



БИОЛОГИЯ

СТАРОСТЬ — НЕ ДАННОСТЬ

Пока одни ученые с помощью лекарства от диабета продлевали жизнь червям на 40%, другие выяснили, как экзотическому грызуну удается не стареть и не болеть раком. В поисках «эликсира молодости» биологи меняют ДНК и сшивают животных кровеносными системами, создавая нечто похожее на чудовище Франкенштейна.

ТЕКСТ: *Михаил Орлов*

Голый землекоп живет
очень долго и не
проявляет признаков
старения



С

клонность стареть, похоже, зашита глубоко в живую клетку. Стареют не только млекопитающие, но и насекомые, черви, даже одноклеточные грибы. Ученые исследуют старение всеми возможными методами, от экс-

периментов на мушках дрозофилах до изучения людей-долгожителей. Геронтология становится все злободневнее – ведь человечество стремительно стареет. По данным Всемирной организации здравоохранения, уже к 2030 году каждый шестой житель Земли будет старше 60 лет. К середине века число таких людей может удвоиться и перейти отметку в два миллиарда. Наука о старении еще очень молода, а вот стремление человека к вечной молодости старо как мир. Вспомним хотя бы легендарный омолаживающий источник на краю света и «нестареющих» персонажей вроде графа Калиостро и Дориана Грея. Возможно ли на самом деле хотя бы замедлить старение?

На оптимизм настраивает пример не слишком привлекательного на вид грызуна. Голый землекоп удивителен во многих отношениях: выдерживает полчаса без кислорода, не способен поддерживать постоянную температуру тела. Но самое главное –

то, возможно, однажды научимся и мы? Однако победить возраст не так-то просто. Столетие исследований выявило не менее дюжины основных молекулярных механизмов старения, сплетенных в клубок.

Погибшие бойцы

Особое значение имеют поломки в ДНК. Она постоянно повреждается из-за внешних (токсины, радиация, инфекции) и внутренних факторов (ошибки при копировании ДНК, ее «ремонт» и упаковке). Постепенно мутации накапливаются, и в лучшем случае клетка перестает нормально работать или умирает, в худшем – превращается в раковую. Кстати, в этом контексте изучают голого землекопа – у него очень эффективные механизмы «ремонта» ДНК. Но это еще не все проблемы с генами.

МНОГИЕ СПАРЕЮЩИЕ КЛЕПКИ ПЕРЕСПАЮТ ВЫПОЛНЯТЬ СВОИ ФУНКЦИИ, НО НЕ УМИРАЮТ, А ОПРАВЛЯЮТ ВСЕ ВОКРУГ

это животное почти никогда не болеет раком и... не стареет или почти не стареет.

Мы даже не знаем, сколько они живут. В лабораториях голых землекопов изучают всего около 30 лет, а возраст диких особей определить не удается: голый землекоп в любом возрасте выглядит одинаково. Он не болеет возрастными заболеваниями, всю жизнь способен произвести потомство, а вероятность его смерти не зависит от возраста. Биологи придумали для такого чуда специальный термин: пренебрежимое старение. Подобной суперспособностью могут похвастаться многие беспозвоночные, некоторые осетровые рыбы, алеутский морской окунь и так далее. Голый землекоп – наш самый близкий родственник из этого списка, поскольку он все-таки млекопитающее. Если он может не стареть,

Наш геном разбит на 23 пары хромосом, которые можно сравнить с томами книги. Чтобы клетка поделилась, произведя на свет молодую и здоровую замену себе, нужно скопировать каждую хромосому. При копировании кусочек на краю хромосомы всегда теряется, и ее длина немного уменьшается. Чтобы сохранить бесценную генетическую информацию, хромосомы имеют «пустые» (не несущие информации) участки на концах – теломеры. Каждое деление клетки отрывает от теломеры кусочек, и теломеры постепенно заканчиваются. В какой-то момент клетка уже не может делиться и вынуждена стареть.

Многие стареющие клетки из-за повреждений вообще перестают выполнять полезные функции, но и не умирают. Вся их жизнь – отравлять свое окружение вредными выделениями. Биологи называют их

сенесцентными. Понятно, что с возрастом доля таких «токсичных» клеток растет.

Клетки любой ткани время от времени погибают, но на смену им в норме приходят новые – стволовые клетки. Они похожи на заготовки, из которых можно получить самые разные специализированные ткани. Однако с возрастом запас стволовых клеток истощается, и заменить «погибших бойцов» становится просто нечем.

Белки-зомби

Еще одна горячая точка старения – митохондрии. Эти органеллы (буквально «маленькие органы») используют питательные вещества и кислород, чтобы обеспечить энергию для клетки. Отходы этого «опасного производства» – свободные радикалы. Эти чрезвычайно активные частицы без разбора разрушают разные молекулы внутри клетки. Особенно страдают от них сами митохондрии.

С возрастом начинаются проблемы и с белками – главными «разнорабочими» клетки, которые обеспечивают основные биологические процессы. Молекула белка – длинная цепочка, свернутая в причудливую трехмерную форму, которая очень важна для правильной работы белка. Но иногда при синтезе белка происходит ошибка, молекула приобретает неправильную форму. Бывает и так, что изначально правильно свернутый белок повреждается посторонней молекулой. Самым аккуратным синтезом белка может похвастаться... правильно, голый землячок.

С возрастом неправильно свернутые белки в клетке накапливаются. Такие молекулы слипаются друг с другом в комки, мешают работе клетки и отравляют ее. Они даже могут сами создавать те самые свободные радикалы. А иногда неправильно свернутый белок при столкновении с «правильной» молекулой заставляет и ее свернуться по своему образу и подобию. Именно такие «белки-зомби», заражающие своим «укусом», вызывают, к примеру, болезнь Альцгеймера. Этим заболеванием страдают 44 миллиона человек по всему миру, причем число заболевших быстро растет, а лекарств по-прежнему нет.

Кроме того, в пожилом возрасте нарушается чувствительность клетки к питательным веществам – скажем, глюкозе и аминокислотам. В результате развиваются такие заболевания, как диабет. К прочим бедам добавляется хроническое воспаление, из-за которого иммунитет атакует не то и не там, где следует.

Стареть нельзя остановить

Механизмы старения настолько тесно связаны, что отделить один от другого очень сложно. Кроме того, они усиливают разрушительный эффект друг друга. Кажется, чтобы распутать этот дьявольский клубок,

нужно быть голым землячком. Но ученые провели множество удивительных экспериментов, дразнящие результаты которых обещают продление жизни и молодости.

Средства для борьбы со старением называются геропротекторами – буквально «защитниками от старения». Прежде чем называть конкретные препараты, подчеркнем: действие геропротекторов на человека пока недостаточно изучено. Любые лекарства имеют побочные эффекты, и прием их без назначения врача может нанести больше вреда, чем пользы.

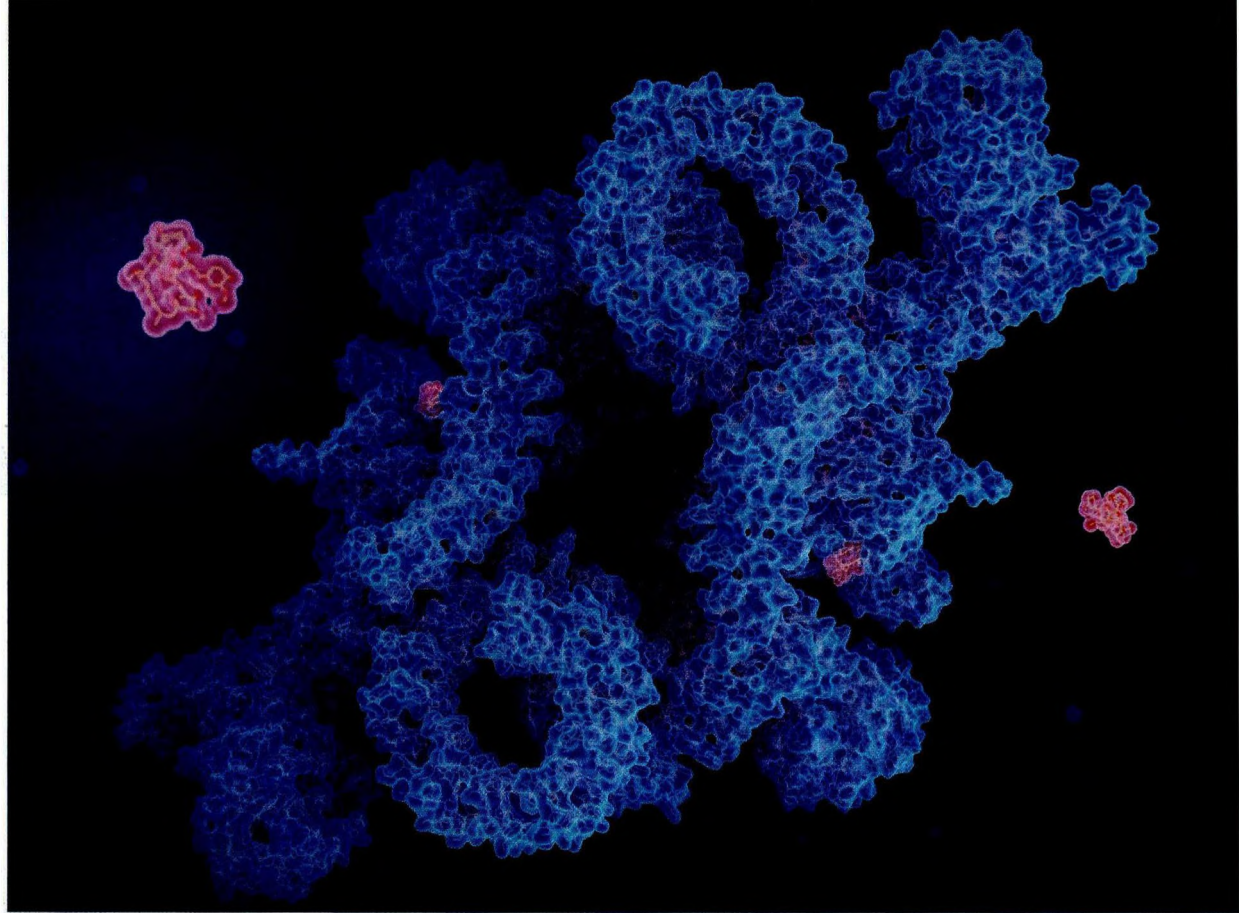
Пожалуй, самый изученный геропротектор – это метформин. Его извлекли из козлятника лекарственного – растения, испокон веков использовавшегося в традиционной медицине. Причем начинал свою «карьеру» метформин как лекарство от диабета. Препарат оказался способен на большее: лечить многие другие болезни, продлевать жизнь и бить разом по многим целям. Метформин усиливает борьбу с неправильно свернутыми белками, влияет на чувствительность клетки к питательным веществам, регулирует активность митохондрий, борется с «токсичными» сенесцентными клетками жировой ткани и воспалением и даже улучшает состояние микробиома. С помощью метформина уже удалось продлить жизнь круглым червям *C. elegans* на все 40%. К сожалению, для мышей результат не столь впечатляющ: 10–15%.

Еще одно перспективное вещество – рапамицин. Его открыли в почвах острова Пасхи. Веще-

Метформин, извлеченный из козлятника лекарственного (на фото), противостоит сразу многим механизмам старения



Молекулы рапамицина (показаны красным) взаимодействуют с молекулой белка *mTORC1* (показана синим) и подавляют ее активность



ство с противогрибковыми свойствами, выделяемое одной из почвенных бактерий, было названо «рапамицин», от названия острова на языке аборигенов – Рапануи. Сперва препарат использовали для подавления иммунитета при пересадке органов и аутоиммунных заболеваниях. Дальше – больше. Рапамицин оказался способен продлевать жизнь различным животным, подавляя активность белка *mTORC1* – он регулирует деление клеток и имеет особое значение для старения. «TOR» в его названии как раз обозначает «мишень рапамицина» (*target of rapamycin*). В экспериментах рапамицин продлил жизнь дрожжам, червям, дрозофилам, а также мышам. Грызуны прожили на 9–14% дольше, потому что рапамицин предотвратил образование раковых опухолей.

Некоторые геропротекторы прицельно борются с сенесцентными клетками. Таков, например, фитезин – природное соединение, которое в больших количествах содержится в клубнике, яблоках и в особенности – в приправе сумаче. Благодаря фитезину уже знакомый нам червь *C. elegans* прожил на 10% дольше.

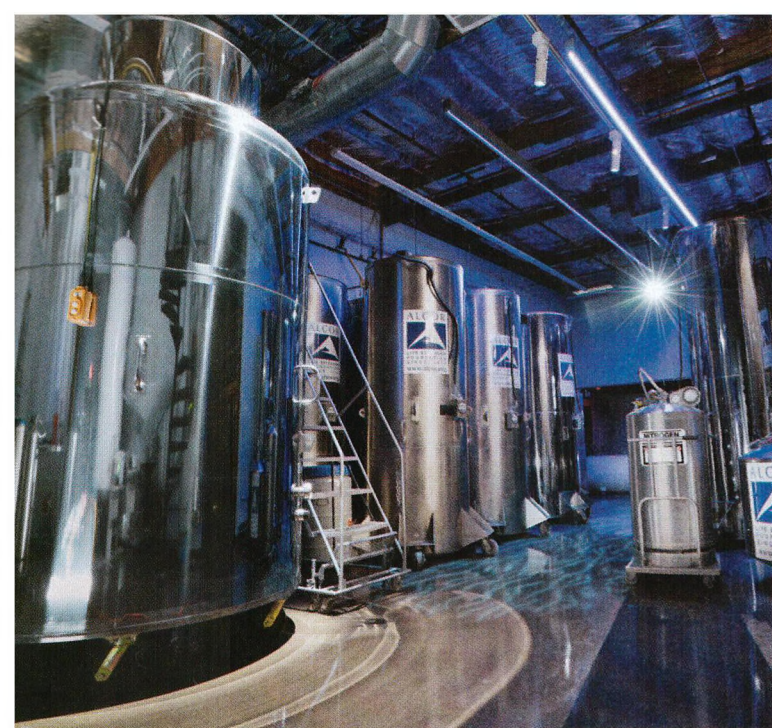
Лекарство – это не только таблетки

Есть и другие способы борьбы со старением, не требующие химических препаратов-геропротекторов. Ученые все чаще отмечают роль микробиома для

здоровья человека. Так называют сообщество микроорганизмов, живущих в кишечнике и других органах. Здоровый микробиом совершенно необходим для нормального иммунитета, а его нарушения связаны с множеством болезней, в том числе неврологических. Микробное сообщество внутри нас просто не может не меняться с возрастом. Уже известно, каких бактерий становится все меньше, а каких прибывает. Благодаря этому биологи научились замедлять возрастные изменения у животных, возвращая их микробиом к норме.

Некоторые методы современной науки иногда наводят на мысль о ритуалах черной магии. Скажем, парабиоз – жуткий с виду эксперимент, когда старую мышь пришивают к молодой, объединяя их кровеносные системы. Такие опыты проводят, чтобы изучить роль крови и ее компонентов в старении. Различные вещества, включая гормоны, а также клетки крови при попадании в тело старой мыши омолодили ее на глазах. Даже шерсть стала как у молодой, а еще восполнился запас стволовых клеток, снизилось воспаление в печени, нормализовался диаметр мышечных волокон. Между тем молодое животное от такого «пришивания» заметно чахло.

Разумеется, пожилого человека не пришьешь к молодому. Но, может быть, достаточно переливания молодой крови, а то и отдельных ее компонентов? Пока убедительных доказательств этому нет, хотя пред-



Сосуды с жидким азотом, хранящие замороженные человеческие тела и принадлежности Фонду продления жизни «Алькор»

Временная заморозка человека много раз обыгрывалась в научной фантастике, но в действительности ученые пока не умеют оживлять размороженных людей

примчивые бизнесмены уже предлагают пожилым состоятельным людям «омоложение» кровью молодых доноров и стволовыми клетками. Само собой, непроверенные процедуры – это всегда риск.

Самый высокотехнологичный способ борьбы со старением – генная терапия, избирательно меняющая работу генов. Например, трансгенные мыши с усиленной активностью гена *Atg5* жили дольше более чем на 17%. Мыши были стройнее, чем их собратья того же возраста, охотнее двигались, обмен веществ тоже улучшился.

Заморозить до лучших времен

Многие из нас умрут, не дождавшись «таблетки от старости». Возможный выход предлагает крионика – технология глубокой заморозки людей. Крионировать предполагается безнадежно больных и умирающих – в надежде, что в будущем их можно будет разморозить и вылечить.

Биологи относятся к этой идее прохладно. Да, некоторые животные (скажем, тихоходки) способны провести в обледенелом состоянии десятилетия, затем оттаять и как ни в чем ни бывало отправиться по своим делам. Но человек не относится к таким видам. Заморозить человека – нехитрое дело, а вот с его возможным возрождением много нерешенных проблем.

Самая очевидная – образование кристаллов льда, уничтожающих хрупкие клеточные структуры. Криопротекторы – «защитники» клеток от разрушения холодом – пока работают не слишком хорошо и не гарантируют, что капризные биомолекулы и клетки сохранят все свои свойства после оттаивания. Особенно ученых беспокоит состояние синапсов – контактов между нервными клетками. Они обеспечивают работу мозга и хранят в себе наши воспоминания и личные качества – все то, что делает нас людьми. Так что сейчас задача оживить замороженного человека кажется не менее сложной, чем замедление старения. Однако история науки знает немало примеров, как невозможное сегодня становилось реальностью завтра.

За свою короткую историю геронтология открыла множество многообещающих способов борьбы со старением. Конечно, ни один из них не обещает эликсира молодости уже завтра. Механизмов старения слишком много, чтобы можно было отключить их все одним ударом. Но если удастся замедлить хотя бы некоторые из них, это продлит нам жизнь и добавит здоровья. Медленная и кропотливая борьба за «дополнительные» годы продлится не одно десятилетие. Пока же лучший способ прожить долго – вести здоровый образ жизни и вовремя обращать внимание на недомогания. 🌐

Некоторые методы науки
иногда напоминают черную магию.
Например, жупкий с виду парабиоз