

Основи и предпоставки за дълголетие в животинския свят

Десислава Нешева

Едни от най-изучаваните и интересни обекти, които дълго време са смятани за безсмъртни, са прокариотните организми. При тях, при делене получените нови клетки са идентични с изходната. Въпреки че са най-просто устроените едноклетъчни,

те притежават предпазни механизми, които ги спасяват при неблагоприятни условия и ги запазват за дълъг период до следващо делене. Основен обект на изследване представлява Ешерихия коли (*Escherichia coli*). Данните от последните изследвания преобръщат представата за това „безсмъртие“, защото се

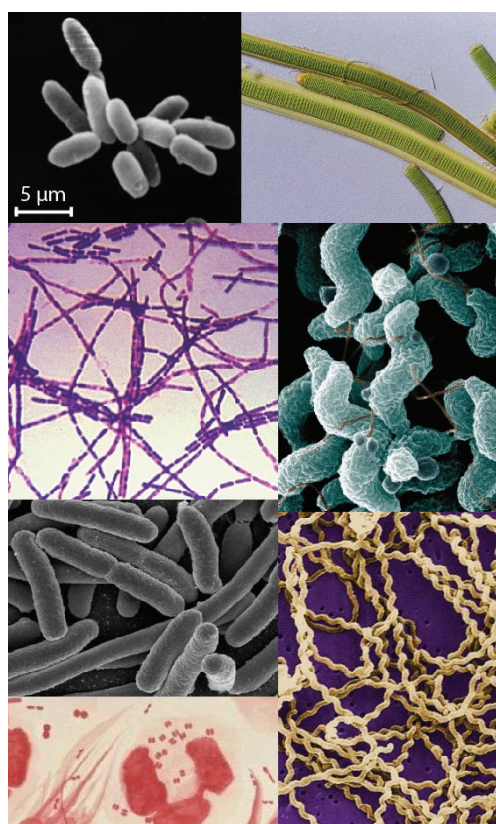
Стремежът за оцеляване и създаване на поколение засяга всички живи същества. При човека съществува и друг важен въпрос, свързан с продължителността на живота. Наблюдаваните уникални дълголетници при една част от видовете предизвикват интерес сред учените, дават надежда и ги стимулират да провеждат мащабни проучвания в животинския свят в търсене на ключа към безсмъртието. От най-простите до най-сложните организми, от прокариотите до огромния син кит, учените все повече откриват новиданни за процесите, свързани с дълголетието.

оказва, че и при тях съществува процес на стареене. Свидетелство за това е асиметричното делене, намалената способност за възстановяване и възпроизводство от един момент в развитието им. От друга страна – при неблагоприятни условия на средата, част от тях образуват спори, които предпазват микроорганизмите за дълъг период от време. Доказателство за това е установеният растеж на бактериален щам на 250 години. Докато при прокариотите се наблюдава единствено просто делене на клетките, то половото размножаване,

което е характерно за голяма част от еукариотните организми е ключов механизъм за осъществяване на рекомбинацията, адаптацията към околната среда, обмяна на генетична информация и увеличаване на разнообразието в природата. Колкото организмите са по-сложно устроени, толкова и механизмите и процесите, свързани с продължителността на живота, се усложняват. Многоклетъчните организми имат различна продължителност на живот, като се смята, че от водните видове дълголетници са коралите и морските таралежи, които живеят над 200 години. Рекордьори сред дълголетниците са и някои видове миги, особено впечатляваща е мигата, открита през 2007 г. във водите на Исландия, която според учени от университета Бангор в Уелс е достигнала възраст 507 години. Тя получава прозвището „Мигата Мин“ тъй като е съществувала по време на китайската династия Мин. Според New Scientist морската гъба от семейство *Rosellidae* достига още по-голяма възраст – над 1000 години. По-загълбочените изследвания на тези видове ще спомогнат за изясняване на процесите на стареенето и борбата с онкологичните заболявания.

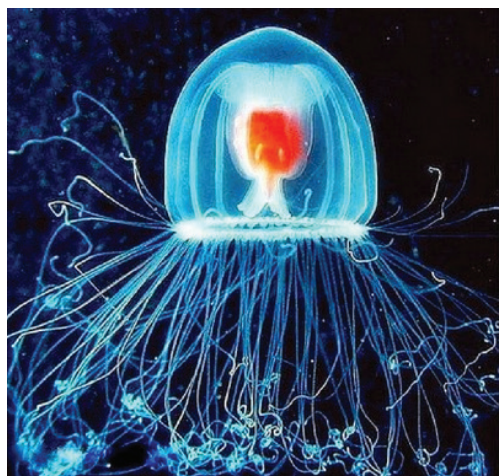
Със своята уникална възможност за практически безсмъртен живот се отличават и така наречените „безсмъртни медузи“ от вида *Turritopsis dohrnii*, защото те притежават уникални регенеративни способности. Когато са подложени на глад, те в сравнение с други видове не загиват, а преминават през трансдиференциране, при което клетките им ще бъдат възобновени и подмладени. Така, според някои учени, природата по своеобразен начин е създала възможност за вечен живот.

Когато се говори за дълголетие, един от най-изследваните в света видове



Разнообразието на прокариотния свят: (archaea, cyanobacteria, gram (+) bacillus, campylobacteria, enterobacteria, diplococcus и spirochete)

е почвеният нематод (*Caenorhabditis elegans*). Той има много кратък жизнен цикъл от дни до седмици, но уникалното при него е, че може да удължава своя живот, ако навлезе в алтернативно състояние на развитие. Това състояние се провокира от неблагоприятни условия на средата или липса на хранителни вещества. При нематодите то води до забавяне на развитието и метаболизма, което удължава живота им. Друго важно явление при този организъм е, че навлизането в това състояние може да се предизвика и при генетична манипулация. Първият ген, изследван и свързан с процесите на забавяне на стареенето



Представител на „Безсмъртни медузи“ от вида *Turritopsis dohrnii*

е изследван именно при този вид. Мутация в *age-1* ген при нематода води до 65% увеличаване на средната продължителност на живот и 100% увеличаване на максималната продължителност на живот при определена температура на средата около 25°C. Мутацията в *age-1* показва 50% намалена смъртност в сравнение с индивидите, които не носят мутацията.

През 2018 г. се прави едно от важните открития, свързани с живота и съществуването на нематодите. То е в резултат на изследване, извършено от учени към Руската академия на науките в сътрудничеството с учени от университета в Принстън, което е проведено върху 300 почвени нематоди, открити в Североизточен Сибир от плейстоценският пермафрост (вечно замразени отлагания). Два от сибирските нематоди, датирани над 40 000 години, след наблюдение и постепенно размразяване в продължение на няколко седмици, започват да се движат, възстановяват жизнеността си и се хранят от средата, в която са поставени. Днес те са смятани за най-старите живи същества на

планетата и първите многоклетъчни организми, които са оцелели от такава дългосрочна криобиоза (съкратено от криптобиоза, която представлява състояние, предизвикано от неблагоприятни условия на околната среда, при което метаболитната активност на организма се намалява до незабележимо ниво).

В света на насекомите няма как да не се споменат мравките. Представителите на семейство *Formicidae* са едни от най-интересните и сложни обекти на изследване, не само заради тяхната социалност, но и поради проявата на полифенизъм (индивиди, принадлежащи към един вид с различни външни белези). При тях освен морфологичните разлики и формирането на различни касти, те притежават два ясно изразени белега на стареене при работничките и царицата. Въпреки че имат един и същи геном, морфологичните разлики се наблюдават изразително в отделителната и репродуктивната система. Цариците, които обезпечават появата на потомство, живеят 15 години или 100 пъти повече от работничките, което е интересен феномен за вътревидово различие в продължителността на живота. При цариците се проявяват и други важни



Нематоди, открити в плейстоценски вечно замразени отлагания в низината на река Колима

различия, като механичното им обездвижване и необходимостта да бъдат „отглеждани“ от работничките.

При рибите също съществува различна продължителност на живот. За риби дълголетници могат да се приемат някои есетрови от семейство *Acipenseridae*, които живеят около 100 години, а скалните риби *Sebastes alantanius* съществуват над 200 години и не показват признаци на стареене. Акулите и акулоподобните от семейство *Selachimorpha*, освен че не показват признаци на стареене, не боледуват и от рак. Това е изключително важен факт, който може да се използва в редица проучвания в борбата с това сериозно заболяване. Дълго живеещи са рибите, представител

ители на вида *Cyprinus rubrofuscus*. При тях индивидите достигат до 200 год. Гренландските акули (*Somniosus microcephalus*) се развиват и растат много бавно – по 1 см. на година, и поради това живеят приблизително до 200 години. Някои техни представители достигат до възраст 400 години, което ги прави най-дълго живеещите гръбначни животни.

За разлика от повечето животни, някои от влечугите се характеризират с много бавен растеж, като костенурките са сред дълголетниците. Най-инте-



Червена дървесна мравка *Formica rufa*



Снимка на Самотния Джордж от 2008г

ресните са Галапагоските костенурки (*Chelonoidis abingdonii* и *Aldabrachelys gigantea*), които живеят над 100 години. Особено популярна в медиите е „Самотният Джордж“, който през 2012 г. е бил на 100 години. Макар за човека тази възраст да е преклонна, според учените той е смятан за все още млад индивид. Джордж загина при неясни обстоятелства през лятото на 2012 г. и е последният представител на гигантските слонски костенурки. Геномът на големите костенурки е изследван и са установени 43 гена, свързани с разви-



Десислава Нешева е доктор по генетика. Работи повече от 12 години в Катедра по Медицинска генетика към Медицинския университет – София. Специализирала е 2 години популационна, еволюционна и антропогенетика във Флорентинския университет, Италия. Работи по проект „Характеризиране на гени за дълголетие чрез геномно и таргетно секвениране“

тието. От тях най-значими са гените, формиращите тубулина *TUBE1* и *TUBG1*. Продуктите на гените *AHSG* и *FGF19* участват в метаболитната регулация и имат успешен ефект върху процесите на стареене, както при костенурките, така и при човека. Инхибирането на гена *TDO2* води до предпазване на развитието на свързаните с възрастта заболявания посредством регулиране на триптофан-медираната протеостаза. Гените *MVK*, *IRAK1BP1* и *IL1R2* са свързани с модулирането на имунната система. Получените резултати показват, че регулацията на протеостазата, метаболизма и имунния отговор е ключов процес за дълголетие и устойчивостта към инфекции в еволюцията на големите костенурки.

Интересен пример за дълголетие са саламандрите, наречени „Олм“, или още пещерен протеи (*Proteus anguinus*), кои-

то имат средна продължителност на живот 100 години. Въпреки, че нямат забавен метаболизъм, те са изключително неактивни и неподвижни. Техният хабитат са пещерите, в които те не са подложени на стрес и не са преследвани от хищници. Движението на саламандрите се ограничава до търсене на храна и до размножаването им – което е веднъж на 12 години.

Една от най-дълго живеещите птици е андският конгор (*Vultur gryphus*), който живее до 75 години. Представителите на папагалите ара могат да достигнат до 80 години. Общозвестна е теорията, че големите гръбначни животни имат по-голяма продължителност на живот, но и тя има своите изключения. Примери за това са златният орел (*Aquila chrysaetos*), който живее до 80 години, африканският щраус (*Struthio camelus*) – до 50 години. Те са с големи размери, но не са с най-дълъг живот.

При бозайниците процесите стават по-сложни, което води до откриване и включване на нови фактори, влияещи на дълголетие. При зрелите мъжки индивиди, промяната на нивото на хормони води до различни ефекти. При австралийските мишки (*Sminthopsis longicaudata*) се наблюдава много увеличено ниво на хормони, което води и до повишено либидо, изпадане в стрес, отказ от хранене и смърт. Промените в ендокринната система водят до повишаване на енергията в организма, необходима за репродукция. При моделни кастрирани обекти се вижда, че животът се удължава от два до три пъти.

Сред гризачите голото сляпо куче (*Heterocephalus glaber*) достига най-дълъг живот – до 28 години. Удивителното при него е, че то не може да развие рак. При разчитане на генома му се вижда, че гените, асоциирани с оксидерекцията и

част от гените, високо експресирани в митохондриите, имат отношение към дълголетието. По-задълбоченото му изследването ще помогне в търсенето на решение на проблемите, свързани с рака и с възрастта.

Светът на прилепите предоставя интересни възможности. Австралийски учени предполагат, че здравата имунна система на прилепите (от разред *Chiroptera*) и уължаването на продължителността на живот, може – макар и косвено – да е свързано със способността им да летят. Някои от тях достигат 30 години. Еволюцията към летене при прилепите е довела до развитие и стабилизиране на тяхната имунна система. В сравнение с тях, други бозайници с подобни размери, като някои гризачи, рядко живеят повече от 2 години. Една голяма част от заболяванията при човека идват от животните, а тези от прилепите са най-смъртоносни. Въпреки, че ги предават, те не показват белези на болестта, защото според известния австралийски учен Крис Коулег с тяхната имунна система се случва нещо специално и все още не достатъчно проучено.

Най-дълго живеещите бозайник е гренландският кит (*Balaena mysticetus*). Открит е представител, който е навършил 211 години. Този вид кит пребива в студени води, което е условие за забавен метаболизъм, една от възможните предпоставки за неговия продължителен живот. Разчетен е геномът му и резултатите показват протективен характер на определени гени

спрямо рака и други болести, свързани с възрастовите изменения. Оказва се, че китовете, по-добре от човека репарират промените в ДНК.

Домашните животни, особено кравите (*Bos primigenius taurus*) са изключително интересен обект на изследване на процесите на стареене и продължителността на живот. Установени са някои гени, които са свързани с дълголетието. Генът *DGAT1* за ацетилтрансфераза и генът *ABCG2* за АТФ-свързващ G-протеин имат доказан положителен ефект върху процесите на уължаване на живота и произвеждането на мляко. Гените *LEP* и *LEPR* за лептин и неговия рецептор имат противоречиви резултати, но при полските фризийски крави варианти в тези гени водят до дълголетие и увеличаване на продукцията на мляко.

Едно от най-големите сухоzemни животни, с продължителност на живот от 70 години, е африканският слон (*Loxodonta africana*). Женските индивиди запазват плодовитостта си до края на живота. Всъщност още Аристотел (350 г. пр. Хр.) отбелязва в своите наблюдения връзката между размера и про-



Домашно говедо (*Bos primigenius taurus*)



Шимпанзе (*Pan troglodytes*) в Парк Серенгети 2017 г.

Снимки: Интернет

дължителността на живот. През 1908 г. Макс Рубнер изучава енергийния метаболизъм при домашни животни (морско свинче, котка, куче, крава и др.). Той потвърждава мнението, че големите животни живеят по-дълго, което се свързва и с обмяната на вещества. През 1922 г. в книгата си „Биология на смъртта“ Реймънд Пърл твърди, че геномът и енергийният обмен са ключови фактори за продължителността на живот.

За нас, хората особено интересен е и жизненият цикъл на приматите. Наблюдения върху шимпанзета (*Pan troglodytes*) показват, че те развиват свързаните с възрастта изменения по-рано за разлика от човека. Това обяснява по-високата им смъртност и по-бързото остаряване. Сред най-известните в света шимпанзета, достигнали почетна възраст е Чита, мъжки индивид, участващ в някои филми за Тарзан и живял до 80 години.

Шимпанзета дълголетници са Малката майка живяла над 70 години в зоологическата градина във Флорида и Джордан, който умира на 66 години в зоологическата градина в Конго. Други представители на приматите, които са дълголетници и имат сходни характеристики са горилите (*Gorilla*), живеещи до 60 години и макаците (*Macaca*) – до 40 години. При опити с макаци се стига до извода, че при ограничаване на калорийния прием се подобрява здравето им.

Анализирайки данните от научните изследвания върху различните животински видове, учените откриват няколко основни принципа, свързани с дълголетие. Един от изводите е свързан с противопоставянето на растежа и развитието спрямо продължителността на живот. По-бързият растеж е предпоставка за по-кратък живот, а по-бавният го удължава. Обяснява се с активиране на физиологични механизми в растежа, които насърчават стареенето, а забавянето или инактивирането им води до дълголетие. В животинския свят важен фактор е околната среда, която дава отговор на въпроса, защо между видовете по-големите животни живеят повече. При тях вероятността да станат обект на хищници е по-малка, имат нисък процент на случайна смърт, следователно, естественият отбор е работил върху тях, за да еволюират и да изградят механизми против стареенето. Освен с физическите размери, има корелация между продължителността на живот и големината на мозъка при различни видове, която основно се наблюдава при приматите. Благодарение на по-големия и развит мозък, животните успяват да избягват неблагоприятни условия и хищници.

Другият важен въпрос, който учените поставят, е свързан с метаболитните

процеси в организмите. Те стигат до извода, че ограничаването на поетите калории е най-важната причина за удължаване на живота. Животните живеят по-дълго, когато храната им е ограничена, защото храненето увеличава обмяната и растежа, който води и до процеси на стареене, а ограниченията забавят метаболитните процеси, което означава по-дълъг живот. Приемът на антиоксиданти, които се намират в много храни, спомага за неутрализирането на свободните радикали, които могат да увредят ДНК и да доведат до заболявания и смърт. Едно от проучванията показва, че хормоналните промени в различните видове са свързани и с процесите на стареене. В някои обектни модели като мишки, плъхове, коне и кучета, както и при много животни – дълголетници, намалените нива на растежния хормон (GH) и неговата мишена инсулин подобен растежен фактор (IGF-1) са свързани с удължаване на живота с 50%. Над 1500 гена са въввлечени в процесите на контрол и регулация на продължителността на живота в животинския свят. Свърхекспресията на гена за урокиназен тип плазмогенен активатор в моделни мишки предизвиква намаляване на апетита и оттам последваща загуба на тегло и повишаване с 20% продължителността на живот. Нарушение в рецептора на растежния фактор при мишки се свързва с ефекта на удължаване продължителността на живота при намален калориен прием.

Интересна взаимовръзка е времето за достигане на полова зрялост и продължителността на живот. Колкото по-дълго отнеме на един вид да достиг-

не полова зрялост, толкова по-дълъг живот има той.

Освен описаните фактори, друга важна хипотеза акцентира върху натрупване на токсични метаболитни продукти, които също влияят върху продължителността на живота. Настъпилите болестни състояния в комбинация с възрастта, създават времева рамка на живот на съответните индивиди. В цялостен план се смята, че продължителността на живот е основно генетично детерминирана и въпреки опитите за подобряване на начина на живот при всеки един вид съществува генетичен план или молекулярен часовник, който дава определени граници на живота. Възрастовите процеси, натрупването на метаболити, продукцията на свободни радикали и нарушенията, които се акумулират в ДНК молекулата, неизбежно водят до стареене и смърт.

С развитието на науката и технологията стана възможно разчитането на генома на стотици видове. Проведените сравнения на геноми на организми с различна продължителност на живот се фокусират основно върху гени, свързани с дълголетие и еволюционното значение на видовете. Акцентирането върху фундаменталните причини за стареенето, генетичната основа на регулаторните механизми, върху скоростта на този процес при различни видове е най-подходящата стратегия. Оценяването на гените, които са въввлечени и механизмите, контролиращи най-важните процеси на развитие, дълголетие и смърт са от първостепенно значение за откриване на методи, които да удължат живота и да забавят стареенето. ■