

6. Шаги в будущее

Размышляя о старении (а это бывает редко), мы в большинстве своем воспринимаем его как процесс, который очень трудно изменить, если изменения вообще возможны.

Большую часть истории человечество смотрело на старость просто как на следующий сезон. В самом деле, чередование весны, лета, осени и зимы — распространенная аналогия, с помощью которой мы привыкли описывать переход от детства к юности, зрелости и нашим «золотым годам». Совсем недавно мы обнаружили, что можем справиться с некоторыми болезнями, делающими неумолимый процесс старения таким малоприятным. Позже мы выяснили, что можно воздействовать на каждый из ключевых признаков старения и тем самым лечить несколько симптомов за один раз. И всему этому, казалось, предшествовал колоссальный труд.

Но в действительности все не так сложно.

Как только вы осознаёте, что у всех — дрожжей, червей, мышей и человека — существуют универсальные регуляторы старения...

...и как только вы понимаете, что эти регуляторы можно изменить молекулой вроде NMN, несколькими часами интенсивных упражнений или сокращением калорий...

...и когда до вас доходит, что все мы, в сущности, поражены общей болезнью...

...вам сразу становится ясно.

Победить старение удивительно просто.

Проще, чем рак.

Я знаю, как это звучит. Это звучит безумно.

Но точно так же воспринимали мысль о существовании микроорганизмов, пока в 1671 году ученый-любитель по имени Антони ван Левенгук не описал мир «крошечных животных», увиденный им в самодельный микроскоп. Следующие сотни лет врачи бунтовали против идеи мытья рук перед проведением операций. Зато сегодня в операционных медицинский персонал особенно тщательно занимается профилактикой инфекций как одной из главных причин смерти пациентов после хирургического вмешательства. Простое мытье рук перед операцией значительно увеличило шансы пациентов на выживание. Однажды поняв источник проблемы, мы с легкостью смогли ее разрешить.

Все, что было нужно, — это кусок мыла.

Идея вакцинирования тоже звучала безумно для большинства людей, пока английский врач Эдвард Дженнер с успехом не привил восьмилетнему мальчику Джеймсу Фиппеу жидкость, собранную из пузырьков коровьей оспы. Этот эксперимент, вопиюще неэтичный по современным меркам, породил новую эру иммунологической

медицины. Идея вызвать легкую форму болезни, чтобы предотвратить тяжелую, для очень многих выглядела как сумасшествие или даже убийство, пока Дженнер не проделал это в 1796 году. Теперь мы знаем, что вакцина — это самый эффективный способ медицинского вмешательства за всю историю человечества, способный спасти жизнь и увеличить ее продолжительность. И снова мы видим, как легко решается проблема, если известна ее причина.

Успешное применение STAC, активаторов AMPK и ингибиторов mTOR — невероятно мощный показатель того, что мы работаем в области биологии, которая лежит в истоках всякого серьезного старческого заболевания. Тот факт, что эти молекулы продлевают жизнь практически каждому модельному организму, — дополнительное доказательство того, что мы задействуем древнюю и могущественную программу долголетия²²⁰.

Но есть еще одна фармацевтическая мишень, потенциально продлевающая жизнь и лежащая в истоках многих симптомов старения, хотя и чуть ниже по течению от мест предполагаемого воздействия молекул долголетия.

Как вы помните, один из ключевых признаков старения — накопление старых клеток. Это клетки, которые окончательно перестали размножаться.

Молодые клетки, взятые из тела человека и помещенные в чашку Петри, делятся примерно 40–60 раз, пока их теломеры не укоротятся до критической длины, называемой пределом Хейфлика в честь об-

наружившего ее анатома Леонарда Хейфлика. Хотя фермент теломераза и способен удлинять теломеры (открытие, за которое Элизабет Блэкберн, Кэрол Грейдер и Джек Шостак удостоились Нобелевской премии в 2009 году), он отключен везде, кроме стволовых клеток, чтобы защитить нас от рака. В 1997 году было сделано замечательное открытие: при введении теломеразы культивированные клетки кожи больше никогда не стареют.

Причины, по которым короткие теломеры вызывают старение, в основном понятны. Очень короткая теломера утрачивает гистоновую упаковку, и ДНК на конце хромосомы остается незащищенной, как шнурок без наконечника. Клетка замечает этот непокрытый кончик и думает, что ДНК повреждена. Она пытается починить ДНК, порой сшивая друг с другом концы двух разных хромосом, что приводит к гипергеномной нестабильности, поскольку хромосомы то разрываются при делении клеток, то соединяются обратно, снова и снова, потенциально приводя к раку.

Другое, более безопасное решение проблемы коротких теломер — выключение клетки. Это происходит, как я полагаю, при постоянном участии схемы выживания. Незащищенная теломера, воспринимаемая как сломанная ДНК, заставляет сиртуины и другие эпигенетические факторы постоянно покидать свой пост в попытке устранить повреждение, но второго конца ДНК для сшивания не существует. Это способствует прекращению клеточного деления подобно тому, как

у старых дрожжей поврежденная ДНК отвлекает Sir2 от генов типа спаривания и останавливает репродукцию.

Поскольку запуск реакции на поломку ДНК и существенные изменения эпигенома хорошо известны у старых человеческих клеток и поскольку при создании эпигенетического шума в ИСЕ-клетках те стареют раньше нормальных, идея выключения клетки, вероятно, заслуживает внимания. Я подозреваю, что старение нервных и мышечных клеток, которые делятся редко или не делятся вообще, является результатом эпигенетического шума, ведущего к утрате идентичности клетки и ее выключению. У этой когда-то полезной реакции, эволюционировавшей для того, чтобы помочь клеткам пережить поломку ДНК, есть своя темная сторона: постоянно паникующая клетка посылает тревожные сигналы, заставляя окружающие клетки тоже паниковать.

Старые клетки часто называют клетками-зомби, потому что они отказываются умирать, когда приходит пора. Так как в клетках-зомби образуется редкий фермент бета-галактозидаза, их можно покрасить синим цветом в чашке Петри или на замороженном тонком срезе ткани, после чего их будет легко обнаружить. Чем старше клетка, тем насыщеннее синий цвет. Например, образец белой жировой ткани выглядит белым в 20 лет, бледно-голубым — в среднем возрасте и темно-синим — в пожилом. И это пугает, ведь с таким огромным количеством сенесцентных клеток в теле становится ясно, что старение уже вцепилось в нас мертвой хваткой.

Небольшое количество старых клеток может создать хаос. Даже перестав делиться, они продолжают выделять крошечные белки под названием цитокины, которые вызывают воспаление и привлекают иммунные клетки макрофаги, атакующие ткань. Иметь хроническое воспаление вредно для здоровья: просто поинтересуйтесь у кого-нибудь с рассеянным склерозом, воспалительными заболеваниями кишечника или псориазом. Все эти заболевания ассоциируются с избытком цитокинов²²¹. Воспаление провоцирует также болезни сердца, диабет и деменцию. Оно так важно для развития старческих заболеваний, что зачастую ученые называют этот процесс «инфламэйджингом»*. И цитокины не просто вызывают воспаление, а превращают другие клетки в зомби — начинается своего рода биологический апокалипсис. Когда это происходит, цитокины способны даже превратить окружающие клетки в опухоль, которая распространится дальше.

Мы уже знаем, что разрушение старых клеток делает мышей гораздо более здоровыми и долгоживущими. Их почки лучше функционируют и дольше остаются в хорошем состоянии. Их сердце лучше противостоит стрессу. По результатам исследования, проведенного молекулярными биологами Дарреном Бейкером и Яном ван Дёрсенем в клинике Майо, такие мыши живут на 20–30 % дольше²²². Как показано на животных моделях болезней, уничтожение старых клеток делает фиброзные

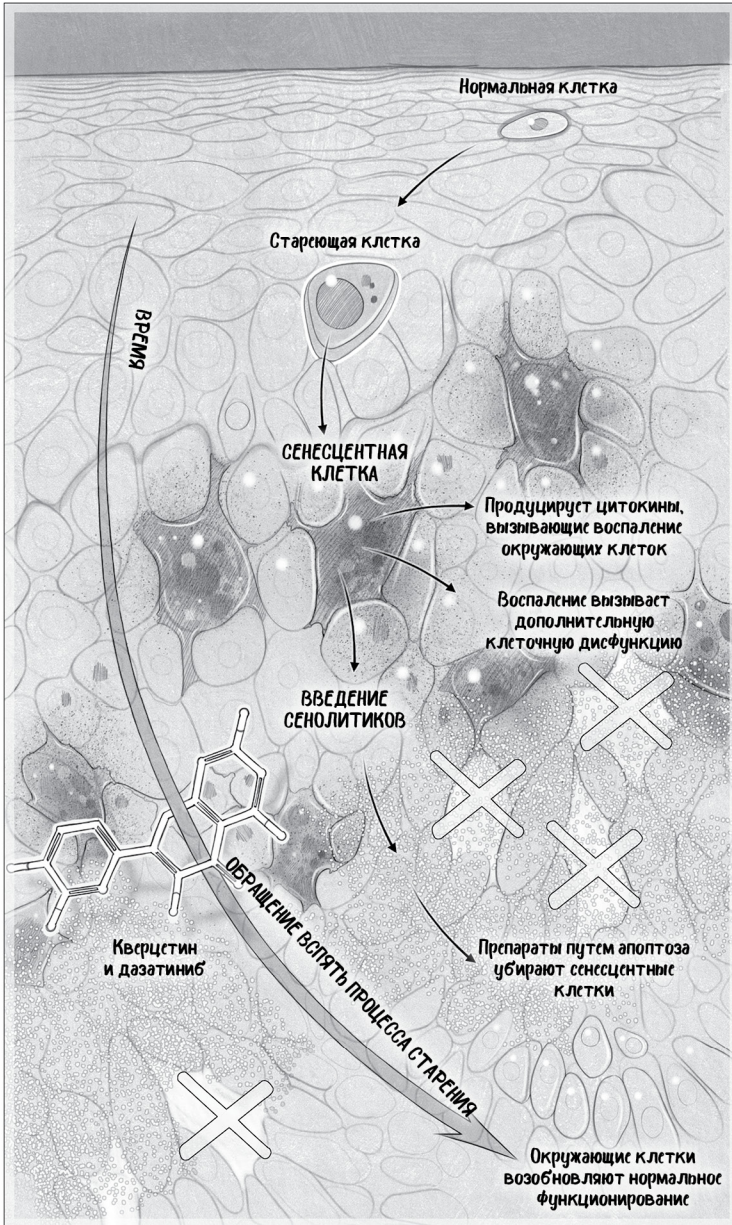
* От англ. *inflammaging* — сочетание слов *inflammation* (воспаление) и *aging* (старение).

легкие более эластичными, замедляет развитие глаукомы и остеоартрита, а также уменьшает размер всех типов опухолей.

Понимание причин развития старения — не просто академическое упражнение; это помогло бы нам разработать лучший способ уничтожения или предотвращения появления сенесцентных клеток. Клеточное старение — результат действия нашей первобытной схемы выживания, эволюционировавшей для того, чтобы прекратить размножение клеток при наличии повреждений ДНК. При слишком частых поломках ДНК, перегружающих схему выживания, клетки человека (подобно старым дрожжевым клеткам) прекращают деление и начинают паниковать, пытаясь возместить ущерб, устраивая эпигенетический беспорядок и выделяя цитокины. Это заключительный этап клеточного старения, и в этом нет ничего хорошего.

Удаление сенесцентных клеток-зомби в старых тканях.

Благодаря первобытной схеме выживания, унаследованной от наших предков, клетки в итоге утрачивают идентичность и перестают делиться, порой оставаясь в тканях десятилетиями. Клетки-зомби секретируют факторы, ускоряющие процессы образования опухолей и воспаления, а также превращают в зомби другие клетки. Повернуть вспять процессы старения в сенесцентных клетках трудно, поэтому лучше всего от них избавиться. Для этого в данный момент разрабатываются препараты под названием сенолитики, которые могли бы нас быстро омолодить



Но если клетки-зомби так вредят нашему здоровью, почему организм просто не избавляется от них? Почему старым клеткам позволено доставлять нам неприятности на протяжении десятков лет? Эволюционный биолог Джордж Уильямс изучал этот вопрос еще в 1950-х. При содействии Джудит Кампизи из Института исследований старения Бака, в своей работе он выдвинул предположение, что старение — довольно хитрая уловка для предотвращения развития рака в 30 и 40 лет. Ведь старые клетки не делятся, поэтому клетки с мутациями не могут распространиться и образовать опухоли. Но если старение эволюционировало для предотвращения рака, тогда почему сенесцентные клетки со временем *способствуют* его развитию в соседних тканях, не говоря уже о множестве других старческих признаков?

Здесь в игру вступает антагонистическая плейотропия — идея о том, что механизм выживания поддерживался в ходе эволюции, поскольку его польза в молодости значительно перевешивала все проблемы, которые он мог создать в старости. Да, естественный отбор жесток, но он работает.

Взгляните на 15-миллионную историю высших приматов гоминид. Значительную часть эволюционного пути наше семейство подвергалось воздействию хищников, голода, болезней, смерти при родах, инфекций, экстремальных погодных условий и внутривидового насилия, означающих, что очень мало индивидуумов могли протянуть дольше 10–20 лет. Даже в относительно недавнюю эпоху существования рода *Номо* так назы-

ваемый средний возраст представляет исключительно новое явление.

Продолжительность жизни в пятьдесят и более лет была для нас просто нереальна большую часть эволюционной истории. Поэтому неважно, приводил ли противораковый механизм к еще большему развитию рака и других заболеваний в старости, ведь в целом он работал, позволяя людям рожать и воспитывать детей. А дальше за дело брались саблезубые тигры.

Разумеется, сегодня мало людей беспокоится о том, как не попасть в лапы хищника. Голод и недоедание по-прежнему слишком распространены, но крайнее истощение становится все более редким явлением. Нам все лучше и лучше удается предотвращать детские заболевания, а некоторые из них мы искоренили почти полностью. Роды становятся все более безопасным делом (хотя здесь тоже есть над чем поработать, особенно в развивающихся странах). Современные санитарные условия привели к значительному снижению смертности от инфекционных заболеваний. Современные технологии позволяют предупредить о надвигающейся катастрофе в виде урагана или извержения вулкана. И хотя мир часто кажется злым и жестоким, уровень преступности и количество войн снижались в международном масштабе на протяжении десятилетий.

В итоге мы живем дольше, но эволюция не успела подстроиться. Нас изводят старые клетки, которые можно считать чем-то вроде радиоактивных отходов. Если