

A red pill bottle is lying on its side on a blue printed circuit board (PCB). The bottle is tilted, and several red pills are visible inside. The background is a blurred blue PCB with various electronic components and traces.

Вычислительная геронтология: Как победить старение, не выходя из дома

Александр Тышковский

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник
лаборатории изучения старения в Медицинской школе Гарварда и МГУ



Какой это век?

- **Каждый 3-й ребенок умирает, не дожив до 5 лет**
- **80% населения находится за чертой бедности**
- **Каждый 5-й умирает от гриппа или воспаления легких**
- **Средняя продолжительность жизни – 40 лет**

Это наш мир 100 лет назад

- Каждый 3-й ребенок умирает, не дожив до 5 лет
- 80% населения находится за чертой бедности

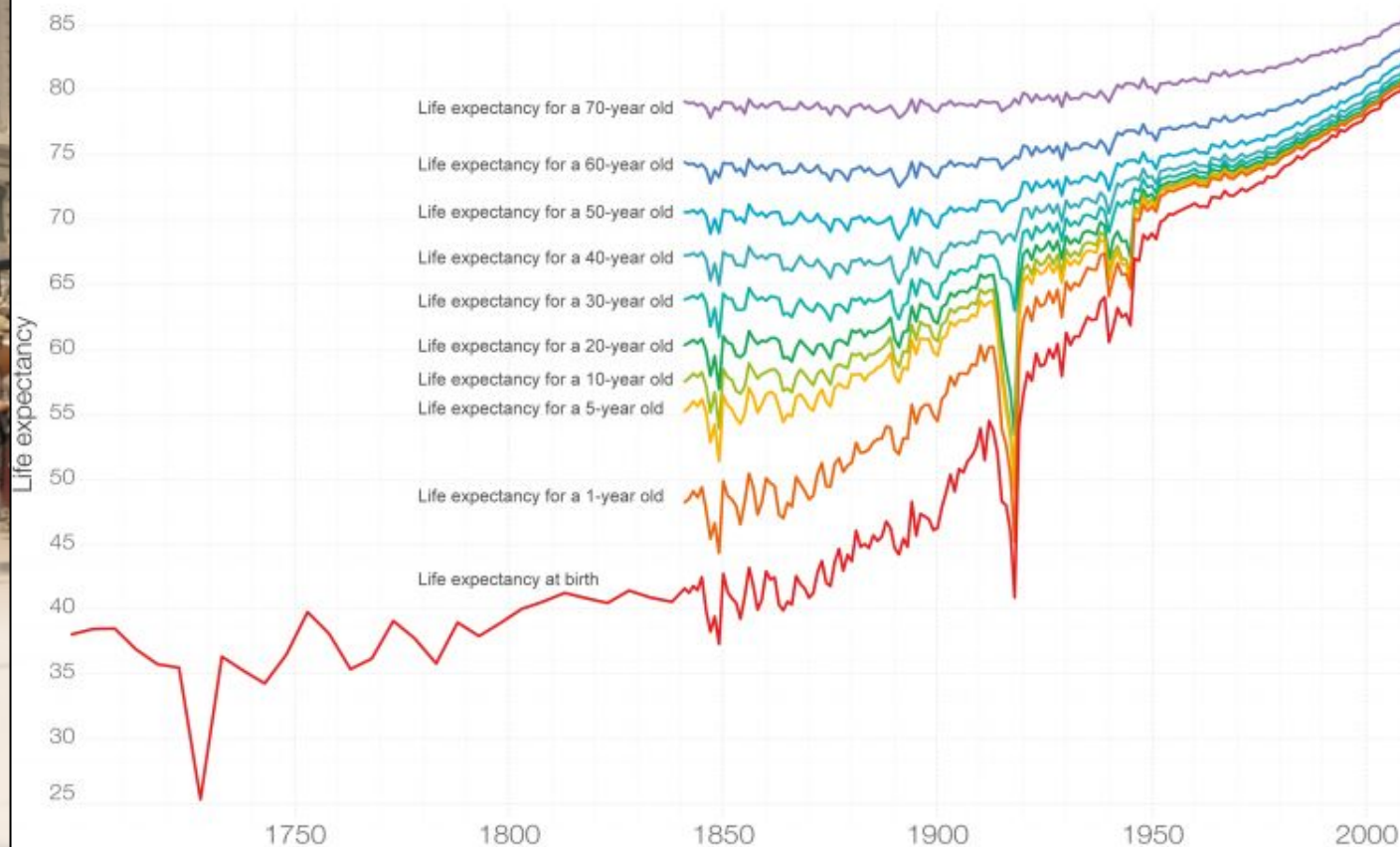
- Каждый 5-й умирает от гриппа или воспаления легких
- Средняя продолжительность жизни – 40 лет

Это наш мир 100 лет назад

Life Expectancy by Age in England and Wales, 1700-2013

Shown is the total life expectancy given that a person reached a certain age.

Our World
in Data



Data source: Life expectancy at birth Clio-Infra. Data on life expectancy at age 1 and older from the Human Mortality Database (www.mortality.org).

The interactive data visualization is available at OurWorldinData.org. There you find the raw data and more visualizations on this topic.

Licensed under CC-BY-SA by the author Max Roser.

И сегодня

Share of deaths by cause, World, 2017

Data refers to the specific cause of death, which is distinguished from risk factors for death, such as air pollution, diet and other lifestyle factors. This is shown by cause of death as the percentage of total deaths.

Our World
in Data



**70% всех смертей на Земле
вызваны возрастными
заболеваниями!**

Какой из этих методов не применялся для омоложения и борьбы со старением?

Ослиное молоко



Радий

Ra
Radium



Экстракт семенников



Магнит



Все применялись!

Ослиное молоко



ARTES radium cream

Obtainable from the Laboratories of:
ARTES RADIUM CREAM LTD.
 Dept. 4, 28 New Bond Street, London, W.1
 (Phone: MAYfair 2007.)
 and most leading stores.

WRITE OR CALL FOR FREE BOOKLET

Радий YOUTH & BEAUTY

In Artes Radium Cream you have the means for complete rejuvenation of the skin. The active Radium which forms the basis of Artes Cream clears the skin in a magical way, and the complexion grows lighter, smoother and more refined of texture under its steady, all-stimulating action.

price
12/6
 per tin post free
 containing
 one month's
 treatment.

CRÈME FROID CREAM
 POUR PEAUX SÈCHES
CRÈME MAURESQUE
 FOND DE TEINT
POUDRE
SAVON
LAIT DE TOILETTE
 - DÉMAQUILLANT -
ROUGE À LÈVRES
 DENTIFRICE

THO-RADIA
 MÉTHODE
 SCIENTIFIQUE
 DE
BEAUTÉ

EN PHARMACIE EXCLUSIVEMENT

LABORATOIRE DE MÉDECINE DU COLLÈGE DE FRANCE
 15, Rue Claude-Bernard - PARIS
EXTRAIT ORGANIQUE
 d'expériences scientifiques
 de M. DR. HENRI FOUCAUD & GARCIGNOUL

Экстракт семенников

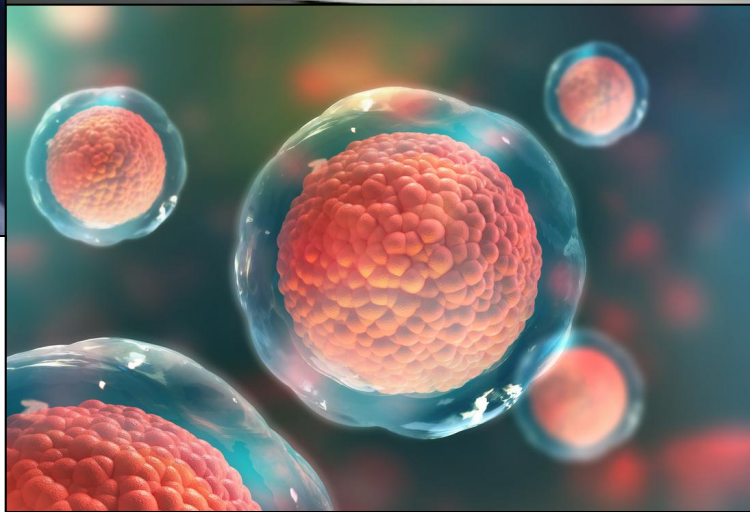
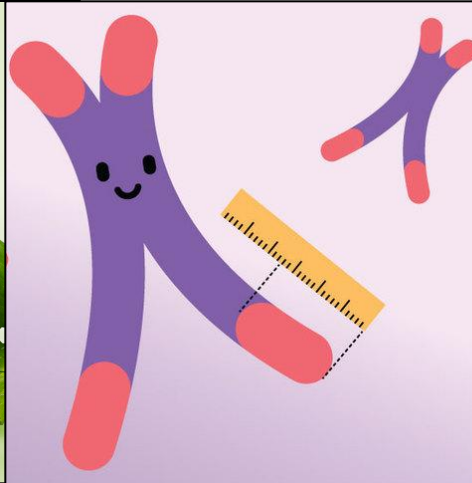


Магнит

Еще 30 лет назад был известен только один доказанный метод продления жизни



**Низкокалорийная
диета**





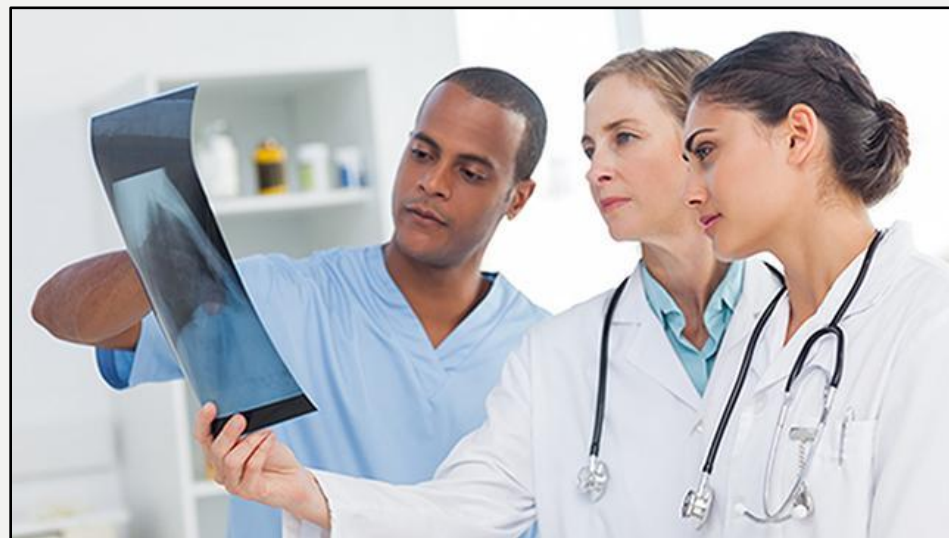
Подробнее – на YouTube-канале
“Real Scientists”



Разработка лекарств



**Поиск
(скрининг)**



**Проверка
эффективности**

Interventions Testing Program (ITP)



3 независимых института



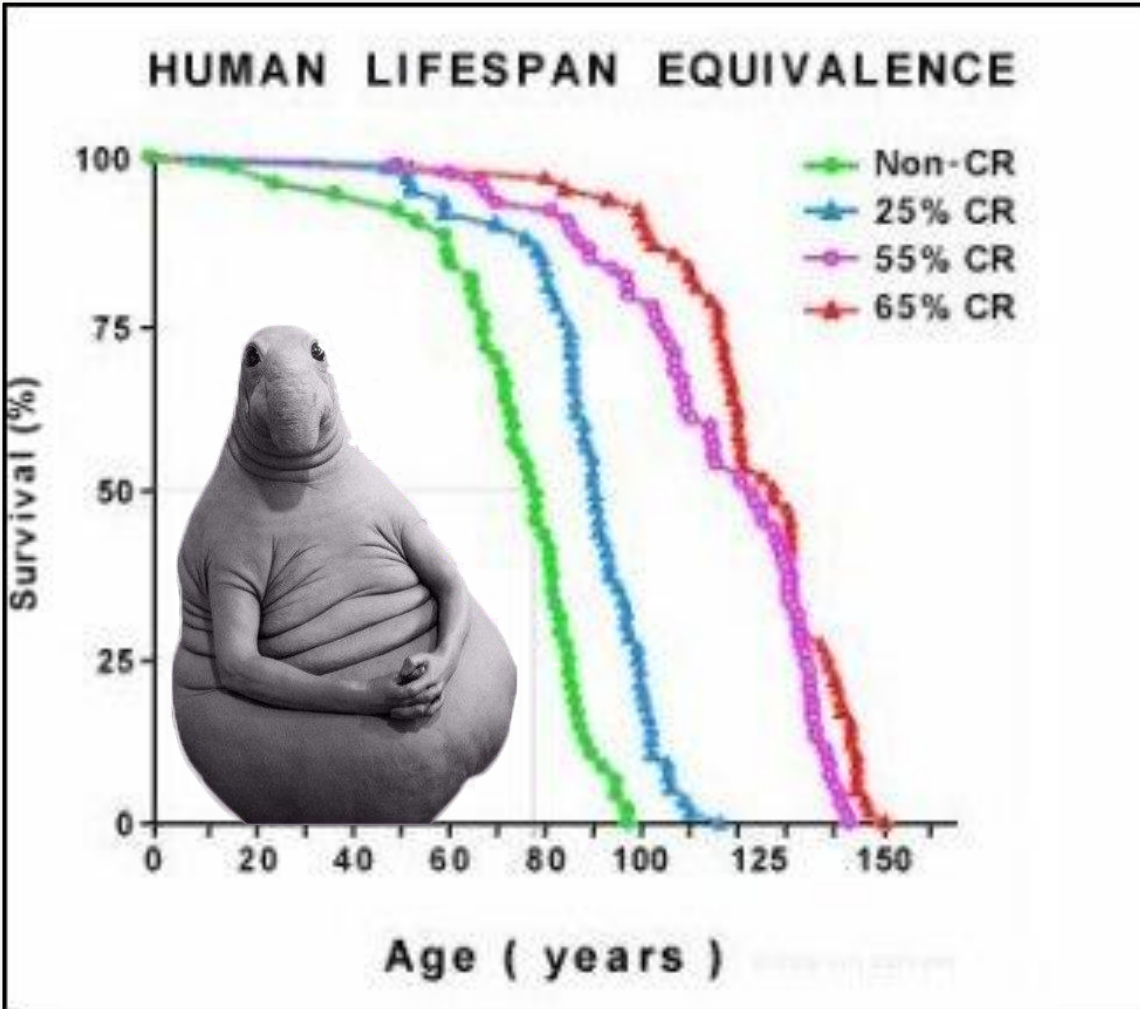
генетически разнородная линия мышей



часто разные дозы и разный
возраст начала приема

2 проблемы: время и деньги!

Проверка эффективности



Проверка эффективности

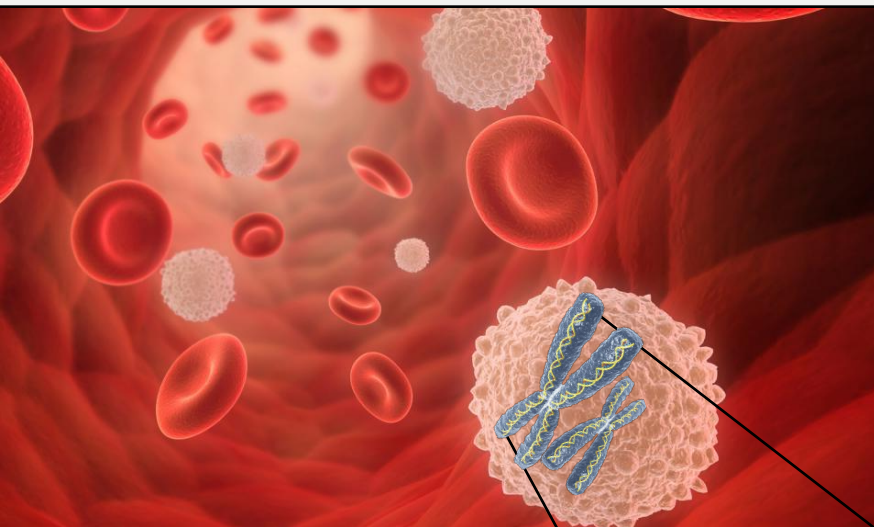
HUMAN LIFESPAN EQUIVALENCE



Как ускорить
этот процесс?

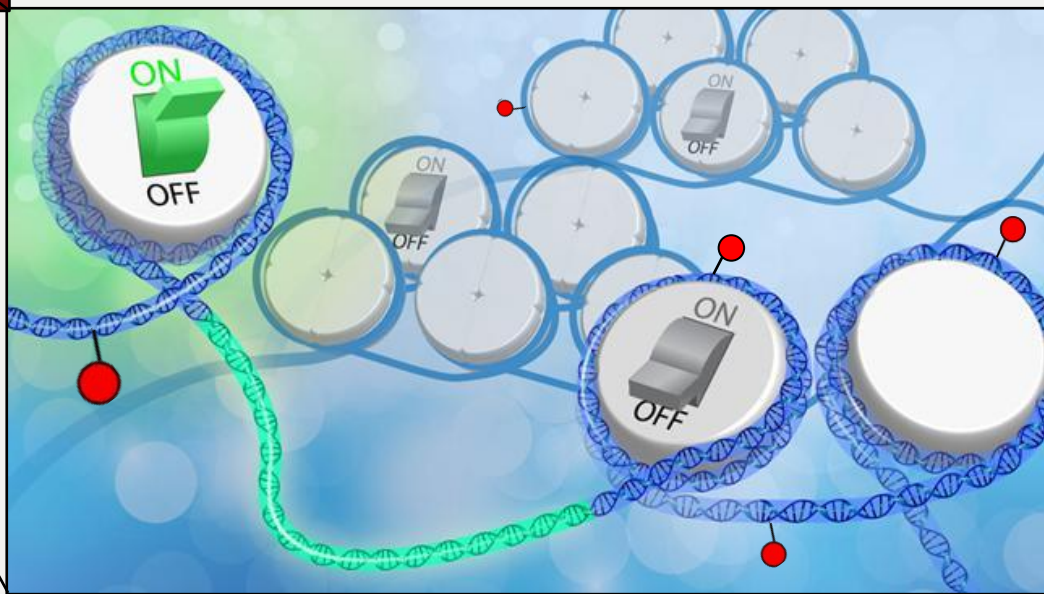


Метилирование ДНК



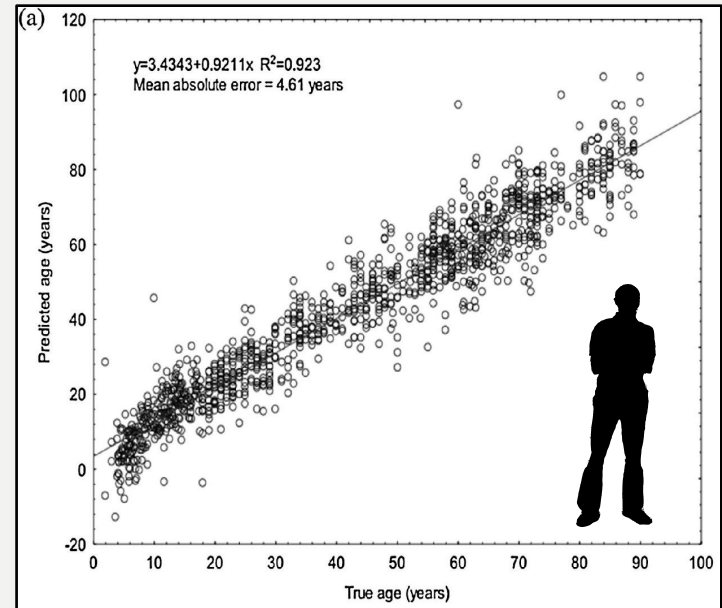
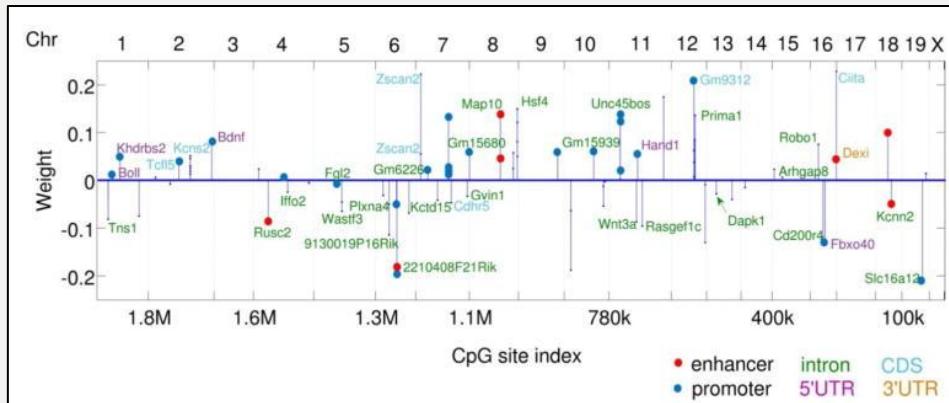
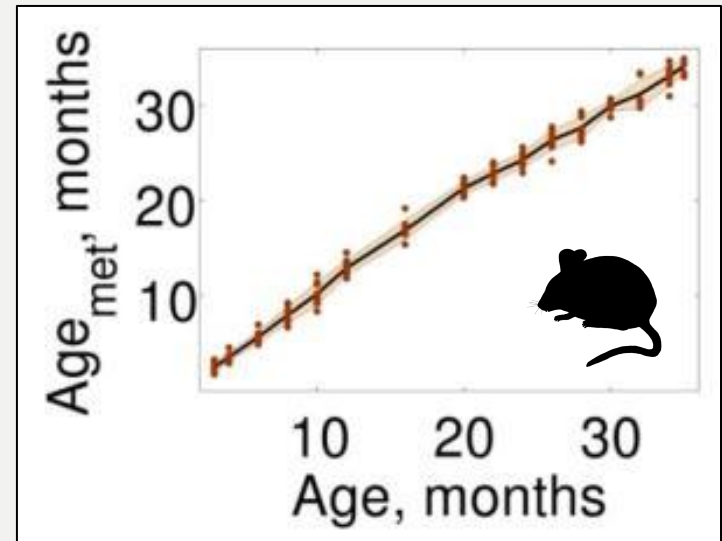
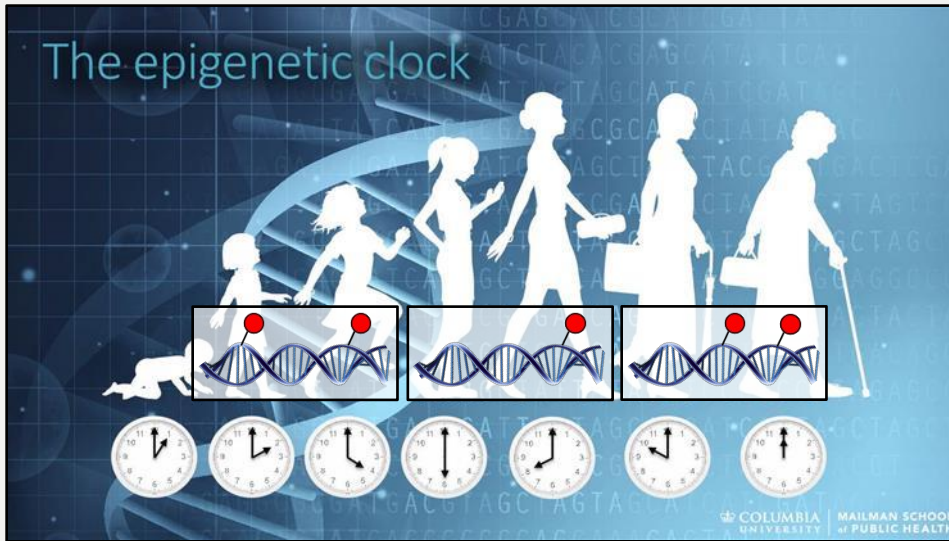
ДНК во всех клетках тела идентична

В разных типах клеток активны
разные гены



Метильные группы в ДНК
регулируют активность генов
(эпигенетика)

Эпигенетические часы

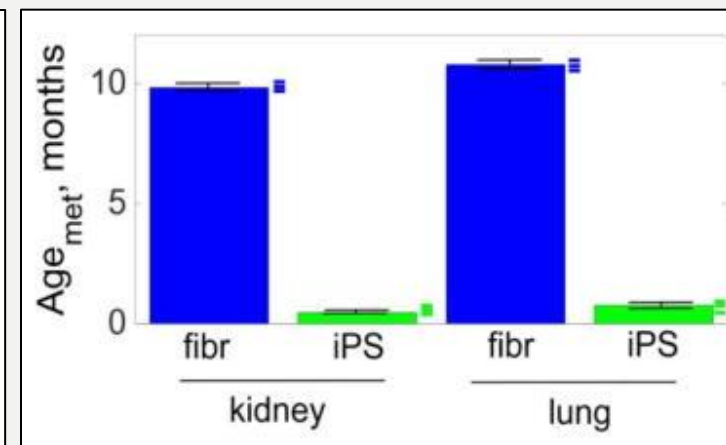
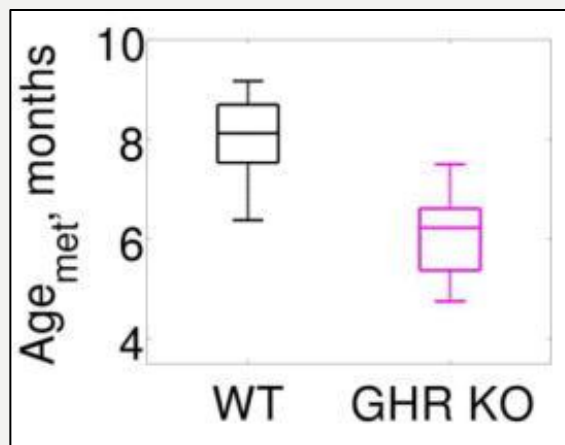
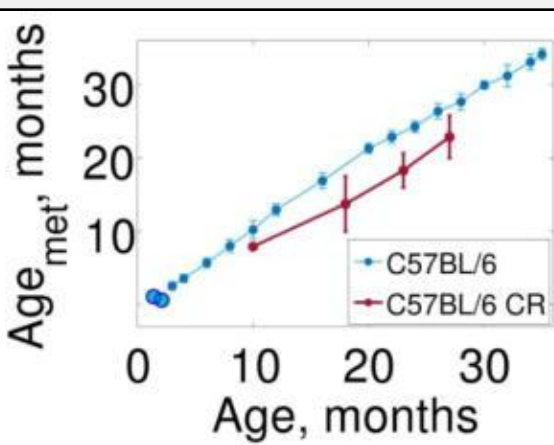
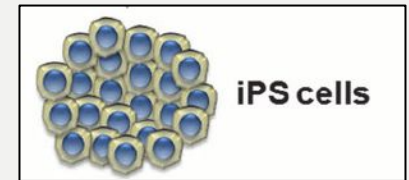
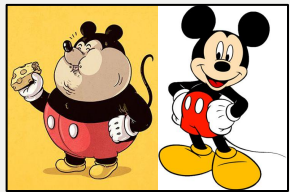


Самые точные биологические часы на сегодняшний день

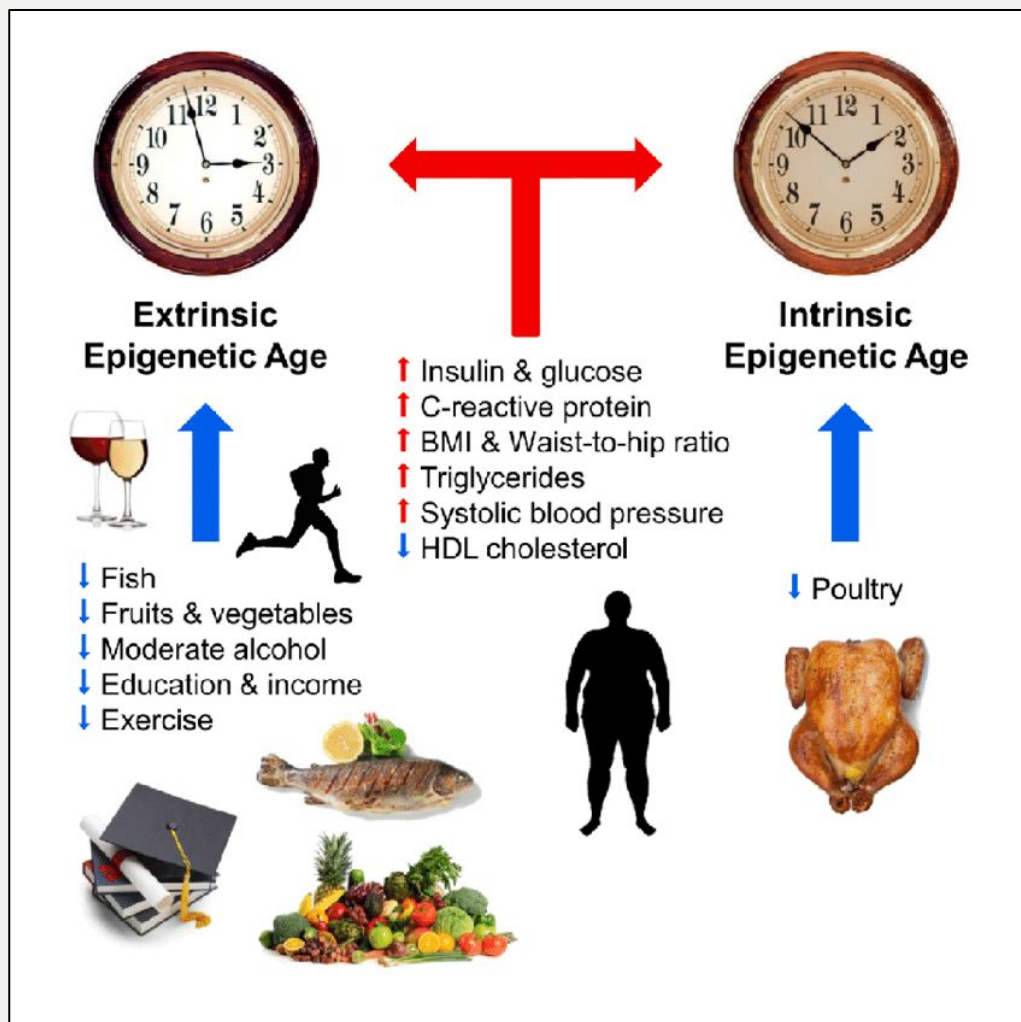
Диагностика старения



Эпигенетические часы замедляются в ответ на многие интервенции, продлевающие жизнь



Связаны с образом жизни и питанием человека

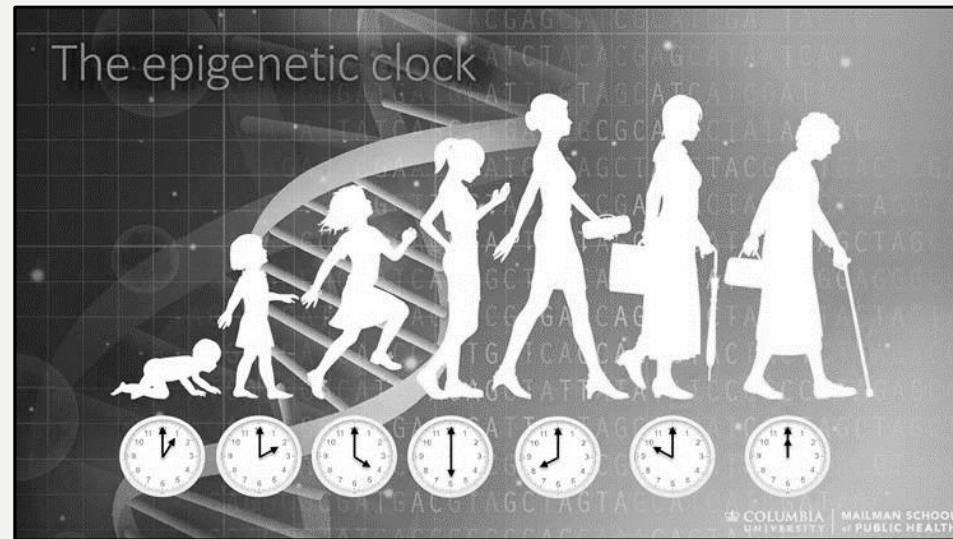


Причина или следствие
старения?

Разработка лекарств против старения



**Поиск
(скрининг)**



**Проверка
эффективности**

Фармакология

Раньше



Сегодня

Лекарства



Гомеопатия

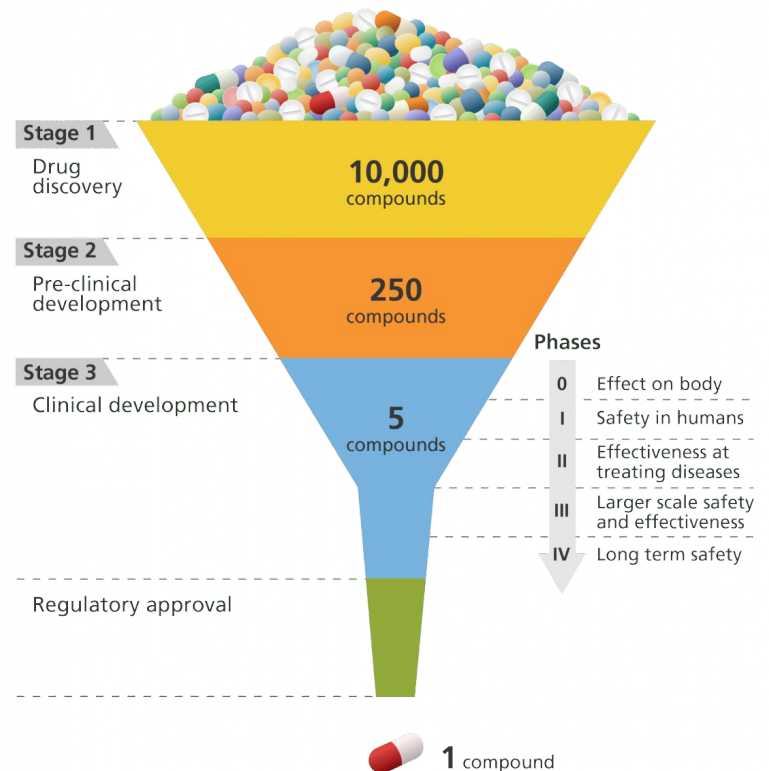


Фармакология

Раньше



Сегодня



Стоимость разработки 1 лекарства сегодня –
около 2.6 млрд. долларов!

Решения

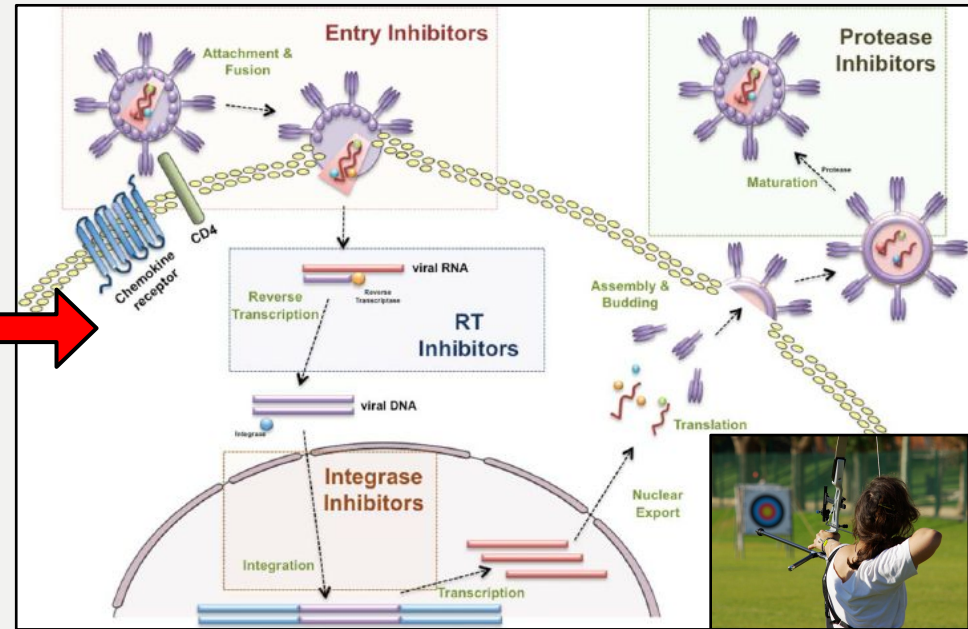
1 Рационализация

Случайный поиск



Артемизинин
Основное лекарство
против малярии

Рациональный дизайн



**Антиретровирусная
терапия**
против ВИЧ

Решения

2

Репозиционирование

Силденафил

Антигипертензивное и антиангинальное средство



Талидомид

Снотворное, вызывающее врожденные дефекты у новорожденных



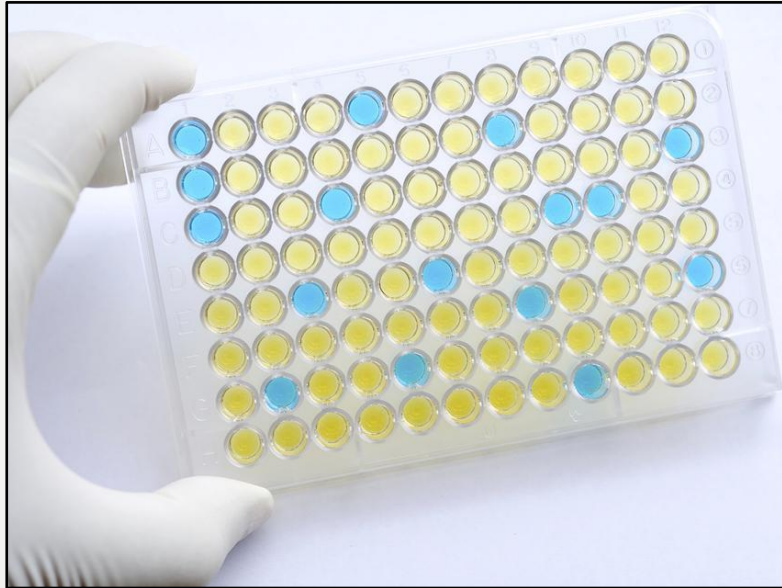
Одобрено к применению против множественной миеломы

На сегодня более 3500 лекарств одобрено к использованию в США

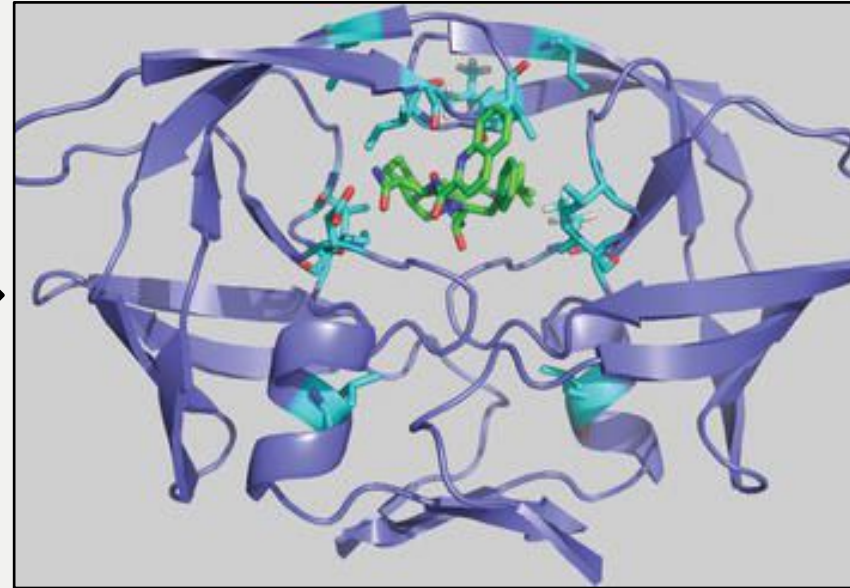
Решения

3 Компьютеризация

**Экспериментальный
скрининг**



**Виртуальный
скрининг**



Саквиновир
Ингибитор протеазы ВИЧ

Какую выбрать мишень для борьбы со старением?

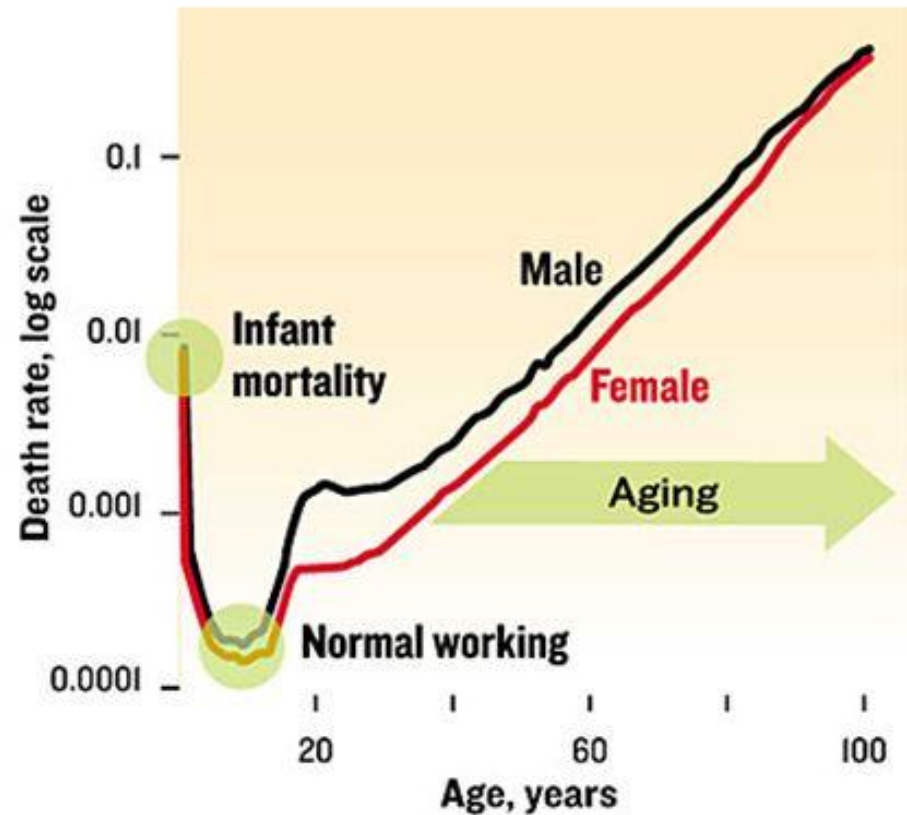


Старение

Здорового
человека

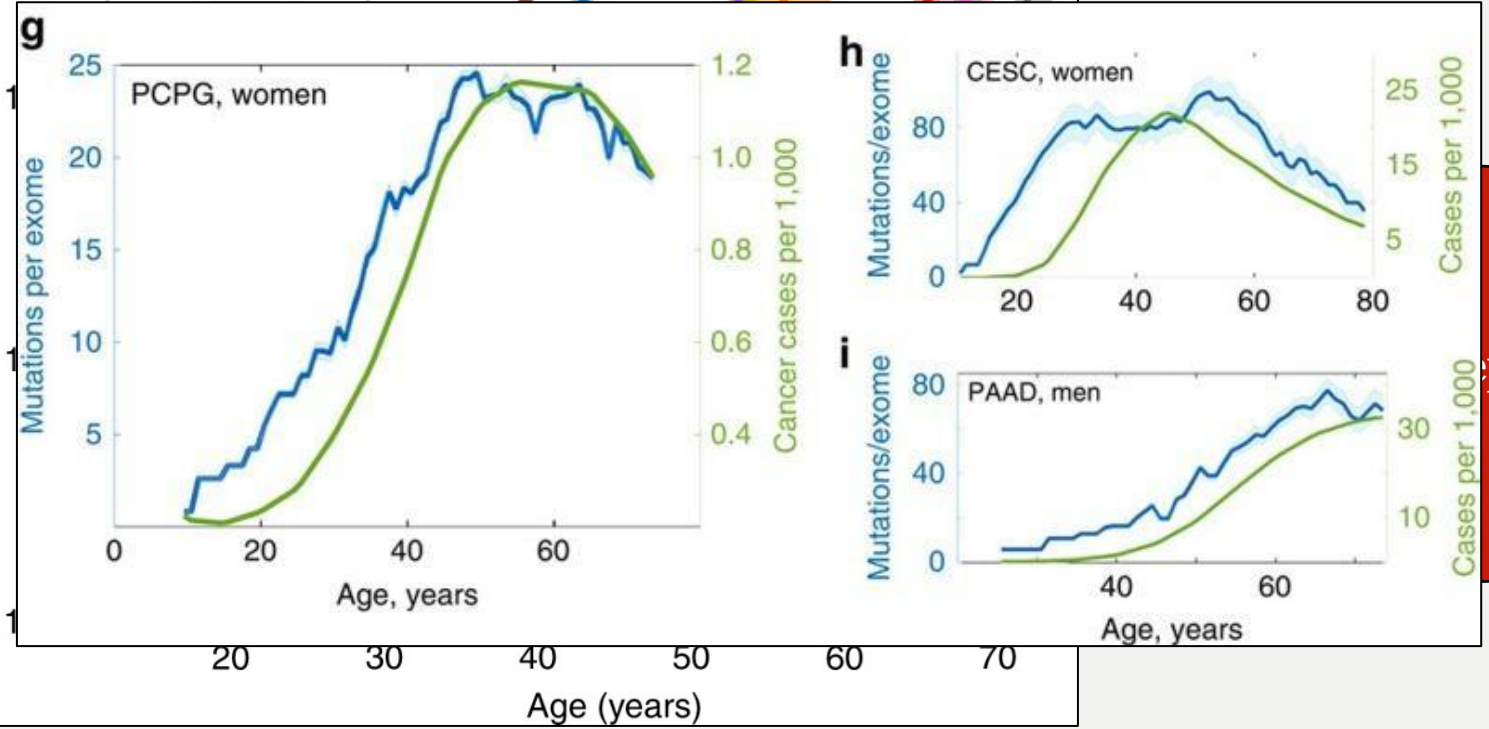
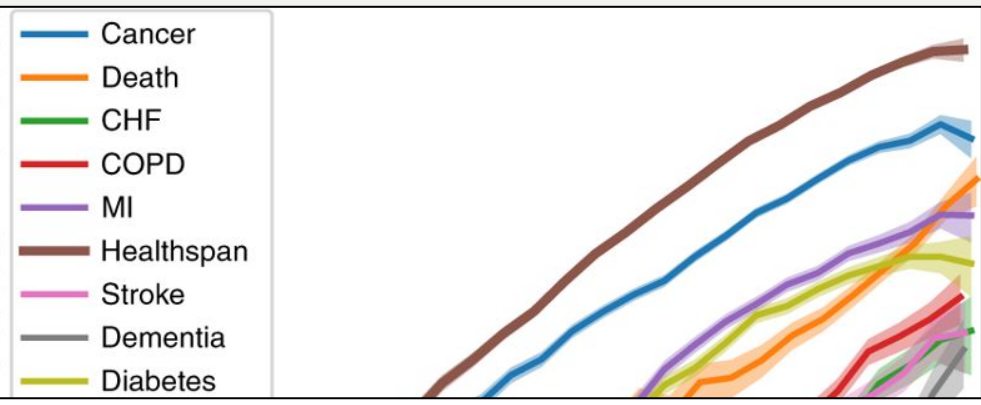


Демографа



По

Log incidence rate, cases per population per year



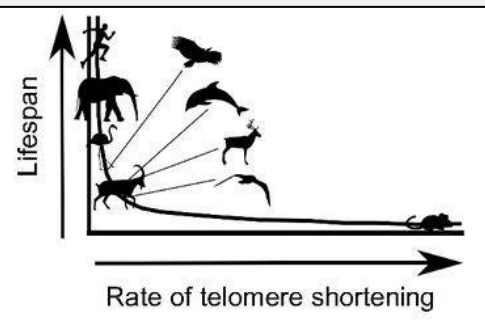
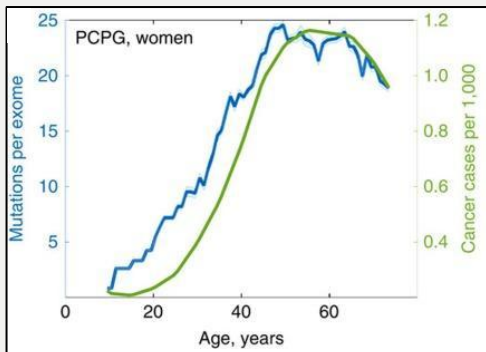
артъ

Центральная догма молекулярной геронтологии

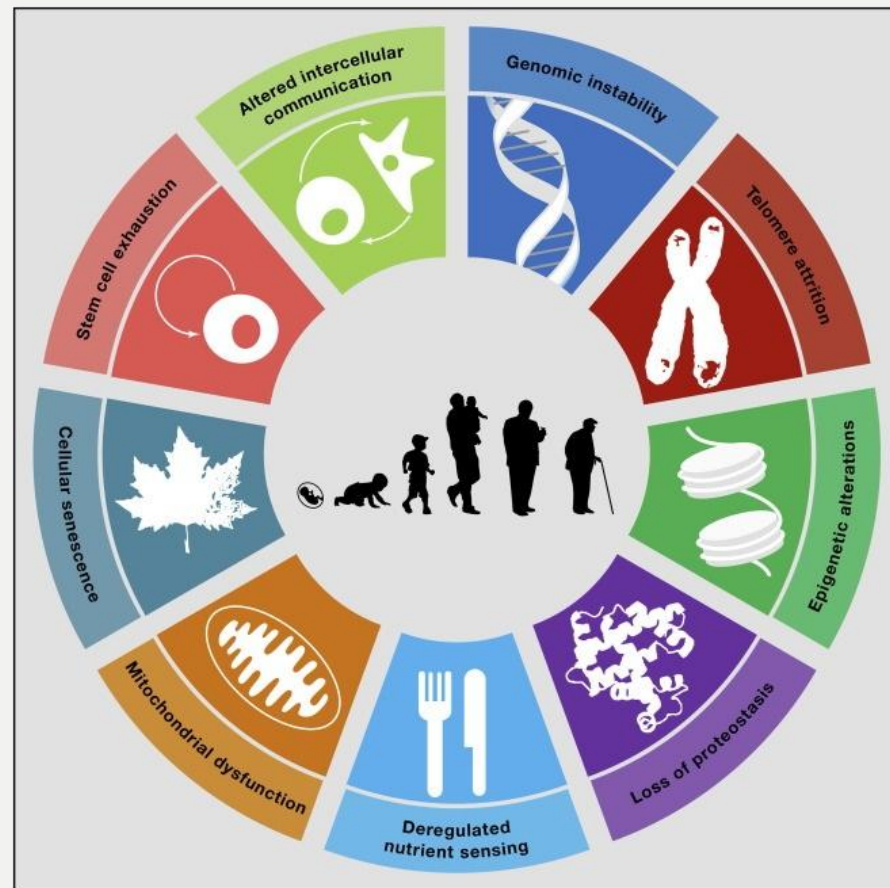


Механизмы старения

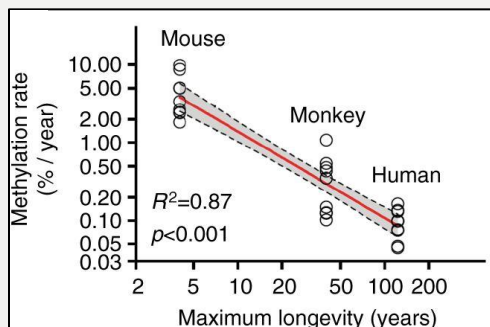
Повреждения ДНК



Укорочение теломер



Эпигенетический шум



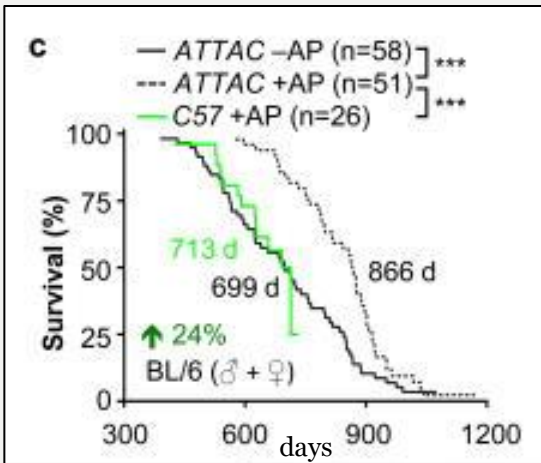
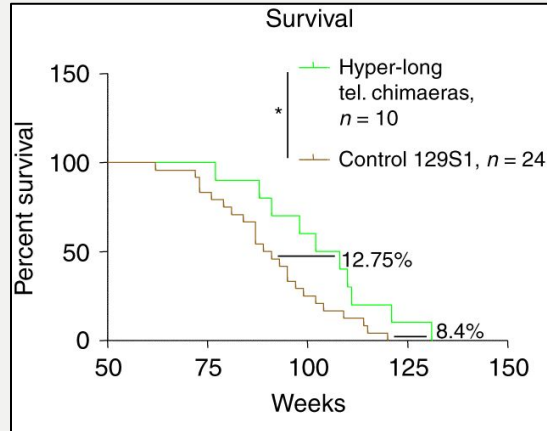
The Hallmarks of Aging, Cell 2013

Выбор мишени

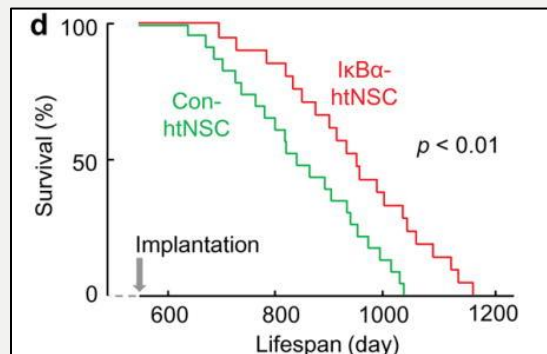
1

Один из механизмов старения

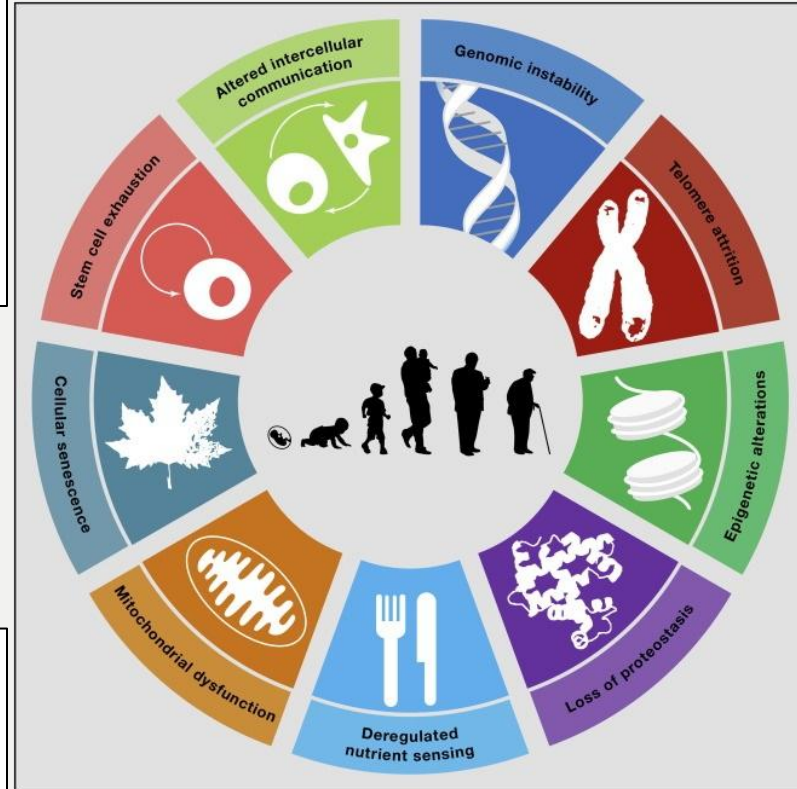
Гипер-длинные теломеры



АПОПТОЗ сенецентных клеток



Имплантация стволовых клеток в гипоталамус

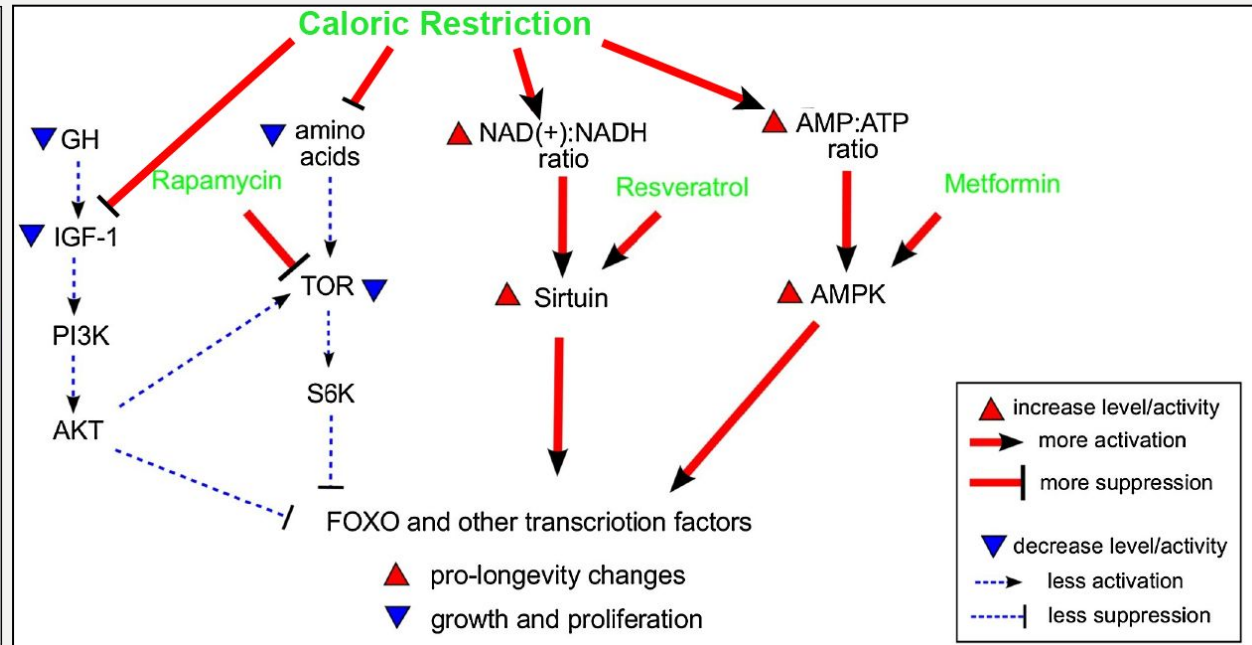
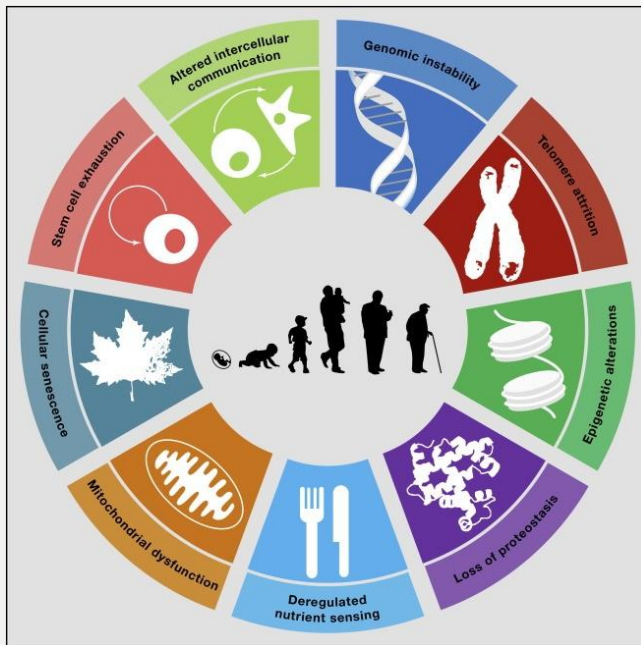


The Hallmarks of Aging, Cell 2013

Чем плохо?

1. Не решаем проблему целиком

2. Не всегда понятно, где причина, а где - следствие



3. Интервенции, направленные на один и тот же путь, могут приводить к разным эффектам

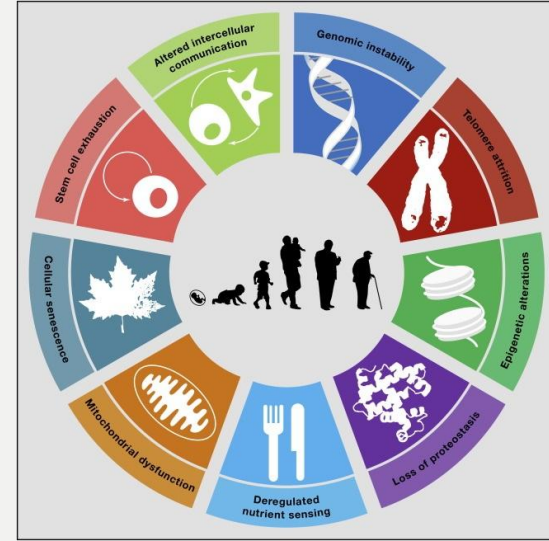
Выбор мишени

1

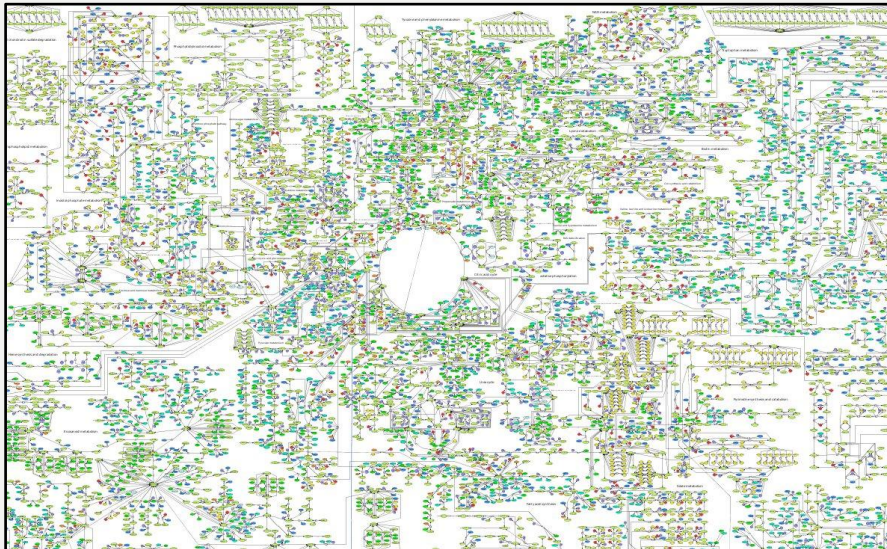
Один из
механизмов старения

2

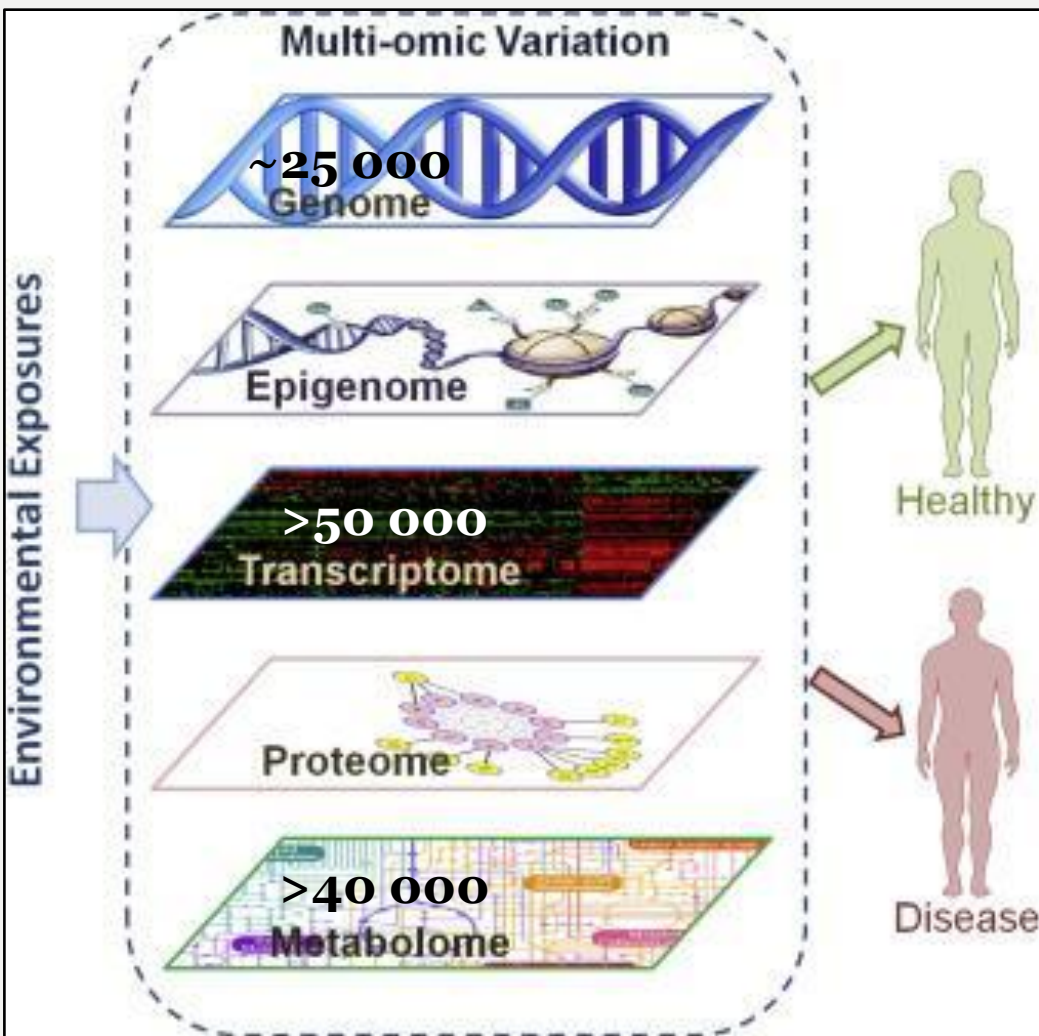
Вся система целиком



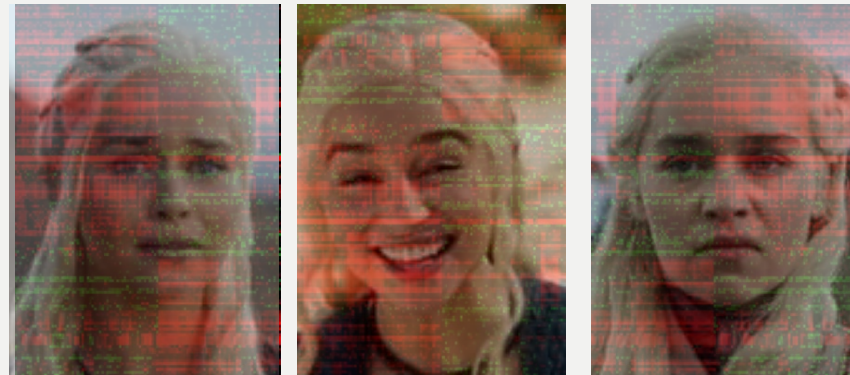
The Hallmarks of Aging, Cell 2013



Как стрелять по тысяче мишеней одновременно?

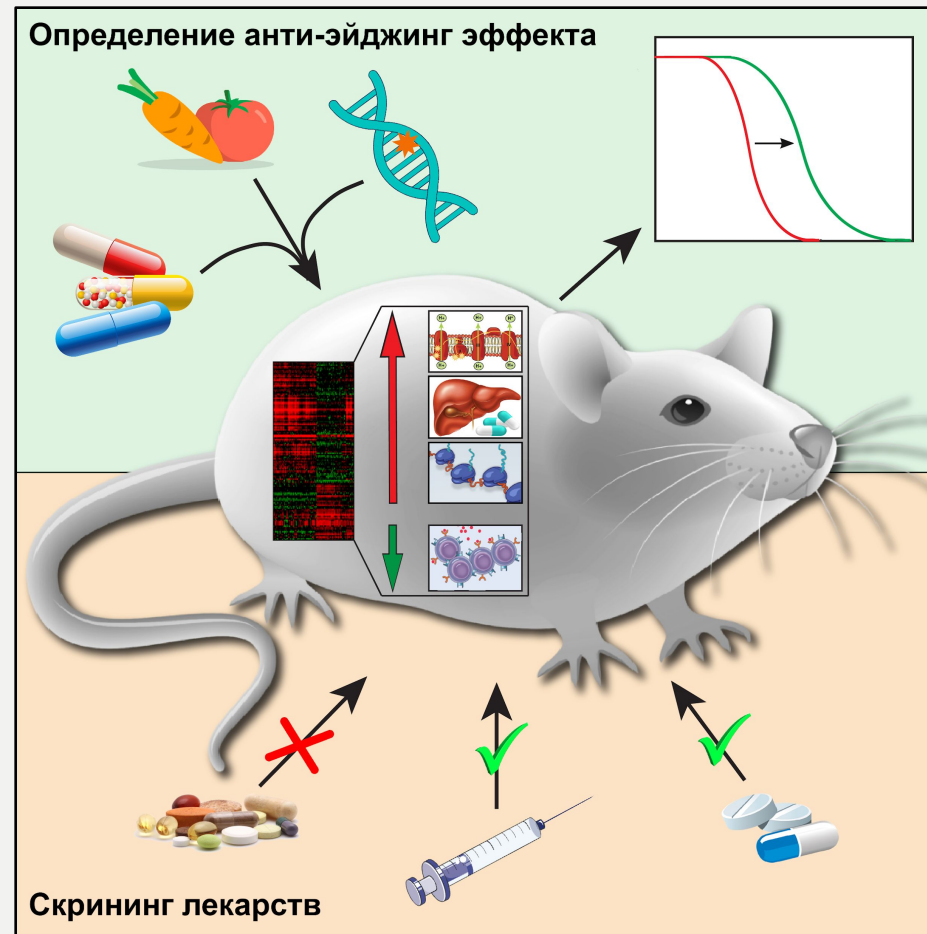


«Омиксные» данные –
скриншот текущего
состояния организма



Отображают состояние всей
системы

Скрининг лекарств против старения



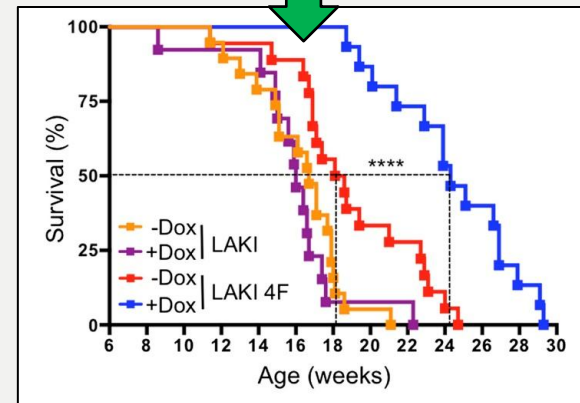
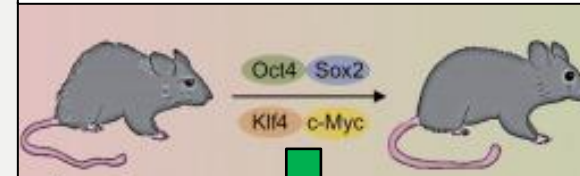
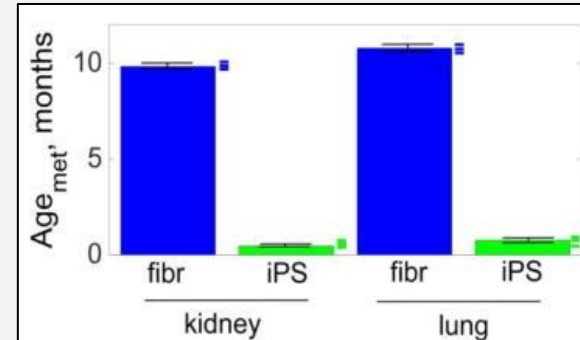
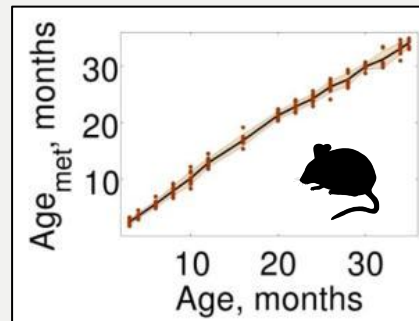
Основная идея:
отобрать лекарства, вызывающие
системный анти-эйджинг эффект

Анти-эйджинг эффект



Обращение возрастных изменений

- Физиологические
- Транскриптомные
- Эпигенетические

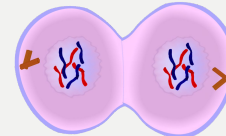


Частичное репрограммирование
продлило жизнь
прогерийным мышам

Почему «обращение старения» может быть плохой идеей



**Уровень
гормона роста**



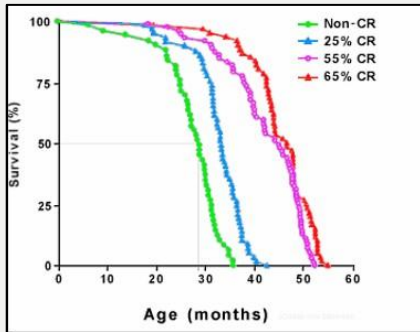
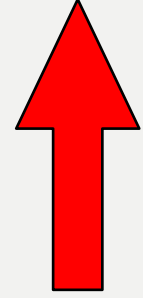
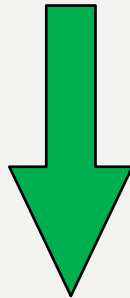
Пролиферация



**Системы
поддержания
организма**

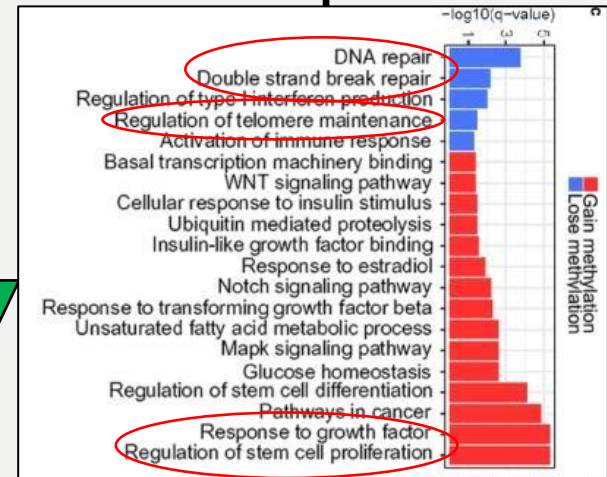


**Возрастные
изменения**



Методы

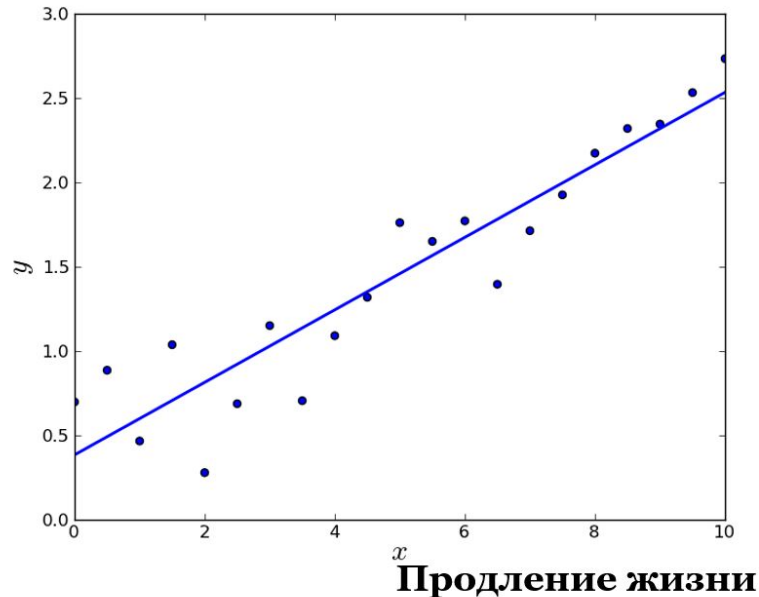
продления жизни



Анти-эйджинг эффект



Уровень биомаркера



Эффект, вызванный существующими методами продления жизни

- Общие паттерны
- Паттерны, связанные с размером эффекта

Анти-эйджинг эффект

Cell Metabolism

RESOURCE | VOLUME 30, ISSUE 3, P573-593.E8, SEPTEMBER 03, 2019

Identification and Application of Gene Expression Signatures Associated with Lifespan Extension

Alexander Tyshkovskiy • Perinur Bozaykut • Anastasia A. Borodinova • ... Clary B. Clish • Richard A. Miller • Vadim N. Gladyshev ¹¹ • [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

Published: July 25, 2019 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.06.018> • Check for updates

Intervention	Dietary	Pharmacological	Genetic
Calorie Restriction (CR)	✓		
Every-other-day feeding (EOD)	✓		
Methionine restriction	✓		
Acarbose		✓	
Metformin		✓	
Resveratrol		✓	
Rapamycin		✓	
17- α -estradiol		✓	
Protandim		✓	
GHRKO			✓
S6K1 deletion			✓
MYC deficiency			✓
FGF21 overexpression			✓
DGAT1 deletion			✓
Snell dwarf mice			✓
Ames dwarf mice			✓
Little mice			✓

$\Sigma = 17$ interventions;
77 control-intervention comparisons;
22 sources



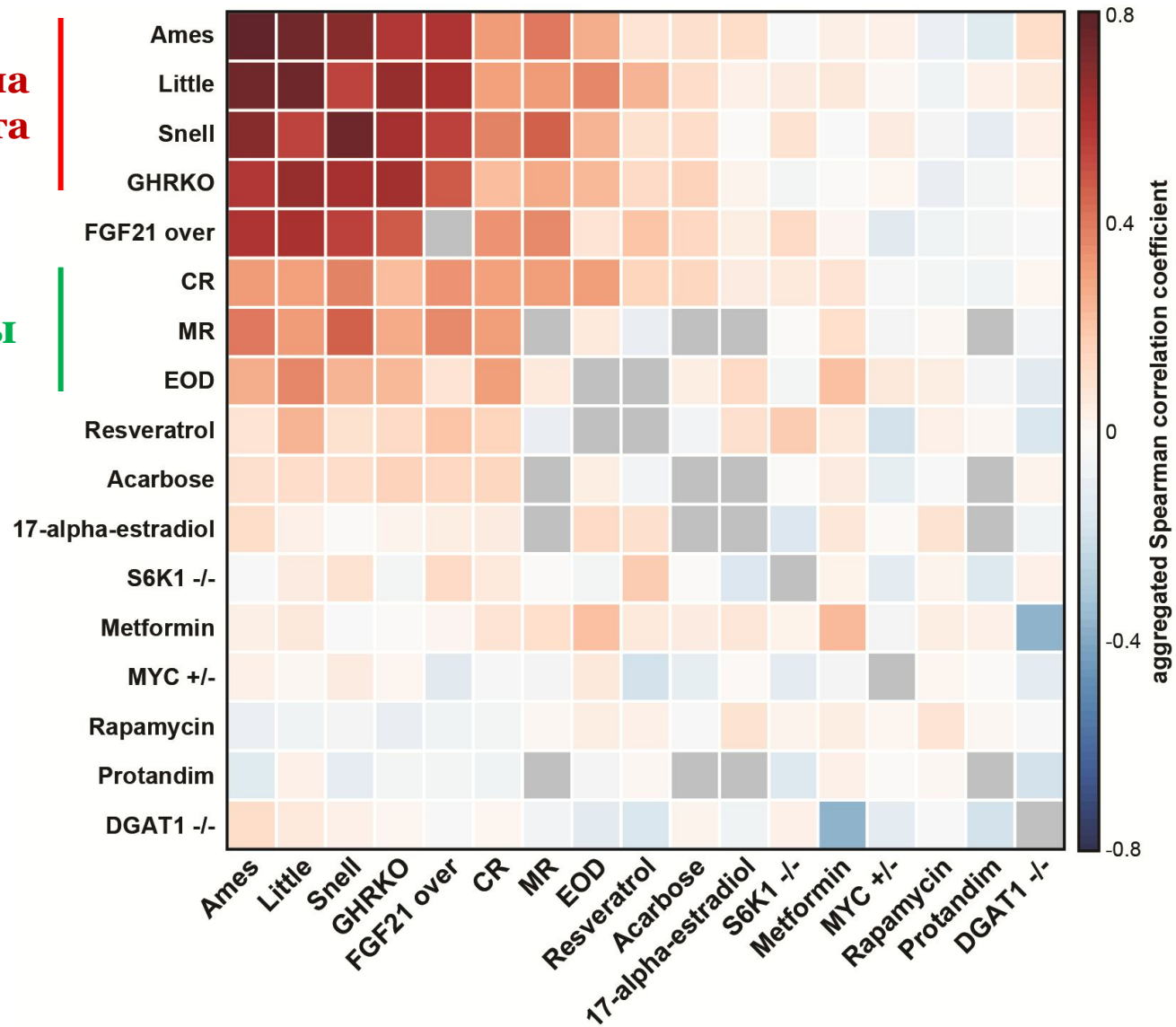
Эффект, вызванный существующими методами продления жизни

- Общие паттерны
- Паттерны, связанные с размером эффекта

Сходство между разными типами интервенций

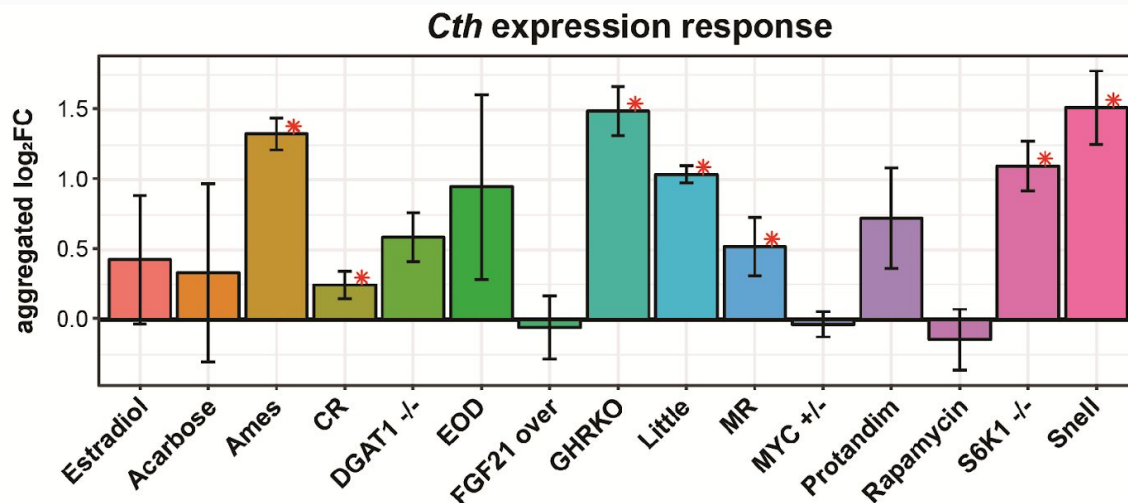
Дефицит гормона роста

Диеты

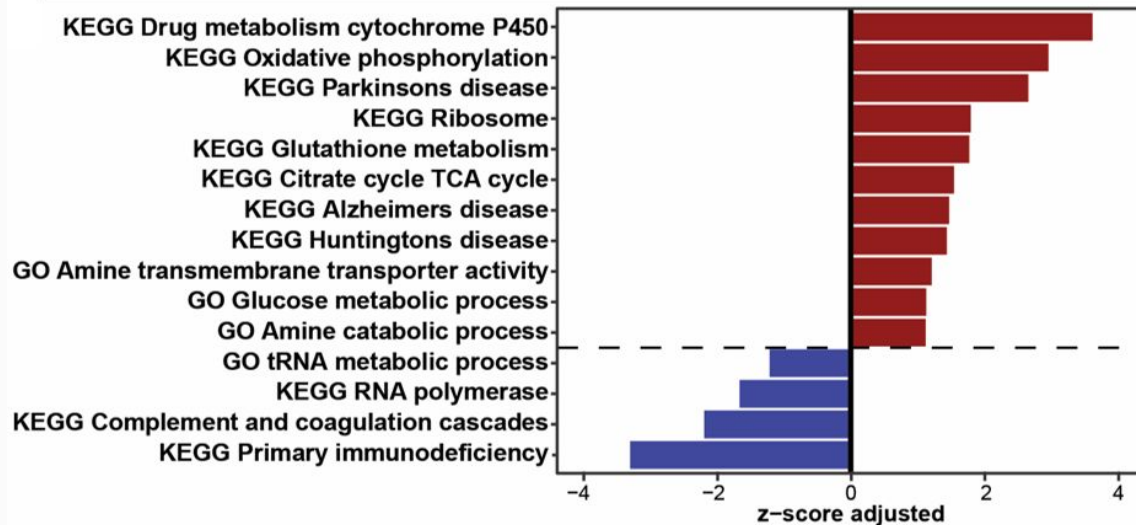


Общие паттерны продления жизни

На уровне
индивидуальных
генов

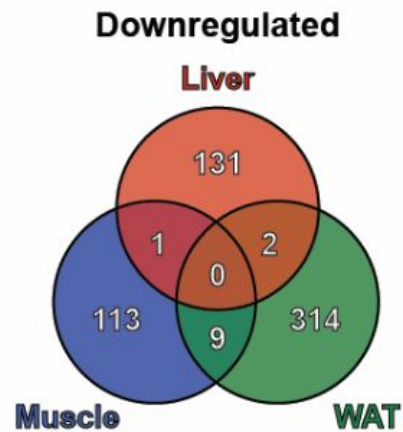
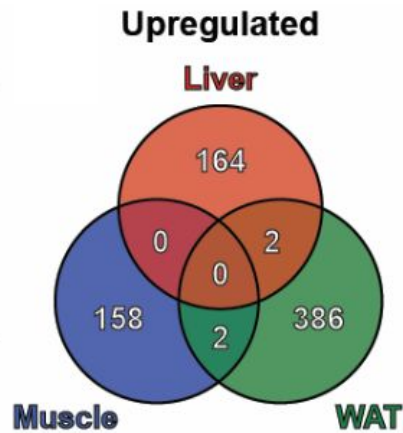


На уровне
обогащенных
клеточных
процессов

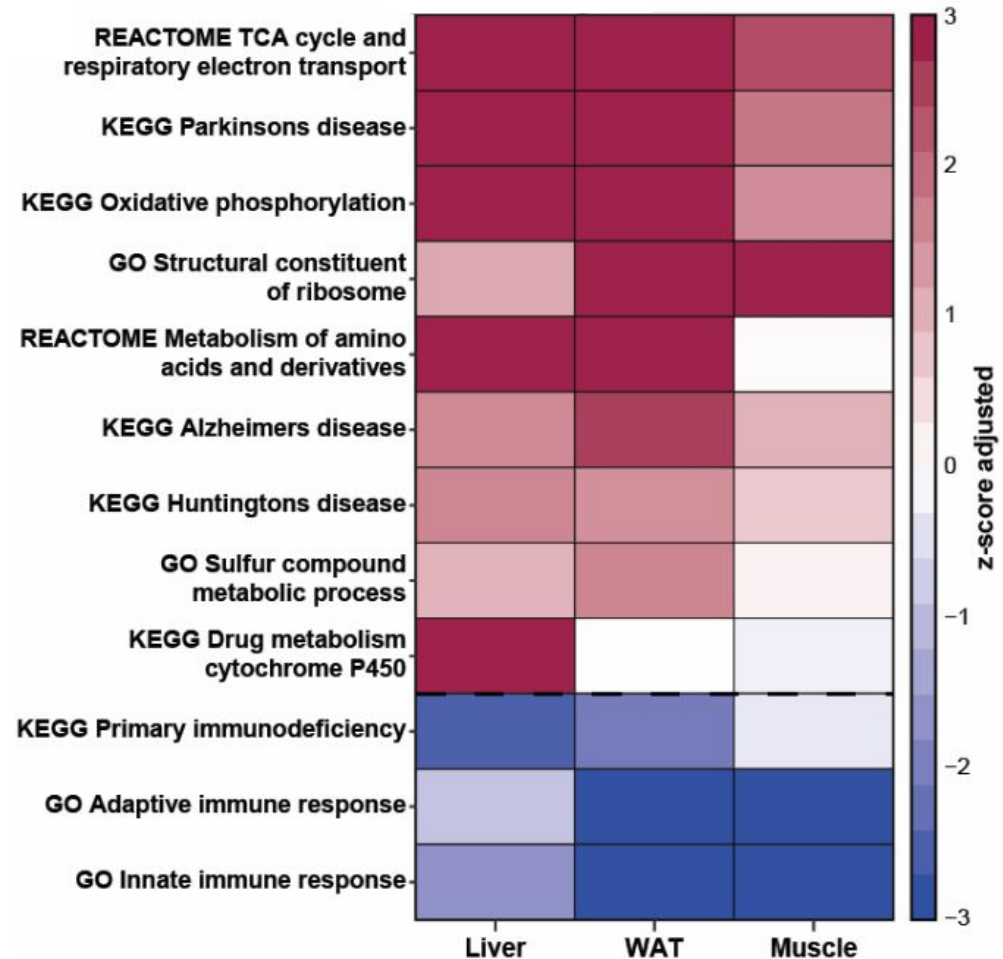


Общие паттерны продления жизни в разных тканях

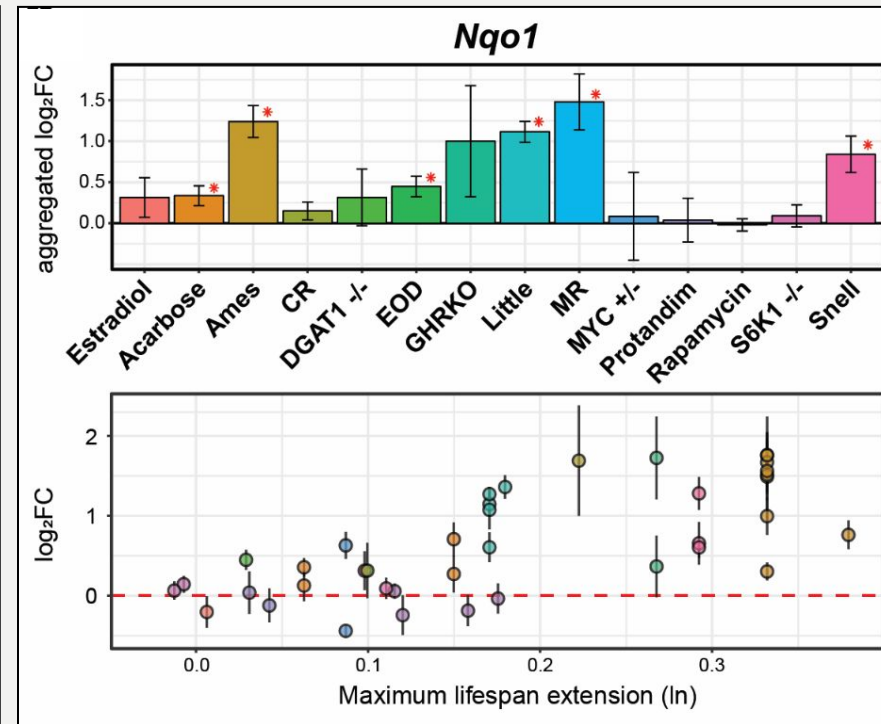
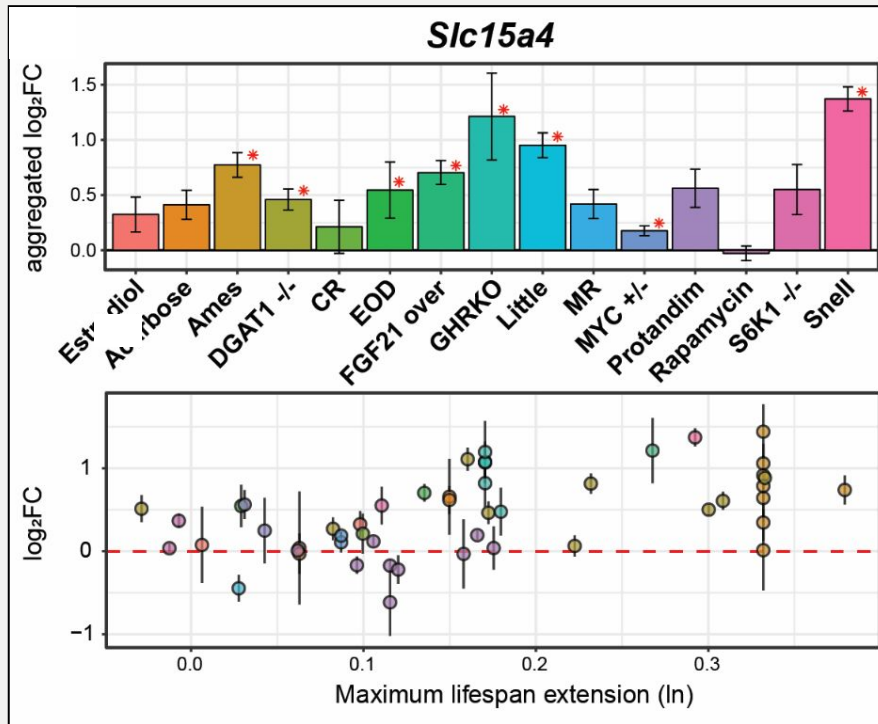
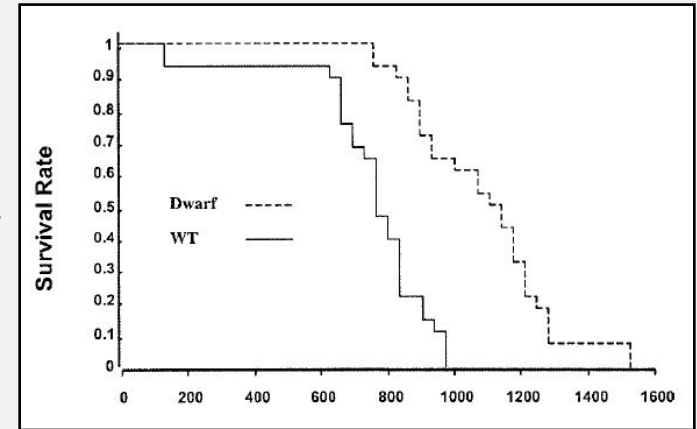
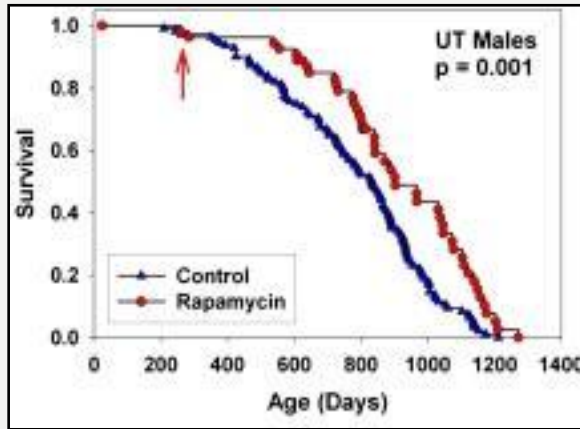
На уровне отдельных генов



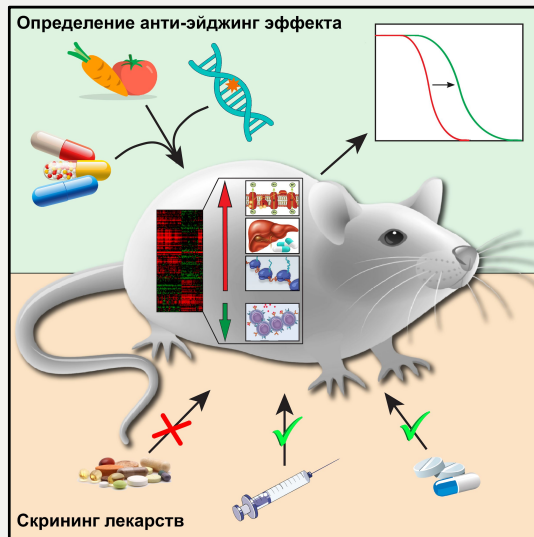
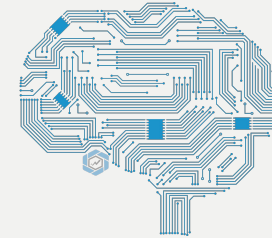
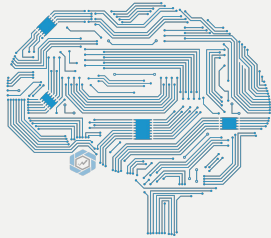
На уровне обогащенных функций



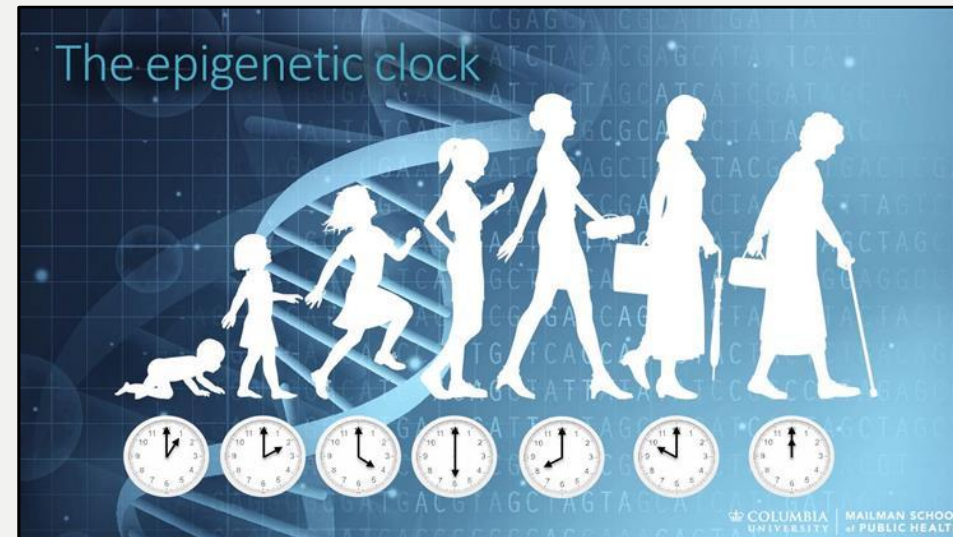
Паттерны продления жизни, предсказывающие размер эффекта



Разработка лекарств против старения



**Поиск
(скрининг)**



**Проверка
эффективности**

Фармакология

вчера

и

сегодня



Спасибо за внимание!

alex.tyshkovskiy@gmail.com



Р.S. Подписывайтесь на канал “Real Scientists” 😊