



геропротекторная медицина

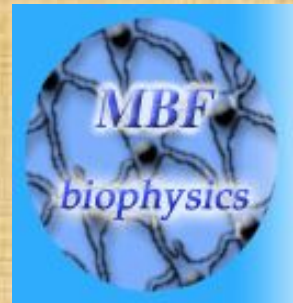
СЕГОДНЯ

"Каждый хочет жить долго, но никто не хочет быть старым."

Свифт

Анатолий Деев,
Российский Государственный
Медицинский Университет
Кафедра биофизики,
Москва

Gustav Klimt. Die Drei Lebensalter, 1905
Galleria Nazionale d'Arte Moderna, Rome



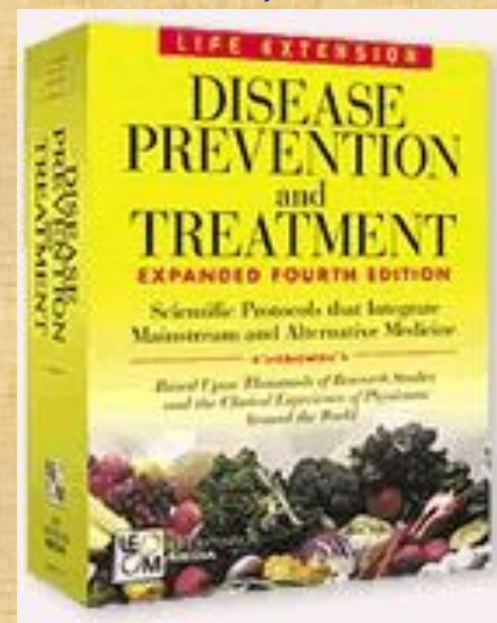
Геропротекторная медицина - один из вариантов перевода на русский язык понятия «anti-aging».



(<http://www.antiaging-systems.com/index.htm>)

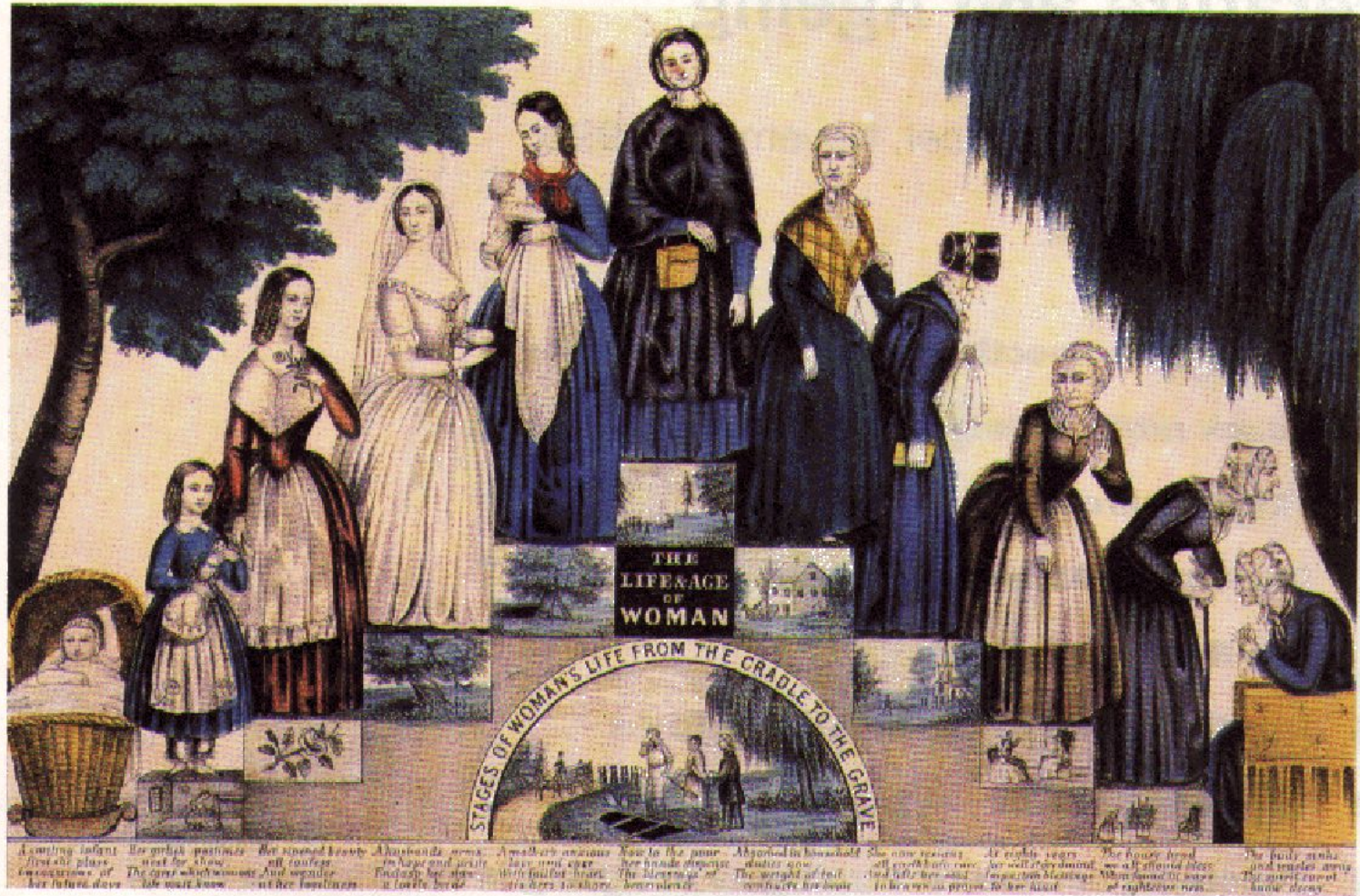


LifeExtensionSM



<http://www.lef.org/magazine/index.html>

Этапы возрастного развития - этагенеза (aetas – возраст, genesis – формирование, развитие)

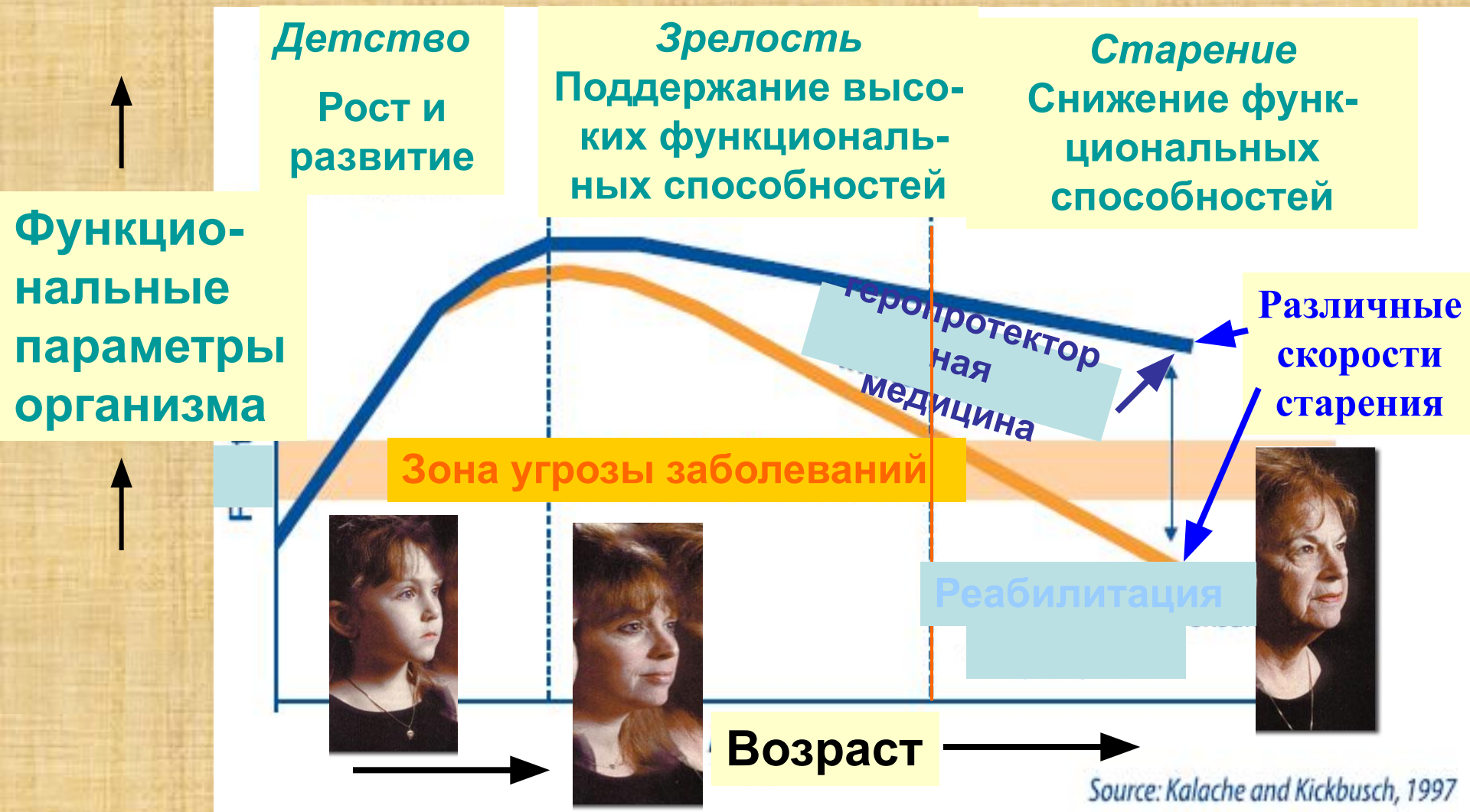


Library of Congress, Washington, DC.

The Life and Age of Woman. Stages of Woman's Life from the Cradle to the Grave
 Lithograph by Kelloggs & Comstock (created between 1848 and 1850).



Изменение функциональных параметров на протяжении жизни



КЛЮЧЕВЫЕ КРИТЕРИИ ЖИВОЙ СИСТЕМЫ

ПАТТЕРН ОРГАНИЗАЦИИ (ИНФОРМАЦИЯ)

конфигурация взаимоотношений, определяющая
существенные характеристики системы

СТРУКТУРА (ВЕЩЕСТВО)

физическое воплощение паттерна
организации системы

ЖИЗНЕННЫЙ ПРОЦЕСС (ЭНЕРГИЯ)

деятельность, направленная на непрерывное воплощение
паттерна организации системы

ИНФОРМАЦИЯ

Проблемы **генетики** (генетический паспорт), **эпигенетики** (регуляция активности генов) и **сохранение функционально активного генома**.

Сохранение активности систем **биорегуляции**: нервной и гуморальной.



Все эти 3 проблемы, разумеется, взаимосвязаны.

Проблемы **бионергетики**: сохранение функциональной активности митохондрий и систем жизнеобеспечения - дыхательной и кровеносной.

ВЕЩЕСТВО

Проблемы поддержания необходимого уровня **биоматериалов** тела исходя из индивидуальных особенностей, **удаление ненужных метаболитов**.

ЭНЕРГИЯ

ИНФОРМАЦИЯ

Современное состояние теории маргиномии



ФАКТЫ:

Мыши имеют поразительно длинные теломеры, но стареют быстро, а их фибробласты содержат, в отличие от человеческих, активную теломеразу, но, тем не менее, стареют. Дикие мыши живут не меньше лабораторных линий, хотя и имеют более короткие теломеры.

Теломерная модель во многом подтвердилась. Но у нее есть небольшой недостаток — она неправильна. Точнее она верна только там, где дело касается не старения, а других вопросов, где мои предсказания полностью оправдались. А. М. Оловников, создатель теломерной модели старения, 2003 г.

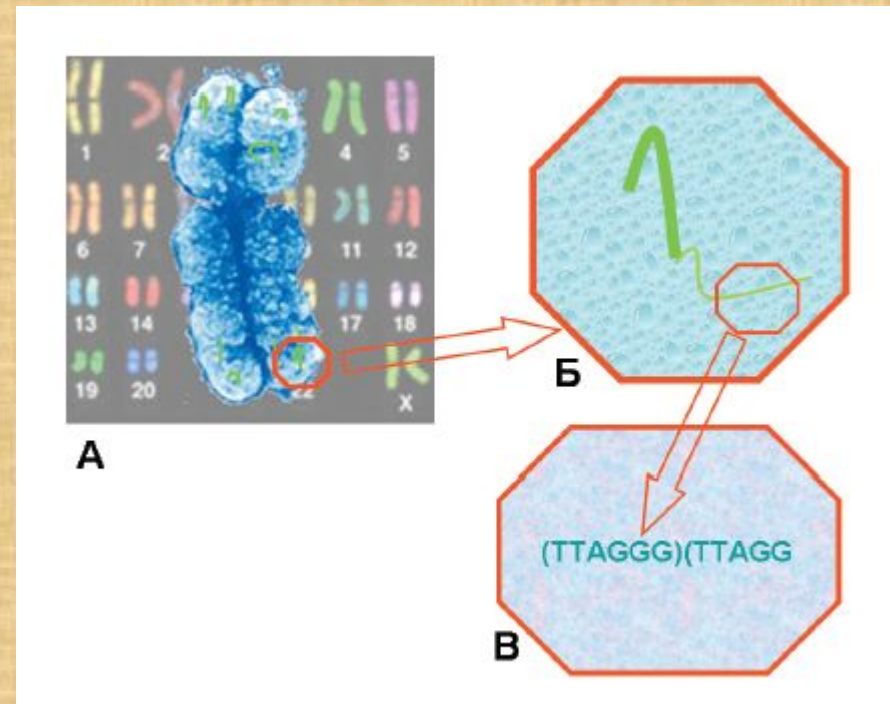
Теломеры разных хромосом сильно различаются по своей длине, однако никаких свидетельств в пользу того, что самая короткая теломера определяет продолжительность жизни не получено..

Редусомная гипотеза старения

Хронометрами числа репликаций, работающими по принципу маргинотомии, являются гипотетические короткие перихромосомные линейные ДНК – редумеры, которые копируются с участков хромосомы (проторедумер).

Теломеры являются немymi свидетелями числа репликаций, поскольку не могут подавать сигнала о своём укорочении.

Укорочение редумер приводит к уменьшению экспрессии генов и снижает тем самым функциональный потенциал организма, приводя к старению как хронической болезни количественных признаков.



- Гипотетические органеллы редусомы.**
- А. Редусомы (обозначены зеленым) на поверхности хромосомы.**
 - Б. Редусома с акромерой (тонкая линия) на конце.**
 - В. Повторяющиеся последовательности (TTAGGG)_n на концах акромер.**

«Компасом» и «часами» клетки являются две разновидности редумер: принтомеры и хрономеры.

Можно ли повлиять на длину и состав хрономер?

Темп потери хрономерных генов зависит от биологических ритмов, иницирующих акты скраптинга, то есть акты укорочения хрономер.

1) Бромдезоксимуридин (БДУ), вызывают быстрое появление характерных признаков старения (в небольших дозах после лаг-периода) или ускоренного развития. Встраивание БДУ в ДНК увеличивает ее жесткость, делая ее при этом более хрупкой. Можно предположить, что, увеличивая ломкость редумер, БДУ ускоряет исчерпание их длины (и их генов) за счет ускоренной потери концов редумерной ДНК.

2) Почему введение теломеразы, например, в фибробласты человека, успешно иммортализует их? Возможно, теломераза распознает не только привычную ей теломерную последовательность, но и концы редумер. Но фибробласты мыши содержат и длинные теломеры, и теломеразу и, несмотря на это, располагают сравнительно небольшим лимитом Хейфлика.

Это объяснимо только тем, что теломераза не может опознать акромеры в фибробластах мышей и не удлиняет их в отличие от человека.

Какие рекомендации следуют из редусомной гипотезы старения?

Скраптинг (высовывание редусомы из своего гнезда) происходит, как правило, в ходе резких гормональных перестроек. Поэтому поддержание определенного «гормонального тону́са», не дающего зашкаливающих пиков гормональной активности, т. е. при размеренном образе жизни, возможно, позволит дольше сохранить высокое число хрономерных генов. Организм должен «буферить» неблагоприятные воздействия на него, подобно молодому дереву, которое гнется от ветра, но не ломается. Поддержанию такой формы способствуют мягкие стрессорные воздействия, которые легко можно получить в путешествиях, занятиях спортом, общении с друзьями и т. д.



Жанна Кальман
(Jeanne Calment)
умерла в 1997 году
в возрасте 122 лет.



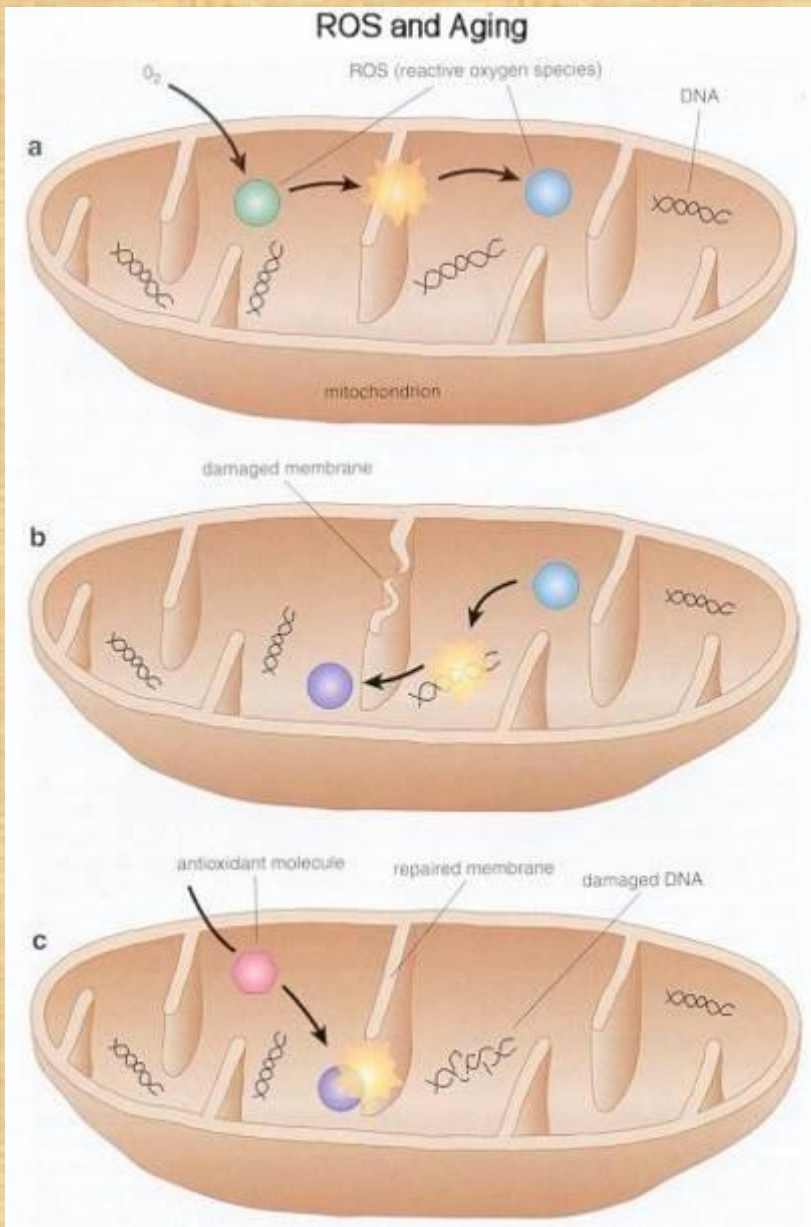
Глушение генов

Сравнение степени экспрессии генов в молодых и стареющих фибробластах кожи человека выявило 84 гена, связанных с реакцией воспаления, функционированием цитоскелета, регуляцией клеточного цикла и метаболизма, различия в экспрессии которых в клетках разного возраста отличались более чем в 2 раза.

Механизм работы киРНК (siRNA) в клетках растений и животных

1. Короткая интерферирующая РНК (киРНК), связывается в клетке с белками геликазой и нуклеазой, формируя комплекс RISC (RNAinduced silencing complex; silence)
2. Фермент геликаза, подобно бегунку на застеежкемолнии, раскручивает двойную спираль киРНК так, что одна из цепей остается связанной с геликазой, а вторая — с нуклеазой.
3. Одна из цепей киРНК, к которой прикреплен фермент нуклеаза, связывается с комплементарным участком однонитчатой информационной РНК, позволяя тем самым нуклеазе разрезать эту РНК.
 4. Другие клеточные эндонуклеазы разрезают на более мелкие фрагменты, куски цепи информационной РНК.
 5. Защита клетки от чужеродных РНК (внутриклеточный иммунитет). 5. Присоединение киРНК к цепи информационной РНК (мРНК), с помощью комплекса ферментов, называемого DICER.
 6. Достраивание второй цепи мРНК.
7. Разрезание двуцепочечной информационной РНК в разных местах для создания таким образом разнообразных «вторичных» киРНК, выполняющих роль заглушек генов.

ЭНЕРГИЯ



Центральное место в свободно-радикальной теории старения занимает повреждение митохондрий, основными мишенями повреждения в которых являются мембраны и митохондриальная ДНК. Их повреждение приводит к снижению функциональной активности митохондрий т. е. энергообеспечению организма.

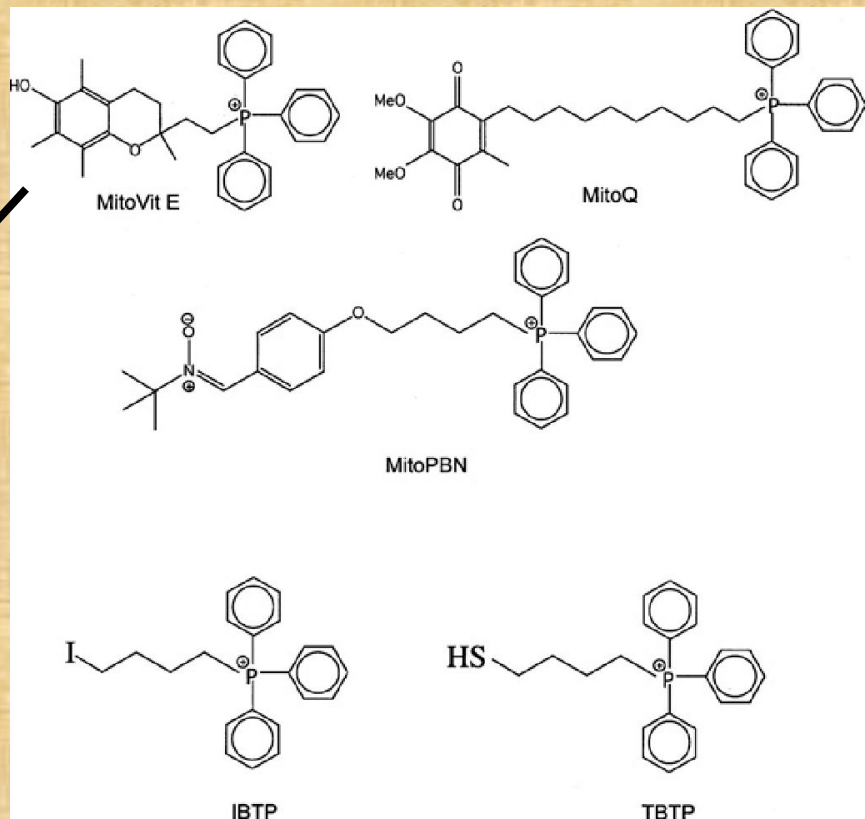
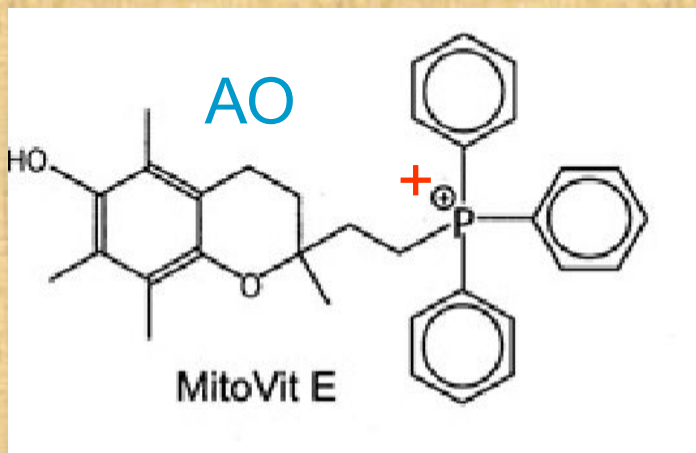
Снижение энергообеспечения ведёт к функциональной недостаточности тканей и органов, снижению их репарационного потенциала.

«Самонаводящиеся» митохондриальные антиоксиданты

(«selectively targeting bioactive molecules to mitochondria»
- избирательно направленные на митохондрии биоактивные молекулы)

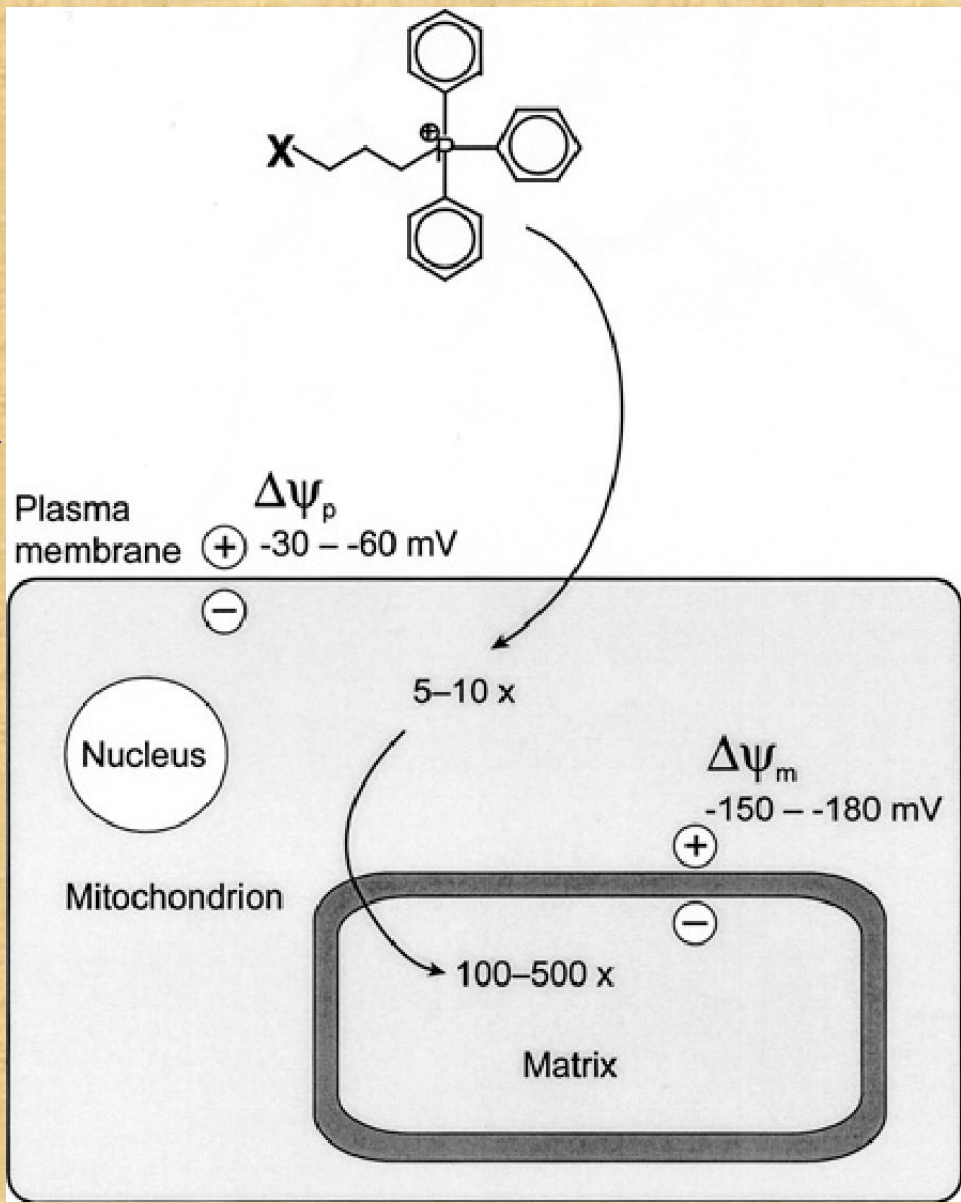


**Dr. Mike Murphy
Cambridge**



Идея Мэрфи состояла в том, чтобы соединить такие проникающие ионы с антиоксидантами, что позволяло резко увеличить концентрацию антиоксидантов именно в митохондриях, основном генераторе свободных радикалов.

Согласно расчётам при разности потенциале – 150 ÷ -180 мВ концентрация антиоксиданта внутри митохондрий возрастает в сотни раз по сравнению с соответствующей концентрацией вещества в среде



В России по заказу исследовательской группы академика РАН В.П.Скулачёва химики из российских академических институтов синтезировали похожие вещества, которые оказались еще лучшим антиоксидантом, чем у Мэрфи. Ведутся испытания этого вещества в отношении продления жизни мышей и лечения катаракты у быстро стареющих крыс.



28.10.2006 10:00-12:00 Лекция академика РАН В.П.

Скулачёва

**«Явление запрограммированной смерти организма:
возможные подходы к замедлению,
отмене или обращению вспять процессов старения»**

В.П.Скулачёв

**Интеллектуальный центр, Фундаментальная
библиотека МГУ Место проведения - Актовый зал**

ВЕЩЕСТВО Теория поперечных сшивок. Гликотоксины.

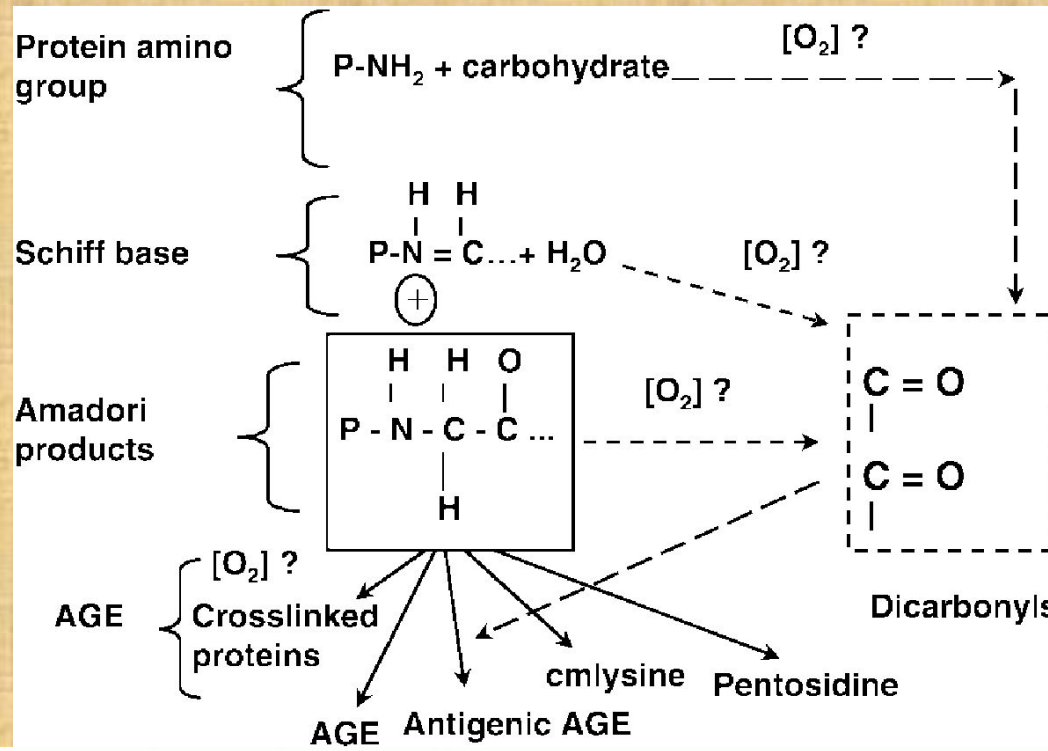
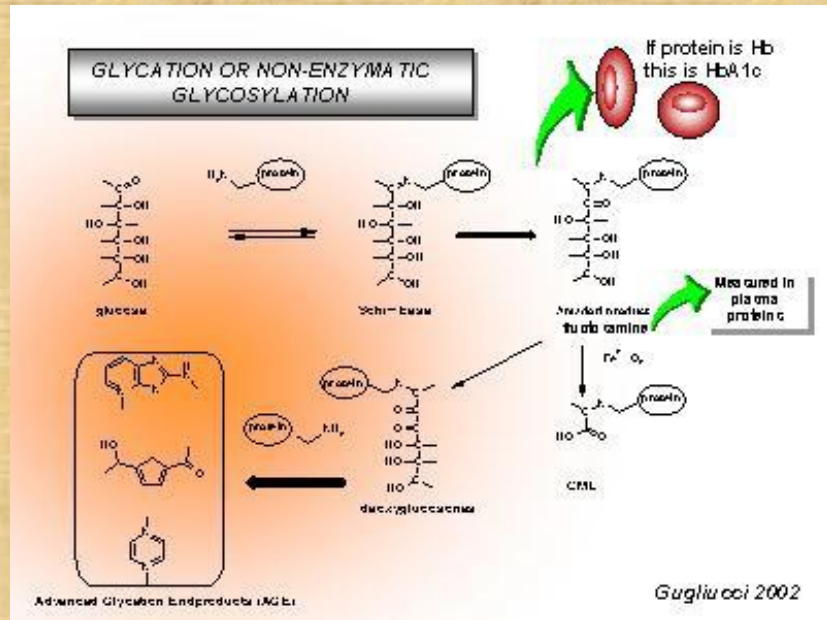
Схема гликозилирования: от шиффовых оснований к конечным продуктам (advanced glycated endproducts -AGE)

ВРЕМЯ: часы

дни

недели, месяцы

Глюкоза + NH₂R → Шиффовы основания → продукты Амадори → AGE



Продукт пероксидации липидов – МДА как индуктор образования поперечных СШИВОК

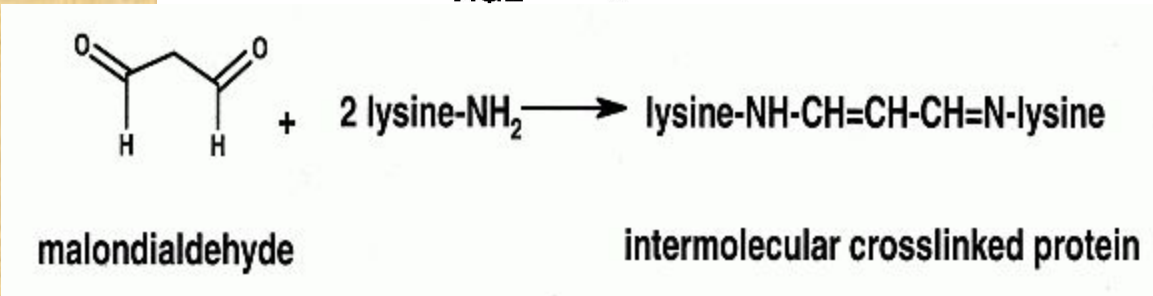
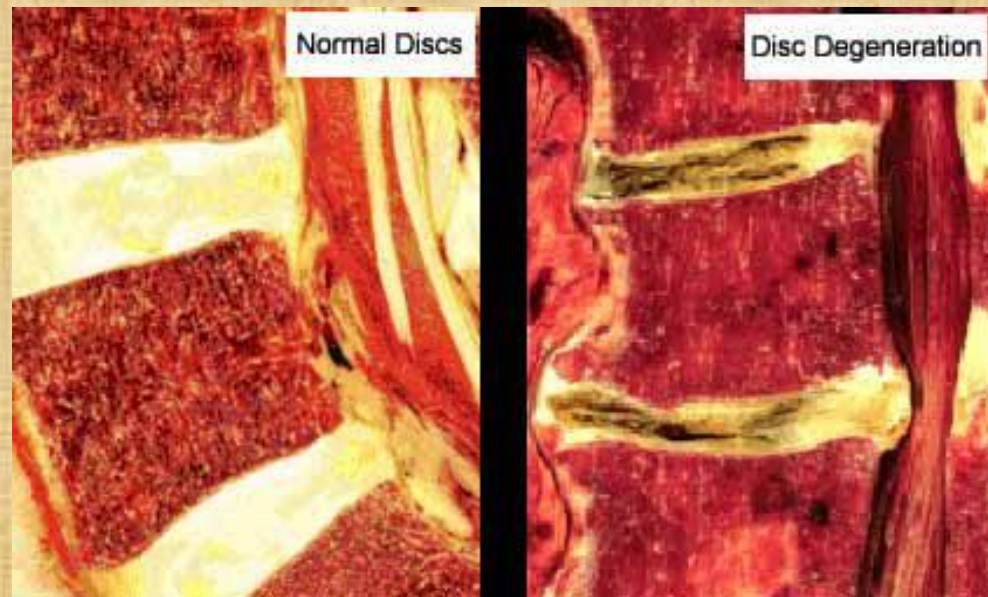
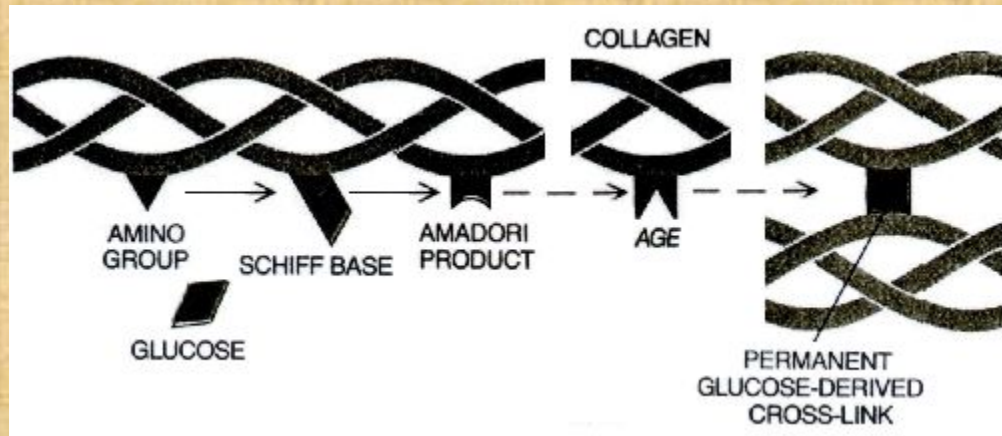
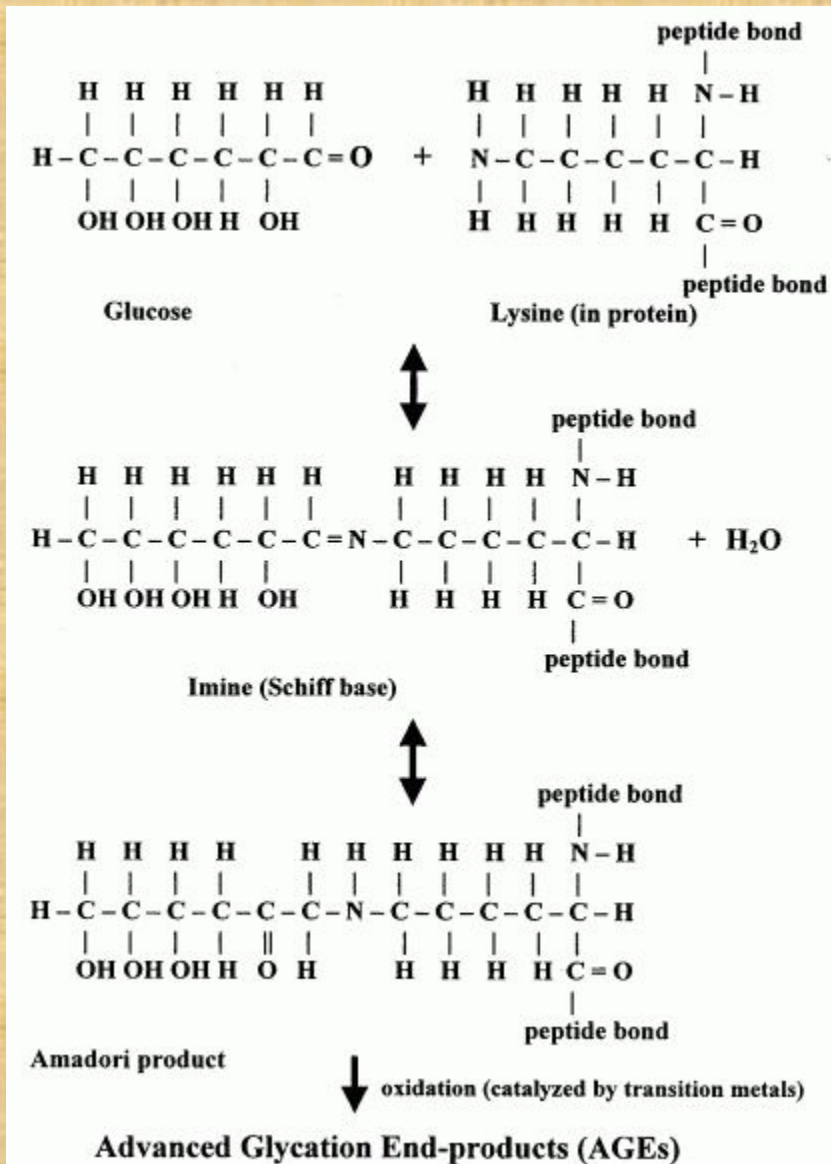


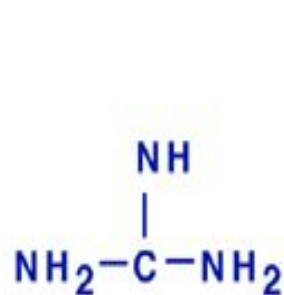
Схема образования AGE-продуктов



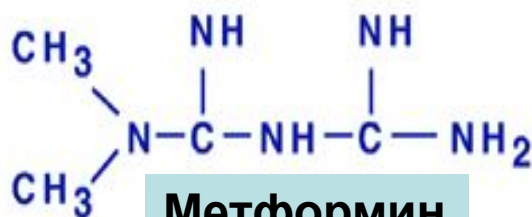
Старческая дегенерация межпозвоночных дисков

ВОЗМОЖНО ЛИ ПРЕДОТВРАТИТЬ ИЛИ УДАЛИТЬ СШИВКИ?

Вещества, используемые для предотвращения и удаления сшивок в коже.



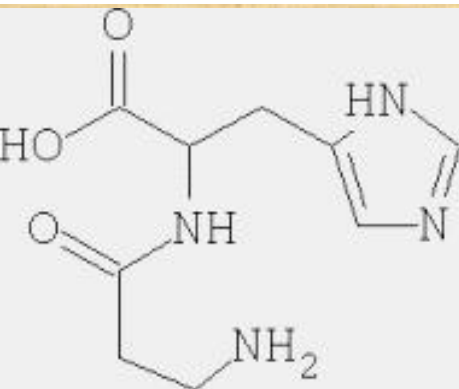
Гуанидин



Метформин



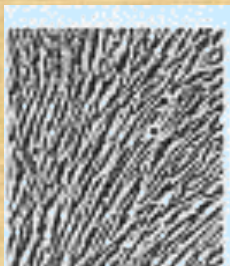
Аминогуанидин



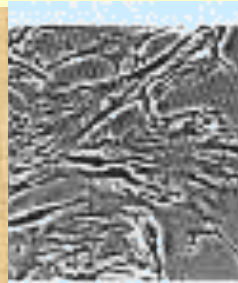
Карнозин

Карнозин предотвращает образование в коллагене сшивок, ведущих к потере эластичности кожи и морщинам.
Карнозин обладает фантастической способностью к омоложению стареющих клеток и увеличению предела их деления.
Карнозин способен улучшать заживление ран.
Карнозин помогает макрофагам лучше узнавать AGE молекулы, способствуя тем самым их удалению.

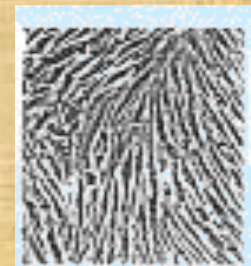
Молодые фибробласты



Старые фибробласты



Старые фибробласты после обработки карцинином (β-аланил-гистамином)



New on the Market

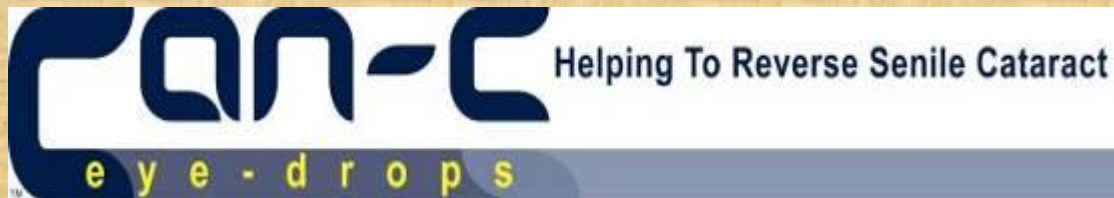
<http://www.can-c.n>

The Oriinal Russian Eye Drop Approved By et/VP



The eye drops that melt away cataracts

December, 16,
2003

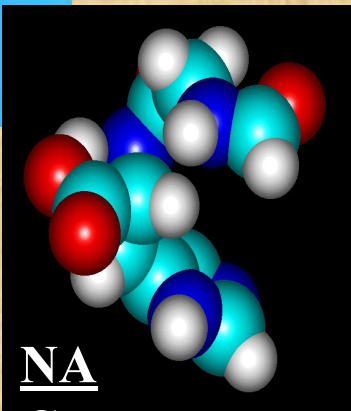


N-ацетилкарнозин – пептид, устойчивый к карнозиназе.

This product represents a real breakthrough and a genuine example of anti-aging medicine at its best.'

Robert Mason PhD, Switzerland

Mark
Babizhayev
M.D



NA

C



Babizhayev M.A., Deyev A.I., Yermakova V.N., Semiletov Y.A., Davydova N.G., Kurysheva N.I., Zhukotskii A.V., Goldman I.M. *N-Acetylcarnosine, a natural histidine-containing dipeptide, as a potent ophtalmic drug in treatment of human cataracts.* Peptides, 2001, Jun; 22(6), 979-994.

■ Babizhayev MA, Deyev AI, Yermakova VN, Brikman IV, Bours J. *Lipid peroxidation and cataracts. N-Acetylcarnosine as a therapeutic tool to manage age-related cataracts in human and in canine eyes.* Drugs Research nd Development, 2004, 5(3), 125-139.

Innovative Vision Products,
Inc., 19810, County of New
Castle, DE, USA



I N T E R N A T I O N A L
ANTIAGING
SYSTEMS



International Anti-Aging Systems

об измерении старения с помощью биомаркёров:

«Это – не начало конца, это – конец начала.»

Благодарю за внимание.

Активного Вам долголетия.