

Ученые обнаружили ключевые эпигенетические механизмы, влияющие на факторы старения.

В 1997 году Жанна Кальман скончалась в возрасте 122 лет и шести месяцев, став самым долгоживущим человеком, зарегистрированным на сегодняшний день. Это событие расширило границы представлений о максимальной продолжительности жизни человека. В 2023 году Книга рекордов Гиннеса признала мышь по имени Пэт старейшей живущей мышью — ей было более девяти с половиной лет, что по сравнению с человеческой жизнью кажется лишь мгновением.

Продолжительность жизни млекопитающих варьируется удивительным образом: обыкновенная бурозубка живет меньше двух лет, в то время как гренландские киты доживают до 211 лет. В чем причина такой разницы?

Частично ответ заключается в эпигенетике — химических метках на ДНК, которые включают или выключают гены. Эти метки изменяются в ходе жизненных событий — таких как половое созревание, старение, а также при изменении диеты.

Эпигенетика, в отличие от генетики, лучше отражает «здесь и сейчас» выражение генов на протяжении жизни. Ранее доктор Стив Хорват и его коллеги из Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе использовали эпигенетику для создания «часов старения», которые предсказывают биологический возраст человека — то есть, насколько старо тело человека биологически, а не по количеству прожитых лет.

В новом исследовании, опубликованном в журнале *Science Advances*, команда Хорвата расширила свои эпигенетические часы для предсказания трех жизненно важных характеристик: времени беременности, времени полового созревания и максимальной продолжительности жизни.

Команда использовала данные консорциума Mammalian Methylation Consortium, проанализировав один тип эпигенетической модификации в более чем 15 000 образцах тканей 348 видов млекопитающих. Это позволило разработать несколько эпигенетических предсказателей для трех ключевых характеристик в различных видах.

Эти предсказатели оказались надежными. Когда их проверяли с учетом факторов образа жизни и демографических показателей, они сохраняли свою точность. Даже такие методы продления жизни, как ограничение калорий, незначительно влияли на результаты предсказаний.

«Эта [эпигенетическая] подпись может быть внутренним свойством каждого вида, которое сложно изменить», — отмечается в статье.

Хорват давно занимается изучением эпигенетических часов. В 2022 году его команда проанализировала более 13 000 образцов человеческих тканей, чтобы создать «измерительную ленту» для биологического возраста. Это исследование показало, что клетки, ткани и люди имеют биологический возраст, который не всегда соответствует их реальному возрасту — «вы выглядите моложе своего возраста».

Ключом к часам старения стал тип эпигенетического изменения, названный метилированием, особенно на участках ДНК, известных как CpG-островки. Эти изменения могут скрывать множество информации о развитии, старении и здоровье у различных видов млекопитающих.

Исследователи сосредоточились на трех основных характеристиках: времени беременности, возрасте зрелости и максимальной продолжительности жизни. Прогнозирование максимальной продолжительности жизни основывалось на текущих рекордах — самом долгоживущем задокументированном примере для каждого вида, а не на теоретическом увеличении продолжительности жизни.

Разработав несколько алгоритмов, команда сопоставила свои предсказания с публичной базой данных AnAge, которая включает в себя обширные записи о продолжительности жизни различных видов. Предсказания максимальной продолжительности жизни соответствовали данным AnAge.

Основным критерием для любых эпигенетических часов является их надежность. Максимальная продолжительность жизни может меняться под влиянием многих факторов, которые еще не до конца изучены. Команда проверила свои эпигенетические предсказатели на различных вызовах, известных своим влиянием на эпигеном.

Одним из них была диета. Высокожировая диета сокращает продолжительность жизни мышей. Прогнозатор связал образцы печени мышей, сидящих на «сырно-масляной» диете, с более короткой максимальной продолжительностью жизни по сравнению с их сверстниками на нормальной диете. Однако ограничение калорий, широко известное как способ продления жизни, не изменило результаты предсказаний. Таким образом, прогнозатор оказался относительно устойчивым к изменениям в диете.

В другом тесте команда использовала прогнозатор для оценки максимальной продолжительности жизни по образцам крови из двух крупных исследований —

Новые «часы старения» предсказывают максимальную продолжительность жизни 348 млекопитающих, включая человека

Framingham Heart Study и Women's Health Initiative , включавших более 4 500 образцов. Курение, раса, вес, метаболизм и когнитивные функции не повлияли на эпигенетический предсказатель максимальной продолжительности жизни.

Основным фактором, оказавшим влияние, оказался биологический пол. В 17 из 18 проанализированных видов млекопитающих, включая человека, у самок были метилированные факторы, увеличивающие продолжительность жизни примерно на один процент по сравнению с самцами.

Результаты исследования показывают, что образ жизни, вероятно, не влияет на максимальные границы продолжительности жизни, по крайней мере при использовании этих эпигенетических предсказателей. Однако команда отмечает, что дальнейшие исследования должны будут проверить эти выводы с использованием аналогичного массива, примененного консорциумом.