۱).

این مرور مختصر سعی دارد مکانیسم‌های پیری را در سطوح مولکولی سلولی و سیستمیک بررسی نماید و همچنین جنبه‌های مختلف تأثیر متقابل ژنتیک و محیط را مدنظر داشته باشد.

تئوری‌های تکاملی پیری را نتیجه کاهش نیروی انتخاب طبیعی می‌دانند و در مقابل تئوری‌های مولکولی بر تنظیم ژنتیکی پیری تأکید دارند و سالمندی را نتیجه تغییرات در ژن‌ها می‌دانند.

تئوری‌های سلولی نیز وجود دارند که مشهورترین آنها تئوری تلومر است و پیری حاصله از استرس نیز در این گروه قرار دارد. تئوری رادیکال‌های آزاد راه شناخته شده بعدی برای آسیب‌های سلولی است.

در نهایت تئوری‌های سیستمیک قرار دارند که شامل دو گروه اصلی نورواندوکراین و ایمونولوژیک می‌باشند. کلید واژه‌ها: پیری، تئوری‌های مکانیسم‌ها

دکتر غلامرضا آذری  
استادیار دانشگاه علوم بهزیستی و  
توانبخشی  
تلفن: ۲۴۴۱۸۷۴۳  
azarig@dr-azari.com

### متن:

طی دهه‌های اخیر، مطالعات پیری‌شناسی وسعت بسیاری پیدا کرده‌اند که محرک این افزایش وسعت شامل چند عامل زیر است:

۱) افزایش میانگین طول عمر بشر در تمامی کشورها  
۲) افزایش کمتر ولی معنی‌دار در حداکثر طول عمر بشر  
۳) افزایش تعداد سالمندان بخصوص در کشورهای توسعه یافته

۴) افزایش درصد بودجه بهداشتی درمانی که توسط سالمندان مصرف می‌شود

داده‌های فراوان بیولوژیک، اپیدمیولوژیک و دموگرافیک باعث شده‌اند که تئوری‌های متعددی برای توضیح و تفسیر پیری و متعاقباً "مرگ" بوجود بیایند هرچند که در سال‌های اخیر به جای یک عامل مانند ژن یا یک عامل کلیدی دیگر به مکانیسم‌های پیری به شکل چند عاملی و پیچیده نگاه شده است.

علاوه بر آن در تئوری‌های جدید یک تئوری به تنهایی تمام جنبه‌های پیری را توجیه نمی‌کند و هر کدام از

آنها یک جنبه را بیشتر توجیه می‌کند و در عمل تمام این مکانیسم‌ها به همراه یکدیگر می‌توانند فرایند کلی پیری را شکل دهند.

علاوه بر تنوع مکانیسم‌ها و تئوری‌های پیری حتی تعریف خود پیری هنوز مورد اختلاف است (۳،۲).

در پاسخ سؤال "چرا ما پیر می‌شویم؟" پیری یک موضوع رشد‌شناسی است، پروسه‌ای شامل مسن‌تر شدن و مجموعه‌ای از تمام تغییرات فیزیولوژیک و ژنتیک و مولکولی که طی گذر زمان از تشکیل سلول تخم تا مرگ فرد رخ می‌دهند.

در پاسخ سؤال "چرا ما همین قدر عمر می‌کنیم؟" پاسخی تکاملی - تطبیقی را خواهیم یافت و در پاسخ سؤال "چرا ما می‌میریم؟" پاسخ باید پیری را به عنوان یک پروسه به مرگ یعنی حادثه‌ای که در تمام زندگی می‌تواند رخ بدهد ربط دهد. اگرچه پیری با عدم توانایی پاسخ به استرس و افزایش عدم تعادل هموستاتیک و بروز پاتولوژی مشخص می‌شود و هنوز مرگ به عنوان پروسه نهایی پیری باقی می‌ماند.

تئوری‌هایی که سعی کرده‌اند پیری را توضیح دهند در

توسط بیماری های قلبی - عروقی طی سال های ۸۰-۱۹۷۰ می باشد (۴).

هم چنین یافته های آزمایشگاهی مبنی بر افزایش طول عمر توسط محدود کردن کالری مصرفی یا دخالت در مکانیسم تولید رادیکال های آزاد و آسیب رسان و دخالت سیستم هورمونی وجود دارد (۵). جدول شماره ۱ لیستی از مکانیسم ها و تئوری های پیری را ارائه می کند که در ادامه به ترتیب مورد بحث قرار خواهد گرفت.

### تئوری های تکاملی

چرا ما همین قدر زندگی می کنیم؟ تئوری های تکاملی عنوان می کنند که پیری نتیجه کاهش نیروی انتخاب طبیعی است، چون فرایند تکامل می خواهد حداکثر تطابق تولید مثلی را در فرد فراهم کند بنابراین طول عمر فقط در صورت مفید بودن آن انتخاب خواهد شد.

تئوری های تکاملی در سال ۱۹۴۰ براساس مشاهده یک بیماری بوجود آمدند (۶). بیماری هانتینگتون که در آن فرد طی ۴۰-۳۰ سالگی می میرد ولی قبل از مردن فرصت تولید مثل را دارد بنابراین تئوری تجمع موتاسیون مطرح شد که موتاسیون های غیر مؤثر بر تولید مثل زیاد شده و در نهایت

چند گروه بندی جای می گیرند:

خیلی از آنها پیری را برنامه ریزی شده یا برعکس محصول خطا می دانند مطابق تئوری برنامه ریزی شده ساعت های بیولوژیک طول عمر را مشخص می کنند و از طریق گذر از مراحل رشد و توسعه، بلوغ و میانسالی به پیری می رسند این سیر می تواند به زن ها وابسته باشد که طی زمان های مشخصی سیگنال های روشن و خاموش را به سیستم عصبی - غددهای و ایمنولوژیک ارسال می کنند و مسئول هومئوستاز و پاسخ های ایمنی هستند. در مقابل تئوری های مبتنی بر خطا مسائل محیطی آسیب رسان را مسئول می دانند که به طور پیشرونده ای به موجود زنده آسیب می رسانند.

گروه بندی شایع دیگر تئوری ها را در گروه های تکاملی مولکولی، سلولی و سیستمیک قرار می دهد. علت انتخاب این ترتیب، اثر فیزیولوژیک مرتب بر آن است یعنی اختلالات مولکولی می تواند به اختلالات سلولی و اختلالات سلولی می تواند به اختلالات سیستمیک منتهی شوند و تمام اینها تحت تأثیر فرایند تکامل می باشند.

در واقع افزایش طول عمر بشر حاصل ۱- تغییرات اپیدمیولوژیک طی دهه های اخیر در کاهش بیماری های عفونی پس از کشف آنتی بیوتیک ها ۲- کاهش مرگ و میر

Table 1 : Classification and brief description of main theorise of aging

Biological Level / Theory	Description
Evolutionary Mutation accumulation Disposable soma Somatic Antagonistic pleiotropy	Mutations that affect health at older ages are not selected against. cells are maintained only to ensure continued reproductive success; after reproduction, soma becomes disposable. Genes beneficial at younger age become deleterious at older ages.
Molecular Gene regulation Codon restriction Error catastrophe Somatic mutation Dysdifferentiation	Aging is caused by changes in the expression of genes regulating both development and aging. Fidelity/accuracy of mRNA translation is impaired due to inability to decode codons in mRNA. Decline in fidelity of gene expression with aging results in increased fraction of abnormal proteins. Molecular damage accumulates, primarily to DNA/genetic material. Gradual accumulation of random molecular damage impairs regulation of gene expression.
Cellular Cellular senescence (Telomere theory) Free radical Wear-and-tear Apoptosis	Phenotypes of aging are caused by an increase in frequency of senescent cells Senescence may result from telomere loss (replicative senescence) or cell stress (cellular senescence) Oxidative metabolism produces highly reactive free radicals that subsequently damage lipids, protein and DNA Accumulation of normal injury. Programmed cell death from genetic events or genome crisis.
System Neuroendocrine Immunologic Rate-of living	Alterations in neuroendocrine control of homeostasis results in aging-related physiological changes. Decline of immune function with aging results in decreased incidence of infectious diseases but increased incidence of autoimmunity. Assumes a fixed amount of metabolic potential for every living organism (live fast, die young).



را پیش می برند ولی اخیراً "بعضی تغییرات ژنتیک که منجر به کاهش یا افزایش طول عمر می شوند شناخته شده اند. یکی از پیشرفت های تحقیقات پیری شناسی یافتن یک مسیر سیگنالینگ شبه انسولینی است که طول عمر کرم و مگس و موش را تنظیم می کند (۱۰). دستکاری این مسیر سیگنالینگ باعث افزایش طول عمر می شود که نشانه آن است که تظاهر ژن می تواند طول عمر را تنظیم کند. فهمیدن این که چگونه طبیعت پیری را توسط تغییر در تظاهر ژن به عقب می اندازد می تواند مطالب زیادی را در پروسه پیری آشکار نماید و نقطه شروعی برای درمان های آهسته کننده پیری باشد.

مطالعات مربوط به افراد صد ساله و بستگان آنها آشکار کرده است که نوعی توانایی ژنتیک برای رسیدن به این سنین وجود دارد. در یک مطالعه نشان داده شد که فراوانی مرگ و میر در برادران و خواهران افراد صد ساله نصف افراد طبیعی می باشد (۱۱، ۱۲). این نشان دهنده آن است که طول عمر این افراد بیشتر به عامل ژنتیکی وابسته است تا عوامل محیطی یا فاکتورهای اجتماعی و اقتصادی. اخیراً یک مطالعه دیگر محلی روی کروموزوم ۴ را حاوی ژن هایی دانسته است که در طول عمر مؤثرند (۱۳). اکثر مطالعات ژنتیک روی موجوداتی با طول عمر کوتاه انجام شده است و جالب خواهد بود که این مطالعات روی موجودات با طول عمر زیاد یا انسان نیز انجام شود.

### تئوری های سلولی

#### پیری سلولی و تئوری تلومر:

تئوری پیری سلولی در سال ۱۹۶۵ ارائه شد که پیری سلولی به عنوان پروسه ای توصیف شد که تعداد تقسیم سلول در محیط کشت را محدود می کند (۱۴). این محدودیت در قدرت تکثیر بعد از تعداد مشخصی از تقسیم در سلول ها با تغییرات فیزیولوژیک مشخص اتفاق می افتد. پیری سلولی می تواند در پاسخ به وقایع مولکولی مشخص نیز اتفاق بیفتد در این بحث مابین پیری سلولی از هر نوع با پیری تکثیری و پیری سلولی حاصله از استرس تفکیک قائل خواهیم شد. پیری تکثیری یک نوع اختصاصی از پیری سلولی است که نتیجه از بین رفتن تلومرها می باشد که ساختمان های اختصاصی هستند که در انتهای هر کروموزوم خطی قرار

منجر به پاتولوژی و پیری می شوند البته در حال حاضر مدارک کمی مبنی بر واقعیت داشتن این تئوری وجود دارد (۷). در طرف مقابل طول عمر تقریباً مشخص هرگونه از موجودات زنده به بهترین وجه توسط این تئوری توجیه می شود زیرا طول عمر، حاصل استراتژی بقا و تولید مثل در یک محیط رقابتی می باشد. از طرف دیگر موجوداتی که به علت آسیب های محیطی زودتر می میرند در واقع طول عمر مناسب محیط اختصاصی خود را داشته اند. این تئوری با حذف دشمنان طبیعی یک موجود زنده در محیط آزمون شده است و مشاهده شده که طول عمر آنها زیادتر شده و روند پیری در آنها کاسته می شود.

تئوری بدن یک بار مصرف یا دور انداختنی می گوید که جسم ارگانسیم نگهداری می شود که تولید مثل انجام دهد و پس از آن باید بدور انداخته شود. اصل در این تئوری آن است که نگهداری جسم ارگانسیم یا به عبارتی طول عمر هزینه ای دارد و این هزینه باید در مقابل کار آن برای تطابق تولید مثلی سنجیده شود پس می توان از تقسیم منابع مصرف شده برای نگهداری جسم بر تطابق تولید مثلی آن موجود طول عمر مناسب را پیدا کرد.

تئوری پلیتروپی آنتاگونیستیک می گوید که بعضی از ژن ها ممکن است برای منافعی که در ابتدای زندگی برای موجود دارند انتخاب شوند ولی عوارض غیرانتخابی در طول زندگی داشته باشند و به سالمندی منتهی شوند. این تضاد بین تولیدمثل و طول عمر بوسیله تجربیاتی در حیوانات حمایت شده است. در انسان نیز مثلاً "رشد و عملکرد طبیعی پروستات توسط آندروژن ها صورت می گیرد ولی در پیری همان هورمون در اتیولوژی کانسر پروستات شرکت می کند که یکی از عوامل مرگ و میر مردان مسن است. البته رابطه بین طول عمر و باروری مطلق نیست مثلاً "مورچه های کارگر از ملکه حمایت می کنند و او هر روز تولید مثل می کند و تا سی سال می تواند زندگی کند (۸).

### تئوری های مولکولی

تئوری تنظیم ژنی پیری بیان می کند که سالمندی از تغییرات در بروز ژن ها ناشی می شود (۹). اگر چه ژن های بسیاری هستند که تظاهر آنها با افزایش سن تغییر می کند بعید است که انتخاب روی ژن هایی اثر کند که سالمندی

فیزیولوژی تغییر یافته سلول پیر ممکن است در ایجاد پیری و سرطان بوسیله اثرات ثانویه سلول بر روی بافت نقش داشته باشد به عنوان مثال سلول های اندوتلیال پیر سیتوتوکسین پیش التهابی اینترلوکین 1a و فاکتور رشد شبه EGF را بیشتر تولید می کنند. این تغییرات در یک محیط آسیب رسان به کاهش عملکرد ارگان افزایش خطر بروز کانسر منتهی خواهد شد (۲۵،۲۶).

پروتئین مهار کننده تومور P53 یک تنظیم کننده کلیدی پاسخ های نقطه کنترلی برای بحران های ژنومی است. از جمله چندین عملکرد که برای آن فائل شده اند فعال کردن ایست گذرای چرخه سلول، آپوپتوزیس، پیری کپی برداری و SIS در پاسخ به آسیب DNA در اثر اشعه و از بین رفتن تکثیر تلومری می باشد (۲۷). نوع پاسخ سلولی وابسته به P53 معمولاً به نوع سلول اختصاصی و شدت آسیب بستگی دارد.

موش دارای موتاسیون P53 افزایش بروز سرطان را نشان می دهد (۲۸) و سیگنالینگ P53 در تقریباً ۸۰ درصد سرطان های انسانی تغییر می کند. نشان می دهد که عملکردهای وابسته به P53 در مهار تومورها مهم هستند.

پیری کپی برداری و SIS ممکن است نقش بیولوژیک پیش گیری از سرطان را با محدود کردن قدرت تکثیر سلولی داشته باشند، البته اگر پیری سلولی مانع بروز سرطان می شود پس چگونه می توان توضیح داد که سرطان و پیری سلولی با افزایش سن هر دو زیاد می شوند؟ یکی از راه حل های این مسئله آن است که به تئوری پلوتروپی آنتاگونیستیک برگردیم که پیری سلولی برای مهار سرطان در ابتدای زندگی انتخاب شده است ولی اثرات غیر انتخابی آن در مراحل پس از سن باروری نمود پیدا می کند.

P53 برای پیری سلولی لازم است و کمبود P53 مانع فنوتایپ پیری زودرس در موش دارای موتاسیون تلومری می شود. این داده ها پیشنهاد می کنند که پروسه های وابسته به P53 از جمله پیری سلولی مسئول فنوتایپ پیری زودرس در موش دارای موتاسیون تلومری می باشد (۲۹). از طرف دیگر موش های دارای P53 پیش فعال خیلی کمتر دچار کانسر می شوند و درمان هایی که P53 را در سلول های پیر غیرفعال کنند باعث می شوند که سلول ها مجدداً وارد چرخه تکثیر شوند. به هر حال اگر چه در موش معلوم نیست

دارند. با هر تقسیم قسمتی از DNA انتهای کروموزوم از بین می رود و تلومر کوتاه تر می گردد چنانچه تلومر از حدی کوتاه تر شود سلول قابلیت تکثیر خود را از دست می دهد و در واقع پیری تلومری اتفاق می افتد (۱۵). فعال کردن آنزیم تلومراز تلومر را بازسازی می کند و از این نوع پیری جلوگیری می شود و کشت های سلولی فنا ناپذیر را ایجاد می کند (۱۶).

پیری سلولی حاصله از استرس یا SIS در پاسخ به استرسورهای متعددی اتفاق می افتد که معمولاً شامل (۱) آسیب DNA (۲) تغییرات در ساختمان هتروکروماتین (۳) سیگنال میتوزنیک قوی در نتیجه تظاهر انکوژن ها می باشد (۱۷).

سلول های اختصاصی فناپذیر مثل Stem cell یا Grem cell و T لنفوسیت آنزیم تلومراز را تولید می کنند و طول تلومر را ترمیم می کنند یا فرسایش آن را به تأخیر می اندازند. هم چنین همه سلول های سرطانی تلومراز را فعال می کنند و یا مسیر مشابهی را برقرار می کنند که مانع پیری تلومری شود.

تجربه های اولیه در سلول های کشت شده نشان داد که رابطه ای بین سن اهدا کننده و قدرت تکثیر سلول وجود دارد که پیشنهاد می کند که سلول های افراد مسن تر قابلیت محدودتری برای تکثیرهای بعدی دارند. به طرز مشابهی ارگانسیم های با طول عمر کمتر دارای سلول هایی هستند که سریع تر پیر می شوند و در مقابل سول های ارگانسیم های با طول عمر بیشتر دیرتر پیر می شوند.

نشانه‌هایی نیز وجود دارند که با افزایش سن روی سلول ها تجمع پیدا می کنند و در اکثر بافت ها مشاهده می شوند. البته هنوز قطعی نیست که این نشانه‌گر ها نشان دهنده یک سلول مسن در بدن باشد (۱۸،۱۹). هم چنین مطالعات متعددی پیشنهاد می کنند که آترواسکلروز از تغییرات پیری در سلول های اندوتلیال بوجود می آید (۲۰،۲۱،۲۲). سندرم ورنر یک حالت مشخص است که در آن تا بلوغ فرد سیر طبیعی را می پیماید ولی پس از آن پیری زودرس مشاهده می شود و جالب است که این پیری زود رس همراه آترواسکلروز است و علاوه بر آن سلول های فرد دارای سندرم ورنر و مدل حیوانی مشابه در موش هر دو با تغییرات پیش رونده پیری در کشت سلولی مشخص می شوند (۲۳،۲۴).



واقعا" دچار بیماری می شوند و زودتر می میرند اگرچه باز هم واضح نیست که آنها در عمل سریع تر پیر شوند. هم چنین در جوندگان با SOD بیش فعال طول عمر بیشتری ایجاد نمی شود.

اشعه یونیزه کننده باعث تولید رادیکال های آزاد می شود و با کمال تعجب مقدار کم اشعه یونیزه کننده که مداوم باشد طول عمر جوندگان را زیاد می کند (۳۴)! محدودیت کالری دخالتی است که طول عمر تقریباً هر ارگانیسمی را زیاد می کند. در جوندگان محدودیت کالری تولید ROS را از میتوکندری کم می کند و در پی آن آسیب تجمعی رادیکال آزاد کم می شود (۳۵). تئوری رادیکال آزاد توضیح خوبی برای اثر افزایش طول عمر توسط محدودیت کالری است زیرا با وجود اینکه محدودیت کالری باعث تغییر عملکرد بسیاری از مولکول ها و سلول ها و سیستم های بدن می شود ولی پیدا کردن رابطه ای فیزیولوژیک بین این تغییرات فراوان و افزایش طول عمر مشکل است.

تئوری رادیکال های آزاد به چند فرضیه تقسیم شده است این تقسیم بر اساس نقش اختصاصی ارگانل ها و انواع مولکول های آسیب دیده طی پروسه پیری است. یکی از این فرضیه ها بیان می دارد که موتاسیون در DNA میتوکندری آسیب رادیکال آزاد را بوسیله تغییر در احزای آنزیمی زنجیره انتقال الکترون تشدید می کند. انتقال نافض الکترون منجر به نشت بیشتر رادیکال آزاد و موتاسیون بیشتر DNA میتوکندری می گردد و سیکل مثبت آسیب ادامه پیدا می کند. این چرخه مثبت موتاسیون و تولید اکسیدان در نهایت به فاجعه سلولی و ناتوانی ارگان و پیری می انجامد (۳۶).

فرضیه دیگر بحث می کند که رادیکال های آزاد باعث پیری می شوند زیرا پروتئین های اکسیده در سلول تجمع پیدا می کنند و یک کاهش وابسته به سن در توانایی از رده خارج کردن پروتئین های اکسیده ممکن است به ساخت مولکول های آسیب دیده منجر شده و عملکرد سلول مختل می گردد. تئوری موتاسیون سوماتیک بیان می کرد که تجمع موتاسیون های ژنتیک در سلول های سوماتیک عامل اصلی پیری است و رادیکال آزاد می تواند منبع مهم ایجاد موتاسیون باشد (۳۷).

که پیری تلومری چقدر در پیری نهالی شرکت داشته باشد ولی دلایل دیگری وجود دارد که در انسان این پدیده در پیری معمولی شرکت می کند.

### تئوری رادیکال های آزاد:

این تئوری در سال ۱۹۷۵ پیشنهاد شد (۳۰) و یکی از بهترین و شناخته شده ترین تئوری هاست و البته تا امروز مورد اختلاف نظر فراوان نیز بوده است. همه ارگانیسم ها در محیطی زندگی می کنند که دارای رادیکال های آزاد از جمله انواع اکسیژن واکنشی یا ROS می باشند، تنفس میتوکندریال که در تمام یوکاریوت ها پایه تولید انرژی است ROS را تولید می کند که این تولید به نشت از چرخه انتقال الکترون وابسته است (۳۱). از خاصیت عام رادیکال آزاد اکسیداتیو در حضور آنزیم دیسموتاز سوپراکسید (SOD) کاسته می شود. این آنزیم در همه ارگانیسم های هوازی وجود دارد و منحصرآً آنیون های سوپراکسید را از بین می برد.

آسیب اکسیداتیو سلولی غیراختصاصی است و دلایلی مبنی بر آسیب DNA و پروتئین و مولکول های چربی وجود دارد (۳۲). تئوری رادیکال های آزاد بیان می کند که واکنش به رادیکال های آزاد در بیولوژی ذاتی است و به آسیب تجمعی و پیری می انجامد و در عمل سطح بالای آسیب اکسیداتیو DNA و پروتئین در ارگانیسم های مسن قابل مشاهده است. اگرچه آسیب رادیکال های آزاد با افزایش سن تجمع پیدا می کند ولی هنوز معلوم نیست که این پروسه چگونه به پیری کلی کمک می کند. با توجه به وسعت بحث رادیکال های آزاد مقالات مرور متعددی برای بررسی تئوری فوق نوشته شده است.

در بعضی از گونه های کرم با طول عمر دراز مشاهده شده است که دارای SOD بیشتری بوده اند و با افزایش سن فعالیت SOD آنها نیز افزایش پیدا می کند (۳۳) و همراه با شواهد دیگر این امر نشان می دهد که آنتی اکسیدان ها می توانند باعث آهسته شدن روند پیری در این ارگانیسم های با عمر کوتاه بشوند ولی هنوز معلوم نیست که این اثر در پستانداران بزرگ با طول عمر بیشتر چگونه است. آنتی اکسیدان های خوراکی تجمع مولکول های اکسید شده را در موش کاهش می دهد ولی این موضوع به افزایش طول عمر موش منتهی نمی شود. جوندگان با موتاسیون SOD

هیجانی ممکن است ظرفیت سازگاری را تحریک یا تضعیف کند و منتهی به چیزی شود که به آن "بیماری سازگاری" می گویند و البته در نهایت به مرگ منجر خواهد گردید. بنابراین این کاهش توانایی مقابله با استرس یکی از تعاریف متعدد پیری است که رابطه نزدیک استرس و طول عمر را بیان می کند (۴۲، ۴۳).

اجتماع محرک های محیطی که هیپوتالاموس باید به آنها پاسخ دهد توسط قسمت های مختلف سیستم عصبی جمع آوری شده و به هیپوتالاموس منتقل می شود این قسمت ها شامل قشر مغز، لوپ لیمبیک و تشکیلات مشبک می باشد. خود هیپوتالاموس تنظیم موارد زیر را بر عهده دارد:

- ۱) عملکردهای مهم و متعددی از سیستم عصبی به عنوان مثال فعالیت های احشائی سمپاتیک و پاراسمپاتیک
- ۲) رفتارها مانند رفتارهای هورمونی، جنسی، خشم و ترس
- ۳) عملکردهای غددی مانند هورمون های محرک و مهاری از هیپوفیز

در پاسخ به سیگنال های هیپوتالاموس، هیپوفیز به عنوان اصلی ترین غده بدن تولید و ترشح چندین هورمون را به عنوان اصلی ترین تنظیم کننده فعالیت های مهم بدن به عهده دارد. تنظیم هیپوفیزی با آزاد کردن هورمون مانند هورمون رشد، اکسی توسین و وازوپرسین و یا تحریک کردن غده درون ریز دیگری مانند قشر فوق کلیه، تیروئید یا گنادها صورت می گیرد.

غده فوق کلیه از یک قشر که یک قسمت مرکزی را احاطه می کند تشکیل شده است. هورمون های اصلی قسمت مرکزی کاتکول آمین های اپی نفرین و نوراپی نفرین هستند که به عنوان نوروترانسمیترهای بخش سمپاتیک سیستم عصبی خود مختار عمل می کنند. این دو به هر نوع استرس محیطی یا داخلی سریعاً پاسخ می دهند و نتیجه کار آنها تنظیم گردش خون (افزایش فشار خون) و تنظیم متابولیسم (افزایش مصرف چربی و کربوهیدرات) می باشد (۴۴). در پیری کاهش پاسخ دهی سمپاتیک به استرس ایجاد می شود که مشخصه آن:

- ۱) کاهش گیرنده های کاتکول آمین ها در بافت هدف
- ۲) کاهش پروتئین های شوک حرارتی که مقاومت را نسبت به استرس افزایش می دهند

در تئوری های سیستمیک پیروسه پیری به زوال ارگان هایی از سیستم ربط داده می شود که برای دو مورد زیر اساسی باشند:

- ۱) کنترل و نگهداری دیگر سیستم های داخل ارگانسیم
  - ۲) حفظ توانائی ارگانسیم برای برقراری ارتباط و سازگاری با محیطی که در آن زندگی می کند
  - ۳) در انسان همه سیستم ها ضروری هستند و برای بقا لازمند ولی سیستم عصبی - غددی و ایمنی یک نقش کلیدی دارند به علت اینکه این دو سیستم اثرات جامعی در هماهنگی دیگر سیستم ها دارند و در پاسخ های واکنشی و دفاعی به محرک های داخلی و خارجی نقش اصلی را دارند.
- تئوری نورواندوکراین:

این تئوری پیشنهاد می کند که پیری وابسته به تغییرات عملکرد سیستم عصبی - غددی می باشد که این عملکردها برای موارد ذیل حیاتی هستند:

- ۱) هماهنگ کردن ارتباط و پاسخ کل سیستم بدن به محیط خارجی
  - ۲) برنامه ریزی پاسخ های فیزیولوژیک به محرک محیطی
  - ۳) نگهداری حالت عملکردی مناسب برای تولید مثل و بقا
- درحین پاسخ به تقاضاهای محیطی این تغییرات در طبیعت تعیین کننده اند و نه تنها بطور انتخابی روی نوروها و هورمون ها اثر می کنند و عملکردهای معنی دار تکاملی را شکل می دهند بلکه بر روی تنظیمهای سیستم عصبی - غددی اثر می کنند و بقا را از طریق سازگاری با استرس تامین می کنند.

بنابراین طول عمر به عنوان یکی از عملکردهای چرخه ای بدن است که بوسیله ساعت های بیولوژیک تنظیم می شود و در ادامه مراحل متوالی قرار می گیرد که توسط سیگنال های سیستم عصبی - اندوکراین ایجاد می شود (۴۱، ۴۰، ۳۹، ۳۸).

یک جزء مهم این تئوری درک محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - غده فوق کلیوی (HPA) می باشد که تنظیم کننده اصلی می باشد و پیس مابکر است که بروز و پایان هر مرحله زندگی را سیگنال می نماید. یکی از عملکردهای اصلی محور HPA آن است که مجموعه ای از تنظیمات فیزیولوژیک را ایجاد کند که برای حفظ و نگهداری هموستاز داخلی برخلاف تغییرات ادامه دار در محیط لازم است. در طول زندگی برخورد با استرس های شدید از انواع فیزیکی بیولوژیکی و

نشان می شود که این سیستم نورواندوکرین اولیه در نماتدها نه تنها قابلیت تنظیم آنچه در سلول اتفاق می افتد را داراست بلکه ایجاد پاسخ های متناسب به استرس را نیز برعهده دارد.

### تئوری نورواندوکرین - ایمنونولوژیک

در سلسله مراتب تنظیمی مولتی سیستم در سراسر مراحل متوالی زندگی، نقش مهمی برای واکنش و هماهنگی بین سیستم نورواندوکرین و سیستم ایمنی وجود دارد.

این واکنش و هماهنگی توسط موارد ذیل اتفاق می افتد:

۱) نوروپپتیدها و سیتوکین ها که هم ارتباطات داخل سیستم ایمنی و هم ارتباطات بین نورواندوکرین و سیستم ایمنی را برقرار می کنند

۲) هورمون های متعددی از هیپوفیز خلقی (وازوپرسین) و قدامی (TSH و پرولاکتین و ACTH و GH) ترشح می شوند که عملکردهای مهم سیستم ایمنی را کنترل می کنند این عملکردها شامل تولید آنتی بادی و سیتوکین، سیتوتوکسیسیته و تکثیر لنفوسیت ها و عملکرد ماکروفاژها می باشد.

۳) عملکرد متقابل سیتوکین ها روی عملکردهای نورواندوکرین به عنوان مثال اینترلوکین HPA, I را بوسیله تحریک ترشح ACTH فعال می کند و ممکن است در آزاد ساختن دیگر هورمون های هیپوفیزی مانند TSH و GH و LH و پرولاکتین هم نقش داشته باشد.

به موازات واکنش های نورواندوکرین سیستم ایمنی واکنش های اساسی متعددی را دارد؛ سیستم ایمنی باید ارگانسیم های خارجی را کنترل کند و از بین ببرد و همزمان مواد و اجزاء بدن نرمل را تشخیص دهد و از آسیب زدن به مولکولهای خودی خودداری نماید. در بیشتر افراد مسن پیری ایمنونولوژیکی مشخص می شود با مقاومت کاهش یافته به بیماری های عفونی و حفاظت کمتر در برابر کانسر و شکست روزافزون در تشخیص خود بدن و متعاقباً بیماری های اتو ایمنی پیش می آید (۵۱،۵۲).

البته پاسخ های ایمنی مختلف بطور متضادی تحت تاثیر سن قرار می گیرند مثلاً " تیموس در انسان یکی از مهمترین ارگان های ایمنی است که درگیر انتخاب و بلوغ T سل ها

۳) کاهش ظرفیت کاتکول آمین ها برای القای تولید پروتئین های شوک حرارتی می باشد (۴۵).

هورمون های قشر فوق کلیه گلوکوکورتیکوئیدها هستند که تنظیم متابولیسم چربی و پروتئین و کربوهیدرات ها می باشند که نقش تنظیم آب و الکترولیت و هورمون های جنسی را برعهده دارند. از جمله این هورمون ها دهیدرواپی آندروسترون است که با افزایش سن کم می شود و درمان جایگزینی توسط آن بسیار به کار می رود هر چند که نتایج این درمان امیدوارکننده نبوده است (۴۶). گلوکوکورتیکوئیدها مانند دیگر هورمون های استروئیدی (از تخمدان و بیضه) بوسیله فیدبک مثبت و منفی بین هورمون هدف و کنترل مرکزی هیپوفیز و هیپوتالاموس تنظیم می شوند.

هنگام پیری و وجود استرس شدید و ادامه دار نه تنها مکانیسم های فیدبکی ممکن است دچار اختلال شوند بلکه گلوکوکورتیکوئیدها خودشان ممکن است برای سلول های عصبی سمیت داشته باشند و بنابراین کنترل فیدبکی و چرخه هورمونی بهم خواهد ریخت (۴۷،۴۸).

تئوری نورواندوکرین اخیراً توسط داده هایی حمایت شده است که نشان داده اند یک مسیر شبه انسولین پاسخ های استرس و طول عمر را در نماتد الگانس کنترل می کند (۴۹). موتاسیون تعدادی از ژنها در این مسیر باعث:

- ۱) مقاومت به استرس محیطی شامل شوک حرارتی
- ۲) افزایش مقاومت به گرسنگی
- ۳) طول عمر بیشتر می شود.

بسیاری از این ژن ها در روند تکامل برای انسان حفظ شده اند به عنوان مثال ژن فاکتور رشد شبه انسولینی IGF-I و ژن Daf-2 انسولین و گیرنده IGF-I در انسان می باشند و ژن unc-64 و unc-31 مشابه سینتاکسین انسانی و پروتئین های فعال کننده کاتابولیک هستند که در آزادسازی نوروترانسمیترها در سیناپس نقش دارند (۵۰). این ژن ها به همراه چند ژن دیگر که آنها نیز معادل انسانی دارند در C الگانس که ارگانسیم نسبتاً پیچیده ای است یک سیستم نورواندوکرین قدیمی را شکل می دهند. مجموع محرک های محیطی و پاسخ هایی که در مقابل آنها تولید می شود نقش مهمی را در تنظیم حالت های متابولیک و تولید مثلی بازی می کنند (در محدوده ای که تنظیم انرژی مناسب اجازه بدهد) و در نهایت طول عمر را زیاد می کنند. بنابراین خاطر



یک مثال موفق از این تغییر وضعیت عملکردی می تواند به وسیله سیگنال های نورواندوکرین و ایمنی میانجی گری شود برای مثال حساسیت به انسولین در بافت هدف محیطی در سن بالا کم می شود ولی می تواند به وسیله محدودیت کالری بهبود یابد. مثال دیگر از طول عمر بیشتر تا حدود ۴۰ درصد توسط محدودیت کالری است (۵۶) این مداخله تجربی در سطوح متعددی از عملکرد اثر داشته و مقدار زیادی از تغییرات مولکولی و سیستمی را ایجاد می کند. جنبه های مختصری از محدودیت کالری در زیر می آید:

محدودیت کالری قویترین و تکرار پذیرترین متغیر محیطی است که قابلیت افزایش طول عمر را دارد و این امر از گرم ها تا موش ها آزمایش شده است. در این مداخله در ساده ترین حالت تغذیه حیوان شامل همه مواد غذایی مورد نیاز و ویتامین ها است ولی ۳۰ تا ۷۰ درصد کالری کمتری دارد. علاوه بر شدت محدودیت کالری چند عامل دیگر نیز در افزایش طول عمر نقش دارند مانند گونه حیوان مورد آزمایش و سن نمونه هنگام شروع آزمون و غیره (۵۷).

در محدودیت کالری نه تنها طول عمر افزایش می یابد بلکه پاسخ های متابولیک (مثل افزایش حساسیت بافت به انسولین) و پاسخ های نورواندوکرین و پاسخ های ایمنی (مثل افزایش دفاع علیه استرس و عفونت و کانسر) و پاسخ های کلاژن (مثل کاهش اتصالات متقاطع) به طور معنی داری بهبود می یابند.

این گونه تغییرات عملکردی ممکن است با تغییرات در تظاهر پروفایل ژنی ارتباط داشته باشند. برای مثال بعد از محدودیت شدید ۷۶ درصدی و مزمن ۲۸ ماهه در یک نوع موش با طول عمر زیاد تغییرات زیادی در تظاهر ژنی مشاهده شده است (۵۸).

البته بعضی از عوارض محدودیت شدید کالری به مشکلات کاربرد آن در انسان می انجامد مثلاً تأخیر در رشد و اختلال در بروز بلوغ از آن جمله اند. مکانیسم های مولکولی محدودیت کالری هنوز شناخته نشده اند، البته با توجه به تأثیر بارز محدودیت کالری در طول عمر در تقریباً تمام انواع موجودات زنده آن را به عنوان یکی از زمینه های اصلی مطالعات طول عمر قرار داده است.

و تولید هورمون های پپتیدی است. تیموس از نظر اندازه و تولید طی بلوغ به حداکثر می رسد و زمان کوتاهی پس از آن آتروفی پیدا کرده و تولید T سل های بالغ می کند و هورمون هایش کاهش می یابد (۵۳).

هر دو سیستم ایمنی و نورواندوکرین درجه زیادی از انعطاف پذیری را دارا هستند به این معنی که توانایی تطبیق و عملکرد آنها وابسته به تقاضا است. این انعطاف پذیری در سنین پایین بسیار زیاد است ولی در سنین بالاتر بسیار کم می شود.

اگرچه مطالعات پیری شناسی انسانی در ۱۹۶۰ الی ۱۹۸۰ بر کاهش عملکردها متمرکز بود که در تمام ارگان های سیستم های بدن رخ می داد (۵۴) ولی از ۱۹۸۰ تا ۱۹۹۰ برای پروسه پیری دوباره مفهوم سازی شد که موارد ذیل در نظر گرفته شد (۵۵):

۱) تأکید مجدد بر دیدگاهی که پیری با کاهش عملکرد و سلامتی مشخص می شود  
۲) تمرکز مجدد بر عدم تجانس ذاتی بین تک افراد مسن

۳) تأکید بر وجود خط سیرهای مثبت پیری یعنی بدون بیماری، ناتوانی و کمبودهای فیزیولوژیک  
۴) برجسته کردن احتمال دوری از بیماری ها و ناتوانی های معمولی وابسته به سن  
بنابراین سه خط سیر پیری مشخص شد:

۱) مشخص شدن با بیماری و ناتوانی  
۲) مشخص شدن با پیری معمولی و عدم حضور پاتولوژی اضافی ولی حضور زوال عملکرد  
۳) در نهایت آنچه که "پیری موفق" نامیده می شود از بین نرفتن عملکردها و بدون پاتولوژی است.

مکانیسم های پیری موفق شامل موارد ذیل می باشند:

۱) تداوم عملکرد معمولی و انعطاف پذیری  
۲) پاسخ های جبرانی برای ایجاد عملکرد نرمال (مانند ورزش، تغذیه خوب و تحصیلات بالا)  
۳) مداخله برای جایگزین کردن فانکشن های از بین رفته (مانند درمان های جایگزین)

۴) تغییر وضع سلامتی با تغییر ریسک فاکتورها

۵) پیش گیری از بیماری ها

۶) تقویت تداخلات اجتماعی و حمایت



### نتیجه‌گیری پایانی

باید از مرور حاضر روشن شده باشد که علت نهایی پیری شناخته نشده است. در واقع مطالب بسیاری در مورد پروسه پیری روشن شده و ممکن است فقط مجموعه‌ای از مدل‌ها و تئوری‌های مختلف برای توجیه پیری نرمال کاربرد داشته باشد. به نظر می‌رسد پروسه پیری مولتی فاکتوریال و پیچیده ولی قابل شناسایی باشد. بسیاری از تغییرات پلی‌تروپیک که با پیری اتفاق می‌افتد ممکن است نتیجه یک یا چند تغییر اولیه باشند که در سطح بالاتری بروز پیدا می‌کنند. این به هم تنیدگی مکانیسم‌های مختلف معمولاً "علت اصلی را مبهم تر می‌کند و نتیجه‌گیری از داده‌های تجربی بدست آمده مشکل‌تر می‌شود" (۵۹).

طول عمر افزایش یافته با محدودیت کالری معمولاً برای حمایت از این یا آن تئوری ذکر می‌شود برای مثال محدودیت کالری رادیکال‌های آزاد را کم می‌کند و هم چنین مانع تغییرات وابسته به سن در سیستم اندوکرین مانند دانسیته رستور استروژن در هیپوتالاموس می‌شود. طرفداران تئوری رادیکال‌های آزاد می‌گویند که کم شدن رادیکال آزاد منجر به کاهش آسیب سیستم غددی نیز می‌شود و از طرف دیگر اندوکرینولوژیست‌ها می‌گویند به دلیل تغییرات سیستم غددی است که متابولیسم پائین می‌آید و رادیکال‌های آزاد کمتری تولید می‌شود.

یکی از اهداف اصلی تحقیقات پیری شناسی آن است که تعیین شود چگونه یک مداخله فیزیولوژیک نظیر محدودیت کالری می‌تواند طول عمر را زیاد کند؟ آیا این یک واکنش غیرفعال است که همراه با کاهش کالری و متابولیسم صورت می‌گیرد و یا اینکه پاسخ ارگانیزم به کاهش کالری است که منجر به افزایش طول عمر می‌شود؟ پاسخ در حال حاضر مشخص نیست (۶۰).

توانایی سیگنالینگ شبه انسولینی در تنظیم طول عمر موضوع بعدی خواهد بود. اگرچه هنوز رابطه‌ای بین سیگنالینگ شبه انسولینی و محدودیت کالری پیدا نشده است ولی امیدواری زیادی وجود دارد که با مطالعه مکانیسم‌های مولکول‌های دخیل در محدودیت کالری و سیگنالینگ شبه انسولینی شناخت بیشتری در مکانیسم‌های پیری حاصل آید.

## REFERENCES

## منابع

- 1- Kowald A and Kirkwood TB. A network theory of ageing: the interactions of defective mitochondria, aberrant proteins, free radicals and scavengers in the ageing process. *Mutat Res* 316: 209-236, 1996.
- 2- Carey JR. Theories of life span and aging. In: *Physiological Basis of Aging and Geriatrics* (3rd ed.), edited by Timiras PS. Boca Raton, FL: CRC, 2003, p. 85-95.
- 3- Sacher GA. Evolutionary theory in gerontology. *Perspect Biol Med* 25: 339-353, 1982.
- 4- Wilmoth JR. Human longevity in historical perspective. In: *Physiological Basis of Aging and Geriatrics* (3rd ed.), edited by Timiras Ps. Boca Raton, FL: CRC, 2003, p. 11-24.
- 5- Masoro EJ and Austad SN. The evolution of the antiaging action of dietary restriction: a hypothesis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 51: B387-B391, 1996.
- 6- Haldane JBS. *New Paths in Genetics*. London: Allen & Unwin, 1941.
- 7- Partridge L and Gems D. Mechanisms of ageing: public or private? *Nat Rev Genet* 3: 165-175, 2002.
- 8- Keller L and Genoud M. Extraordinary lifespans in ants: a test of evolutionary theories of ageing. *Nature* 389: 958-960, 1997.
- 9- Kanungo Ms. A model for ageing. *J Theor Biol* 53: 253-261.
- 10- Tatar M, Bartke A, and Antebi A. The endocrine regulation of aging by insulin-like signals. *Science* 299: 1346-1351, 2003.
- 11- Perls T, Kunkel L, and Puca A. The genetics of aging. *Curr Opin Genet Dev* 12: 362-369, 2002.
- 12- Perls T, Wilmoth J, Levenson R, Drinkwater M, Cohen M, Bogan H, Joyce E, Brewster S, Kunkel L, and Puca A. Life-long sustained mortality advantage of siblings of centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 8442-8447, 2002.
- 13 - Puca AA, Daly MJ, Brewster SJ, Matise TC, Barrett J, Shea-Drinkwater M, Kang S, Joyce E, Nicoli J, Benson E, Kunkel LM, and Perls T. A genome-wide scan for linkage of human exceptional longevity identifies a locus on chromosome 4. *Proc Natl Acad Sci USA*. 98: 10505-10518, 2001.
- 14- Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 37: 614-636, 1965.
- 15- Blackburn EH. Telomere states and cell fates. *Nature* 408:53-56, 2000.
- 16- Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, Harley CB, Shay JW, Lichtsteiner S, and Wright WE. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 279: 349-352, 1998.
- 17- Campisi J. Cellular senescence and cell death. In: *Physiological Basis of Aging and Geriatrics* (3rd ed), edited by Timiras PS. Boca Raton, FL: CRC, 2003, p. 47-59.
- 18- Dimri GP, Lee X, Basile G, Acosta M, Scott G, Roskelley C, Medrano EE, Linsens M, Rubelj I, Pereira-Smith O, et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 9363-9367, 1995.
- 19- Krtolica A and Campisi J. Cancer and aging: a model for the cancer promoting effects of the aging



stroma. *Int J Biochem Cell Biol* 34: 1401-1414, 2002.

20- Chang E and Harley CB. Telomere length and replicative aging in human vascular tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 11190-11194, 1995.

21- Fenton M, Barker S, Kurz DJ, and Erusalimsky JD. Cellular senescence after single and repeated balloon catheter denudations of rabbit carotid arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21: 220-226, 2001.

22- Vasile E, Mita Y, Brown LF, Kocher O, and Dvorak HF. Differential expression of thymosin $\alpha$ 1 by early passage and senescent vascular endothelium is modulated by VEGF: evidence for senescent endothelial cells in vivo at sites of atherosclerosis. *FASEB J* 15: 458-466, 2001.

1715 INVITED REVIEW

*J Appl Physiol*. VOL 95. OCTOBER 2003. www.jap.org

23- Leibel M and Leder P. A deletion within the murine Werner syndrome helicase induces sensitivity to inhibitors of topoisomerase and loss of cellular proliferative capacity. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 13097-13102, 1998.

24- Martin GM, Sprague CA, and Epstein CJ. Replicative lifespan of cultivated human cells. Effects of donor's age, tissue, and genotype. *Lab Invest* 23: 86-92, 1970.

25- Linskens MH, Feng J, Andrews WH, Enlow BE, Saati SM, Tonkin LA, Funk W, and Illeponneau B. Cataloging altered gene expression in young and senescent cells using enhanced differential display. *Nucleic Acids Res* 23: 3244-3251, 1995.

26- Maier JA, Voulalas P, Roeder D, and Maciag T. Extension of the life-span of human endothelial cells by an interleukin-1 alpha antisense oligomer. *Science* 249: 1571-1574, 1990.

27- Donehower LA. Does p53 affect organismal aging? *J Cell Physiol* 192: 23-33, 2002.

28- Donehower LA, Harvey M, Slagle BL, McArthur MJ, Montgomery CA jr, Butel JS, and Bradley A. Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. *Nature* 356: 215-221, 1992.

29- Chin L, Artandi SE, Shen Q, Tam A, Lee SL, Gottlieb GJ, Greider CW, and DePinho RA. p53 deficiency rescues the adverse effects of telomere loss and cooperates with telomere dysfunction to accelerate carcinogenesis. *Cell* 97: 527-538, 1999.

30- Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 2: 298-300, 1957.

31- Finkel T and Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 408: 239-247, 2000.

32- Mehlhorn RJ. Oxidants and antioxidants in aging. In: *Physiological Basis of Aging and Geriatrics* (3rd ed.), edited by Timiras PS. Boca Raton, FL: CRC, 2003, p.61-83.

33- Tower J. Transgenic methods for increasing *Drosophila* life span. *Mech Ageing Dev* 118: 1-14, 2000.

34- Caratero A, Courtade M, Bonnet L, Planel H, and Caratero C. Effect of a continuous gamma irradiation at a very low dose on the life span of mice. *Gerontology* 44: 272-276, 1998.

- 35- Merry BJ. Molecular mechanisms linking calorie restriction and longevity. *Int J Biochem Cell Biol* 34: 1340-1354, 2002.
- 36- Mandavilli BS, Santos JH, and Van Houten B. Mitochondrial DNA repair and aging. *Mutat Res* 509: 127-151, 2002.
- 37- Beckman KB and Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev* 78: 547-581, 1998.
- 38- Finch CE. *Longevity, Senescence and the Genome*. Chicago, IL; Univ. of Chicago Press, 1990.
- 39- Finch CE. The regulation of physiological changes during mammalian aging. *Q Rev Biol* 51: 49-83, 1976.
- 40- Timiras P. Neuroendocrine models regulation lifespan. In: *Development, Maturation and Senescence of Neuroendocrine Systems: A Comparative Approach*, edited by Schreibman MP and Scanes CG. San Diego, CA: Academic, 1989.
- 41- Timiras Ps. Biological perspectives on aging. *Am Sci* 66: 605-613, 1978.
- 42- McEwen BS. *The End of Stress as we Know It*. Washington, DC: Joseph Henry Press, 2002.
- 43- Selye H. *The Stress of Life*. New York: McGraw-Hill, 1976.
- 44- Cannon WB. *The Wisdom of the Body*. New York: Norton, 1932.
- 45- Udelsman R, Blake MJ, Stagg CA, Li SDG, Putney DJ, and Holbrook NJ. Vascular heat shock protein expression in response to stress. *Endocrine and autonomic regulation of this age-dependent response*. *J Clin Invest* 91: 465-473, 1993.
- 46- Daynes RA and Araneo BA. Prevention and reversal of some age-dependent responses by supplemental dehydroepiandrosterone sulfate therapy. *Aging: Immunology, and Infectious Disease* 3; 135-153, 1992.
- 47- Sapolsky RM. *Stress, the Aging Brain, and the Mechanisms of Neuron Death*. Cambridge, Ma: MIT Press, 1992.
- 48- Sapolsky RM. *Why Zebras Don't Get Ulcers: An Updated Guide to Stress, Stress-Related Diseases, and Coping*. New York: Freeman, 1998.
- 49- Kawano T, Ito Y, Ishiguro M, Takawa K, Nakajima T, and Kimura Y. Molecular cloning and characterization of a new insulin/IGF-like peptide of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Biochem Biophys Res Commun* 273: 431-436, 2000.
- 50- Babar P, Adamson C, Waker Ga, Walker Dw, and Lithgow GJ. P13-kinase inhibition induces dauer formation, thermotolerance and longevity in *C. elegans*. *Neurobiol Aging* 20: 513-519, 1999.
- 51- Franceschi C, Valensin S, Bonafe M, Paolisso G, Yashin AI, Monti D, and De Benedictis G. The network and the remodeling theories of aging: historical background and new perspectives. *Exp Gerontol* 35: 879-896, 2000.
- 52- Ginaldi L and Strenberg H. The immune system. In: *Physiological Basis of Aging and Geriatrics* (3rd ed.), edited by Timiras Ps. Boca Raton FL: CRC, 2003.
- 53- George AJ and Ritter MA. Thymic involution with ageing: obsolescence or good housekeeping? *Immunol Today* 17: 267-272, 1996.
- 54- Shock NW. Age changes in physiological functions in the total animal: the role of tissue loss. In: *The*



Biology Of Aging: A Symposium (3rd ed.), edited by Strehler BL, Ebert JD, and Shock NW. Washington, DC: Am. Inst. Biol. Sci., 1960

55- Rowe JW and Kahn RL. Human aging: usual and successful. Science 237: 143-149, 1987.

56- Masoro EJ and Austad SN. The evolution of the antiaging action of dietary restriction: a hypothesis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 51: B387-B391, 1996.

57- Meery BJ. Dietary restriction in aging. In: Studies of Aging, edited by Sternberg H and Timiras Ps. New York: Springer, 1999.

58- Lee CK, Klopp RG, Weidrich R, and Prolla TA. Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction. Science 285: 1390-1393, 1999.

59- Brian T., Pula S. Physiology of aging Invited review: Theories of aging. J Appl Physiol 95: 1706-1716, 2003.

60- Gary C. Physiology of aging. J Appl Physiol 95: 1333-1334, 2003.

