

25

НАУЧНЫЕ ИДЕИ ПРОДЛЕНИЯ ЖИЗНИ



Обзор подготовлен благотворительным фондом поддержки научных исследований «Наука за продление жизни» info@scienceagainstaging.com



Цель данного обзора – пропаганда различных направлений научных исследований, тем или иным образом связанных с изучением фундаментальных механизмов старения, а также с поиском путей увеличения продолжительности жизни и ее качества.

Инициатива продвижения исследований предложена единственно самим Фондом «Наука за продление жизни», но не исследователями. Фонд никоим образом не представляет ученых, но считает перечисленные направления исследований крайне важными и ценными. Мы хотим проинформировать общество о необходимости увеличения количества проводимых научных исследований в данных областях.

Председатель попечительского совета
Благотворительного фонда поддержки научных
исследований «Наука за продление жизни»

Михаил Батин

mi20022@yandex.ru

01

Возможность получения собственных плюрипотентных стволовых клеток человека путем перепрограммирования его соматических клеток открывает широчайшие перспективы для регенеративной медицины. Полученные таким образом стволовые клетки могут дифференцироваться в практически любой тип клеток.

УЛУЧШЕНИЕ МЕТОДИКИ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Получение стволовых клеток

До недавнего времени методика перепрограммирования базировалась на использовании вирусных векторов с целью модифицирования генома исходной клетки путем встраивания необходимых генов. Однако выяснилось, что эти же гены повышают риск развития раковых заболеваний.

В мае 2009 года ученые лаборатории **Шенга Динга** Исследовательского Института Скрипс (Калифорния) показали, что перепрограммирование возможно осуществить другим путем **(1)**. Они отказались от генетического метода – вместо генов сразу внедряли в клетку белки-ферменты, которые осуществляли перепрограммирование. В результате **клетки мышей становились полностью стволовыми и при этом не перерождались в раковые**. На очереди – эксперименты с человеческими тканями.

Моделирование развития заболеваний

С помощью индуцированных стволовых клеток можно моделировать заболевания, чтобы лучше понимать их причины и находить способы лечения. Так, в лаборатории **Лоренца Стадера** в Центре Биологии развития Мемориального ракового центра

Слоан-Кеттеринг была создана модель семейной дисавтономии на модели клеток пациента, полученных с помощью технологий репрограммирования **(2)**. Эта модель позволила ученым **сделать предположение относительно механизма возникновения данной нейропатологии, а в будущем с ее помощью можно будет подобрать препарат для лечения заболевания**.

Решение проблемы повышенной онкогенности

Пол Нофлер из Медицинской Школы Дэвис Университета Калифорнии предлагает возможные пути решения этой проблемы **(3)**:

1. Дифференцировка стволовых клеток в клетки-предшественники или прогениторные клетки той линии, которая необходима, **трансплантация прогениторных клеток только после сортировки от потенциально онкогенных**.
2. Внедрение в стволовые клетки гена (например, гена тимидинкиназы), способного **избирательно уничтожать те клетки, которые не дифференцировались и сохраняют тенденцию к образованию опухоли**.
3. **Использование антител, направленных против антигенов**, присутствующих на клеточной мембране стволовых клеток человека.
4. **Генетическое модифицирование индуцированных плюрипотентных стволовых клеток для снижения их онкогенности**.

Публикации:

- 1 Hongyan Zhou et al. «Generation of Induced Pluripotent Stem Cells Using Recombinant Proteins», *Cell Stem Cell*.
- 2 Studer et al. «Modelling pathogenesis and treatment of familial dysautonomia using patient-specific iPSCs», *Nature*, 2009.



ШЕНГ ДИНГ
SHENG DING

Исследовательский Институт Скрипс, Калифорния, США (The Scripps Research Institute, USA)



ЛОРЕНЦ СТАДЕР
LORENZ STUDER

Центр инженерии клетки Мемориального ракового центра Слоан-Кеттеринг, Нью-Йорк, США (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, USA)



ПОЛ НОФЛЕР
PAUL KNOEFLER

Медицинская Школа Дэвис Университета Калифорнии, США (US Davis School of Medicine, USA)

- 3 Knoepfler P., «Deconstructing Stem Cell Tumorigenicity: A Roadmap to Safe Regenerative Medicine», *Stem cells*, 2009.

02

Стволовые клетки представляют собой базу для регенерации стареющих тканей. Их возможность с одной стороны самовозобновляться, а с другой – дифференцироваться в клетки различных тканей регулируется прямым взаимодействием с их окружением – так называемой нишей, клетки которой являются «обычными» соматическими клетками, подверженными старению [1]. Необходимо понять, каким образом можно «омолаживать» ниши стволовых клеток для сохранения пролиферативной активности стволовых клеток организма.

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ СТАРЕНИЯ НИШ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

С течением времени ниша стареет, накапливаются ошибки и повреждения. Это приводит к потере функциональности, а именно – к ухудшению пролиферативного потенциала самих стволовых клеток.

Как следствие – сокращается их количество, а также уменьшается выработка сигнальных молекул, которые направляют стволовые клетки по тому или иному пути дифференцировки.

Создание искусственной ниши

Лаборатория **Эрин Лавик** занимается изучением ниш нервных стволовых клеток с целью разработки терапевтических средств для лечения повреждений спинного мозга, глаукомы и дегенерации сетчатки. В частности, ими была проведена интересная **работа по воссозданию искусственной ниши для нервных стволовых клеток с помощью синтетических полимеров**.

Проект оказался довольно успешным, но, к сожалению, слишком дорогостоящим для использования его в лабораторных целях.

Тем не менее, эксперименты показали, что такой подход – создание искусственных ниш для стволовых клеток – в принципе возможен.

Модель для изучения стволовых ниш

Сперматозоиды дрозофилы образуются из зародышевых клеток, которые образуют кластеры, окруженные так называемыми «хаб» или узловыми клетками. Эти клетки не делятся. Они сами по себе не являются зародышевыми, но поддерживают зародышевые стволовые клетки и координируют развитие спермы, то есть являются клетками стволовой ниши.

Команда ученых, возглавляемая **Лин Джоунс** из Института Солк (Калифорния), изучала окружение зародышевых клеток дрозофилы, из которых впоследствии образуются сперматозоиды. Исследователи обнаружили, что эта ниша активно обновляется популяцией незародышевых клеток.

Для развития регенеративной медицины очень важно найти ответ на вопрос: каким образом стволовые клетки создают и поддерживают клетки ниши, которые в свою очередь поддерживают жизнедеятельность других стволовых клеток.

Вероятно, профессор Джоунс нашла удобную модель для изучения этого вопроса. Эксперименты ее группы показали, что соматические стволовые клетки дают начало двум линиям: цистовым клеткам, которые энкапсулируют сперму, и узловым клеткам, которые формируют саму стволовую нишу [2].

Эта работа выявила модель для последующего изучения и понимания, какие механизмы определяют дальнейшую судьбу стволовых клеток и как они меняются в ходе старения организма.



ЭРИН ЛЭВИК
ERIN LAVIK
Йельский
Университет, США
(Yale University, USA)



ЛИН ДЖОУНС
LEANNE JONES
Институт Солк,
Калифорния, США
(Salk Institute for
Biological Studies,
USA)

Публикации:

- 1 Wagner et al. «Aging of hematopoietic stem cells is regulated by the stem cell niche», *Experimental gerontology*, 2008).
- 2 Voog et al., «Multipotent somatic stem cells contribute to the stem cell niche in the *Drosophila testis*», *Nature*, 2008

03

Теломераза – фермент, благодаря которому длина теломер (концевых участков хромосом) увеличивается или сохраняется на постоянном уровне, позволяя клетке делиться неограниченно долго. Удлинение теломер могло бы решить проблему старения, если бы удалось исключить риск превращения таких клеток в раковые. Для этого возможно использовать сочетание генетических методов и клеточной терапии.

РЕАКТИВАЦИЯ ТЕЛОМЕРАЗЫ И ПЕРЕСАДКА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Теломераза перестает работать в дифференцированных соматических клетках взрослого человека, сохраняя свою активность в половых и стволовых клетках, а также в клетках большинства опухолей.

Реактивация теломеразы продлевает жизнь мышам, невосприимчивым к раку

В 2008 году **Мария Бласко** из Испанского Национального института рака показала, что суперэкспрессия теломеразной обратной транскриптазы у мышей, резистентных к раку, замедляет старение и увеличивает среднюю продолжительность жизни (1). Таким образом, **при условии должного контроля возникновения опухолей возможно замедление старения благодаря замедлению репликативного старения клеток организма.**

Терапевтический метод борьбы с раком

Предлагается **использование теломеразы в качестве метода для борьбы со старением посредством клеточной терапии и возможного метода для регенерации тканей.** В то же время предлагается ингибирование теломеразы и укорочение теломер как возможного терапевтического способа для борьбы

с раком с помощью интактного *p53*. Таким образом, исследователи сталкиваются с трудностью понимания сложных процессов, регулирующих получение потенциальной пользы от ингибирования и активирования теломеразы (2).

Предотвращение рака и старения

Для проверки гипотезы о том, что **трансплантация кроветворных стволовых клеток с длинными теломерами может улучшать выживаемость и гомеостаз органов**, международная исследовательская команда под руководством **Женью Жу** (Китайско-германская лаборатория старения и регенеративной медицины, ILAS, CAMS, Пекин, Китай) и **Леонарда Рудольфа** (Исследовательская группа старения стволовых клеток университета Макса-Планка, Ульм, Германия) проведет серию экспериментов по пересадке кроветворных стволовых клеток от мышей дикого типа мышам с выключенной теломеразой.

Главная цель проекта – выяснить, могут ли смертные по своей природе стволовые клетки неопределенно долго поддерживать пролиферирующую ткань при их периодическом пополнении. В случае успеха результаты исследований послужат мотивацией для разработки таких методов для надежной противораковой терапии.

Публикации:

- 1 Blasco M. et al. «Telomerase Reverse Transcriptase Delays Aging in Cancer-Resistant Mice», *Cell*, 2008
- 2 Shawi M «Telomerase, senescence and ageing», *Mech Ageing Dev.*, 2008



МАРИЯ БЛАСКО
MARIA BLASCO

Национальный центр Онкологических Исследований, Испания (Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas, Spain)



ШАНТАЛЬ ОТЕКСЬЕР
CHANTAL AUTEXIER

Центр исследований старения Блумфелда, США (The Bloomfield Center for Research in Aging, USA)



КАРЛ ЛЕНХАРД РУДОЛЬФ
KARL LENHARD RUDOLPH

Исследовательская группа старения стволовых клеток университета Макса-Планка, Ульм, Германия (Max-Planck-Research Group on Stem Cell Aging, Ulm, Germany)

04

Арестованные клетки – это клетки, которые остановились на различных этапах клеточного цикла. Их накопление в организме способствует развитию процесса старения, а также образованию опухолей. Поэтому так важно найти способы борьбы с арестованными клетками.

УНИЧТОЖЕНИЕ СЕНЕСЦЕНТНЫХ (АРЕСТОВАННЫХ) КЛЕТОК

Все клетки организма продуцируют специфические вещества – цитокины, с помощью которых передается сигнал, запускаются процессы пролиферации (деления), дифференцировки, апоптоза и др. С помощью секреции различных регуляторных веществ стареющие клетки могут влиять на другие клетки, запуская их старение.

Выделение вредоносных молекул арестованными клетками способствует старению

Человеческие клетки, стареющие из-за повреждений ДНК, секретируют огромное количество факторов, связанных с воспалением и развитием опухолей. Это состояние клетки – секреторный фенотип, ассоциированный со старением (senescence-associated secretory phenotype) развивается медленно в течение нескольких дней после повреждения ДНК. Группа **Джудит Кампизи** из Института Бак показала, что состояние, когда клетка секретирует вредоносные молекулы, появляется только при установлении внутриклеточного сигналинга, связанного с непрерывным повреждением ДНК, а не при наличии непостоянных ответов на повреждение ДНК, которые, однако, в свою очередь посредством определенных белков инициируют экс-

прессию цитокинов. Доктор Кампизи подчеркивает, что **необходимо научиться эффективно обнаруживать и уничтожать такие вредоносные арестованные клетки.**

Использование вирусных векторов для создания секреторного фенотипа арестованных клеток

Ученые из Университета Массачусетса (**Пол Кауфман**) в сотрудничестве с Институтом Бак (**Джудит Кампизи**) и Национальной лабораторией Лоуренса Беркли (**Присцилла Купер**) **разработали модель для создания линий арестованных клеток.** Эта модель может упростить изучение секреторного фенотипа и возможных путей уничтожения сенесцентных клеток. Авторы описывают набор из 59 вирусных векторов для экспрессии комплементарных ДНК, малых РНК, образующих шпильки или микроРНК – молекул, необходимых для выборочного включения или выключения генов, ответственных за выработку того или иного белка [2]. Иными словами, **эта модель позволяет превращать неделящиеся клетки в арестованные клетки, обладающие секреторным фенотипом.** Это важно для последующего изучения методов борьбы с сенесцентными клетками, которые способствуют образованию опухолей и старению.

Публикации:

- 1 Campisi et al., «Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion», *Nature Cell biology*, 2009
- 2 Campeau et al., «A Versatile Viral System for Expression and Depletion of Proteins in Mammalian Cells», *Plos One*, 2009



ДЖУДИТ КАМПИЗИ
JUDITH CAMPISI
Институт Бак,
Калифорния, США
(Buck Institute for Age
Research, USA)



ПОЛ КАУФМАН
PAUL D. KAUFMAN
Университет
Массачусетса,
США
(University of
Massachusetts, USA)



ПРИСЦИЛЛА КУПЕР
PRISCILLA COOPER
Национальная
лаборатория
Лоуренса Беркли,
США
(National Laboratory
Berkeley, California,
USA)

05

С возрастом учащаются случаи различных инфекционных заболеваний, аутоиммунных процессов и возникновения опухолей. Это частично обусловлено возрастными дефектами иммунной системы. Для усиления защитных функций организма возможно использовать инженерные методы.

СОЗДАНИЕ ИММУННЫХ КЛЕТОК ИНЖЕНЕРНЫМИ МЕТОДАМИ

Связь широкого круга возраст-зависимых патологий с ухудшением работы иммунной системы привела к предположению, что старение иммунной системы ограничивает продолжительность жизни. Современные технологии открывают возможности для усиления функций иммунной системы с помощью инженерных методов.

Создание антираковых Т-клеток

В условиях длительного стресса (хроническая инфекция, рак, аутоиммунные заболевания) накопление нефункциональных Т-лимфоцитов может быть пагубно для здоровья.

Создание Т-клеток инженерными методами может помочь в борьбе с такими хроническими заболеваниями. Для достижения функциональной долговечности человеческих клонов Т-лимфоцитов нужны стратегии, не ориентированные на сохранение теломера, а направленные на усиление защиты от свободных радикалов и улучшение репарации ДНК лимфоцитов. Для получения достаточного количества клеток для адаптивной иммунотерапии рака, нужно исследовать такие пути, как принудительную экспрессию определённых белков теплового шока и компонентов протеасомы, а также вмешательство в экспрессию негативных регуляторных рецепторов, экспрессируемых Т-лимфоцитами (1).

Инжиниринг В-лимфоцитов

Технология репрограммирования соматических клеток в индуцированные плюрипотентные стволовые клетки открывает новые горизонты для вакцинации. **Соматические клетки могут быть индуцированы в iPSC, а затем превращены в клетки иммунной системы,** которые впоследствии преобразовывают в В-клетки памяти путем введения антигена в культуру. Эти В-клетки способны выделять функциональные антитела к различным патогенам (2). Полученные клетки памяти переносят обратно к пациенту, усиливая тем самым его защиту от различных инфекций.

Создание дендритных клеток

Дендритные клетки представляют собой систему антиген-презентирующих клеток, которые иницируют и регулируют иммунный ответ. Доктор **Ангус Томсон** из Университета Питтсбурга изучает новый метод, который может быть использован для терапии отторжения тканей и аутоиммунных заболеваний, а также поддержания иммунных функций в ходе старения организма. Он предлагает **способы контроля созревания и дифференцировки дендритных клеток, а также создание новых клеток инженерными генетическими методами (3).**

Публикации:

- 1 Pawelec et al., "Engineering anticancer T cells for extended functional longevity", *Annals of the New York Academy of Science*, 2004.
- 2 Li et al., "Cell based vaccination using transplantation of iPSC-derived memory B cells", *Vaccine*, 2009
- 3 Lu L, Thomson AW., "Manipulation of dendritic cells for tolerance induction in transplantation and autoimmune disease", *Transplantation*, 2002



ГРЭМ ПАВЕЛЕК
GRAHAM PAWELEC
Университет
Тюбинген, Германия
(Eberhard Karls
Universität Tübingen,
Germany)



ДЖУЛИ
МАКЛЕОД
JULIE MACLEOD
Университет
Западной Англии
(University of the West
of England)



АНГУС ТОМСОН
ANGUS THOMSON
Университет
Питтсбурга, США
(University of
Pittsburgh, USA)

06

Репродуктивный период женщины ограничен количеством женских половых клеток – ооцитов. С возрастом их становится меньше, а качество снижается. Часть ооцитов уходит в апоптоз (самоуничтожаются) под воздействием альфа-киназ. Необходимо исследовать, как киназы этого класса влияют на качество и количество ооцитов, также необходимо выяснить, как они влияют на организм в целом. Если будет найден метод продления репродуктивного периода у женщин, это приведет к увеличению продолжительности их жизни.

АПОПТОЗ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ КЛЕТОК И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СТАРЕНИЕ ОРГАНИЗМА

Возраст-зависимое уменьшение количества женских половых клеток ухудшает женскую репродуктивную функцию. В ходе эмбрионального развития количество фолликулов в яичнике насчитывает приблизительно 7 миллионов на 20-й неделе развития. Это число начинает падать, начиная с 24 недели развития, и достигает 400 000 в момент рождения. После рождения уменьшение количества ооцитов не перестает снижаться и практически полностью сходит на нет перед менопаузой.

Накопление пентозидина играет роль в возраст-зависимой смерти ооцитов

Снижение числа женских половых клеток называется фолликулярная атрезия и вызывается апоптозом. Ученые из группы **Хироаки Охта** из Университета женской медицины (Токио) предполагают, что **существует некий независимый от половых гормонов механизм апоптоза, связанный со старением**. Исследователи выдвигают гипотезу о том, что возраст-зависимое увеличение окислительного стресса усиливает карбонильный стресс, изменяет сигнальные пути в клетке и лишает ооциты нормальных функций эндоплазматического ретикулума и протеасомы, что ведет к индукции апоптоза в

клетках. Также авторы связывают этот апоптоз с накоплением пентозидина (конечного продукта гликирования – соединения, образующегося в результате перекрестных сшивок между аргинином, лизином и пентозой). Дальнейшее **определение клеточных и молекулярных механизмов клеточного сигналинга в возраст-зависимом апоптозе ооцитов улучшит понимание процесса старения и причин бесплодия**, а также укажет на потенциальные мишени для дальнейших терапевтических вмешательств **(1)**.

Апоптоз необходим для поддержания качества зародышевых клеток

Женские половые клетки – ооциты останавливаются в развитии в конце профазы мейоза-I и годами остаются в состоянии покоя. С течением времени качество и количество этих ооцитов понижается, что приводит к уменьшению количества беременностей и возрастанию частоты дефектов потомства.

Исследователи **Сара Андукс** и **Роналд Эллис** из Университета медицины и стоматологии Нью Джерси показали, что **мутации, блокирующие смерть всех клеток, приводят к сильному раннему ухудшению качества ооцитов, и это воздействие усиливается с возрастом (2)**.

Ученые пришли к выводу, что конкуренция за ресурсы является важной проблемой для стареющих зародышевых линий, и что апоптоз помогает смягчить эту проблему.



РОНАЛД ЭЛЛИС
RONALD ELLIS
Университет медицины и стоматологии Нью Джерси, США (University of Medicine and Dentistry of New Jersey, USA)



ХИРОАКИ ОХТА
HIROAKI OHTA
Университета Женской Медицины Токио, Япония (Tokyo Women's Medical University, Japan)

Публикации:

- 1 Matsumine M. et al., "Pentosidine Accumulation in Human Oocytes and Their Correlation to Age-Related Apoptosis", *Acta Histochem. Cytochem*, 2008
- 2 Andux, Ellis, «Apoptosis maintains oocyte quality in aging *Caenorhabditis elegans* females», *PLoS Genetics*, 2008

07

Функции, утрачиваемые в процессе старения, могут быть восстановлены. Для этого необходимо повысить чувствительность стареющих клеток к ряду веществ, включая факторы роста. Фенотип старения, с которым ассоциируется гипореактивность и морфологические изменения, можно восстановить путем модуляции нескольких мембрано-связанных молекул.

СНИЖЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ КАВЕОЛИНА

Основными целями исследований по старению являются развитие стратегий по замещению стареющих органов или клеток, основанных на инструментах придания бессмертия, стволовых клетках или искусственных заместителях.

Снижение статуса кавеолина в стареющих клетках восстанавливает их чувствительность и форму

Профессором **Руй** из Медицинского колледжа Сеульского национального университета была предложена новая концепция восстановления функций на основе возвращения чувствительности стареющих клеток к ряду веществ, включая факторы роста **(1)**. Было показано, что фенотип старения, с которым ассоциируется гипореактивность и морфологические изменения, хорошо восстанавливается путем модуляции нескольких мембрано-связанных молекул, называемых привратниками, среди которых кавеолин – одна из основных молекул. Кавеолин является важнейшим компонентом кавеолы, ответственным за регуляцию передачи сигнала, эндоцитоз и перестройку цитоскелетов. Концентрация кавеолина строго связана с клеточной трансформацией при

его истощении и с фенотипом старения при повышенной экспрессии. Поэтому простое снижение статуса кавеолина в стареющих клетках ведет к восстановлению чувствительности к стимулам, запуская деление, и даже к восстановлению формы клеток. Таким образом, **молекулы-привратники, представленные кавеолином, могут играть решающую роль в определении фенотипов старения.** Результаты исследований свидетельствуют о том, что в борьбе со старением наряду с принципом замещения может применяться принцип восстановления для коррекции состояния стареющих клеток и организмов.

Кавеолин как мишень для предотвращения возраст-зависимых заболеваний

Свободные радикалы играют роль в старении и развитии возраст-зависимых заболеваний, в том числе легочной эмфиземы. Сигаретный дым представляет собой источник свободных радикалов. Ученые из группы доктора **Ферруччио Гальбиати** из университета Питтсбурга показали, что экстракт сигаретного дыма вызывает преждевременное старение нормальных фибробластов мыши, однако он не вызывает старения клеток, в которых был выключен ген кавеолина-1. Исследования *in vivo* показывают, что кавеолин необходим для развития легочной эмфиземы и преждевременного старения. Таким образом, **кавеолин представляет собой мишень для воздействия с целью предотвращения старения и возрастных болезней легких (2).**



**ФЕРРУЧЧИО
ГАЛЬБИАТИ**

**FERRUCCIO
GALBIATI**
Университет
Питтсбурга, США
(University of
Pittsburg, USA)

Публикации:

- 1 Ryu et al., "Functional efficiency of the senescent cells: replace or restore?", *Ann N Y Acad Sci.*, 2004
- 2 Bartholomew et al., «Caveolin-1 regulates the antagonistic pleiotropic properties of cellular senescence through a novel Mdm2/p53-mediated pathway», *Cancer Research*, 2009

08

Аутофагия – процесс, с помощью которого клетка избавляется от «клеточного мусора» – поврежденных органелл и дефектных белков. В стареющих клетках эффективность аутофагии снижается. Одна из причин – сокращение количества белков – шаперонов, играющих важную роль в процессе аутофагии. Поэтому так важно найти способы поддержания количества шаперонов в клетках.

ПОИСК ПУТЕЙ АКТИВАЦИИ ШАПЕРОН-ОПОСРЕДОВАННОЙ АУТОФАГИИ

Шаперон-опосредованная аутофагия – тип аутофагии, который делает возможным выборочное уничтожение поврежденных белков лизосомами, что является частью системы контроля качества клеток.

Белки-субстраты с помощью белков-шаперонов переносятся через мембрану лизосом, где позже разлагаются.

Поддержание количества белков-шаперонов

Группа **Аны Марии Куэрво** (Медицинский колледж им. Альберта Эйнштейна, Бронкс) обнаружила, что **активность шаперон-опосредованной аутофагии в организме понижается при старении**.

Ученые предположили, что эта неспособность к поддержанию чистоты клетки может способствовать накоплению поврежденных белков, ненормальному клеточному гомеостазу и, в конечном счете, утрате функций, характерной для старых организмов. Если увеличить количество доступных для этого типа аутофагии белков-шаперонов, можно снизить количество поврежденных белков внутри клетки **(1)**.

Поддержание количества лизосомальных рецепторов

Также, **если поддерживать содержание лизосомальных рецепторов для шаперон-опосредованной аутофагии, можно добиться сохранения активности такой аутофагии до преклонного возраста**. Ана Мария Куэрво показала, что сохранение аутофаговой активности связано с меньшим внутриклеточным накоплением поврежденных белков, улучшением способности переносить разрушение белков и улучшением функционирования органов **(2)**.

Фармакологическая активация экспрессии белков теплового шока

Ученые из группы профессора **Элис Лью** из Университета Ратгерс (Нью Джерси), показали, что клинически проверенные концентрации препарата рилузоля увеличивают синтез белков теплового шока *hsp70* за счет индукции соответствующего гена. Авторами **был получен эффект усиления защитных систем клетки в ответ на тепловой шок**.

На данный момент точно не известно, является ли мишенью рилузоля часть сигнального пути шаперон-опосредованной аутофагии, или же субстратом является белок фактор теплового шока-1. Поможет ответить на этот вопрос анализ эффекта рилузоля на систему шаперон-опосредованной деградации белков **(3)**.



АНА МАРИЯ КУЭРВО

ANA MARIA CUERVO
Медицинский колледж им. Альберта Эйнштейна, Бронкс, США (Albert Einstein College of Medicine, USA)



ЭЛИС ЛЬЮ

ALICE Y.-C. LIU
Университет Ратгерс, Нью Джерси, США (Rutgers University, USA)

Публикации:

- 1 Morimoto, Cuervo, «Protein homeostasis and aging: taking care of proteins from the cradle to the grave», *The Journals of Gerontology*, 2009
- 2 Zhang, Cuervo, «Restoration of chaperone-mediated autophagy in aging liver improves cellular maintenance and hepatic function», *Nature Medicine*, 2008
- 3 Yang J et.al., «Riluzole Increases the Amount of Latent HSF1 for an Amplified Heat Shock Response and Cytoprotection», *Plos One*, 2008

09

Процессы старения и аутофагии (очистки клетки от мусора) тесно связаны. Они регулируются одними и теми же сигнальными факторами. Поэтому для поддержания активности аутофагии на уровне молодого организма необходимо понять возможные пути регулирования взаимодействия сигнальных механизмов с помощью SIRT1, mTOR, FoxO3, NF-κB и p53. Именно эти факторы определяют продолжительность жизненного цикла.

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СТИМУЛЯЦИИ АУТОФАГИИ

Аутофагия является частью процесса распада белков и органелл на клеточном уровне. В ходе клеточного старения эффективность аутофагии уменьшается, что приводит к накоплению продуктов разложения. Было достоверно установлено, что у нематоды *Caenorhabditis elegans* продолжительность жизни связана со способностью регулировать аутофагию.

В ходе недавних исследований было обнаружено, что те же самые сигнальные факторы регулируют как старение, так и аутофагию, таким образом подчеркивая ее роль в регулировании старения и возрастных дегенеративных заболеваний (1).

Стимуляция аутофагии рапамицином

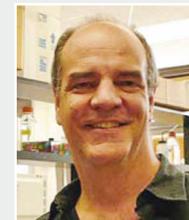
Группа профессора **Арис** из Университета Флориды показала, что аутофагия регулирует гомеостаз аминокислот, который необходим для поддержания хронологического долголетия дрожжей (2). А также исследователи сделали вывод, что **фармакологически аутофагию можно стимулировать рапамицином (3).**

Стимуляция аутофагии антилипидными препаратами

Что же касается исследований на грызунах, то результаты исследовательской группы **Бергамини** (Университет Пизы) показали, что **стимуляция макроаутофагии снижает общий уровень липопротеидов низкой плотности и липопротеидов высокой плотности холестерина плазмы** до значений, характерных для неполовозрелых животных, а уровень триглицеридов становится ещё более низким. В данном случае был использован антилипидный препарат 3,5-диметилпирозол, который активировал макроаутофагию (4).

Индукция аутофагии сперимидином

Доктор **Франческо Мадео** из Университета Граца с коллегами продлили жизнь дрожжам, мухам, червям, а также иммунным клеткам человека путем введения сперимидина, натурального полиамина, чья внутриклеточная концентрация уменьшается в ходе старения (5). Также **сперимидин сильно снизил уровень окислительного стресса у стареющих мышей**. При введении этого вещества изменяется статус ацетилирования хроматина, что приводит к повышенной регуляции связанных с аутофагией транскриптов, и, соответственно, активации аутофагии. Авторы делают вывод, что повышенный статус аутофагии необходим для индуцированной полиаминами супрессии некроза и продления жизни.



ДЖОН АРИС

JOHN ARIS

Университет Флориды, США (University of Florida, USA)



ФРАНЧЕСКО

МАДЕО

FRANK MADEO

Университет Граца, Австрия (University of Graz, Austria)

Публикации:

- 1 Salminen, Kaamiranta, "Regulation of the aging process by autophagy", TMM, 2009
- 2 Alvers et al., "Autophagy and amino acid homeostasis are required for chronological longevity in *Saccharomyces cerevisiae*".
- 3 Alvers et al., "Autophagy is required for extension of yeast chronological life span by rapamycin", Autophagy, 2009
- 4 Bergamini et al., "Stimulation of autophagy by antilipolytic drugs may rescue rodents from age-associated hypercholesterolemia", Rejuvenation Research, 2009
- 5 Eisenberg et al. "Induction of autophagy by spermidine promotes longevity", NCBIology, 2009

10

С возрастом в клетке накапливаются поврежденные, нефункциональные и агрегированные белки. Во многом это происходит потому, что одна из основных органелл, отвечающих за переработку белковых отходов – протеасома – начинает работать все хуже и хуже. Разработка методов увеличения активности протеасомы позволит замедлить процессы старения и продлить жизнь организма.

УМЕНЬШЕНИЕ ИНГИБИРОВАНИЯ ПРОТЕАСОМ

С течением времени происходит возраст-зависимое ингибирование протеасомы, которая должна «разрезать» испорченные белки на составляющие их аминокислоты, поэтому в клетке накапливается «белковый мусор».

Усиление экспрессии белков теплового шока отменяет ингибирование протеасомы

Кинсинг Динг и **Джеффри Келлер** из Университета Кетукки показали, что протеасома играет ключевую роль в процессах старения, а также, что **уменьшение протеасомной деградации белков приводит к уменьшению продолжительности жизни**. Ученые получили данные, что усиление экспрессии белков теплового шока приводит к отмене ингибирования протеасом за счет окислительного стресса.

Учеными из этой же исследовательской группы в экспериментах с испытуемыми, страдающими болезнью Альцгеймера, было показано, что нарушения функций протеасомы происходят на ранних стадиях болезни, и во многом вызваны окислительной инактивацией (1). Следовательно, **уменьшение окислительного статуса протеасомы, например, с помощью белков теплового шока, может дать положительный эффект**.

Ограничение калорий положительно влияет на активность протеасомы

В ряде работ **Бертрана Фриге** из Парижского университета было показано **положительное влияние ограничения калорийности пищи на возраст-зависимые изменения протеасом**. Пептидилглутамил-пептид гидролазная активность, уменьшающаяся с возрастом у крыс, а также распад окисленной глутаминсинтетазы были частично восстановлены у крыс, которые потребляли в пищу меньше белка (2).

Блокирование ингибирования протеасомы может уменьшить уровни провоспалительных молекул

Окислительный стресс и воспаление вовлечены в развитие различных возраст-зависимых патологий. Исследовательская группа доктора **Фу Шенга** из Университета Тафтс (Бостон), продемонстрировала, что **окислительная инактивация протеасомы является молекулярным связующим звеном между окислительным стрессом и интерлейкином-8** (цитокин, вызывающий воспаление). Был обнаружен сигнальный каскад, который приводит к увеличению концентрации интерлейкина-8 в ответ на ухудшение работы протеасомы. Блокирование любой из стадий этого каскада, приведет к отмене ингибирования протеасомы и, что может уменьшить синтез провоспалительных молекул в клетке (3).



ДЖЕФФРИ КЕЛЛЕР
JEFFREY KELLER
Университет Кентукки, США (The University of Kentucky, USA)



БЕРТРАН ФРИГЕ
BERTRAND FRIGUET
Парижский университет, Франция (Universite Paris, France)

Публикации:

- 1 Cecarini et al., «Oxidative inactivation of the proteasome in Alzheimer's disease», *Free Radical Research*, 2007
- 2 Friguet et al., «Dietary self-selection can compensate an age-related decrease of rat liver 20 S proteasome activity observed with standard diet», *The Journals of Gerontology*, 1998
- 3 Fernandes et al. «Proteasome inactivation promotes p38 mitogen-activated protein kinase-dependent phosphatidylinositol 3-kinase activation and increases interleukin-8 production in retinal pigment epithelial cells», *Molecular Biology of the Cell*, 2009

11

Липофусцин – это конечный продукт окисления внутриклеточных липидов и белков. Он известен также как «пигмент старения», так как с возрастом накапливается в неделящихся клетках, особенно в крупных нейронах и участках головного мозга, отвечающих за моторные функции. Для замедления развития возрастзависимых заболеваний необходимо разработать методы расщепления липофусцина, а также изучить способы уменьшения его накопления в клетках.

УМЕНЬШЕНИЕ НАКОПЛЕНИЯ ЛИПОФУСЦИНА

Липофусцин нерастворим в воде и не расщепляется ферментами лизосомы и протеосомной системой. Он накапливается в различных типах клеток, включая сердце, печень, почки, нейроны. Накопление липофусцина обусловлено функциональностью системы репарации митохондрий, протеосомальной системой, а также функциональностью и эффективностью лизосом (1). **Рост количества липофусцина в отдельных постмитотических клетках связан с продолжительностью их жизни и в целом со старением организма.**

Поэтому разработка методов расщепления липофусцина, а также уменьшения его накопления в клетках позволит замедлить старение организма и развитие ассоциированных с возрастом заболеваний.

Использование рекомбинантных ферментов для заместительной терапии заболеваний, связанных с накоплением липофусцина

В качестве модели для разработки методов борьбы с накоплением липофусцина используется такое нейродегенеративное заболевание как младенческий нейрональный цероид-липофусциноз. Его причина – генная мутация, в результате которой лизосомальный фермент в нейронах не производится,

поэтому в них накапливается липофусцин. Возможным методом вмешательства может служить **фермент-замещающая терапия путем доставки недостающих ферментов через спинномозговую жидкость**. Применение этого метода доктором **Бэвирли Дэвидсон** из Университета Айовы привело к ослаблению нейропатологических признаков у мышей (2). Результаты этих исследований показывают, что внутрижелудочковая доставка фермента в центральную нервную систему является выполнимой и может иметь высокое терапевтическое значение.

Синтез низкомолекулярных активаторов лизосомальных ферментов для расщепления липофусцина

Доктор **Сандра Ли Хофман** из Юго-западного медицинского центра Университета Техаса в своих исследованиях показала, что препарат цистеамин (простой аминотиол, используемый для лечения цистиноза) может быть эффективен при лечении младенческого нейронального цероид-липофусциноза. **Тиолатный ион проявляет химическую активность в реакции расщепления пигмента старения.** Кроме того, аминогруппа цистеамина, по-видимому, благоприятствует проникновению его молекулы в лизосомы. В ходе работы было обнаружено, что применение цистеамина не только расщепляет липофусцин в клетках, но и в некоторой степени препятствует его накоплению (3). Таким образом, необходимы дальнейшие усовершенствования в разработке небольших молекул, способных уменьшить содержание липофусцина в клетках.



БЭВЕРЛИ ДЭВИДСОН
BEVERLY DAVIDSON
Университет Айовы,
США
(University of Iowa,
USA)



САНДРА ЛИ ХОФМАН
SANDRA LEE HOFMANN
Юго-западный медицинский центр Университета Техаса, США
(University of Texas Southwestern Medical Center, USA)

Публикации:

- 1 Jung et al., "Lipofuscin: formation, distribution, and metabolic consequences", *Annals of New York Academy of Science*, 2007
- 2 Chang et al., "Intraventricular enzyme replacement improves disease phenotypes in a mouse model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis", *Molecular Therapy*, 2008
- 3 Lu JY, Hofmann SL., "Inefficient cleavage of palmitoyl-protein thioesterase (PPT) substrates by aminothiols: implications for treatment of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis", *J Inherit Metab Dis.*, 2006

12

Мобильные генетические элементы (МГЭ) – отдельные фрагменты ДНК, которые могут перемещаться в геноме в пределах одной хромосомы или между хромосомами. Это приводит к нарушениям функций генов. А генетическая нестабильность является фактором клеточного старения. Для замедления этого процесса необходимо разработать методы, препятствующие перемещению мобильных генетических элементов.

ПОДАВЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ТРАНСПОЗИЦИИ МОБИЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ

Генетическая нестабильность как следствие внедрения мобильного элемента приводит к дерегуляции генной экспрессии и, таким образом, к **возрастному нарушению в клеточной физиологии, остановке клеточного роста и в конечном итоге – к гибели клетки либо ее бласттрансформации.**

Исследование механизмов, регулирующих транспозиции мобильных генетических элементов в клетке, даст возможность находить терапевтические мишени для противодействия преждевременному старению и многим патологическим процессам в организме, связанным с нестабильностью генома.

Подавление активности мобильных генетических элементов с помощью механизма РНК-сайленсинга

Клетки могут целенаправленно регулировать активность своих мобильных генетических элементов с помощью механизма РНК-сайленсинга (подавления экспрессии генов при участии коротких одноцепочечных РНК). Новый класс этих РНК – рiРНК, связанный с белками семейства Рiwi, **участвует в подавлении активности подвижных элементов.** Показано, что Рiwi-белки понижают активность ряда МГЭ в зародышевых линиях не только

дрозофилы, но и млекопитающих, рыб и других организмов. **Алексей Аравин** впервые идентифицировал механизм сайленсинга за счет естественных малых РНК в зародышевых клетках дрозофилы (1) и обнаружил новый класс малых РНК, названный рiРНК, что открыло новые возможности для исследований эпигенетических систем инактивации транспозонов у млекопитающих (2). Последующие исследования привели к открытию того факта, что метаболический путь рiРНК обеспечивает клетки программируемой иммунной системой, направленной против мобильных генетических элементов, способной как к долгосрочной памяти встраиваний, так и к быстрому ответу на активность мобильных элементов (3).

Введение в диету биотина положительно влияет на стабильность генома и замедляет процесс старения

Биотин – водорастворимый член группы витаминов В, известный также под названиями витамин Н, витамин В7 и кофермент R. Ковалентное связывание биотина с гистонами осуществляется синтетазой холокарбоксилазы. Группой профессора **Земплени** из Университета Небраски было показано, что введение в диету взрослых людей повышенных доз биотина приводит к увеличению уровня биотинилирования гистонов в лимфоцитах и снижению транспозиций ретроэлементов (4). Таким образом, **биотинилирование гистонов представляет собой новый, зависимый от диеты, путь эпигенетической регуляции стабильности генома и связанного с ней процесса старения.**



АЛЕКСЕЙ АРАВИН
ALEXEI ARAVIN
Медицинский институт Говарда Хьюза, США (Howard Hughes Medical Institute, USA)



ЖАНОС ЗЕМПЛЕНИ
JANOS ZEMPLENI
Университет Небраски, США (University of Nebraska-Lincoln, USA)

Публикации:

- 1 Aravin, A. et al., «Double-stranded RNA-mediated silencing of genomic tandem repeats and transposable elements in the *D. melanogaster* germline», *Curr Biol*, 2001. 11(13): p. 1017-27.
- 2 Aravin, A. et al., «A novel class of small RNAs bind to MILI protein in mouse testes», *Nature*, 2006. 442(7099): p. 203-7.
- 3 Brennecke, J., A.A. Aravin, A. Stark, M. Dus, M. Kellis, R. Sachidanandam, and G.J. Hannon, «Discrete small RNA-generating loci as master regulators of transposon activity in *Drosophila*», *Cell*, 2007. 128(6): p. 1089-103.
- 4 Chew et al., «Biotinylation of histones represses transposable elements in human and mouse cells and cell lines and in *Drosophila melanogaster*», *The Journal of Nutrition*, 2008.

13

Существует некоторое количество генов, отключение которых дает положительный эффект для увеличения продолжительности жизни. Такие гены называют генами долголетия.

Очень важно определить все гены этого типа и научиться правильно их регулировать. В этом случае можно существенно увеличить продолжительность жизни и ее качество.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ГЕНОВ ДОЛГОЛЕТИЯ И СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ

Наиболее важные из генов долголетия – *TOR* (target of rapamycin – мишень рапамицина) и *PI3K* (фосфоинозитол-3-киназа). Также существует довольно большое количество генов, суперэкспрессия которых, как правило, увеличивает продолжительность жизни.

Это гены стрессоустойчивости: гены белков теплового шока, антиоксидантной защиты, репарации белков и ДНК, компонентов протеосомы, гены кальпаинов, белков автофагии, врожденного иммунитета, и детоксификации ксенобиотиков. Правильная регуляция таких генов может привести к продлению жизни и улучшению ее качества.

Сигналинг 1–киназы рибосомального белка S6 регулирует продолжительность жизни мышей

Доминик Уиверс из Университетского колледжа в Лондоне в сотрудничестве с такими учеными, как **Линда Партридж** и **Дэвид Гемс** показали, что выключение у мышей 1–киназы рибосомального белка S6 – компонента, зависящего от питательных веществ метаболического пути *mTOR*, привело к увеличению продолжительности жизни и к устойчивости к возраст-зависимым патологиям, таким как костная, иммунная и моторная дис-

функция и потеря чувствительности к инсулину (1). Эти исследования показали, что **ген этой киназы влияет на здоровую продолжительность жизни млекопитающих**. Вероятно, терапевтические манипуляции этого гена и аденозин монофосфат-активируемой протеин–киназы могут сымитировать ограничение калорийности пищи и защитить от большого спектра возрастных заболеваний.

Изофлавоны сои генистеин активирует экспрессию антиоксидантных генов

Консуэло Боррас из Университета Валенсии установила, что эстрогены активируют гены, связанные с продолжительностью жизни. Для уменьшения риска сердечно-сосудистых заболеваний этой группой ученых было исследовано воздействие изофлавоны сои генистеина (это вещество имеет структуру, сходную с женским гормоном эстрадиолом) на экспрессию антиоксидантных генов, связанных с продолжительностью жизни (2).

Воздействие генистеина увеличило выработку антиоксидантного фермента супероксид дисмутазы. Проводимые учеными молекулярные исследования могут обеспечить основу для определения воздействия генистеина и других продуктов из соевого белка на продолжительность жизни как животных, так и людей.

Публикации:

- 1 Selman et al., «Ribosomal Protein S6 Kinase 1 Signaling Regulates Mammalian Life Span», *Science*, 2009.
- 2 Borrás et al., «Genistein, a soy isoflavone, up-regulates expression of antioxidant genes: involvement of estrogen receptors, ERK1/2, and NfκappaB», *FASEB Journal*, 2006.



КОНСУЭЛО БОРРАС
CONSUELO BORRAS
Университет Валенсии, Испания (University of Valencia, Spain)



ЛИНДА ПАРТРИДЖ
LINDA PARTRIDGE
Университетский колледж Лондона, Великобритания (University College London, United Kingdom)



ДЭВИД ГЕМС
DAVID GEMS
Университетский колледж Лондона, Великобритания (University College London, United Kingdom)



АЛЕКСЕЙ МОСКАЛЕВ
ALEXEY MOSKALEV
Институт биологии Коми, Научный центр Уральского отделения РАН

14

Тимус – вилочковая железа, находящаяся за грудиной, отвечающая за формирование Т-лимфоцитов. С возрастом происходит серьезная потеря функциональности тимуса – инволюция, которая приводит к ухудшению работы иммунной системы. Разработка методов замедления инволюции тимуса позволит затормозить процессы старения, сопровождающиеся уменьшением количества лимфоцитов, появлением липидных включений в клетках соединительной ткани и развитием жировой ткани.

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ЗАМЕДЛЕНИЯ ВОЗРАСТНОЙ ИНВОЛЮЦИИ ТИМУСА

Возможные вмешательства для замедления инволюции тимуса: применение *IL-7* (интерлейкин-7), *KGF* (кераноцитный фактор роста), стероидная блокада, стволовые клетки и трансплантаты, ингибирование воспаления, гормоны гипофиза (1).

В качестве возможного агента, вызывающего синтез гормона роста, можно использовать **грелин, так называемый гормон голода**. Введение грелина вызывает увеличение количества клеток тимуса и их размер.

Контроль обеспечения выработки инсулино-подобного фактора роста-1 поддерживает иммунный гомеостаз

Профессор **де Валлейо** из Университета Питтсбурга показал, что контроль наличия инсулино-подобного фактора роста-1 (ИФР-1) может быть одним из способов поддержания иммунного гомеостаза в течение постнатального периода и старения (2). Доступность в ткани IGF-1 регулируется ассоциированным с беременностью плазменным белком А (РАРРА). Гомозиготная делеция этого белка приводит к продлению жизни мышей. И что еще более примечательно, **делеция РАРРА приводит к резистентности к возраст-зависимой атрофии тимуса и поддержанию разнообразных отлично функционирующих Т клеток у очень старых мышей**.

Ограничение калорий увеличивает плотность клеток в коре и медулле тимуса

Исследовательская группа профессора **Диксит** из Университета Луизианы сравнивала Т-клетки, полученные от 26-месячных мышей, питание которых было ограничено, и контрольной группы. Ученые обнаружили, что первые лучше пролиферируют и экспрессируют больше *интерлейкина-2*. Они сделали вывод, что **ингибирование проадипогенных путей с помощью ограничения калорийности питания может улучшать тимопоэз в ходе старения** (3).

Добавление цинка в пищу улучшает производительность тимуса

Причиной возрастного ухудшения тимопоэза и иммунных функций может быть изменяющийся с возрастом цинковый статус. **Добавление цинка в пищу улучшает тимопоэз, что подтверждается увеличением числа тимоцитов** (4). В исследовании, проведенном группой профессора **Хо** из Университета Орегона, улучшенная производительность тимуса была связана частично с уменьшением возрастного накопления незрелых CD4(-)CD8(-)CD44(+)CD25(-) тимоцитов, а также с уменьшением экспрессии фактора стволовых клеток – цитокина, подавляющего функции тимуса.

Публикации:

- 1 Sempowski et al., "Thymic involution and immune reconstitution", *Trends Immunology*, 2009.
- 2 Vallejo et al. "Resistance to age-dependent thymic atrophy in long-lived mice that are deficient in pregnancy-associated plasma protein A", *PNAS*, 2009



ГРЕГОРИ СЕМПОВСКИ
GREGORY SEMPOWSKI
Институт Вакцин Человека Университета Дьюка, США (Duke Human Vaccine Institute, USA)



АББИ ДЕ ВАЛЛЕЙО
ABBE N. DE VALLEJO
Школа Медицины Университета Питтсбурга, США (University of Pittsburgh School of Medicine, USA)



ВИШВА ДИКСИТ
VISHWA DIXIT
Государственный университет Луизианы, США (Louisiana State University, USA)

- 3 Yang et al. «Inhibition of thymic adipogenesis by caloric restriction is coupled with reduction in age-related thymic involution», *Journal of Immunology*, 2009
- 4 Wong et al., "Zinc supplementation increases zinc status and thymopoiesis in aged mice", *The Journal of Nutrition*, 2009.

15

Некоторые из проявлений старения связаны с изменением уровня гормона роста, инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), мелатонина, дегидроэпиандростерона (DHEA), половых гормонов и гормонов щитовидной железы. Поэтому гормон-заместительная терапия может отложить или замедлить скорость процессов старения.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ И ГОРМОН-ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ЭСТРОГЕН, ГОРМОН РОСТА, IGF-1)

Изменения уровней гормона роста, инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), мелатонина, дегидроэпиандростерона (DHEA), половых гормонов и гормонов щитовидной железы связаны с изменениями в составе тканей тела, висцеральным ожирением, мышечной слабостью, остеопорозом, недержанием мочи, потерей когнитивных функций, плохим самочувствием, депрессией и сексуальной дисфункцией. Гормон-заместительная терапия может улучшить подрывающие здоровье патологические состояния вторичных частичных эндокринных недостаточностей путем предотвращения или замедления некоторых аспектов старения [1].

Эстрогеновая терапия снижает смертность у пожилых женщин

Гормонодефицит в постменопаузе может изменить иммунный ответ, а эстрогеновая терапия способна исправить это явление, так как, по-видимому, эстрогены играют важную роль в регуляции иммунной функции. Как показывает 22-летнее исследование под названием the Leisure World Cohort Study, **эстрогеновая терапия в период постменопаузы ассоциирована со снижением смертности по всем причинам у пожилых женщин [2].**

Заместительная терапия гормона роста улучшает иммунитет и замедляет старение

Гормон роста не только обеспечивает рост в детстве, но остается важным и для метаболизма взрослых. Падение секреции гормона роста прогрессирует с возрастом, что является маркером старения, поэтому многие возрастные изменения являются признаками AGHD (дефицит гормона роста у взрослых).

Возраст-зависимые изменения во взаимосвязях между иммунной и нейроэндокринной системами изучаются крайне недостаточно. Старение млекопитающих связано с ухудшением иммунного ответа, особенно это касается функций лимфоцитов. Также эффекты старения проявляются и на эндокринной системе. Одним из самых значительных изменений является уменьшение уровней секреции некоторых гормонов, таких как гормон роста.

Ученые из группы **Моники де ла Фуенте** из Университета Комплутенсе в Мадриде показали, что **заместительная терапия гормона роста не только улучшает, но даже возвращает на уровень молодых особей** такие важнейшие функции, как хемотаксис, лимфопрлиферативный ответ на митоген *конканавалин А*, синтез *интерлейкина-2* и активность натуральных киллеров [3]. Таким образом, гормон заместительная терапия путем улучшения ряда иммунных функций может отложить или замедлить некоторые аспекты старения.



МОНИКА ДЕ ЛА ФУЕНТЕ

MONICA DE LA FUENTE

Университет Комплутенсе в Мадриде, Испания (Complutense University of Madrid, Spain)



АНЛИЯ ПАГАНИНИ ХИЛЛ

ANNLIA PAGANINI-HILL

Школа Медицины Университета Южной Калифорнии, США (University of Southern California School of Medicine, Los Angeles, USA)

Публикации:

- 1 Fukai et al., "Hormone replacement therapy-growth hormone, melatonin, DHEA and sex hormones", *Nippon rinsho*, 2009.
- 2 Paganini-Hill A et al., «Increased longevity in older users of postmenopausal estrogen therapy: the Leisure World Cohort Study», *Menopause*, 2006.
- 3 Baeza I et al., «Effect of growth hormone treatment on lymphocyte functions in old male rats», *Neuroimmunomodulation*, 2008.

16

Старение является частью генетической программы развития, которая начинается в момент рождения и заканчивается смертью (1). Процесс старения включает не только пути износа организма, но и механизмы его ремонта и реконструкции, в том числе индукцию новых физиологических путей (2). Обнаружение механизмов ремоделирования тканей в ходе старения, а также выявление генетических факторов, связанных с продолжительностью жизни, имеет важное значение для разработки альтернативных стратегий, которые могут помочь сохранить физиологический гомеостаз и поддерживать здоровое старение.

ПОИСК МИШЕНЕЙ БИОХИМИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПУТЕЙ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНОГО СТАРЕНИЯ

Ремоделирование системы Т-клеток

Пожилые люди в возрасте 65 лет и старше демонстрируют широкую гетерогенность фенотипов здоровья, начиная от очень хрупких со слабым иммунным ответом на вакцину, и заканчивая функционально нетронутыми фенотипами с сильным иммунным ответом на вакцину. Много пожилых людей стареют исключительно легко, выходя за пределы средней продолжительности жизни многих человеческих популяций. Поскольку иммунная защита является определяющим механизмом приспособленности, такое исключительно легкое старение может быть связано с механизмом или механизмами иммунного гомеостаза, которые проявляются в старческом возрасте. Действительно, в то время как Т-клеточный иммунитет в классических случаях активируется только тогда, когда клонотипичный Т-клеточный рецептор (TCR) узнает специфический антиген; клональные линии Т-клеток в старости приобретают широкий спектр рецепторов, которые в норме экспрессируются натуральными киллерами (NK) (3). Экспрессия NK-экспрессируемых рецепторов Т-клетками пожилых людей указывает на то, что Т-клетки пожилых людей функционально отличаются от клонотипичных Т-клеток молодых людей. Недавние исследования профессо-

ра **де Валлейо** показывают, что эти необычные NK-подобные Т-клетки являются функционально универсальными и могут быть активированы как с помощью Т-клеточных рецепторов, так и независимо от них (4).

Гены долголетия

Долголетие и исключительное старение имеют предположительно семейный характер. Проведённые в последние годы исследования на людях и животных позволили идентифицировать конкретные гены, связанные с долголетием. Работа доктора **Уилкокс** показывает, что полиморфизм гена FOXO3A строго ассоциирован с продолжительностью человеческой жизни (5). Это открытие было позже подтверждено на примере как минимум трёх популяций. FOXO3A является генетическим компонентом инсулина и сигнальной системы инсулин-подобного фактора роста (IIS). Было показано, что удаление различных молекул IIS у беспозвоночных увеличивает продолжительность жизни. Идентификация генов, связанных с долголетием, имеет жизненно важное значение для правильной разработки клинических мероприятий по улучшению медицинского обслуживания долгожителей (6).

Публикации:

- 1 Martin GM, Bergman A, Barzilai N. "Genetic determinants of human health span and life span: progress and new opportunities". *PLoS Genet.* 2007 Jul;3(7):e125.
- 2 Zwaan BJ. "Linking development and aging". *Sci Aging Knowledge Environ*, 2003.
- 3 Vallejo AN. "Immune remodeling: lessons from repertoire alterations during chronological aging and in immune-mediated disease". *Trends Mol Med*, 2007.



АББЕ ДЕ ВАЛЛЕЙО
ABBE N. DE VALLEJO
Школа Медицины
Университета
Питтсбурга, США
University of Pittsburgh
School of Medicine,
USA



БРЭДЛИ УИЛКОКС
BRADLEY WILLCOX
Тихоокеанский
Исследовательский
Институт Здоровья,
США
Pacific Health Research
Institute, USA

- 4 Lemster BH, et al. "Induction of CD56 and TCR-independent activation of T cells with aging". *J Immunol*, 2008.
- 5 Willcox BJ, et al. "FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity". *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008.
- 6 Willcox BJ, et al. "Secrets of healthy aging and longevity from exceptional survivors around the globe: lessons from octogenarians to supercentenarians". *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2008.

17

Разработка и совершенствование методик выращивания органов способны полностью решить проблему нехватки донорских органов для трансплантации. На сегодня наиболее известные методы – это выращивание органов на основе чужеродного «каркаса» с использованием собственных клеток пациентов, а также биопринтинг.

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА: ВЫРАЩИВАНИЕ ОРГАНОВ

Пересадка трахеи, выращенной из стволовых клеток пациентки

В Испании проведена **первая в мире операция по пересадке человеку трахеи, очищенной от антигенов донорских клеток (1)**. На первом этапе на основе 7-сантиметрового участка трахеи донора ученые из Университета Падуи (Италия) получили тканевой каркас, состоящий из коллагена. Одновременно была подготовлена культура клеток, выращенных из эпителия бронхов самой пациентки. Для получения хондроцитов – клеток хрящевой ткани – специалисты из университета Бристоля использовали стволовые клетки, взятые из костного мозга пациентки. На следующем этапе готовый соединительнотканый каркас изнутри покрыли клетками эпителия бронхов, а снаружи – клетками хрящевой ткани, после чего поместили орган в биореактор в Университете Милана. Спустя 96 часов эпителиальные клетки и хондроциты «срослись» с каркасом, и в ходе операции под руководством **Паоло Макьярини** из Госпиталь-клиники Барселоны пациентке удалили левый главный бронх, заменив его на трансплантат. Левое легкое сразу же начало выполнять свои функции и успешно функционирует без использования иммунодепрессантов.

Создание искусственного мочевого пузыря

Доктор **Энтони Атала** и его коллеги из Института Регенеративной Медицины Уэйк Форест **первыми в мире вырастили орган в лаборатории, мочевого пузыря**, созданный инженерными методами (2). Ученым удалось разработать методику выделения клеток-предшественников и последующего выращивания из них отдельных слоев, в которых преобладали либо мышечные, либо эпителиальные клетки. Затем отдельные слои совмещались. Искусственно выращенный имплантат прикреплялся к мочевому пузырю пациентов, начиная с 1998 года. В течение нескольких лет, прошедших после операций, медики наблюдали постепенное улучшение состояния больных. В настоящее время ученые работают над методикой аналогичного выращивания 22 типов тканей, включая кровеносные сосуды, клетки почек и трахеи.

Биопринтинг кровеносных сосудов и нервной ткани

Профессор **Габор Форгач** и его лаборатория в университете Миссури в рамках проекта Organ Printing **создали функциональные кровеносные сосуды, кусочки сердечной ткани и даже нервы при помощи трёхмерного биопринтера**, заправляемого «чернилами», насыщенными клетками (3). Он по командам компьютера и выстраивает нужную «конструкцию» слой за слоем. Во всех других экспериментах по выращиванию даже простой сердечной заплатки необходимо сначала создать «монтажный каркас», который задавал бы форму будущего органа или трансплантата. Преимущество нового метода в том, что такая основа вообще не требуется – форму сосуда, кусочка печени или сердечной мышцы задаёт компьютерная программа, контролирующая принтер.



**ПАОЛО
МАКЪЯРИНИ**
PAOLO MACCHIARINI
Госпиталь-Клиника,
Барселона, Испания
(Hospital Clinic,
Barcelona, Spain)



ЭНТОНИ АТАЛА
ANTHONY ATALA
Медицинский центр
университета Уэйк
Форест, США
(Wake Forest University
Medical Center, USA)



ГАБОР ФОРГАЧ
GABOR FORGACS
Университет
Миссури, США
(University of Missouri-
Columbia, USA)

Публикации:

- 1 Macchiaroni P. et al., "Clinical transplantation of a tissue-engineered airway", *Lancet*, 2008
- 2 Atala et al. «Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty», *Lancet*, 2006
- 3 Forgacs et al., "Tissue Engineering by Self-Assembly of Cells Printed into Topologically Defined Structures", *Tissue Engineering*, 2008

18

Современное понимание механизмов старения позволяет начать его фармакологическое подавление у людей, используя препараты, клинически проверенные для других заболеваний. Также очень важно определить минимальные эффективные концентрации и рациональные комбинации геропротекторов. К ним следует отнести рапамицин, метформин, ингибиторы MEK, резвератрол и некоторые другие агенты. В то же самое время необходимо найти новые лекарства для замедления старения.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ПОДАВЛЕНИЕ СТАРЕНИЯ И ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ингибирование пути *mTOR*, так же как и активация сиртуинов, *FOXO*, *PTEN* и *AMPK* продлевает жизнь представителям различных видов – от дрожжей до мышей. Геропротекторный эффект ограничения калорийности питания также частично объясняется ингибированием сигнального пути *TOR*.

Борьба с возраст-зависимыми патологиями

Во множественных доклинических исследованиях показано, что рапамицин (его мишенью является *TOR*) рекомендован для терапии различных возраст-зависимых патологий. Это говорит о том, что **это вещество обладает геропротекторным эффектом**. Метформин как антидиабетический препарат, который задействован в *TOR*, также замедляет старение и продлевает жизнь мышам. Открыты некоторые модуляторы сиртуинов и *TOR*, которые являются миметиками ограничения калорий и также облегчают некоторые возрастные патологии.

Клинические испытания супрессоров старения

В Roswell Park (США) планируется **провести клинические исследования рапамицина как препарата для предотвращения рака груди, появления полипов толстого кишечника, а также использование малых доз препарата для профилактики рака**. Кроме

того, рапамицин имеет доклинические показания к применению для большинства возрастных болезней (таких как атеросклероз, возраст-зависимая макулярная дегенерация, нейродегенерация). И сегодня есть возможность в любой момент начать вторую фазу клинических испытаний на людях.

Поиск рациональных и минимальных эффективных концентраций геропротекторов и их комбинаций

Необходимо провести исследования действия рапамицина, других известных геропротекторов, а также антираковых препаратов, воздействующих на сигнальные пути, вовлеченные в старение и онкогенез, на нормальных клетках различных тканей (фибробласты, клетки гладких мышц, эндотелиальные клетки, адипоциты, нейроны, клетки глии, бета-клетки, клеточная линия сетчатки), а также на быстро-стареющих и предрасположенных к раку мышах.

Поиск новых геропротекторов

Для выявления препаратов, замедляющих старение, необходимо **провести скрининг натуральных продуктов и существующих препаратов (краткосрочные клинические применения), а также веществ из химических библиотек (среднесрочные клинические применения)**. Отдельная задача – поиск средств для селективного уничтожения сенесцентных фибробластов, жировых и глиальных клеток. Для этого необходим скрининг библиотек химических соединений в арестованных несенесцентных фибробластах против терминально сенесцентных фибробластов. После отбора агентов, которые селективно уничтожают терминально сенесцентные фибробласты, нужно провести их тестирование.



МИХАИЛ БЛАГОСКЛОННЫЙ
MIKHAIL BLAGOSKLONNY
Раковый центр
Росвелл парк,
Буффало, США
(Roswell Park Cancer
Institute, Buffalo, USA)

Публикации:

- 1 Zoya N. Demidenko, Michael Shtutman and Mikhail V. Blagosklonny, «Pharmacologic inhibition of MEK and PI-3K converges on the mTOR/S6 pathway to decelerate cellular senescence», *Cell Cycle*, 2009
- 2 Mikhail V. Blagosklonny, «An anti-aging drug today: from senescence-promoting genes to anti-aging pill», *Drug Discovery Today*, 2007
- 3 Mikhail V. Blagosklonny, «Prevention of cancer by inhibiting aging», *Cancer Biology & Therapy*, 2008
- 4 Mikhail V. Blagosklonny, «Validation of anti-aging drugs by treating age-related diseases», *AGING*, 2009

19

У различных видов – от червя до мыши – отключение и мутации различных генов могут замедлить старение и увеличить продолжительность жизни. Некоторые из этих генов можно собрать в один TOR (target of rapamycin) путь метаболизма. Ингибирование этого пути может стать действенным способом замедления старения.

ИНАКТИВАЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПУТИ TOR С ПОМОЩЬЮ РАПАМИЦИНА

Путь метаболизма TOR активируется питательными веществами, факторами роста и инсулином, и в свою очередь стимулирует синтез белков и рост клеток. Рапамицин может являться хорошим ингибитором TOR и замедлять старение.

Рапамицин замедляет старение клеток

В культуре клеток показано, что рапамицин замедляет потерю клеткой пролиферативного потенциала (а, следовательно, и старение) (1). Важно, что рапамицин не принуждает клетку к пролиферации, когда клеточный цикл блокирован *p21*, и не устраняет остановку цикла, а лишь поддерживает способность к пролиферации. Механизм ингибирования клеточного старения рапамицином принципиально отличается от известных ранее механизмов «обращения старения». Так, до сих пор обращение было основано на генетических манипуляциях, позволяющих клетке «обойти», избежать остановку клеточного цикла. Однако, как известно, активация клеточного цикла может приводить к раку, не подавляя старение. Напротив, **такие ингибиторы клеточного роста, как рапамицин, подавляют процесс старения, не заставляя клетки делиться.**

Рапамицин продлевает жизнь мышам

Ингибирование TOR-сигналинга генетическим или фармакологическим вмешательством удлинит продолжительность жизни у беспозвоночных, включая дрожжей, нематод и дрозофил.

Однако было неизвестно, может ли ингибирование сигнального пути *mTOR* увеличить продолжительность жизни у млекопитающих. Авторы статьи в Nature показали, что рапамицин, ингибитор *mTOR*, удлинит среднюю и максимальную продолжительность жизни как у мужских, так и женских особей мышей при начале кормления на 600 день жизни (2).

Рапамицин привел к увеличению продолжительности жизни на 14% для женских особей и на 9% для мужских. Эффект наблюдался в трех независимых экспериментах в разных лабораториях (**Дэвид Харрисон**, Лаборатория Джексона, **Рэнди Стронг**, Университет Техаса, **Ричард Миллер**, Университет Мичигана).

В независимом анализе рапамицин, скармливаемый мышам, начиная с 270 дня жизни, также увеличил выживаемость как мужских, так и женских особей. Такие результаты дал промежуточный анализ, проведенный в средней точке выживаемости. **Рапамицин может продлить жизнь путем отсрочки смерти от рака, замедления механизмов старения, или и тем путем, и другим.**



ДЭВИД ХАРРИСОН
DAVID HARRISON
Лаборатория Джексона, США (Jackson Laboratory, Maine, USA)



РЭНДИ СТРОНГ
RANDY STRONG
Университет Техаса, США (University of Texas at Austin, USA)

Публикации:

- 1 Demidenko et al., «Rapamycin decelerates cellular senescence», *Cell cycle*, 2009.
- 2 Harrison et al., «Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice», *Nature*, 2009

20

В ходе исследований действия существующих веществ и препаратов, предназначенных для лечения различных заболеваний, иногда выявляются их геропротекторные свойства. Уже известно, что ими обладают ряд ноотропов, антидиабетических и гормональных препаратов. Поэтому так важно провести масштабный скрининг достаточно большого спектра потенциальных геропротекторов – как по одиночке, так и в различных сочетаниях и концентрациях.

ИЗУЧЕНИЕ ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ МЕЛАТОНИНА, МЕТФОРМИНА И ПЕПТИДОВ

Мелатонин: регуляция биоритмов

У лабораторных грызунов при содержании в условиях постоянного освещения подавляется функция эпифиза, что выражается в снижении секреции мелатонина, развивается ановуляция и увеличивается частота опухолей. У женщин, проживающих в высоких широтах, где обычно нарушен световой режим («белые ночи», «полярная ночь»), также часто наблюдают развитие ановуляторного синдрома, мастопатии и рака молочной железы (РМЖ). **Роль циркадианной продукции гормона эпифиза мелатонина в этих процессах изучена недостаточно.**

Не изучена достаточно и возможная связь светового режима и мелатонина с экспрессией онкогенов, ответственных за развитие РМЖ, и часовых генов, контролирующих циркадианные ритмы. Существующие клинические наблюдения позволяют предположить, что режим освещения может влиять на развитие новообразований и у человека. Последние десятилетия активно развиваются представления о важной роли свободных радикалов в молекулярных механизмах старения и канцерогенеза. Поэтому **представляет интерес изучение уровня свободнорадикальных процессов и состояния антиокислительной системы организма в условиях различных световых режимов.**

Метформин: снижение риска рака

В клинических наблюдениях было установлено, что **применение метформина и других бигуанидов снижает более чем на треть общую смертность, смертность от инфарктов миокарда и от осложнений сахарного диабета, улучшает выживаемость онкологических больных и снижает риск рака молочной железы у больных сахарным диабетом 2-го типа.**

В опытах на лабораторных грызунах выявлен геропротекторный эффект антидиабетических препаратов, сопровождавшийся снижением частоты развития спонтанных опухолей. На различных моделях химического и радиационного канцерогенеза установлено, что бигуаниды тормозят развитие индуцированных опухолей, а также угнетают рост ряда трансплантируемых опухолей (3).

Пептиды: индуцирование синтеза белка

Выделенные из органов молодых животных пептиды при введении в организм способны индуцировать синтез белка, что способствует восстановлению основных функций, нарушенных в процессе старения.

Установлено, что длительное применение у животных пептидов **приводит к достоверному увеличению средней продолжительности жизни на 20–40% и достижению видового предела.** Обнаружено, что короткие пептиды (ди-, три- и тетрапептиды) способны комплементарно взаимодействовать на промоторном участке генов со специфическими сайтами связывания ДНК, вызывая разделение цепей двойной спирали и активацию РНК полимеразы (5).



ВЛАДИМИР АНИСИМОВ

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий, Санкт-Петербург, Россия



ВЛАДИМИР ХАВИНСОН

Институт геронтологии и биорегуляции, Санкт-Петербург, Россия

Публикации:

- 1 Anisimov V.N. et al. «Dose-dependent effect of melatonin on life span and spontaneous tumor incidence in female SHR mice». *Exp. Gerontol.* 2003.
- 2 Anisimov V.N. et al. «Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen». *Biochim. Biophys. Acta* 2006.
- 3 Анисимов В.Н. «Роль системы гормон роста–инсулиноподобный фактор роста–1–инсулин в старении и долголетии: эволюционный аспект, Российский физиологический журнал им.И.М.Сеченова», №9, 2008.
- 4 Anisimov V.N. et al., «Metformin slows down aging and extends life span of female SHR mice». *Cell Cycle* September 2008.
- 5 Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. «35-летний опыт исследований пептидной регуляции старения», *Успехи геронтологии*, 2009.

21

В молодом организме скорость гликирования (реакции между белками и сахарами) настолько мала, что её продукты успевают удаляться из клеток. Однако с возрастом происходит накопление измененных белков, и это приводит к возрастным изменениям в клетках и тканях – меняется их структура, ослабевают жизненно важные функции. Поэтому так важно разработать препараты для замедления процесса гликирования белков.

СОЗДАНИЕ ПРЕПАРАТОВ, ЗАМЕДЛЯЮЩИХ ГЛИКИРОВАНИЕ БЕЛКОВ

Под действием негативных факторов, к которым относят свободные радикалы, неферментативное гликозилирование, химические и физические воздействия внешней среды, происходят специфические изменения структуры макромолекул. Присоединение к ним сахаров приводит к образованию массивных перекрёстных связей – продуктов гликозилирования. В процессе старения их количество в организме возрастает.

Возможные способы вмешательства в этот процесс:

- 1) предотвращение образования конечных продуктов гликирования, химическое связывание глюкозы и её нейтрализация;
- 2) предотвращение образования поперечных сшивок между гликированными белками и соседними белковыми молекулами;
- 3) облегчение протеолиза, способствующего расщеплению гликированных белков.

Фармакологическое расщепление сшивок белка

Группа ученых под руководством доктора **Жозефины Форбс** изучает осложнения гликирования и диабета в Бэйкерском Исследовательском институте сердца в Мельбурне (Австралия).

Они ищут способы разработки фармакологических препаратов, использование которых даст возможность отделять молекулы белков и сахаров для разрушения перекрестных связей.

Создание таких лекарств позволит уменьшить количество конечных продуктов гликирования в тканях **(1)**. Возможно, что **в перспективе белок сможет восстанавливаться и возвращаться к своему нормальному состоянию**, что отменит негативные эффекты гликации.

Генетическая регуляция рецептора конечных продуктов гликирования защищает от образования вредных белковых комплексов

Высокие уровни окислительного стресса и воспаления ассоциированы с сердечно-сосудистыми заболеваниями и связаны с конечными продуктами гликирования. Они взаимодействуют с различными рецепторами, включая *AGER1*.

В своем исследовании **Хелен Влассара** из Медицинской школы Гора Синай (Нью-Йорк), показала, что суперэкспрессия рецептора *AGER1* способствует удалению продуктов гликирования и блокирует окислительный стресс и воспаление.

В результате **повышается защита организма от артериальной гиперплазии и воспаления, вызванного травмой (2)**. Поэтому так важно найти способы фармакологической регуляции экспрессии этого рецептора.



**ЖОЗЕФИНА
ФОРБС**

JOSEPHINE FORBES
Бэйкерский Исследовательский Институт Сердца, Мельбурн, Австралия (Baker Heart Research Institute, Melbourne, Australia)



**ХЕЛЕН
ВЛАССАРА**

HELEN VLASSARA
Медицинская школа Гора Синай, Нью-Йорк, США (The Mount Sinai Medical Center, USA)

Публикации:

- 1 *Sourris KC, Forbes JM. et al., "A new perspective on therapeutic inhibition of advanced glycation in diabetic microvascular complications: common downstream endpoints achieved through disparate therapeutic approaches?", American journal of nephrology, 2009.*
- 2 *Torreggiani M, Liu H, Wu J, Zheng F, Cai W, Striker G, Vlassara H., « Advanced glycation end product receptor-1 transgenic mice are resistant to inflammation, oxidative stress, and post-injury intimal hyperplasia», American Journal of Pathology, 2009*

22

Изучение геропротекторного действия карнозина позволит уточнить механизмы участия свободных радикалов в регуляции экспрессии генов, влияющих на продолжительность жизни, и установить фундаментальные закономерности, реализуемые геномом в процессе старения и смерти.

Применение SkQ является оптимальным механизмом, предотвращающим генерацию митохондриями АФК (активных форм кислорода).

БОРЬБА С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

Изучение изменения активности генов стрессоустойчивости под воздействием карнозина

Показано, что карнозин играет репарирующую (омолаживающую) роль в жизни клеток, способствуя активности определенных генов в культуре фибробластов (1). Однако подобные исследования на уровне целого организма не проводились.

Недавно была показана способность карнозина увеличивать длительность и качество жизни быстростареющих мышей, а также препятствовать развитию старческих признаков у крыс линии OXIS, у которых процессы старения определяются активацией окислительного стресса. Карнозин оказался также эффективным фактором удлинения жизни плодовой мушки *D. melanogaster* (2). Теперь ученым предстоит выяснить, с активацией (или подавлением) работы каких генов этот эффект связан. Кроме того, **необходимо сравнить эффективность карнозина и его производных как природных геропротекторов и установить преимущественные генные мишени их действия.** Полученные данные позволят уточнить механизмы участия свободных радикалов в регуляции экспрессии генов, вовлекаемых в регуляцию длительности жизни, и установить фундаментальные закономерности, реализуемые геномом в процессе старения и смерти.

Изучение действия SkQ1 – антиоксиданта-разобщителя, адресованного в митохондрии

SkQ1 – это эффективный антиоксидант. Его задача – **удаление из митохондрий избытка АФК, возникающего в процессе старения.** На сердечных митохондриях *in vitro* было показано, что SkQ1 может восстанавливаться дыхательной цепью, то есть служить возобновляемым антиоксидантом многократного действия. Его свойства изучались под руководством академика РАН **Владимира Скулачева** с участием сотрудников Института физико-химической биологии и ряда факультетов МГУ, а также более чем 30 исследовательских институтов в России, Швеции, США и на Украине.

Результаты показали, что SkQ1 способен тормозить апоптоз клеток HeLa и фибробластов человека, вызванный H₂O₂, увеличивать медианную продолжительность жизни у грибов *Podospora anserina*, рачков *Ceriodaphnia affinis*, дрожофил, а у мышей – до двух раз.

На мышах и крысах было показано, что SkQ1 замедляет развитие таких признаков старения, как инволюция тимуса и фолликулярных клеток селезенки, уменьшение соотношения лимфоцитов и нейтрофилов в крови, остеопороз, катаракта, ретинопатия, глаукома, облысение, поседение, исчезновение эстральных циклов у самок и полового влечения у самцов, гипотермия и т. д. Исследователи пришли к выводу, что **этот антиоксидант снижает смертность на ранних и средних этапах старения и предотвращает появление большой группы старческих дефектов (3).**



**АЛЕКСАНДР
БОЛДЫРЕВ**

Научный Центр
неврологии РАМН,
Москва, Россия



**ВЛАДИМИР
СКУЛАЧЕВ**

Института физико-
химической
биологии им.
А.Н. Белозерского,
Москва, Россия

Публикации:

- 1 Boldyrev A.A. Carnosine and protection of cells and tissues from oxidative stress (A monograph). Nova Science Publ., 2006.
- 2 Boldyrev A. A new strategy to treat ischemic brain. //Brit. J. Anti-Aging Med., 2006.
- 3 Скулачев В.П. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. Биохимия, 2008.
- 4 Skulachev V.P. et al. An attempt to prevent senescence: a mitochondrial approach. Biochim. Biophys. Acta, 2009.

23

Установлено, что низкокалорийная диета (снижение объемов пищи на 30-40% без недокорма) увеличивает продолжительность жизни и замедляет процессы старения у дрожжей, червей, мышей, крыс и приматов. Может ли ограничение калорийности питания продлить жизнь людям? Для ответа на этот вопрос необходимы многолетние научные исследования.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТА ОГРАНИЧЕНИЯ КАЛОРИЙНОСТИ ПИТАНИЯ

Низкокалорийная и низкометиониновая диеты

Продолжительность жизни грызунов может быть увеличена с помощью ограничения калорийности питания или кормления пищей с низким содержанием метионина.

В работе группой **Джеймса Харпера** показано, что ограничение пищи в течение первых 20 дней жизни за счет 50%-ного увеличения количества мышей в приплоде приводит к увеличению медианной и максимальной продолжительности жизни, по сравнению с мышами с нормальным количеством приплода. Кроме того, использование низкометионинового рациона, начиная с возраста в 12 месяцев, также значительно увеличивает продолжительность жизни **(1)**.

Более того, у мышей, которые получали низкокалорийный рацион, находили изменения в информационных РНК печени, в фосфорилировании *Erk*, *Jnk2*, и *p38 киназа*, и в фосфорилировании *TOR* у млекопитающих и его субстрата *4EBP1*. В печени мышей аналогичного возраста, получавших низкометиониновый рацион, таких изменений не наблюдалось. Данные результаты предлагают новые схемы, которые могут увеличивать максимальную продолжительность жизни. Возможно, **изменение метаболических путей вследствие**

низкокалорийной или низкометиониновой диеты может оказаться направлением для дальнейших исследований и вмешательств.

Ограничение калорий продляет жизнь приматам

Результаты 20-летнего продольного исследования ограничения калорийности питания, начиная с половозрелого возраста, на макаках резус показывают, что **низкокалорийная диета продлевает жизнь приматам (2)**.

В популяции макак-резус, содержащихся в Национальном центре исследования приматов в Висконсине, низкокалорийный рацион уменьшал процент смертностей, связанных со старением. На момент регистрации в контрольной группе животных выжило 50%, а в экспериментальной – 80%. Кроме того, ограничение калорийности пищи препятствовало возникновению патологий, связанных со старением. В частности, снизился риск возникновения диабета, рака, сердечно-сосудистых заболеваний и атрофии мозга.

Такие вмешательства, как ограничение калорийности питания, требуют многолетних исследований на людях. Причем для достижения эффекта понадобится ограничивать калорийность пищи у молодых людей, у которых нет еще симптомов старения. Однако, вероятно, что такие исследования будут иметь и краткосрочный положительный эффект, если привлечь для участия в них людей, подверженных возраст-зависимым заболеваниям.



ДЖЕЙМС ХАРПЕР

JAMES HARPER

Школа медицины
Университета Мичигана, США (University of Michigan School of Medicine, USA)



РИККИ КОЛЬМАН

RISKI COLMAN

Национальный центр исследований приматов Университета Висконсин-Мэдиссон, США (National Primate research Center, USA)

Публикации:

- 1 Sun et al., «Life-span extension in mice by preweaning food restriction and by methionine restriction in middle age», the Journals of Gerontology, 2009
- 2 Colman et al., «Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys», Science, 2009

24

Математическое моделирование позволяет разработать методы увеличения продолжительности жизни на основе системного анализа фундаментальных механизмов старения и способов воздействия на них [1]. Один из мало изученных методов – определение оптимальных синергий – результатов воздействия на организм дозированных сочетаний различных факторов, как негативных, так и позитивных.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

Сегодня математическое моделирование представляет собой единственное средство проверки гипотез увеличения продолжительности жизни человека.

Моделирование оксидативных повреждений

Теория оксидативных повреждений связывает темп старения организма с темпом потребления кислорода и образованием АФК (активных форм кислорода, повреждающих клетки). Накапливающийся с возрастом оксидативный ущерб снижает гомеостатическую способность организма. Эффективный уровень кислорода в митохондриях падает. На основе теории оксидативных повреждений **возможно создать общую схему старения организма и продолжительности его жизни.**

Разработка номинальной модели организма человека

Особое внимание необходимо уделить мало изученному эффекту синергии в процессах старения отдельных систем организма. Старение каждой физиологической системы вызывает в модели снижение определенного ресурса. Учет совместного старения систем приводит к синергическому эффекту, и организм умирает значительно раньше. **Для продления жизни необходимо разработать методы снятия эффекта негативных синергий.**

Моделирование внешних воздействий

Необходимо смоделировать все известные воздействия на процесс номинального старения (генетические факторы, факторы внешней среды и образа жизни) и изучить их влияние на организм как в отдельности, так и в разных сочетаниях.

Перспективным направлением изучения влияния синергий на продолжительность жизни является **изучение смертности при наличии нескольких заболеваний (сочетанная заболеваемость) [2]**. Поскольку иногда одно заболевание ослабляет негативный эффект другого. Например, наличие некоторых аутоиммунных заболеваний (таких, как астма) снижает вероятность смерти от рака в старших возрастах.

Оптимальный выбор внешних условий и образа жизни

Применение современных подходов к моделированию старения и продолжительности жизни позволит **количественно оценить синергические эффекты**, в частности, роль таких факторов, как обострение с возрастом травм, полученных в молодости, осложнения после различных болезней или проявление аутоиммунных заболеваний.

Публикации:

- 1 Новосельцев В., Михальский А. «Математическое моделирование и старение: программа научных исследований». Успехи геронтологии, 2009.
- 2 Michalski A.I et al., "Investigation of old age mortality structure in the presence of co-morbidity "EURONCD", 2005, Helsinki, Finland.
- 3 Михальский А.И., Яшин А.И. «Биологическая регуляция и продолжительность жизни». Проблемы Управления, 2003.



**ВАСИЛИЙ
НОВОСЕЛЬЦЕВ**

Институт проблем управления РАН им. В. А. Трапезникова, Москва, Россия



**АНАТОЛИЙ
МИХАЛЬСКИЙ**

Институт проблем управления РАН им. В. А. Трапезникова, Москва, Россия



**АНАТОЛИЙ
ЯШИН**

Университет Дьюк, США (Duke University, USA)

- 4 Новосельцев В.Н. «Математическое моделирование в биологии: системы, способные жить и умирать». «Автоматика и телемеханика», 2006.
- 5 Новосельцев В.Н. «Математические модели в биологии и феномен старения». Геронтология in Silico: становление новой дисциплины, 2007.

25

Голый землекоп (*Heterocephalus glaber*) – небольшой грызун, обитающий в сухих саваннах и полупустынях Кении, Эфиопии и Сомали. Эти животные не чувствительны к боли, к кислотам, хорошо переносят повышенные концентрации CO₂, не болеют раком и атеросклерозом. А главное – голые землекопы живут почти в 10 раз дольше аналогичных видов и очень долго сохраняют молодость. Задача, стоящая перед учеными, заключается в понимании причин этих уникальных качеств.

ИЗУЧЕНИЕ ГОЛОГО ЗЕМЛЕКОПА — ЖИВОТНОГО С ПРЕНЕБРЕЖИМЫМ СТАРЕНИЕМ

Состав тканей голых землекопов остается практически неизменным от 2 до 24 лет, самки способны иметь потомство и в течение третьего десятилетия своей жизни. У этих животных смертность с возрастом не повышается. Очевидно, в ходе эволюции голые землекопы радикально эволюционировали, и это обеспечивает им исключительную продолжительность здоровой жизни (1).

Изучение устойчивости клеток

Рошель Буффенштейн из Университета Техаса установила, что фибробласты (клетки соединительной ткани) голого землекопа устойчивы к воздействию кадмия, метилметансульфоната, пираквата, температурного стресса и среды с низким содержанием глюкозы. Однако чувствительность клеток к стрессу эндоплазматического ретикулума указывает на то, что изменения, происходящие вследствие денатурирования белков, могут влиять на выживаемость клетки и скорость старения (2).

Томас Парк из Иллинойского университета в Чикаго и несколько его коллег из США и Германии опубликовали в интернет-журнале открытого доступа PLoS Biology работу, показывающую, что кожа голых землекопов нечувствительна к кислоте и капсаицину (жгучему веществу, придающему остроту стручковому перцу),

а также высоким температурам (3). Голые землекопы утратили в ходе эволюции реакции на эти раздражители. При этом они воспринимают температуру окружающей среды, обладают тактильной чувствительностью и испытывают боль, если их уколоть или ущипнуть. Вероятно, устойчивость клетки к стрессу – одна из ключевых причин сопротивляемости болезням и высокой продолжительности жизни этих животных.

Изучение гиперчувствительности клеток

Вера Горбунова и Андрей Селуанов из Университета Рочестера установили гиперчувствительность фибробластов голого землекопа к контактному торможению. Это феномен прекращения деления клеток при возникновении физического контакта между ними. Также контактное торможение является важным антираковым механизмом. Ученые выдвигают гипотезу о том, что гиперчувствительность клеток голого землекопа – причина устойчивости к развитию опухолей. Планируется провести исследования гиперчувствительности к контактному торможению и понять, как она контролируется.

Публикации:

- 1 Buffenstein R, «Negligible senescence in the longest living rodent, the naked mole-rat: insights from a successfully aging species», *the Journal of Comparative Physiology*, 2008
- 2 Salmon et.al. “Fibroblasts from naked mole-rats are resistant to multiple forms of cell injury, but sensitive to peroxide, ultraviolet light, and endoplasmic reticulum stress», *The Journals of Gerontology*, 2008
- 3 Park et.al., «Selective inflammatory pain insensitivity in the African naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*)”, *Plos Biology*, 2008



РОШЕЛЬ БУФФЕНШТЕЙН
ROCHELLE BUFFENSTEIN
Университет Техаса, США (University of Texas, USA)



ТОМАС ПАРК
THOMAS PARK
Иллинойский университет в Чикаго, США (University of Illinois at Chicago, USA)



ВЕРА ГОРБУНОВА
VERA GORBUNOVA
Университет Рочестера, США (University of Rochester, USA)



АНДРЕЙ СЕЛУАНОВ
ANDREI SELUANOV
Университет Рочестера, США (University of Rochester, USA)

ЖИЗНЬ

ЦЕННЕЕ ДЕНЕГ!

**ФИНАНСИРОВАНИЕ
НАУЧНОГО ПОИСКА –
ЭТО ВЛОЖЕНИЯ
В ЗДОРОВЬЕ
И ДОЛГОЛЕТИЕ**

НАУЧНЫЕ ИДЕИ

ПРОДЛЕНИЯ ЖИЗНИ

25



Обзор подготовлен благотворительным фондом поддержки научных исследований «Наука за продление жизни» info@scienceagainstaging.com

