

Содержание

Вступление	9
Глава 1. Этика и экономика долгожительства. Нужно ли изучать старение?	17
Глава 2. Почему мы стареем?	31
Глава 3. Генетика долгожительства у человека. Чему можно научиться у людей, живущих до 100 лет?	64
Глава 4. Долгоживущие организмы и долгоживущие мутанты модельных организмов	84
Глава 5. Что такое старение (и как его анализировать)? Биомаркеры старения и параметры “качества жизни”	115
Глава 6. Инсулиновые сигнальные пути, мишени FOXO и регуляция продолжительности жизни и репродукции ...	141
Глава 7. Пищевые ограничения. Пищевые и генетические факторы регуляции продолжительности жизни и репродукции	170
Глава 8. Вывоз мусора. Молекулярный гомеостаз в регуляции продолжительности жизни	217
Глава 9. Топливо для долгой жизни. Роль митохондрий в старении и продолжительности жизни	239

Глава 10. Дракула и Росомаха. Как репарация ДНК и клеточная терапия помогут нам жить дольше	270
Глава 11. Используй или потеряешь. Старение репродуктивной системы, зародышевая линия и продолжительность жизни	300
Глава 12. Секс, мухи (и черви) и видеозаписи. Борьба полов	333
Глава 13. Я видел дохлых мух. Нейроны и сенсорная регуляция долгожительства	369
Глава 14. Не забудь обо мне. Что мы знаем о когнитивном старении и как его замедлить	389
Глава 15. Ламарк отомщен? Трансгенерационное наследование, молекулярные часы и эпигенетическая регуляция продолжительности жизни	435
Глава 16. Самочувствие кишечника. Микробиота и старение	472
Глава 17. Таблетки долголетия. Будущее исследований долгожительства. От лабораторного стола к производству	496
<i>Примечания</i>	543
<i>Принятые сокращения</i>	629
<i>Благодарности</i>	633

Посвящается моим родителям

Вступление

Часто там, где есть несоответствие, кроется нечто особенно интересное!

Эвелин Уиткин,
американский генетик,
отпраздновавшая столетний
юбилей 9 марта 2021 г.

В конце 1990-х годов я была аспиранткой в лаборатории Джима Спудича на биохимическом факультете Стэнфордского университета. Я изучала функцию двигательного белка миозина — молекулярного мотора, обеспечивающего движение наших мышц и насосную функцию сердца: меняла местами фрагменты миозина из “медленных” и “быстрых” организмов и проверяла, как это влияет на их активность. Мне нравился этот белок; в то время меня больше всего интересовало, как правильно организованная последовательность аминокислот позволяет получать энергию и превращать ее в движение, потихоньку перемещая “плечо рычага”. Но когда на вечеринках меня спрашивали, чем я занимаюсь, и я объясняла суть моих исследований, мне в ответ кивали и вежливо улыбались, а потом интересовались, когда я закончу учебу. На этом разговор заканчивался.

Все изменилось через несколько месяцев, когда я услышала потрясающий доклад профессора Синтии Кеньон из Калифорнийского университета в Сан-Франциско. Синтия живо и увлеченно рассказывала об исследованиях старения и продолжительности жизни маленького червя — нематоды *Caenorhabditis elegans*. В ее лаборатории установили, что замена *одного-единственного гена* может удвоить продолжительность жизни этого животного¹, и она показала видеозапись ползающих мутантных

червей такого возраста, в котором нормальные черви уже дряхлеют и умирают. Это было просто потрясающе, и было ясно, что речь идет не о продлении старости, а скорее об удлинении молодой и здоровой части жизни, о чем мечтает каждый из нас. Этот ген, названный *daf-2*, кодирует рецептор инсулина/инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и, следовательно, может иметь значение и для человека, поскольку в нашем теле тоже вырабатывается инсулин. Выслушав доклад, я поняла, чем хочу заниматься: меня интересовало, почему этот мутантный червь был таким здоровым. Вскоре я спросила у Синтии, нельзя ли мне устроиться на работу в ее лабораторию после защиты диссертации², и она разрешила. С этого момента, когда меня спрашивали, чем я занимаюсь, все было совсем иначе. Выяснилось, что тема старения интересует буквально всех, и у каждого на этот счет есть личное мнение. Вскоре я поняла: вероятность, что человек поддерживает идею исследований старения, коррелирует с его возрастом, — и меня неоднократно призывали “работать побыстрее”.

Книгу я решила написать после того, как составила для Принстонского университета курс “Молекулярные механизмы долгожительства: генетика, геномика и клеточная биология старения”, чтобы рассказывать студентам о моей области исследований. Подготавливая материал для лекций, я осознала, что за последние двадцать лет мы (королевское “Мы” с заглавной буквы — исследователи в области старения и долгожительства) открыли много молекулярных механизмов, которые неплохо было бы разъяснить широкому кругу людей. Рынок популярных книг о долгожительстве перенасыщен (было выпущено несколько отличных вводных изданий, а мнение очередной знаменитости по вопросам старения или еще одна книга о правильном питании никому не требуется), но вот понять смысл современных достижений в этой области на молекулярном уровне кому-то может быть интересно. Как я расскажу далее, за последние двадцать лет мы МНОГОЕ узнали о регуляции продолжительности жизни, и это может подсказать

нам, как замедлить приближение старости. Теперь нам больше известно о генетических путях и клеточных процессах, регулирующих межклеточную коммуникацию, которая определяет скорость старения, и мы стали лучше понимать, почему старение вообще подвергается регуляции. Новые открытия помогли придумать, как замедлить возрастные изменения, и у нас наметилось несколько хороших мишеней для медикаментозного воздействия. Некоторые из этих новых открытий недавно вылились в серьезные биотехнологические разработки, и за последние годы появилось много компаний, занятых вопросами старения и продолжительности жизни.

Мне повезло, и я оказалась в центре этих исследований в 2000-е годы, как раз когда были открыты новые гены, контролирующие продолжительность жизни. Начало нового тысячелетия стало поистине поворотным моментом: вслед за бактериями и дрожжами был прочитан геном первого многоклеточного организма, *C. elegans*, а вскоре пришла очередь дрозофилы. Эти крупномасштабные программы — прямое следствие разработки технологий, способствовавших реализации проекта по секвенированию генома человека, — помогли биологам проводить невозможные ранее эксперименты на уровне целых геномов. Механизм РНК-интерференции (РНКи), вызывающий разрушение матричной РНК (мРНК) конкретного гена, впервые был подробно описан для *C. elegans* Крейгом Мелло и Эндрю Файром в 1998 году³ и вскоре начал применяться в экспериментах с червями для проверки *всех генов генома* в поисках любых интересных признаков (включая старение) с помощью новых методов отключения экспрессии генов⁴. Возможность быстро анализировать большое количество генов червей привела к революции в функциональной геномике (теперь можно проверять связь всех генов генома с конкретной функцией), и с тех пор эта область исследований расширяется по многим направлениям.

Я стала заниматься старением, поскольку меня увлек вопрос, каким образом продолжительность жизни и старение

контролируются на генетическом и биохимическом уровне. В это время появились новые инструменты, такие как микрочипы для анализа экспрессии генома и РНКи, которые обеспечили не существовавшую ранее возможность изучать долгоживущих мутантов (животных с изменениями в ДНК, затрагивающими какой-то конкретный ген) и понимать, что происходит у них внутри. Определение полных геномных последовательностей всех этих организмов ускорило развитие новых геномных технологий (микрочипы ДНК и позднее секвенирование нового поколения), что позволило одновременно анализировать все гены организма и изучать внутреннюю работу клеток по мере их старения. С тех пор объем доступных для исследователей данных неимоверно расширился. Генетические и геномные методы анализа проникли в область исследований продолжительности жизни, и крупномасштабные исследования метаболизма тоже способствовали расширению наших знаний. Кроме того, новые молекулярные инструменты, например редактирование генома CRISPR и стволовые клетки, раскрыли удивительные перспективы для изменения человека с целью улучшения его здоровья⁵.

Тематика направления — изучение механизмов старения — такова, что это чрезвычайно обширная область исследований. Рассматривать проблемы старения можно в самых разных аспектах: демография, популяционная генетика, эволюция, генетика модельных систем, молекулярная биология, клеточная биология, диетология и фармакология. Все эти аспекты помогают понять, как происходит старение и как можно его замедлить. Я расскажу о том, как продвигается работа в моей лаборатории (и постараюсь говорить *не только* о нашей лаборатории), а также о последних достижениях в этой области исследований в целом. Направление быстро развивается, постоянно совершаются новые открытия, и поэтому неизбежно какие-то вопросы останутся незатронутыми, но я попытаюсь объяснить не только что мы знаем, но и *как* мы это узнаем, — расскажу, как работают ученые, чтобы разобраться в проблеме.

В книге вы не найдете описания того, что я ем, или что едят другие ученые, или сколько мы весим, или как часто занимаемся спортом, — здесь нет такой информации, которая фактически стала нормой в научно-популярных книгах и статьях о старении и об исследователях, изучающих эту проблему. Я занимаюсь наукой и не хочу читать все эти непонятные результаты, полученные для одного пациента, поэтому о подобных вещах говорить не буду: это плохо сделанная наука. Кроме того, я заметила странный “культ личности” вокруг некоторых книг о старении, в результате которого на вклад женщин-ученых часто не обращают внимания. И еще я не отношусь к числу проповедников долгожительства, так что не стану пытаться вам что-либо продать — никаких биологических добавок, лекарств или растительных диет. Я хочу только рассказать, что мы знаем о старении и как мы это узнали.

Наконец, я постараюсь избегать выражений типа “...по крайней мере, у червей и дрозофил”, которые столь часто встречаются в книгах о старении. Я активная сторонница использования модельных систем по одной простой причине: почти все, что нам известно о механизмах контроля (регуляции) продолжительности жизни на молекулярном уровне, изначально было установлено на модели беспозвоночных животных, а *затем проверено* на более крупных организмах (на таких млекопитающих, как мыши), но об этом часто забывают. Кроме того, все инструменты, позволяющие нам делать эту работу и продвигаться к человеческим клеткам, поначалу были идентифицированы, охарактеризованы и проверены на простых модельных системах, и лишь потом их адаптировали для работы с млекопитающими (возможно, самый яркий пример — система CRISPR, впервые обнаруженная у бактерий). Вообще говоря, без модельных систем наше понимание регуляции продолжительности жизни было бы весьма ограниченным. И по этой причине я буду рассказывать не только об исследованиях на людях и о какой-то предварительной проверке на мышцах, но попытаюсь описать, как на самом деле мы уста-

новили молекулярные закономерности процессов внутри всех наших клеток — а это было сделано в результате исследований на модельных системах маленьких беспозвоночных животных. Наверное, Сару Пэйлин, которая не признает вклад фундаментальных (“базовых”) исследований в медицину*, это бы шокировало, но всем остальным, надеюсь, это даст возможность лучше понять, как ученые постигают устройство мира и как мы можем применить наши знания, чтобы помочь людям жить лучше, — и, как сказала бы Пэйлин, *я не шучу*.

Надеюсь, эта книга даст вам представление о том, что мы узнали о долгожительстве за последние годы. Но прежде чем погрузиться в научные рассуждения, хочу объяснить, *почему* нужно изучать старение: возможно, это понятно не сразу, но изучение старения полезно нашему обществу в долгосрочном плане, в том числе в экономическом (первая глава), поскольку долгоительство — прерогатива не только миллионеров. Есть много эволюционных теорий, объясняющих, почему мы стареем (вторая глава), но современные молекулярные методы помогают лучше понять этот процесс и соответствующие теории. В третьей главе мы начнем обсуждать, каким образом современная генетика и геномика способны раскрыть секреты долгоительства людей, перешагнувших столетний рубеж. Но для экспериментальной проверки гипотез нам нужны модельные организмы, то есть хорошо изученные животные, которых можно выращивать в лаборатории и с которыми можно производить генетические манипуляции (четвертая глава). Чтобы понимать, о чем идет речь при изучении старения и как анализируют возрастные изменения, нам придется ввести не-

* “Вы слышали о некоторых таких проектах с домашними животными, в них нет большого смысла, и иногда деньги направляют на проекты, которые не имеют никакого или почти никакого отношения к общественным нуждам. На такие вещи, как исследования дрозофил в Париже, во Франции. Я не шучу” — отрывок из высказывания Сары Пэйлин, процитированного в статье Адама Резерфорда “Пэйлин и дрозофилы”, *Guardian*, 27 октября 2008, <https://www.theguardian.com/commentisfree/2008/oct/27/sarahpalin-genetics-fruit-flies>. (Сара Пэйлин — американский политик и журналист, сторонница идеи креационизма. — *Прим. перев.*)

сколько определений (пятая глава). В последующих главах я подробно расскажу о том, что нам сегодня известно о механизмах долгожительства и о возможностях воздействия на эти механизмы (главы с шестой по десятую), и вы узнаете о некоторых молекулах, которые служат мишенями в клинической практике (семнадцатая глава). Взаимоотношения полов и репродукция неразрывно связаны с продолжительностью жизни, и об этом мы поговорим в одиннадцатой и двенадцатой главе. Наши чувства тоже определяют продолжительность нашей жизни (тринадцатая глава), а старение изменяет наши чувства и когнитивную функцию (четырнадцатая глава). Некоторые самые новые концепции показывают, что мы наследуем от наших предков какие-то факторы, которые влияют на старение (пятнадцатая глава); также немаловажную роль играют наша пища и микробы у нас в кишечнике (шестнадцатая глава). Наконец, обсудим современное состояние биотехнологических исследований в области долгожительства и поиски лечения для борьбы с возрастными изменениями (семнадцатая глава).

Исследования процессов регуляции старения находятся на подъеме, и это замечательный период, поскольку мы все еще продолжаем делать открытия. Я не хочу сказать, что мы знаем ответы на все вопросы. Но надеюсь передать вам то, что мы действительно знаем, и, что еще важнее, *откуда* мы это знаем, и что мы можем сделать со всеми этими данными. С такими знаниями нам проще будет принимать мудрые решения относительно продолжительности собственной жизни.

Глава 1

Этика и экономика долгожительства

Нужно ли изучать старение?

Удивительно, что мысль о долгой жизни нравится всем, но мысль о старении не нравится никому.

Энди Руни, *тележурналист*

Поисками бессмертия занимались представители всех культур во все времена. Древние тексты повествовали о долгой жизни вождей, переживших много поколений: в Ветхом Завете сказано, что Мафусаил прожил 969 лет, в соответствии с индийским эпосом Бхишме было 128 лет, в поэме о Гильгамеше утверждается, что царь Месопотамии правил 126 лет, гунн Атила якобы прожил 124 года, и поговаривали, что Александр Великий дошел до райской реки. (Считалось, что Хуан Понсе-де-Лион прибыл во Флориду в поисках источника вечной молодости, однако скорее им двигало желание найти золото, дешевую рабочую силу и землю для испанской короны.) Даже сегодня в племенах, не регистрирующих рождения, нередко встречаются люди, якобы давно преодолевшие столетний рубеж, хотя их возраст кажется изрядно преувеличенным (например, я почти уверена, что старой женщине, с которой мы познакомились в деревне племени масаев, было не 105 лет, но кто я такая, чтобы это утверждать?). Поиски секрета долголетия продолжают занимать наше воображение. Однако вместе с тем они подпитывают наши страхи, отображенные Оскаром Уайльдом в “Портрете Дориана Грея”. Да и тот факт, что Голлум прожил 598 лет благодаря свойствам своего кольца, вряд ли

может послужить рекламой здорового увеличения срока жизни. Следует спросить самих себя: разумно ли стремиться к долголетию?

На сегодняшний день мы применяем немислимые диеты, сомнительные методы лечения, препараты и крионику*, а в Кремниевой долине развиваются многочисленные проекты, направленные на поиски возможных путей борьбы со старением. Эти поиски способов “излечения от старости” дополнительно ускорились с новыми научными достижениями, в свете которых перспектива менять свою судьбу выглядит все более заманчивой. Однако перспектива эта требует от нас умения отличать реальные возможности замедлить старение от шарлатанства. Прежде чем обсудить, как мы узнаем о механизмах, контролирующих продолжительность жизни, нам следует рассмотреть плюсы и минусы самих этих изысканий.

То, от чего мы умираем, зависит от того, кто мы такие

В XX веке произошло, по-видимому, самое значительное в истории США увеличение средней продолжительности жизни: от 48 до 74 лет для мужчин и от 51 до 80 лет для женщин¹. Слыша выражение “продолжительность жизни”, мы обычно думаем о преклонном возрасте, однако по большей части этот невероятный скачок был достигнут благодаря улучшению бытовых условий и медицинской помощи, снизившему уровень смертности детей и младенцев, а не благодаря повышению качества лечения в старости. В целом это продление произошло за счет устранения факторов, укорачивавших жизнь молодых и здоровых людей. Например, один из самых ощутимых ударов по средней продолжительности жизни в недавней истории

* Крионика — технология замораживания тел или клеток человека и животных в надежде на возможное исцеление в будущем. (Прим. перев.)

был нанесен в 1918 году вирусом гриппа, который в основном поражал молодых людей*.

Усовершенствования в сфере общественного здравоохранения, снизившие смертность среди молодых людей и людей среднего возраста, такие как общие санитарные нормы (мытьё рук, очистка воды, туалеты) и доступность антибиотиков, уменьшили и общие показатели смертности. Медицинская помощь в ранний период жизни, особенно прививки против детских болезней, в значительной степени снизила детскую смертность. В целом эти изменения санитарных норм, возможностей общественного здравоохранения и вакцинации намного повысили вероятность долгой жизни. С увеличением продолжительности жизни умножились и возрастные заболевания, снижающие качество жизни в преклонном возрасте. И только недавно мы смогли увеличить продолжительность жизни за счет повышения качества лечения пожилых людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями и раком.

* О влиянии пандемии SARS-CoV-2/COVID-19 на среднюю продолжительность жизни мы узнаем только через несколько лет, но первая волна заболевания снизила продолжительность жизни афроамериканцев мужского пола на два года; о влиянии следующих вариантов вируса мы узнаем позднее. В начале пандемии в большей степени пострадали пожилые люди (старше 65 лет), но демография смертности изменилась после появления вакцин: на момент распространения варианта “дельта” вакцинация людей старше 65 лет продвигалась значительно быстрее, чем вакцинация более молодых людей. В результате в последующие месяцы выросла смертность среди молодых людей, и общее количество смертей превысило показатель смертности от гриппа в 1918 году. В июне 2022 года журналист Дэвид Леонхардт предположил, что в результате усилий по проведению вакцинации среди людей африканского и испанского происхождения с одной стороны и отказа от вакцинации и использования масок среди белого населения (особенно республиканцев) с другой стороны разрыв в расовых показателях сократился, и показатели смертности, вероятно, изменились, поскольку смертность среди белого населения в середине 2022 года оказалась выше (DAVID LEONHARDT. 2022. “COVID and Race”. *New York Times, The Morning*, June 9, 2022, <https://www.nytimes.com/2022/06/09/briefing/covid-race-deaths-america.html>). Однако мы не знаем, насколько в этом исследовании учитывались возрастные показатели и не является ли это отражением парадокса Симпсона. На самом деле возможно, что черные американцы вообще живут недостаточно долго и не попадают в эти возрастные категории из-за многочисленных проявлений расового неравенства в обществе и в доступности медицинской помощи, не связанных с пандемией.

Также приходится признать, что, хотя продолжительность жизни неуклонно возрастает, происходит это неравномерно. Улучшения пока касаются не всех — помимо развивающихся стран, “за бортом” остаются и некоторые группы населения Соединенных Штатов, исторически дискриминируемые². К примеру, вопиющее исключение из общей тенденции к увеличению продолжительности жизни — показатель для чернокожих мужчин. Эпидемиолог Шерман Джеймс описывает эффект Джона Генри, при котором борьба человека с бытовыми трудностями сопровождается постоянным стрессом, приводящим к ускоренному накоплению возрастных заболеваний (болезней сердца, диабета и гипертензии) и преждевременной смерти³. Неравенство усугубилось во время пандемии COVID-19, когда национальные меньшинства (коренные американцы, латиноамериканцы и афроамериканцы) становились жертвой первой волны пандемии непропорционально чаще остальных⁴, причем особенно часто умирали чернокожие мужчины, что привело к снижению показателя средней продолжительности жизни на два с половиной года.

В других демографических группах средняя продолжительность жизни, возможно, уже достигла максимального значения и теперь будет снижаться. Экономист и лауреат Нобелевской премии сэр Ангус Дитон и экономист Энн Кейс из Принстона в 2015 году показали, что в последние годы употребление алкоголя и наркотиков белыми американцами среднего возраста привело к увеличению числа случаев передозировки и самоубийств (“смертей от отчаяния”) и это стало причиной остановки роста средней продолжительности жизни и тенденции к ее снижению. В 2015 году Центр по контролю заболеваемости (CDC) объявил, что впервые за 22 года средняя продолжительность жизни американцев начала сокращаться, что связано с ростом смертности среди людей, не достигших 65 лет. Эйлин Кримминс из Университета Южной Калифорнии установила, что продолжительность жизни американцев коррелирует с их доходами⁵: в частности, в штатах с преобладающим влиянием демократов продолжи-

тельность жизни выше, что связано с более высокими доходами, менее выраженным неравенством и более эффективным здравоохранением, тогда как в республиканских штатах чаще встречаются случаи ожирения и нарушений обмена веществ, что снижает продолжительность жизни. Анализ результатов голосования и здоровья, проведенный в 2017 году, продемонстрировал, что показатели слабого здоровья (диабет, избыточное употребление спиртного, ожирение, недостаток физической активности) характерны для 43% людей, голосовавших за Трампа⁶.

Таким образом, мы уже знаем, как увеличить продолжительность жизни: улучшение профилактической медицины, прививки против детских заболеваний, сокращение неравенства, снижение распространения курения и ожирения, снижение уровня стресса и улучшение других аспектов образа жизни могут повысить современный показатель продолжительности жизни... однако эти изменения требуют не только индивидуальных действий, но и политических решений и инвестиций в социально-экономическую сферу в дополнение к таким основополагающим вещам, как равенство в доступности питания и наличие работы. К числу подобных инвестиций относятся усилия системы здравоохранения, направленные на всеобщую вакцинацию, воспитательные программы с разъяснением факторов риска и прекращение распространения наркотиков. В отношении последнего пункта наконец появились хорошие новости: попытки отслеживать употребление наркотических препаратов и ограничение их предписаний привели к снижению числа смертей, связанных с приемом опиоидов. Мы могли бы увеличить продолжительность жизни в США, если бы направляли больше усилий на сокращение неравенства.

В среднем женщины живут дольше мужчин, но одна опасность в жизни женщин, которой не существует для мужчин, заключается в рождении детей*. Беременность и роды несут

* Понятно, что это относится к беременному человеку любого пола, но в большинстве демографических исследований информация о беременности у мужчин еще не учитывается.