

Теория старения Обри ди
Грея

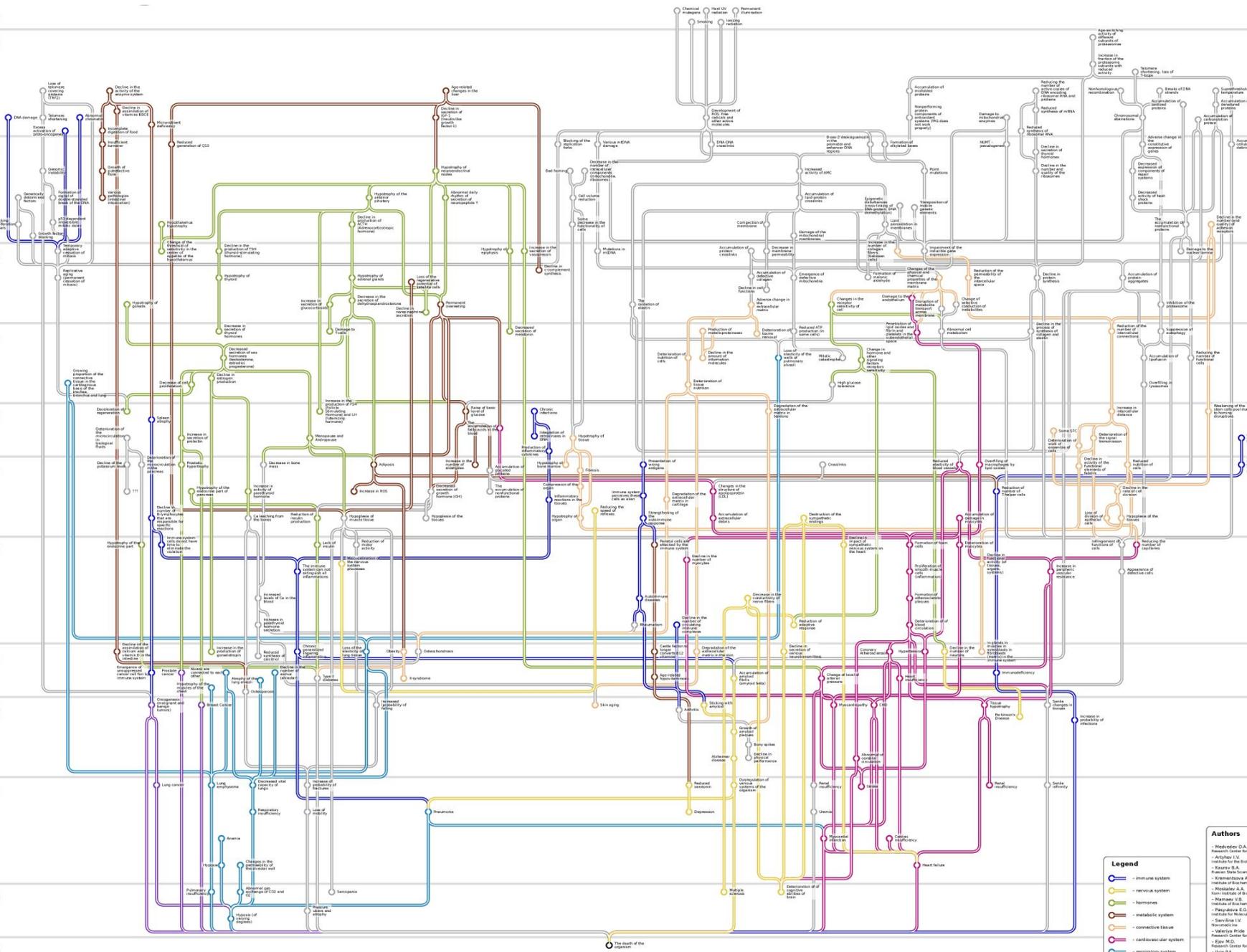
проект SENS и его критика

Идея SENS

- Метаболизм **постоянно** причиняет повреждения
- Повреждения **со временем** вызывают патологию
- Патология вызывает другие патологии
- Возможна симуляция процесса
- «Partial reversal can be as effective as complete reversal; partial retardation can't»

Идея SENS

	Болезни		Старение
Инфекционные	Врожденные	Возрастные	
Туберкулез Малярия ВИЧ ...	Болезнь Тея MELAS Гемофилия ...	Альцгеймер Онкология Артеросклероз	Немощность Саркопения Старение иммунной системы ...



Legend

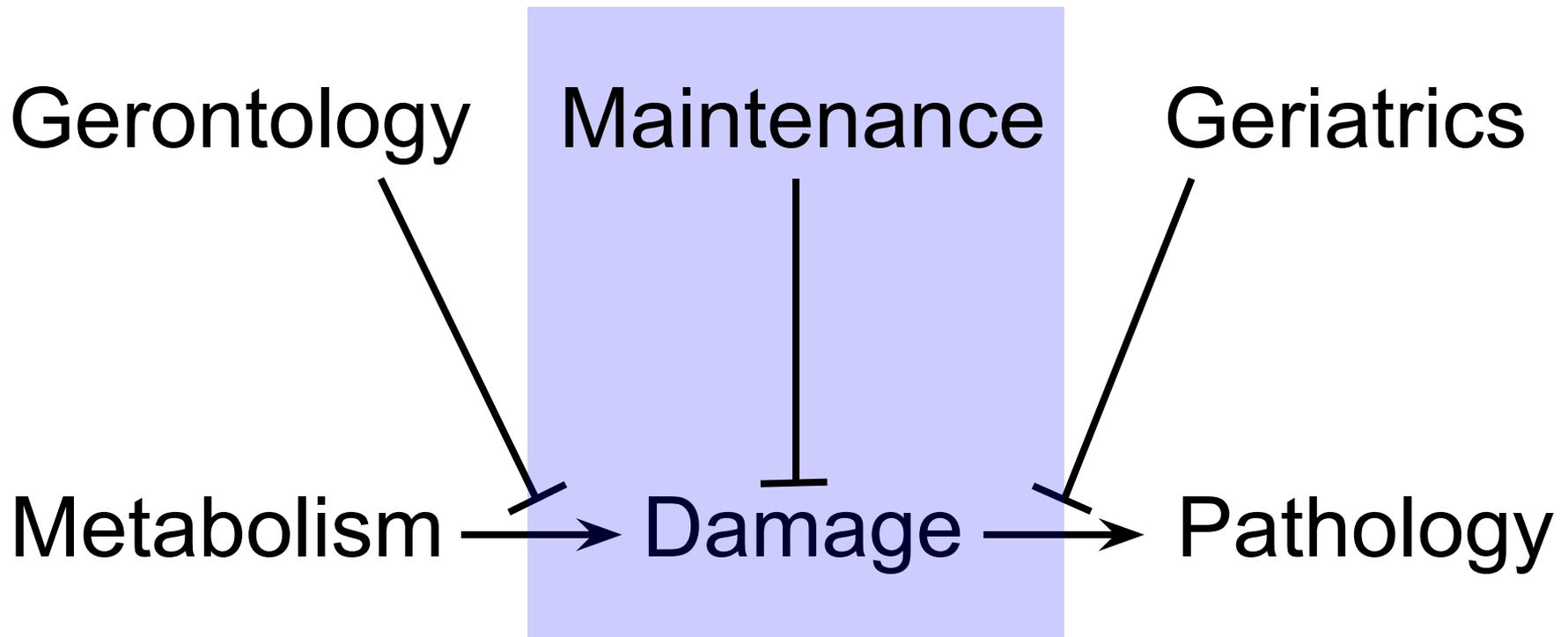
- immune system
- nervous system
- hormones
- metabolic system
- connective tissue
- cardiovascular system
- respiratory system
- cancer
- interplay links

Authors

- Wladimir D.A. Research Center for Advanced Technologies
- Alexey I.V. Institute for the Biology of Aging
- Robert E.L. Ramon Soto University and Clinical Center
- Konstantin A.V. Institute of Biochemical Physics
- Nikolay A.A. Stem Institute of Biology
- Maratbek E.R. Institute of Biochemical Physics
- Fedorova E.G. Institute of Biochemical Physics
- Savelina I.V. Institute of Biochemical Physics
- Valeriy Prida. Research Center for Advanced Technologies
- Egor M.G. Research Center for Advanced Technologies
- Ilya P.A. Research Center for Advanced Technologies
- Zimin E.A. Research Center for Advanced Technologies
- Sytkov A.N. Research Center for Advanced Technologies

Идея SENS

Возможности для вмешательства в процесс старения



Инженерный подход позволяет достаточно быстро достигнуть большого увеличения продолжительности жизни

Идея SENS

This is the damage

**Seven
Deadly
Things**

Cell loss, cell atrophy - *1955*

Division-obsessed cells (cancer) *1959/ 1982*

Death-resistant cells - *1965*

Mitochondrial mutations - *1972*

Intracellular junk - *1959*

Extracellular junk - *1907*

Extracellular crosslinks - *1981*

No new type of damage confirmed since 1982!

Metabolism → Damage → Pathology:

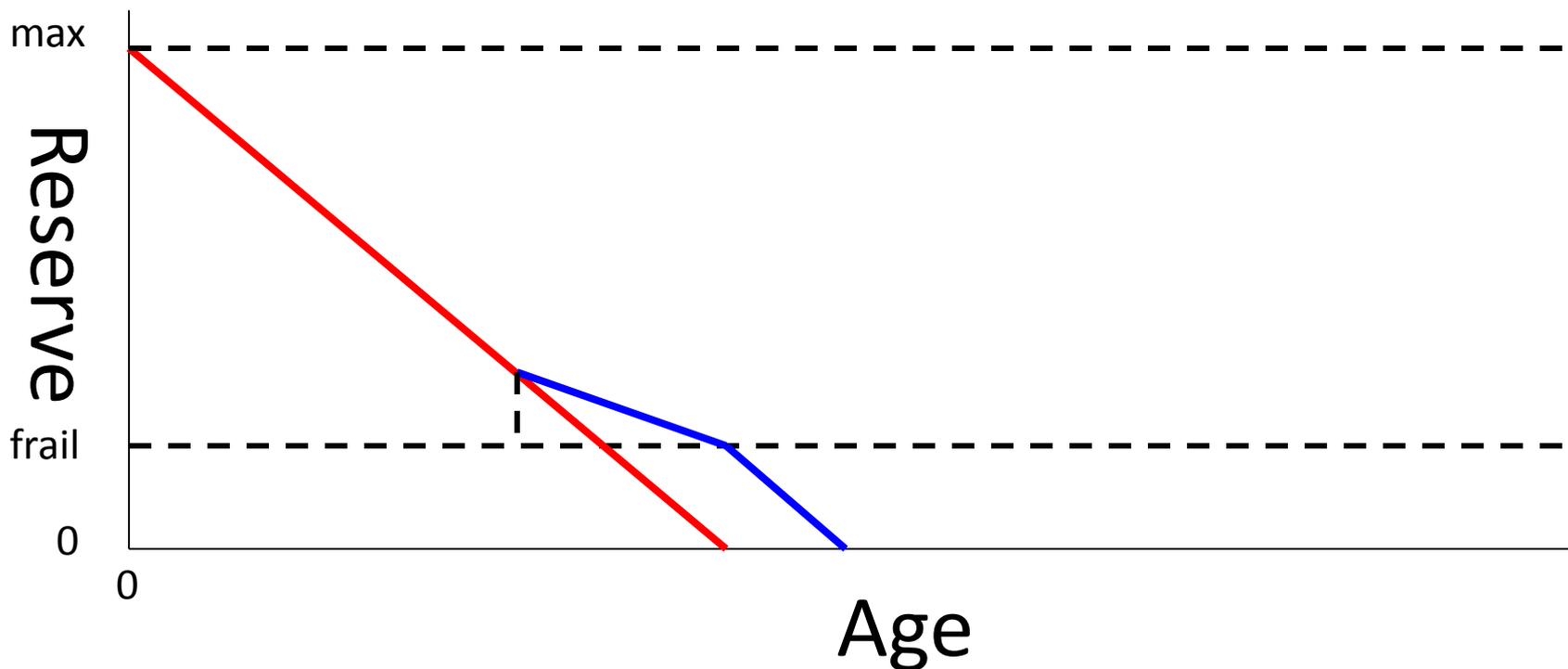
The seven deadly things

Respiration (oxidation)	<i>Cell loss/atrophy</i>	Neurodegeneration
Carbohydrate metabolism (glycation)	<i>Death-resistant cells</i>	Atherosclerosis
Cell turnover (mutations, telomere shortening, dysregulation, stem cell depletion)	<i>Nuclear [epi]mutations</i>	Cancer
	<i>Mitochondrial mutations</i>	Diabetes
	<i>Lysosomal junk</i>	Hormone decline
	<i>Extracellular junk</i>	Blindness
	<i>Protein crosslinks</i>	Immune decline
<i>Etc, etc, etc</i>	<u>Er... that's it!</u>	<i>Etc, etc, etc</i>

Скорость убегания от старения (LEV)

The rate at which rejuvenation therapies must improve (following the achievement of RHR) in order to outpace the accumulation of so-far-irreparable damage

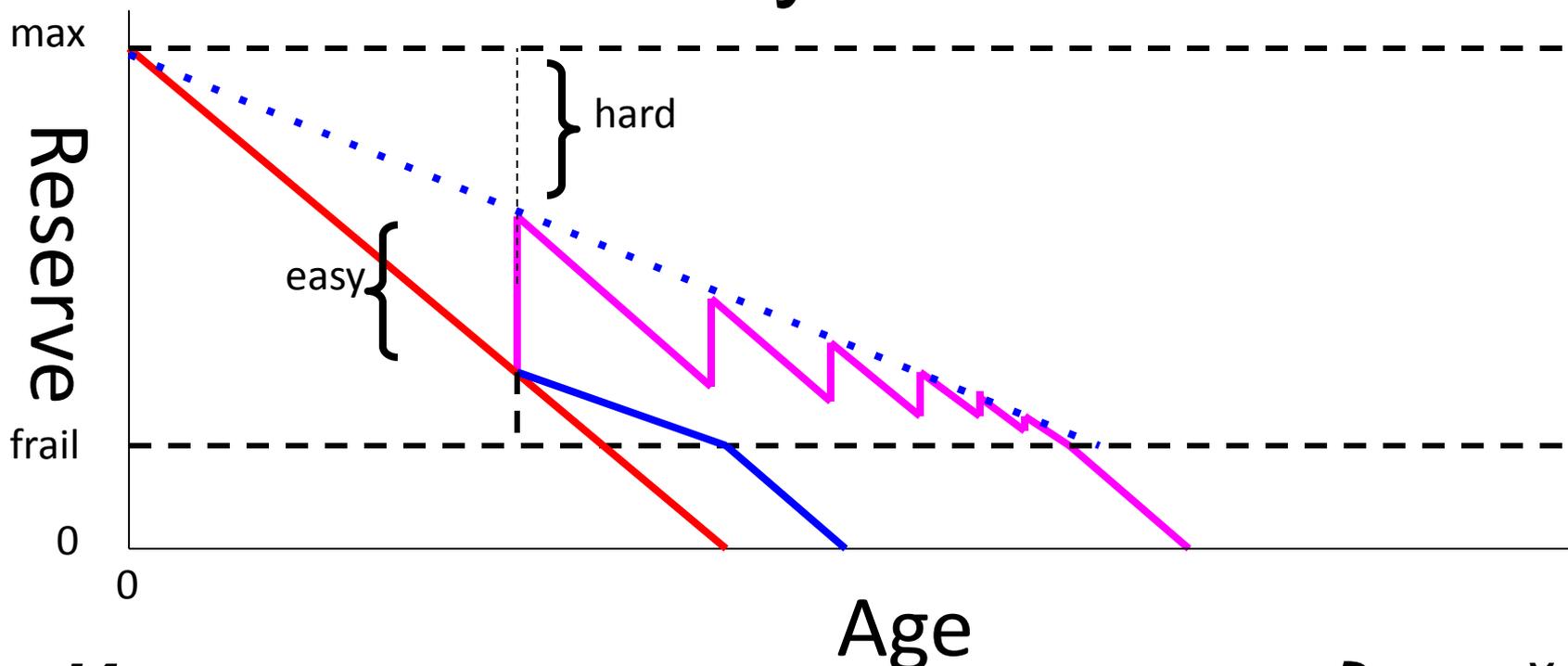
Замедление старения: скромные результаты



В 2 раза меньше повреждений со средних лет

- удваивает остающийся срок жизни
повышает общую ПЖ всего на 20%

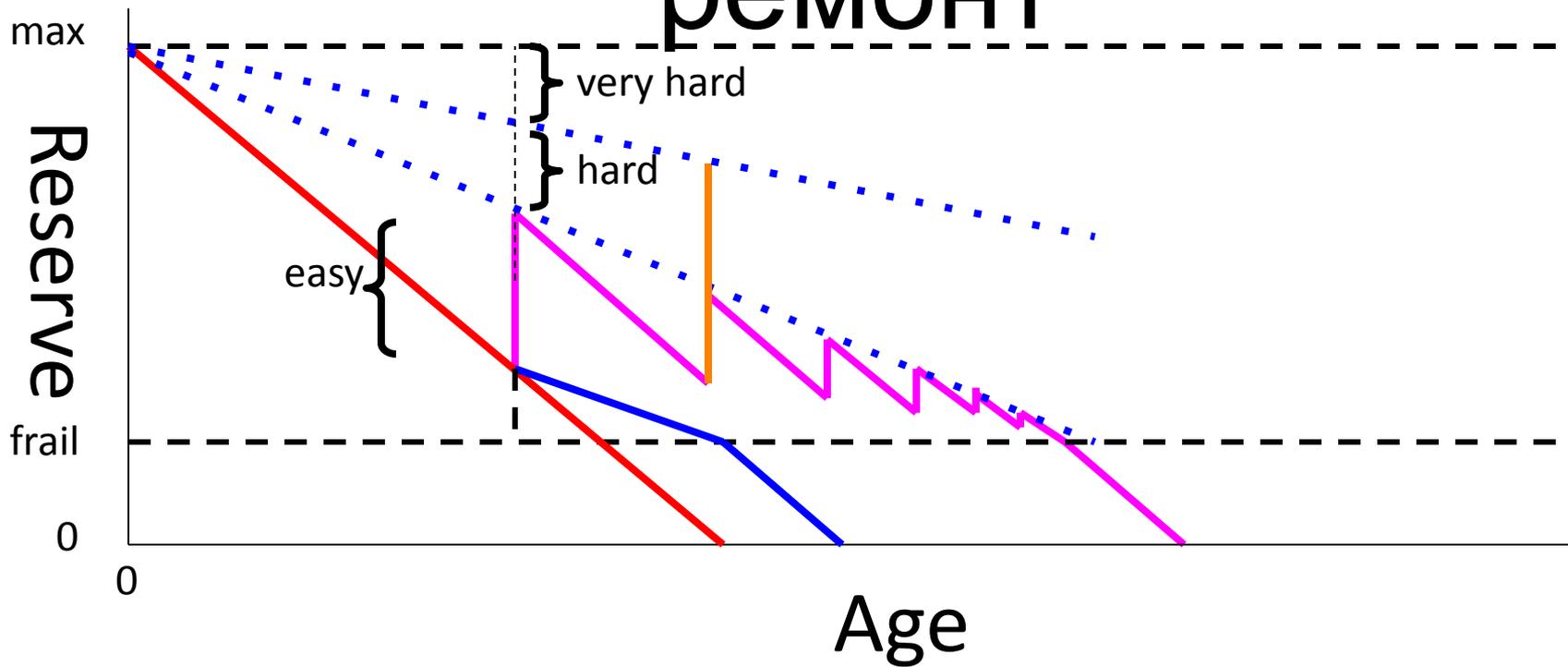
Починка на столько же: намного лучше



Исправление половины повреждений со среднего возраста

- удваивает **общую** ПЖ
- увеличивает остающуюся ПЖ 5-кратно

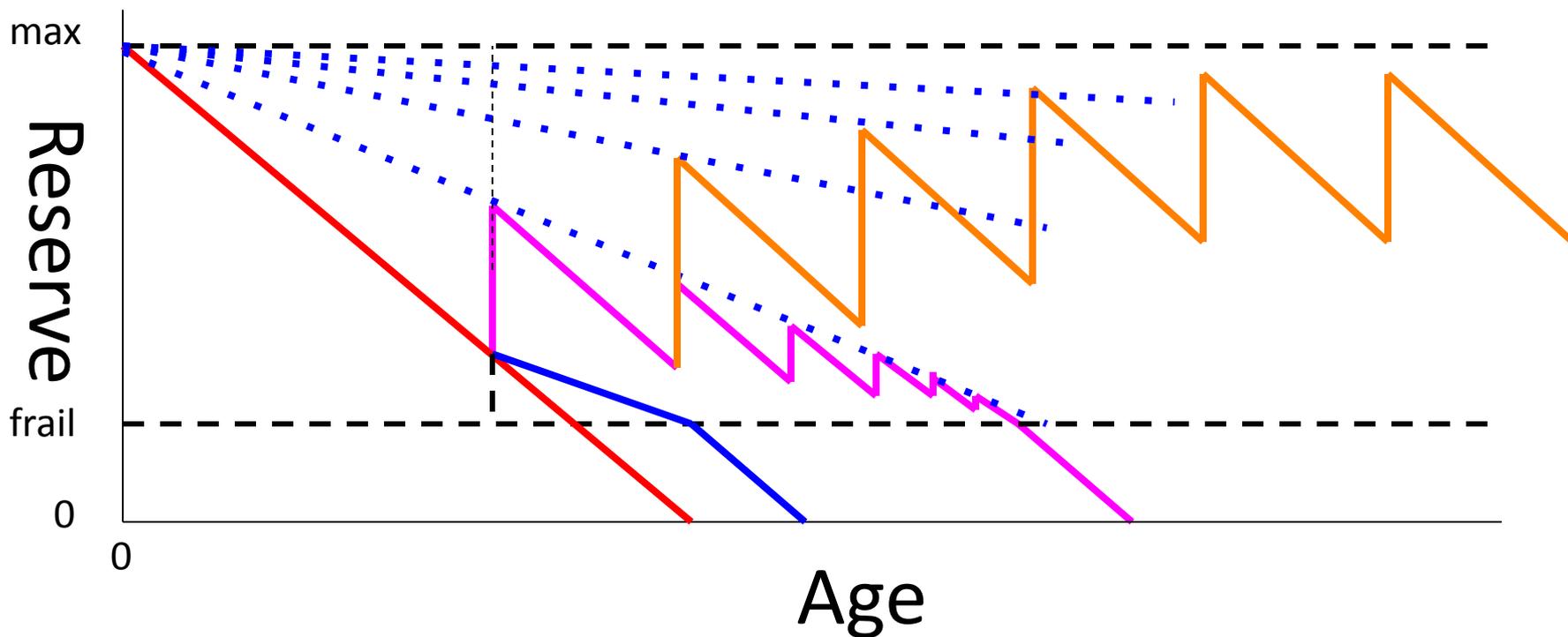
Постоянно улучшаемый ремонт



Исправление 1/2 повреждений, потом 3/4

- not as good as doing 3/4 first time...
- but better than doing 1/2 first time

Бесконечно лучше



Исправление половины, потом 3/4, потом 7/8...

- обгоняет неисправимые сейчас
повреждения...

- **обеспечивает неограниченную ПЖ**

Проект SENS

- Strategies for Engineered Negligible Senescence (Инженерные стратегии пренебрежимого старения)
- Исследовательский фонд SENS (SRF):
 - SRF Research Center
 - Rejuvenation Biotechnology Conference
 - SRF Education
- Фонд «Мышь Мафусаила»

сайт фонда sens.org

Проект SENS

Повреждение	Решение (глава книги)	Подпроект
1. Потеря и атрофия клеток	Стволовые клетки, факторы роста, упражнения (гл.11)	RepleniSENS
2. Внеклеточный мусор	Стимуляция иммунной системы для фагоцитоза (гл.8)	AmyloSENS
3. Внеклеточные сшивки	Агенты, разрушающие сшивки (ферменты и др.) (гл.9)	GlycoSENS
4. Бессмертные клетки	Гены апоптоза, стимуляция иммунной системы (гл.10)	ApoptoSENS
5. Мутации митохондриальной ДНК	Аллотопическая экспрессия митохондриальных белков (гл.5 и 6)	MitoSENS
6. Внутриклеточный мусор	Трансгенные микробные ферменты (гл.7)	LysoSENS
7. Канцерогенные (эпи) мутации в ядре	Делеция гена теломеразы/ALT и введение стволовых клеток (гл.12)	OncoSENS

RepleniSENS

- Перепрограммирование соматических клеток (in vitro)
- Терапевтическое клонирование
- Борьба с инволюцией тимуса
- Wake Forest University Institute for Regenerative Medicine

AmyloSENS

- Активные и пассивные вакцины. Активные – представить частицу амилоида иммунным клеткам, пассивные – создать антитела вне человека и ввести их инъекцией
- Каталитические антитела
- Проводится в University of Texas-Houston Medical School и в Brigham and Women's Hospital в Гарвардском университете

GlycoSENS

- Разрушение молекул глюкозепана, сшивающих волокна коллагена
Поиск подходящего энзима
Одноразовые протеазы
AGE-breaking (ALT-711)
Кэмбриджский и Йелльский университеты

ApoptoSENS

- CD8 T-клетки (киллеры), уже не нужные, но не самоустраняющиеся
- Устранение висцерального жира
Сенолитики
- 2 главных подхода: 1) препарат, токсичный для сенесцентных клеток или провоцирующий у них апоптоз, 2) стимулировать иммунную систему находить и уничтожать их
- Исследования в университете Аризоны и в Buck Institute for Research on Aging

MitoSENS

- Перенос 13 митохондриальных генов в ядро

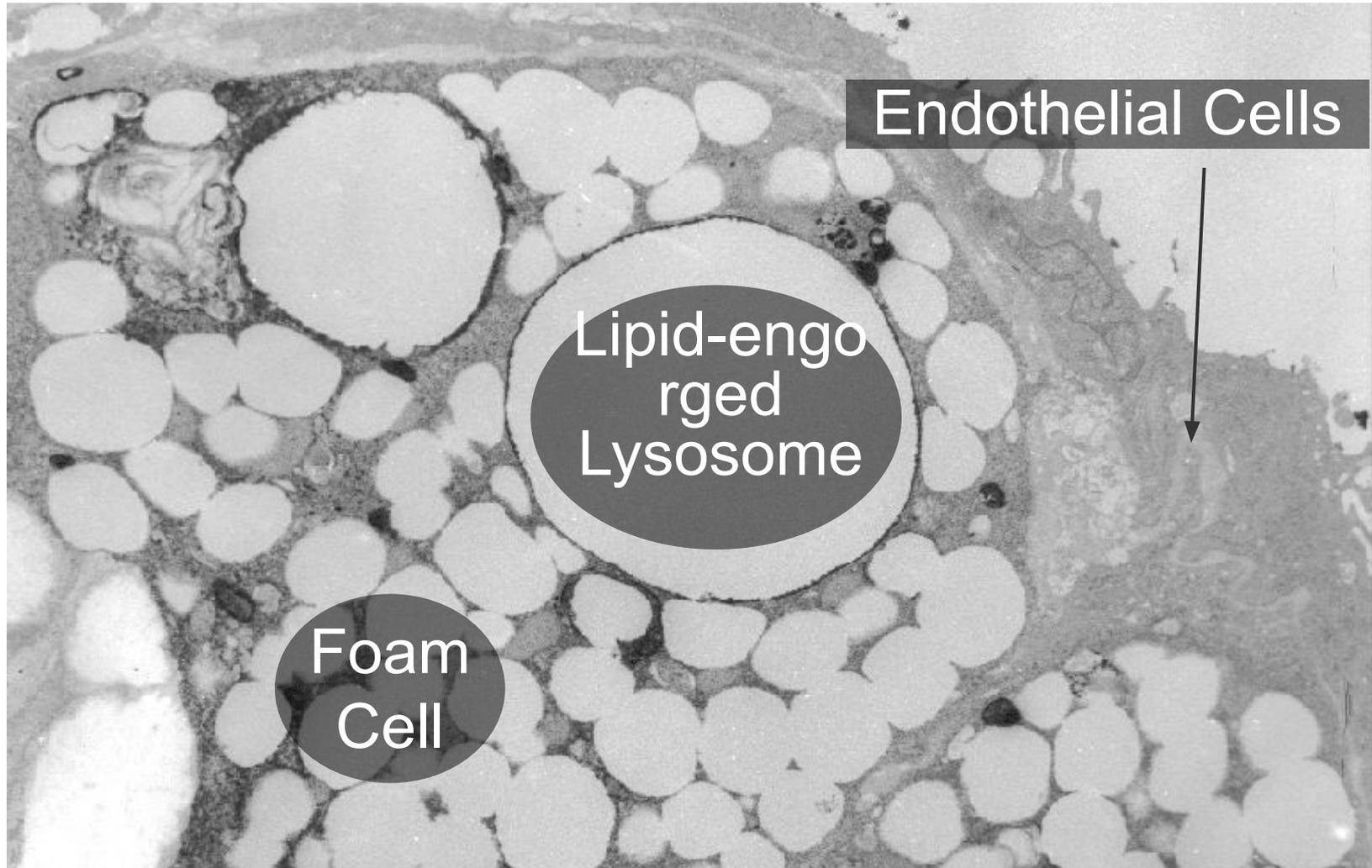
Но: клеток с мутантными митохондриями всего 1%

- Institut de la Vision при университете им. Пьера и Марии Кюри (UPMC), Париж

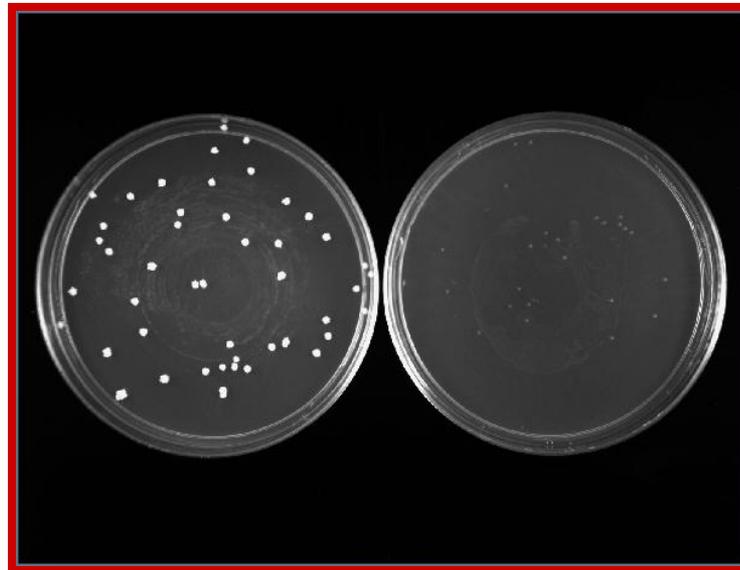
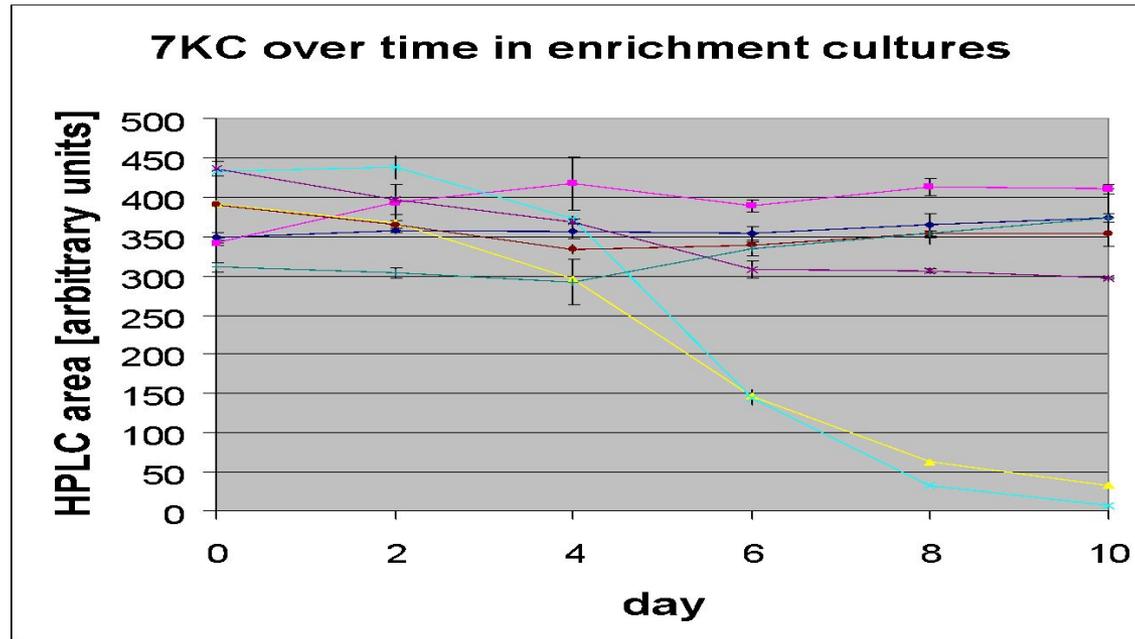
LysoSENS

- Разрушение в лизосомах липофусцина (в долгоживущих клетках), 7-кетохолестерола (в макрофагах)
- Трансгенные микробные гидролазы, найденные в бактериях, разлагающих мертвые организмы
- Исследования - в Rice University

Внутриклеточный мусор в артерии



7-ketocholesterol degradation - a good start



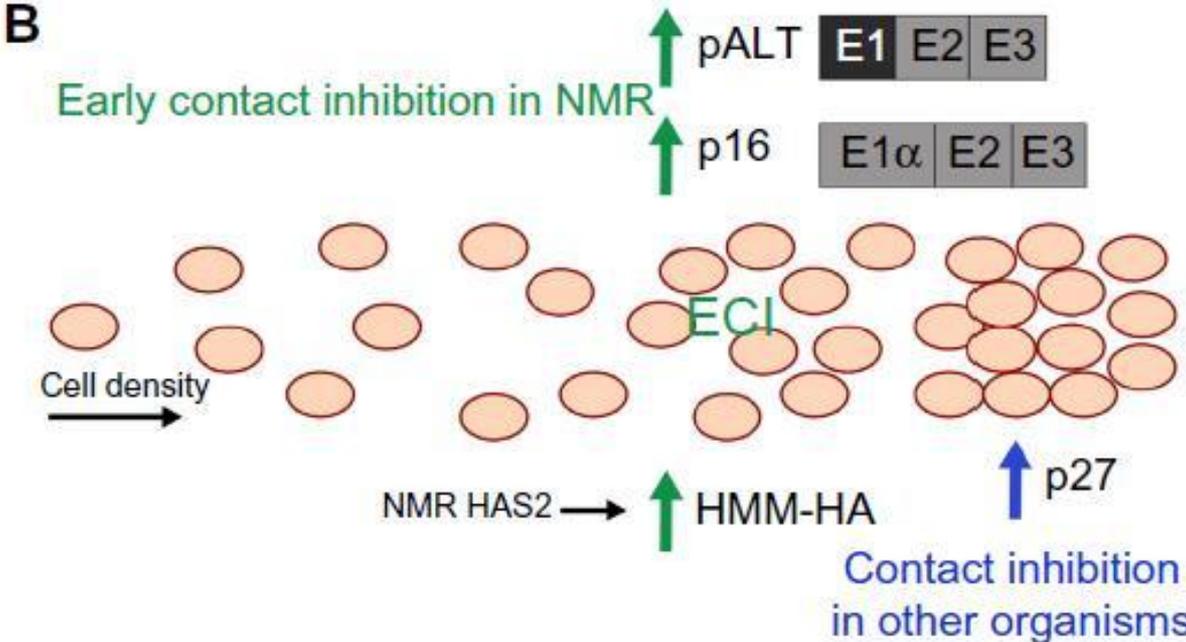
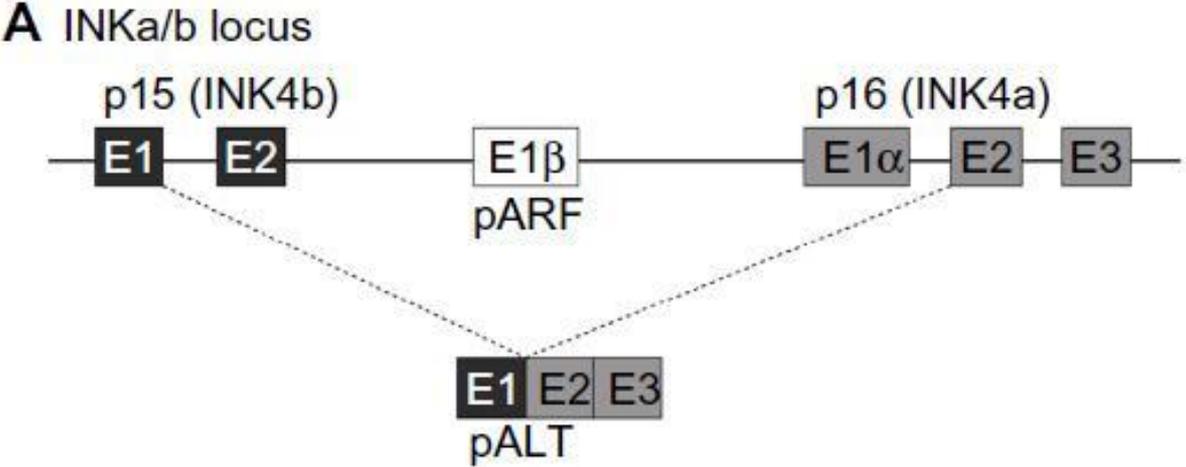
OncoSENS

- WILT - Whole-body Interdiction of Lengthening of Telomeres; и теломераза и ALT; каждые 10 лет пересадка костного мозга
- Кроме очевидной инвалидизации человека, в организме начнут быстро копиться клетки с критически короткими теломерами и наступит теломерная катастрофа
- Особенно это касается тканей из короткоживущих клеток
- Вместо устранения старения получим его ускорение
- 100% клеток организма обработать не получится

Мир без новообразований

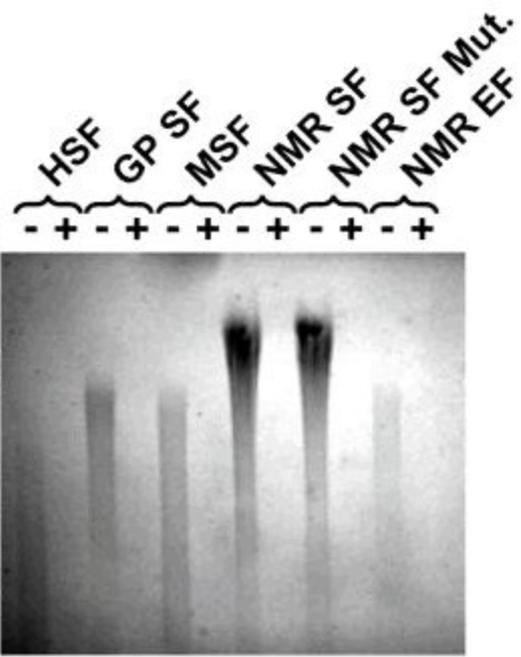
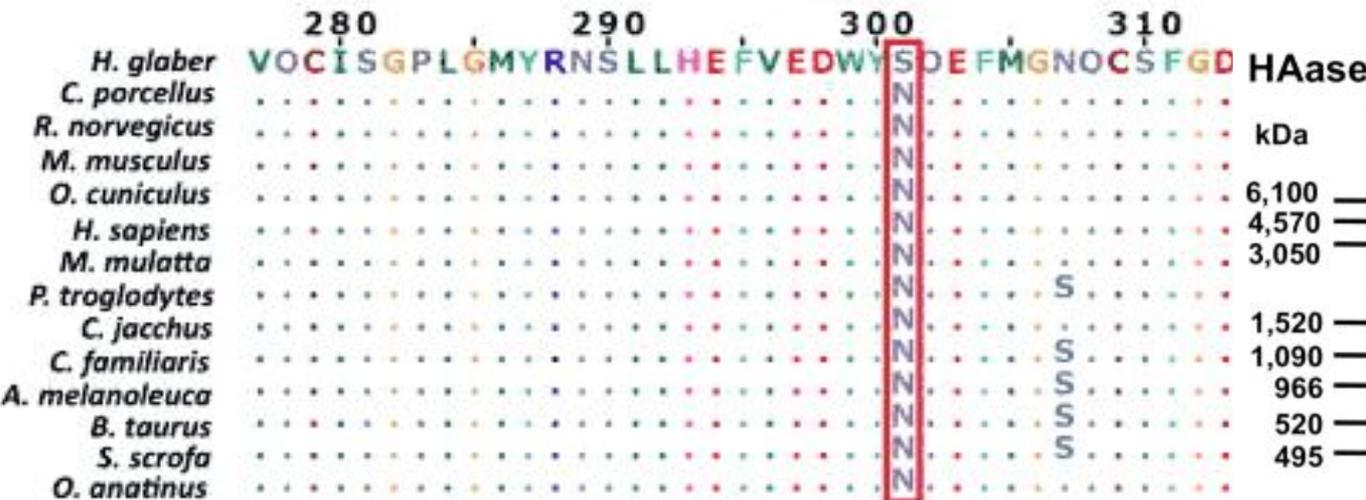
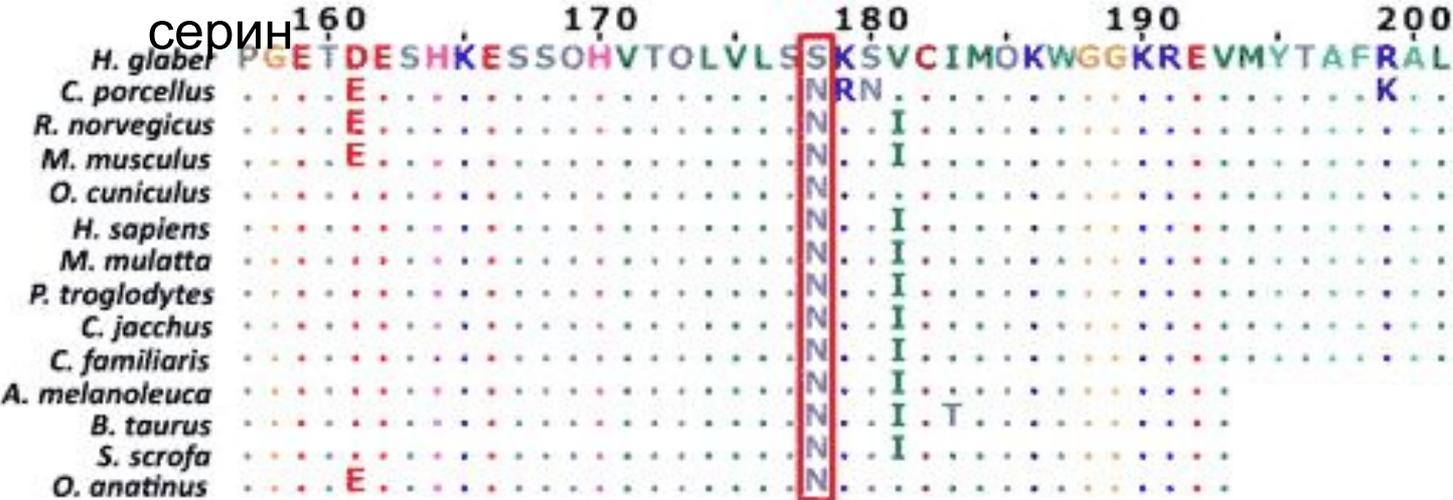
- pALT INK4a/b – гибридный белок p15+p16, синтезируемый в результате альтернативного сплайсинга в ответ на увеличение концентрации клеток - как у голых землекопов
- Более высокомолекулярная гиалуроновая кислота - вследствие измененного как у голых землекопов гена HAS2
- Ген tp53: нужна осторожность – излишний апоптоз ускоряет старение. У человека 1 копия tp53, у слона их 20. Возможно, есть смысл иметь 2 копии гена. Оптимизация самого гена.

Мир без новообразований



Мир без новообразований

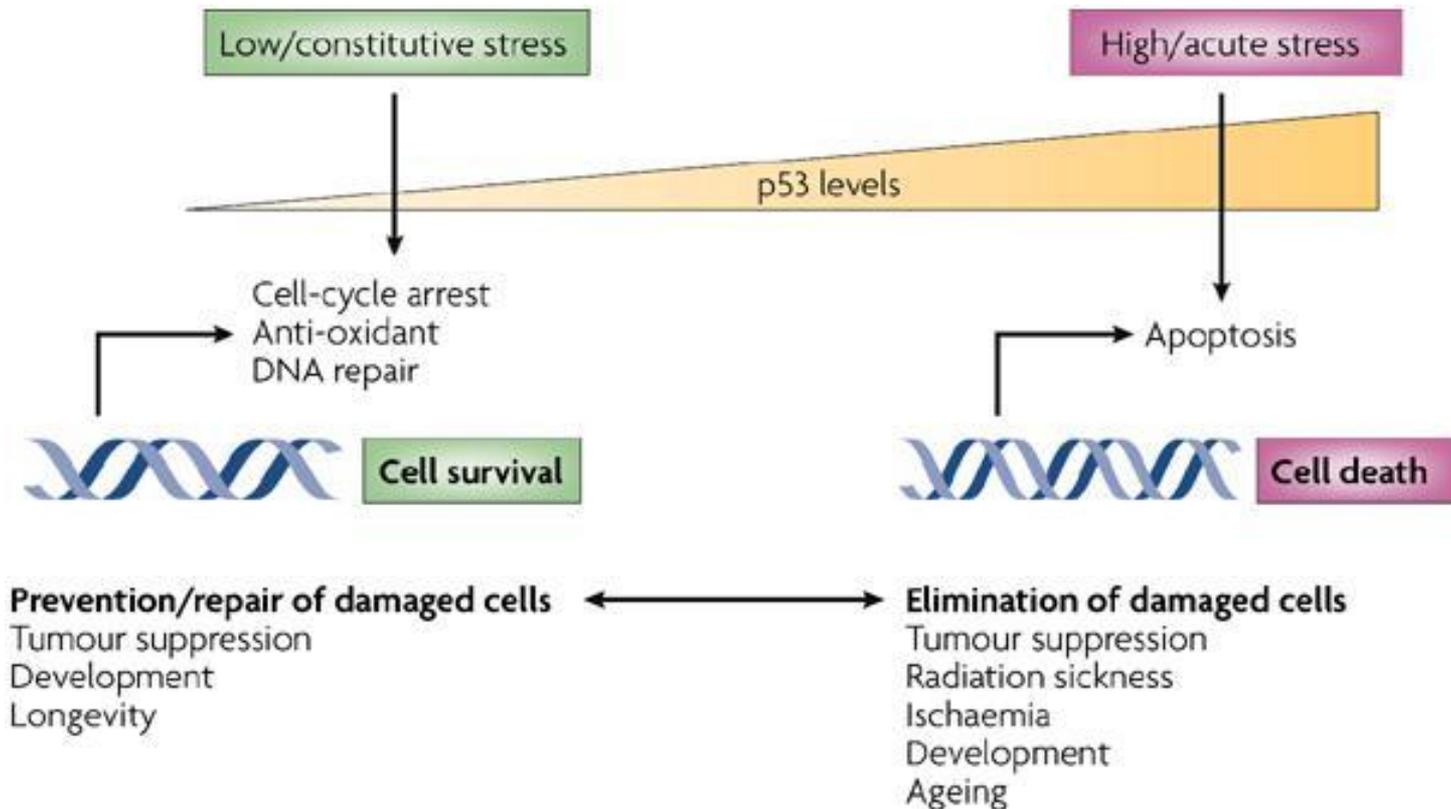
Свойство высокомолекул. ГК – раннее контактное торможение (ECI). В энзиме синтазы ГК, кодируемой HAS2, аспаргин заменен на серин



Многообразиие белка p53

- Специфичен для позвоночных
- Опубликовано около 70 тыс. статей и обзоров, посвященных белку p53
- Введение в геном мышей дополнительной копии немодифицированного гена p53, или снижение экспрессии гена Mdm2 (помечает молекулы p53 для уничтожения) приводит к защите от развития рака без снижения продолжительности жизни
- При слабом клеточном стрессе p53 запускает репарацию, при сильном апоптоз
- Оптимизировать p53 имеет смысл в комплексе с задачей устранения старения

Многообразије белка p53



Многообразиие белка p53

- У человека 12 изоформ p53 (из-за альтернативного сплайсинга, действия альтернативных промоторов и альтернативной инициации трансляции)
- У человека распространен полиморфизм гена p53 по 72-й аминокислоте. Аллель Arg72, в отличие от Pro72, отличается лучшей защитой против рака, так как с этой аллелью связана митохондриальная нетранскрипционная функция p53. Люди, гомозиготные по аллели Pro72, обладают пониженной противораковой защитой, по сравнению с гомозиготными носителями аллели Arg72, но в то же время характеризуются большей средней продолжительностью жизни

Возможные дополнения к SENS

- «Факторы старения» - существование обнаруживается при сшивании мышей и в воздействии микроокружения на клетку. А что если они первичны? Подпроект SENS «[Rejuvenation of the Systemic Environment](#)»
- Деградация (обеднение) микробиома
- Засорение мозга вредной или бесполезной информацией