

АРТЕМ БЛАГОДАТСКИЙ  
АЛЕКСЕЙ РЖЕШЕВСКИЙ  
ОЛЬГА БОРИСОВА  
АНАСТАСИЯ ЕГОРОВА

# OPEN LONGEVITY

КАК УСТРОЕНО СТАРЕНИЕ  
И ЧТО С НИМ ДЕЛАТЬ

16+

Артем Благодатский

**Open Longevity. Как устроено  
старение и что с этим делать**

«Автор»

2022

## **Благодатский А.**

Open Longevity. Как устроено старение и что с этим делать /  
А. Благодатский — «Автор», 2022

Книга называется Open Longevity — Открытое долголетие. Мы описали здесь несколько важных направлений в исследованиях и борьбе со старением и рассказали в конце о наших проектах. Рассказ идет о таких важных причинах старения, как возрастное воспаление, нарушения в работе митохондрий, а также про современные подходы к борьбе с ним. Эту книгу мы считаем пока просто первым томом: говорить о старении можно бесконечно долго!

© Благодатский А., 2022

© Автор, 2022

## Содержание

Открытое долголетие	6
Итак, что нужно делать для продления жизни?	7
Что нам говорит, что продление жизни – это реалистичная задача?	11
Самое большое препятствие в борьбе со старением	12
Чем мы занимаемся? Какие задачи стоят сейчас перед Open Longevity?	13
Воспаление и старение	15
Воспаление: что надо помнить	16
Причины возрастного воспаления	19
DAMP: основная причина	19
Свободные радикалы	20
NF-κB и FOXO – регуляторы воспаления	20
Эпигенетика	24
Гипоталамус и порочный круг возрастного воспаления	24
Причины причин и связь с признаками старения	26
Жировая ткань	26
РААС	26
Митохондрии	26
Внеклеточный матрикс	27
Старение иммунной системы	27
Есть ли главная причина?	29
Возрастные заболевания, связанные с воспалением	30
Есть ли выход?	31
Старение внеклеточного матрикса	32
Что же такое внеклеточный матрикс?	33
Коллагеновые волокна	34
Ретикулярные (решетчатые) волокна	37
Эластические волокна	38
Основное вещество, или при чем здесь инъекции красоты?	39
Гепарансульфат	39
Дерматансульфат	40
Гиалуроновая кислота	40
Гиалуронидаза	41
Обновление матрикса	42
Общение матрикса с клеткой	43
Связь старения и матрикса	44
Изменение матрикса с возрастом	44
Потеря эластичности	44
Механическая связь с клеткой	47
Подробнее о сшивках в матриксе	49
Карбамилирование	53
Ультрафиолет	54
Возрастное воспаление	55
Ренин-ангиотензин-альдостероновая система	55
Митохондрии и матрикс – продолжение истории	57

Перекисное окисление липидов	60
Как же быть?	62
Растворимая форма RAGE	62
Глюкозепан	62
Хелатирование	63
Кое-что еще	64
Убираем лишний матрикс	64
Подведем итоги	65
Конец ознакомительного фрагмента.	67

# **Артем Благодатский, Алексей Ржешевский, Ольга Борисова, Анастасия Егорова Open Longevity. Как устроено старение и что с ЭТИМ делать**

## **Открытое долголетие**

Эта книга называется Open Longevity – «Открытое долголетие». То же название носит и наш глобальный проект по продлению жизни. Мы собрали сообщество Open Longevity в 2016 году и сразу решили, что основным фокусом будет полная открытость и некоммерческий подход. Открытые open-source базы данных, открытые, публичные исследования – мы считаем, что именно такой подход может ускорить поиск терапий старения. Коммерческие проекты часто грешат закрытостью, и эта закрытость забирает много ресурсов. Открытый подход же позволяет в любой момент мгновенно обменяться ценной информацией, наращивая сумму знаний.

Мы приглашаем читателей этой книги поучаствовать в таком обмене: предлагайте свои идеи, как научные, так и организационные, или присоединяйтесь к нашим. Мы описали здесь несколько важных направлений в исследованиях и борьбе со старением и рассказали в конце о наших проектах. Но и список механизмов старения, и список проектов не исчерпывающие – эту книгу мы считаем пока просто первым томом.

## Итак, что нужно делать для продления жизни?

Говорит Михаил Батин:

Вроде бы простой вопрос, и на него существует простой ответ. Даже тысячи простых ответов. Главный ответ – ЗОЖ, точнее, цифровой ЗОЖ, когда мы мониторим множество показателей здоровья. Ложиться вовремя спать, спорт по часу в день, жить подальше от Северного Ледовитого океана или Антарктиды. Все эти советы имеют множество уточнений.

В мире открыты сотни антиэйджинговых клиник. Мне кажется, польза от них в том, что человек там занят хоть и слегка бессмысленными процедурами, но они отвлекают его от еды. Пользу же приносят физическая нагрузка, сокращение калорий, режим дня и некая успокоенность.

То, что я вам сейчас говорю, вроде бы правильный ответ. Но по большому счету нет. Почему?

Во-первых, он поверхностный. С таким же успехом я бы мог посоветовать вам стать сказочно богатыми и купить себе вечную молодость. Точнее, попытаться купить, наняв десятки тысяч ученых.

Во-вторых, ориентация на ЗОЖ переводит проблему в другую плоскость. Мы начинаем сравнивать различные методики, и у нас не остается времени на попытку решить проблему кардинально. Поэтому я бы не хотел слишком застревать на этой теме. Здесь и без меня есть миллион специалистов или тех, кто ими представляется.

Проблема превентивной медицины – в отсутствии консолидированного мнения экспертов, в отсутствии гайдлайнов, клинических рекомендаций. Признаться, меня слегка раздражает слово «нутрицевт», и я не вижу качественных клинических исследований во всей этой области.

Правильным ответом на эту часть вопроса было бы предложение организовать большие клинические исследования того или иного варианта ЗОЖ и участвовать в них. Организовать сбор хороших больших данных о старении человека. Как именно это сделать – тема отдельная.

Общая тревожность насчет собственного здоровья заставляет искать немедленное решение вопроса. Собственно, это желание – ловушка, которая и рождает рынки бесполезных БАДов, гидролатов плаценты и прочих клиник Ша.

Подчеркну, что сейчас мы говорим о здоровье здорового человека, но он стареет, а вследствие этого здоровья становится меньше.

Но уйдем наконец от ЗОЖ. Следующий пласт проблемы заключается в том, что продолжительность жизни зависит от уровня медицины и темпа научного прогресса в целом. Жизнь так устроена, что, если не случится ядерной войны, практически всем нам предстоит заболеть каким-то смертельным возрасто-зависимым заболеванием. Поэтому давайте я несколько переформулирую вопрос: **можем ли мы что-то сделать сейчас, чтобы к моменту прихода заболевания (нашей причины смерти) оно перестало быть смертельным?** Чтобы были созданы лекарство, или вакцина, или какая-то профилактика? Для превентивной медицины было бы идеально научиться обращать старение вспять.

Размышляя над этой задачей, с одной стороны, мы оказываемся перед вселенной неизвестности, а с другой – у нас есть огромный арсенал инструментов, и надо выбрать, какой из них мы возьмем в руки.

Но! Прежде чем переходить к перечислению способов изменения мира к лучшему, в мир без болезней и страданий, мы должны ответить на вопрос: а кто такие «мы»? Один человек умеет, хочет и может одно, другой – другое, а третий – ничего. Не решив, кто именно будет создавать продление жизни, мы утонем в болоте благих пожеланий.

К примеру, мы можем составить огромный список научных исследований, которые нужно провести в первую очередь, но так и останется непонятным, кто их будет финансировать.

Или же мы можем заявить: правительство должно понять, что нужно выделять ассигнования на изучение феномена продолжительности жизни. Но у правительства ворох других задач.

Прогресс – производная от денег. И непонятно, кто тот сверхчеловек, который не только привлечет внимание к проблеме старения, но и добьется сотен миллиардов для, скажем, регенеративной медицины.

То же самое касается, казалось бы, простой идеи: роликов на Ютубе с популяризацией идеи продления жизни. А кто их будет делать? Достаточно ли у этого человека знаний и таланта и откуда возьмутся деньги на продакшн и продвижение?

Спросив себя, а кто конкретно может поменять ситуацию в продлении жизни, мы приходим к печальному выводу. Обычный человек не в состоянии ничего изменить. Он может говорить про свое желание, даже пытаться выступать с какими-то инициативами, но преодолеть чудовищную инерцию общества – нет, не в состоянии. Один человек перед лицом неминуемой смерти бессилён. Один.

А вот объединившись, эти же самые обычные люди смогут достичь всего, чего захотят. Собственно, мысль не нова, она высказана еще в XIX веке Николаем Федоровым в концепции «Философия общего дела».

В некотором смысле каждое поколение проходит экзамен на то, сможет ли оно объединиться в борьбе со смертью. Пока, из года в год, люди такой экзамен проваливают.

Те же «голубые зоны», где люди живут дольше, – ведь в этом заслуга и самих людей. Организация их жизни способствовала долголетию. Особенно интересен пример городка Лома-Линда, где популяция гетерогенна, то есть дело не в особенной, уникальной для этой местности генетике, при этом средняя продолжительность жизни на 10 лет дольше, чем в среднем по США. Это пример такого «случайного» сотрудничества по продлению жизни. И наша задача – сделать его целенаправленным и масштабным.

То есть ответ на первоначальный вопрос содержит предложение окружить себя людьми, заинтересованными в вашем существовании, а также разрабатывать, тестировать и масштабировать инструменты сотрудничества в пользу радикального продления жизни.



Н. Федоров (1829–1903)

Давайте я перечислю, какие это могли бы быть инструменты. Точнее, какими они должны быть:

- открытое и доступное образование в области биологии старения и всех наук, связанных с продолжительностью жизни;
- проекты Open Source по сбору и анализу данных о старении и продолжительности жизни;
- клинические исследования по инициативе пациентов;
- долина долголетия или город бессмертия – территория, напоминающая Кремниевую долину, но работающая прежде всего на продление жизни;
- лоббирование государственных программ исследований старения и продолжительности жизни.

Из научных направлений я бы выделил исследования следующих областей:

- хроническое воспаление;
- митохондриальная дисфункция;
- активность транспозонов;
- внеклеточный матрикс;
- эпигенетический откат;
- повреждение долгоживущих молекул в организме;
- стресс;

- сон;
- генная терапия;
- сравнительно-эволюционная биология старения.

Это взаимопересекающиеся области. На самом деле много куда можно идти за лекарством от старости. Весь этот поиск – большие деньги и никаких гарантий. Хотя, с другой стороны, у нас есть абсолютная гарантия умереть в обычный срок, если бездействовать.

Со времен Цинь Шихуанди, создателя первого централизованного китайского государства, еще нигде и никогда, ни в одной стране мира продление жизни не было абсолютным приоритетом государственной политики. Вы только вдумайтесь в это.

Дело в том, что для государства люди в принципе заменяемы, равнозначны, и на этом пренебрежении к человеческой жизни государства и построены. Декларировать правительства могут что угодно, но стоит посмотреть на распределение государственных бюджетов, и становится ясно: идея сохранения людей – она как бы не очень главная.

Строить новую общность – вот короткий ответ на вопрос «что делать для продления жизни».

## **Что нам говорит, что продление жизни – это реалистичная задача?**

Прежде всего, так говорят сами ученые, работающие в области фундаментальных исследований старения. Естественно, они не обещают, что точно найдут лекарство от старости, но говорят, что имеет смысл идти по этой дороге.

У нас есть вдохновляющие примеры продления жизни лабораторных животных, и нет физического закона, который нужно преодолеть, чтобы нечто подобное осуществить с человеком.

Да что там говорить, у эволюции отлично получается создавать «продление жизни». Продолжительность жизни внутри вида может отличаться в 20 раз, а между видами – в миллионы.

Человек учится все больше вещей делать лучше, чем эволюция. Один успех колеса чего стоит. Можно даже и не упоминать освоение космоса.

Еще я обратил внимание на сотни биотехнологических стартапов, прежде всего, в Калифорнии, нацеленных на изучение механизмов, тесно связанных со старением. Надежды, что эти компании найдут именно лекарство от старости, я не испытываю. Но их наличие – добрый знак. Они могут выступить драйверами больших государственных программ. Хотя буду счастлив, если бизнес сможет справиться с такой суперсложной задачей.

Само собой, самым лучшим аргументом в пользу возможности радикального продления жизни человека было бы само радикальное продление жизни человека. Но в том-то и дело, что пока мы в состоянии сбора информации, выдвижения и тестирования гипотез. И масштаб этой работы сейчас незначителен по сравнению с грандиозностью задачи.

Знаете, мы даже близко не сделали всего возможного, чтобы продлить жизнь как можно большему числу людей на максимально возможный срок. Это неоспоримый факт. Многие ученые не поставили эксперименты, потому что не было денег, а многие просто ушли из науки. Число магистерских и PhD-программ по биологии старения незначительно.

С другой стороны, мы не должны недооценивать сложность задачи. В старении нет и быть не может простого решения. Вполне может оказаться, что победа над старением сопоставима по сложности с терраформацией Марса.

Может даже оказаться, что она совсем нерешаемая, но хотелось бы это доподлинно установить. Глупость в том, что мы не особенно пытаемся узнать, какие у нас есть шансы.

## Самое большое препятствие в борьбе со старением

Здесь перед нами построена целая Стена Смерти, как производная человеческой культуры. Всю историю люди осознавали собственную конечность и пытались найти ей оправдания. В определенном смысле борьба за радикальное продление жизни абсолютно контркультурна: она предлагает отложить все свои дела и заняться исключительно борьбой со смертью. Это очень похоже на то, что говорил Ницше о создании сверхчеловека. Идея бессмертия противостоит всем традициям, обрядам и стереотипам поведения.

Я могу назвать сотню причин, почему мы движемся так медленно. Остановлюсь на одной: люди не верят в то, что они могут дожить до технологий радикального продления жизни, и не верят в то, что от них что-то может зависеть.

Да и проще вообще не думать ни о чем таком, связанном со смертью. Проще умереть, ведь как-то спокойней следовать привычному ходу вещей.

Борьба за жизнь – не вопрос веры. Это игра при малых шансах, но ради невероятно огромного выигрыша. При этом математические ожидания будут на вашей стороне, если ценность собственной жизни для вас высока. Знаете, довольно странно, что приходится уговаривать людей обратить внимание на попытки продлить жизнь.

А в биологическом смысле самое сложное в том, что человек так устроен: как одноразовая, ненужная вещь. Его эволюционная задача – передать генетический материал и исчезнуть.

В этом смысле наша личность – некий паразит, который сопротивляется власти генома. Но мы пока даже не разобрались, что такое личность, которую мы хотим спасти от смерти. Мы пока не знаем, как устроены наши внутренние переживания.

Соответственно, это тоже задача: моделирование деятельности мозга.

## **Чем мы занимаемся? Какие задачи стоят сейчас перед Open Longevity?**

Мы всегда стараемся понять, что самое важное мы способны сделать, чтобы увеличить масштаб исследований.

Прежде всего, мы работаем как призывной пункт: вербуем людей на войну со смертью. Мы готовим и распространяем множество контента, чтобы убедить людей действовать. Потом возникает множество проектов с нами или без нас. Область растет.

В научном плане нас, естественно, интересуют мишени, повлияв на которые мы сможем как-то затормозить старение. Еще один наш приоритет – создание открытых баз данных, описывающих старение.

В некотором смысле мы старомодны и считаем, что мир меняют книги. Здесь мы уже сделали первые шаги. Вот сейчас вы держите в руках труд под названием Open Longevity. Здорово будет, если он станет руководством к действию для всех, кто заинтересован в радикальном продлении жизни и бессмертии. И знаете, я уверен, что так оно и будет.

**МИША БАТИН,  
OPEN LONGEVITY**



## Воспаление и старение

В этой главе мы рассмотрим хроническое воспаление, связанное со старением. По-английски оно называется inflammaging, от слов inflammation (воспаление) и aging (старение). Можно также называть его возрастным воспалением.

Само понятие «инфламмейджинг» ввел в 2000 году Клаудио Франчески. И сегодня, спустя 20 лет, без упоминания этого феномена не обходится практически ни одна серьезная геронтологическая работа.

Сам Франчески объяснял возрастное воспаление эволюционными процессами: раньше на протяжении миллионов лет активная иммунная система помогала нашим далеким предкам противостоять инфекциям. Современные же люди, помимо иммунитета, имеют мощный арсенал средств для борьбы с патогенами. Развитие медицины позволило существенно продлить нам жизнь. И, по мнению авторов, *«благодетельное влияние иммунной системы, направленное на нейтрализацию вредных агентов на ранних этапах жизни, становится вредным на поздних этапах, в период, не предусмотренный эволюцией»*<sup>1</sup>.

Дело в том, что иммунитет тоже стареет. В определенный период нашей жизни работа иммунной системы, направленная на обнаружение и устранение угроз, слаженна и упорядоченна. Но с возрастом система расстраивается и начинает не защищать, а медленно и постепенно нас разрушать. Что же делает возрастное воспаление столь системным и неотвратимым? Какова его связь с другими ключевыми механизмами старения?

В этой книге мы много будем говорить о порочных кругах, возникающих в организме на самых разных уровнях. И история про возрастное воспаление здесь будет очень показательной.

## Воспаление: что надо помнить

В бытовом смысле каждый из нас представляет, что такое воспаление. Это универсальный ответ на повреждение тканей или действие патогена. Припухлость, покраснение, боль, повышение температуры и нарушение функции – вот пять основных признаков воспаленного органа, которые выделяли еще древние римляне<sup>2</sup>.

Воспаление – один из самых распространенных патологических синдромов. Цистит, нефрит, отит, дерматит, менингит и еще десятки подобных наименований – все это воспалительные заболевания. Возьмите латинское название любого органа, добавьте к нему суффикс «-ит», и получите соответствующее воспаление. Для чего же нам исходно нужен этот малоприятный и зачастую разрушительный для организма процесс? Каковы его движущие силы?

Главная функция воспаления – локализовать и устранить исходную причину повреждения, удалить умирающие клетки и ткани и инициировать их восстановление.

При воспалении усиливается локальное кровообращение и возникает отек. С повышенным током крови к месту повреждения стекаются клетки иммунной системы. Вместе с жидкостью они проникают в поврежденные ткани и там делают все возможное, чтобы ограничить и уничтожить источник повреждений.

Рассмотрим стадии воспаления и механизмы его возникновения в упрощенной форме на примере кожи (рис. 1).

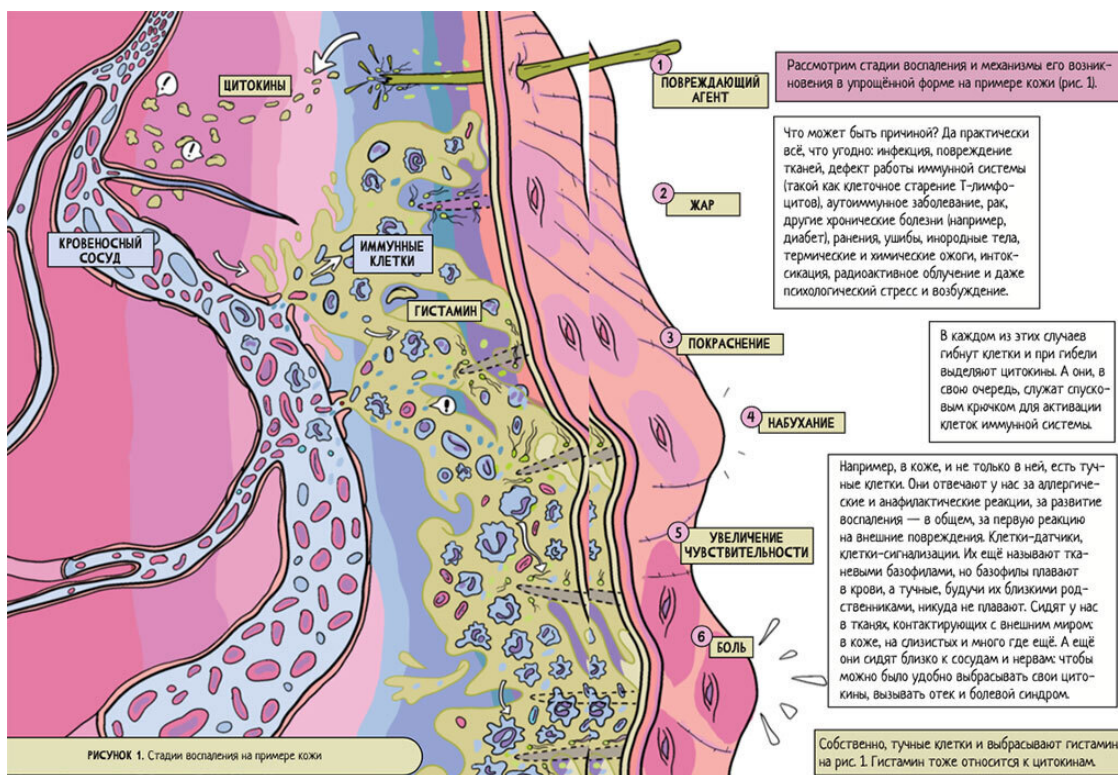


Рисунок 1. Процесс воспаления.

Рисунок 1, как мы уже говорили, – это упрощенная схема. Ведь тучные клетки продуцируют не только гистамин. Гистамин же вызывает не только расширение сосудов. Но в целом это иллюстрация стандартного воспалительного каскада: в пораженной области есть клетки, которые в состоянии отреагировать (это как раз тучные клетки, базофилы и некоторые другие), рецепторы на их поверхности распознают врага, включают сигнализацию (или, как гово-

рят биологи, активизируются воспалительные сигнальные пути). Затем все те же клетки выделяют наружу регуляторы (медиаторы) воспаления, чтобы призвать специалистов – иммунные клетки<sup>3</sup>.

Воспаление – это весь процесс, от активации сигнализации до прихода спецслужб. Точнее, до их ухода, ведь необходимо, чтобы воспаление не только началось, но и успешно завершилось.

Чтобы понять, что делает воспаление хроническим, важно знать, как работают те самые воспалительные сигнальные пути и медиаторы воспаления, не они ли портят нам жизнь. Разберем реакцию тучной клетки чуть подробнее (рис. 2). Что именно заставляет ее выбрасывать гистамин и другие цитокины и запускать воспаление?

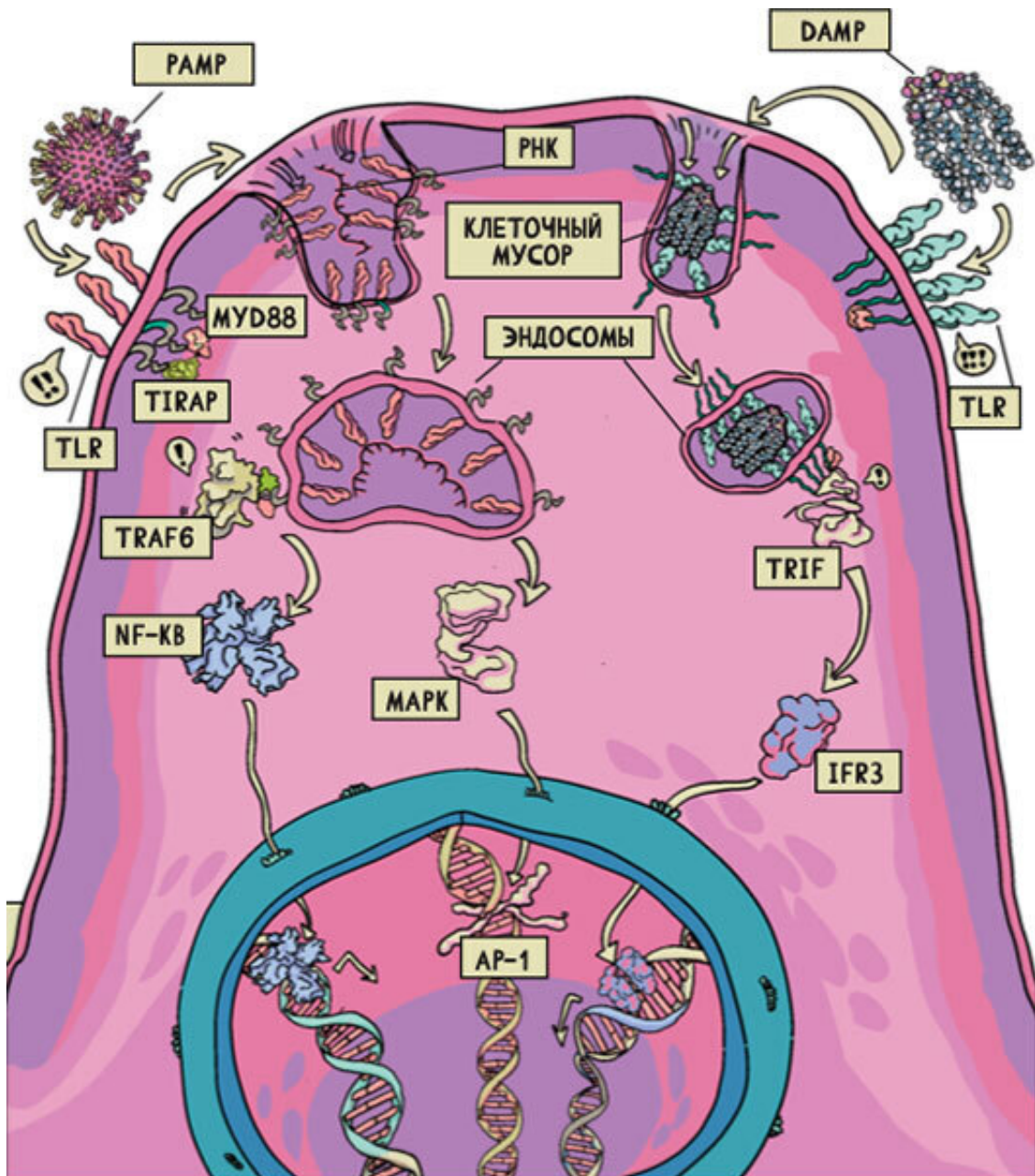
На поверхности клеток находится множество белков-рецепторов. Часть из них может работать очень специфично и распознавать что-то свое.

Чего только ни находится вокруг клеток, но нас больше всего интересуют PAMP и DAMP. PAMP (pathogen associated molecular patterns) – это обрывки патогенов, например компоненты клеточных стенок бактерий или липополисахариды. А DAMP (damage associated molecular patterns) – это обрывки наших собственных клеток. И для разных DAMP и разных PAMP могут быть разные рецепторы.

Кстати, так как внутри клеток есть множество органелл со своей собственной мембраной (митохондрии, ядро и эндоплазматический ретикулум (ЭПР)), то именно они часто появляются в межклеточном пространстве в случае физического разрушения клеток. Это как раз хороший пример DAMP.

Рецепторы на клетках иммунной системы взаимодействуют со своей мишенью и изменяют конформацию и/или подвергаются химическим модификациям (например, фосфорилированию). Эти изменения запускают цепь последовательных белок-белковых взаимодействий и химических реакций уже по другую сторону клеточной мембраны, в цитоплазме. Подобные цепи молекулярных и биохимических взаимодействий начинаются с рецептора и заканчиваются, как правило, в ядре экспрессией конкретных генов, влияющих на поведение клетки. Все вместе это называется сигнальными каскадами, или сигнальными путями. Примерами таких путей могут быть пути NF- $\kappa$ B, MAPK или FOXO, регулирующие большинство воспалительных процессов.

Активация воспалительных сигнальных путей приводит к тому, что клетки выделяют во внешнюю среду сигнальные молекулы – гистамин и другие цитокины. Они, в свою очередь, улавливаются рецепторами клеток иммунной системы, что приводит к их миграции в очаг воспаления и активации. Так, гранулоциты высвобождают цитоплазматические гранулы с антимикробными веществами и секретируемыми медиаторами воспаления и помогают макрофагам и нейтрофилам заниматься фагоцитозом образующегося клеточного мусора.



**Рисунок 2.** Пример запуска воспалительной реакции через толл-подобные рецепторы (TLR) и связанные с ними сигнальные пути. TLR (обозначены разным цветом, так как специфичны к разным PAMP и DAMP) связывают PAMP и DAMP на внешней стороне мембраны. Впячивание мембраны и образование пузырька-эндосомы активируют в цитоплазме белки-посредники, передающие сигнал через другие белки-посредники (TRAF6, MAPK) к белкам-факторам транскрипции (NF-κB, AP-1, IRF3), которые, в свою очередь, запускают в ядре экспрессию воспалительных цитокинов и интерферонов, выделяемых клеткой наружу для привлечения и активации клеток иммунной системы<sup>3</sup>.

В норме локальная активация иммунитета в очаге воспаления приводит к развитию острой его фазы, в ходе которой причина воспаления устраняется. Однако это не всегда так: возможен переход острой фазы воспаления в хроническую, которая может длиться годами. Что, в свою очередь, ведет к длительному повреждению затронутых тканей и их преждевременному старению.

## Причины возрастного воспаления

Иногда причина хронического воспаления, годами подтачивающего организм, может быть тривиальной – это скрытая инфекция. Один из классических примеров – нарушения в составе микробиоты полости рта и кишечника: вредные микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности проникают в окружающие ткани и систему кровообращения.

Хрестоматийный пример скрытой инфекции – случай с бактерией *Helicobacter pylori*. Этот одноклеточный организм живет на стенках желудочно-кишечного тракта. Некоторые его штаммы в целом безвредны. Другие же, в случае ослабления иммунитета и по ряду других причин, становятся причиной большинства патологий желудочно-кишечного тракта: гастритов, язв и, в запущенных случаях, даже рака<sup>5</sup>. Открытие роли *Helicobacter pylori* в развитии хронического воспаления органов пищеварения произвело настоящую революцию в медицине: при лечении гастритов и язв стали успешно использовать антибиотики, а авторам открытия в 2005 году даже [присудили](#) Нобелевскую премию<sup>6</sup>.

Однако с точки зрения старения куда больший интерес представляет так называемое «стерильное воспаление». Даже люди с самыми здоровыми зубами и пищеварительной системой все равно стареют, процессы хронического воспаления годами протекают в их тканях. Итак, пройдемся по внутренним факторам воспаления, не связанным с инфекциями.

## DAMP: основная причина

Основная причина стерильного воспаления – собственный мусор организма, поврежденные компоненты и содержимое клеток и органелл. В норме ненужные клетки утилизируются организмом в процессе программируемой клеточной гибели (апоптоза). Их содержимое аккуратно упаковывается в специальные мембранные цистерны и используется для метаболизма соседних клеток.

Однако не все клетки гибнут путем апоптоза: некоторые в ходе агрессивных взаимодействий с окружающей средой (физические и химические повреждения и т. д.) подвергаются более грубому и неконтрольному процессу – некрозу. В ходе некроза содержимое клеток попадает в межклеточное пространство и становится объектом внимания иммунной системы, которая в норме с внутренностями клеток не сталкивается. Такой клеточный мусор несет на себе уже упомянутые выше молекулярные метки DAMP – молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением.

DAMP распознаются иммунной системой как сигнал опасности. Это происходит при помощи различных рецепторов. Наиболее значимые из них – это Toll-подобные рецепторы, инфламасома [NLRP3](#) и рецепторы конечных продуктов гликирования (RAGE). Иммунитет запускает реакции, необходимые для восстановления тканей, в том числе воспалительный ответ по описанному выше механизму. Если повреждений становится много (а с годами они накапливаются), реакция иммунной системы может стать хронической.

Что именно можно найти в запускающем воспаление клеточном мусоре:

- поврежденные компоненты клеток и органелл;
- внеклеточный АТФ (маркер повреждения митохондрий);
- жирные кислоты;
- кристаллы уратов и холестерина;
- церамиды (мембранные липиды, выполняющие сигнальную функцию);
- кардиолипин (компонент внутренней мембраны митохондрий);
- амилоиды (продукты внеклеточной агрегации белков и пептидов);
- сукцинат (компонент цикла Кребса, маркер повреждения митохондрий);

- продукты перекисного окисления липидов;
  - конечные продукты гликирования (маркер повреждения тканей при диабете).
- Список не исчерпывающий, однако это основные компоненты DAMP.

Как видно, изрядное их количество появляется из поврежденных митохондрий. Это не случайно: митохондрии произошли от бактерий, давным-давно поселившихся в клетках наших далеких предков. По сути дела, митохондрии – это утратившие автономность бактерии<sup>7</sup>. Поэтому и иммунитет наш по сей день реагирует на попавшие во внеклеточное пространство компоненты митохондрий как на компоненты бактерий.

## Свободные радикалы

Фактором номер два, участвующим в развитии воспаления (как стерильного, так и связанного с инфекционными агентами), можно назвать свободные радикалы. В основном это активные формы кислорода (АФК) и азота.

Их главный источник – митохондрии, особенно если они повреждены. И хотя свободно-радикальная теория старения Хармана утратила свою былую актуальность, она модифицировалась во вполне рабочую «теорию оксидативных повреждений»<sup>8</sup>.

Суть, впрочем, одна: кислород в активной форме – один из самых страшных ядов. Процессы окисления, а это неотъемлемая часть клеточного метаболизма, сравнимы с медленным горением. Организм, по сути, стареет, «сгорая».

Особенно интересно, что АФК участвуют во всех этапах воспалительного ответа. В частности, они – активаторы такого важного для воспаления сигнального пути, как NF-κB.

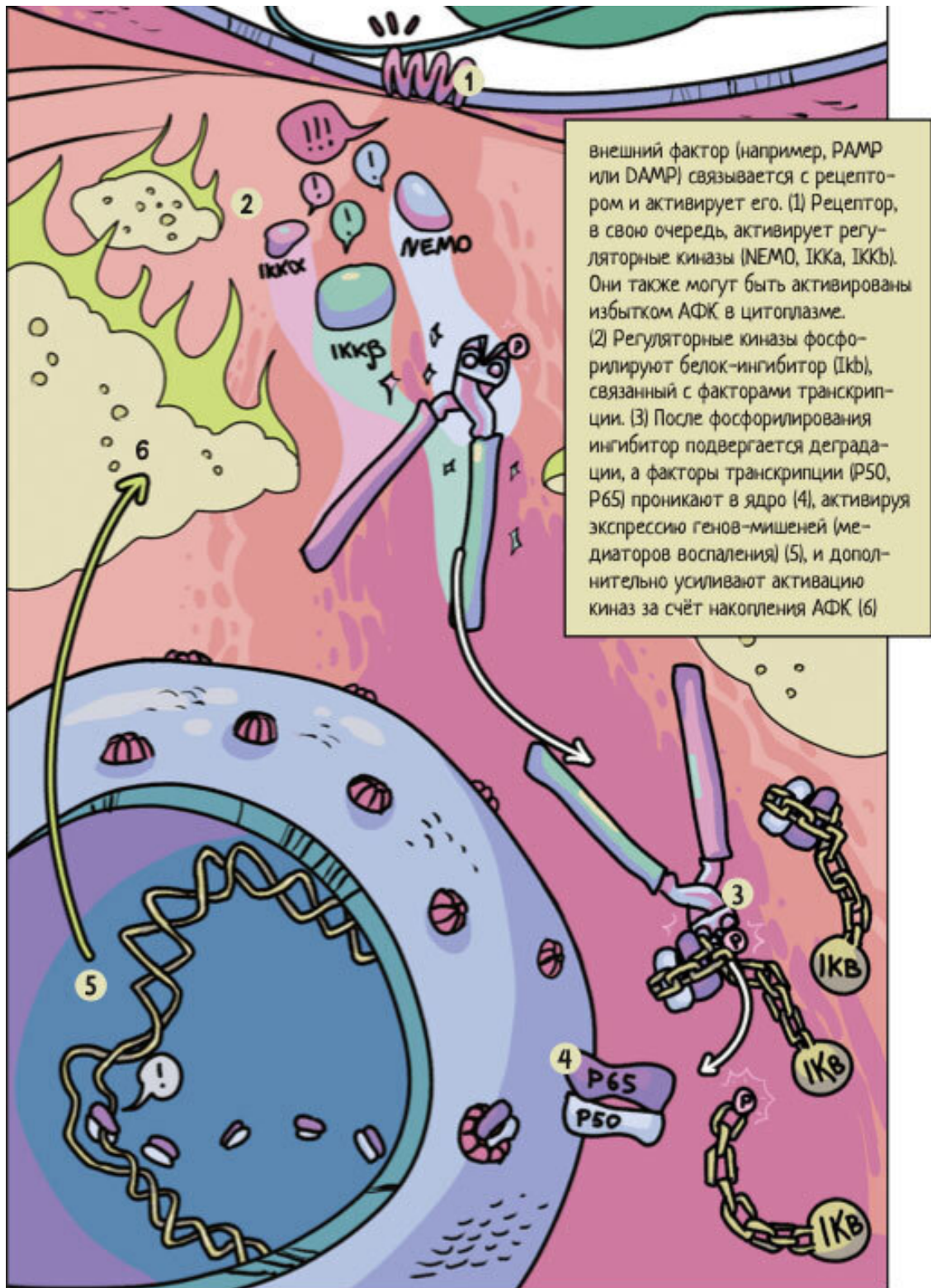
## NF-κB и FOXO – регуляторы воспаления

Как уже было сказано выше, для развития воспалительной реакции клетки должны секретировать медиаторы воспаления. Те же, в свою очередь, синтезируются благодаря активации провоспалительных генов. За работу этих генов отвечают ключевые сигнальные пути.

NF-κB – одна из основных молекул иммунной системы, регулирующая в том числе и воспаление (рис. 3). Главные участники этого сигнального пути – факторы транскрипции семейства NF-κB. Попадая в ядро, они запускают работу генов, связанных с воспалением.

Но для того, чтобы фактор транскрипции попал в ядро, ему необходимо отсоединиться от белка-ингибитора, который ему мешает. За отсоединение ингибитора отвечает ряд специальных ферментов – регуляторных киназ (NEMO, IKKα, IKKβ). Их работу активируют рецепторы на клеточной мембране. Или же активные формы кислорода, если таковые образуются в цитоплазме напрямую, минуя рецептор.

Ловушка хронического воспаления, связанного с NF-κB, заключается в том, что работа ряда генов, запускаемых этим сигнальным каскадом, приводит к образованию активных форм кислорода, в свою очередь, активирующих NF-κB. Образуется порочный круг.



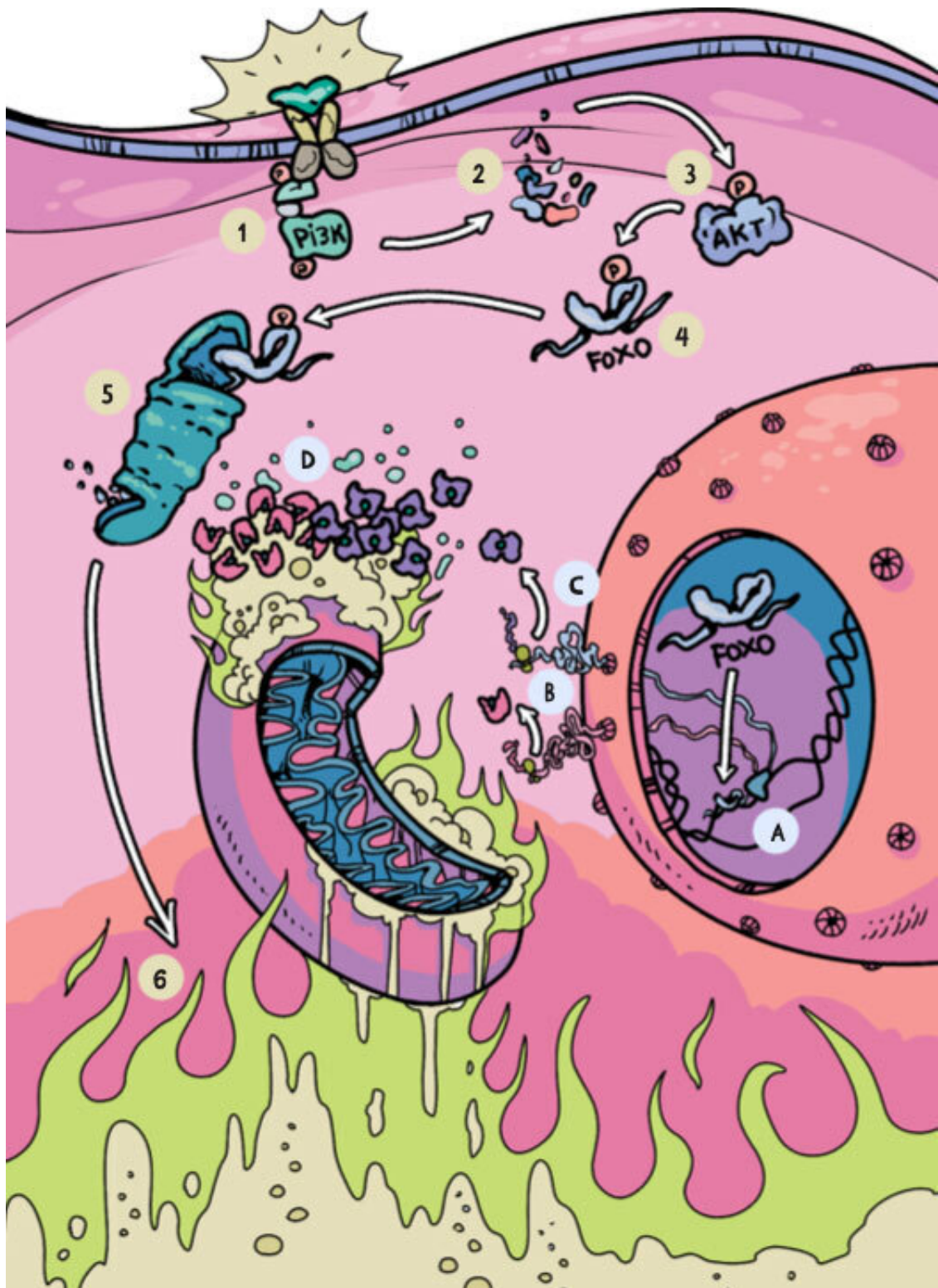
**Рисунок 3.** Упрощенная схема работы сигнального пути NF-κB

Внешний фактор (например, PAMP или DAMP) связывается с рецептором и активирует его (1). Рецептор, в свою очередь, активирует регуляторные киназы (NEMO, IKKα, IKKβ). Они также могут быть активированы избытком АФК в цитоплазме (2). Регуляторные киназы фосфорилируют белок-ингибитор (IκB), связанный с факторами транскрипции (3). После фосфорилирования ингибитор подвергается деградации, а факторы транскрипции (P50, P65) проникают в ядро (4), активируя экспрессию генов-мишеней (медиаторов воспаления) (5) и дополнительно усиливая активацию киназ за счет накопления АФК (6)<sup>9</sup>.

Другие «стрелочники», регулирующие работу механизмов хронического стерильного воспаления, – транскрипционные факторы семейства FOXO. Эти белки, попадая в ядро, запускают экспрессию генов-антиоксидантов – таких как каталаза и марганцевая супероксиддисмутаза, – устраняющих АФК из цитоплазмы. Таким образом, действие FOXO, в противоположность NF-κB, противовоспалительное. В разных тканях могут быть преимущественно задействованы разные белки семейства.

Активность самих FOXO регулируется инсулиновым рецептором: инсулин приводит к фосфорилированию и деактивации FOXO при помощи очередной регуляторной киназы.

Интересна взаимосвязь воспаления с диетой. Опыты на крысах показали, что уровень инсулина повышается с возрастом при бесконтрольном потреблении пищи, снижаясь при ограничении калорий<sup>10</sup>. Повышение уровня инсулина с возрастом приводит к деактивации FOXO и накоплению АФК, которые, как рассмотрено выше, запускают порочный круг хронического воспаления через путь NF-κB, направленность действия которого противоположна пути FOXO<sup>11</sup>.



**Рисунок 4.** Взаимосвязь работы инсулина и накопления АФК. Инсулин при помощи регуляторных киназ (PI3K, АКТ) фосфорилирует белки семейства FOXO, подавляя их активность в ядре. Это приводит к снижению экспрессии генов-антиоксидантов (ферментов каталазы (CAT)) и марганцевой супероксид дисмутазы (MnSOD), что, в свою очередь, вызывает накопление АФК и активацию хронического воспаления по NF- $\kappa$ B пути. Ограничение калорий способно снизить уровень инсулина и замедлить процесс.

1 – инсулин, связываясь с рецептором, фосфорилирует PI3K; 2 – запуск каскада реакций; 3 – фосфорилирование АКТ; 4 – фосфорилированный АКТ фосфорилирует FOXO, подготавли-

вая его к протеолизу; 5 – протеолиз FOXO; 6 – в отсутствие FOXO происходит накопление АФК; (А) FOXO инициирует транскрипцию РНК, кодирующих каталазу (В) и MnSOD (С); (D) каталаза и MnSOD инактивируют АФК<sup>11</sup>.

## Эпигенетика

Что еще общего в старении различных клеток и органов? Падает активность геропротекторных генов (сиртуинов, синтазы оксида азота, антиоксидантов, митохондриальных белков и др.), растет активность генов, ускоряющих старение (связанных с воспалением, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышением уровня фибронектина, накоплением коллагена и других). Все это происходит за счет эпигенетических изменений: тех, что не затрагивают генетический код, однако влияют на считывание информации с генов.

Эпигенетические модификации – небольшие молекулярные метки, обычно метильные или ацетильные группы на нуклеотидах ДНК (у человека на остатках цитидина) и на гистонах.

Эпигенетические профили (суммарное расположение всех эпигенетических модификаций) различны для всех тканей и типов клеток и изменяются с возрастом. Возрастные изменения эпигенома настолько явно коррелируют с количеством прожитых лет, что современные биологи оперируют таким понятием, как «эпигенетические часы» – расположение маркерных эпигенетических модификаций в наборе ключевых генов. По ним можно весьма точно определить биологический возраст организма, будь то лабораторная мышь или человек.

Наличие или отсутствие эпигенетических модификаций в конкретных генах напрямую влияет на их экспрессию. Как уже было упомянуто, провоспалительный фактор NF-κB повышает свою активность с возрастом, а факторы FOXO, антиоксидантные и противовоспалительные, напротив, снижают<sup>10</sup>. Одна из причин – эпигенетическое изменение регуляции соответствующих генов.

## Гипоталамус и порочный круг возрастного воспаления

Интересно, что подобные изменения (активация фактора NF-κB) в наибольшей мере затрагивают гипоталамус. Это область в промежуточном мозге, центральный регулятор нейроэндокринной функции мозга и гомеостаза нашего организма<sup>12</sup>.

Именно его нейроны воспринимают, обрабатывают и реагируют на сигналы от жировой ткани (через лептин), поджелудочной железы (через инсулин) и прочие гормональные стимулы (через грелин, холецистокинин, панкреатический полипептид и другие гормоны), обеспечивая метаболическое и энергетическое равновесие. Он регулирует аппетит и расход энергии, циркадные ритмы, а еще деятельность желез внутренней секреции организма при помощи гипофиза.

Неспроста гипоталамус занимает одно из основных мест в исследованиях, связанных с процессами старения. Знаменитый геронтолог, доктор медицинских наук В. М. Дильман считал «большими биологическими часами» организма именно гипоталамус, о чем подробно рассказал в своем классическом труде 1981 года<sup>13</sup>. Однако молекулярные механизмы связи гипоталамуса со старением в то время оставались неясны. Связать воедино воспаление, старение и гипоталамус удалось только в 2013 году. И снова ключевую роль сыграл иммунитет: оказалось, что наиболее значимый вклад в развитие воспаления в стареющем мозге вносят клетки микроглии<sup>12</sup>.

Микроглия – «аварийно-спасательная бригада» мозга. Ее клетки, специальные макрофаги, отвечают за «уборку мусора» в мозге, запуск иммунных реакций, переключение связи

между нейронами. Выяснилось, что старение сопровождается активацией уже знакомого нам фактора NF-κB в клетках микроглии. Мы помним о том, что это провоспалительный фактор. Поэтому неудивительно, что этот процесс, в свою очередь, приводит к секреции провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли (ФНО-α). ФНО-α запускает воспаление в нейронах гипоталамуса, приводя в действие тот же сигнальный путь NF-κB. Так запускается знакомый нам порочный круг: воспаление, возникшее в одних клетках, запускает воспаление в других, приводя к постепенному росту его интенсивности.

Нарастающее воспаление влияет на основную функцию гипоталамуса – нейроэндокринную. Каким образом? Факторы воспаления регулируют активность ряда генов, работающих в гипоталамусе (опять эпигенетическое воздействие). В результате снижается выработка одного из гормонов гипоталамуса – гонадолиберина (гонадотропин-рилизинг-гормона, ГнРГ, GnRH). Этот гормон, действуя через гипофиз, стимулирует выработку половых гормонов. Поэтому воспаление в гипоталамусе приводит к снижению уровня половых гормонов. Это, в свою очередь, способствует развитию множественных системных признаков старения уже на уровне всего организма<sup>12</sup>.

## Причины причин и связь с признаками старения

Итак, мы разобрались, что хроническое стерильное воспаление сопровождается и во многом вызывается накоплением «клеточного мусора» (DAMP), повышением уровня активных форм кислорода, изменениями в работе регуляторных сигнальных путей и факторов транскрипции, связанных с воспалением (в первую очередь NF-κB и FOXO).

Однако к накоплению «мусора» и АФК также должно что-то вести. Возможно, его причины в возрастных нарушениях работы:

- жировой ткани;
- ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС);
- внеклеточного матрикса;
- митохондрий;
- гипоталамической регуляции;
- адаптивного иммунитета.

Кратко остановимся на каждом пункте из этого списка.

### Жировая ткань

Гипоталамус – центральный орган регуляции, обеспечивающий равновесие в нашем обмене веществ. Но в своей работе он опирается на сигналы, поступающие от периферических тканей, в частности от жировой.

Старение сопровождается метаболическими нарушениями (как изменениями в жировой ткани, так и развитием лептинорезистентности, то есть невосприимчивости к подавляющему аппетит гормону лептину, в гипоталамусе). Они вносят существенный вклад в развитие ожирения и связанного с ним хронического воспаления.

### РААС

Помимо энергетического равновесия, которое поддерживается взаимно регулируемыми сигналами гипоталамуса и жировой ткани, для поддержания жизнедеятельности любого организма очень важен водно-солевой баланс. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) – сигнальный путь, отвечающий в организме за регуляцию этого баланса и артериального давления.

РААС – сложная и многокомпонентная система, в ее работу включены и почки, и печень, и эндотелий сосудов, и гипоталамо-гипофизарная система, которая получает сигналы от ангиотензина. Гиперактивность РААС связывают с жесткостью артерий и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями<sup>14</sup>. Нам же РААС интересна благодаря своему вкладу в формирование воспаления. Именно сердечно-сосудистые заболевания сегодня – лидирующая причина смерти в пожилом возрасте в развитых странах и неизменный спутник старения наряду с метаболическим синдромом.

### Митохондрии

Митохондрии отвечают за окисление жирных кислот и глюкозы (точнее, пирувата – продукта, образующегося из глюкозы в ходе гликолиза) с образованием энергии в виде АТФ. Однако помимо своей энергетической функции митохондрии выполняют важнейшие сигнальные функции: их метаболиты и образованные при дыхании АФК приводят к эпигенетическим изменениям ядерной ДНК<sup>15</sup>.

Митохондрии – сенсоры питательных веществ. В том числе – в нейронах гипоталамуса. Процессы деления и слияния митохондрий играют очень важную роль в способности нейронов гипоталамуса контролировать уровень глюкозы и гомеостаз энергии в организме<sup>16</sup>. Кроме того, митохондрии регулируют метаболизм кальция и запускают процесс апоптоза.

Нарушения в работе митохондрий – важнейшая причина стерильного воспаления в организме<sup>17</sup>, ключевые источники как DAMP, так и АФК. Намного более подробно мы освещаем эту тему в главе «Митохондрии и старение».

## **Внеклеточный матрикс**

Наш организм состоит не только из клеток. В единый организм массу клеток объединяют компоненты внеклеточного матрикса. Матрикс составляет основу соединительной ткани и обеспечивает механическую поддержку и межклеточную коммуникацию. Основу матрикса формируют гиалуроновая кислота и структурные белки: гликопротеины и протеогликаны. К белкам относятся всем известные коллагены, фибрин, эластин, компоненты базальных мембран (ламины) и другие.

Компоненты матрикса постоянно обновляются: старый матрикс расщепляется группой специальных ферментов (металлопротеиназами матрикса), а новые компоненты синтезируются специализированными клетками (фибробластами, хондроцитами и др.). Некоторые компоненты матрикса обновляются быстро, но некоторые, например коллаген и эластин, являются долгоживущими. Поэтому логично, что они претерпевают различные химические изменения и накапливают повреждения. Между волокнами коллагена формируются сшивки, что увеличивает жесткость матрикса.

Матрикс – не просто каркас, в котором «сидят» клетки. Клетки механически взаимодействуют с компонентами межклеточного матрикса, таким образом «чувствуют» изменения его жесткости и реагируют на них. Поэтому растущая с возрастом жесткость матрикса влияет на работу клеток, на их способность к адгезии, на дифференцировку, на миграцию стволовых клеток и т. д. Помимо этого, возрастные изменения белков матрикса могут приводить к возникновению воспаления, связываясь со специальными рецепторами RAGE<sup>18, 19</sup>. Обо всем этом подробнее можно прочитать в главе «Внеклеточный матрикс и старение».

## **Старение иммунной системы**

По уровню сложности организации и выполняемых задач иммунитет можно сравнить с армией и службой внутренней безопасности современного государства: и то и другое призвано распознать и уничтожить врага. И там, и там идет сложный и многостадийный процесс обмена информацией, чтобы отделить «своего» от «чужого» и дать ответ угрозе.

Организм с ослабевающим иммунитетом становится все более подвержен угрозам. Как внешним (например, инфекциям), так и внутренним (например, раку). И, к сожалению, именно иммунная система – одна из наиболее подверженных процессам старения<sup>20</sup>. Оно затрагивает как кроветворные стволовые клетки, дающие начало всем клеткам иммунной системы, так и отдельные популяции иммунных клеток: Т- и В-лимфоциты, моноциты и макрофаги, дендритные клетки, микроглию. В большинстве случаев стареющие иммунные клетки приобретают провоспалительный фенотип, раскручивая тем самым маховик хронического воспаления<sup>20</sup>. О возможных методах борьбы со старением иммунитета мы поговорим в конце этой книги.

Одна из самых больших возрастных неприятностей – репрессии против здоровых клеток и тканей вместо борьбы с реальной угрозой. Такие нарушения называются аутоиммунными

заболеваниями, большая их часть на данный момент либо не имеет эффективных способов лечения, либо поддается ему с большим трудом и лишь в отдельных случаях<sup>21</sup>. Возрастная деградация иммунитета приводит к тому, что он не только не справляется со своими прямыми обязанностями, но и способствует повреждению и преждевременному старению<sup>22</sup>. «Дряхлеющая» иммунная система производит аутоантитела, реагирующие на собственные белки организма. А их наличие – причина многих бед. В первую очередь речь тут все о том же системном хроническом воспалении<sup>23</sup>. Также при старении иммунитета происходит избыточная активация регуляторных Т-лимфоцитов, которые подавляют активность Т-киллеров, что приводит к раку различных органов<sup>23, 24</sup>.

Старение в первую очередь затрагивает наиболее продвинутую часть нашей защитной системы – адаптивный иммунитет<sup>18</sup>. Его задача – распознавать и устранять угрозы, но, в отличие от своего более древнего врожденного собрата, он работает намного точнее.

Для точности необходимы сотни миллиардов Т- и В-лимфоцитов<sup>25</sup>, каждый из которых несет на своей поверхности множество копий уникального рецептора, распознающего свой антиген.

Антиген – странное название. Буквально: antibody generator – то, в ответ на что организм вырабатывает антитела. «Чужой» – так было бы точнее. Антиген – любое вещество, которое не нравится иммунитету: белки, глико- и липопротеины. Это характерные маркеры определенных видов врагов, вплоть до типа вируса или конкретного типа опухоли<sup>26</sup>.

Когда антиген попадает в организм и встречается со «своим» лимфоцитом, запускается многостадийный процесс активации иммунной клетки. Вроде многократного подтверждения нескольких кодов доступа. Затем активированный лимфоцит в бешеных темпах размножается, производя армию клонов. Они все специфичны к антигену, к которому был специфичен лимфоцит-прародитель, и способны эффективно и точно бороться с патогенами – носителями этого антигена.

На подготовку адаптивному иммунитету требуется время. И место. Место созревания одного из двух его «войск» – Т-лимфоцитов – тимус. Собственно, оттуда и буква «Т» в их названии. Эту небольшую железу, расположенную в груди примерно над солнечным сплетением, можно назвать «элитной военной академией». В «академию» незрелые предшественники Т-лимфоцитов попадают из костного мозга и там проходят жесточайший отбор: в итоге не более 5 % новобранцев<sup>27</sup> формируют активные ряды бойцов клеточного адаптивного иммунитета. Отбор в том числе необходим, чтобы отбраковать лимфоциты, способные распознавать и атаковать клетки собственного организма.

К сожалению, тимус – один из самых быстро стареющих органов человека. Его «расцвет» приходится на пятнадцатилетний возраст, после чего начинается инволюция, то есть постепенная атрофия, замещение клеток тимуса жировыми клетками-адипоцитами.

Со временем падает и количество новых Т-лимфоцитов, образующихся в организме. У взрослых людей их популяция частично поддерживается за счет размножения уже созревших периферических Т-лимфоцитов.

Но процесс инволюции тимуса необратим, и Т-лимфоцитов становится все меньше и меньше. Деградирующий тимус перестает производить новые, молодые лимфоциты. А те «старички», что сохраняются, вынуждены поддерживать свою численность за счет регулярного деления, в процессе которого подвергаются старению – уже клеточному. Они подходят к пределу Хейфлика<sup>1</sup> (у них укорачиваются теломеры), и происходит целый ряд других возрастных изменений на клеточном уровне. Например, потеря экспрессии важного для работы Т-лимфо-

---

<sup>1</sup> Предел Хейфлика – граница количества делений клетки.

цитов корцептора CD28. Подобные «лимфоциты-старички» не могут полноценно выполнять свои функции, зато начинают усиленно выделять сигнальные молекулы-цитокины: интерлейкин-6 и фактор некроза опухолей-альфа (ФНО $\alpha$ , TNF $\alpha$ ). Эти молекулы, в свою очередь, стимулируют развитие воспалительной реакции<sup>28</sup>. Интересно, что подобное ускоренное «старение» Т-лимфоцитов также происходит при ВИЧ-инфекции<sup>29, 30</sup>.

Вот так. То есть защитные механизмы ослабевают, а те, что остались, постепенно «сходят с ума» и приносят больше вреда, чем пользы.

(Старение и деградация тимуса и адаптивного иммунитета связаны со старением организма в целом. Если взглянуть на процессы, имеющие отношение к старению и возрастным заболеваниям, то можно увидеть, что красной нитью через них проходит один общий, оказывающий огромное влияние фактор – воспаление<sup>31</sup>.)

## Есть ли главная причина?

Так кто же «первая скрипка» в оркестре возрастных изменений и есть ли она? Скорее всего, все эти изменения запускают, активируют и усиливают друг друга, формируя так называемые «порочные круги». Например:

- Инволюция тимуса, клеточное старение Т-лимфоцитов и выделение ими цитокинов – медиаторов воспаления – повышают с возрастом их локальную концентрацию в тканях, увеличивая вероятность возникновения хронического воспаления.

- Возрастная дисфункция жировой ткани, выраженная в ее гипертрофии и развитии инсулинорезистентности, а также активация системы РААС формируют хроническое воспаление и повышение продукции АФК (что опять же усиливает воспаление). Повышенный уровень АФК и активированные компоненты РААС вызывают нарушения в работе внеклеточного матрикса и митохондрий.

- Нарушение работы митохондрий приводит к образованию значительных количеств DAMP, что усиливает стерильное воспаление, и к дальнейшему повышению уровня АФК. При этом снижается количество энергии, и процесс «уборки» в клетках замедляется.

- Нарастающий уровень АФК приводит к дальнейшим повреждениям компонентов клетки, перекисному окислению липидов, окислительному стрессу, гибели нейронов.

- Продукты перекисного окисления липидов стимулируют образование поперечных сшивок белков внеклеточного матрикса.

- Важную роль в этих процессах играет подавление активными компонентами РААС противовоспалительной функции витамина D<sup>32</sup>.

- Параллельно происходят такие процессы, как укорочение теломер, истощение пула стволовых клеток, нарушение целостности биологических мембран и работы митохондрий. Внутренние процессы в соединительной ткани (накопление поперечных сшивок, старение белков матрикса, их гликирование) и мутации митохондриальной ДНК также вносят свой вклад в развитие старения.

- Факторами риска, ускоряющими нарушения в работе жировой ткани, РААС, внеклеточного матрикса, митохондрий и старение в целом, могут выступать нездоровый образ жизни, воспалительно-инфекционные процессы и загрязнение окружающей среды.

Сочетание вышеперечисленных факторов приводит к нарушению функционирования отдельных органов и систем организма. Это приводит к развитию сердечно-сосудистых, метаболических и нейродегенеративных патологий, саркопении, остеопорозу и онкологическим заболеваниям. Риск смертности экспоненциально увеличивается с возрастом<sup>33</sup>. Это и составляет саму основу старения.

## Возрастные заболевания, связанные с воспалением

Возрастное воспаление сегодня считается общей и, возможно, главной особенностью старения тканей и одной из основных причин большинства возрастных заболеваний.

С хроническим воспалением слабой степени связаны многие причины смерти в старости: сердечно-сосудистые, онкологические и нейродегенеративные патологии<sup>34</sup> (рис. 5).

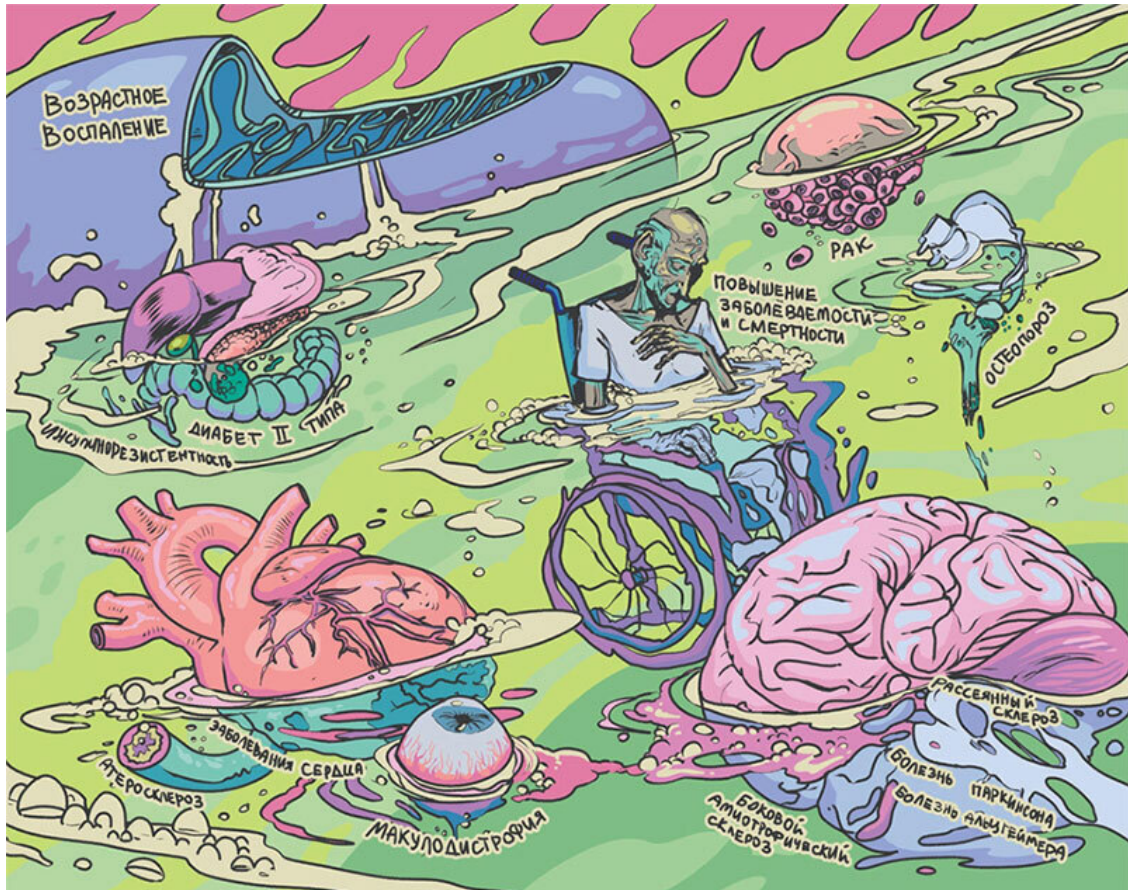


Рисунок 5. Возрастное воспаление и связанные с ним заболевания

## Есть ли выход?

Стоит помнить, что есть и процессы, которые стабилизируют работу системы. Хороший пример – регуляция воспаления при помощи сравнительно недавно описанных в качестве биорегуляторов микроРНК.

МикроРНК – короткие одноцепочечные молекулы рибонуклеиновых кислот, которые не кодируют белки, зато способны комплементарно взаимодействовать с кодирующими их матричными РНК. Они синтезируются в ответ на активацию какого-либо процесса, например воспаления<sup>35</sup>.

За счет принципа комплементарности достигается высокая избирательность: у каждой микроРНК лишь одна или небольшое количество мишеней. Связываясь с ними, микроРНК подавляют экспрессию соответствующих генов на уровне трансляции, останавливая тот процесс, развитие которого вызвало их синтез. Рассмотрим кратко саморегуляцию воспалительных процессов при помощи микроРНК как противовоспалительный и замедляющий старение механизм, заложенный в нас самой природой.

miR-21 – одна из микроРНК, играющая важную роль как в воспалении, так и в регуляции метаболизма. Синтез miR-21 запускают макрофаги в ответ на активацию уже известного нам провоспалительного сигнального пути NF-κB и ряда других провоспалительных путей. Эта микроРНК замедляет воспалительные процессы, взаимодействуя с мРНК провоспалительных белков PTEN и PDCD4 и снижая уровень их экспрессии. Это приводит к нарушению передачи сигналов в молекулярном каскаде NF-κB и увеличению выработки противовоспалительного интерлейкина-10<sup>36</sup>.

Это лишь один из многочисленных примеров использования организмом микроРНК для регуляции воспаления. Есть десятки подобных примеров, как и десятки микроРНК, имеющих, наоборот, провоспалительную активность.

Приведенный пример показывает, что для любого связанного со старением процесса саморегуляция это «живая вода», стабилизирующая систему и продлевающая срок ее жизни.

Большинство существующих сегодня теорий старения носит ограниченный фрагментарный характер, описывая какой-то отдельный фактор и выделяя его как главный<sup>37, 38</sup>. Такое положение вещей, конечно, сильно затрудняет борьбу со старением и нередко заводит в тупик. Хорошая теория старения должна быть непротиворечивой и по максимуму описывать все известные на сегодня процессы, связанные со старением.

Мы предлагаем рассматривать старение как сложный «клубок» взаимосвязанных биологических процессов, при нарушении любого из которых остальные также ломаются. Таким образом, каждый из причастных к старению факторов и все они разом – «главные» причины старения.

## Старение внеклеточного матрикса

Организм человека устроен иерархически. Он состоит из органов, органы – из тканей, ткани – из клеток, клетки – из молекул.

Таково расхожее представление об устройстве тела. На самом же деле тканей, где клетки расположены, как кирпичики, у нас совсем немного: различные эпителии, слизистые оболочки и большинство желез. В остальных же тканях между «кирпичиками» есть довольно большое расстояние. Оно заполнено тем самым межклеточным матриксом.

Матрикс есть везде, но самое большое соотношение матрикс/клетки – в соединительных тканях. В среднем такие ткани только на 20 % состоят из клеток (по объему и весу) и на 80 % – из матрикса<sup>1</sup>. Это кожа, кости, хрящи, сухожилия, кровь и лимфа, радужная оболочка и склера глаз, а также фасции – «футляры» для мышц, органов, сосудов и нервов. Кроме того, иногда процессы, происходящие в матриксе, причастны и к выполнению основной функции органа: например, фильтрующие мембраны в почках «сделаны» именно из матрикса.

Матрикса в организме много. И если мы хотим разобраться в старении тела, необходимо также рассмотреть старение этой структуры.

Матрикс выполняет не только структурную функцию. Он постоянно контактирует с клетками через рецепторы-интегрины на их поверхности. Контакт клеток с матриксом критически важен: в случае его отсутствия клетка совершает запрограммированное самоубийство – апоптоз.

Благодаря регулярной структуре внеклеточный матрикс облегчает движение и миграцию клеток. Так, молодые и незрелые стволовые клетки при получении определенных сигналов из своего микроокружения открепляются от стволовой ниши и мигрируют к более зрелым товарищам, которых им предстоит заменить. По прибытии клетка определяет, где оказалась, и принимает решение о дифференцировке. На это влияют факторы роста – отдельные молекулы, находящиеся в сетчатой структуре матрикса. Они обеспечивают переход клетки в фазу деления, что позволяет ткани успешно регенерироваться<sup>2</sup>.

В дальнейшем, говоря о межклеточном матриксе, мы часто будем приводить в качестве примера кожу. Основной слой кожи – дерма – прекрасный пример соединительной ткани, содержащей большое количество внеклеточного матрикса. С другой стороны, старение кожи близко каждому. С третьей – кожа очень удобно расположена, прямо на поверхности тела, что делает ее прекрасным модельным объектом для изучения старения.

---

<sup>2</sup> Регенерация нарушается при развитии злокачественного новообразования. Опухолевые клетки гораздо менее зависимы от наличия факторов роста или работы внеклеточного матрикса. Нередко у них мутируют гены, обеспечивающие гибель клетки, оказавшейся в абсолютно нетипичных условиях: например, когда она не получает сигнал от матрикса. При этом эти клетки могут активно выделять ферменты, разрушающие упорядоченные структуры матрикса, что помогает им распространяться по организму. Из-за нарушения организации внеклеточных структур нарушается организация и опухолевых клеток. Они начинают расти кучками и сдавливать ткани вокруг. При таком давлении здоровые клетки нередко уходят в апоптоз, поскольку матрикс в таких условиях не способен обеспечивать благоприятные условия для их жизнедеятельности.

## Что же такое внеклеточный матрикс?

Это сетчатая структура между клетками, которая в основном состоит из длинных долгоживущих молекул и «наполнителя» между ними. Разберем подробнее все компоненты:

- Структурные белки (гликопротеины<sup>3</sup>: коллагеновые, эластические и ретикулярные волокна) – в матриксе их можно сравнить с пружинами в матрасе.
- Основное вещество (протеогликаны<sup>4</sup>, гиалуроновая кислота и молекулы воды, которые они задерживают) – им заполнено пространство между структурными белками.
- Адгезивные гликопротеины (ламелин, фибриллин и фибронектин) – «клей» для строительных кирпичиков матрикса и клеток.
- Факторы роста – белки, переключающие режим клетки в фазу деления для регенерации.
- Ферменты (в частности, матричные металлопротеиназы) – белки, которые ускоряют все реакции, протекающие в клетках: и синтез новых веществ, и их расщепление. С их помощью клетка разрезает компоненты матрикса, чтобы продвигаться через «заросли пружин».

Основные клетки соединительных тканей – фибробласты. Они постоянно производят и выделяют в окружающее пространство молекулы матрикса, что обеспечивает его своевременное обновление. Фибробласты – фабрики по обновлению межклеточного матрикса, это их основная функция.

Впрочем, в отдельных тканях и органах основные клетки матрикса не всегда именно фибробласты. Внеклеточный матрикс, формируемый хондроцитами, – это хрящ; остеобластами – кость. А плазма – это межклеточный матрикс крови, хоть и жидкий.

---

<sup>3</sup> Коллаген и эластин – гликопротеины. Однако есть еще и протеогликаны. Отличаются они тем, что имеют разное соотношение «углеводы/белки» в своем составе. В гликопротеинах углеводов не больше 20 %. Углеводные цепи короткие, нерегулярные и не содержат уоновых кислот. Углеводы могут быть представлены моносахаридами, дисахаридами, олигосахаридами или полисахаридами.

<sup>4</sup> Протеогликаны, наоборот, состоят в основном из углеводов: 90–95 % молекул протеогликанов составляют длинные полисахариды регулярного строения (гликозаминогликаны), содержащие аминсахара, часто – уоновые кислоты. Это обычно очень крупные молекулы, задерживающие на себе воду и другие вещества.

## Коллагеновые волокна

Коллаген – основной структурный белок матрикса. Его очень много: 25–33 % всех белков организма<sup>2</sup>, или 70–80 % белков дермы кожи.

Коллаген входит в состав хрящей, суставов, костей, волос, ногтей и даже глазных яблок. Он придает тканям эластичность и прочность. Это, как правило, длинная нитеподобная молекула, которая по-разному уложена в различных тканях: в коже коллаген образует трехмерную сеть из нитей, а вот в костях нити лежат параллельно, смещенные в шахматном порядке и плотно сжатые между собой.

Свое название коллаген получил от греческого слова *κόλλα* («клей»), поскольку именно для производства клея его использовали первое время, получая путем вываривания из хрящей и кожи лошадей.

В зависимости от степени минерализации, богатые коллагеном ткани могут быть очень жесткими, как кость, или более эластичными, как сухожилия. Часто ткани эластичны в начале жизни, однако постепенно минерализуются. Так, например, происходит с сердечными клапанами: коллаген в них с возрастом кальцифицируется, что приводит к снижению сердечной функции.

В настоящее время известно 28 типов коллагена. Они отличаются друг от друга аминокислотными последовательностями, степенью модификации (интенсивности гидроксирования или гликозилирования) и тем, какого типа структуры они образуют.

Типы коллагена I, II, III, V, XI формируют длинные нити-фибриллы. Из IV типа получают пленки, а из VII – якорные фибриллы. Остальные типы – короткие цепочки, фибриллы в форме спиралей, а также сетеобразующий и трансмембранный коллаген.

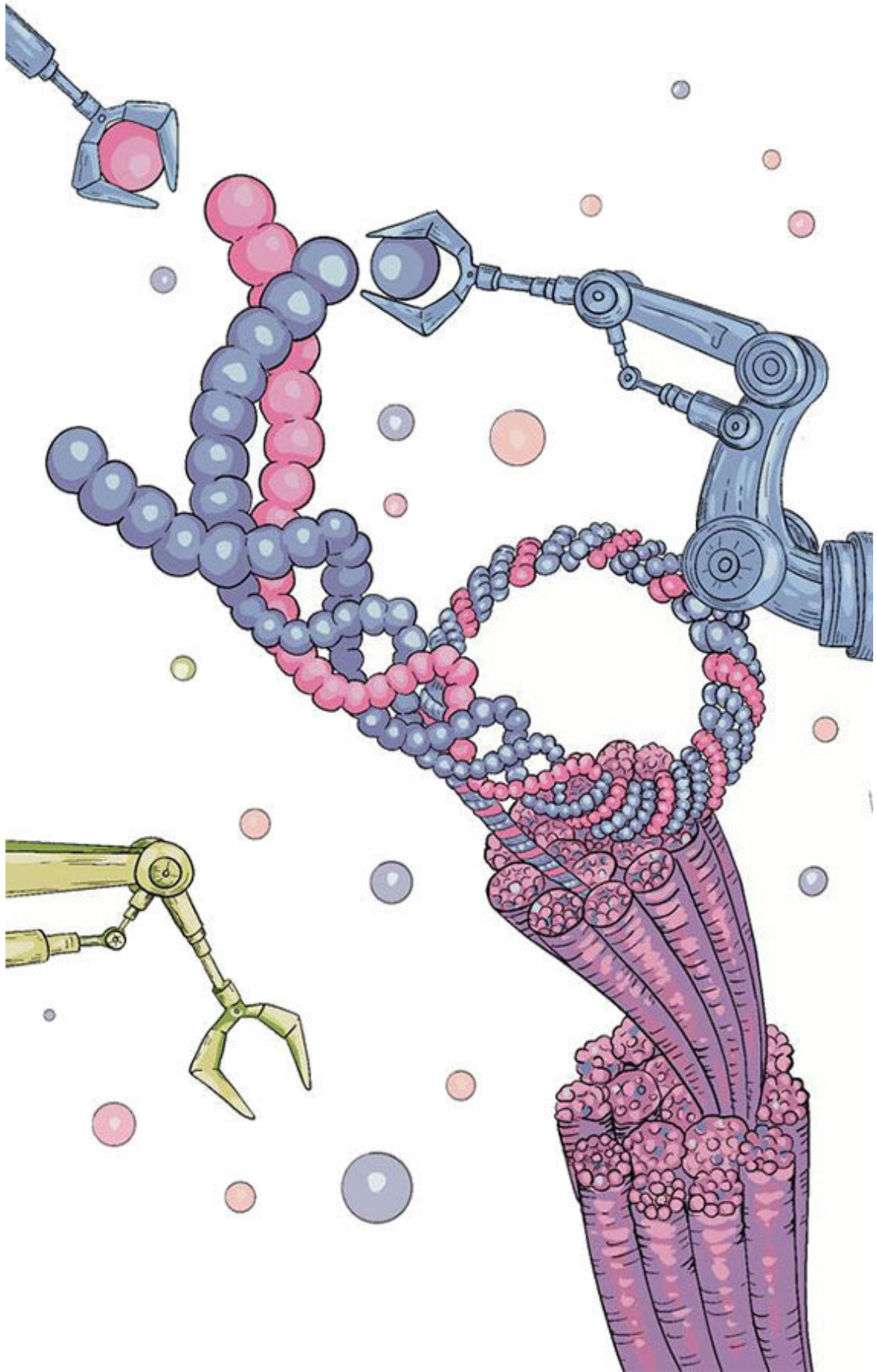
Более 90 % всего коллагена человека приходится на I, самый прочный из всех (рис. 1), II, III и IV типы<sup>5</sup>.

В основе структуры коллагена – аминокислоты. Они сначала собираются в нити-фибриллы (они же микрофибриллы) диаметром 1,5 нм, длиной порядка 300 нм. Фибриллы при ближайшем рассмотрении представляют собой спирали из трех нитей: двух одинаковых (альфа пептид-1) и одной немного химически отличающейся (альфа пептид-2). Фибриллы, в свою очередь, образуют пучки – это и есть волокна коллагена.

Каждый тип коллагена организуется в свой тип коллагеновых волокон.

---

<sup>5</sup> Если учесть, что белок составляет примерно 20 % массы тела и что 30 % или более общего белка – это коллаген, и если предполагается, что коллаген типа I составляет по меньшей мере 90 % от общего количества коллагена, можно рассчитать, что взрослый человек весом 70 кг может содержать почти 4 кг коллагеновых мономеров I типа.



**Рисунок 1.** Структура коллагена I типа. Розовая линия – коллаген I-альфа-II, две голубые – коллаген I-альфа-I<sup>3</sup>

Каждая из трех цепей коллагенового волокна изначально синтезируется отдельно, с дополнительными аминокислотами на обоих концах, обеспечивающими ее растворимость. Затем три цепи собираются в одну спираль внутри фибробласта. На этом этапе спираль называется проколлагеном и пока еще растворима.

Затем фибробласт выделяет протоколлаген. Концы протоколлагена, отвечающие за растворимость, отрезают специальные ферменты: амино- и карбокситерминальные протоколлагеновые протеиназы. Удаление протеиназами еще нескольких аминокислот с концов приводит к получению коллагена, который затем организуется в протяженные волокна, формирующие трехмерную сеть с помощью специальных ферментов – лизилоксидаз<sup>4</sup>.

## **Ретикулярные (решетчатые) волокна**

Это предшественники коллагеновых волокон, их незрелая форма. Они имеют более нежную структуру и сформированы из коллагена III типа.

Сеть ретикулярных волокон называют ретикулином. Это основа для некоторых мягкотканых органов (печень, костный мозг, лимфатическая система).

## Эластические волокна

Секрет эластичности одноименных волокон – в белке эластине. Он тоже фибриллярный, как и коллаген. И его основная особенность, как несложно догадаться, – эластичность, но со временем это свойство меняется<sup>5</sup>. Эластин нерастворим, высоко стабилен и медленно метаболизируется. Большинство протеиназ неспособны его расщеплять. С этим справляется разве что эластаза, которую бактерии и клетки синтезируют в очагах воспаления.

Эластин легко разрушается под воздействием прямого солнечного излучения – этим и объясняются стремительное старение кожи и потеря ее упругости у людей, пренебрегающих солнцезащитными средствами.

Эластиновые волокна формируются аналогично коллагеновым: сначала в фибробластах собираются цепочки предшественника эластина – тропоэластина. Это пока еще растворимая молекула. Затем, уже снаружи, в матриксе, при помощи ферментов (трансглутаминаз и лизилоксидаз) образуются поперечные сшивки, стабилизирующие молекулу (здесь, правда, важна мера, ведь их избыток – один из факторов старения матрикса). После небольших модификаций (сшивок между окисленными остатками лизина в белке<sup>6</sup>) мы получаем прочную эластиновую сетку.

Затем аморфная сетка из эластина соединяется с фибриллин-1а<sup>6</sup>. В результате образуются эластиновые волокна толщиной 1–2 мкм (они состоят из эластина примерно на 90 %). Волокна разветвляются и соединяются друг с другом, образуя сеть<sup>7</sup>.

Эластиновые волокна эластичны, устойчивы к действию кислот и щелочей, не набухают в воде. Они способны поддерживать свою функцию на протяжении всей жизни. Однако различные ферменты, такие как матричные металлопротеиназы и сериновые протеазы, могут их расщеплять.

Если образование фибрилл коллагена происходит в течение всей жизни, то экспрессия тропоэластина у большинства млекопитающих начинается на поздних этапах жизни плода, достигает очень высоких уровней на неонатальных стадиях и снижается после рождения, а во взрослом возрасте полностью прекращается<sup>8</sup>. На этом основании было выдвинуто предположение, что продолжительность жизни человека не может быть длиннее срока жизни эластина, период полураспада которого составляет около 100 лет<sup>9, 10</sup>.

---

<sup>6</sup> Фибриллин-1а – гликопротеин, который тоже синтезируется в фибробластах и отвечает за стабильность эластинового волокна. Фибриллин относят к адгезивным молекулам, «клею».

## Основное вещество, или при чем здесь инъекции красоты?

Заполнитель матрикса – основное вещество – представляет собой большое количество небелковых молекул. Например, гликозаминогликанов (ГАГ)<sup>7</sup> – крупных молекул полисахаридов, создающих механическую поддержку клеткам, связывая воду и занимая пространство между эластическими и коллагеновыми волокнами.

Всего выделяют шесть типов ГАГ: дерматансульфат, гепарансульфат, гепарин, хондроитинсульфат, кератансульфат и гиалуроновую кислоту.

Количество всех ГАГ с возрастом снижается. Многие из них входят в состав БАДов с той или иной степенью доказанности эффективности, применяются для лечения возраст-зависимых заболеваний: например, хондроитинсульфат принимают в случае остеоартрита (стоит ли это делать – отдельный разговор).

Большинство ГАГ (за исключением гиалуроновой кислоты) формируют протеогликаны. Это сложные молекулы, по форме напоминающие ершик для мытья посуды, где ось – это белок, а вокруг множество «ворсинок»-ГАГ (белковая ось занимает всего 5–10 % общей массы молекулы, остальные 90–95 % – «ворсинки»).

Ершики-протеогликаны затем крепятся на нить гиалуроновой кислоты. В результате получается многоножка с ногами-ершиками.

Протеогликаны имеют выраженный отрицательный заряд, привлекающий положительно заряженные ионы натрия и калия. Они, в свою очередь, ведут за собой диполи молекул воды. Таким образом «ершики» удерживают в матриксе необходимое количество воды и ионов, а также могут захватывать и хранить сигнальные молекулы и факторы роста.

Протеогликаны покрывают поверхность клеток, играют важную роль в ионном обмене, иммунных реакциях, дифференцировке тканей.

### Гепарансульфат

Отдельного упоминания достоин гепарансульфат, так как из всех ГАГ он считается самым биологически активным. Он играет важную роль в судьбе клетки (будет ли она делиться или мигрировать), участвует в процессах формирования волокон коллагена и регенерации ран<sup>12</sup>.

Благодаря гепарансульфату клетки, имеющие соответствующие рецепторы, могут присоединяться к белкам базальной мембраны (например, к ламинину) и к белкам внеклеточного матрикса (например, к фибронектину). Таким образом, клетки получают сигналы из своего микроокружения, которые определяют их поведение. Это особенно важно в контексте воспаления.

При облучении кожи ультрафиолетом концентрация протеогликанов, в состав которых входит гепарансульфат, повышается, что способствует более быстрому восстановлению ткани<sup>13</sup>.

---

<sup>7</sup> Гликозаминогликаны (ГАГ) – достаточно крупные молекулы полисахаридов, цепочки из повторяющихся звеньев: аминокислот и уоновых кислот. Раньше этот класс веществ называли мукополисахаридами – от лат. *mucus* – слизь. Гепарин противодействует свертыванию крови, поэтому находится в межклеточном матриксе печени, легких, сердца, в стенках артерий. Кератансульфат присутствует в матриксе всех тканей, но в роговице глаза и скелетных тканях его в разы больше, чем в остальных. В коже взрослого человека он находится в незначительном количестве, хотя может накапливаться в составе белка агрекана при образовании шрама<sup>11</sup>. Хондроитинсульфат характерен для хрящевых тканей. При разрушении он сигнализирует клеткам об опасности, привлекает иммунные клетки, которые нейтрализуют опасность и восстанавливают ткань.

## Дерматансульфат

Дерматансульфат назван так за то, что содержится в основном в коже (от древнегреческого слова *δέρμα*, «кожа»); это основной ее гликан. Он выполняет все характерные для гликозаминогликанов функции. Вероятно, играет роль в коагуляции (свертывании крови), патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, канцерогенезе, инфекционных процессах, заживлении ран и фиброзе<sup>15</sup>.

## Гиалуроновая кислота

Гиалуроновая кислота (или гиалуронан) – один из самых важных небелковых компонентов внеклеточного матрикса.

С химической точки зрения это полимер, состоящий из остатков D-глюкуроновой кислоты и D-N-ацетилглюкозамина.

Это уникальный ГАГ. Он не сульфированный и не образует протеогликанов, тем не менее обладает свойствами, характерными для остальных представителей группы.

Гиалуроновая кислота стабилизирует структуру коллагеновых волокон<sup>16</sup>, участвует во взаимодействии и миграции клеток и играет важную роль в регенерации тканей.

Самое примечательное свойство гиалуроновой кислоты – сохранение влаги: одна молекула гиалуронана способна захватить и удержать вокруг себя 500 молекул воды. В дальнейшем эта жидкость используется для увлажнения, клеточных взаимодействий или для создания объема ткани.

Именно последним свойством пользуются косметологи при инъекциях гиалуроновой кислоты, например, в губы. Гелеобразная субстанция, содержащая гиалуронан, будет «раздуваться» при любом увлажнении и поддерживать свой объем достаточно долго, чем и объясняется эффект подобных процедур.

Помимо того, что «гиалуронка» входит в состав внеклеточного матрикса, она – основной компонент слюны и синовиальной жидкости (которая служит биологической «смазкой» нашим суставам) и содержится в других биологических смазках, например между связками мышц<sup>17</sup>.

Синтезируется гиалуронан в коже преимущественно фибробластами дермы и обновляется довольно быстро – примерно треть всей гиалуроновой кислоты за день. Процесс происходит на внутренней поверхности мембраны фибробласта, в синтезе участвуют специальные ферменты – гиалуроновая синтаза трех видов (HAS-1, HAS-2 и HAS-3). После синтеза гиалуронан выбрасывается наружу<sup>18</sup>.

Гиалуроновая кислота способствует заживлению механических ран. Но при фотоповреждении возникает обратная ситуация: клетки перестают синтезировать гиалуроновую кислоту, вероятно, даже повышается синтез разрушающих ее ферментов. В итоге длинные молекулы гиалуронана разрываются, становятся более короткими и подают сигнал опасности, который стимулирует локальное воспаление, а затем и восстановление ткани<sup>19</sup>.

Любопытно, что экстремальное долгожительство и устойчивость к онкологическим заболеваниям голых землекопов – животных, которые стали популярным объектом для изучения механизмов старения, – объясняются высоким содержанием и особыми свойствами гиалуроновой кислоты в их коже. Крупные молекулы гиалуроновой кислоты голого землекопа подавляют воспаление и клеточное деление, препятствуя развитию онкологических заболеваний<sup>20</sup>.

## Гиалуронидаза

В связи с упоминанием о гиалуроновой кислоте расскажем об одном связанном с ней интересном факте. Как бы ни был полезен для организма гиалуронан, его избыток связан с развитием некоторых патологий, к примеру фиброза и склероза.

Для регуляции уровней содержания гиалуроновой кислоты и других веществ внеклеточного матрикса (мукополисахаридов) существует специальный разрушающий их фермент – гиалуронидаза. Она повышает проницаемость тканей, облегчая тем самым циркуляцию жидкостей в межклеточных пространствах и способствуя замедлению и предотвращению патологического роста соединительной ткани<sup>8</sup>.

В живой природе существует множество видов этого фермента.

Гиалуронидаза может участвовать и в патологических процессах, связанных с инфекциями. Дело в том, что бактерии взяли на вооружение главное свойство гиалуронидазы – прорезывание соединительной ткани – и используют его для повышения собственной патогенности (то есть способности заражать организм).

Гиалуронидаза бактерий, которую они впрыскивают в клетки человека и животных при попадании внутрь, расщепляет гиалуроновую кислоту и другие мукополисахариды кожи, подкожной и межмышечной клетчатки. Это позволяет патогенам убирать на своем пути препятствия и проникать в глубоко лежащие ткани.

Среди бактерий, имеющих на вооружении фермент гиалуронидазу, можно перечислить: клостридий (имеют еще один расщепляющий матрикс фермент – коллагеназу, вызывают столбняк, ботулизм, злокачественный отек и многие другие болезни), стафилококков (имеют еще один расщепляющий фермент – фибринолизин), возбудителей чумы *Yersinia pestis* (также имеют фибринолизин), дифтерийную палочку *Corynebacterium diphtheriae* (имеет еще один расщепляющий фермент – нейраминидазу), стрептококков (имеют целый ряд расщепляющих ферментов – протеазы, липазы, эстеразы, дезоксирибонуклеазы) и других.

Кроме бактерий, гиалуронидазу синтезируют скорпионы и змеи в составе ядов, а также пиявки.

---

<sup>8</sup> В организме человека гиалуронидаза, кроме прорезывания соединительной ткани, играет важную роль в репродукции. Во время оплодотворения сперматозоиды выделяют гиалуронидазу, которая расщепляет гиалуроновую кислоту, скрепляющую фолликулярные клетки вокруг яйцеклетки, после чего становится возможным проникновение сперматозоида внутрь.

## Обновление матрикса

Компоненты матрикса постоянно обновляются: старые расщепляются матриксными металлопротеиназами, а новые синтезируются специализированными клетками (например, фибробластами и хондроцитами). Интенсивнее всего такой синтез происходит после повреждений и ожогов.

Некоторые компоненты матрикса обновляются быстро, другие, например коллаген и эластин, – поразительные долгожители. Период полураспада коллагена в межпозвоночных дисках составляет целых 95 лет<sup>21</sup>! Логично, что он претерпевает различные химические изменения и со временем накапливает повреждения.

Остановимся на металлопротеиназах. Они разрушают белки матрикса, тем самым позволяя ему обновляться и перестраиваться. В каталитический центр этих ферментов входит металл (отсюда и название), чаще всего это цинк, реже – кобальт. Как и другие ферменты, они подразделяются на две группы: экзопептидазы (отщепляют аминокислоты от конца белка) и эндопептидазы (расщепляют белок внутри пептидной цепи).

Металлопротеиназы, к примеру, помогают разрушать матрикс, чтобы проложить сквозь него новые кровеносные сосуды, то есть участвуют в процессе ангиогенеза.

Регулирует работу матриксных металлопротеиназ белок катепсин С<sup>9</sup> (относится к протеиназам)<sup>22</sup>. Он отщепляет небольшой фрагмент от протеиназ-мишеней и переводит их из неактивного состояния в активное. В частности, катепсин С выделяется клетками иммунной системы<sup>23</sup>, и его роль значительна при развитии воспалительной реакции, поскольку необходимо активировать матриксные металлопротеиназы для устранения и обновления межклеточного вещества в воспаленной ткани.

На данный момент известно, что основную роль в процессе репарации дермы играют фибробласты. Интересны работы по стимулированию фибробластов для выработки коллагена. Они могут помочь не только в разработке препаратов для заживления ран, но и при реставрации стареющих тканей за счет синтеза новых компонентов межклеточного матрикса.

Экспериментально было показано, что фактор роста фибробластов-1 стимулирует развитие собственной ткани организма и помогает ранам эффективно закрыться (тем самым блокируя инфекцию и уменьшая образование рубцов). Использование фактора роста фибробластов – более эффективный способ заживления ткани, чем применение существующих тканевых герметиков<sup>10</sup>, так как в результате его применения образуется очень прочный коллаген типа I<sup>25</sup>.

---

<sup>9</sup> Нарушения в работе катепсина С приводят<sup>24</sup> к развитию синдрома Папильона – Лефевра, выражающегося в кератозе – патологическом ороговении и разрастании кожных покровов. Это происходит вследствие сниженной активности расщепляющих матрикс протеиназ.

<sup>10</sup> Своеобразный «клей», который используется для заживления кожи, сосудов и других органов. Например, герметик MeTro, который был разработан в 2017 году<sup>26</sup>.

## Общение матрикса с клеткой

Здесь важно сказать о селектинах – гликопротеинах, пронизывающих мембрану клетки и участвующих в связывании клетки с матриксом и другими клетками. По своей природе они относятся к семейству лектинов – белков, прочно и специфично связывающихся с остатками углеводов, что необходимо для узнавания клетками друг друга. Важно помнить, что селектины, как и другие лектины, участвуют не только в связывании клеток, но и во внутриклеточной сигнализации.

Они также играют роль в привлечении и миграции лейкоцитов в места воспаления. Это делает селектины незаменимыми для формирования иммунного ответа. Почему это важно, расскажем немного позднее.

Активация селектинов иногда происходит при развитии патологических процессов, например при атеросклерозе, тромбозе глубоких вен и запуске метастазирования у опухолей. Значит, в некоторых случаях искусственная блокировка селектинов может облегчить течение заболевания<sup>27</sup>.

## Связь старения и матрикса

### Изменение матрикса с возрастом

С возрастом матрикс теряет эластичность, становится более жестким. Также жесткости способствует образование избыточных поперечных сшивок между волокнами коллагена и эластина. Вернемся к нашему любимому образцу матрикса – коже: все это хорошо заметно и проявляется в виде морщин и потери упругости.

Повышение жесткости матрикса связывают с развитием ряда возрастных заболеваний: утолщения стенок сосудов и увеличения их жесткости<sup>28</sup>, изменений в тканях сердца<sup>29</sup>, онкологических<sup>30</sup> и нейродегенеративных заболеваний<sup>31</sup>.

На молекулярном уровне жесткость нарушает общение матрикса с клетками, сбивает работу иммунной системы, способствует хроническому воспалению.

Разберем все эти процессы немного подробнее.

### Потеря эластичности

Эластичность тканей очень важна для работы органов кровеносной, дыхательной и некоторых других систем. В первую очередь от эластических волокон зависит упругость стенок кровеносных сосудов и в итоге – кровяное давление во всем организме.

Необратимое разрушение волокон со временем запускает и другие процессы старения, например воспаление. Дальше запускаются хорошо нам знакомые «порочные круги».

Разрушение эластических волокон также приводит к высвобождению биоактивных пептидов – фрагментов эластина, так называемых эластокинов, играющих активную роль в разных физиологических процессах, включая клеточную адгезию, хемотаксис, миграцию и пролиферацию клеток, активацию протеаз и апоптоз<sup>32</sup>. Выделение эластокинов – одна из основных причин запуска «порочных кругов» воспаления, генерации активных форм кислорода (АФК), чрезмерной экспрессии разрушающих матрикс протеаз и прочих патологических процессов.

Рассмотрим основные факторы снижения эластичности матрикса и основные патологические последствия старения эластических волокон (рис. 2).

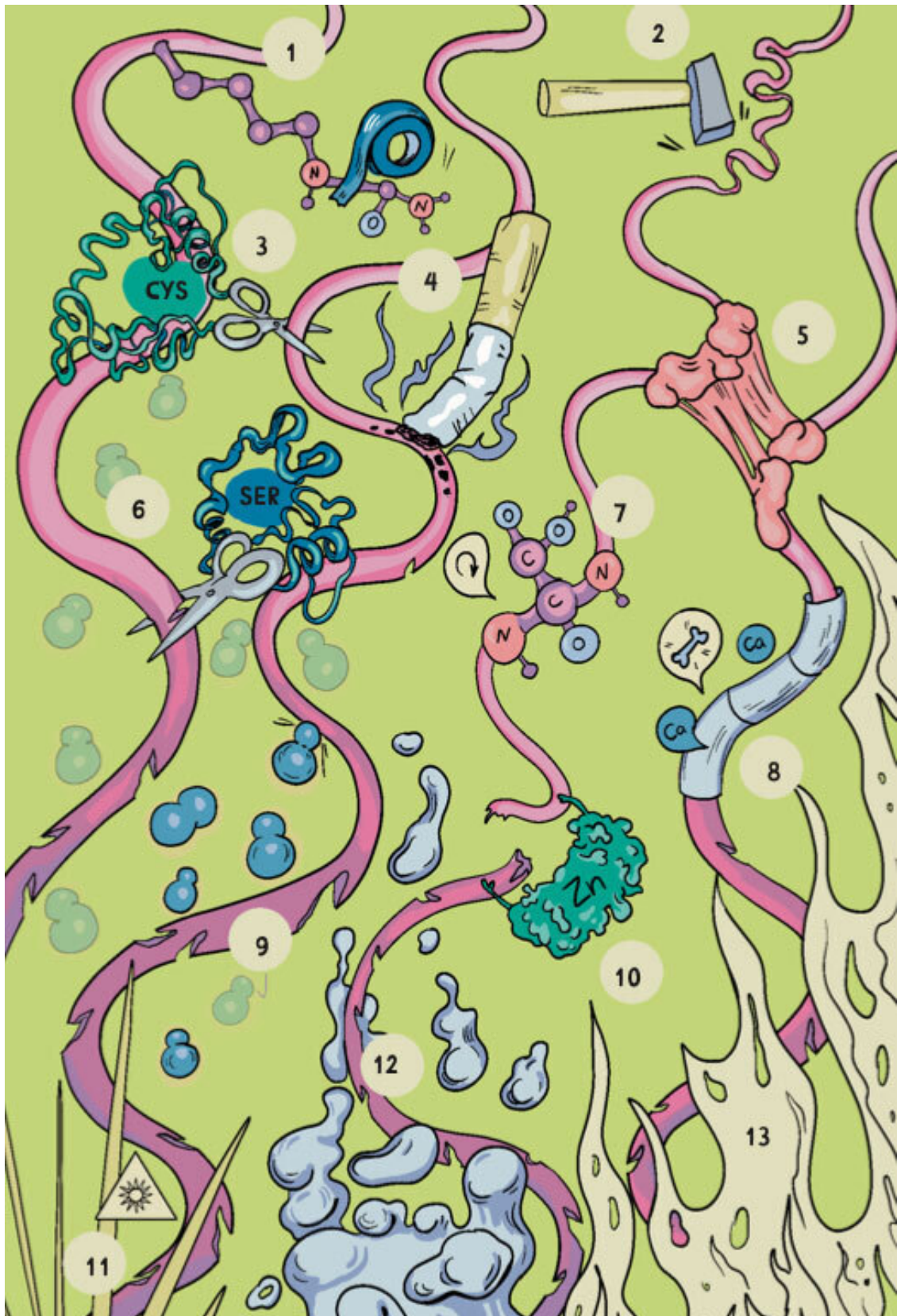
Во-первых, это внешние небиологические факторы: ультрафиолет, активные формы кислорода (АФК), табак и другие<sup>33, 34, 35, 36, 37</sup>.

Во-вторых, активность ферментов, отвечающих за образование поперечных сшивок волокон: когда их становится слишком много, жесткость ткани повышается, а эластичность – снижается.

Третий фактор – неферментативные повреждения, возникающие в ходе химических реакций: гликирования, окисления, кальцификации и т. д. Также к неферментативным повреждениям стоит отнести механический износ волокон и карбамилрование. Наличие старых, изношенных волокон в ткани неизбежно ведет к потере их эластичности и многочисленным патологиям кровеносной и дыхательной систем, таким как гипертоническая болезнь и эмфизема легких.

Таким образом, здоровый образ жизни не может полностью предотвратить внутренние процессы старения эластина. Они связаны с модификацией эластиновых волокон липидами, а также их кальцификацией и ферментативной деградацией. Липиды, кальций и углеводы – часть рациона человека, и эластин накапливает все больше и больше повреждений с возрас-

том. В итоге продолжительность жизни человека ограничена сроком сохранения эластических свойств кровеносной и дыхательной систем, что примерно составляет 100–120 лет<sup>9</sup>.



**Рисунок 2.1.** Внешние и внутренние факторы, влияющие на эластичность матрикса при старении. Патологические последствия старения эластических волокон<sup>5</sup>. (1) карбамилорва-

ние; (2) механическая усталость; (3) цистеиновые протеазы; (4) курение; (5) гликирование; (6) сериновые протеазы; (7) рацемизация аспарагиновой кислоты; (8) кальцификация; (9) активные формы кислорода; (10) матриксные металлопротеазы; (11) УФ-излучение; (12) загрязнение воздуха; (13) окислительное повреждение

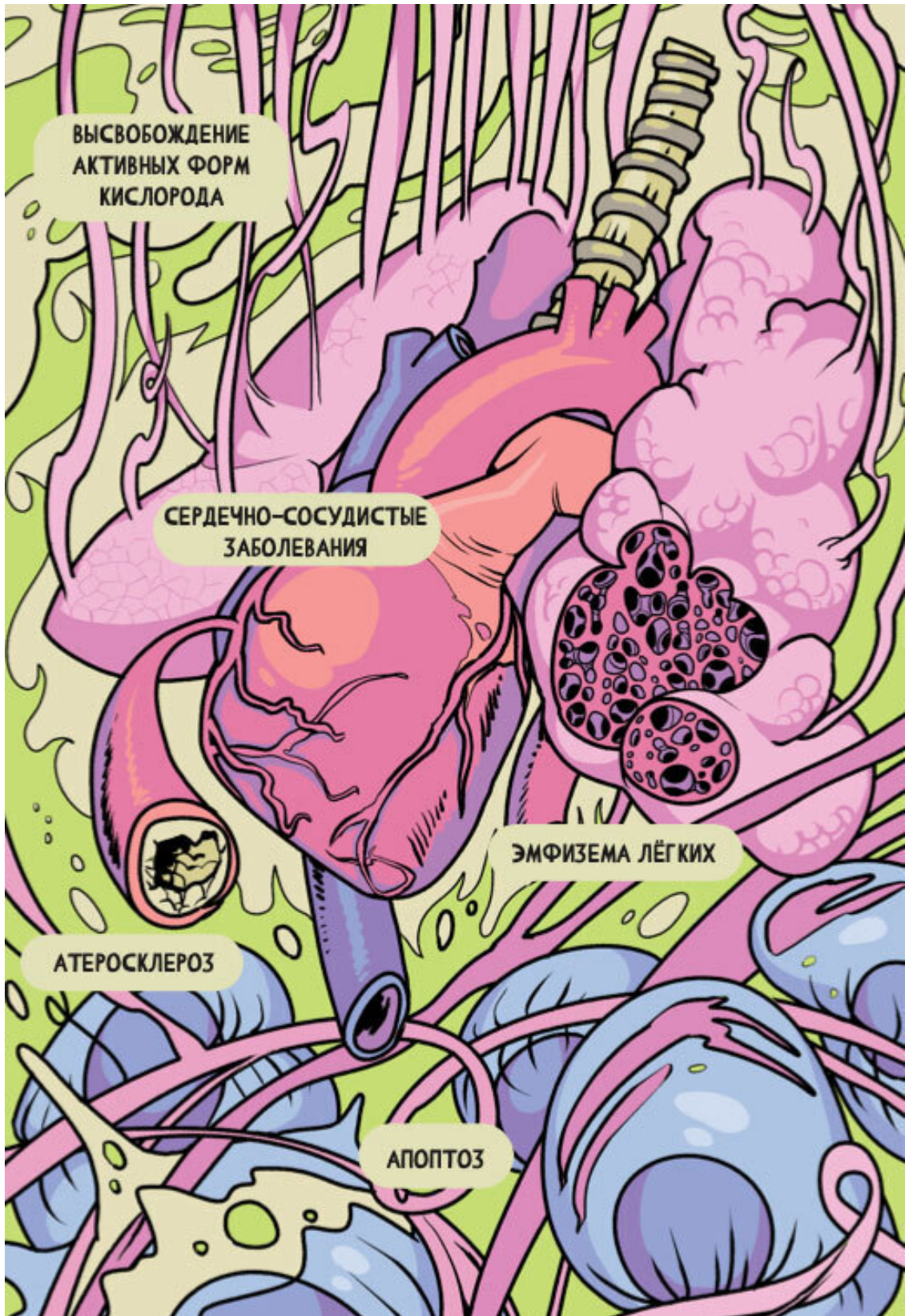


Рисунок 2.2. Патологические последствия старения эластических волокон

## Механическая связь с клеткой

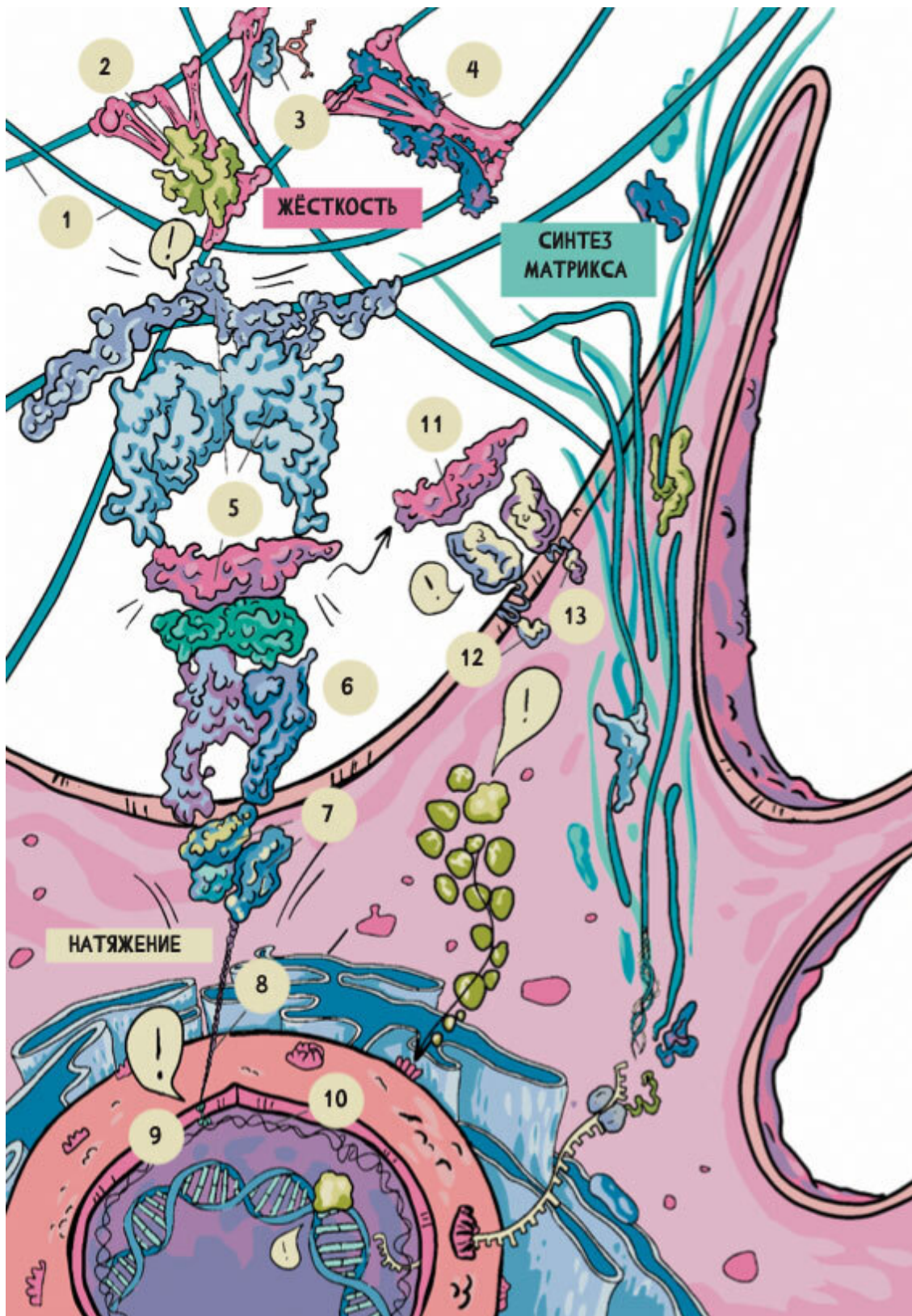
Свойства матрикса сильно влияют на функционирование связанных с ним клеток, в частности на их развитие и дифференцировку. Клетки «чувствуют» степень жесткости матрикса при помощи различных механорецепторов: силы натяжения, сжатия и сдвига переводятся в биохимические сигналы. Этот процесс известен как механотрансдукция<sup>11</sup>.

Растущая с возрастом жесткость матрикса и изменения в его структуре влияют на работу клеток, их способность к адгезии, снижение подвижности и другие аспекты их поведения<sup>41</sup>. Более того, повышение жесткости матрикса приводит к высвобождению клетками факторов роста, стимулирующих синтез компонентов матрикса и еще сильнее ее увеличивающих<sup>42</sup> (рис. 3).

Многочисленные данные подтверждают, что клетки активно перестраивают окружающий их матрикс для поддержания оптимального уровня его жесткости<sup>43</sup>.

---

<sup>11</sup> В ходе механотрансдукции механическая нагрузка на матрикс приводит к образованию так называемых фокальных контактов – участков, при помощи которых клетка цепляется за матрикс. Они инициируют сборку мономерного актина в актиновые стресс-фибриллы – натянутые нити, которые передают механическое напряжение внутрь клетки и запускают разнообразные сигнальные каскады<sup>38</sup>. Соединяясь через фокальные контакты с матриксом с одной стороны, с другой стресс-фибриллы прикрепляются к оболочке клеточных ядер. Их натяжение вносит значимый вклад в создание сил напряжения внутри и снаружи клеток<sup>39</sup>. Таким образом, жесткость внеклеточного матрикса влияет на клеточные ядра. В частности, от нее зависит уровень компактизации ядерного хроматина и, как следствие, экспрессия генов<sup>40</sup>.



**Рисунок 3.** Механизмы повышения жесткости внеклеточного матрикса, силы механического натяжения и биохимические изменения, возникающие в ответ на возрастание жесткости матрикса

Поперечные шивки матрикса, образуемые лизилоксидазой (LOX), тканевой трансглутаминазой (TG2), и конечные продукты гликирования – основные факторы, способствующие развитию патологической жесткости матрикса. Клетки детектируют повышение жестко-

сти внеклеточного матрикса через фокальные контакты с матриксом, состоящие из интегринов и фокальных адгезионных комплексов. Сила натяжения актино-миозиновых волокон в клетках увеличивается в ответ на повышенную жесткость матрикса, усиленное натяжение волокон передается на матрикс, к которому они крепятся, и на ядра клеток. Опосредованное повышением жесткости матрикса увеличение силы натяжения актино-миозиновых волокон вызывает конформационные изменения в мультибелковом комплексе, связывающем трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ ). Это приводит к высвобождению молекулы TGF- $\beta$ , которая запускает синтез компонентов внеклеточного матрикса и повышение его жесткости.

Обозначения: 1 – внеклеточный матрикс; 2 – LOX; 3 – КПП; 4 – TG2; 5 – латентный комплекс; 6 – интегрин; 7 – фокальная адгезия; 8 – актин; 9 – LINC; 10 – ламина; 11 – TGF- $\beta$ ; 12 – TbRII; 13 – TbRI42.

В 2010-х вышло несколько работ, показавших влияние жесткости матрикса на иммунную систему<sup>44</sup>. Есть основания полагать, что увеличение жесткости с возрастом ускоряет старение и гибель иммунных клеток, в частности тканевой популяции Т-лимфоцитов<sup>45</sup>. Судя по всему, одна из основных причин этого – механическое повреждение ядерной ламины при движении клетки сквозь матрикс<sup>46</sup>. Поврежденные же клетки становятся источником провоспалительных интерлейкинов, которые вызывают постоянное воспаление в тканях.

## Подробнее о сшивках в матриксе

Изменения в структуре матрикса связывают в первую очередь с таким химическим процессом, как образование поперечных сшивок между его волокнами. Отметим несколько основных механизмов образования сшивок:

1. Ферментативное: с помощью транслугутиназы<sup>47</sup> и лизилоксидазы<sup>48</sup> (рис. 2).
2. Неферментативное: 2a) гликирование белков; 2b) спонтанное расщепление по остатку аспарагина.
3. Карбамилирование.

## Гликирование белков

Гликирование – неферментативное присоединение моносахаридов (глюкозы, фруктозы или их производных) к свободной аминогруппе белка с образованием химической сшивки (рис. 4). Химическое название данной реакции – реакция Майяра.

Если говорить простыми словами, это реакция «прилипания сахаров к белкам». Мы часто наблюдаем ее в быту: именно благодаря реакции Майяра при запекании получается аппетитная корочка на шашлыке или хлебе. Без дополнительного «поджаривания» реакция Майяра, впрочем, тоже протекает, просто медленнее – ровно это и происходит в нашем организме.

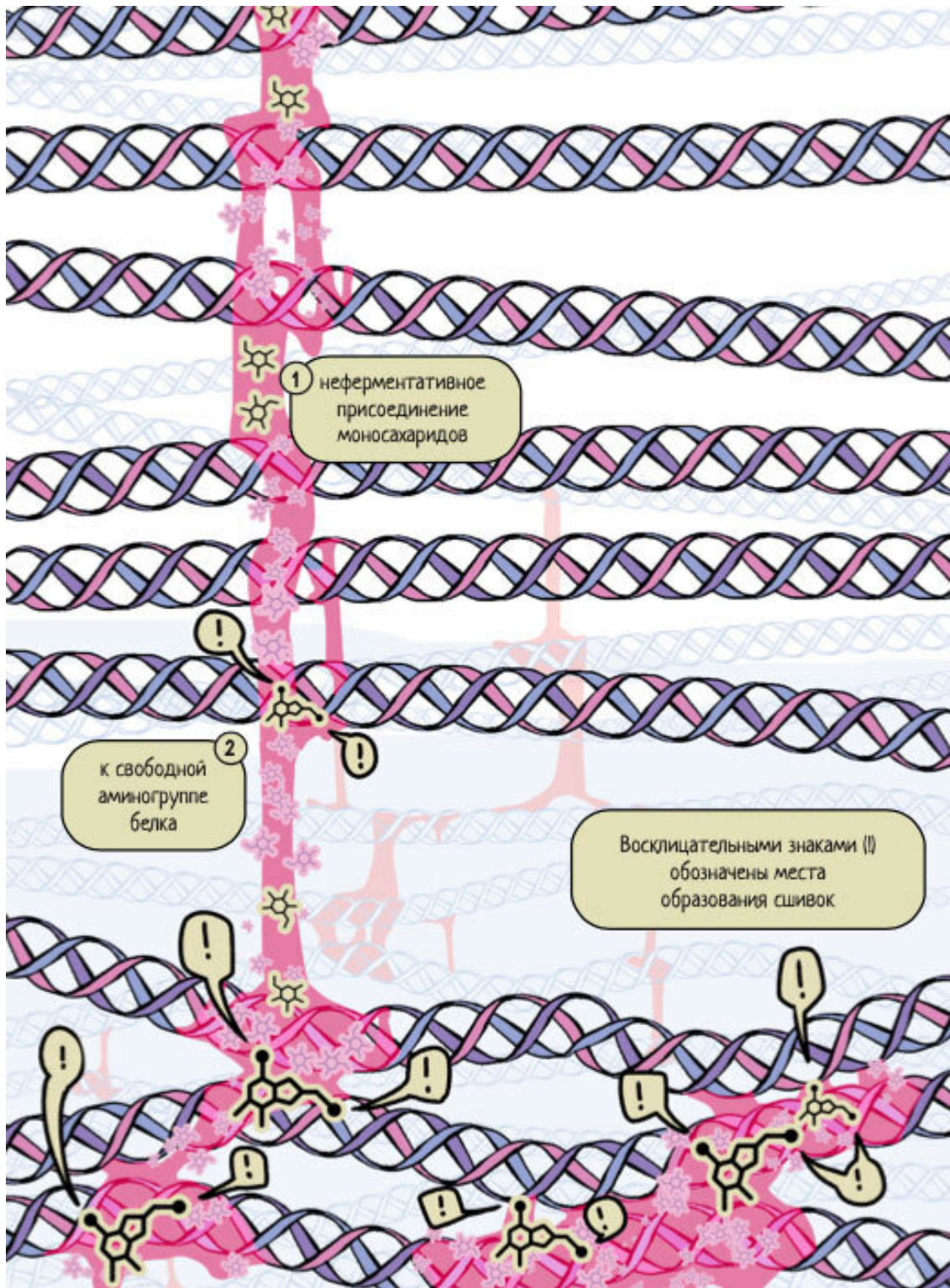
Вещества на корочке хлеба называются конечными продуктами гликирования (КПП). Конечными в том смысле, что они получаются в конце реакции. И в том смысле, что назад дороги нет, корочка не превратится обратно в сырой хлеб.

Наличие КПП в нашем теле – это на самом деле проблема, так как такие слипшиеся с моносахаридами белки перестают выполнять свои функции, а вернуться в нормальное функциональное состояние самостоятельно уже не могут. КПП – это мусор, от которого необходимо избавиться, так как их накопление ведет к росту уровня воспаления в организме (к запуску экспрессии провоспалительных цитокинов)<sup>49</sup>.

В целом гликирование бесполезно – это своего рода химическое «изнашивание» белков. Его даже можно считать маркером времени жизни белка<sup>50</sup>. Это случайный, стохастический процесс, происходящий в нашем теле безо всякой на то генетической программы.

Именно гликирование – виновник большинства повреждений тканей при сахарном диабете<sup>51</sup>. Кроме того, гликирование может приводить к нарушению функций митохондрий, их структуры и к окислительному стрессу<sup>52</sup>. Повышенное содержание КПГ обнаруживается в нервных клетках пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера<sup>53</sup>, что указывает на участие гликирования в ее патогенезе<sup>41</sup>. Оно ускоряет процесс дегенерации нейронов, наблюдаемый при болезни Паркинсона<sup>54</sup>.

Гликирование же коллагена I типа делает его устойчивым к «перестройке» ферментами. Более того, между волокнами коллагена формируются «механические» сшивки, что увеличивает жесткость матрикса<sup>21, 55</sup>.



**Рисунок 4.** Схематичное изображение процесса гликирования белков: неферментативное присоединение моносахаридов (1) к свободной аминогруппе белка (2). Восклицательными знаками (!) обозначены места образования сшивок

## Диагностика гликирования

Сейчас КППГ уже используются в клинической практике в качестве диагностического маркера для целого ряда заболеваний<sup>1256</sup>.

В частности, проводят анализ уровня гликирования белков в тканях, что важно для отслеживания изменений в долгосрочной перспективе. Это актуально и для коллагена, период полураспада которого – несколько лет, а уровень гликирования у здоровых людей в возрасте от 20 до 80 лет растет, хоть и незначительно, со временем<sup>61</sup>.

Обычно для кожи, как самой богатой коллагеном ткани, определяют уровень содержания глюкозепана (одного из КППГ). В ряде работ показана взаимосвязь роста количества глюкозепановых сшивок с сердечно-сосудистыми заболеваниями<sup>62, 63</sup> и заболеваниями нервной системы<sup>62</sup>. Увеличение скорости гликирования коллагена говорит о развивающихся нарушениях, таких как кальцификация коронарных артерий, ретинопатия, нейропатия или нефропатия<sup>64</sup>.

В целом же наиболее перспективное направление развития предсказательной диагностики гликирования белков – комбинирование большого количества различных анализов в сочетании с приемами машинного обучения. Уже сейчас такие подходы<sup>65</sup> показывают первые результаты в диагностике аутизма.

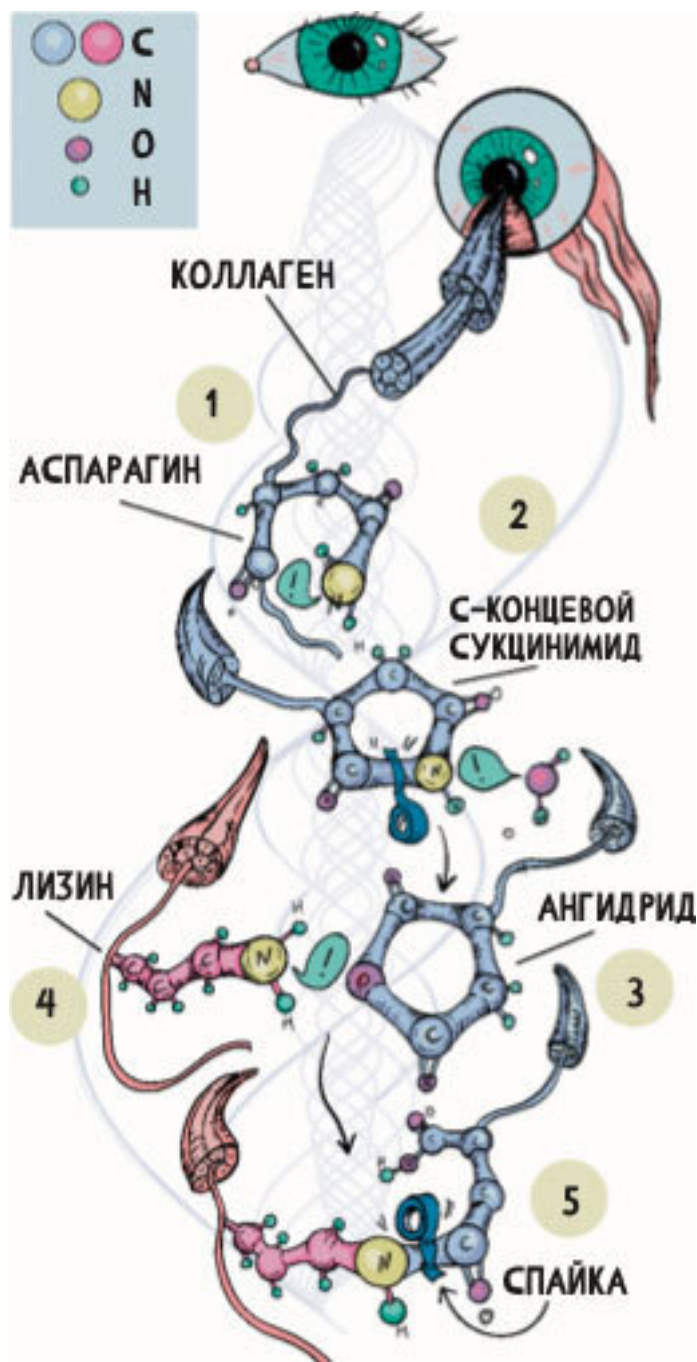
## Еще один механизм образования сшивок

Он был открыт совсем недавно и включает в себя первоначальное спонтанное расщепление по остатку аспарагина в белке со ступенчатым расщеплением С-концевого сукцинимида, что в конечном счете приводит к образованию ангидрида. Нуклеофильная «атака» на этот ангидрид боковой аминогруппой лизина приводит к образованию ковалентной изопептидной связи.

Любой остаток аспарагина в белке, по-видимому, является потенциальным сайтом такого ковалентного сшивания<sup>66</sup> (рис. 5).

---

<sup>12</sup> К примеру, гликированный гемоглобин (HbA1c) применяют в качестве маркера диабета 1-го и 2-го типов<sup>57</sup>. Однако из-за относительно большого времени полураспада (порядка 120 дней<sup>58</sup>) этот показатель плохо характеризует недавние изменения в тканях. По этой причине параллельно измеряют уровень гликирования альбумина в сыворотке крови, период полураспада которого значительно меньше (порядка 20 дней<sup>59</sup>). Эти анализы используют при диагностике гипертонии, ожирения и острых воспалительных заболеваний. Гликированные липопротеины высокой и низкой плотности позволяют с высокой точностью предсказывать развитие ишемической болезни сердца, а также появление симптомов атеросклероза<sup>60</sup>.



**Рисунок 5.** Один из механизмов образования сшивок в матриксе<sup>66</sup>

Первоначально остаток аспарагина (1) в белке подвергается спонтанному расщеплению, что приводит к формированию С-концевого сукцинимид (2), ступенчатое расщепление которого в конечном счете приводит к образованию ангидрида (3). Нуклеофильная «атака» на этот ангидрид боковой аминогруппой лизина (4) приводит к образованию ковалентной изопептидной связи (5). Любой остаток аспарагина в белке, по-видимому, – потенциальный сайт такого ковалентного сшивания.

### Карбамилрование

Гликирование – не единственный тип химических реакций, ускоряющих старение матрикса. Группа французских исследователей показала<sup>67</sup>, что важным маркером старения явля-

ется также карбамилрование – присоединение к аминокетам белков остатков изоциановой кислоты, одного из продуктов распада мочевины (рис. 6).

При карбамилровании остатков лизина в долгоживущих белках матрикса накапливается гомоцитруллин. Его содержание напрямую коррелирует с продолжительностью жизни мышей, коров и людей.

Наличие гомоцитруллиновых остатков в молекулах коллагена приводит к дестабилизации его трехспиральной структуры и, как следствие, к снижению его устойчивости к температуре, действию металлопротеиназ и другим факторам деградации.

В итоге формально мы получаем тоже как бы сшивки. Но, в отличие от сшивок, возникших в результате процесса гликирования, они не делают волокна коллагена жестче. Напротив, коллаген становится более хрупким. Общее здесь одно – от такой сшивки организму тоже очень сложно избавиться самостоятельно.



**Рисунок 6.** Химическая реакция карбамилрования лизина с образованием гомоцитруллина<sup>67</sup>

## Ультрафиолет

Хроническое повреждение тканей происходит и при постоянном воздействии на них солнечного света. Основное действие ультрафиолета, по понятным причинам, приходится на ткани кожного покрова. В итоге кожа теряет упругость, появляются морщины.

Исследования показали<sup>68</sup>, что на молекулярном уровне фотостарение – это ровно то же самое старение, но в ускоренном виде. Воздействие ультрафиолета способствует появлению АФК в клетке. Это, в свою очередь, повышает уровень синтеза матриксных металлопротеиназ. А они уже фрагментируют коллагеновые волокна.

Фибробласты, закрепленные на волокнах коллагена, чувствуют снижение механического натяжения, а это – сигнал к дальнейшему синтезу металлопротеиназ и замедлению синтеза коллагена<sup>69</sup>. Механизм действия подобен порочному кругу: в результате старения ткани (в данном случае кожного покрова) в клетках повышается уровень АФК, что, в свою очередь, приводит к снижению механического натяжения – и снова повышает уровень АФК в клетках.

Также происходит замедление работы тирозинфосфатаз, в норме замедляющих развитие воспалительных реакций<sup>70</sup>.

В результате образуется положительная обратная связь, действие которой приводит к перманентному воспалению и ускоренному старению тканей кожного покрова. Опять «порочный круг».

## Возрастное воспаление

О возрастном воспалении мы уже поговорили в первой главе. Это хроническое воспаление в пожилом возрасте. Оно усугубляет течение атеросклероза, диабета 2-го типа, болезни Альцгеймера и некоторых других заболеваний<sup>71</sup>.

КПГ активно привлекают макрофаги, которые принимают активное участие в воспалительных процессах. В результате концентрация макрофагов в ткани увеличивается и в ней развивается повышенный уровень воспаления<sup>72</sup>.

## Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Известно, что с изменением структуры матрикса также связана активность РААС<sup>13</sup> – ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (рис. 7). РААС отвечает за регуляцию кровяного давления и распределения крови в организме человека. В ее работе задействованы почки, печень, сердечно-сосудистая система.

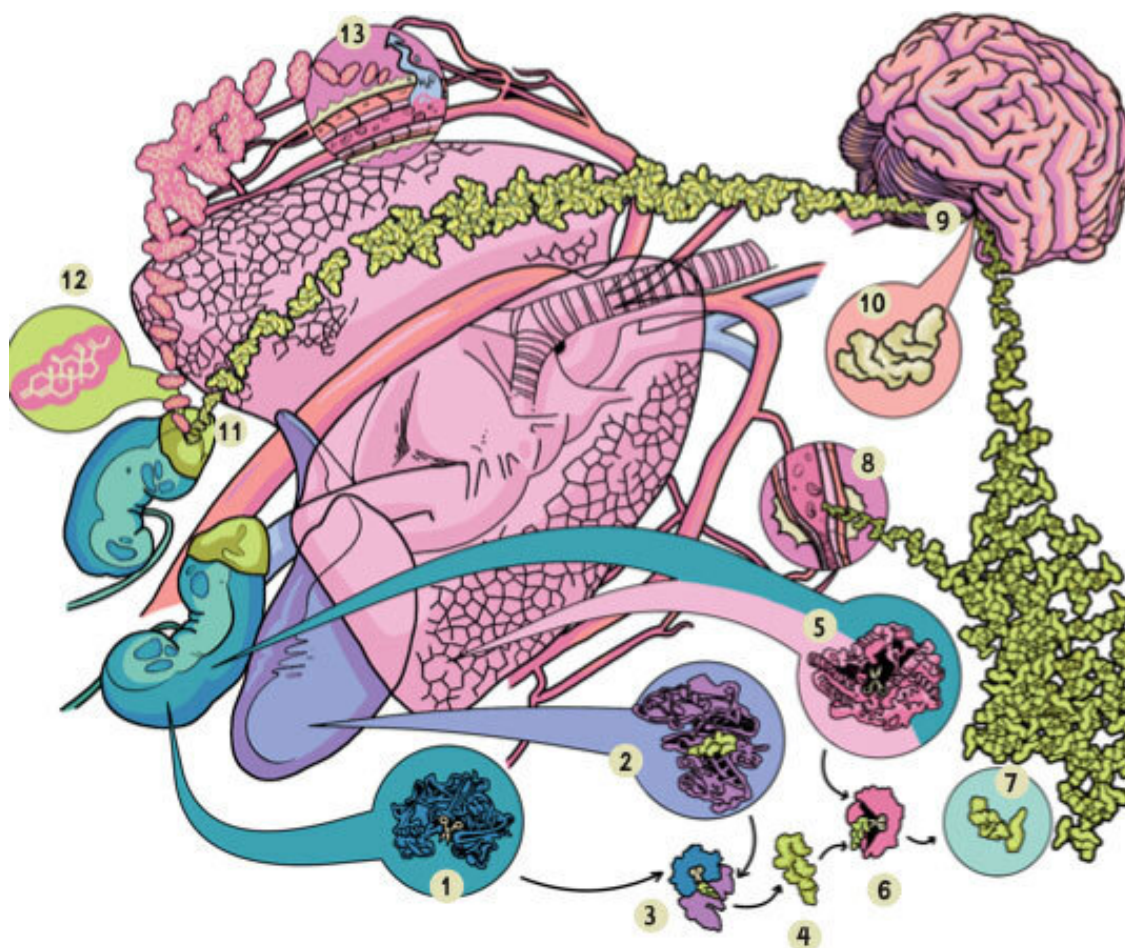


Рисунок 7. Схема работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы:

<sup>13</sup> Механизм действия РААС таков: фермент ренин (из почек) отщепляет от ангиотензиногена (из печени) кусочек, после чего образуется неактивный гормон ангиотензин I. В клетках эндотелия легочных капилляров ангиотензин I гидролизуется ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ), который отщепляет от него еще кусочек. В результате образуется активный гормон ангиотензин II (влияет на сокращение сосудов).

1 – секреция ренина почками в ответ на снижение внутрпочечного давления; 2 – секреция ангиотензиногена печенью; 3 – отщепление ренином декапептида от ангиотензиногена, высвобождение ангиотензина I; 4 – ангиотензин I; 5 – синтез ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в легких и почках; 6 – преобразование ангиотензина I в ангиотензин II под воздействием АПФ, который отщепляет от него две последние аминокислоты; 7 – ангиотензин II; 8 – сосудосуживающая активность ангиотензина II, за счет которой растет центральное давление; 9 – стимуляция гипофиза ангиотензином II, в результате чего происходит секреция антидиуретического гормона (АДГ); 10 – АДГ; 11 – стимуляция АДГ выброса альдостерона надпочечниками; 12 – альдостерон. 13 – альдостерон задерживает воду и повышает проницаемость мембран клеток, за счет чего увеличивается объем циркулирующей крови и растет кровяное давление

Избыточный синтез одного из участников цепочки РААС в печени (ангиотензиногена), к примеру, приводит к повышенной жесткости тканей сердца – в результате чрезмерного синтеза белков матрикса фибробластами. В итоге работа сердца сильно страдает<sup>73, 74, 75, 76, 77</sup>. Это происходит следующим образом: активация рецептора к ангиотензину II AT1, который представлен на поверхности клеток многих тканей (сердце, почки, нервная система и др.), вызывает избыточные ответы в кардиомиоцитах и синтез белка внеклеточного матрикса фибробластами сердца.

В фибробластах сердца ангиотензин II повышает синтез коллагена, фибронектина, ламинина и остеопонтина. Гладкомышечные клетки сосудов, стимулированные ангиотензином II, демонстрируют увеличение количества мРНК коллагена, фибронектина, ламинина и тенасцина.

Решение вышеописанных проблем уже проглядывается: опыты на животных показали, что фармакологическое ингибирование компонентов РААС приостанавливает разрастание компонентов матрикса, приводящее к фиброзу, а значит, и патологические процессы в тканях сердца<sup>78</sup>.

В почках ангиотензин II стимулирует синтез коллагенов, фибронектина и ламинина мезангиальными клетками<sup>78, 79</sup>.

Способность ангиотензина II стимулировать продукцию TGF- $\beta$ <sup>14</sup>, одного из главных про-фиброзных факторов, связывают с развитием возрастной сосудистой гипертрофии.

Постоянная активация рецепторов TGF- $\beta$  приводит к аномальному накоплению соединительной ткани в почках и сосудах, ведущему к фиброзным патологиям<sup>80, 81, 82</sup>.

Кроме того, продукция TGF- $\beta$  может индуцироваться при увеличении количества рецепторов RAGE<sup>15, 83</sup>. Повышение экспрессии этого цитокина может быть прямым следствием процессов гликирования. Возможно, если получится изобрести препарат, «отменяющий» гликирование, вред от избытка TGF- $\beta$  тоже снизится<sup>84, 85, 86</sup>.

Таким образом, жесткость почки (за счет синтеза коллагена) растет как напрямую от воздействия ангиотензина II, так и в результате продукции TGF- $\beta$ . Также запускается очеред-

<sup>14</sup> TGF- $\beta$  – цитокин, участвующий в клеточной дифференцировке и пролиферации, иммунном ответе, играет важную роль в регуляции сборки и ремоделирования внеклеточного матрикса. Он стимулирует экспрессию коллагенов, фибронектина и протеогликанов и выработку протеаз, ингибирующих распад матрикса.

<sup>15</sup> Рецепторы RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts) – иммунные рецепторы из семейства иммуноглобулинов. Они активируются в ответ на взаимодействие с КПП (они как раз и есть те самые Advanced Glycation Endproducts, или AGE), амилоидами и продуктами клеточной гибели. RAGE-рецепторы обильно экспрессируются в жировой ткани и участвуют в регуляции передачи сигналов от инсулина. Существует гипотеза, что первоначальная роль RAGE-рецепторов гоминидов была связана с формированием экономного фенотипа с ускоренным набором жировой массы, что спасало от голодной смерти<sup>87</sup>. RAGE, как сейчас известно, участвуют в развитии почти всех возрастных патологий, включая диабет обоих типов<sup>88</sup>, хроническое заболевание почек<sup>89</sup>, сердечно-сосудистые заболевания<sup>90</sup>, рак, болезни Альцгеймера и Паркинсона<sup>91, 92, 93</sup>.

ной порочный круг (на этот раз не только в почках, но и в сосудах): от роста количества КПП (которые для матрикса и есть сшивки) растет уровень TGF- $\beta$ , который еще сильнее ускоряет разрастание соединительной ткани.

## Митохондрии и матрикс – продолжение истории

Митохондрии находятся внутри клетки, матрикс – снаружи. Поэтому работа митохондрий и матрикса тесно связана друг с другом посредством цитоскелета.

Для обновления белков основных структур цитоскелета (микрофиламенты, промежуточные филаменты, микротрубочки) требуется энергия аденозинтрифосфата (АТФ). Поэтому митохондрии в клетке постоянно двигаются, собираясь в местах, где высока потребность в АТФ<sup>94</sup>. В свою очередь, правильная организация скелета клетки важна для нормального функционирования митохондрий – они тесно взаимодействуют с ним, чтобы поддерживать свою морфологию. Ангиотензин II, о котором мы говорили выше, нарушает нормальную организацию цитоскелетных филаментов, что негативно сказывается на работе митохондрий<sup>94</sup>.

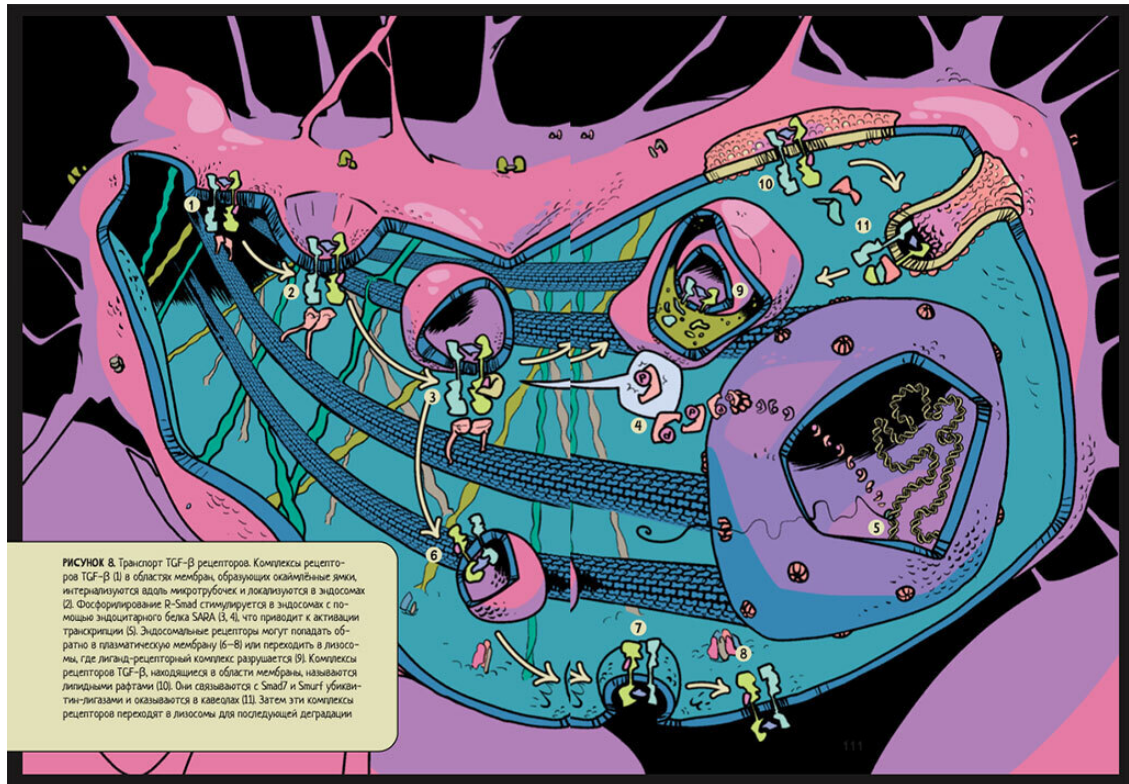
Как же взаимосвязаны изменение матрикса, нарушение работы цитоскелета и митохондрии?

Ангиотензин II вызывает изменения в процессе синтеза компонентов межклеточного матрикса, что влияет и на цитоскелет клетки. Известно, что если эндотелиальные клетки окружены более жестким матриксом, то их микротрубочки образуются дольше, правда, получаются в итоге более прочными. Клетки, находящиеся на менее жестком матриксе, образуют не такие прочные микротрубочки, но и растут они быстрее<sup>95</sup>. Микротрубочки, в свою очередь, очень важны для функционирования митохондрий: при их «разборке» митохондрии теряют свою подвижность. Взаимодействие митохондрий с более прочными трубочками ухудшает их структуру и нарушает энергетическую систему в клетке<sup>96</sup>.

Еще один из механизмов нарушения цитоскелета клетки, помимо действия ангиотензина II, – регуляция уже упомянутым цитокином TGF- $\beta$ <sup>16</sup> реорганизации актиновых филаментов. Вызывая перегруппировки актиновых филаментов, он влияет на рост и дифференцировку клеток, так как в ядре запускается действие определенных транскрипционных факторов<sup>84, 85, 86</sup> (рис. 8).

---

<sup>16</sup> Также TGF- $\beta$  может вызывать нарушение работы митохондрий. Он останавливает рост эпителиальных клеток легких и «состаривает» их, снижая активность IV митохондриального комплекса – цитохром с-оксидазы. Цитохром с-оксидаза замыкает дыхательную цепь, перенося электроны на кислород. Снижение ее активности приводит к утечке электронов и образованию АФК. Окислительный стресс может быть потенциальной причиной некоторых старческих заболеваний<sup>97, 98, 99</sup>.



**Рисунок 8.** Транспорт TGF- $\beta$  рецепторов. Комплексы рецепторов TGF- $\beta$  (1) в областях мембран, образующих окаймленные ямки, интернализируются вдоль микротрубочек и локализуются в эндосомах (2). Фосфорилирование R-Smad стимулируется в эндосомах с помощью эндоцитарного белка SARA (3, 4), что приводит к активации транскрипции (5). Эндосомальные рецепторы могут попадать обратно в плазматическую мембрану (6–8) или переходить в лизосомы, где лиганд-рецепторный комплекс разрушается (9). Комплексы рецепторов TGF- $\beta$ , находящиеся в области мембраны, называются липидными рафтами (10). Они связываются с Smad7 и Smurf убиквитин-лигазами и оказываются в кавеолах (11). Затем эти комплексы рецепторов переходят в лизосомы для последующей деградации.

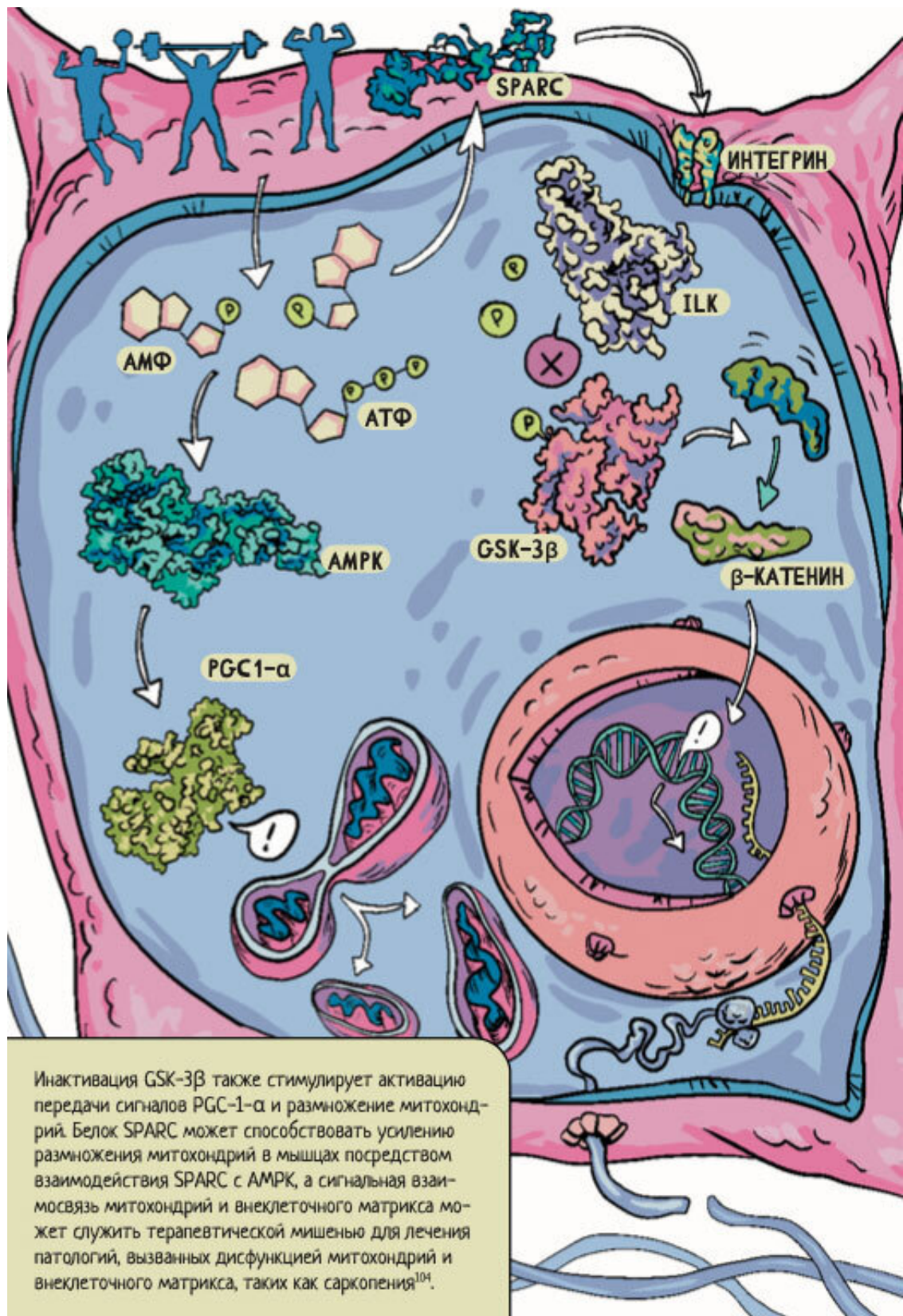
Аиша Мелуан и ее коллеги показали, что белок SPARC<sup>17</sup> влияет одновременно и на изменения состава внеклеточного матрикса, и на функцию митохондрий в мышечных клетках<sup>100</sup>.

В мышцах SPARC синтезируется при строительстве или заживлении мышечной ткани. Еще он обладает способностью связываться с коллагенами разных типов, за счет чего влияет на перестройку и формирование внеклеточного матрикса<sup>102</sup>.

Что касается митохондрий, то этот белок влияет на их развитие путем взаимодействия с индуктором биогенеза митохондрий – белком AMPK (Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase, «протеинкиназой, активируемой аденозинмонофосфатом»)<sup>103</sup>. Таким образом, SPARC, как и ангиотензин II, и TGF- $\beta$ , может выступать связующим звеном между работой митохондрий и процессами, протекающими в межклеточном матриксе.

Та же группа ученых представила еще один механизм взаимодействия митохондрий с матриксом при помощи SPARC<sup>104</sup>. Схема их непростых взаимодействий представлена на рисунке 9.

<sup>17</sup> SPARC (Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine, «секретируемый кислый белок, богатый цистеином») также известен как остонектин и представляет собой кальций-связывающий матриксно-клеточный гликопротеин<sup>101</sup>.



**Рисунок 9.** Влияние белка SPARC на экспрессию внеклеточного матрикса и на репликацию и транскрипцию митохондриальной ДНК. Физические упражнения вызывают активацию AMPK за счет увеличения соотношения аденозинмонофосфата к аденозинтрифосфату (АМФ/АТФ). Это, в свою очередь, индуцирует биогенез митохондрий посредством активации гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом коактиватора-1-альфа (PGC1-

$\alpha$ ), и повышает уровень экспрессии белка SPARC, что активирует интегрин-связанную киназу (ILK). Последняя фосфорилирует и инактивирует киназу гликогенсинтазы-3-бета (GSK-3 $\beta$ ), что приводит к стабилизации  $\beta$ -катенина и выработке белков мышечного внеклеточного матрикса. Инактивация GSK-3 $\beta$  также стимулирует активацию передачи сигналов PGC-1- $\alpha$  и размножение митохондрий. Белок SPARC может способствовать усилению размножения митохондрий в мышцах посредством взаимодействия SPARC с AMPK, а сигнальная взаимосвязь митохондрий и внеклеточного матрикса может служить терапевтической мишенью для лечения патологий, вызванных дисфункцией митохондрий и внеклеточного матрикса, таких как саркопения<sup>104</sup>.

В других недавних работах описана взаимосвязь нарушения функций митохондрий и вызванного им избытка кальция с нарушением структуры внеклеточного матрикса в мышцах<sup>104, 105</sup>. Общая цепь событий в данном случае может быть представлена таким образом: повышенная продукция ангиотензина II в организме вызывает дисфункцию митохондрий и окислительный стресс, что приводит к нарушению гомеостаза кальция. Это, в свою очередь, ведет к нарушению структуры внеклеточного матрикса и дистрофии мышц, а следовательно, к саркопении.

## Перекисное окисление липидов

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) происходит в первую очередь во внутренней мембране митохондрий, которая находится в активном контакте со свободными радикалами, а также в клеточной мембране нейронов. Этот процесс изменяет физические свойства мембран, их текучесть и работу электрон-транспортной цепи митохондрий. Продукты ПОЛ токсичны и повреждают некоторые важнейшие долгоживущие молекулы: гистоны, белки ядерных пор, структурные белки и ДНК<sup>106</sup>.

По своей сути ПОЛ – это повреждение полиненасыщенных жирных кислот свободными радикалами, которое происходит в митохондриальных и клеточных мембранах. Двойные связи полиненасыщенных жирных кислот особенно чувствительны к воздействию свободных радикалов, так как легко «разрываются», присоединяя их. В результате этого образуются диальдегиды, пероксиды и другие продукты окисления. Все это запускает цепную реакцию окисления липидов.

Ряд исследований указывает на количественную связь между процессом ПОЛ и образованием поперечных сшивок белков матрикса<sup>107</sup>. Так, например, один из продуктов ПОЛ, малондиальдегид, образует такое же количество сшивок с белками, как и глюкоза, что было показано в экспериментах *in vitro*<sup>107</sup>. Из всего этого следует, что процесс окисления жирных кислот отрицательно влияет на состояние внеклеточного матрикса, что, как мы уже знаем, приводит к неприятным последствиям: старению тканей, их фиброзу и нарушению их функций.

В клетках долгоживущих видов животных меньше полиненасыщенных жирных кислот<sup>108, 109, 110</sup>. В связи с этим можно предположить, что они не только меньше страдают от ПОЛ, но и процесс изменения белков внеклеточного матрикса у них идет медленнее за счет снижения реакционной способности жирных кислот<sup>110</sup>.

Существуют способы замедлить скорость перекисного окисления жирных кислот. Так, уже более десяти лет коллектив российского исследователя Михаила Щепинова разрабатывает подход для продления жизни и лечения ряда заболеваний, вызванных избыточным синтезом свободных радикалов. Они используют модифицированные жирные кислоты. Водород в них заменен на дейтерий (изотоп, имеющий больший атомный вес и более прочную связь с атомом

углерода). Измененные жирные кислоты более устойчивы к окислению и предотвращают разрушение клеточной мембраны<sup>111, 112, 113, 114</sup>.

## Как же быть?

Теперь поговорим о том, что же можно сделать, чтобы замедлить процесс старения внеклеточного матрикса и решить проблемы, с ним связанные.

Посмотрим на то, как ученые ищут пути решения одной из самых актуальных проблем, связанных с возрастным ремоделированием матрикса, – проблемы гликирования. Уже идет разработка веществ, которые могли бы ингибировать этот процесс или поворачивать его вспять. Рассмотрим некоторые из них.

### Растворимая форма RAGE

Известно, что в ответ на стимуляцию рецепторов RAGE конечными продуктами гликирования и возникающий вследствие этого воспалительный стресс клетки нашего организма вырабатывают растворимую форму RAGE. Она служит биомаркером индуцированного КПП воспаления<sup>115, 116</sup>.

Также она способна конкурировать за связывание КПП с рецептором RAGE на поверхностях мембран и таким образом замедлять процесс воспаления. Конечно, природная форма растворимого рецептора RAGE плохо подходит для применения в качестве лекарства из-за ее короткого периода полураспада, большой молекулярной массы и других недостатков, свойственных природным белкам.

Японские исследователи разработали гибридные белковые «ловушки»<sup>117</sup> для КПП, состоящие из участка рецептора RAGE, связывающего КПП, и эластиноподобного белка, формирующего устойчивые коацерваты. У подобных продуктов белковой инженерии уже есть будущее в качестве противовоспалительных, ранозаживляющих и геропротекторных лекарств.

С той же целью можно использовать и небелковые агенты с меньшей молекулярной массой. Например, ДНК-аптамеры – олигонуклеотиды, нацеленные на блокаду рецепторов RAGE, связывающихся с КПП белков матрикса. Их планируют использовать для восстановления поврежденных из-за гликирования тканей органов<sup>118</sup>.

Способность блокировать RAGE-рецепторы обнаружена у некоторых искусственно созданных аминокислот<sup>119</sup>, а также у дейтерированных полиненасыщенных жирных кислот<sup>120</sup>, хебуловой кислоты<sup>121</sup>, кверцетина<sup>122</sup> и молекулы GLY-230<sup>123</sup>.

Главный недостаток этого подхода в том, что в низких концентрациях блокаторы КПП неэффективны, а в высоких – токсичны. Систему, однако, можно изменять, подбирая комбинации компонентов. В результате успешного подбора блокаторы будут действовать так же эффективно, но из-за более низких концентраций окажутся менее ядовиты.

### Глюкозепан

Один из наиболее частых КПП белков – глюкозепан – продукт реакции Майяра между остатками лизина и аргинина<sup>124</sup>. Глюкоза образует поперечные сшивки, которые, как мы помним, – одна из основных причин повышения жесткости матрикса с возрастом.

Их высокое содержание глюкозепановых сшивок, возможно, причина того, что искусственно созданные вещества для блокирования рецепторов КПП не работают. Они в основном направлены на предотвращение образования не-глюкозепановых сшивок.

Глюкозепановые сшивки были открыты на рубеже веков, в 1999 году<sup>125</sup>. Их обнаружение вызвало всплеск оптимизма: ведь структура глюкозепана достаточно уникальна для того,

чтобы найти метод его выборочного разрушения. Однако пока что эффективное средство для расщепления глюкозепана в живых тканях не найдено. Хотя определенные успехи все же есть.

Некоторые химические вещества обладают способностью снижать количество глюкозепановых сшивок в тканях лабораторных крыс, блокируя их формирование или удаляя уже сформированные<sup>126, 127, 128</sup>. В лаборатории Дэвида Шпигеля из Йельского университета в США активно ищут ферменты, которые могут избирательно расщеплять сшивки, образованные КПП<sup>129</sup>. На этом пути ученые уже достигли некоторых результатов<sup>130</sup>. Они выделили из бактерий фермент, участвующий в модификации тРНК, – он оказался способен расщеплять такие КПП, как карбоксиэтил- и карбоксиметил-лизин.

Еще один пример похожей стратегии – генетическая модификация фибробластов таким образом, чтобы те могли секретировать амадориазу. Это фермент, способный дегликировать белки, отщепляя от них остатки углеводов<sup>41, 131</sup>.

В природе амадориазы встречаются у грибов и бактерий<sup>132</sup>. Они обращают вспять перегруппировку Амадори – одну из стадий реакции Майяра. На данный момент выделено и охарактеризовано более десятка амадориаз, однако их субстратная специфичность в основном позволяет отщеплять КПП от отдельных аминокислот и коротких пептидов. Поэтому необходимы также исследования в области белковой инженерии этих ферментов, чтобы повысить их специфичность в отношении гликированных белков матрикса<sup>133</sup>.

С реакцией Амадори и ее вредоносными продуктами можно бороться и другими методами. Как было сказано выше, это лишь одна из стадий химического процесса гликирования. Ключевая, но не окончательная.

Группа исследователей из США предлагает блокировать гликирование сразу после стадии реакции Амадори, что может предотвратить образование КПП. Ими уже описана<sup>134</sup> группа низкомолекулярных соединений, названных амадоринами: например, пиридоксамин и аминогуанидин. Ими же выполнен рациональный дизайн амадоринов второго поколения с улучшенной активностью, например молекулы с кодовым названием BST-4997<sup>135</sup>, которую они позиционируют в качестве кандидата для лекарства, целенаправленно блокирующего процесс гликирования.

Приходят на помощь и природные соединения. Лекарственные растения испокон веков служили человеку для борьбы с различными недугами, а современная фармакология позволяет эффективно выделять из таких растений действующие вещества, чтобы затем применять их в качестве индивидуальных препаратов.

Оказалось, что выделяемые из растений соединения, содержащие О-ацетильную группу, способны эффективно блокировать реакцию гликирования «в пробирке», а значит, имеют потенциал для испытания на клеточных и животных моделях и превращения в лекарства. Среди них – флавоноиды из золотой камелии<sup>136</sup>, кумарины из полыни<sup>137</sup> и разнообразные соединения из платикодона (разновидности колокольчика)<sup>138</sup>.

Другой многообещающий подход – использование антител к глюкозепану. Этот метод был описан совсем недавно и должен значительно облегчить ученым их исследования<sup>139</sup>.

## Хелатирование

Еще одна стратегия борьбы с гликированием – использование хелатирующих агентов<sup>140</sup>.

Хелатирование – способность ряда органических соединений, в частности этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), нековалентно связывать ионы металлов, сжимая их, словно клешней.

Оказывается, инициаторами гликирования часто бывают реакции окисления, катализируемые ионами металлов. Хелатирующие агенты удаляют эти ионы из реакционной среды, тем самым замедляя процесс образования поперечных сшивок матрикса.

ЭДТА уже давно используют<sup>141</sup> в качестве терапевтического средства для борьбы с диабетическим поражением сосудов, состояние которых, как мы помним, во многом определяется состоянием внеклеточного матрикса.

Компания Alteon (ныне объединена с компанией Synvista Therapeutics, США) создала первое лекарство против различных сшивок в межклеточном матриксе – Алагебриум. Оно способно разрезать сшивки, образованные с участием  $\alpha$ -дикетона. Однако лекарство не имело большого успеха, потому что таких сшивок в матриксе оказалось немного. И основная проблема повышения жесткости матрикса не была решена.

## Кое-что еще

Совсем недавно появилась статья, в которой предлагается использовать 4-фенилбутират натрия в качестве агента против гликирования<sup>142</sup>.

Механизм его действия точно неизвестен. Предполагается, что он может связываться с альбумином и предотвращать его взаимодействие с глюкозой, а это и есть начальный этап гликирования.

Так, 4-фенилбутират натрия становится потенциальным участником борьбы с нейродегенеративными заболеваниями, атеросклерозом, диабетом, гиперлипидемией и другими возраст-зависимыми заболеваниями.

## Убираем лишний матрикс

Вторая очень актуальная проблема – накопление соединительной ткани и внеклеточного матрикса там, где должна быть другая функциональная ткань. Например, изменение с возрастом состава и структуры мышечной ткани. Это происходит из-за снижения активности металлопротеиназ, необходимых для ремоделирования межклеточного матрикса. В конечном счете разрастание и утолщение межклеточной массы приводит к снижению упругости и развиваемой силы мышц.

Хорошая новость в том, что в организме существуют механизмы, позволяющие обратить этот процесс вспять. С возрастом меняется не только состояние мышечной ткани, но и характер ее ответа на повреждения. В ряде экспериментов на грызунах было показано, что у старых мышечных тканей в ответ на повреждения мышц активнее, чем у молодых, возрастает концентрация металлопротеиназ, в результате чего значительно снижается количество коллагеновых отложений в поврежденной мышце<sup>143</sup>.

Кроме того, было показано, что этот эффект наблюдается вследствие выработки мышечными клетками в ответ на повреждения трансформирующего ростового фактора TGF- $\beta$ . Есть все основания полагать, что в будущем этот механизм удастся использовать для воздействия на мышцы пожилых людей, повышая их силу и упругость.

## Подведем итоги

Внеклеточный матрикс – динамический внеклеточный компонент организма, который постоянно изменяется в ответ на различные стимулы. Он подвержен существенным трансформациям в ходе старения организма. Его компоненты регулируют различные процессы, включая пролиферацию, выживание, дифференцировку и миграцию клеток.

Внеклеточный матрикс состоит из множества белков. Самые распространенные из них – коллаген и эластин. Они долгоживущие и, как следствие, особенно чувствительны к накоплению неферментативных модификаций и разрушению в результате ферментативного расщепления.

По современным представлениям, большинство продуктов посттрансляционных модификаций матричных белков в итоге превращаются в КПП. Но остается еще много неясного о самом характере изменений, происходящих в матриксе. Например, продукт карбамилрования белков матрикса, гомоцитруллин, также часто встречается в стареющем матриксе и вносит свой вклад в изменение его функций<sup>67</sup>. По мнению некоторых ученых, этот процесс может быть таким же весомым, как и гликирование<sup>67</sup>.

Изменения белков матрикса в процессе старения очень сильно влияют на его функции, воздействуя на другие биологически активные молекулы. Так, активация сигнальных каскадов после взаимодействия КПП с рецепторами RAGE приводит к многочисленным нарушениям функционирования клеток, в том числе к воспалительным и окислительным процессам с формированием порочных кругов.

Все эти изменения в старом внеклеточном матриксе могут напрямую влиять на его механическую и структурную роль. Запускаются такие процессы, как истощение пула стволовых клеток, клеточное старение, нарушение межклеточной коммуникации, возникают геномная нестабильность и дисфункция митохондрий.

Кроме того, возрастная дисфункция матрикса напрямую связана с такими патологиями, как нарушение целостности кишечного и гематоэнцефалического барьеров, фиброз, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания. Предполагается, что старение внеклеточного матрикса может быть даже более важным, чем старение самих клеток, так как внутри клетки, в отличие от матрикса, существуют более эффективные механизмы восстановления и удаления поврежденных белков и органелл.

Состояние внеклеточного матрикса можно считать биомаркером старения. Образование в нем сшивок и КПП – признак того, что возраст наступает на пятки. Хотя на данный момент маркеры старения широко не используются, КПП (глюкозепан и др.) довольно перспективны с точки зрения оценки возрастного состояния организма. Созданное недавно командой Дэвида Шпигеля (David Spiegel) антитело, связывающееся с глюкозепаном, представляет собой еще один инструмент идентификации в организме КПП<sup>139</sup>.

Какие пути противодействия негативным последствиям старения матрикса предлагают ученые? На сегодняшний день их несколько. Это, например, разработка комбинации ингибиторов<sup>41</sup> КПП, которые синергетически работают на разных стадиях их образования. Сюда могут входить:

- соединения с трансгликирующей активностью – амадорины<sup>134</sup> и амадориазы<sup>131</sup>;
- хелаторы<sup>140, 141</sup> (препараты по связыванию избытка ионов металлов);
- соединения, содержащие О-ацетильную группу для защиты белков от гликирования<sup>136, 137, 138</sup>.

Также необходимо сфокусироваться на разработке разрушителей основного КПП в внеклеточном матриксе – глюкозепана. Идеально было бы синтезировать небольшую молекулу или фермент, способные проникать между фибриллами коллагена и достигать своей цели – сшивок КПП.

## **Конец ознакомительного фрагмента.**

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.