

2-я Международная конференция

# Генетика старения и продолжительности жизни



**Старение** во многом обусловлено разбалансировкой работы наших генов.

**С помощью** стимуляции работы одних генов и подавления других можно продлить жизнь модельным животным.

**Если мы научимся** управлять активностью наших генов, нам удастся продлить жизнь человеку.



## СТАРЕНИЕ СТОЧКИ ЗРЕНИЯ ГЕНЕТИКИ

Можно ли управлять этим процессом?

### Задача конференции –

определение наиболее перспективных направлений генетики продолжительности жизни и старения, в том числе:

- поиск генов долгожительства
- выявление маркеров биологического возраста
- поиск фармакологических средств для замедления старения
- выяснение механизмов влияния внешней среды на скорость старения
- эпигенетические изменения, связанные с продолжительностью жизни
- гормональные аспекты старения и продолжительности жизни

### ПРИГЛАШАЕМ ВСЕХ

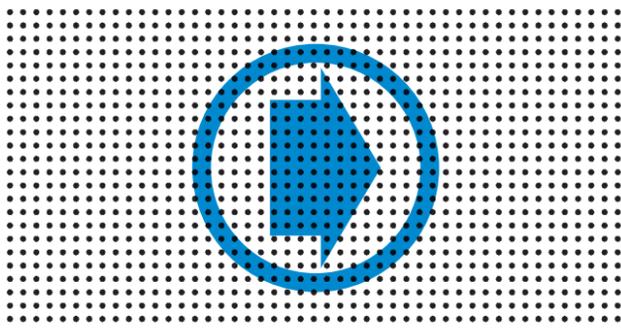
посетить уникальную научную конференцию «Генетика старения и продолжительности жизни».

**ЗАРЕГИСТРИРОВАТЬСЯ** можно:

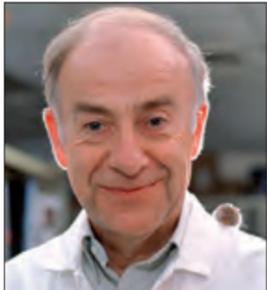
- по ссылке в разделе «Регистрация» на сайте конференции <http://aging-genes2012.ru/en/>
- напрямую по адресу <http://www.mbs-online.ru/3030/en/>.



Страница конференции на Facebook – **Genetics of Aging and Longevity.**



# В конференции пр ведущие генетики,



## Анджей Бартке (Andrzej Bartke)

Факультет физиологии Медицинской школы Университета Южного Иллинойса (School of Medicine Southern Illinois University) Спрингфилд, США

Создатель мыши, прожившей 1819 дней, в два раза побившей рекорды продолжительности жизни для этого вида. Занимается изучением возраст-зависимых изменений в сигнальных каскадах гормональной регуляции, начиная от выработки гормонов и заканчивая изменением экспрессии генов. В лаборатории Анджея Бартке было показано, что мыши с нарушенной функцией гипофиза (именно в этой железе синтезируется гормон роста) живут дольше контрольных почти в два раза, а сверхпродукция гормона роста приводит к сокращению продолжительности жизни. Последние исследования Анджея Бартке сосредоточены на выяснении роли сигнальных путей инсулин/IGF1 и гормона роста в механизмах старения и поиске терапевтических приемов для снижения скорости старения.



## Ян Вайг (Jan Vijg)

Отделение генетики Медицинского колледжа Альберта Эйнштейна (Albert Einstein College of Medicine, Department of Genetics), Нью-Йорк, США.

Исследования лаборатории Яна Вайга посвящены геномной нестабильности и механизм ее индукции. Было показано, что с течением времени в клетке накапливается большое число повреждений ДНК и что этот процесс является тканеспецифичным. Например, в мозге в отличие от печени частота мутаций меньше и не возрастает с возрастом. Последствиями геномной нестабильности являются нарушения экспрессии генов, ведущие к раку и старению. Ян Вайг является автором известной книги «Старение генома».



## Владимир Анисимов (Vladimir N. Anisimov)

Отдел канцерогенеза и онкогеронтологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Department of Carcinogenesis and Oncogerontology, N.N.Petrov Research Institute of Oncology), Санкт-Петербург, Россия

Основная тема исследований профессора Анисимова – изучение процессов старения и взаимосвязь их с опухолевыми процессами в организме, их профилактика и лечение. Антидиабетические бигуаниды обладают способностью снижать уровень глюкозы в тканях, снижать концентрацию холестерина в крови, триглицеридов, инсулина, уменьшать массу тела. Эти свойства и дали основания использовать эти вещества в качестве геропротекторов. Имеются данные об антиокислительном действии антидиабетических бигуанидов и их прямом действии на митохондрии. Одним из направлений исследований Владимира Анисимова стало изучение бигуанидов в качестве геропротекторов.



## Юзин Су (Yousin Suh)

Институт исследований старения, Медицинский колледж Альберта Эйнштейна (Institute of Aging Research, Albert Einstein College of Medicine), Нью-Йорк, США

Лаборатория, возглавляемая Юзин Су, использует новые технологии для исследования генетических составляющих старения и возраст-зависимых заболеваний, используя подходы функциональной геномики и акцентируя внимание на определении вариаций в генетической последовательности (то есть единичных нуклеотидных полиморфизмов, SNPs) в генах кандидатах, а также оценка их потенциального функционального влияния на возраст-зависимые фенотипы. Проведение оценки функционального вклада гаплотипов однонуклеотидных полиморфизмов in vitro и на модельных животных необходимо для установления взаимосвязи генотипа и фенотипа в исследованиях старения.



## Томас Перлс (Thomas Perls)

Секция медицинской гериатрии Университет Бостона (Boston University School of Medicine's Geriatrics Section), Бостон, США

Основной интерес Томаса Перлса – генетические и эпигенетические детерминанты долгожительства. Он является основателем и лидером крупнейшего комплексного исследования долгожителей США, перешедших 100-летний рубеж (5000 человек из 850 семей).



## Роберт Шмуклер Рис (Robert J. Shmookler-Reis)

Отделение геронтологии, Университет медицинских наук Арканзаса (Department of Geriatrics, University of Arkansas for Medical Sciences), Литл-Рок, США

Одно из направлений исследований профессора Шмуклер-Риса – поиск генов, регулирующих продолжительность жизни у нематоды *C. elegans*. В его лаборатории были созданы мутанты нематоды по гену *age-1*, у которых вырезана каталитическая субъединица фосфатидинозитол-3-киназы (PI3K(CS)). Продолжительность жизни этих нематод увеличилась в 10 раз, они обладают гораздо более длительным периодом развития, нормальной подвижностью, однако при этом у мутантных животных уменьшаются размеры тела и скорость метаболизма. Также эти черви обладают исключительной устойчивостью к оксидативному и электрофильному стрессам по сравнению с червями в контрольной группе.

## Впервые в Россию приедут

крупнейшие специалисты по генетике старения и продолжительности жизни, изучению природы рака и возраст-зависимых заболеваний, исследованию долгожительства, математическому моделированию продолжительности жизни. Многие из них не только впервые приедут в нашу страну, но и впервые соберутся вместе для обсуждения этих проблем.

Они представляют всемирно известные научные центры и лаборатории:



Национальные институты  
здоровья США



Институт исследований  
старения им. Леонарда  
и Берил Бак

# Идут участие изучающие старение



## Клаудио Франчески (Claudio Franceschi)

Отдел экспериментальной патологии  
Университета Болоньи (Department of  
Experimental Pathology, University of Bologna),  
Болонья, Италия.

Основным направлением исследований Клаудио Франчески является роль иммунной реакции в возникновении рака и при старении человека. Изучение долгожителей, которым удалось избежать рака и болезней сердца, является одним из перспективных подходов в этом направлении. Клаудио Франчески и его коллеги исследовали, почему некоторым людям удается дожить до 100 лет и при этом не заболеть раком. Оказалось, что у долгожителей наблюдается повышенная активность таких противовоспалительных цитокинов, как IL-10 и TGF-beta, а также пониженный ответ на IGF-1. В настоящее время Клаудио Франчески является одним из ведущих исследователей в Европейском проекте «Генетика здорового старения в Европе» (Genetics of Healthy Aging, GENA). Этот проект включает в себя 24 организации из стран Европы плюс Пекинский институт генома в Китае. Задачей проекта является поиск генов, ответственных за здоровое долголетие.



## Джуди Кампизи (Judith Campisi)

Департамент изучения рака и ответов на повреждение ДНК, Отдел наук о жизни,  
Национальная лаборатория Лоренса Беркли  
Баковский институт изучения рака (Cancer  
& DNA Damage Responses Department, Life  
Science Division, Lawrence Berkeley National  
Laboratory, Buck Institute for Age Research),  
Беркли, США

Лаборатория профессора Джуди Кампизи проводит многосторонние исследования механизмов старения, специализируясь на выяснении молекулярных причин старения клеток и клеточной смерти. Работы по изучению механизмов клеточного старения и роли теломер и теломер-ассоциированных белков в поддержании стабильности генома принесли Джуди Кампизи мировую известность. В настоящее время она вместе со своими сотрудниками занимается изучением реакции клеток на различные стрессовые стимулы, которые могут вызвать клеточное старение. К таким стимулам относятся дисфункция теломер, повреждение нетеломерных участков ДНК, избыток сигналов к делению клетки, нарушение организации хроматина и т.д.



## Дэвид Гемс (David Gems)

Лаборатория старения *C.elegans* Института  
здорового старения Лондонского университетского колледжа (C.elegans aging Lab, Institute of  
Healthy aging UCL), Великобритания.

Исследователь роли генов в ограничении продолжительности жизни и процессе старения на модели круглого червя *C.elegans* (нематоды). Геном *C.elegans* полностью секвенирован, а продолжительность жизни составляет 2-3 недели, что делает этого червя идеальным объектом для генетических манипуляций с целью продления жизни. Дэвид Гемс является первооткрывателем многих генов долголетия. В эксперименте черви с некоторыми мутациями живут в 5 раз дольше по сравнению с обычными представителями вида.



## Вальтер Лонго (Valter Longo)

Школа геронтологии Леонарда Дэвиса,  
Университет Южной Калифорнии (Leonard  
Davis School of Gerontology, University of  
Southern California), Дэвис, США

Создатель генетически модифицированного штамма дрожжевого грибка, способного жить в 10 раз дольше обычного. Для достижения результата учёные использовали сочетание двух приёмов: они выключили определённые гены (*Ras2*, *Tor1* и *Sch9*) в клетках и посадили клетки на низкокалорийную диету. Исследователи также обнаружили, что для продления жизни дрожжей необходима серин-треониновая киназа *Rim15*.



## Анатолий Яшин (Anatoly Yashin)

Центр популяционного здоровья и старения,  
университет Дюка (Center for Population  
Health and Aging, Duke University), Дурхам,  
США

Ученый, занимающийся статистическим анализом и математическим и компьютерным моделированием генетических и демографических данных, связанных со старением. Сфера интересов – использование биомаркеров старения для предсказания вероятной продолжительности жизни, а также взаимодействие генетических и негенетических факторов в определении продолжительности жизни. В настоящее время группа, возглавляемая Анатолием Яшиным, разработала новые методы анализа популяционных многофакторных генетических данных, которые находят применение в лонгитюдных исследованиях.



## Елена Пасюкова (Elena Pasyukova)

Институт молекулярной генетики РАН  
(Institute of Molecular Genetics, RAS), Москва,  
Россия

Занимается выявлением генетических детерминант, определяющих продолжительность жизни у *Drosophila melanogaster*. В результате широкомасштабных скринингов было выявлено несколько десятков ранее не описанных мутаций, влияющих на увеличение продолжительности жизни. Также удалось охарактеризовать транскрипционный профиль, характерный для мух-долгожителей. Модельная система плодовой мушки, используемая Еленой Пасюковой и ее коллегами, позволяет изучать комплексный вклад и взаимодействие генов в определении долголетия.



Институт биологических исследований Солк



Медицинская школа  
Гарвардского  
университета



Институты Макса Планка



Университетский  
колледж  
Лондона

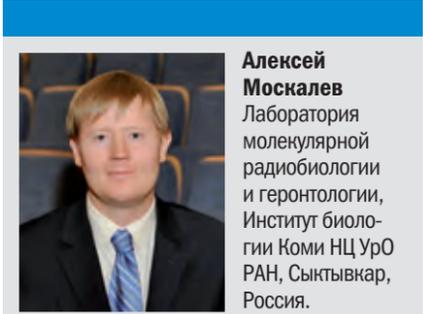


Университет  
Дюка



Стэнфордский  
университет

# Гены старения и продолжительности жизни



**Алексей Москалев**  
Лаборатория молекулярной радиобиологии и геронтологии, Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Россия.

## Продолжительность жизни и старение

Продолжительность жизни является комплексным количественным признаком. Выявление генетических механизмов ее формирования – фундаментальная проблема биологии развития, эволюционной генетики и молекулярной геронтологии.

Среди множества факторов, ограничивающих продолжительность жизни организма, включая несчастные случаи, голод, хищничество и паразитизм, только старение является

пока неустраняемой «внутренней» причиной.

Старение протекает с разными скоростями у разных видов, что, по всей видимости, указывает на то, что причиной старения является не только механический износ, но и генетическая обусловленность.

Старение – комплексный процесс взаимодействия генов и среды, регулируемый стрессом, метаболическими факторами и репродукцией, а также защитными системами на уровне клетки, ткани и организма. Геномная регуляция еще не доказывает того, что старение «запрограммировано». Изменение активности (экспрессии) определенных генов, наблюдаемое при старении, может быть ответом на случайные повреждения (молекулярные ошибки, окислительный стресс) или отражать побочные плейотропные (множественные) эффекты генов, контролирующих процессы роста, развития и метаболизма.

## Геронтогены

Как правило, при поиске «геронтогенов» (генов, контролирующих старение и продолжительность жизни) у модельных

**СТАРЕНИЕ В БИОЛОГИИ** – процесс постепенного угнетения основных функций организма, в том числе регенерационных и репродуктивных, вследствие чего организм становится менее приспособленным к условиям окружающей среды (теряет способность противостоять стрессам, болезням и травмам), что делает гибель организма неизбежной. Даже в благоприятных лабораторных условиях старение проявляется у подавляющего большинства видов животных.

животных применяют поиск мутантных линий, характеризующихся свойствами, отражающими значительное изменение темпа старения.

Наиболее продуктивными подходами являются: поиск генов, выключение которых (loss of function) продлевает жизнь; анализ продолжительности жизни мутантов со сверхактивацией (gain of function) гена-кандидата. Фенотипами, оцениваемыми

при этом, помимо самой длительности жизни, может быть скорость возникновения функциональных нарушений, связанных со старением (например, динамика поведенческих реакций и накопление липофусцина в клетках). Для ускорения темпов исследований могут быть применены стресс-факторы (обычно тепловой или окислительный шок), поскольку устойчивость к стрессу, как правило, связана с увеличением продолжительности жизни.

Однако, изучая «геронтоген», мы можем повлиять на механизмы старения не непосредственно, а опосредованно через изменение уровня метаболизма (путем снижения температуры тела или ограничения подвижности) или плодовитости. В таком случае вряд ли кто-либо готов заплатить слишком высокую цену за долголетие – пожертвовать качеством жизни (снижением репродукции или подвижности). Поэтому любое увеличение продолжительности жизни должно сопровождаться контролем уровня метаболизма, физической активности и репродукции.

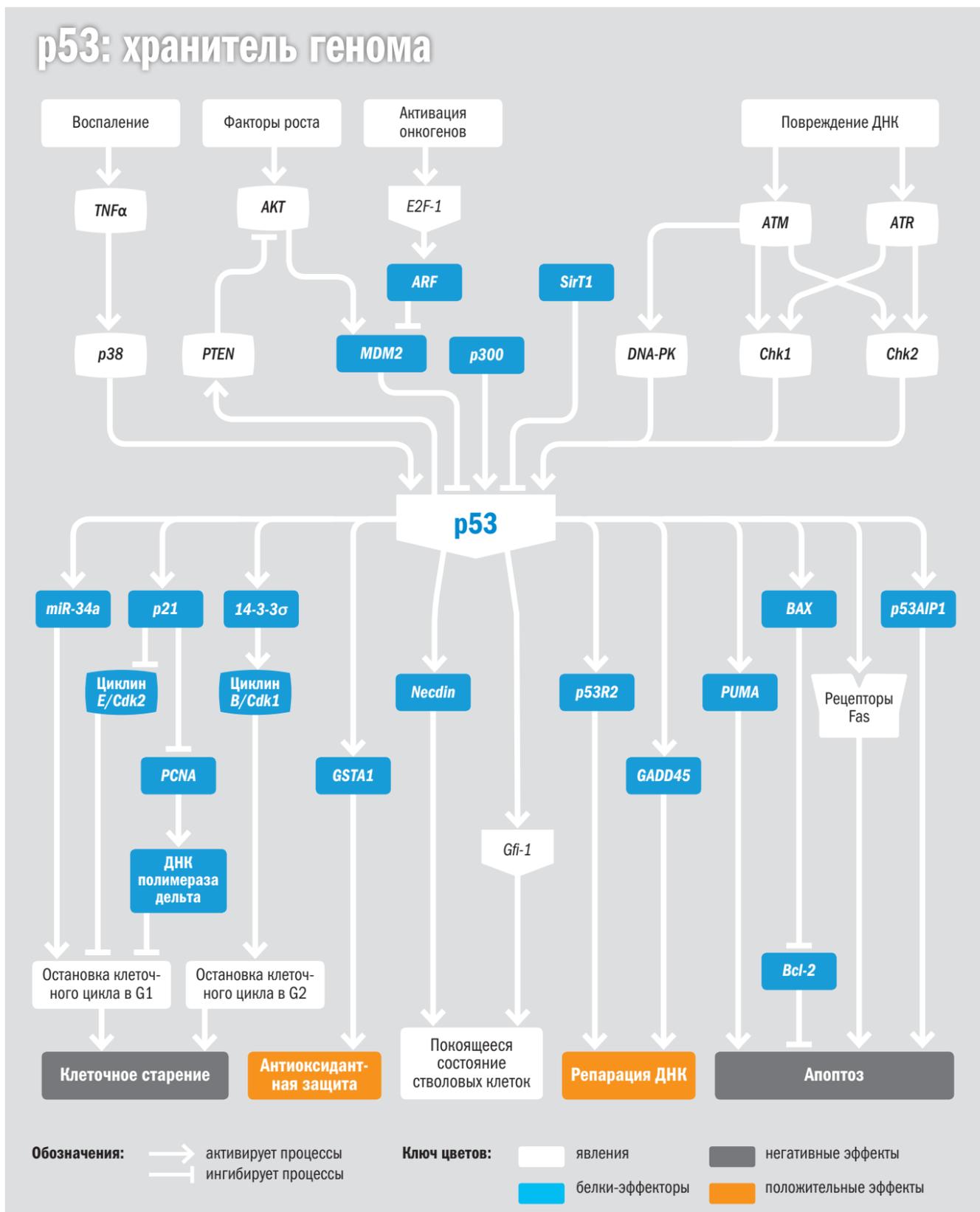
Данный подход активно развивается в последнее десятилетие и приносит существенные плоды: у разных модельных животных было выявлено несколько десятков генов, изменение активности которых замедляет скорость старения.

При благоприятных условиях внешней среды результатом данной регуляции является перераспределение энергетических и пластических ресурсов клетки и организма от репаративных путей, обеспечивающих поддержание жизнеспособности, к процессам роста и размножения. Напротив, при неблагоприятных условиях гормональное стимулирование роста прекращается, но активируются белки, способствующие увеличению стрессоустойчивости клеток. Данный регуляторный путь консервативен в эволюции от беспозвоночных до млекопитающих.

## Протеинкиназы (PI3K, PKB, SGK-1 и TOR)

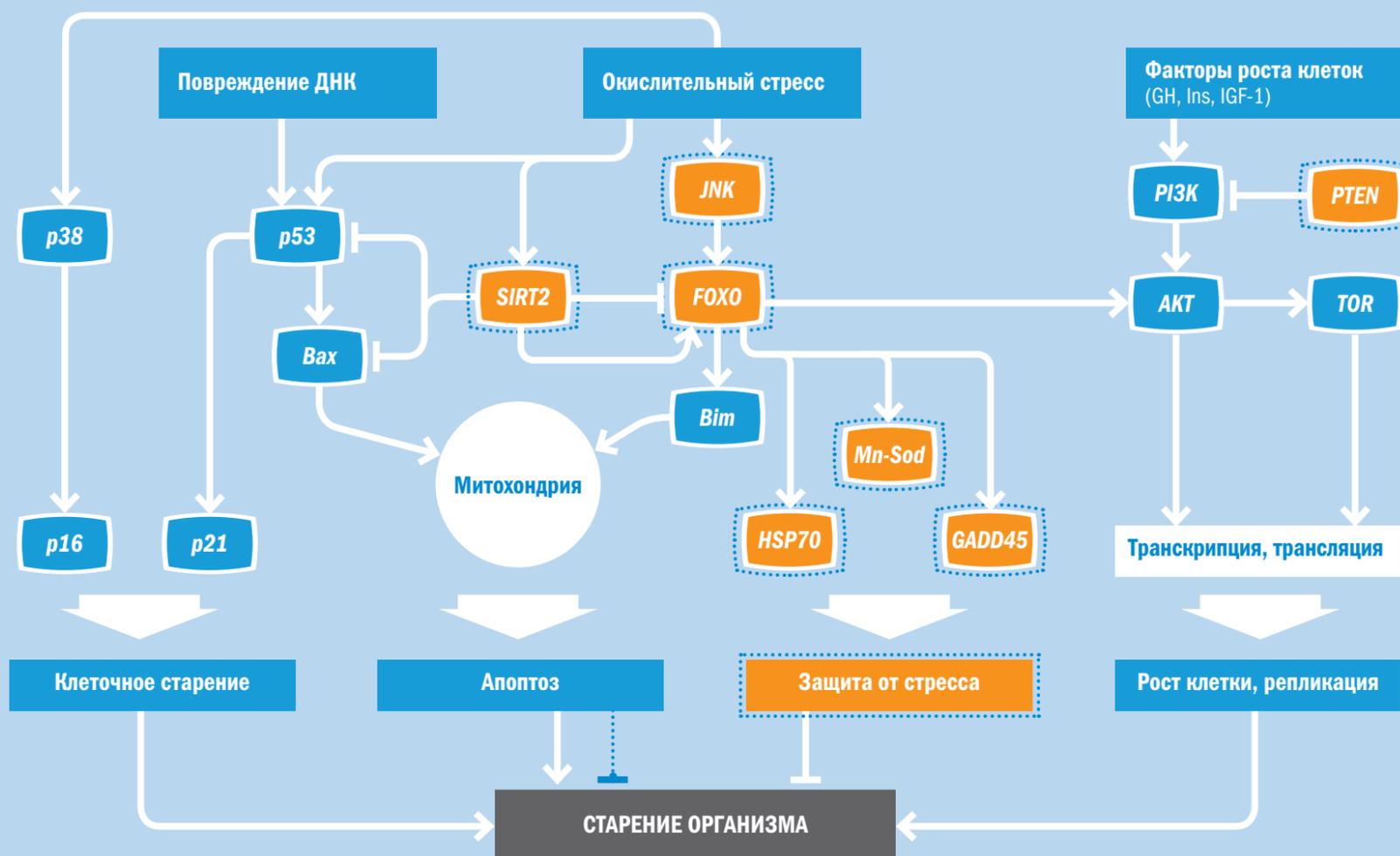
Связывание одного из таких факторов (инсулиноподобного фактора роста, IGF-1) с рецептором инсулина/IGF-1 на внешней поверхности клетки активирует на внутренней мембране клетки фосфоинозитол-3-киназу (PI3K), что приводит к образованию низкомолекулярного посредника – фосфоинозитид-3,4,5-трифосфата. Он связывается с другой киназой, которая называется 3-фосфоинозитид-зависимая киназа 1 (PDK-1) и в свою очередь активирует (фосфорилирует) киназы **Akt/PKB** и **SGK-1**, что позволяет протекать нормальным ростовым процессам в клетке. В то же время выключаются факторы стрессоустойчивости, такие как транскрипционный фактор FOXO (см. дальше). То есть наравне с нормальным ростом клетки при благоприятных условиях питания снижается стрессоустойчивость, что ускоряет старение. Напротив, мутации генов перечисленных киназ или сверхэкспрессия фосфатазы PTEN, блокирующей каскад этих киназ, продлевают жизнь модельным животным. Например, как показано в группе доктора Шмуклер Риса, выключение гена PI3K у нематоды (age-1) вызывает продление жизни до 10 раз. При этом мутантным животным приходится жертвовать размерами тела и скоростью метаболизма.

Еще одно семейство киназ – **TOR** – высоко консервативно от дрожжей до человека и участвует в регуляции многих клеточных процессов в присутствии достаточного количества питательных веществ (прежде всего, аминокислот): роста клетки, автофагии, биогенеза рибосом, трансляции, метаболизма углеводов и аминокислот,



# Взаимодействие генов старения и долголетия

Обозначения:   
 → индукция;   
 — репрессия;   
 ..... противодействие старению



стресс-ответа, организации актинового цитоскелета.

Выключение функции компонентов TOR-каскада фосфорилирования продлевает жизнь модельным животным — нематодам и дрозофилам, что может быть связано с переключением программы развития и роста на программу поддержания жизнеспособности в условиях стресса, как и в случае с вышеописанным инсулин/IGF-1 сигналированием. Однако в случае мутации стресс-ответ запускается даже в отсутствие внешнего стресса (голода, перегрева), что позволяет лучше справляться со спонтанным внутриклеточным стрессом (от свободных радикалов или поврежденной ДНК) и жить дольше.

## Стресс-индуцируемые протеинкиназы (JNK, MST-1)

JNK- и MST-1-зависимые каскады фосфорилирования выполняют эволюционно консервативную (у нематод, дрозофил, млекопитающих) функцию регуляции различных форм устойчивости к стрессам через активацию транскрипционных факторов FOXO и HSF-1. Как следствие, в результате сверхактивации JNK наблюдается увеличение продолжительности жизни.

## Деацетилазы белков (Sir2/SIRT1, Rpd3/HDAC)

Деацетилазы семейства Sir2/ SIRT1 (сиртуины) в ответ на стрессовые воздействия подавляют проапоптотную функцию транскрипционных факторов p53 и FOXO, а также репрессируют гены, контролирующие участие эндоплазматической сети в стресс-ответе, способствуя выживаемости клетки и увеличению продолжительности жизни. Другая деацетилаза, Rpd3/HDAC, напротив, способствует старению, а мутация ее гена продлевает жизнь.

## Транскрипционные факторы, обеспечивающие устойчивость к стрессам (FOXO, HSF-1)

Группа белков FOXO играет ключевую роль в ответе на различные виды стресса

(например, согласно обзору А.А. Москалева — на ионизирующую радиацию) и регулирует широкий спектр реакций клетки — изменение метаболизма, задержку клеточного цикла, дифференцировку, апоптоз и старение, что и определяет роль FOXO-зависимых механизмов в детерминации продолжительности жизни.

Активация инсулин/IGF-1-пути приводит к выключению трансактиваторной функции FOXO, препятствуя его переходу из цитоплазмы в ядро. При действии стрессоров инсулиновый путь инактивируется, а JNK и SIRT1, напротив, индуцируются. В результате дефосфорилированный транскрипционный фактор FOXO перемещается в ядро, что приводит к остановке роста клетки (через транскрипцию гена p27 ингибитора циклин-зависимых киназ) и увеличению устойчивости к стрессу, обуславливая повышение продолжительности жизни организма. К FOXO-регулируемым относятся такие гены продолжительности жизни как гены супероксиддисмутазы каталазы, аполипопротеина С-III, белков теплового шока и белка репарации GADD45.

В условиях жесткого стресса FOXO активирует проапоптотный ген bim. Даже сверхактивация генноинженерными методами некоторых из этих генов (супероксиддисмутазы, каталазы и белков теплового шока) сама по себе способна приводить к увеличению продолжительности жизни модельных животных. Еще один транскрипционный фактор HSF-1 индуцируется в ответ на тепло-

вой шок и контролирует гены ответа на стресс, ответственные за увеличение продолжительности жизни, такие как гены малых белков теплового шока. HSF-1 генетически взаимодействует с FOXO, по крайней мере, у нематод.

## Гормон Klotho

Мутация в гене klotho приводит к уменьшению, а сверхэкспрессия — к увеличению продолжительности жизни мышей. Кодированный данным геном пептидный гормон ингибирует эффекты инсулин/IGF-1 пути, увеличивая устойчивость к окислительному стрессу на уровне клетки и организма.

## Адапторный белок p66(Shc)

У мышей с мутацией в гене p66 наблюдается увеличение продолжительности жизни. В норме этот ген, в ответ на p53-зависимую активацию, увеличивает выработку активных форм кислорода в клетке и вызывает ее апоптоз.

## Другие гены долголетия

Помимо вышеперечисленных генов, к долгожительству модельных животных могут приводить: сверхэкспрессия генов репарации окисленных белков (метионин-редуктазы) генов протеосомы, автофагии, а также выключение ряда митохондриальных белков (например, субъединиц белков электротранспортной цепи) и регуляторов функции рибосом. В то время как сверхактивация первой

группы генов позволяет эффективнее утилизировать внутриклеточный «мусор», накапливающийся в постмитотических клетках с возрастом (липофусцин, агрегаты окисленных белков, дефектные митохондрии), ингибирование генов второй группы позволяет замедлить метаболизм, сэкономя энергетические ресурсы на процессы, обеспечивающие устойчивость к стрессам.

## Естественные полиморфизмы, ассоциированные с изменением продолжительности жизни

Описанные выше исследования в области генетики продолжительности жизни и старения не помогли ответить на два важных вопроса:

- 1) участвуют ли «геронтогены», выявленные методами молекулярной генетики, в естественной вариации продолжительности жизни в популяциях?
- 2) полиморфизм каких генов является причиной внутривидового варьирования продолжительности жизни?

На эти вопросы позволяет ответить исследовательский подход, получивший название «анализ локусов количественных признаков» (QTL). Анализ QTL у нематод, дрозофил и мышей привел к обнаружению десятков генов, вовлеченных в естественный полиморфизм продолжительности жизни и подтвердил участие в естественном полиморфизме продолжительности жизни практически всех известных «геронтогенов».

Анализ QTL позволил выявить и ряд новых генов, связанных с долгожительством. У дрозофил с помощью QTL была обнаружена причастность к старению генов дофа-декарбоксилазы (Ddc), а также генов Shuttle craft (stc) и ms(2)35ci. Ген Ddc кодирует фермент, необходимый для выработки дофамина и серотонина в ЦНС и гиподерме. Ген stc, экспрессируемый в мозге и яичниках мух, является гомологом человеческого гена NF-X1, кодирующего транскрипционный фактор РНК полимеразы II. О гене ms(2)35ci известно только то, что это рецессивная аллель, в гомозиготе приводящая к стерильности самцов.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ГЕНЕТИКИ СТАРЕНИЯ

На наш взгляд, ближайшими задачами генетики старения и долголетия являются:

- дальнейшие исследования в области сравнительной генетики старения (сравнение генов долголетия у разных видов животных и человека);
- поиск эффективных биомаркеров старения;
- выявление генетических механизмов действия замедляющих старение фармакологических препаратов и биодобавок;
- анализ полиморфизмов генов долголетия и возрастзависимых заболеваний у человека;
- определение генных сетей, обуславливающих механизмы внешнесредового влияния на продолжительность жизни (калорийности пищи, светового режима и др.).

По-видимому, наибольшего эффекта увеличения продолжительности жизни возможно будет добиться одновременной регуляцией (генетическими и фармакологическими методами) сразу нескольких генных сетей, контролирующей продолжительность жизни.

В настоящее время не вызывает сомнений наличие генетической составляющей в определении продолжительности жизни (ПЖ). По-видимому, причины и механизмы старения консервативны у многих животных, поэтому поиски путей увеличения общей продолжительности жизни человека и ее активного периода ведутся в области сравнительной и эволюционной молекулярной генетики. Крайне интересны и эксперименты по генетическому вмешательству на более близких к человеку организмах – дрозофиле и мыши, которые могут привести к увеличению ПЖ (средней или максимальной). На этих модельных объектах можно проводить полное (нокаут) или частичное (делеция) удаление генов, мутировать их, а также сверх-активировать работу генов или подавлять ее (оверэкспрессия и РНК-интерференция, соответственно).

В ПРИВЕДЕННОЙ ниже таблице систематизированы научные работы, в которых в результате экспериментальных генетических вмешательств была установлена взаимосвязь между генетическим изменением конкретного гена и увеличением продолжительности жизни модельного объекта. Некоторые из авторов этих работ выступают с докладами на конференции «Генетика старения и продолжительности жизни»: Дэвид Гемс, Роберт Шмуклер Рис, Алексей Москалев, Анджей Бартке, Холли Браун-Берг, Мартин Хольценбергер, Бланка Рогина и др. Гены, связанные с определением продолжительности жизни, можно разбить на функциональные группы, которые хорошо согласуются с процессами, составляющими старение организма:

- окислительный стресс (гены белков дыхательной цепи митохондрий и цикла трикарбоновых кислот, регуляторы окислительно-восстановительного потенциала),
  - температурный стресс (гены белков теплового шока),
  - накопление побочных продуктов метаболизма и поврежденных молекул и органелл (аутофагия),
  - ограничение питания и гормональная регуляция (гены инсулинового сигналинга и жирового обмена),
  - укорочение теломера и ошибок в ДНК,
  - генный сайленсинг (регуляторы транскрипции, эпигенетической модификации, репарации и поддержания длины теломера),
- а также изменение гормонального фона (некоторые гены из группы «разное»). Уже было показано, что только совместная

# Сравнительная молекулярная генетика: поиск генов долгожительства у модельных объектов и человека

оверэкспрессия генов Sod1 и Cat у дрозофилы приводит к увеличению ПЖ (Orr and Sohal, 1994). По-видимому, многие пары генов, только совокупное изменение которых увеличивает ПЖ, еще предстоит выявить. Также крайне интересно узнать, можно ли еще больше увеличить ПЖ, совместно изменяя гены, каждый из которых в отдельности вызывает долгожительство. Причем, интересны сочетания как генов, продукты которых связаны метаболическими или сигнальными путями, так и несвязанных, относящихся к разным группам. Первое системное исследование в этом направлении проводится на модели дрозофилы в Институте молекулярной генетики РАН под руководством Елены Пасюковой (ИМГ РАН, Москва), которая также является участником будущей конференции. Остается надеяться, что подобные исследования будут проведены и на модели млекопитающего.

Анализ данных, приведенных в таблице, позволяет заметить, что в ряде случаев связь между функцией гена и увеличением ПЖ очень консервативна: гены, связанные с долгожительством у дрозофилы, модулируют продолжительность жизни и у мышей, а также **некоторые гены долгожительства у модельных животных имеют полиморфизм, ассоциированный с долгожительством у человека**. Число таких соответствий, по-видимому, недооценено из-за отсутствия данных об одном или двух из генов-гомологов в связке человек-мышь-дрозофила. Восполнение недостающих данных несомненно является одним из приоритетных направлений дальнейших исследований.

Анализ изменения экспрессии приведенных в таблице генов мыши и человека с возрастом не выявляет очевидных закономерностей. Возрастные изменения экспрессии этих генов часто незначительны (1-10%) и могут иметь тканеспецифичный характер, причем в разных тканях одного организма

может наблюдаться как увеличение, так и уменьшение уровня экспрессии одного и того же гена (Digital ageing atlas, данные в таблице не приведены).

Многокомпонентный и комплексный характер старения диктует необходимость изучения на следующем этапе взаимодействия между разными генами, в т.ч. методами классической генетики.

**Можно предположить, что гены, изменяющие ПЖ в экспериментах на модельных животных, являются узловыми, мастер-генами, небольшие изменения в работе которых с возрастом приводят к существенным изменениям генов-эффекторов.** В связи с этим сочетание биоинформатического и экспериментального изучения сетей генных взаимодействий позволит выявить гены-эффекторы, продукты которых возможно будут являться надежными биомаркерами старения (определения биологического возраста или изношенности организма). На предстоящей конференции запланированы выступления ведущих ученых Анатолия Яшина (США), специалиста в области анализа популяционных многофакторных генетических данных, и Вадима Фрайфельда (Израиль), специалиста в области построения и анализа генетических сетей, связанных с долгожительством и возраст-зависимыми заболеваниями, доклады которых посвящены последним достижениям в области системной биологии и генетики старения.

Источником данных о генетике долгожительства у человека являются исследования, направленные на выявление вариантов генов (полиморфизмов), ассоциированных с долгожительством. Этим занимаются сразу несколько международных проектов, например, проекты New England Centenarian

Study и GEnetics of Healthy Aging, GENA, лидеры которых Томас Перл и Клаудио Франчески будут принимать участие в предстоящей конференции в Москве. **Ряд уже известных полиморфизмов человека, ассоциированных с долгожительством, приведен в таблице.**

Людам всегда хотелось жить как можно дольше. Мы не выбираем себе родителей (генотип) и не вправе допускать экспериментов и генетических манипуляций на эмбрионах, но весьма обнадеживают возможности применения методов генной терапии в отдельных органах или тканях, например, модулирование экспрессии генов долголетия генетическими методами в определенном типе клеток или ткани. Нам видится, что для приближения реального воплощения такой возможности необходимо развить следующие направления:

- 1) вести поиск новых генов долголетия или их сочетаний, которые обладают максимальными эффектами увеличения ПЖ при минимальных побочных эффектах. Новые кандидаты хорошо выявляются при сравнении эффекта гомологов у различных модельных объектов;
- 2) добиваться воспроизведения эффекта увеличения ПЖ на модельных животных более тонкими изменениями по сравнению с нокаутированием гена, например, небольшими заменами или делециями в значимом районе;
- 3) изучать возрастную зависимость экспрессии генов-регуляторов и их мишеней в конкретной ткани, а также обращать внимание на роль ткане-специфичных изменений при генетических вмешательствах на модельных животных и при исследовании полиморфизмов у человека.

**ПОЯСНЕНИЯ К ТАБЛИЦЕ:**

ПЖср и ПЖмакс – продолжительность жизни средняя и максимальная соответственно.

## Гены и полиморфизмы, ассоциированные с изменением продолжительности жизни

ЧЕЛОВЕК		МЫШЬ		ДРОЗОФИЛА	
Ген человека	Описание	Ассоциация одного из вариантов гена с долгожительством (ссылка)	Эффекты генетического воздействия на гомолог гена у мыши на ПЖ (характер воздействия, ссылка)	Гомолог у дрозофилы	Эффекты генетического воздействия на гомолог гена у дрозофилы на ПЖ (характер воздействия, ссылка)
<b>ИНСУЛИНОВЫЙ СИГНАЛИНГ</b>					
<b>IRS1</b>	субстрат инсулинового рецептора	Не установлено	↑ПЖср на 18-35%, замедление старения (нокаут, Selman et al., 2007)	<b>chico</b>	↑ПЖср у гомозигот на 48%, у гетерозигот на 36% (мутация, Clancy et al., 2001)
<b>IRS2</b>	субстрат инсулинового рецептора	Не установлено	↑ПЖмакс на 18%, избыточный вес, гиперинсулинемия (нокаут, Taguchi et al., 2007)	-	-
<b>IGF1R</b>	рецептор инсулин-подобного фактора роста1 (IGF1)	Не установлено	↑ПЖср на 26% (отсутствие одной копии гена, Holzenberger et al., 2003)	<b>InR</b>	↑ПЖмакс на 85% у самок, снижение возрастной смертности у самцов, карликовость (мутация, Tatar et al., 2001)
<b>IGF1</b>	инсулин-подобный фактор роста, запускает клеточный сигналинг, связанный с ростом и дифференцировкой	Не установлено	↑ПЖср на 23%, на ↑ПЖ макс не влияет (оверэкспрессия в сердце, Li et al., 2007)	-	-
<b>INSR</b>	инсулиновый рецептор	долгожительство (Kojima et al., 2004)	↑ПЖср и ↑ПЖмакс на 18% (делеция в жировой ткани, Bluher et al., 2003)	-	-
<b>GHR</b>	рецептор гормона роста	Не установлено	↑ПЖср на 40-50%, уменьшение размера (нокаут, Coschigano et al., 2003)	-	-
<b>GHRHR</b>	рецептор GHRH	Не установлено	↑ПЖср и макс на 20%, уменьшение размера (нокаут, Flurkey et al., 2001)	-	-
<b>GH1</b>	белок семейства гормонов роста	долгожительство, индекс массы тела (Heemst et al., 2005)	Не установлено	-	-
<b>IGF2</b>	инсулиноподобный фактор роста2, соматомедина	долгожительство (Stressman et al., 2005)	Не установлено	-	-
<b>PAPPA</b>	секретируемая металлопротеиназа, разрезает IGF1 связывающие белки	Не установлено	↑ПЖср и ↑ПЖ макс на 30-40%, уменьшает вероятность рака при отсутствии эндокринных нарушений и усвоения пищи (делеция, Conover and Bale, 2007)	-	-

ЧЕЛОВЕК			МЫШЬ	ДРОЗОФИЛА	
Ген человека	Описание	Ассоциация одного из вариантов гена с долгожительством (ссылка)	Эффекты генетического воздействия на гомолог гена у мыши на ПЖ (характер воздействия, ссылка)	Гомолог у дрозофилы	Эффекты генетического воздействия на гомолог гена у дрозофилы на ПЖ (характер воздействия, ссылка)
<b>POU1F1</b>	транскрипционный фактор, развитие гипофиза, регуляция гормона роста	Не установлено	↑ПЖср и ↑ПЖмакс на 40% (нокаут, <i>Flurkey et al., 2001</i> )	-	-
<b>PROP1</b>	транскрипционный фактор с гомеодоменом, предваряет Pit1	Не установлено	↑ПЖмакс на 1 год, уменьшение размера (нокаут, <i>Brown-Borg et al., 1996</i> )	-	-
<b>KL</b>	Klotho, эффектор инсулинового сигналинга	долгожительство, индекс массы тела ( <i>Arking et al., 2002</i> )	Не установлено	<b>CG9701</b>	Не установлено
<b>ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНАВИТЕЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ</b>					
<b>CAT</b>	каталаза, защита от перекиси водорода	Не установлено	↑ПЖ на 20% (оверэкспрессия в митохондриях, <i>Wu et al., 2007</i> )	<b>Cat</b>	↑ПЖср на 30%, увеличение активного периода у коротко живущих линий (оверэкспрессия совместно с <i>Sod1, Orr and Sohal, 1994</i> )
<b>GCLC</b>	катализирует образование глутатиона	Не установлено	Не установлено	<b>Gclc</b>	↑ПЖмакс на 50% (оверэкспрессия, <i>Orr et al., 2005</i> )
<b>GCLM</b>	катализирует образование глутатиона	Не установлено	Не установлено	<b>Gclm</b>	↑ПЖср на 24% (оверэкспрессия, <i>Orr et al., 2005</i> )
<b>MSRA</b>	метионин-сульфоксид редуктаза, репарация белков, инактивированных окислением	Не установлено	↓ПЖмакс на 40% (делеция, <i>Moskovitz et al., 2001</i> )	<b>MSRA</b>	↑ПЖср на 70%, устойчивость к окислительному стрессу увеличение активного периода и репродуктивной способности (оверэкспрессия в нервной системе, <i>Ruan et al., 2002</i> )
<b>GSR</b>	поддерживает высокий уровень восстановленного глутатиона в цитозоле	Не установлено	Не установлено	<b>GSR</b>	↑ПЖср и устойчивости к окислительному стрессу, но только при гипероксии (оверэкспрессия, <i>Mockett et al., 1999</i> )
<b>SOD1</b>	супероксиддисмутаза, удаление радикалов	Не установлено	Не установлено	<b>Sod1</b>	↑ПЖср на 30%, увеличение активного периода (оверэкспрессия совместно с каталазой, <i>Orr and Sohal, 1994</i> )
<b>SOD2</b>	супероксиддисмутаза, удаление радикалов	Не установлено	↑ПЖмакс на 10% (оверэкспрессия, <i>Hu et al., 2007</i> )	<b>Sod2</b>	↓ПЖср и увеличение чувствительности к окислительному стрессу (РНК-интерференция, <i>Kirby et al., 2002</i> )
<b>TXN</b>	тиоредоксин, обратимое окисление сульфидных связей, супрессор роста	Не установлено	↑ПЖ макс на 35% (оверэкспрессия, <i>Mitsui et al., 2002</i> )	<b>Trx-2</b>	↓ПЖмакс на 25%, увеличение чувствительности к окислительному стрессу (мутация, <i>Svensson et al., 2007</i> )
<b>GPX4</b>	защита липидов от окисления, глутатион пероксидаза	Не установлено	↑ПЖср на 7% (отсутствие одной копии гена, <i>Rap et al., 2007</i> )	<b>TrxT</b>	↑ПЖср на 15%, увеличение локомоторной активности (оверэкспрессия в нейронах, <i>Umeda-Kameyama et al., 2007</i> )
<b>SHC1</b>	регуляция внутриклеточного редокс потенциала, передача сигнала, апоптоз	долгожительство ( <i>Yashin et al., 2006</i> )	↑ПЖмакс 30% (нокаут, <i>Migliaccio et al., 1999</i> )	-	-
<b>GSTT1</b>	глутатион-трансфераза	долгожительство ( <i>Taioli et al., 2001</i> )	Не установлено	<b>CG1681</b>	Не установлено
<b>ДЫХАТЕЛЬНАЯ ЦЕПЬ МИТОХОНДРИЙ, ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ</b>					
<b>SLC25A30</b>	белок наружной мембраны митохондрий, мембранный транспорт	Не установлено	Не установлено	<b>Bmcp</b>	↑ПЖср и макс на 10-30% на низкокалорийной диете, уменьшение фертильности, хуже набирают вес на высококалорийной диете (нокаут, <i>Sanchez-Blanco et al., 2006</i> )
<b>SLC13A2</b>	Na-зависимый переносчик цитрата	Не установлено	Не установлено	<b>Indy</b>	↑ПЖср на 87-92%, ↑ПЖмакс на 45% у гетерозигот, ↑ПЖср на 10-20% у гомозигот (мутация с потерей функции, <i>Rogina et al., 2000</i> )
<b>UCP2</b>	митохондриальный транспортный белок, протекание протонов через внутреннюю мембрану	Не установлено	↑ПЖср на 12% у самцов и на 20% у самок (оверэкспрессия в нейронах, <i>Conti et al., 2006</i> )	<b>UCP2</b>	↑ПЖср на 10-30% (оверэкспрессия в нервной системе, <i>Fridell et al., 2005</i> )
<b>COQ7</b>	биосинтез коэнзима Q	Не установлено	↑ПЖмакс на 15-30% (отсутствие одной копии гена, <i>Liu et al., 2005</i> )	<b>COQ7</b>	Не установлено
<b>SURF1</b>	белок внутренней митохондриальной мембраны, синтез цитохром-оксидазы C	Не установлено	↑ПЖмакс на 20% (нокаут, <i>Dell'Agnoello et al., 2007</i> )	<b>Surf1</b>	↑ПЖмакс на 20-30% (РНК-интерференция в ЦНС, <i>Zordan et al., 2006</i> )
<b>КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ</b>					
<b>FLNC</b>	филамин, у человека возможно участвует в сокращении мышц, у дрозофилы участвует в цитокинезе	Не установлено	Не установлено	<b>cher</b>	↑ПЖср на 7-9% (оверэкспрессия, <i>Landis et al., 2003</i> )
<b>TP53</b>	регулятор клеточного цикла, апоптоз, репарация ДНК	Не установлено	Не установлено	<b>p53</b>	↑ПЖср на 58% у самок и на 32% у самцов (экспрессия доминант-негативной формы в нейронах, <i>Vaier et al., 2005</i> )
<b>GADD45A, GADD45B, GADD45G</b>	стресс-ответ, арест клеточного цикла, апоптоз, репарация ДНК, сенесценс	Не установлено	Не установлено	<b>GADD45</b>	↑ПЖмакс 5-54% (оверэкспрессия в нервной системе, <i>Plyusnina et al., 2011</i> )
<b>CDKN1A</b>	контроль клеточного цикла, ингибитор циклин зависимой киназы	Не установлено	↑ПЖмакс у мышей с нарушенной теломерной функцией, увеличение способности к пролиферации стволовых кровяных клеток (делеция, <i>Choudhury et al., 2007</i> )	-	-
<b>РЕГУЛЯТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ, ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ, РЕПАРАЦИЯ ДНК, ПОДДЕРЖАНИЕ ТЕЛОМЕР</b>					
<b>DNMT2</b>	метилирование ДНК	Не установлено	Не установлено	<b>Dnmt2</b>	↑ПЖмакс на 16-58% (оверэкспрессия, <i>Lin et al., 2005</i> )
<b>FOXO3</b>	регулятор транскрипции	Не установлено	Не установлено	<b>foxo</b>	↑ПЖмакс на 20% (оверэкспрессия, <i>Hwangbo et al., 2004</i> )
<b>OVOL1</b>	регулятор транскрипции, поддержание клеток зародышевого пути и гаметогенеза у самок	Не установлено	Не установлено	<b>ovo</b>	↑ПЖср самок на 20% (доминантная мутация, <i>Sgro and Partridge, 1999</i> )
<b>HDAC2</b>	регулятор транскрипции, деацетилирование гистонов, сайленсинг	Не установлено	Не установлено	<b>Rpd3</b>	↑ПЖср на 33% у самцов и 52% у самок (мутация, <i>Rogina et al., 2002</i> )
<b>TERT</b>	элонгация теломер	Не установлено	Увеличение риска рака, но небольшое ↑ПЖср на 10% за счет снижения некоторых возраст-зависимых заболеваний (оверэкспрессия, <i>Gonzalez-Suarez et al., 2005</i> )	-	-
<b>MLH1</b>	возможно участвует в репарации ДНК	долгожительство ( <i>Kim et al., 2006</i> )	Не установлено	<b>Mlh1</b>	Не установлено
<b>LHX3</b>	регулятор транскрипции	Не установлено	Не установлено	<b>Lim3</b>	↑ПЖ до 25% (полиморфизм, <i>Rybina and Pasyukova, 2010</i> )

Продолжение. Начало см. на стр. 6-7

ЧЕЛОВЕК			МЫШЬ	ДРОЗОФИЛА	
Ген человека	Описание	Ассоциация одного из вариантов гена с долгожительством (ссылка)	Эффекты генетического воздействия на гомолог гена у мыши на ПЖ (характер воздействия, ссылка)	Гомолог у дрозофилы	Эффекты генетического воздействия на гомолог гена у дрозофилы на ПЖ (характер воздействия, ссылка)
<b>БЕЛКИ ТЕПЛОГО ШОКА</b>					
-	у дрозофилы ответ на тепловой шок	-	-	<b>Hsp23</b>	↑ПЖср на 30% (оверэкспрессия, Morrow et al., 2004)
-	у дрозофилы ответ на тепловой шок	-	-	<b>Hsp26</b>	↑ПЖср на 30%, увеличение стрессоустойчивости (оверэкспрессия, Wang et al., 2004)
<b>HSPB1</b>	организация актина, ответ на стресс	Не установлено	Не установлено	<b>Hsp27</b>	↑ПЖср на 30% (оверэкспрессия, Wang et al., 2004)
-	у дрозофилы ответ на тепловой шок	-	-	<b>hsp68</b>	↑ПЖмакс на 40% (оверэкспрессия, Wang et al., 2003)
<b>HSPA1A, HSPA1B</b>	шаперон	Долгожительство у женщин, также HSPA1L – у обоих полов (Altomare et al., 2003, Singh et al., 2006)	Не установлено	<b>hsp70</b>	ПЖ (оверэкспрессия, Tatar et al., 1997)
<b>АУТОФАГИЯ</b>					
<b>GABARAP</b>	белок ассоциированный с GABA(A) рецептором	Не установлено	Не установлено	<b>Atg8a</b>	↓ПЖмакс на 45%, гиперчувствительность к окислительному стрессу (мутация, Simonsen et al., 2008) ↑ПЖмакс на 56%, увеличение устойчивости к окислительному стрессу (оверэкспрессия в мозге, Simonsen et al., 2008)
<b>ЖИРОВОЙ ОБМЕН</b>					
<b>PCYT1A</b>	жировой обмен (катализирует превращение фосфохолина в CDP-холин)	Не установлено	Не установлено	<b>CCT1</b>	↑ПЖср на 6-8% (оверэкспрессия, Landis et al., 2003)
-	у дрозофилы: митохондриальный белок, метаболизм липидов	-	-	<b>egm</b>	↑ПЖмакс на 10%, увеличение устойчивости к окислительному стрессу (нокаут, Mourikis et al., 2006)
<b>APOD</b>	метаболизм липидов (переносчик липидов)	Не установлено	Не установлено	<b>GLaz</b>	↑ПЖср на 29%, ↑ПЖср на 30-60% при голодании (оверэкспрессия, Walker et al., 2006)
<b>CEBPA</b>	фактор транскрипции, регуляция метаболизма жирных кислот	Не установлено	↑ПЖмакс на 20% (замещение CEBPA на CEBPB, Chiu et al., 2004)	<b>CG7839</b>	Не установлено
<b>APOA1</b>	транспорт холестерина из тканей в печень	Долгожительство (Garasto et al., 2003)	Не установлено	-	-
<b>APOA4</b>	компонент HDL и хиломикрон	Долгожительство (Pepe et al., 1998)	Не установлено	-	-
<b>APOB</b>	главный компонент хиломикрон, сигнал для узнавания при их интернализации	Долгожительство (de Benedictis et al., 1997)	Не установлено	<b>CG15828</b>	Не установлено
<b>APOC3</b>	ингибитор липаз	Долгожительство, индекс массы тела (Louhija et al., 1994, Anisimov et al., 2001, Atzmon et al., 2006)	Не установлено	-	-
<b>APOE</b>	связывание, интернализация и катаболизм липопротеиновых частиц	Долгожительство (Eggertsen et al., 1993, Schachter et al., 1994, Louhija et al., 1994, Kervinen et al., 1994, Blanche et al., 2001, Wang et al., 2001, Frisoni et al., 2001, Shabalina et al., 2003, Mayila et al., 2005, Seripa et al., 2006, Stakias et al., 2007)	Не установлено	-	-
<b>PPARG</b>	регулятор транскрипции, дифференцировка жировых клеток	Долгожительство, индекс массы тела (Baerieri et al., 2004)	↑ПЖср (мутация, Heikkinen et al., 2009)	<b>Eip75B</b>	Не установлено
<b>CEPT</b>	перенос нерастворимых эфиров холестерина	Долгожительство (Barzilai et al., 2003)	Не установлено	-	-
<b>ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА В КЛЕТКЕ</b>					
<b>PIC4CB</b>	фосфатидил-инозитол киназа	Не установлено	Не установлено	<b>Fwd</b>	↑ПЖср на 7-9% (оверэкспрессия, Landis et al., 2003)
<b>PDE4D</b>	cAMP фосфодиэстераза	Не установлено	Не установлено	<b>dnc</b>	↑ПЖмакс на 70% (мутация, Tong et al., 2007)
<b>RPS6KB1</b>	TOR сигнальный путь	Не установлено	Не установлено	<b>S6k</b>	↑ПЖмакс 25% (доминант-негативная мутация, Karahi et al., 2004)
-	у дрозофилы: рецептор, ассоциированный с G-белком	-	-	<b>mth</b>	↑ПЖср на 35%, увеличение устойчивости к стрессу (мутация, Lin et al., 1998)
<b>PRKACB</b>	cAMP-зависимая протеин киназа 1	Не установлено	Не установлено	<b>Pka-C1</b>	↑ПЖмакс на 30% (оверэкспрессия, Tong et al., 2007)
<b>ADCY5</b>	аденилат-циклаза 5, синтез cAMP, клеточный сигналинг	Не установлено	↑ПЖср на 30% и ПЖмакс на 12%, снижает возрастную хрупкость костей (нокаут, Yan et al., 2007)	<b>CG42513, isoform B</b>	Не установлено
<b>MTOR</b>	TOR сигнальный путь	Не установлено	Не установлено	<b>Tor</b>	↑ПЖмакс на 30% (мутация доминант-негативная, Karahi et al., 2004)
<b>AKAP10</b>	передача сигнала в клетке, взаимодействует с регуляторной субъединицей протеинкиназы A (PKA), определяет ее локализацию в клетке	Долгожительство (Kammerer et al., 2003)	Не установлено	<b>pkaap</b>	Не установлено
<b>TSC2</b>	опухолевый супрессор, взаимодействие с GTP-ase	Не установлено	Не установлено	<b>glg</b>	↑ПЖмакс на 50% (оверэкспрессия, Karahi et al., 2004)
<b>TSC1</b>	действует в комплексе с TSC2	Не установлено	Не установлено	<b>Tsc1</b>	↑ПЖмакс на 30% (оверэкспрессия, Karahi et al., 2004)
<b>МЕЖКЛЕТочная КОММУНИКАЦИЯ</b>					
<b>ITGB1</b>	бета-интегрин, клеточная адгезия и межклеточное взаимодействие	Не установлено	Не установлено	<b>mys</b>	↑ПЖср на 20%, увеличение активного периода (мутация, Goddeeris et al., 2003)
<b>ITGB3</b>	бета-интегрин, клеточная адгезия и межклеточное взаимодействие	Долгожительство (Hessner et al., 2001)	Не установлено	-	-
<b>ВОСПАЛЕНИЕ, ИММУННАЯ СИСТЕМА</b>					
<b>IFNG</b>	интерферон гамма, противовирусный, противоопухолевый	Долгожительство (Lio et al., 2002)	Не установлено	-	-
<b>IL6</b>	цитокин воспаления, созревание В-клеток	Долгожительство (Bonafe et al., 2001, Christiansen et al., 2004, Hurme et al., 2005)	Не установлено	-	-

ЧЕЛОВЕК			МЫШЬ	ДРОЗОФИЛА	
Ген человека	Описание	Ассоциация одного из вариантов гена с долгожительством (ссылка)	Эффекты генетического воздействия на гомолог гена у мыши на ПЖ (характер воздействия, ссылка)	Гомолог у дрозофилы	Эффекты генетического воздействия на гомолог гена у дрозофилы на ПЖ (характер воздействия, ссылка)
<b>IL10</b>	цитокин широкого спектра действия	Долгожительство ( <i>Lio et al., 2002, 2003, Okayama et al., 2005</i> )	Не установлено	-	-
<b>TNF</b>	фактор некроза опухолей, провоспалительный цитокин с широким спектром действия	Долгожительство ( <i>Soto-Vega et al., 2005</i> )	Не установлено	-	-
<b>ДРУГОЕ</b>					
-	у дрозофилы: биосинтез экдизона	-	-	<b>DTS-3</b>	↑ПЖмакс на 42% у гетерозиготных самок (мутация, <i>Simon et al., 2003</i> )
<b>NR1H3</b>	ядерный рецептор, у дрозофилы: рецептор экдизона	Не установлено	Не установлено	<b>EcR</b>	↑ПЖмакс на 40%-50% (мутация, <i>Tatar et al., 2003</i> )
<b>EEF1A</b>	белковый синтез, связывание тРНК с рибосомами	Не установлено	Не установлено	<b>Ef1alpha 48D</b>	↑ПЖмакс на 18%-41% (оверэкспрессия, <i>Shepherd et al., 1989</i> )
-	у дрозофилы: опухолевый супрессор	-	-	<b>NF1</b>	↑ПЖ ср и макс на 50-60%, увеличение мит дыхания, уменьшение активных форм кислорода, увеличение плодовитости (оверэкспрессия, <i>Tong et al., 2007</i> )
-	у дрозофилы: обонятельный рецептор	-	-	<b>Or83b</b>	↑ПЖср на 56% и ПЖмакс на 30% (мутация с потерей функции, <i>Liebert et al., 2007</i> )
<b>PCMT1</b>	репарация белков, деградация поврежденных белков	Не установлено	Не установлено	<b>Pcmt</b>	↑ПЖср на 32-39% при 29 C но не при 25 C (оверэкспрессия, <i>Chavous et al., 2001</i> )
<b>SH3MD2</b>	неизвестна	Не установлено	Не установлено	<b>POSH</b>	↑ПЖср на 14% (оверэкспрессия в нервной ткани, <i>Seong et al., 2001</i> )
-	неизвестна	-	-	<b>puc</b>	↑ПЖмакс, увеличение устойчивости к окислительному стрессу (мутация с потерей функции, <i>Wang et al., 2003</i> )
-	неизвестна	-	-	<b>Rdh</b>	↑ПЖср на 6-8% (оверэкспрессия, <i>Landis et al., 2003</i> )
<b>SIRT1</b>	деацетилирование белков, в т ч p53, сайленсинг	Не установлено	Не установлено	<b>Sir2</b>	↑ПЖср на 57% (оверэкспрессия, <i>Rogina et al., 2004</i> )
<b>GLIS2</b>	неизвестна	Не установлено	Не установлено	<b>sug</b>	↑ПЖ ср на 5-9% (оверэкспрессия, <i>Landis et al., 2003</i> )
-	лиганд GPCR	-	-	<b>sun</b>	↑ПЖ, увеличение устойчивости к окислительному стрессу (мутация, <i>Svejic et al., 2004</i> )
<b>ATP6V1H</b>	субъединица АТФ-азного протонного насоса	Не установлено	Не установлено	<b>VhaSFD</b>	↑ПЖср на 5-10% (оверэкспрессия, <i>Landis et al., 2003</i> )
<b>PCK1</b>	глюконеогенез	Не установлено	↑ПЖмакс на 50%, увеличение числа митохондрий (оверэкспрессия в скелетных мышцах, <i>Nakimi et al., 2007</i> )	<b>CG10924</b>	Не установлено
<b>PLAU</b>	протеида, конвертирует плазминоген в плазмин	Не установлено	↑ПЖ на 20%, уменьшение потребления пищи и веса (на 20%) (оверэкспрессия в мозге, <i>Miskin et al., 1999</i> )	-	-
<b>AGRP</b>	гипоталамический контроль пищевого поведения	Не установлено	↑ПЖср на 20% (нокаут, <i>Redmann and Argypoulos, 2006</i> )	-	-
<b>ACE</b>	превращает ангиотензин I в ангиотензин II, контроль кровяного давления	Долгожительство ( <i>Rahmutula et al., 2002, Da Cruz et al., 2003, Fredericson et al., 2003, Shabalin et al., 2003, Ferrero et al., 2006, Seripa et al., 2006</i> )	Не установлено	-	-
<b>AGT</b>	контроль кровяного давления	Долгожительство ( <i>Tan et al., 2001</i> )	Не установлено	-	-
<b>CPB2</b>	карбосипептидаза	Долгожительство ( <i>Reiner et al., 2005</i> )	Не установлено	<b>CG3097</b>	Не установлено
<b>F7</b>	фактор свертывания крови	Долгожительство ( <i>Tan et al., 2001</i> )	Не установлено	-	-
<b>HFE</b>	связывает трансферриновый рецептор, обмен железа	Долгожительство ( <i>Lio et al., 2002</i> )	Не установлено	-	-
<b>HLA-DRB1</b>	комплекс гистосовместимости	Долгожительство ( <i>Akisaka et al., 1997, Ivanova et al., 1998</i> )	Не установлено	-	-
<b>HLA-DQA1</b>	комплекс гистосовместимости	Долгожительство ( <i>Akisaka et al., 1997</i> )	Не установлено	-	-
<b>HLA-DQB1</b>	комплекс гистосовместимости	Долгожительство ( <i>Akisaka et al., 1997</i> )	Не установлено	-	-
<b>HMOX1</b>	гем оксигеназа	Долгожительство, индекс массы тела ( <i>Yamaa et al., 2003</i> )	Не установлено	<b>Ho</b>	Не установлено
<b>MTR</b>	метилтрансфераза, биосинтез метионина	Долгожительство ( <i>Linnebank et al., 2005</i> )	Не установлено	-	-
<b>NR3C1</b>	Транскрипционный фактор, глюкокортикоидный рецептор, взаимодействует с белками теплового шока	Долгожительство ( <i>van Rossum et al., 2004</i> )	Не установлено	<b>Hr83</b>	Не установлено
<b>PON1</b>	Параоксаназа, гидролиз различных токсических метаболитов	Долгожительство ( <i>Xia et al., 2003, Campo et al., 2004, Rea et al., 2004</i> )	Не установлено	-	-
<b>SERPINE1</b>	ингибитор финбринолиза	Долгожительство ( <i>Mannucci et al., 1997, Listi et al., 2006</i> )	Не установлено	-	-
<b>SIRT3</b>	деацетилаза белков, активатор некоторых митохондриальных белков, регулятор уровня АТФ	Долгожительство, индекс массы тела ( <i>Rose et al., 2003</i> )	Не установлено	-	-
<b>SLC6A4</b>	нервно-синаптическая передача	Долгожительство ( <i>Gondo et al., 2005</i> )	Не установлено	<b>SerT</b>	Не установлено
<b>TGFB1</b>	цитокин с широким спектром действия	Долгожительство ( <i>Carrieri et al., 2004</i> )	Не установлено	-	-
<b>TH</b>	синтез катехоламинов (допамина)	Долгожительство ( <i>de Benedictis et al., 1998, Tan et al., 2002</i> )	Не установлено	<b>ple</b>	Не установлено
<b>YTHDF2</b>	функция не ясна	Долгожительство ( <i>Cardelli et al., 2006</i> )	Не установлено	<b>CG6422</b>	Не установлено

**МОЛЕКУЛЯРНЫЙ** термометр, играющий одну из важнейших ролей в поддержании стабильности протеома клетки, представляет собой систему факторов транскрипции и специализированных белков – шаперонов, в т.ч. белков теплового шока, реагирующих не только на повышение температуры, но и на другие повреждающие клетку физиологические воздействия. Система шаперонов реагирует на возникающие в процессе жизнедеятельности клетки повреждения и обеспечивает правильное прохождение фолдинга – сворачивания

**Шапероны (chaperones)** – класс белков, основная функция которых – восстановление правильной третичной структуры повреждённых белков, а также образование и диссоциация белковых комплексов.

аминокислотных цепочек, сходящих с рибосомальной «линии сборки», в трехмерные структуры. Долгое время никто не предполагал, что этот молекулярный термометр одновременно является и своего рода «источником молодости» клетки, а его изучение даст возможность взглянуть на ряд заболеваний с другой стороны.

Белки, являющиеся основным продуктом функционирования генома, не только формируют структуру, но и обеспечивают работу всех клеток, тканей и органов. Отсутствие сбоев в процессах синтеза аминокислотных последовательностей; формирования, сборки и транспортировки белковых молекул, а также выведения поврежденных белков является важнейшим аспектом поддержания здоровья как отдельных клеток, так и всего организма. Белки также являются материалом, необходимым для формирования и эффективного функционирования «молекулярных машин», обеспечивающих процессы биосинтеза, – процесса, критичного для обеспечения долголетия организма. Причиной многих проблем являются нарушения фундаментального процесса фолдинга белков. Нарушения работы «ОТК», представленного белками теплового шока и шаперонами, приводят к появлению и накоплению ошибок. Эти ошибки нарушают работу молекулярных механизмов, что может приводить к развитию различных заболеваний. Возникновение таких ошибок в нейронах приводит к развитию таких нейродегенеративных заболеваний, как рассеянный склероз, а также болезней Гентингтона, Паркинсона и Альцгеймера.

Вздутия хромосом являются новыми регионами транскрипции, начинающими синтез новых информационных РНК в течение нескольких минут после своего возникновения. Белковые продукты этого процесса в настоящее время широко известны как белки теплового шока, наиболее изученными из которых являются *Hsp90* и *Hsp70*. Белки этого семейства регулируют сворачивание аминокислотных цепочек и предотвращают появление неправильно сформированных белковых молекул в клетках всех живых организмов.

В конце 1970-х и в начале 1980-х годов с помощью оригинального приема клеточной биохимии, позволяющего увеличить количество информационных РНК, кодирующих последовательности соответствующих белков, ученым удалось клонировать первые гены теплового шока мухи-дрозофилы. На тот момент специалисты придерживались мнения, что реакция теплового шока характерна исключительно для организма дрозофил. На этом этапе Ричард Моримото и сделал своей первый вклад в изучение белков теплового шока. Он собрал обширную коллекцию ДНК многоклеточных организмов и с помощью метода саузерн-блоттинга продемонстрировал, что все они содержат практически идентичные по структуре аналоги гена *Hsp70*. Примерно в то же время Джим Бардуэлл (Jim Bardwell) и Бетти Крейг (Betty Craig) из университета Висконсина в Мэдисоне идентифицировали в геноме кишечной палочки (*Escherichia coli*) ген *dnaK*, также являющийся аналогом *Hsp70*. Результатом дальнейшего детального изучения этого вопроса стало понимание того, что гены теплового шока в практически неизменном виде

представлены в геномах представителей всех пяти царств живого мира. Следующим достижением в цепи последовавших за этим событий стала идентификация семейства факторов транскрипции, управляющих запуском первого этапа реакции теплового шока. В этой работе приняло участие несколько исследовательских групп из разных университетов, в том числе и группа Моримото. Ученые продемонстрировали, что повышение температуры клетки вызывает изменение формы этих факторов транскрипции, что способствует их связыванию с промоторами генов теплового шока. Более того, оказалось, что в отличие от дрожжей, мух-дрозофил и нематод *Caenorhabditis elegans*, имеющих только один фактор транскрипции генов теплового шока, в клетках человека имеется целых три таких фактора. Такая сложная схема регуляции экспрессии исследуемых генов навела ученых на мысль об их много-

дополнительный фрагмент из длинной цепочки аминокислоты глутамина, по всей видимости, нарушающий нормальный процесс фолдинга. Агрегация таких аномальных белковых молекул в нейронах и приводит к развитию болезни Гентингтона. Исследователи предположили, что изучение белков, формирующих молекулы которых нарушено из-за экспрессии полиглутамина или сходных причин, поможет разобраться в работе молекулярного термометра.

В процессе работы над созданием животных моделей экспрессии в нейронах и мышечных клетках белков, содержащих избыточные полиглутаминовые последовательности, исследователи установили, что степень агрегации и ассоциированной с ней токсичности таких белков пропорциональна их длине и возрасту организма. Это навело их на мысль, что подавление опосредуемого инсулином сигнального механизма, регулирующего продолжительность жизни организма, может повлиять

предположить, что белки теплового шока, регистрирующие появление и предотвращающие накопление в клетке поврежденных белков, вполне способны замедлять развитие эффектов старения.

То, что для многих заболеваний, ассоциированных с накоплением склонных к агрегации белков, характерны симптомы старения, а все болезни, в основе которых лежат нарушения формирования белковых молекул, ассоциированы со старением, наводит на мысль, что чувствительные к температуре метастабильные белки теряют свою функциональность по мере старения организма. И действительно, эксперименты на *C.elegans* показали, что функционирование механизма, запускаемого фактором транскрипции *Hsf1*, также как и других защитных систем клетки, начинает угасать практически сразу после достижения организмом зрелости. Однако оказалось, что активация фактора транскрипции *Hsf1* на ранних этапах развития может препятство-

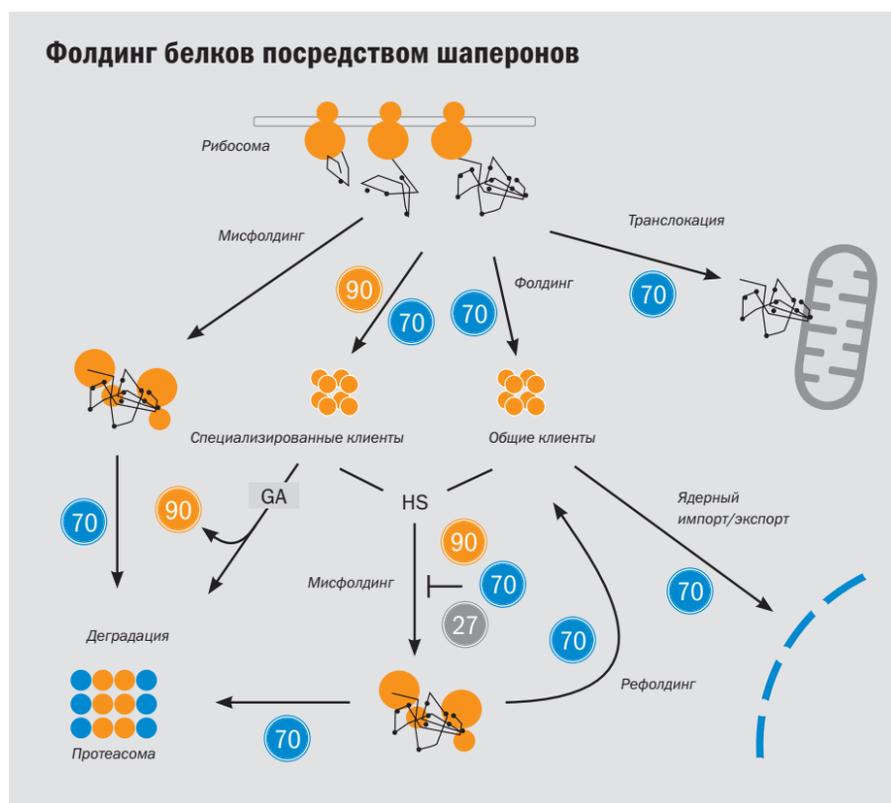
# Тепловой шок и старение



функциональности, требующей дополнительного изучения.

Дальнейшие исследования показали, что белки теплового шока сами регулируют функционирование фактора транскрипции, инициирующего их продукцию в ядрах клеток, а так же выполняют функции молекулярных шаперонов – управляют сворачиванием аминокислотных цепочек, обеспечивая формирование правильных пространственных конформаций белковых молекул, выявляют и устраняют сбой в этом процессе. Таким образом, оказалось, что клеточный термометр не только измеряет температуру, но и осуществляет мониторинг появления в клетке неправильно сформированных и поврежденных белков. Тепловой шок и другие стрессорные воздействия наполняют клетку аномальными белками, на что шапероны реагируют связыванием этих белков и высвобождением фактора транскрипции теплового шока-1 (*Hsf1*). Молекулы этого фактора самопроизвольно формируют тримеры (комплексы из трех молекул), связывающиеся с соответствующими регионами генома, в свою очередь запуская синтез белков теплового шока. Следующее за этим повышение концентрации белков теплового шока до необходимого уровня по принципу обратной связи подавляет транскрипционную активность фактора транскрипции *Hsf1*.

Изучение функционирования белков теплового шока на линиях клеток не обеспечивало получения информации о сопровождающих его изменениях, происходящих во всем организме. Поэтому примерно в 1999 году Моримото и его коллеги решили перейти на новую модель – круглых червей *C.elegans*. Их особенно вдохновила опубликованная в 1994 году работа Макса Перутца (Max Perutz), установившего, что причиной серьезного нейродегенеративного заболевания – болезни Гентингтона – является особая мутация гена, получившего название гентингтин. Эта мутация приводит к синтезу варианта белка, содержащего



Сотрудники лаборатории профессора Ричарда Моримото



на процесс агрегации полиглутаминсодержащих белков. Результаты дальнейших исследований подтвердили существование предполагаемой взаимосвязи, а также продемонстрировали, что влияние функционирования фактора транскрипции *Hsf1* на продолжительность жизни организма опосредовано инсулинзависимым сигнальным механизмом. Эти наблюдения сделали очевидным тот факт, что реакция теплового шока одинаково важна как для выживания организма в условиях острого стресса, так и для постоянной нейтрализации токсичного действия белков, отрицательно сказывающегося на функционировании и продолжительности жизни клеток.

Стали обращать внимание на механизмы, посредством которых организм воспринимает и интегрирует поступающую извне информацию на молекулярном уровне. Если стресс влияет на процесс старения, логично

вать нарушению стабильности белковых молекул (протеостаза).

Поскольку все живое состоит из белков, полученные в экспериментах на круглых червях результаты с большой степенью вероятности могут помочь ученым разобраться в механизмах старения человека.

Моримото и несколько его коллег основали компанию *Proteostasis Therapeutics* с целью идентификации терапевтических малых молекул, способных корректировать патологические эффекты накопления неправильно сформированных белковых молекул. Этот подход связан с достаточно большой долей риска, так как уровень белков теплового шока повышается при многих злокачественных заболеваниях. Однако Моримото и его соратники считают, что разрабатываемое ими направление обладает слишком большим потенциалом, чтобы его игнорировать.

**Nature** | О чем ваша статья?

**Дэвид Гемс** | О попытках ученых создать лекарства, с помощью которых можно замедлить старение. Один из способов добиться этого – создание препаратов, копирующих действие ограничения калорийности питания, которое, как показывают эксперименты, продляет жизнь лабораторным животным.

За последние 10 лет несколько научных групп в США обнаружили, что повышенные уровни белков сиртуинов приводит к продлению жизни. Они также установили, что вещества, которые активируют сиртуины, могут продлить жизнь, по всей видимости подражая механизму ограничительной диеты. Эти работы были сделаны на дрожжах, червяках нематодах и плодовых мухах.

**Nature** | Что вы сделали для того, чтобы проверить эти заявления?

**Дэвид Гемс** | Мы работали совместно с лабораториями в Мичигане, Сиэтле, Париже и Будапеште для того, чтобы провести довольно обычные, но весьма тщательные эксперименты, в которых мы контролировали генетический фон червей и мух. И когда мы это сделали, по существу, эффект продления жизни исчез. У животных, которым искусственно повысили уровень экспрессии гена сиртуина, стало просто больше этого белка, но жить они дольше не стали.

**Nature** | Это первый раз, когда возникают сомнения?

**Дэвид Гемс** | Нет, другие исследователи уже показали, что некоторые из самых важных утверждений были неверны. Вещества, которые считались активаторами сиртуинов (такие как резвератрол) на самом деле их не активируют. Кроме того, сиртуины, вероятно, не являются ответственными за анти-эйджинговый эффект ограничительной диеты у дрожжей и

## Дэвид Гемс: Грядет научная революция в области биологии старения



Доктор **Дэвид Гемс** считает справедливой теорию философа Томаса Куна о необходимости смены парадигм для прогресса науки. Гемс рассказывает о результатах работы своей группы, опубликованных в журнале Nature, усиливающих сомнения по поводу роли белков сиртуинов в продлении жизни.

червей. Были серии контрутверждений, выдвинутых различными лабораториями, но наша работа показывает, что у червей и мух сиртуины не замедляют старение, а также от них не зависит эффект продления жизни за счет ограничения калорий у мух. По-моему, это наиболее разрушительный контраргумент на данный момент.

**Nature** | Почему так важны отрицательные результаты?

**Дэвид Гемс** | Когда я был студентом, я узнал о Томасе Куне и структуре научных революций. Когда господствуют ложные

теории, наука никуда не движется. Но когда ты их опровергаешь, это делает людей свободными от заблуждений и направляет их работу в правильную сторону. Этим летом я выступал с пленарным докладом на конференции Королевского общества исследований старения и говорил о том, что начинается научная революция в области биологии старения, и некоторые из основных идей, которые господствовали в отрасли, начнут просто «взрываться» как неверные, включая и роль окислительного повреждения в старении.

**Nature** | А что нам известно о действии сиртуинов?

**Дэвид Гемс** | Сиртуины – очень интересные белки, обладающие сложными эффектами. Они изменяют активность других белков за счет удаления их частей, которые называются ацетильными группами. Эти химические группы влияют на экспрессию генов во всем геноме, в частности, они блокируют работу генов.

**Nature** | Является ли ограничение калорийности питания важным для процесса старения?

**Дэвид Гемс** | О да! Существуют и другие идеи о влиянии ограничительной диеты, помимо теории с сиртуинами. Например, возможный механизм ее действия – это сигнальный путь мишени рапамицина, или TOR. Это отлично, поскольку уже существуют лекарства, которые воздействуют на этот сигнальный путь, и показано, что они продляют жизнь грызунам.

**Nature** | Не получилось ли так, что большой интерес к анти-эйджинговым тера-

пиям внес вклад в поддержание интереса к теме сиртуинов?

**Дэвид Гемс** | Я думаю, что в основном дело в Sirtris, компании, созданной для разработки лекарств, активирующих сиртуины. Но если смотреть в целом... Существует огромная индустрия анти-эйджинговых терапий, которая основана на обмане и эксплуатирует желание пожилых людей жить долго. В надежде, что обещания сбудутся, люди расстаются с кругленькими суммами.

**Nature** | Что можно с этим сделать?

**Дэвид Гемс** | Я стараюсь сильно не раздражаться из-за этого. Проблема заключается в том, что нормативно-правовая база, которая должна препятствовать маркетингу надувательских анти-эйджинговых терапий, слишком слаба. Другая сторона проблемы в том, что терапии анти-старения не рассматриваются как медицинские терапии, потому что старение не рассматривается как болезнь. Но наилучший способ, как можно справиться с этой проблемой – разработать терапии, которые будут реально замедлять старение и улучшать здоровье в более поздней части жизни. Я уверен, что это возможно.

**СТАТЬЯ:**

Burnett, C., Valentini, S., Cabreiro, F., Goss, M., Somogyvári, M., Piper, M., Hoddinott, M., Sutphin, G., Leko, V., McElwee, J., Vazquez-Manrique, R., Orfila, A., Ackerman, D., Au, C., Vinti, G., Riesen, M., Howard, K., Neri, C., Bedalov, A., Kaeblerlein, M., Söti, C., Partridge, L., & Gems, D. (2011). Absence of effects of Sir2 overexpression on lifespan in *C. elegans* and *Drosophila* Nature, 477 (7365), 482-485 DOI: 10.1038/nature10296

## Клаудио Франчески:

### Старение и воспаление тесно связаны между собой

**О**СНОВНЫМ компонентом возраст-зависимых заболеваний и дряхлости является хроническое бремя антигенов, то есть постоянная, в течение всей жизни, подверженность воздействию различных инфекционных агентов и соответственный хронический воспалительный статус. Мы предлагаем называть его инфламэйджинг – это новый термин, призванный подчеркнуть тесную взаимосвязь старения и воспаления.

**Основные аргументы в поддержку этой гипотезы:**

1. Наш организм в ходе естественного отбора приобрел способность доживать до репродуктивного возраста, и еще пару столетий назад ожидаемая продолжительность жизни при рождении не была высокой.
2. Наша иммунная система также изменялась в ходе эволюции, она эффективна в борьбе с острыми инфекциями, возникающими у молодых людей, однако не очень-то эффективна в ответе на хронические стимулы у старых людей.
3. Оба типа иммунного ответа – врожденный и клонотипический приобретенный – чрезмерно стимулируются у пожилых людей, благодаря десятилетиям непредсказуемых с точки зрения эволюции атак антигенов, в основном за счет субхронических бактериальных и вирусных инфекций.
4. Конечным результатом является активация врожденного, наиболее древнего, иммунитета, основанного на действии макрофагов, то есть инфламэйджинг, а также заполнение иммунологического пространства функционально неэффективными Т-клетками памяти вкупе с одновременным снижением количества наивных Т-клеток, которые еще никогда не встречали антиген. Эта ситуация серьезно снижает возможности организма отвечать на новые атаки антигенов.

5. Все эти явления имеют большой генетический вклад, что подтверждают исследования долгожителей. Эти работы показали, что частота возникновения некоторых вариантов генов (полиморфизмов) важных молекул, вовлеченных в иммунный ответ и воспаление, различаются у долгоживущих людей по сравнению с молодыми.

6. Эти данные можно интерпретировать в соответствии с общей гипотезой, что старение – это процесс ремоделирования, перестройки, управляемый адаптацией. Согласно теории антагонистической плейотропии, которая говорит о существовании генов, полезных в раннем периоде жизни и/или в окружающей среде, свойственной для предков, при этом оказывающих неблагоприятное влияние в старости – периоде жизни, не учтенном эволюцией, тем более в условиях современной окружающей средой. Эти два идущих параллельно процесса существенно повышают вероятность наступления состояния дряхлости и/или развития серьезных возрастных заболеваний.
7. В этом сценарии возраст-зависимые изменения состава тела, перекрестные связи между макрофагами и адипоцитами, изменения сигнальных путей, таких как сигнальный путь IGF1/инсулина и функции таких важных органелл, как митохондрии, являются крайне важными мишенями для развития дряхлости и возраст-зависимых патологий.

На основании этого напрашивается вывод: дряхлость и возрастные заболевания являются, по всей видимости, следствием своего рода парадокса. С одной стороны, наука и культура позволили нам оптимизировать окружающую среду, и теперь мы живем дольше, чем когда-либо ранее. Но с другой стороны, для достижения этой цели мы существенно изменили окружа-



Профессор **Клаудио Франчески**, Междисциплинарный исследовательский центр «Гальвани», Университет Болоньи, Италия  
Отделение Геронтологических исследований, Итальянский национальный исследовательский центр старения (INCR), Анкона, Италия

щую среду. И теперь мы понимаем, что наше тело не рассчитано на жизнь в этой новой искусственной среде, в которой созданы оптимальные условия с точки зрения пищи, тепла, физической усталости и других.

Сильные индивидуальные различия в развитии дряхлости предполагают, что генетические факторы играют крайне важную роль.

Все фенотипические характеристики очень старых людей (долгожителей) не

выходят за рамки гипотезы, что старение – это процесс ремоделирования, при котором тело выживающего постепенно адаптируется ко внутренним и внешним повреждающим агентам, действию которых мы подвергаемся в течении нескольких последних десятилетий, что не предполагалось эволюцией. Долгожителями не становятся просто наиболее сильные индивидуумы, долго живут те, кому удалось лучше и быстрее адаптироваться. Процесс перестройки сильно влияет на тело человека, состав которого существенно изменяется со временем. Это, в свою очередь, может объяснить тот факт, что один и тот же вариант гена может иметь как положительные, так и отрицательные эффекты в разном возрасте. Варианты генов, которые кажутся нейтральными на ранних этапах жизни человека, начинают играть совсем иную биологическую роль в старости – это касается таких важных явлений, как апоптоз, деление клеток и клеточное старение.

Весьма вероятно, что существенная возраст-зависимая перестройка коррелирует с увеличением гомозиготности, обнаруженной в нескольких местах полиморфизмов в ДНК очень старых людей и долгожителей (вопреки принятым положительным чертам гетерозиготности в молодом возрасте). Также эта перестройка коррелирует с относительной ролью вариантов митохондриальной ДНК и с взаимным влиянием митохондриальной и ядерной ДНК, которое также происходит при старении.

Взгляд на генетику старения и долголетия как на пост-репродуктивную генетику, управляемую адаптацией и ремоделированием на каждом уровне, от молекул до сознания, помогает устранить устоявшееся противоречие между ролью генетики и влиянием внешней среды на процесс старения человека.

# Диагностическая платформа старения

**1** Медицинское тестирование: история болезни, психологические тесты, полное лабораторное исследование показателей, применяющихся на данный момент в клинике

**2** Выявление параметров, ассоциированных со старением, разработка диагностической платформы старения

**3** Расширение диагностической платформы старения на основании данных секвенирования генома и транскриптома, анализа эпигенома, протеома и метаболома различных возрастных групп людей

**4** Применение диагностической платформы старения для оценки возрастных изменений, сверхранней диагностики возрастных патологий и оценки эффективности геропротекторов и анти-эйджинговых терапий

**В** ДАННЫЙ момент уже можно замедлить старение. Известно несколько научных подходов, которые могут привести к замедлению старения и продлению жизни. Ученые с помощью различных вмешательств смогли существенно продлить жизнь модельных животных.

Пора применить научные знания в области биогеронтологии в клинической практике. Для того чтобы понять, насколько эффективна та или иная терапия, направленная на замедление старения, необходимо выработать диагностическую платформу для объективной оценки возраст-ассоциированных изменений, в т. ч. на клеточном и молекулярном уровнях.



Согласно AFAD (American Federation of Aging Research) биомаркеры старения должны отвечать следующим критериям:

1. Предсказывать скорость старения (биологический возраст), т. е. предсказывать продолжительность жизни лучше, чем хронологический возраст
2. Отражать биологический процесс, лежащий в основе старения, но не конкретной патологии
3. Возможность неинвазивного или малоинвазивного отбора и множественного повторного тестирования
4. Желательно, чтобы биомаркер работал как на человеке, так и на модельном животном (например, мыши), на котором могут быть произведены предварительные эксперименты.

Биомаркеры старения следует искать среди параметров, ассоциированных со старением и возрастными изменениями, для этого следует произвести все традиционные клинические анализы (создать электронный паспорт здоровья) для презентативных групп людей разного возраста. Другой источник потенциальных биомаркеров старения – данные научных публикаций о взаимосвязи тех или иных показателей с возрастными изменениями. *Список некоторых потенциальных биомаркеров старения приведен в таблице.*

В дальнейшем мы можем анализировать десятки тысяч параметров, полученных с помощью методов секвенирования генома и транскриптома, анализа эпигенома, протеома и метаболома и существенно расширить диагностическую платформу старения.

С помощью диагностической платформы старения можно не только устанавливать степень возрастных изменений пациента и риск/наличие возраст-зависимых заболеваний, но и определять эффективность геропротекторов и анти-эйджинговых терапий, что позволит сделать их в конечном счете более эффективными для принципиального увеличения продолжительности жизни.

Процесс, ассоциированный со старением организма	Название маркера	Описание маркера	Метод анализа	Публикации
Истощение пролиферативного потенциала клеток	Длина теломер	Теломера – концевая область хромосомы. При каждом делении клетки теломерные области ДНК укорачиваются. Согласно теломерной теории старения, по этой причине общее число делений клеток в отсутствие теломеразной активности не может превысить некий предел – лимит Хейфлика, а истощения пролиферативного потенциала клеток может быть достаточно для возникновения ассоциированных со старением заболеваний.	Количественная флуоресцентная гибридизация (Q-FISH, flow FISH)	Olovnikov, 1973; Allsopp et al., 1992; Kurenova, Mason, 1997, Hayflick, Moorhead, 1961 Mikhelson, 2001; Herbig et al., 2006 Takubo et al., 2010
	Активность теломеразы	Теломераза – фермент, удлиняющий теломеры. От активности теломеразы зависит количество делений клетки. Активация теломеразы в разных тканях мышей приводит к продлению жизни на 10% (González-Suárez et al., 2005). Активация теломеразы совместно с усилением работы генов-супрессоров опухолей приводит к системному замедлению старения и увеличению средней продолжительности жизни.	Метод ПЦР в реальном времени с измерением количества концевого фрагмента	González-Suárez et al., 2005 Tomás-Loba et al., 2008
Накопление повреждений ядерной ДНК	8-оксогуанин	Продукт окисления одного из четырех оснований ДНК – Гуанина, который является одной из наиболее чувствительных и биологически важных мишеней при повреждении ДНК активными формами кислорода. 8-оксогуанин считается одним из основных биомаркеров окислительного повреждения ДНК. Известно, что содержание 8- оксогуанина увеличивается с возрастом.	Хроматография, проточная цитометрия, метод ДНК-комет	Osterod et al., 2001; Radak and Boldogh, 2010; Møller et al., 2011
	Двунитевые разрывы ДНК	Наиболее серьезные повреждения структуры ДНК, ведущие к цитогенетическим нарушениям и гибели клеток. Наблюдается накопление двунитевых разрывов ДНК в ядрах стареющих клеток в культуре, клетках старых доноров или больных прогериями.	Иммунофлуориметрический анализ фокусов фосфорилированного гистона H2AX (γ-H2AX), метод ДНК-комет	Sedelnikova et al., 2004; Redon et al., 2011
	Сшивки ДНК-белок	Прочная ковалентная фиксация нормальных нековалентных ДНК-белковых взаимодействий нарушает функции ядерного хроматина, в частности, репликацию и транскрипцию, и может привести к серьезным генетическим последствиям (мутациям, канцерогенез, клеточная гибель и т.д.). С возрастом отмечается увеличение количества сшивок ДНК-белок.	Детергентное осаждение, метод ДНК-комет	Izzotti et al., 1999
Накопление повреждений митохондриальной ДНК	Количество делеций в митохондриальной ДНК	Количество митохондрий («энергетических станций клетки») с возрастом может сокращаться в первую очередь из-за снижения активности деления и гибели вследствие накопления мутаций в митохондриальной ДНК, вызванных в первую очередь повышенным количеством активных форм кислорода. Скорость накопления мутаций зависит от различных факторов, в том числе от активности процессов репарации.	Метод гель электрофореза при временном градиенте температуры	Gaziev et al., 2008.
Увеличение частоты цитогенетических нарушений	Хромосомные аберрации	Под хромосомными аберрациями понимают изменения структуры хромосом, вызванные их разрывами, с последующим перераспределением, утратой или удвоением генетического материала. Нестабильные хромосомные аберрации – дисцентрики, кольца, фрагменты – приводят к гибели клеток, стабильные – транслокации, инсерции сопровождают онкогенез, а также могут влиять на жизненно важные функции клеток.	Рутинные цитогенетические тесты для хромосомных аберраций нестабильного типа. Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) для хромосомных аберраций стабильного типа.	Виленчик, 1970; Grant, Bigbee, 1993; Jones et al., 1993 Оловников, 1971; Hagmar et al., 1994; Bodnar et al., 1998
Изменения экспрессии генов	Уровень экспрессии гена p16	Белок p16 играет ключевую роль в контроле клеточного цикла, представляющего собой последовательные этапы роста и деления. В результате нарушения регуляции клеточного цикла клетка может войти в сенесцентное состояние (то есть арест клеточного цикла), может трансформироваться в раковую клетку или самоликвидироваться по пути апоптоза. Белок p16 является маркером p53-независимого апоптоза.	Western blotting, ELISA, RT-PCR	Zhou et al., 2009; Lin et al., 1998 Liu et al., 2009

Процесс, ассоциированный со старением организма	Название маркера	Описание маркера	Метод анализа	Публикации
Изменения экспрессии генов	Уровень экспрессии гена p21	Белок p21 – внутриклеточный белок-ингибитор циклин-зависимой киназы, играет критическую роль в клеточном ответе на повреждение ДНК, осуществляет контроль клеточного цикла. Белок p21 является маркером p53-независимого апоптоза. Супрессия p21 связана с повышенной регенеративной способностью у мышей.	Western blotting, ELISA, RT-PCR	Vijg, 2009; Bedelbaeva et al. 2010
	Уровень экспрессии гена p53	Белок p53 – это транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл. Он выполняет функцию супрессора образования злокачественных опухолей. P53 играет роль в распознавании повреждений ДНК и в последующем процессе репарации. P53 становится видимым в клетках, в которых запущен глобальный клеточный ответ на повреждение, или стареющих клетках.	Иммунофлуоресценция	Meng et al., 1999
Эпигенетические изменения генома	Количество триметилированной лизину 9 или 27 формы гистона H3 (H3K9me3 или H3K27me3)	H3K9me3 и H3K27me3 – модификации гистонового белка H3, входящего в состав нуклеосом, на которые намотана ДНК. H3K9me3 и H3K27me3 являются специфическими маркерами конститутивного гетерохроматина, то есть плотно упакованных участков ДНК, не участвующих в процессе синтеза белка. Было показано, что количество H3K9me3 и H3K27me3 с возрастом или при ускоренном старении падает.	Иммунофлуоресценция	Martin, Zhang, 2005; Sarma, Reinberg, 2005, Peters et al., 2003 Scafidi, Misteli, 2006
	Количество белка гетерохроматина HP1γ	HP1 принимает участие в одном из важнейших механизмов эпигенетической инактивации генов – упаковке «молчащих» генов в неактивные гетерохроматиновые домены. Количество HP1γ может служить маркером стареющих клеток, резко уменьшаясь в клетках пожилых доноров и больных прогериями.	Иммунофлуоресценция	Passos et al., 2010 Scafidi, Misteli, 2006
	Число старение-ассоциированных фокусов гетерохроматина (SAHF)	Старение-ассоциированные фокусы гетерохроматина (SAHF) – особые структуры из конденсированного хроматина, которые делают упакованные гены неактивными. Формирование SAHF происходит спонтанно при старении. На каждой хромосоме образуется только один такой гетерохроматиновый фокус. Появление SAHF связывают с наступлением необратимой остановки клеточной пролиферации путем подавления генов, запускающих пролиферацию.	Люминесцентная микроскопия с помощью флуорохромов DAPI или Hoechst	Narita et al., 2003; Zhang et al., 2007 Kelley et al., 2012
Клеточное старение	Количество лизосомной старение-ассоциированной β-галактозидазы (SA-β-gal)	Старение-ассоциированная β-галактозидаза накапливается при старении в лизосомах, органеллах клетки, которые ответственны за расщепление дефектных биомолекул. Повышение количества старение-ассоциированной β-галактозидазы (SA-β-gal) традиционно считается основным маркером старения, ее активность резко повышена в старых клетках.	Реакция со специальным субстратом X-gal	Dimri et al., 1995; Lee et al., 2006; Itahana et al., 2007
	Форма ядерной ламины	С возрастом накапливаются клетки, ядра которых имеют не обычную округлую форму, а характеризуются выпуклостями и пузыреобразными структурами ядерной мембраны. В ходе исследования клеток больных синдромом Хатчинсона-Гилфорда, а также клеточных культур, полученных от престарелых доноров, были также показаны структурные трансформации ядерной ламины, наступающие в результате аккумуляции aberrантного продукта гена LMNA, прогерина.	in situ гибридизация	Ramírez et al., 2007, Scaffidi, Misteli, 2006
Увеличение чувствительности клеток к внешним воздействиям	Реакция клеток на тест-воздействие <i>in vitro</i>	Показано, что с возрастом меняется устойчивость клеток к действию различных повреждающих агентов, например, ионизирующего излучения и тяжелых металлов. Реакция клеток на тест-воздействие <i>in vitro</i> позволит дать экспресс-оценку общего состояния защиты клеток от повреждений, систем репарации ДНК и контроля клеточной гибели.	Проточная цитометрия, метод ДНК-комет	Chen et al., 1998, Ryter et al., 2007
Снижение эффективности регенерации тканей	Скорость заживления ран	Заживление раны – процесс устранения поврежденной ткани. С возрастом и при ускоренном старении раны заживают медленнее.	Окраска гематоксилин-эозином и DAPI	Смирнова и др. 2008
Секреция провоспалительных цитокинов	Уровень цитокинов IL-1, IL-6, IL-8	Клеткам, в которых наступил арест клеточного цикла (сенесцентных), присущ особый профиль экспрессии цитокинов, включающий около 40 факторов, в т. ч. IL-1, IL-6, IL-8, которые оказывают негативное влияние на окружающие клетки, способствуя распространению сенесцентного фенотипа в ткани, хроническому воспалению и канцерогенезу.	ELISA	Davalos et al., 2010

Приведенные в таблице потенциальные биомаркеры в дальнейшем должны быть верифицированы, т. е. проверены на соответствие перечисленным выше критериям, предъявляемым к биомаркерам старения, что подразумевает большую исследовательскую работу по каждому из претендентов. Возможно, что в качестве клинически значимых параметров будет отобрана лишь небольшая часть из потенциальных маркеров старения. Например, хотя факт укорочения теломерной ДНК с возрастом твердо установлен, четкой зависимости между длиной теломер и риском смерти особенно для старших возрастных групп (старше 70) пока не установлено, и требуются дополнительные исследования для подтверждения значимости данного маркера.

Верифицированные молекулярные маркеры старения остаются скорее исключением. Приведем пример. p16(INK4a) является опухолевым супрессором, экспрессия которого существенно увеличивается с возрастом в большинстве тканей млекопитающих. Возможность применения данного маркера в клинической диагностике возрастных изменений опирается на выявленную экспоненциальную зависимость между уровнем экспрессии p16(INK4a) и хронологическим возрастом человека в легко доступных клетках – Т-лимфоцитах периферической крови. Одновременно этот маркер не коррелирует с полом или индексом массы тела, но выявляется зависимость между уровнем p16 (INK4a) и табакокурением и малоподвижным образом жизни.

Приведенный в таблице список потенциальных биомаркеров старения очень далек от исчерпывающего и должен быть существенно расширен новыми кандидатами. Кроме того, верифицированных молекулярных маркеров, которые могут быть применены непосредственно в клинической практике, вообще единицы, т. е. расширение списка потенциальных маркеров и их верификация являются наиболее актуальными направлениями.

Создание диагностической платформы старения для диагностики возрастных изменений и эффективности анти-эйджинговых терапий требует широкомасштабных исследований, сопряженных со значительными кадровыми\*, временными и финансовыми затратами, но в конечном будет способствовать достижению принципиального увеличения продолжительности жизни.

**Примечание:**

\* Существенную роль в создании диагностической платформы старения играет анализ существующих литературных данных с целью выявления маркеров старения. Эту задачу мы стараемся решить уже сейчас и будем рады сотрудничеству.

Предложения по расширению списка биомаркеров старения (потенциальных и верифицированных) можно присылать по адресу mi20022@yandex.ru.

## Брайан Кеннеди: Серьезная проблема состоит в том, что FDA не рассматривает старение как болезнь

Прогнозы показывают, что к 2030 году 6 из 10 бэби-бумеров будут жить с одним или более хроническим заболеванием. Поэтому Институт Бака направил свои ресурсы на продление здорового периода жизни людей. Эта независимая некоммерческая организация, базирующаяся в Новато (Калифорния), является первым национальным автономным институтом в США, занимающимся исключительно исследованиями старения и возраст-зависимых заболеваний. Исследователи Института Бака работают в инновационной междисциплинарной среде с целью разобраться в механизмах старения и открыть новые пути обнаружения, предотвращения и лечения таких заболеваний, как болезни Альцгеймера и Паркинсона, рак и инсульт.

– Что мы сейчас знаем о старении такого, чего не знали 10 или 20 лет назад?

**Брайан Кеннеди** | Старение можно рассматривать с разных сторон. С механической точки зрения, мы сейчас знаем намного больше о том, какие процессы в нашем теле связаны со старением. Но мы до сих пор не знаем, какой относительный вклад в старение и смертность вносят различные процессы, например, дисфункция митохондрий.

Мы достигли очень большого прогресса в двух областях. Во-первых, это открытие модулирующих агентов. Я думаю, что сейчас уже ясно, что старение не является неразрешимой задачей. Его можно замедлить в модельных организмах от таких простых животных, как дрожжи и черви, до мышей и крыс. Вторая область – это ограничение диеты. В 2010 году было показано, что ограничительная диета продляет жизнь приматам.

– Назовите самые большие проблемы в изучении старения.

**Брайан Кеннеди** | Одна из самых серьезных проблем – это то, что FDA (служба контроля качества лекарств США) не рассматривает старение как болезнь. Почему же так происходит? Я думаю, основная причина заключается в том, что 100 процентов населения заболевают. Получается что-то наподобие семантического противоречия. Но если



the  
**BUCK**  
INSTITUTE  
FOR AGE RESEARCH

**Брайан Кеннеди**, Chief Executive Officer (CEO) Института Бака, ученый, имеющий международное признание как специалист в области биологии старения, помимо прочего известен проведенными совместно с Леонардом Гуаранте в Массачусетском Технологическом Институте исследованиями, показавшими, что сиртуины (Sir2) модулируют старение.

нечто не классифицируется как болезнь, то нельзя проводить и клинические испытания.

Вторая проблема – очень мало денег тратится государством на исследования старения. Просто крошечные суммы по сравнению с раком. Национальные институты здоровья тратят примерно \$5 миллиардов в год на рак, примерно \$3,5 миллиарда на заболевания сердца и легких, \$2 миллиарда на диабет. На изучение старения выделяется всего лишь немногим больше \$1 миллиарда, и половина этих денег тратится на болезнь Альцгеймера, что я считаю неплохо потраченными деньгами, но не назвал бы основной проблемой в старении. Что мы хотим сказать? Мы тратим массу денег на изучение проявлений заболеваний, а не на их причину – старение. Если вы хотите решить какую-то проблему эффективно, нужно устранять основную причину, а не эффекты.

Третья проблема – федеральный бюджет США в целом сокращается, и мы вынуждены искать альтернативные источники финансирования исследований.

– Миссия Института Бака – продление здоровых лет жизни. То есть другими сло-

вами, вы не ищите возможностей продлить жизнь во что бы то ни стало, но хотите продлить здоровый этап жизни?

**Брайан Кеннеди** | Уже давно известно, что такие заболевания, как рак, нейродегенерация (например, болезнь Альцгеймера), диабет, являются возраст-зависимыми. И мы поняли, что старение – это одна из причин этих заболеваний. Если удастся замедлить старение, то одновременно улучшится ситуация с большим спектром заболеваний. Мы хотим подчеркнуть, что для нас самым важным является продление здорового периода жизни, при этом одним из сопутствующих эффектов будет увеличение общей продолжительности жизни. Но если говорить людям, что ты хочешь продлить жизнь, у них сразу возникает образ 85-летней бабушки, которая тяжело больна. И они думают: «Я не хочу дожить до 85-ти, будучи немощным и несчастным». Так вот, ни с одной моделью животных, которых мы изучаем, такого не происходит. Наоборот, продлевается именно здоровый период жизни, то есть животное живет дольше до того момента, когда начинает заболеть.

– Правда ли что, изучая старение, мы сможем, например, найти лекарство от рака?

**Брайан Кеннеди** | Я думаю, то, что мы найдем при изучении старения, сможет стать эффективными превентивными мерами для предотвращения развития рака. Вероятно, это будет верно и в случае с сердечно-сосудистыми заболеваниями. То, что замедляет старение, действительно предотвращает развитие болезни. Но пока непонятно, как будет действовать лекарство, если его начать принимать уже после того, как болезнь наступила, будет ли в этом случае наблюдаться положительный эффект. Пока нет определенного ответа на этот вопрос. Была одна замечательная статья о действии рапамицина, который давали мышам в возрасте 600 дней (что эквивалентно 65-летним людям), так вот эти мыши стали жить на 15% дольше и стали более здоровыми. То есть, если у нас будет такое лекарство, и мы его дадим кому-нибудь в возрасте 60 лет, и получим похожий эффект, то это лекарство наделает много шума.

– Немного о Ваших последних разработках. Как получилось, что вещество, разработанное для сохранения печени, попало под пристальное внимание в качестве лекарства от болезни Хантингтона?

**Брайан Кеннеди** | Действительно, мы начали понимать, что многие различные заболевания имеют родственные компоненты. Даже если механизмы болезней разные, причины, которые прежде всего делают тебя подверженным данному заболеванию, могут быть довольно простыми и схожими. Старение – как раз одна из таких причин. Поэтому идея заключается в том, что если существует лекарство, разрешенное для клинического использования против одного заболевания, полезно посмотреть, а не обладает ли оно более широким спектром действия.

С точки зрения науки, мы находимся в поиске наиболее эффективного пути, как мы можем применить наше понимание старения на практике для создания эффективных терапий заболеваний. И использование тех препаратов, безопасность которых уже доказана, является одним из способов достижения этой цели.

## Вадим Гладышев: Расшифровка генома голого землекопа поможет понять генетические основы рака

**ГОЛЫЙ** землекоп, живущий в огромных подземных колониях, обладает множеством особенностей, за счет которых сильно отличается от своих млекопитающих родственников. По мнению Вадима Гладышева, профессора медицины в Медицинской школе Гарварда, и специалистов аффилированных с Гарвардом Женской больницы и больницы им. Бригэма, наиболее важным для нас является то, что у землекопов никогда не наблюдалось развитие рака, а также то, что они живут намного дольше, чем мыши и крысы, их наиболее хорошо изученные родственники.

Исследователи из Университета Гарварда расшифровали геном животного, которое может оказаться неожиданным союзником человека в борьбе против рака и старения.

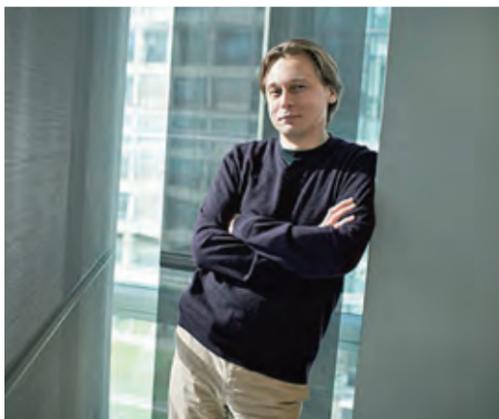
Вадим Гладышев возглавил команду ученых из разных институтов, которые расшифровали геном голого землекопа и проанализировали гены на ряд важных признаков.

Исследование, опубликованное в октябре 2011 года в журнале Nature, объединило ученых из Медицинской школы Гарварда,

Ранее лаборатория **Вадима Гладышева** занималась исследованиями в области редокс-биологии и определении роли микроэлементов в организме человека. Впервые о существовании голых землекопов он узнал четыре года назад. Его первая работа, связанная с этими животными, была посвящена метаболизму селена, важного микроэлемента для здоровья человека, которого, как выяснилось, не хватает голым землекопам. После этих исследований Гладышев был настолько заинтригован биологией землекопов, что взялся за проект по расшифровке их генома.

Клиники Бригэма, Института имени Брод Гарварда и Массачусетского технологического института, Университета Техаса, Университета Иллинойса, Женского университета Евха в Сеуле, Пекинского института геномики в Шеньяне и Университета Копенгагена.

Гладышев и его команда обнаружили, что у голого землекопа всего 22 561 ген, приблизительно из того же диапазона, что и у людей и других млекопитающих, и что землекоп эволюционно отделился от мышей и крыс примерно 73 миллиона лет назад.



Ученые установили не только какие гены, но и какие именно аминокислоты изменились у землекопа. Это первый шаг в определении генетических особенностей, которые лежат в основе уникальных свойств животного. Также они провели анализ экспрессии генов молодых и старых особей (в возрасте 4 и 20 лет), чтобы понять, каким образом изменяется организм землекопов с течением времени.

Стало очевидным, что тела голых землекопов очень мало изменяются со временем, в отличие от тела человека. Недавнее исследование показало, что по мере старе-

ния у людей изменяется работа 54 генов, из них 33 замедляют свою работу, а 21 ген, наоборот, становится более активным. А у голого землекопа 30 из аналогичных генов вообще не меняют свою активность с возрастом, а 2 изменяют свою работу противоположным человеку образом.



**Голый землекоп**, обитающий в Экваториальной Африке, является одним из двух известных видов социальных млекопитающих, которые образуют колонии, возглавляемые королевой, ответственной за все размножение. У этих животных практически нет волосяного покрова, им сложно регулировать температуру своего тела, у них скверное зрение и выступающие зубы, они приспособлены к жизни в темноте, в условиях недостатка кислорода и обилия углекислого газа. При этом они не чувствуют определенного типа боли, живут в несколько раз дольше своих ближайших сородичей и не болеют раком.

# Джуди Кампизи: Экономически выгоднее решить проблему старения, чем разбираться с множеством возрастных болезней

– Доктор Кампизи, когда Вы начали изучать биогеронтологию? Что привело Вас к решению сконцентрировать свои усилия в этой области исследований?

**Джуди Кампизи** | Мой интерес зародился в конце 80-х. Я занималась раком и не собиралась исследовать старение, но двое моих коллег, Ричард Миллер и Барбара Гилквест, убедили меня, что ответ опухолевых супрессоров, который я изучала – клеточное старение или сенесцентность – может быть связан со старением. После, правда, Ричард признался, что он сам не верил в это! Но решил, что мне было бы полезно сформировать некий интерес к старению, потому что они с Барбарой подумывали о подаче заявки на грант от нескольких исследователей, и им нужно было, по меньшей мере, три проекта. Они надеялись, что я поделюсь своими знаниями клеточного цикла. Несмотря на то, что я не собиралась работать в области старения, так уж часто получается в науке, что новые данные заставляют тебя совсем по-новому задуматься о том, чем ты занимаешься. С тех пор я изучаю старение и рак, поскольку они взаимосвязаны.

– Как с тех пор изменилось Ваше представление о роли сенесцентности в старении млекопитающих?

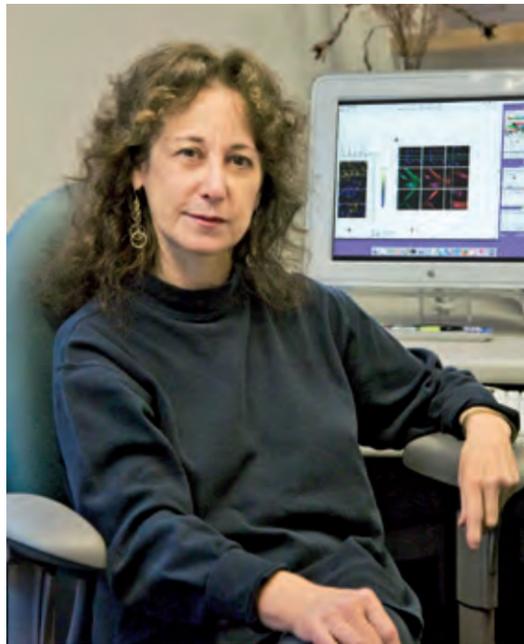
**Джуди Кампизи** | Роль сенесцентности в старении, как калейдоскоп, все время изменяется. Мы формулируем гипотезы, и думаем, что понимаем, что происходит. Но, я вам скажу, за последние десять лет нам не единожды приходилось изменять свои взгляды на этот процесс, основываясь и на наших собственных данных, и на данных из других лабораторий. Сейчас это довольно популярная тема, много людей ведут исследования клеточного старения, и тем самым вносят свой вклад в наше понимание этого процесса. Сначала мы думали, что это просто чистой воды супрессия опухоли с плохими результатами. Сейчас же мы смотрим на это как на процесс, который при определенных биологических обстоятельствах может оказаться полезным, а при других – может приводить к старению. Наше представление трансформировалось от видения сенесцентности как единого монолитного явления до рассмотрения его в зависимости от биологического контекста.

– Если забегать вперед, нас ожидает научная революция или откат назад в понимании старения в целом? Можно ли уже увидеть общую картину, несмотря на то, что не все детали нам понятны?

**Джуди Кампизи** | Нет, думаю, мы еще не видим общую картину. Разрабатываются несколько моделей, которые, возможно, позволят нам через несколько лет понять ситуацию. Например, можно сделать простой прогноз, что, избавившись от сенесцентных клеток, мы улучшим ситуацию для организма, и может быть даже продлим ему жизнь. С другой стороны, основываясь на том, что мы начинаем понимать про клеточное старение, это может оказаться верным только в состоянии покоя, без наличия стресса или возмущений в системе. Думаю, что в течение пяти или семи лет мы станем свидетелями еще одной революции нашего понимания этого процесса, и я чувствую, что нас ожидает много сюрпризов.

– Могут ли сегодня из трансляционных исследований быть получены информация и знания, которые могли бы способствовать улучшению и направлению в правильное русло фундаментальных исследований?

**Джуди Кампизи** | Это отличный вопрос, потому что его практически всегда задают наоборот: как фундаментальные исследования могут направлять трансляцию. Многие фундаментальные исследователи думают, что они не



**Джуди Кампизи** – профессор и старший научный сотрудник Института исследований старения Бака. Лаборатория доктора Кампизи изучает молекулярные и клеточные основы взаимосвязи между раком и старением, фокусируясь на механизмах опухолевой супрессии и сигнальных путях долголетия, которые включают в себя клеточное старение, ответ на повреждение ДНК, пролиферацию клетки, ядерную/хроматиновую реорганизацию и хроническое воспаление. До начала своей работы в институте Бака Джуди Кампизи возглавляла Центр образования и исследований в Национальной Лаборатории Лоренс Беркли.

почерпнут пользы из результатов трансляционных исследований, поскольку зачастую такие исследования являются конечным продуктом фундаментальной науки. Но на самом деле, только постоянный обмен информацией между этими двумя типами экспериментов может дать нам многое, включая знания об ошибках, которые мы совершаем на нашем пути. Исследования рака – хороший пример. Сначала мы поняли, что обуславливает уязвимость раковых клеток в культуре, затем появилось понимание, как можно убивать эти клетки в культуре. Потом эти терапии попробовали на животных и на людях. Результаты этих трансляционных экспериментов дали уточнение в понимании процессов, происходящих *in vivo*, и в результате терапии становились все лучше и лучше. Я думаю, что можно извлечь колоссальную выгоду из тесного общения ученых, занимающихся трансляционными и фундаментальными исследованиями. Сейчас существует много генетически модифицированных линий мышей, которые не имеют какого-то определенного фенотипа по мнению исследователей, которые их создавали. Это значит, что если вы дадите такой мыши жить в колонии, в которой у нее достаточно еды, тогда это животное не обнаружит никаких эффектов, связанных с выключенным у него геном. Но если вы поместите это животное в условия стресса – например, инфекции, голода или физической нагрузки – то животное уже не будет так хорошо себя чувствовать. Это как раз пример того, почему фундаментальные исследования должны служить драйвером вмешательств в старение. Нам не нужно лекарство, которое, например, побеждает старение, но при этом человек, его принимающий, может умереть, заразившись гриппом. Принцип «не навреди» должен быть самым сильным аргументом для продвижения фундаментальных исследований. Это, конечно же, ни в коем случае не значит, что нам не стоит разрабатывать вмешательства, но нам необходимо быть уверенными, что мы не наносим вред. Мышиные модели – не люди. Но у нас уже есть лекарства, продлевающие жизнь. Например, статины, хотя они и не действуют на весь спектр процессов старения, как нам бы того хотелось.

– Утверждение «старение не является болезнью» с давних пор господствует среди биогеронтологов. Не кажется ли Вам, что было бы эффективней заменить эти слова на более информативные в биологическом смысле, например, определять старение как причину (или совокупность ранних стадий) различных возраст-зависимых заболеваний?

**Джуди Кампизи** | Да, я согласна. Однако это непросто, потому что когда говоришь с широкой публикой, всех интересует только то, что убило бабушку или маму, или папу, а это, как правило, ярко выраженное заболевание. Но я думаю, что нам нужно прикладывать усилия и лучше доносить до публики, что все эти заболевания вызваны старением, и исследования старения как раз и направлены на то, чтобы понять именно эти биологические механизмы и разработать вмешательства. Было бы здорово, если бы нам удалось решить эту задачу, но людям не всегда просто все объяснить.

Например, очень много времени ушло на то, чтобы объяснить массам, что причиной инфекционных заболеваний являлась плохая гигиена. Я помню из исторических книг, какого огромного труда стоило убедить даже докторов, которые принимали роды, в том, что необходимо мыть руки, когда от одной пациентки переходишь к другой. В результате матери умирали от инфекций при родах.

– Как, по Вашему мнению, сконцентрировать внимание публики и лиц, принимающих решения, на положительных эффектах, а не на социальных потрясениях, которые могут возникнуть при увеличении продолжительности жизни? А конкретнее, можем ли мы придумать что-то лучшее (как с биологической, так и с этической и социальной точек зрения), чем представление вмешательств в старение как сокращение периода смертности? Эта идея господствует среди геронтологов в течение нескольких десятилетий и до сих пор не принесла каких-то положительных плодов.

**Джуди Кампизи** | Не все считают, что мы столкнемся с какими-то социальными потрясениями. Во многом это обусловлено уровнем образования и религиозностью человека. Если честно, для такой аудитории сама мысль о вмешательстве в старение неприемлема, и я не знаю, есть ли какой-нибудь хороший аргумент для переубеждения таких людей. Они уже имеют свой взгляд на вещи, и я не уверена, что они в состоянии прислушаться к рациональным аргументам. Я полагаю, необходимо сформулировать более сильные аргументы и донести их до специалистов в законодательной сфере и до политиков. Деньги говорят сами за себя. Если мы сможем донести до людей, принимающих решения, мысль о том, что надвигается масштабная экономическая проблема огромной стоимости лечения хронических заболеваний бэби-бумеров, и что намного эффективней вкладывать средства в решение проблемы старения, а не разбираться с болезнями поодиночке, то у нас есть шансы на переубеждение.

Я недавно наткнулась на интересную статистику из Исследовательского центра Пью: из всех денег, идущих на здравоохранение, мы уже тратим две трети средств на лечение хронических заболеваний, и три четверти от роста затрат на здравоохранение идет на лечение хронических заболеваний. Я считаю, что в конечном итоге, экономические аргументы будут наиболее эффективными.

Очевидно, что любая попытка прогнозирования, когда будет достигнута та или иная степень прогресса в замедлении старения, довольно умозрительна. Однако, если посмотреть на историю борьбы с раком в качестве ориентира, то, может быть, это довольно эффективная тактика для того, чтобы добраться до денежных мешков. Поэтому насколько осторожными мы должны быть, когда говорим с лицами, принимающими решения и формирующими общественное мнение, держа в уме то, что наша цель – максимально ускорить создание таких терапий?

Думаю, пример с раком довольно удачный, если вспомнить 70-е – время Войны с Раком. В некоторых областях мы выиграли эту войну, например, в случае детской лейкемии или рака яичек у юношей, который превратился из смертельного на 90% в излечимый на 90%. Это можно расценивать как победу. С другой стороны, у нас стареющее население, а рак все-таки прежде всего является возраст-зависимым заболеванием. И это все равно причина смертности номер один или номер два и большое препятствие продлению жизни.

В случае исследований старения, я думаю, будут легко достигаемы аналоги детской лейкемии, о которых мы можем делать какие-то прогнозы. Но опыт с раком нас научил, что в случае многих возрастных заболеваний любые прогнозы нереалистичны, и нам следует быть готовыми к сюрпризам.

– Филантропия начинает играть все большую роль в финансировании биомедицинских исследований, но биомедицинская геронтология по-прежнему спонсируется всего лишь несколькими богатыми донорами. Что можно сделать, чтобы изменить ситуацию?

**Джуди Кампизи** | Прекрасный вопрос, я сама бы хотела знать на него ответ. Филантропия на самом деле не играет столь уж большую роль в финансировании биомедицинских исследований, и никогда не играла. Государство по-прежнему является самым крупным источником финансирования. Кстати, интересно отметить, что те благотворительные организации, которые спонсируют биомедицинские исследования, финансируются не отдельными личностями, а широкими массами. Две самые успешные из таких организаций – это Американское Общество Рака, которое финансируется по схеме «\$25-за-раз», и Детская больница Святого Джуда, которая привлекает огромные деньги за счет личных очень небольших пожертвований. Не Билл Гейтс и Ларри Эллисон являются драйверами в привлечении денег на биомедицинские исследования. Основные успехи достигаются за счет простых людей, которые дают деньги на то, что они считают хорошим делом. Было бы отлично, если бы пришел Уоррен Баффет и стал бы делать для старения то, что Билл и Мединда Гейтс делают для инфекционных заболеваний, но думаю, что на это лучше не рассчитывать. Это исключение. Нам необходимо заручиться поддержкой у публики в том, что старение является решаемой проблемой. Однако я не знаю, как это сделать. Американская федерация исследований старения довольно успешна в этом плане, но она является довольно небольшой организацией.

# Программа конференции «Генетика старения и продолжительности жизни»

Рабочий вариант

## 22 апреля, воскресенье

### Пленарные доклады:

- Джуди Кампизи**  
«Рак и старение: конкурирующие демоны?»
- Клаудио Франчески**  
«Высоко производительные технологии (ОМИКИ) как новый инструмент для определения биомаркеров продления жизни»
- Анджей Бартке**  
«Эндокринные дефекты – плюс для продления жизни»

- Роберт Шмуклер Рис**  
«Генетические и липидные предсказатели долголетия»
- Владимир Анисимов**  
«А есть ли у нас лекарство против старения?»
- Ян Вайг**  
«Старение генома»
- Вера Горбунова**  
«Сравнительный подход к изучению старения путем анализа коротко- и долгоживущих видов»

## 23 апреля, понедельник

### Сигнальные пути ответа на питательные вещества, стрессоустойчивость и продление жизни

- Анджей Бартке**  
«Механизмы, лежащие в основе продления жизни и положительных эффектов стресса у людей и мышей с пониженной активностью сигналинга GH/Igf»
- Бертран Фриге**  
«Оксидативные модификации протеома, ассоциированные с клеточным старением и окислительным стрессом, влияют на определенные сигнальные пути»
- Бланка Рожина**  
«Механизмы, лежащие в основе продления жизни за счет гена *indy* у дрозофилы»
- Нектариос Тавернаракис**  
«Энергетический метаболизм митохондрий и белковый гомеостаз в старении»

### Эпигенетические изменения, ассоциированные со старением

- Джейн Меллор**  
«Эпигенетика старения: новые мишени и скрининги малых молекул, которые продляют здоровую продолжительность жизни дрожжам, червям и млекопитающим»
- Юзин Су**  
«МикроРНК, старение и продление жизни»
- Элин Слагбум**  
«Генетические, эпигенетические и геномные детерминанты долголетия человека»
- Александр Вайсерман**  
«Гормезис: некое эпигенетическое явление?»
- Ян Вайг**  
«Эпигеномика старения единичной клетки»

### Центральные механизмы старения и патологий

- Михаил Благосклонный**  
«mTOR: от клеточного старения до старения всего организма»
- Джуди Кампизи**  
«Клеточное старение: супрессия опухоли, старение и тканевая репарация»
- Шон Карран**  
«Консервативный ответ на голодание, опосредованный неканоническим сигналингом SKN-1/Nrf2»
- Джудит Лейбовичи**  
«Характеристики опухоли, которые зависят от возраста хозяина у мышей и людей»
- Ирина Спивак**  
«Комплексное исследование маркеров старения на первичных фибробластах людей»
- Андрей Селуянов**  
«Механизмы долголетия и супрессии опухолей у долгоживущих голых землекопов»

### Гормоны и старение

- Вальтер Лонго**  
«Измененные сигнальные пути у долгоживущих дрожжей и людей из Эквадора с дефицитом рецептора гормона роста и сильным дефицитом IGF-1»
- Владимир Анисимов**  
«Сигнальный пути мишени рапамицина (mTOR) в старении и раке»
- Холли Браун-Борг**  
«Гормон роста и старение: играет ли роль метилирование ДНК?»
- Татьяна Ишунина**  
«Сплайсинговые варианты рецептора эстрогена в мозге человека при старении и болезни Альцгеймера»
- Дэвид Гемс**  
«Гормоны и старение *C. elegans*»

## 24 апреля, вторник

### Определение генов долголетия с помощью картирования мутаций, локусов количественных признаков и ассоциаций

- Томас Перлз**  
«Возрастающий генетический вклад в исключительное долголетие по мере увеличения возраста»
- Нир Барзилай**  
«Липидные профили и генотипы, ассоциированные с исключительным долголетием у людей»
- Роберт Шмуклер Рис**  
«Локусы количественных признаков, которые модулируют продолжительность жизни у червей *C. elegans*»
- Ольга Мустафина**  
«Полиморфизмы генов и долголетие людей»
- Елена Пасюкова**  
«Продолжительность жизни дрофизилы меланогастер ассоциирована с генами, контролирующими ассиметричное деление нейробластов»
- Наталья Вайсман**  
«Гаплонедостаточность многих генов, включая супрессоры опухоли, Igf и фактор теплового шока, способствует

продлению жизни и выживанию в условиях стресса у дрозофилы»

### Фундаментальные биологические процессы, играющие центральную роль в старении

- Ричард Моримото**  
«Стресс неправильно свернутых белков в биологии, старении и заболеваниях»
- Брайан Крэмер**  
«Подавление протеотоксичности, связанной со старением: атака на патологию тау белка у *C. elegans*»
- Брайан Кеннеди**  
«Возраст-зависимое стирание эпигенетических меток у *C. elegans*»
- Дэвид Гемс**  
«Да, у нас нет липофусцина: волна голубой антрацилатовой флуоресценции, распространяемая кальцием, делает смерть *C. elegans* видимой»
- Петр Зимняк**  
«4-гидроксинафенал, продукт перекисного окисления липидов, как модулятор накопления жира и старения»

## 25 апреля, среда

### Вмешательства, направленные на продление жизни и улучшение здоровья

- Суреш Раттан**  
«Вмешательства в старение: анти-эйджинг или про-здоровый период жизни»
- Алексей Москалев**  
«Продление жизни дрозофилы за счет сверхактивации гена задержки роста и повреждения ДНК 45, GADD45»
- Кун-Джин Мин**  
«Продление жизни *D. melanogaster* с помощью гормезиса»
- Наталья Стефанова**  
«Улучшение возрастных изменений у линий мышей *wistar* и *oxys* за счет митохондриального антиоксиданта *skq1* и n-ацетил-l-цистеина: сравнительный анализ»
- Владимир Титоренко**  
«Продление жизни дрожжей *S. cerevisiae* за счет митохондриальных эффектов литохоловой кислоты»

### Определение общих механизмов долголетия: мета-анализы и сравнительные подходы

- Вадим Фрайфельд**  
«Связь между клеточным старением и возраст-зависимыми заболеваниями»
- Анатолий Яшин**  
«Механизмы старения и долголетия: что мы можем узнать из генетических исследований лонгитюдных данных»
- Клаудио Франчески**  
«Высоко производительные технологии для идентификации маркеров старения»
- Жоао Педро де Магалес**  
«Биоинформатика, системная биология и старение: плавание по новым океанам данных с целью обнаружить фонтан молодости»
- Елена Будовская**  
«Молекулярное старение, обусловленное wnt сигналингом у *C. elegans*»
- Вадим Гладышев**  
«Исключительное долголетие голого землекопа: понимание, полученное с помощью секвенирования генома и анализа транскриптома»

### Место проведения:

Здание Президиума Российской Академии Наук  
Адрес: Москва, Ленинский проспект, 32А



### Секретариат конференции:

Телефон: +7 (495) 960 21 90 доб. 121  
Email: Aging@ib.komisc.ru

### Организационный комитет:

Email: longevity.foundation@gmail.com  
Телефоны: +7 (985) 139 50 88, +7 (985) 760 19 17