

הביולוגיה של ההזדקנות¹

ההזדקנות היא תהליך איטי

שסופו ידוע.

היא כרוכה

בירידת החיוניות של האורגניזם

וביכולת ההתגוננות שלו

כנגד תחלואים שונים,

אשר תוקפים אותו

וגורמים למותו.

הניתן לעצור בעד התהליך,

או להאיטו?

קפאף לסורנה הרוסיה היא אשה נמוכה בעלת חוש-הומור מפותח ששערה הלבין זה-מכבר. לסיפור חייה, שאותו היא מגלגלת, דרושות שעות רבות של האזנה. מפני שזכרונה עדיין איננו בוגד בה, למרות שלדבריה היא עברה כבר את גיל 130 השנים.

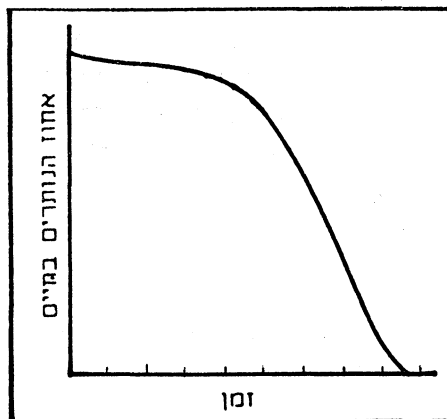
כיום מצויים בעולמנו מיליונים רבים של אנשים שגילם עובר את ה-65. אולם, הבנתנו את תהליכי ההזדקנות היא מצומצמת, בעיקר כשמדובר בהבנת התהליכים היוצרים אנשים כקפאף לסורנה, או סניליות וחוליים אצל אחרים.

תהליך ההזדקנות הוא תהליך איטי, שתחילתו ברגע צאתנו לאוויר-העולם; זהו תהליך גורלי, מאחר וסיומו ברור ומוכר: המוות. האספקט הגורלי המדכא של תהליך זה דחה את חוקרי הביולוגיה ודחפם לחקר ההתפתחות — שהיא תופעה ביולוגית מהירה, דרמטית ואופטימית יותר מאשר ההזדקנות. גם בחקר המחלות הגורמות בסופו-של-דבר למוות התרכזו רוב החוקרים באותן מחלות דרמטיות, אשר התפתחותן מהירה ומסוכנת באורח מיידית. חקר הביולוגיה של ההזדקנות — הנכלל במקצוע מיוחד "מדע ההזדקנות" או הגרונטולוגיה (gerontology) — הוא, איפוא, דל ביותר, וידיעתנו על התהליכים הבסיסיים שמרכיבים את תופעת הזיקנה אינם ברורים לנו כלל ועיקר.

1. הועתק מכתב העת "מדע" עתון מדעי לכל, כרך י"ח — 6 (1973) שבהוצאת מוסד ויצמן לפירסומים. המאמר מובא באישור מיוחד של מערכת "מדע". ההערות — של עורך "אסיא".

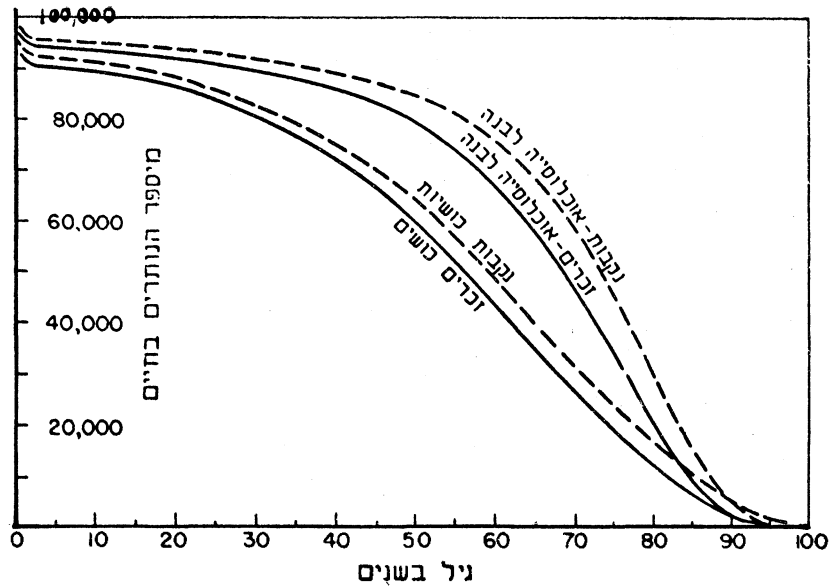
אם ננסה להשיב על שאלה פשוטה לכאורה: מדוע מתים האנשים? נמצא כי אין האדם "מת מזיקנה" אלא ממחלה מסוימת, אפשר לומר כי "הזדקנות" הוא אותו תהליך בסיסי המביא להסתברות הולכת וגדלה להיתקף במחלות. ההזדקנות כרוכה בירידת החיוניות של האורגניזם וביכולת ההתגוננות שלו כנגד תחלואים שונים. גם אם נימלט ממלחמות, תאונות או מגפות, הרי שלעולם לא נימלט מתהליך הזיקנה, המזדחלת לה בביטחה. למעשה זהה תהליך ההזדקנות במהירות התפתחותו אצל כל אדם ואדם, הואיל וסיכוייו של כל אחד הם רבים למות בין הגילים 65 ו-80 שנה. מעטים ימותו קודם-לכן ומעטים ימותו לאחר-מכן. ההיסטוריה הרפואית אינה יודעת לספר על מקרים רבים של אנשים שהגיעו לגיל של מעל 110 שנים. יש, איפוא, גבול עליון לאורך-החיים המצופה. מדענים עשו את החשבון, שאילו שמר האדם על החיוניות האופיינית לגיל 12, היו סיכוייו רבים ביותר להגיע לגיל מופלג! חיוניות-נעורים זו יורדת בהדרגה במשך השנים וסיכוייו של האדם להיותר בחיים פוחתים והולכים ולמעשה אין הוא יכול לעבור את מחסום המאה.

אילו היה המוות תהליך אקראי, היו סיכוייו קבועים במשך כל החיים. משל למה הדבר דומה? למהירות שבירתן של צלחות במטבח, או כוסות בקפטריה, שהרי שבירתן של אלה היא אקראית בהחלט, ואינה תלויה בגיל הכוס... אך הואיל והמוות אינו תהליך אקראי וסיכוייו גדלים עם השנים החולפות, שונה קר-החיות של האוכלוסייה מקר-החיות של הכוסות בקפטריה. קר-החיות של אוכלוסיית אנשים יש לו צורה הקרובה לזו של שתי צלעות במרובע, הואיל והחיות יורדת במהירות רבה יותר בשנים מאוחרות יותר מאשר בשנים מוקדמות יותר (תמונות 1, 2).



תמונה 1.

עקום החיות של אוכלוסייה מזדקנת. באוכלוסייה זו אחוז התמותה הוא פונקציה של הזמן. עד גיל מסוים מהירות-הדעיכה קרובה לאפס והיא מואצת והולכת לקראת זמנים ארוכים יותר. עקום זה תואם את התהליך הביולוגי של ההזדקנות והמוות.

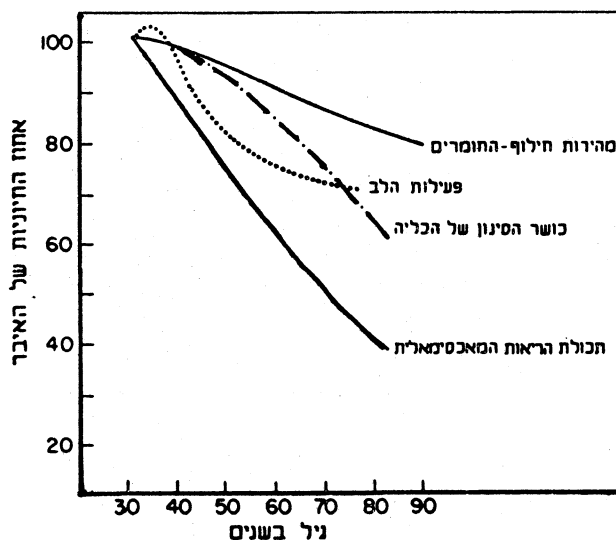


תמונה 2: מספר הנותרים בחיים על כל 100,000 לידות, לפי המין והצבע. הנתונים מבוססים על סטטיסטיקה שפורסמה בארה"ב

הסטטיסטיקה מראה כי סיכויי המוות גדלים פי-שניים כל 8 שנים לערך. צורה זו של עקמת-החיות, שבה דעיכת-החיים מהירה יותר בגילים גבוהים יותר, היא טיפוסית במיוחד לארצות מפותחות; בארצות אלה אין כמעט תופעות של תמותת תינוקות ומגיפות. אולם אפילו בארצות תת-מפותחות או באוכלוסייה הלא-לבנה של ארה"ב מוצאים צורה זו של העקומה, שבה ירידת החיות עולה באורח מואץ בגילים גבוהים והולכים (תמונה 3). התקדמות הרפואה הציבורית והדברת המגיפות והמחלות השונות, בעזרת תרכיבים ותרופות חדישות, מסיטות את עקומת החיות,

הרמות של אירגון האורגאניזם: באיברים, ברקמות, בתאים, בחלקיקים התת-תאיים וייתכן שאף במולקולות.

בדיקת תהליך-ההזדקנות ברקמות האורגאניזם מלמדת כי דעיכת התהליכים הביולוגיים מתחילה זמן רב לפני המוות. מדידת תהליכים אלה ודעיכתם עם-הזמן מאפשרת את קביעת "הגיל הפיסיוולוגי" של הריקמה. את תהליכי ההזקנות אפשר למדוד באופן פיסיוולוגי באדם לאחר גיל 30 (תמונה 4). מגיל זה יש ירידה מתמדת, במהירות קבועה כמעט, ביעילות הפונקציות הביולוגיות השונות: כושר הנשימה, יעילות פעילות הלב והפעילות המינית. איבוד החיוניות, כלומר – הירידה ביעילות הפונקציות הביולוגיות של 1% לשנה לאחר גיל 30, מתרחשת אס-כך באופן ליניארי. ישנם תהליכים, כמו יכולת הרגולאציה של זרם-הדם, ויסות רמת-הסוכר בדם, או ויסות מהירות פעולת-הלב, הפועלים כשורה כל-זמן שהגוף נמצא במנוחה, אולם אינם מסוגלים יותר לעמוד בתנאי מאמץ גופני. האורגאניזם הזקן מגיב אפוא ביעילות פחותה לאתגרים שמציבה בפניו הסביבה החיצונית.



תמונה 4: הירידה בחיוניות הפעולה של איברים שונים באדם בתלות בגיל.

תופעות אלה של ירידת החיוניות בפעולות החיים השונות הן למעשה תוצאה של תהליך יסודי ביותר החל בכל הרקמות ואין הוא מוגבל לריקמה זו או אחרת. יש לחפש איפוא את התהליכים הבסיסיים החלים בתאים ואשר הם הגורמים, בסופו-של-דבר, לירידת היכולת של הריקמה לבצע את תפקידה. הזדקנות הרקמות והתאים יכולה להיחקר בחומר הבין-תאי או בחומר האל-תאי. בתאים המתחלקים ובתאים שאינם מתחלקים. בשלוש המערכות הללו יש לחפש את תהליכי היסוד של הזדקנות.

שינויים ביוכימיים.

תשומת-לב רבה הוקדשה לתהליכים המתרחשים בקולאגן, שהוא המרכיב החלבוני העיקרי של גוף-היונקים, המצוי בין הרקמות. במהלך החיים מישתנה הקולאגן כך שמופרעת בו הדיפוסיה של חומרים חיוניים ממחזור-הדם אל הרקמות. שינויים אלה הם שינויים כימיים במיבנהו של הקולאגן, הגורמים לו להתקשות ולהעשות בלתי-גמיש, בעקבות התחברות-לרוחב של מולקולות קולאגן אלו לאלו. שינויים אלה בקולאגן גורמים גם להופעת סימני הזדקנות נראים לעין – התקמטות בעור, התקשחות האיברים, וכמובן לתופעות מסוכנות ביותר כמו הקשחת צינורות-הדם.

כאשר מתבוננים בתאים של ריקמה כלשהי במשך זמן מסוים רואים כי התאים המתחלקים מאבדים מאחידותם, סידורם בריקמה נעשה אקראי יותר וגודלם מישתנה. ברקמות שבהן התאים אינם מתחלקים – כמו בריקמת-העצבים – יש הרס ואובדן בתאים ואיבוד החיוניות של תאים אחרים. אחד מהסימנים הבולטים של הזדקנות התאים הוא איבוד יכולתם לבצע חילוף-חומרים של חומרים מסוימים וכתוצאה מכך לגרום להצטברותם ברקמות. חומר מעין זה הוא צבען פלורסצנטי הידוע כ"צבען הזיקנה" (lipofuscin). חומר-צבע זה נעכל בדרך-כלל ברקמות, אולם עם הזדקנות הריקמה הוא שוקע ומצטבר בתאים. אצל אדם בן 70 אפשר למצוא בתאי-הלב ובעצבים כמות גדולה של צבען העשויה להגיע עד ל-5% מנפח התאים. הצבען מכיל כמות גדולה של שומנים, אשר מקורם אולי בקרומי התאים הנהרסים. הצטברות צבען זה ממלאת כנראה תפקיד בירידת החיוניות של התאים שבהם הוא נאגר. הצטברות וחלכון מיוחד, הידוע בשם עמילואיד (amyloid) חלה ברקמות המוח, הלב והלבלב (פאנקריאס) ואפשר למצוא אותו בכל ריקמה כזאת שנלקחת מאדם מת. ייתכן איפוא כי הצטברותו של העמילואיד, כמו זו של צבען-הזיקנה, מפריעה לפעולתם התקינה של התאים.

המנגנונים השונים המפקחים על חילוף התאים מאבדים, איפוא, מחיוניותם עם הזמן ומביאים להזדקנות הרקמות והאיברים. מנגנונים אלה פועלים גם בתרכיבות-ריקמה ואפשר לעקוב אחרי הזדקנותן גם במבחנה. כך למשל ידוע כי תאי-אדם בתרבית-ריקמה, אינם מסוגלים להתחלק יותר מאשר 50 פעם. ישנם תאים רבים

אשר אינם מסוגלים להתחלק יותר מאשר 20 פעם. עובדה זו מרמזת על אי-היכולת של האבר או הריקמה להתחדש עד אינסוף.

פגמים בחלבונים, בחומצות-גורעין או בהורמונים.

כיום אין בידי החוקרים מדדים ביוכימיים או מולקוליים למדוד את תהליכי ההזדקנות בריקמה ואי-אפשר לאמוד בכלים מולקוליים את גילה של הריקמה. קיימות היפותסות שונות המנסות להסביר את התהליכים המתרחשים בתא והמביאים בסופו-של-דבר להזדקנותו ולמותו. כך למשל לא ידוע אם ירידת פעילותה של הריקמה נובעת מהצטברות חומרי-פסולת, העלמות אנזימים חיוניים לתהליכים המטאבוליים, ושינויים פיסיקאליים (תהליכי דנאטוראציה) במאקרו-מולקולות (מולקולות-הענק של הגוף החי) — בחלבונים, בחומצות-הגורעין ואולי גם ברכ-סוכרים — או שמא היא נובעת מירידת מיספרם הכללי של התאים, מבלי שחל שינוי מהותי במטבוליזם של כל תא בנפרד. חוקרים שונים הציעו כי מנגנון ההזדקנות קשור בירידת יעילותם של תהליכי השיכפול של הדנ"א הכרומוזומי. אם תהליך השיכפול של הדנ"א יאבד מדיוקו יעלה שיעור המוטאציות בתא ועל-כן יעלה גם הסיכוי של התא להיות לתא בלתי-נורמאלי, אשר אינו מסוגל עוד למלא את הפונקציות הראשוניות שלו. עדות למנגנון זה נמצאה בתצפית כי בתאים "זקנים" מופיעים עיוותים ושברים כרומוזומיים.

מוטאציה של תא נורמאלי עלולה גם להופכו לתא סרטני. ואכן ידוע כי תהליכים סרטניים שכחים יותר בגילים מבוגרים יותר. תיאוריה אחרת טוענת כי תהליכים אלה כרוכים בפגיעה במערכת המייצרת נוגדנים בגוף ומופיעות מחלות אוטו-אימוניות. תיאוריה זו טוענת כי המוטאציות חלות בתאים המייצרים נוגדנים. בעקבות מוטאציות אלה יוצר התא נוגדנים כנגד רקמות הגוף עצמו, תהליך שהוא בלתי-נורמאלי. יחסי-הגומלין של הנוגדנים עם תאי-הגוף גורמים בסופו-של-דבר למוות, כשם שהנוגדנים כנגד חיידקים ונגיפים גורמים להכחדתם. סימוכין לתיאוריה זו נמצאת בעובדה כי אכן מצויים בדמם של אנשים זקנים נוגדנים כנגד רקמות שונות בגופם, כמו ריקמת בלוטת-המגן, הקיבה ורקמות אחרות.

תיאוריה אחרת טוענת כי תופעת ההזדקנות נובעת מהתהוות חוסר-איזון הורמוני בגוף, בעיקר חוסר-איזון בהורמוני המין. האמונה בתיאוריה זו הביאה ליצורן של תרופות-פלא "מחדשות נעורים", שהן בעיקרן תמציות של אשכי נמרים או תכשירים אכזוטיים אחרים של הורמוני-מין. למעשה אין לתיאוריה זו סימוך מדעי ואין בידי הורמוני-המין לספק את הנעורים הנצחיים שאליהם משתוקקים אנשים רבים.

מהו תפקיד התורשה?

ישנם גם אלמנטים תורשתיים בתופעת ההזדקנות ובשכיחות המחלות המופיעות בגיל מבוגר. אורך-חיים קצר והנטייה למחלות כמו סרטן ומחלות-לב נמצאו שכיחים במשפחות מסוימות. התופעה הפוכה, של אורך-חיים ניכר ובריאות טובה, אף-היא מופיעה לעיתים באופן בולט במשפחות מסוימות, או אף באוכלוסיות הומוגניות למדי, באזורים מוגדרים בכדור-הארץ. ידועה גם העובדה כי הנקבות חיות יותר מהזכרים, לא רק אצל בן-האדם. קיימים מחקרים המוכיחים כי אין אצל בן האדם קשר בין הפעילות המינית המוגברת כביכול של הגבר לבין מותו המוקדם יותר. להיפך, מחקרים סטטיסטיים באוכלוסיית כמרים אנליקאניים ופרוטסטנטים באנגליה הוכיחו כי אורך חייהם הממוצע נמוך⁴ מזה של גברים נשואים, המקיימים פעילות מינית סדירה. יש, איפוא, להתייחס בזהירות לדעות רווחות מעין-אלה. מעניין כי החכמים הסיניים וההודיים האמינו כי פעילות מינית מוגברת היא דווקא סגולה לחיים ארוכים, ולא לחיים קצרים כמו שחושבים רבים מאנשי המערב. על-כן, הטיפו החכמים הסיניים וההודיים לפעילות מינית מוגברת גם בגילים מבוגרים, כסגולה לאריכות-ימים. למרות שנראה כי פילוסופיה זו של הסינים וההודים מוגזמת⁵, מראה הסטטיסטיקה בארה"ב כי אורך חייהם של הגברים הנשואים גבוה מזה של הרווקים. אין ספק כי ההסבר לתופעות הללו איננו פשוט, וגורמים אחרים הקשורים לאורח-החיים של הנבדקים חייבים להילקח בחשבון כדי להסביר הבדלים מעין-אלה.

4. די קשה לקיים מחקרים מבוקרים על תדירות הפעולות המינית. ואין ספק שמחקרים רטרוספקטיביים בכלל, ומחקרים רטרוספקטיביים מסוג זה בפרט הם בעלי ערך מדעי מוגבל. לגבי יחס הפוסקים למחקרים לא מבוקרים – ראה לדוגמא שו"ת הוי"ב"ש סי' תמ"ז, הובא באסיא ל"ג (תמוז תשמ"ג) עמ' 14 הערה 5, וב"ספר אסיא" ד' עמ' 236 הערה 5. – העורך
5. ע"פ השקפת חז"ל ההגזמה בפעילות מינית מזיקה מאד, אך פעילות סדירה מינימלית – חיונית ומועילה.

ראה מסכת גיטין דף ע' ע"ב ב' ש"דך ארץ" הינו אחד הדברים ש"רוכז קשה ומיעוטן יפה", ועל נזק ההגזמה ראה מסכת שבת דף קנ"ב עמ' א' "דברים שאדם עושה כילדותו משחירים פניו לעת זקנתו" ובפירוש רש"י שם. וכן מאמר רבא (שם) כל השטוף בזימה זקנה קופץ עליו. מצד שני, בשבח הסדירות המאופקת, ראה מסכת יבמות דף ס"ב עמ' ב': "נשא אדם אשה בילדותו ישא אשה בזקנותו, היו לו בנים בילדותו יהיו לו בנים בזקנותו שנאמר: בכוך זרע את זרעך ובערב אל תנח ידיך".

את ההגדרה הרפואית למידה הנכונה של פעילות מינית מביא הרמב"ם בהלכות דעות פרק רביעי הלכה י"ט. – העורך.

גישות ניסיוניות לשינוי תהליך ההזדקנות.

למרות שאין מבינים די-הצורך את המנגנונים הבסיסיים המביאים להזדקנות, נערכים זה שנים רבות ניסויים שמטרתם להשפיע על תהליך ההזדקנות ובעיקר להאיט אותו. גישה אחת טוענת כי תהליך החיים הוא מתוכנת; האורגניזם עובר שלבים מתוכננים של התפתחות – גידול, התמיינות ולבסוף הזדקנות. אחת המסקנות הנובעות מחשבה זו היא כי ככל שתהליך הגידול וההתמיינות מהיר יותר, כן מוחש תהליך הזדקנות. לפיכך, אחת הדרכים הניסיוניות היא לעצור כעד תהליך ההזדקנות, תוך האטת תהליכי-החיים, למשל באמצעות הזנה בלתי-מספקת. ניסויים שנערכו בבעלי-חיים אכן הובילו להארכת חייהם, בניסויים הקלאסיים של מקיי (McKay) האכילו חולדות במזון דל-קאלוריות אך נאות מבחינת אבות-המזון והוויטאמינים. חולדות אלה אמנם גדלו לאט יותר, אולם הן גם חלו פחות במחלות קשות או כרוניות, המופיעות כתדירות גבוהה יותר בחולדות הגדלות בתנאים תקינים. חולדות אלה נהנו מכריאות טובה יותר והאריכו ימים הרבה מעבר לתחום המקובל. המנגנון הפיסיולוגי האחראי להארכת חייהן של החולדות באמצעות דיאטה כזאת אינו ברור כל-עיקר. ואולם הטיפול ההפוך, בדיאטה מועשרת והזרקות של הורמון-הגידול לא הביאו לקיצור חייהן של החולדות. אמצעים אחרים להחשת תהליך ההזדקנות, פרט להקרנה בקרני-x, אף-הם לא הביאו לתוצאה המצופה. הקרנה בקרני-x מעלה למעשה את תדירותן של מחלות מסוימות, כמו גידולים סרטניים, ועל-כן היא מביאה למוות מוקדם יותר.

בהקשר לכך מעניין לציין כי ישנה מחלה נדירה ביותר באדם והידועה בשם הזדקנות מואצת (הסינדרום על-שם ורנר). אנשים הסובלים ממחלה זו מתים בגיל שבין 20 ל-40 שנה והופעתם היא כשל אדם זקן. עורם יבש ומקומט, שערם נשר זה-מכבר, שריריהם לא יצלחו, נשימתם קצרה וכל הופעתם אומרת זיקנה. למרות שגילם הכרונולוגי צעיר⁶. ההזדקנות המואצת מגדילה את הסיכוי למחלות אצל אנשים אלה ואכן הסיבות העיקריות הגורמות למותם הן, בדרך-כלל, גידול סרטני או טרשת העורקים. סימנים אחרים של הזיקנה אינם מופיעים במחלה זו, לדוגמה – שינויים ברקמות-החיבור או הופעת צבען-הזיקנה ברקמות. במחלה זו ישנם,

.6 (Werner's Syndrome).

קיימת גם מחלה ילדים נדירה (Progeria), כאשר מגיל 3 שנים פוסקת הגדילה ומופעים סימני הזדקנות, והחולה נפטר לעיתים קרובות ממחלות העורקים הכליליים בגיל ההתבגרות. הסתיידות עורקים (arteriosclerosis) תיתכן כבר בגיל 5. ראה:

Abraham M. Rudolph, Pediatrics, 16th ed. (1977) p. 916.

– העורך.

איפוא, תהליכים מסוימים אשר מואצים ומוגזמים, בעוד שתהליכי אחרים האופייניים לזיקנה אינם מואצים. המחקרים המבוצעים במחלות אלה עוזרים, במידה מסוימת, להבנת אספקטים של תהליכי ההזדקנות.

הערות סיכום.

מכל שנאמר עד-כה מתברר כי אין אנו מבינים את הבסיס הביולוגי של תהליך ההזדקנות. הרפואה מצליחה יותר ויותר להתגבר על חוליים ספציפיים ועל-כן היא משפרת את סיכוייו של האדם להגיע לגיל מבוגר. אולם הרפואה המודרנית לא הצליחה לעצור בעד תהליך ההזדקנות, המזדחל לו לאיטו והדואג לכך שהאדם לא יוכל לעבור את מחסום המאה. אין למעשה לתמוה כי המצב הוא כזה, הואיל וכל-עוד התהליכים הפיסיולוגיים הבסיסיים של ההזדקנות אינם מובנים, קשה לצפות כי הרפואה תוכל לעשות יותר מזה.

האפשרויות הנראות בעתיד לטיפול במצבים הנוכעים מהזדקנות הם בעיקר טיפול ברפואות והחלפת איברים באיברים צעירים או "בחלקי-חילוף". ככל שטיפולים אלה יצליחו תוארך תקופת החיות והערנות של האדם עד לגיל מבוגר ביותר, מבלי לעבור את המחסום העליון של הגיל הנוכחי. מצב זה יביא לכך כי עקומת החיות תיהפך להיות ישרת-זווית יותר ויותר, כאשר תהליך ההזדקנות יידחק לגיל מבוגר, סמוך ליום-המוות⁷. מצב זה מזכיר את המצב המתואר ברומן המפורסם של אלדוס האפסלי (Huxley) "עולם חדש נועז", שבו מתאר הסופר המפורסם עולם שבו אנשים נשארים צעירים במשך כל חייהם, אולם מתים באותו תחום גילים שבו הם מתים כיום.

לקריאה נוספת.

- Comfort, Alex. 1964. *Aging; The Biology of Senescence*, Holt, Rinehart & Winston, New York.
- Comfort, Alex. 1964. *The Process of Aging*. Signet Science Library.
- Strehler, B. L. 1962. *Time, Cells, and Aging*, Academic Press.

7. ראה מדרש רבה, בראשית פרשה ס"ה פסקה ט'; ובפרקי דר' אליעזר פרק ג"ב. — העורך.