



Me kõik jääme vanaks: kas vananemist saab edasi lükata?

Kristjan Port, TLU
EPAL, 14.09.2021



PRESS START

Elu on mäng milles kõik, so. osalejad ning pealtvaatajad lõpuks tapetakse

Vahepeal... see on suurepärase mäng, milles valuutaks on tervis



...?!%@.

Vananemine tapab!

- Vananemine on suurim tapja kogu maailmas ja õhtlasi suurim hälgestumise allikas
- Vananemine tapab päevas 100 000 inimest; rohkem kui kaks korda kõigi muude surmapõhjuste summa
 - 37 miljoni inimest. Kanada suurune elanikkond sureb aastas enneaegse vananemise tulemusel
 - Arenenud riikides on 9 surmajahuhtlusest kümnest tingitud vananemisest
- Vananemine moodustab ka üle 30% kõigist haigusega kohandatud eluaastatest (DALY); rohkem kui üksik teine põhjus
- Vananemisest tingitud surm võiks olla suhteliselt kiire ja valutu, kuid sellele eelneb 10–15 aastat kroonilisi haigusi nagu vähk, II tüüpi diabeet ja Alzheimeri tõbi, parkinsonism ...
- Elukvaliteet halveneb tavaliselt vanemas eas ja depressiooni esineb maailmas kõige rohkem eakatel

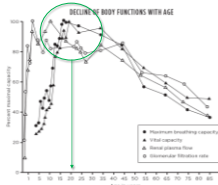


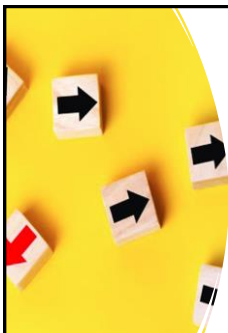
Edasi lükata, unustada, vältida ignoreerida vmt – aeg liigub ikkagi

- Probleem on aja olemuses ja vähem meie lehades
 - Aeg on muutus
 - „Sama keha“ tähendaks kvitustumist ja maailma seiskumist
- Saame midagi teha muutumise määra ja sähemärke osas
- **Peamine väljakube: mida teame ja mis sellest on õige?**
- Tegutsenne poolikute teadmiste, optimisim ja hirmude olukitus (selles pole ju midagi uut)
 - Eelmisel sajandil inimkonna keskmine eluiga kahekordistus (vaatame tegureid)
 - Aktiivselt tegutses (on finantseeritud) 130 pikaealisute biotehnoloogiattevõtet (2021) ja üle 50 vananemise pidurdamise lootusega ravimit on kliinilistes uuringutes
 - Mõned ekspandid peavad võimalikuks, et järgmise 5–10 aasta jooksul võime tõendada, et vananemist saab inimestel temperatuuriliselt aeglustada või tagasi pöörata

Üheskoos mäest üles ja individuaalselt alla...

- Struktuurid vananevad suhteliselt ühtlases tempos
- Kahju olemus loomade raku või mitokondri tasemel on samia, tempod võritsed ja kulgeb enam-vähem lineaarselt vanusega (suur indiviidide vaheline variatiivsus)
 - Organite tempod võivad erineda tänu struktuursele erisusele (võrküsteemide variatiivsus)
- Bioloogiline maksimum
 - saavutatakse suhteliselt kiiresti
 - Sestap sobib sin õppida (teha õigeid asju)
 - on lühiajaline
 - Energia kpsutus maksimumis, aga see on ise ohtlik – TO li ja entroopia kasv
 - Kasuta õigete asjade tegemiseks ...





Piiratud või valitav?

- Mõned loomad elavad „kauem“ kui inimesele ettenähtud
 - Linnud, karvutu ururotti, teekarp...
- Ümaruside, puuviljakärbeste ja hiirte eluiga on bioloogiliste sekkumistega pikendatud/lühendatud
 - Loogiline: inimesega palju geneetiliselt ühist so konserveeritud, aga inimene elab märgatavalt teisiti ...
 - **N. GH retseptorita hiired elavad 2x kauem, aga inimestele pakutakse GH eluea pikendamiseks...?!**
- Uuringud on aega (loe: raha) nõudvad ja inimese puhul eriti keerulised = teame vähem kui arvatakse (loe: eluiga pikendav ettevõtlus lubab)

Kui kaua on võimalik elada?

- Sõltub „elutempo“ st ainevahetuse aktiivsusest
- Miks on kõikide imetajate südame lööki arv elu jooksul sama, ehk ca 1,5 miljardit lööki?
 - Hir elab ca 2-3 aastat
 - Südame löögsagedus 330-840 /min
 - Wingamissagedus 80-230 x min
 - Elevant elab ca 75 aastat
 - 33,5 x 10 /min
- Inimene on suhteliselt efektiivne tänu innovatsioonile tervishoius
 - Ca 2,5 miljardit lööki / elu
 - Kasutab/raiskab südame tööd spordile?
- Selle nimel peame arvestama:
 - Piiratud kasvuga
 - Regulaarselt uneaga ca 8h päevas
 - Elevant magab 4h, hir 10h
 - Kasvajaid vähem kui hiril, rohkem kui elevantil
- Entropia jõuab järele ca 120 aastaga (Hayflick'i piir?)



Miks masin puruneb ja hamster sureb?

- Põhjus on ühine – TDI seadus: tööd tehes kasvab korrapäraselt
- Elava koe grammi (või töötava süsteemi minimaalset elementi) iseloomustab muundatava energia (töö) kogumäär
 - Sama liigi ja isegi kõikide imetajate ulatuses on süsteemi terminaalne lüüdi (rakud) energia kasutamise kogumäär väga sarnased
 - Ca 300 kcal / g koe kohta /elu
 - Detailsemalt: energiahvatuses osaleva molekulaarse mehhanismi töösükli arv on piiratud – ca 10¹⁹ ATP molekuli grammi koe kohta – „siis on kätt“
- Sama kordub DNA ümberkirjutamisel ehk raku paljunemisel – (transkriptsioon) kontrollitakse telomeride ja DNA metülasiooniga (so raku mälu, „kes ta on“)



Möödetakse: **MTTF** total time to fail (kui toode ei ole remonditav)
MTTR mean time to repair
MTBF mean time between failures

Möödetakse: eluiga



MTBF väljendab saadavust ja usaldatavust

Statistikaamet andmetel oli 2019. aastal meeste oodatav eluiga sünnimomendil 74,4 ja naistel 82,8 aastat. Mõlema soo esindajate eluiga on pikenenud, meestel veidi rohkem. Tervena elavad mehed 54,1 ja naised 57,6 eluaastat. Elame kauem, aga mitte tervemana (2020, Statistikaamet)

MTTR väljendab saadavust



„Intensiivne“ või „tasane“ elu?!

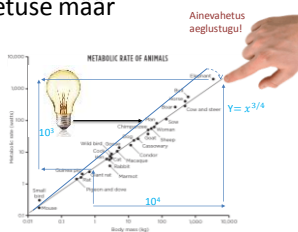
- Elu kestvus muutub sublineaarselt keha massi kasvu ($\text{mass}^{1/4}$)
- Tundub vale: suuremas kehas on rohkem tööprotsesse ja entroopia kasv kiirem – peaks varem surema
 - Ometi hiirtel on vähikavajad suurema esinemissagedusega kui vaaladel (peaaegu ei esine)
- Keha massi kasvades ainevahetuse määr muutub sublineaarselt, st astmes $1/4$
 - Seega massi suurenedes ainevahetuse määr hakkab muutuma suhteliselt aeglasemaks
 - Ressursi (sh kõrge väärtusega väike) rohkem ja vigade kriitilise määra kogunemise aeg pikem
 - Maskeeritud loodustingimustega (loomaaed versus džungel, inimese elu versus primaat)
 - Looduslik innovatsioon – eranditult uuendused ainevahetuses (n. mõned linnud ja nende mitokondrid, kohanemine vastupidavuseks?)



Arctica islandica
Elab keskmiselt 225 aastat, vanim 507

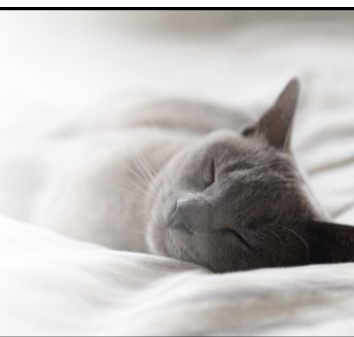
Ainevahetuse määr

- Kõige elusa eksteerimise aluseks olev nn „elu tempot“ kujundav mõõt
- Inimene vajab elus püsimiseks (nn põhiainevahetus) 90W energiat, ehk umbes 2000 kcal/päev
 - Enam-vähem vastavuses elusas looduses meie massiga (N versus M keha koosseisus on väike erinevus)
- See on meie bioloogiline ainevahetuse määr – eluspüsimiseks vajatav energia (põhiainekaive)
 - Lisa sellele päevase töö määr ja saad päevase energijavajaduse
 - Otsime pidevalt võimalusi „tõise“ energiakulu vähendamiseks (töövõime)



Mis rolli mängib uni?

- Miks elefant magab 4 tundi, inimene 8, hiir 16
- Aga kuidas teistil keskmi energiakulu vähendada?!
- Süsteemid toimivad piiri peal ega suuda tootlikkust skilata
- Magamine loob tsüklilise töörežiimi
 - Muuhulgas koordineerib gruppide tegutsemist
- Sunnib maha rahunema
 - Selle käigus kõrvaldatakse ja parandatakse ja teindatakse



Eluea pikendamise edu tegurid

- Elamuehitus
 - tõhusamad, ohutumad, soojemad kodud
- Sanitaartingimused
 - Puhtus, kanalisatsioon jmt
- Rahva tervishoiu programmid
 - Tervishoiu süsteem
 - Haridus, sh terviselikud eluviisid
- Alles jäänud elu lühendavad probleemid:
 - Südame ja veresoonna haigused
 - Vähtkõbi
 - Hingamiselundite haigused
 - Insult, so aju verevarustuse haigused
 - Önnetused (sh tervishoiu põhjustatud surmad)
 - Seedesüsteemi haigused
 - Nakkushaigused
 - Tulirelvad

Enamuse põhjalik mehhanismiks on kudede või molekulaarsete mehhanismide kahjustused, ehk korrapäarsuse suuremine

Tõenäoliselt kasvavad koos linnatunniaga

Tõenäoliselt kasvavad koos linnatunniaga

Võrreldes inimese tehtud lahendustega

- Inimese elutalitused vajavad iga hetk 90W energiat
- Pesumasin ca 900 W/sek
 - Inimesena oleksid efektiivsem
- Auto kasutab inimese liigutamiseks 1000 x rohkem energiat kui inimese ise
- Globaalses tsivilisatsioonis osalemine eeldab inimese toimetulekuks ca 30 x 900w = ~2700 W/sek
 - Energiakult tegetame nagu meid oleks 200 miljardit (30x) inimest, st heaolu kasvades saajandi lõpuks „oleks meid 1 triljon“
 - Arenenud riikides 3..4x kõrgem
- Kasv algas ca 10 000 aasta eest

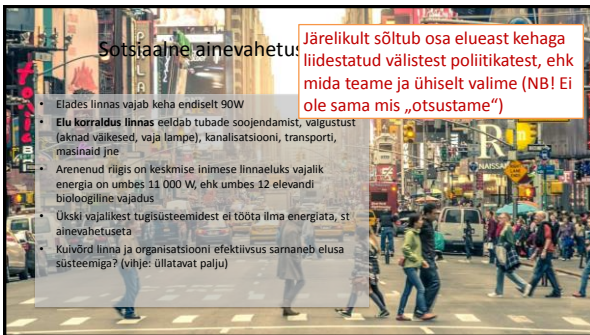
Järelkult sõltub osa elueast kehaga liidestatud välistest tööriistadest

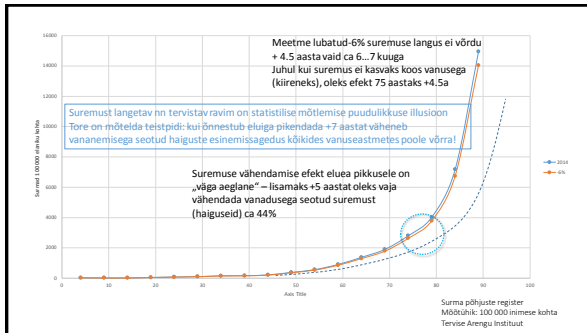


Sotsiaalne ainevahetus

- Elades linnas vajab keha endiselt 90W
- **Elu korraldus linnas** eeldab tubade soojendamist, valgustust (aknad väikesed, vaja lampe), kanalisatsiooni, transporti, masinaid jne
- Arenenud riigis on keskmise inimese linnaeluks vajalik energia on umbes 11 000 W, ehk umbes 12 elevandi bioloogiline vajadus
- Ükski vajalikest tugisüsteemidest ei tööta ilma energiata, st ainevahetuseta
- Kuivõrd linna ja organisatsiooni efektiivsus sarnaneb elusa süsteemiga? (vihje: üllatavat palju)

Järelkult sõltub osa elueast kehaga liidestatud välistest poliitikatest, ehk mida teame ja ühiselt valime (NB! Ei ole sama mis „otsustame“)





Vananetakse erinevas tempos

- Vananemine ei alga 60. eluaastast
- 45 aastaste seas on märkimisväärselt erineva „vanusega“ inimesi
- Vananemine algab 20. eluaastast ja kulgeb tempos 0.4 ... 2.5 bioloogilist aastat/aastas*
 - „vanust“ hinnati keha rasva%, südame ja kopsude jõudluse, põletiku markerite põhjal
- 45 aastased kes olid „endast vanemad“ liikusid aeglasemalt, omasid nõrgemat sõrmede surujõudu, raskusi tasakaalutestis, nõrgemat nägemist ja kuulmist ning märgatavalt madalamaid tajutestide tulemusi (MRI tuvastas ajukoe tiheduse langust, st neuronite vähenemist)
 - Märgatav osa neist tunnustest seostub langenud kehalise aktiivsusega, passiivsema osalusega keskkonna stiimulite suhtes jmt

* 1000 Uus-Meremaa laste uuringis sündinud kuul 45 aastast
Maxwell Elliott, N.C.; Sofya Milman; Nature Aging, March 15, 2021





