



ОБ АВТОРЕ

Дэвид Стипп (David Stipp), живущий в Бостоне, пишет научно-популярные книги по геронтологии. В 2010 г. вышла в свет его книга «Пилули молодости: наука о старении на пороге новой революции» (*The Youth Pill: Scientists at the Brink of an Anti-Aging Revolution*). Его адрес в Интернете: www.davidstipp.com.



Дэвид Стипп

НОВЫЙ ПУТЬ К ДОЛГОЛЕТИЮ

Обнаружен механизм замедления процессов старения, уходящий своими корнями в глубь веков. Лекарственные средства, активизирующие его, отодвигают время появления старческих недугов — диабета, слабоумия, рака, сердечно-сосудистых и других заболеваний

Ясным ноябрьским утром 1964 г. из порта Галифакс в Новой Шотландии отправилось в четырехмесячное плавание судно Королевского флота Канады *Cape Scott*. На его борту находилась группа из 38 ученых во главе с профессором Университета Макгилла Стэнли Скориной (Stanley Skorina). Судно направлялось к вулканическому острову Пасхи, расположенному в восточной части Тихого океана в 3,5 тыс. км от побережья Чили. Исследователям непременно нужно было попасть на этот отдаленный остров, известный своими каменными скульптурами — остатками исчезнувшей полинезийской цивилизации, — до начала строительства там аэропорта. Они намеревались познакомиться с местным населением, флорой и фауной до того, как их коснется цивилизация.

Островитяне дружелюбно встретили Скорину и его коллег, и те вернулись на родину с сотнями образцов

тканей растений и животных — а также проб крови и слюны всех 949 жителей острова. Но самый большой сюрприз преподнесла пробирка со щепоткой грунта, который содержал бактерии, вырабатывающие некое защитное вещество с удивительными свойствами: оно увеличивало продолжительность жизни самых разных видов живых существ.

Вещество было названо рапамицином; его способность продлевать жизнь продемонстрирована сегодня в многочисленных опытах на мышах. Сомнительные заявления об антибиотиках и других лекарственных препаратах как о средствах, препятствующих старению, не имеют ничего общего с действительностью. Все они лишь предотвращают преждевременную смерть, истинные же «замедлители старения» увеличивают максимальную длительность жизни (обычно выражаемую средней продолжительностью жизни «долгожителей», составляющих по численности 10% популяции). Никакое другое

вещество не обнаружило способности к увеличению данного показателя ни для одного вида млекопитающих. Таким образом, успех опытов на грызунах стал для геронтологов переломным моментом в многолетних безуспешных поисках «эликсира молодости». Они страстно хотели отыскать способ замедления процессов старения, а не просто продления жизни со всеми недугами, появляющимися в старости.

Долгое время надежда ученых на обнаружение «замедлителей старения» то угасала, то возрождалась вновь. Оптимизма прибавило обнаружение мутации, оказывающей долгожданный эффект, и появление новых идей относительно механизма действия низкокалорийной диеты. Но найти вещества, раздвигающие временные рамки пребывания в этом мире того или иного млекопитающего, заданные изначально, так и не удавалось. Несмотря на то что ограничение потребления калорий отодвигало возраст, в котором повышается вероятность развития рака, нейродегенеративных расстройств, диабета и других патологий, процессы старения, как правило, не замедлялись.

Некоторый прогресс наметился в 2006 г., когда в опытах на мышах с избыточным весом обнаружилось, что резвератрол — вещество, содержащееся в красном вине, — оказывает такое же действие, как и ограничение числа потребляемых калорий. Однако это же вещество (предполагалось, что оно влияет на активность ферментов, названных сиртуинами) никак не влияло на продолжительность жизни животных с нормальным весом. Надежда возродилась вновь в середине 2009 г., когда были обнародованы результаты испытаний рапамицина. Сразу три лаборатории сообщили, что рапамицин, о котором было известно, что он подавляет деление клеток, на 12% увеличивает максимальную продолжительность жизни у мышей. Более того, к удивлению геронтологов, он же продлевал жизнь примерно трети старых грызунов, у которых накопилось слишком много нарушений, чтобы реагировать на что-либо.

Такие данные заставили ученых вспомнить о механизме, который, по-видимому, регулирует процессы старения у мышей и других животных и уходит своими корнями в глубь тысячелетий. Его движущей силой служит белок под названием TOR (от *target of rapamycin*) и кодирующий его ген. Этот белок стал сегодня объектом пристального внимания не только геронтологов,

но и медиков, поскольку, по имеющимся сведениям, подавление его активности у млекопитающих уменьшает риск развития таких возрастных заболеваний, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, дегенерация сердечной мышцы, диабет II типа, остеопороз, макулодистрофия. Такое разнообразие функций означает, что если отыщется лекарственное средство, влияющее на mTOR (версию TOR, характерную для млекопитающих), то его можно будет использовать для замедления старения человеческого организма. (Сам рапамицин, к сожалению, дает много побочных эффектов, поэтому провести его клинические испытания невозможно.)

Таким же потенциалом могут обладать и вещества, действующие на другие мишени, в частности на сиртуины. Однако по словам Кевина Фларки (Kevin Flurkey), геронтолога из Джексоновской лаборатории в Бар-Харборе, «TOR — основной игрок на этом поле, по крайней мере сегодня и в ближайшем десятилетии».

TOR: линия жизни

Началом исследований, которые привели к данному открытию, можно считать анализ образцов грунта, привезенных экспедицией Скорины. Микробиологи периодически находили противомикробные вещества в пробах почвы разного происхождения, начиная с 1940-х гг. и в лабораториях компании *Ayerst* в Монреале также исследовали грунт с острова Пасхи на их наличие.

В 1972 г. в образцах было обнаружено противогрибковое вещество, названное рапамицином (название острова на местном наречии звучит как Рапа-Нуи). Первоначально его предполагалось использовать для борьбы с дрожжевыми инфекциями, но исследуя действие рапамицина на клеточные культуры и компоненты иммунной системы животных, биологи обнаружили, что он подавляет пролиферацию иммунных клеток, что способствует приживлению трансплантов. В 1999 г. рапамицин получил разрешение FDA на применение в клинике при проведении операций по пересадке почек. В 1980-х гг. было установлено, что он подавляет рост злокачественных опухолей, и с 2007 г. два его производных — темзиролим компании *Phizer* и иверолим компании *Novartis* — используются для лечения больных, страдающих разными видами рака.

Способность рапамицина подавлять пролиферацию как дрожжевых клеток, так и клеток человека наводила

! ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- В 2009 г. обнаружилось, что лекарственный препарат рапамицин существенно увеличивает продолжительность жизни мышей, воздействуя на активность белка mTOR.
- Это открытие стало наиболее убедительным свидетельством того, что процессы старения у млекопитающих можно замедлить с помощью лекарственных средств. Оно также положило начало интенсивным исследованиям свойств таинственного белка.
- Результаты исследований породили новые вопросы. Почему подавление клеточного роста и деления — одно из последствий воздействия на mTOR — продлевает жизнь?
- Поиски ответа на этот и другие вопросы могут привести к появлению лекарственных веществ, способных отсрочить развитие различных возрастных патологий, от болезни Альцгеймера до рака и сердечно-сосудистых заболеваний, — и, возможно, даже продлить жизнь.

на мысль, что его мишенью выступает некий регулятор роста, сохранившийся на протяжении тех миллиардов лет эволюции живых организмов, которые отделяют дрожжи от человека. В 1991 г. Майкл Холл (Michael N. Hall) с коллегами по Базельскому университету в Швейцарии идентифицировал эту мишень, показав, что рапамицин влияет на активность двух дрожжевых генов, названных *TOR1* и *TOR2*, чьи продукты регулируют клеточную пролиферацию. Через три года сразу несколько исследователей, в частности Стюарт Шрайбер (Stuart Schreiber) из Гарвардского университета и Дэвид Сабатини (David Sabatini), работающий сегодня в Институте биомедицинских исследований в Кеймбридже, штат Массачусетс, независимо друг от друга идентифицировали *TOR*-ген человека. Сегодня установлено, что такой же ген присутствует в геноме многих других видов, в частности червей, насекомых и растений.

На протяжении 1990-х гг. было многое сделано для того, чтобы выяснить, какие функции выполняет *TOR*-ген в клетке и в организме в целом. В конце концов многие из таких функций свелись к регуляции процессов старения. В частности, было показано, что *TOR*-ген кодирует фермент, который, соединяясь в цитоплазме с несколькими другими белками, образует комплекс *TORC1*. Данный комплекс «заведует» целой сетью внутриклеточных элементов, связанных с регуляцией роста, и именно на него влияет рапамицин. Другой, менее изученный комплекс, *TORC2*, тоже содержит фермент *TOR*.

В ходе дальнейших исследований выяснилось, что активность *TOR* меняется в зависимости от наличия питательных веществ. При их избытке активность фермента повышается, побуждая клетку к выработке нужных для их усвоения белков и к делению. В противоположном случае *TOR* уменьшает активность, выработка белков прекращается, и клетка запасает питательные вещества. Параллельно запускается процесс аутофагии — разрушения дефектных структур (белков с неправильной конформацией, нефункционирующих митохондрий и т.д.) с образованием побочных продуктов, которые можно использовать в качестве питательных веществ или строительного материала. Новорожденные мышата активно используют этот механизм, восполняя дефицит пищи до начала лактации у матери. Когда питательных веществ становится достаточно, активность *TOR* снижается, а аутофагия замедляется.

Обнаружилось также, что сигнальные процессы у животных, протекающие с участием *TOR*, с одной стороны, и инсулина — с другой, взаимосвязаны. Инсулин — это гормон, вырабатываемый поджелудочной железой

после приема пищи; он побуждает мышечные и другие клетки к поглощению из кровотока высокоэнергетического соединения — глюкозы. Но это еще не все. Инсулин — одновременно и фактор роста, который вместе с другими белками способствует активации *TOR* и, как следствие, росту различных клеток организма и интенсивному поглощению ими питательных веществ. Еще один результат взаимодействия между *TOR*- и инсулин-зависимыми сигнальными системами состоит в образовании цепи отрицательной обратной связи: повышение активности *TOR*-фермента сопровождается снижением чувствительности клеток к инсулину. Таким образом, хроническое переизбыток приводит к гиперактивации *TOR*, развитию инсулинорезистентности и далее к повышению уровня сахара в крови и диабету.

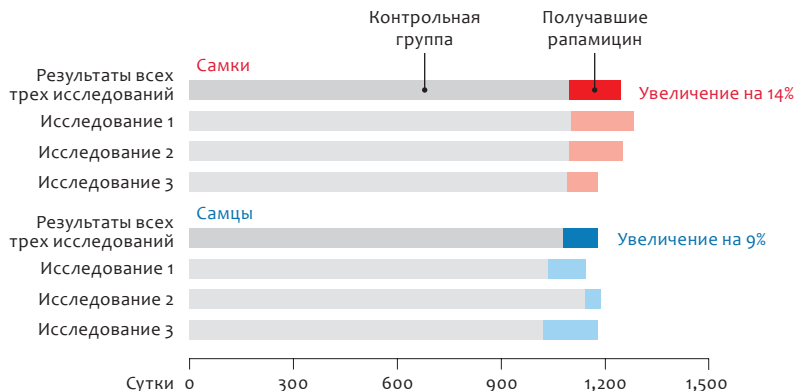
TOR-система реагирует и на другие стрессовые факторы, в том числе на понижение уровня кислорода и повреждение ДНК. Обобщая, можно сказать, что во всех случаях, когда возникает серьезная угроза для клетки, активность *TOR* падает. В результате вырабатывается меньше белков, и клетка может расходовать ресурсы на репарацию ДНК и другие неотложные нужды. Как показывают опыты на плодовой мушке, в ответ на требование экстренного ограничения синтеза белков клетка начинает вырабатывать повышенное количество ключевых митохондриальных компонентов — по-видимому, для того чтобы поддержать свою энергетическую систему. Несомненно, настолько развернутый ответ на стресс выработался в ходе эволюции как способ выживания в неблагоприятных условиях, но попутно он используется организмом как способ «побеждать время».

Поворотный момент

СУПЕРМЫШИ

В 2009 г. в ходе трех независимых исследований было установлено, что лекарственный препарат рапамицин увеличивает максимальную продолжительность жизни мышей на 9–14%. (Последняя выражается как средняя длительность жизни «долгожителей», на долю которых приходится 10% численности популяции.) Впервые было показано, что такой эффект может давать лекарственное вещество. Сразу появилась надежда, что однажды удастся найти легендарный «эликсир молодости», который позволит людям не только жить дольше, но и оставаться при этом здоровыми. К сожалению, рапамицин на роль такого эликсира не подходит.

Мыши-долгожители



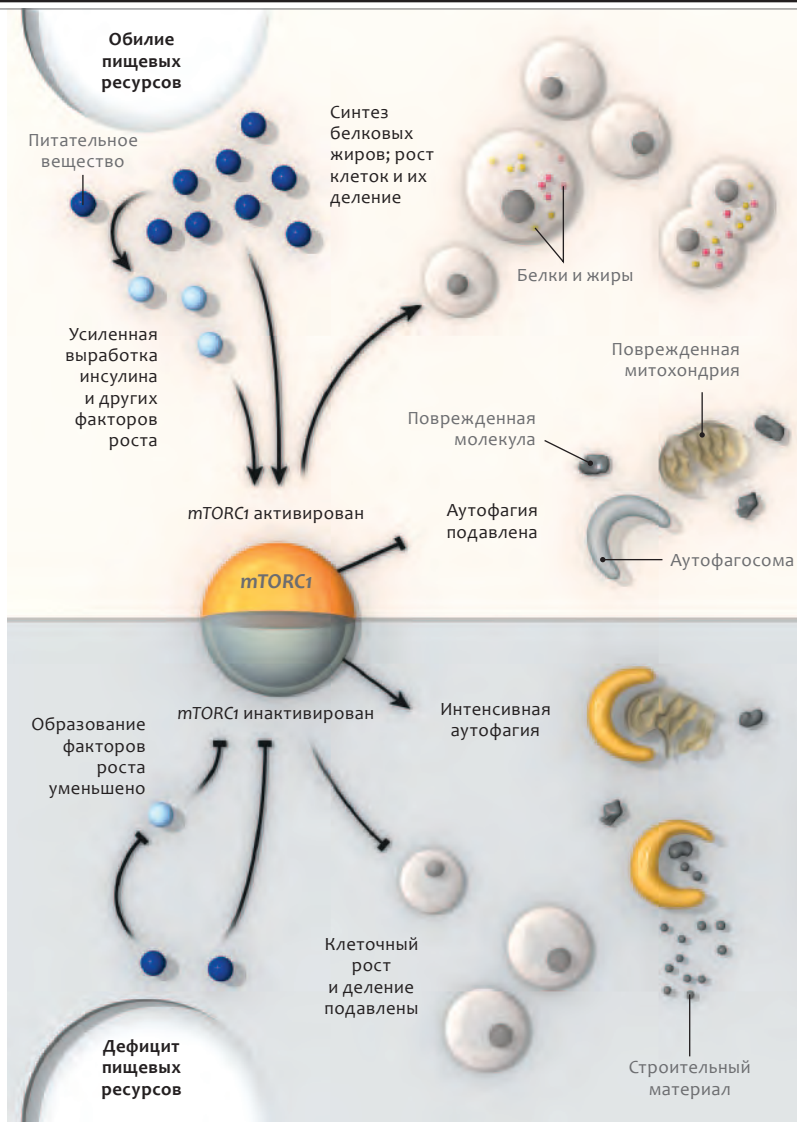
SOURCE: "RAPAMYCIN FEED LATE IN LIFE EXTENDS LIFESPAN IN GENETICALLY HETEROGENEOUS MICE," BY DAVID E. HARRISON ET AL., IN NATURE, VOL. 460, JULY 16, 2009

TOR: ДВУЛИКАЯ МОЛЕКУЛА

Репамицин увеличивает продолжительность жизни дрожжей и животных, продлевая активность белка TOR; низкокалорийная диета замедляет старение — отчасти тоже благодаря влиянию этого белка. Исследования механизма действия TOR и последствий подавления его активности показывают, что белок проявляет взаимоисключающие свойства. С одной стороны, он способствует росту и развитию организмов, с другой — подавляет клеточные функции и создает тем самым предпосылки к повреждению тканей, когда организм достигает зрелости. Исследователи полагают, что последние из перечисленных функций способствуют старению организма и развитию различных возрастных заболеваний у человека. Представленные здесь упрощенные схемы касаются TOR млекопитающих (mTOR). Они иллюстрируют многофункциональность белка — его участие в целой сети межбелковых и других взаимодействий. (Обычные стрелки указывают на активирующее действие белка, все прочие — на подавляющее.)

«Хороший парень»: ключевой рецептор питательных веществ во время роста и развития организма

Многие свои свойства mTOR проявляет, находясь в составе комплекса mTORC1. Когда питательных веществ достаточно (верхняя часть схемы) и инсулин, а также факторы роста вырабатываются в повышенном количестве, mTORC1 стимулирует синтез клеточных компонентов (прежде всего белков и жиров), рост клеток и их деление. В это же самое время комплекс mTORC1 подавляет аутофагию — разрушение поврежденных митохондрий (энергетических «фабрик» клеток) и различных молекул. Когда пищевые ресурсы исчерпаны (нижняя часть схемы), mTORC1 «утихомиривается», и клетки сосредотачиваются на репарации поврежденных структур, а не на репликации. Тем временем процесс аутофагии усиливается, что обеспечивает клетку ставшими дефицитными строительными материалами, необходимыми для репарации.



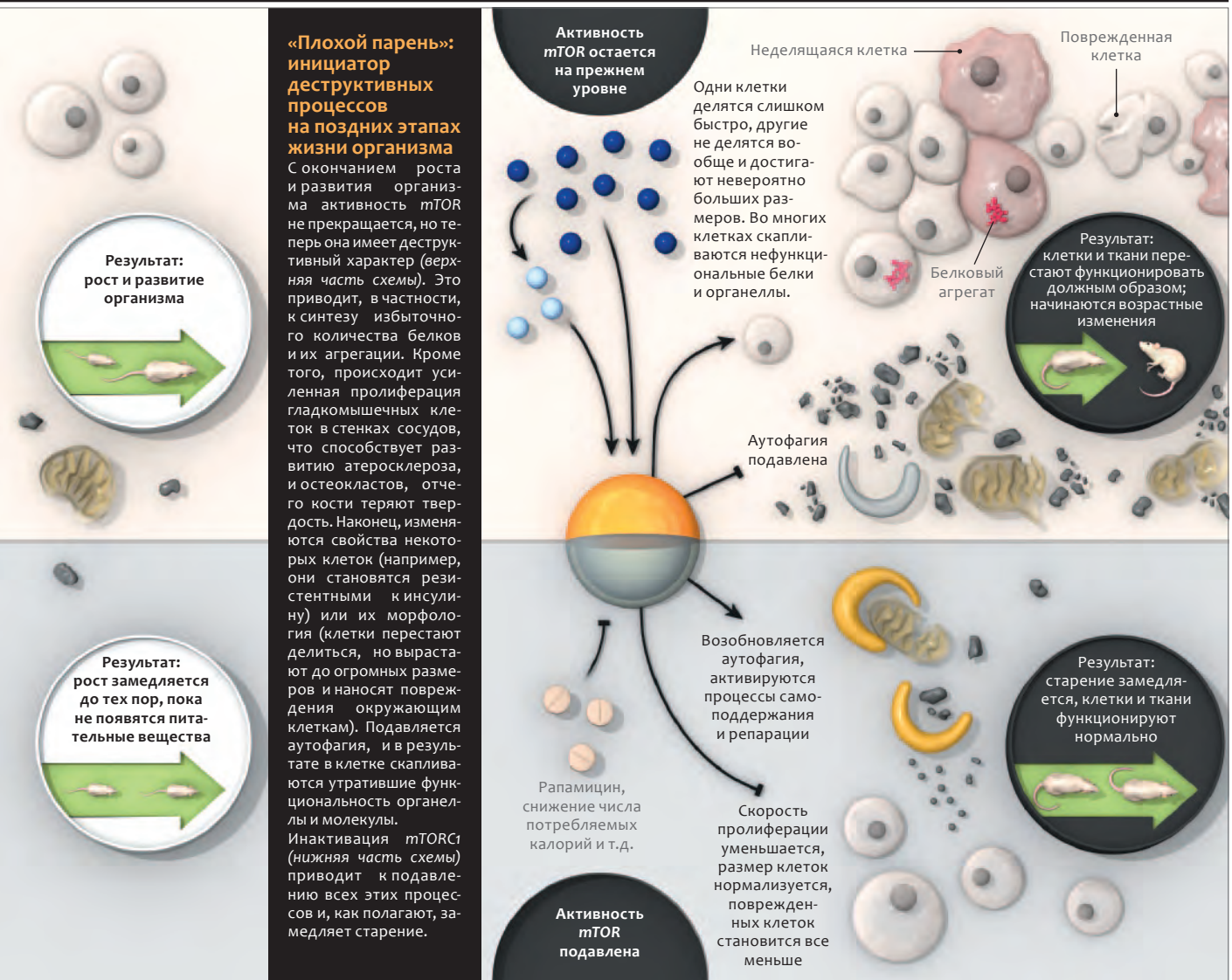
Какое отношение имеет все это к старению?

Идея, что TOR-система как-то связана со старением организма, родилась в середине 1990-х гг., когда обнаружилось, что клетки, культивируемые в условиях дефицита питательных веществ, замедляют рост и что связано это с уменьшением активности TOR. Нечто подобное геронтологи наблюдали задолго до того: в 1935 г. Клайв Маккей (Clive McCay) из Корнеллского университета заметил, что если молодых крыс содержать на полуголодной диете, то они растут медленно, но зато живут необычайно долго. За прошедшие с тех пор годы биологи не раз убеждались в том, что ограничение количества потребляемых калорий увеличивает максимальную продолжительность жизни у самых разных организмов — от дрожжей и пауков до собак. По предварительным данным, так же ведут себя и обезьяны. Уменьшение калорийности пищи в раннем возрасте примерно на треть (на 30–40%) повышает их максимальную продолжительность жизни — по-видимому, благодаря замедлению процессов старения. Долговременные наблюдения за живущими

вролодь макаками-резусами показывают, что в почтенном возрасте они выглядят моложе своих лет и отличаются отменным здоровьем.

Такая схема работает не всегда: некоторые виды лабораторных мышей в подобных условиях жили меньше. Однако люди в этом отношении ближе к обезьянам. Одной из основных задач геронтологов стал поиск веществ, которые давали бы такой же результат, что и ограниченное количество калорий; при этом нужно еще, чтобы человек не страдал от постоянного чувства голода.

К началу 2000-х гг. о функциях TOR было известно достаточно, чтобы провести аналогию между последствием блокирования его влияния на клетку и ограничением количества потребляемых калорий. В 2003 г. Тибор Веллаи (Tibor Vellai), венгерский биолог, работавший во Фрайбургском университете (Германия), в опытах на червях получил первое свидетельство того, что подавление активности TOR тормозит процессы старения: блокирование синтеза TOR-белка более чем вдвое увеличивало продолжительность жизни червей. Годом позже



группа ученых из Калифорнийского технологического института получила аналогичные результаты для плодовой мушки, а кроме того показала, что при этом исчезают отрицательные последствия пребывания насекомого на высококалорийной диете. В 2005 г. Брайан Кеннеди (Brian Kennedy) из Вашингтонского университета окончательно подтвердил данные о наличии связи между TOR и старением, продемонстрировав, что выключение различных генов TOR-системы у дрожжей продлевает их жизнь.

Эти результаты представляли особый интерес и по другой причине: из них следовало, что подавление TOR-механизма оказывает такое же действие, как и мутации в генах, влияющих на продолжительность жизни. Первые «геронтогены» были обнаружены примерно десять лет назад у круглых червей, чья средняя и максимальная продолжительности жизни увеличивались вдвое в результате мутаций, которые блокировали сигнальные процессы, аналогичные таковым случаем инсулина. Тот факт, что старение, процесс, представ-

лявшийся вначале чрезвычайно сложным, можно существенно замедлить, внося изменения всего в один специфический ген, предполагает помимо всего прочего следующее: наступление старости можно отсрочить с помощью лекарственных препаратов. В конце 1990-х — начале 2000-х гг. были идентифицированы мышинные геронтогены, блокирующие сигнальные процессы с участием факторов роста, а также инсулина и сходного с ним гормона — инсулиноподобного фактора роста 1, а в 2003 г. установлен рекорд по продолжительности жизни среди грызунов: одно такое животное, несущее мутацию в геронтогене, прожило почти пять лет. Обычно лабораторные мыши умирают в возрасте до трех лет.

Казалось бы, обнаружение аналогии между TOR-системой, ограничением количества потребляемых калорий и мутациями в геронтогенах должно было усилить интерес к тестированию рапамицина на его способность влиять на продолжительность жизни млекопитающих. Однако специалисты, занимающиеся исследованием старения млекопитающих, не воспринимали резуль-

таты по TOR-системе всерьез до конца 2000-х гг. Причина состояла в том, что рапамицин — иммуносупрессант, и его долговременный прием, как считали многие, невозможен. Однако, тщательно проанализировав все, что было известно о работе TOR-системы, Зелтон Шарп (Zelton Sharp) из Института по изучению процессов старения при Центре наук о здоровье Техасского университета в Сан-Антонио пришел к другому выводу. В 2004 г. он приступил к всесторонним исследованиям влияния рапамицина, регулярно скармливаемого мышам, на продолжительность жизни животных.

Успех подобных экспериментов поначалу представлялся сомнительным, поскольку в силу целого ряда причин минимальная эффективная безопасная доза препарата достигалась только у мышей в возрасте 20 месяцев, что эквивалентно 60 годам для человека. Тем не менее в 2009 г. сразу три группы геронтологов — из Института Барншопа, Джексоновской лаборатории и Мичиганского университета в Анн-Арборе — сообщили, что рапамицин увеличивает продолжительность жизни старых самцов грызунов на целых 28%, а самок — на 38% по сравнению с таковой у животных контрольной группы. Максимальная же продолжительность жизни выросла на 14% у самок и на 9% у самцов.

Вскоре впечатляющие результаты исследования получили продолжение. Биологи из Университетского колледжа в Лондоне показали, что подавление активности гена *S6K1*, продукт которого опосредует контролирующее действие *mTOR*, приводит к устойчивости старых самок мышей к заболеваниям, связанным с возрастом. (По непонятным причинам у самцов такой эффект выражен в гораздо меньшей степени.) А три геронтологических американских лаборатории сообщили, что скармливание рапамицина девятимесячным мышам увеличивает продолжительность их жизни примерно на такую же величину, как у мышей, получавших его в возрасте 20 месяцев. Такие сведения наводят на мысль, что рапамицин наиболее эффективен при приеме в возрасте выше среднего — возможно, потому что именно в это время и начинают проявляться старческие недуги.

Тот факт, что подавление активности TOR-системы продлевает жизнь представителям разных видов живых существ, теперь не вызывает сомнений у специалистов. Это не значит, что другие способы воздействия на процесс старения несущественны. Становится все более ясно, что последствия снижения количества потребляемых калорий чрезвычайно многолики и, достигая этого эффекта теми или иными способами, можно значительно повлиять на качество жизни в пожилом возрасте. В роли «агентов влияния» выступают в частности ферменты, опосредующие действие инсулина, и белки под названием *FoxO*, которые отвечают за активацию клеточного ответа на стресс. Есть также четкие указания на то, что сиртуины усиливают положительное влияние диеты на состояние здоровья у млекопитающих, а в некоторых случаях участвуют в подавлении TOR-системы.

Завеса тайны поднимается

Пытаясь понять, почему подавление активности TOR-системы и пищевые ограничения сказываются на продолжительности жизни столь широкого круга живых существ, исследователи снова и снова задают себе вопрос: зачем природе замедлять старение? Ведь естественный отбор «заинтересован» только в повышении продуктивности, а не в том, чтобы тот или иной организм оставался здоровым в возрасте, когда его сородичи погибают от инфекций, рака и тому подобного. Тем не менее, потребляя меньше калорий, животное — к какому бы виду оно ни относилось — живет дольше, а значит, в нем пробуждается какой-то древний, законсервированный механизм, который выработался в ходе естественного отбора и может при определенных условиях замедлить процесс старения.

Чаще всего звучит такой ответ: ограничение количества калорий запускает выработанную в ходе эволюции реакцию на дефицит питательных веществ, которая проявляется замедлением процессов старения на это время. В результате организм доживает до репродуктивного возраста и начинает размножаться, когда условия становятся благоприятными. Скептики указывают на отсутствие каких-либо свидетельств увеличения продолжительности жизни диких животных, которым по тем или иным причинам пришлось голодать длительное время, и считают, что все сказанное выше относится только к лабораторным условиям. В дикой же природе ослабленное голодом животное чаще всего не доживает до момента, когда сможет воспользоваться преимуществами древнего механизма.

Есть и другая точка зрения: увеличение продолжительности жизни при ограничении числа потребляемых калорий становится побочным эффектом реакции, выработанной в целях, никак не связанных со старением. В тяжелые времена животные часто бывают вынуждены есть непривычную пищу, к усвоению которой их организм не приспособлен. В результате в нем скапливаются различные токсины, и выживают лишь особи с повышенной способностью к использованию внутренних защитных механизмов, которые в свою очередь активируют процессы репарации, реакцию на стресс и т.д. — т.е. все, что замедляет старение.

Несколько лет назад ученый-онколог Михаил Благодосклонный (Mikhail V. Blagosklonny), выходец из России, работающий сегодня в Онкологическом институте в Буффало, штат Нью-Йорк, предложил другое объяснение «магического» действия низкокалорийной диеты: по его мнению, умеренность в пище влияет на неблагоприятные эффекты факторов роста, которые проявляются в старости и тесно связаны с TOR-системой. Активно содействуя росту и развитию, последняя становится движущей силой процессов старения после того, как организм утрачивает способность к репродукции. Она стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток в стенках артерий (предпосылка к развитию атеросклероза), способствует аккумуляции жиров (благоприятные условия для возникновения воспалительных процессов),

развитию инсулинорезистентности, мультипликации остеокластов (уменьшение прочности костной ткани), росту опухолей. Кроме того, подавляя аутофагию, TOR-система создает условия, благоприятные для накопления склонных к агрегации белков и нефункциональных митохондрий. Все это сопровождается лавинообразным нарастанием концентрации свободных радикалов, вносящих повреждения в ДНК, нарушением энергетического обмена и накоплением в нейронах не поддающихся расщеплению белков (что повышает риск развития болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных расстройств). TOR-система запускает также процессы клеточного старения и уменьшает регенеративные способности организма.

По мнению Благосклонного, эволюция не создавала никакого специального механизма для замедления старения. Действие рапамицина, последствия ограничения числа калорий и мутаций в генах гормонов роста — это не более чем побочные обстоятельства, «издержки роста», побуждающие организм замедлять старение. По существу, TOR-система запрограммирована на содействие старению, хотя ее основная цель — способствовать росту и развитию организма.

Интересно, что одно из основных положений гипотезы Благосклонного перекликается с идеями, высказанными еще в 1957 г. ныне покойным эволюционным биологом Джорджем Уильямсом (George Williams). Он полагал, что старение контролируется некими «двуликими» генами, благоприятными на ранних стадиях роста и развития и губительными на склоне лет. Подобные «антагонистичные плейотропные гены» способствуют эволюции, поскольку, по словам Уильямса, «когда возникает конфликт интересов, естественный отбор отдает предпочтение молодости». Как полагает Благосклонный, TOR и есть тот самый двуликий ген.

Как и многие новые теории, теория Благосклонного не встретила единодушного одобрения. Одни считают, что «удельный» вес TOR-системы преувеличен, другие — что ее ключевая роль не связана с ростом и развитием, а ее место в картине старения — подавление аутофагии. И все же многие геронтологи рассматривают эту теорию как весьма перспективную.

Медицинские аспекты

Если TOR-система — локомотив старения, то можно ли заставить его остановиться? Рапамицин для данной цели не годится вследствие токсичности; кроме того, он повышает уровень холестерина в крови, вызывает анемию, замедляет заживление ран.

Альтернативой может стать другой препарат, метформин, но вначале нужно провести его всестороннее тестирование. Это средство широко используют для лечения больных диабетом: миллионы людей по всему земному шару принимают его годами для поддержания низкого уровня глюкозы. Механизм действия метформина не совсем понятен, однако известно, что он подавляет активность TOR-системы и активирует белок AMPK — тот самый, который реагирует на снижение числа

потребляемых калорий и участвует в реакции клеток на стресс. Как показали опыты на мышах, метформин имитирует влияние пищевых ограничений на активность специфических генов, а кроме того, может увеличивать продолжительность жизни грызунов. Что касается человека, то действенность этого препарата в отношении данных процессов не доказана.

Если бы рапамицин увеличивал продолжительность жизни человека пропорционально тому, как это происходит у мышей, то мы могли бы жить дольше на пятьдесят лет. Средняя продолжительность жизни населения развитых стран и так выросла в прошлом столетии более чем на 50%, но дальше процесс будет неуклонно замедляться. Так, за последнее десятилетие североамериканцы стали жить дольше всего на 2%.

Сегодня детская смертность в развитых странах почти достигла минимально возможного уровня, поэтому на первый план выходит борьба со старческими недугами. С каждым годом на эти цели направляется все больше средств, и «лекарства от старости» помогут улучшить положение дел. По существу, они могли бы стать превентивными средствами в отсрочивании таких старческих заболеваний, как слабоумие, остеопороз, катаракта, рак, мышечная дистрофия, глухота — точно таким же образом препараты, снижающие артериальное давление и уровень холестерина, помогают избежать сердечно-сосудистых заболеваний в среднем возрасте.

Разработка лекарств не обещает быть легкой. Одно из препятствий — отсутствие способов оценки скорости процессов старения, которые позволили бы обходиться без дорогостоящих клинических испытаний. Но пытаться стоит — хотя бы потому, что это обеспечит здоровую старость миллионам людей. Кто бы мог подумать, что комочек грунта с затерянного в Тихом океане островка, попавший в руки ученых почти полвека назад, положит начало целому направлению геронтологии, которое позволит радикально повысить качество жизни пожилых людей!

Перевод: Н.Н. Шафрановская

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- TOR Signaling in Growth and Metabolism. Stephan Wullschlegler et al. in Cell, Vol. 124, No. 3, pages 471–484; February 10, 2006. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469695
- Growth and Aging: A Common Molecular Mechanism. Mikhail V. Blagosklonny and Michael N. Hall in Aging, Vol. 1, No. 4, pages 357–362; April 20, 2009. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20157523
- Rapamycin Fed Late in Life Extends Lifespan in Genetically Heterogeneous Mice. David E. Harrison et al. in Nature, Vol. 460, pages 392–395; July 16, 2009.
- Aging and TOR: Interwoven in the Fabric of Life. Zelton Dave Sharp in Cellular and Molecular Life Sciences, Vol. 68, No. 4, pages 587–597; February 2011. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20960025