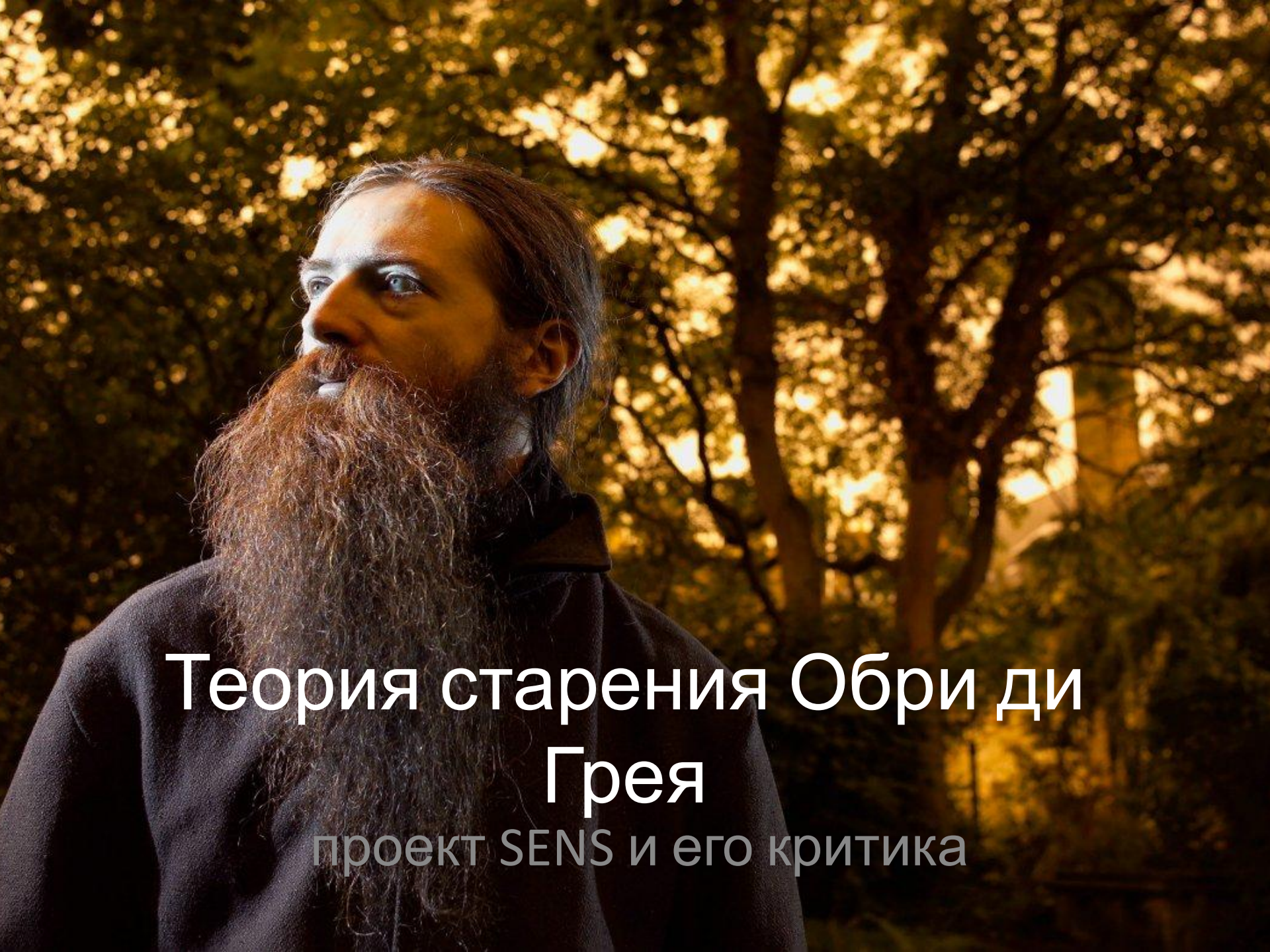


Теория старения Обри ди Грея

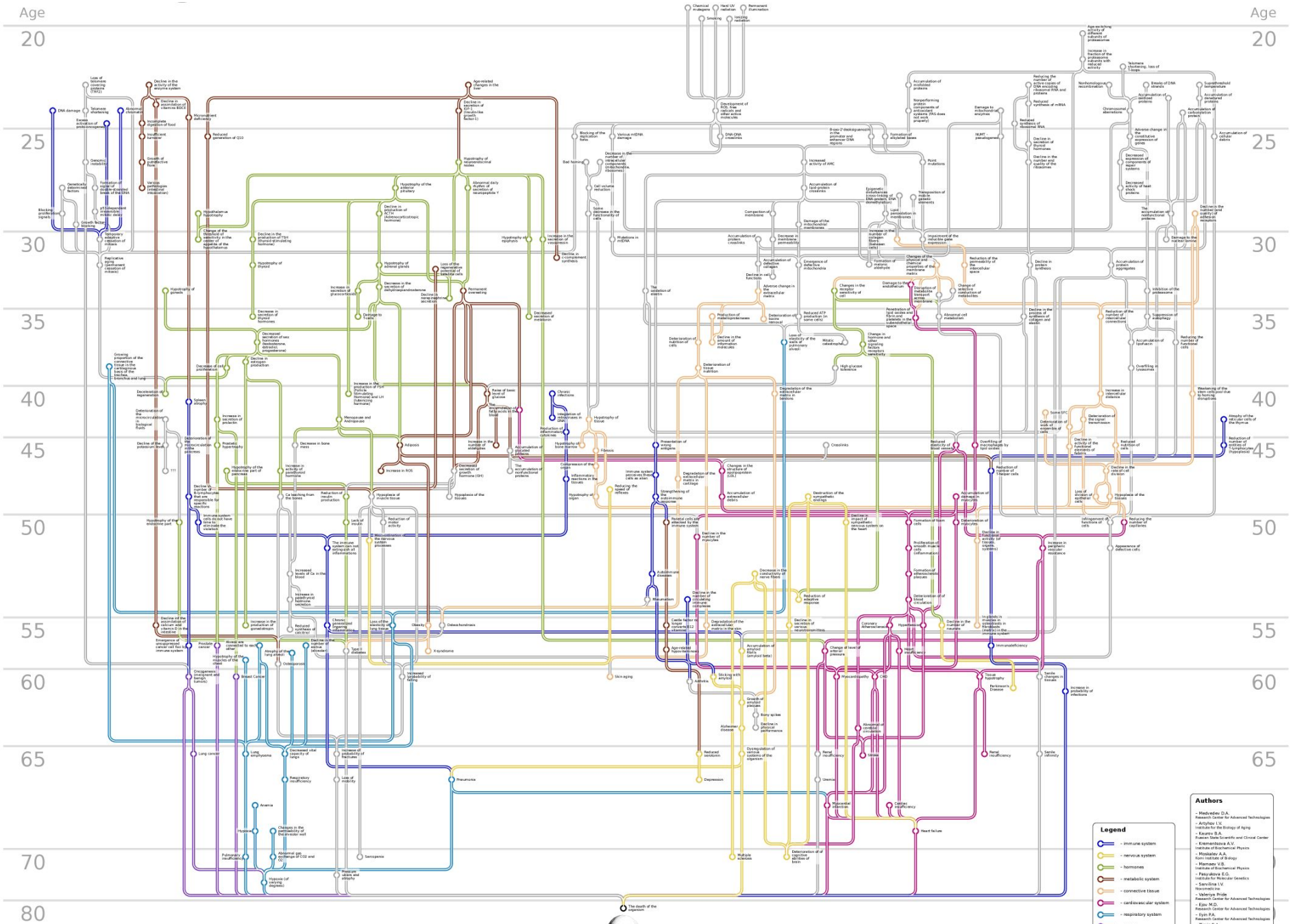
проект SENS и его критика

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 …

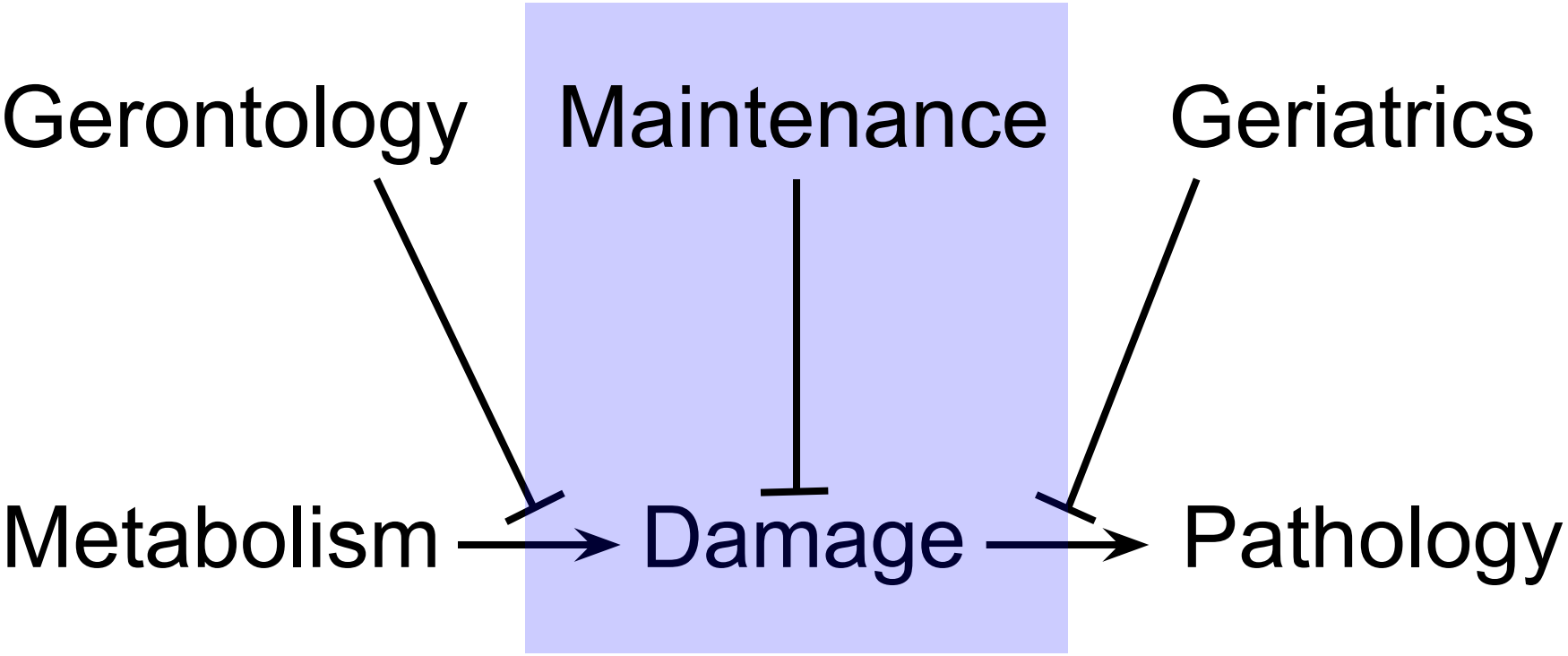


Version 62.0

2008-2014 Research center for Advanced Technologies.
http://sciencevsaging.org
Author of the idea: Medvedev D.A.

Идея SENS

Возможности для вмешательства в процесс старени



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:

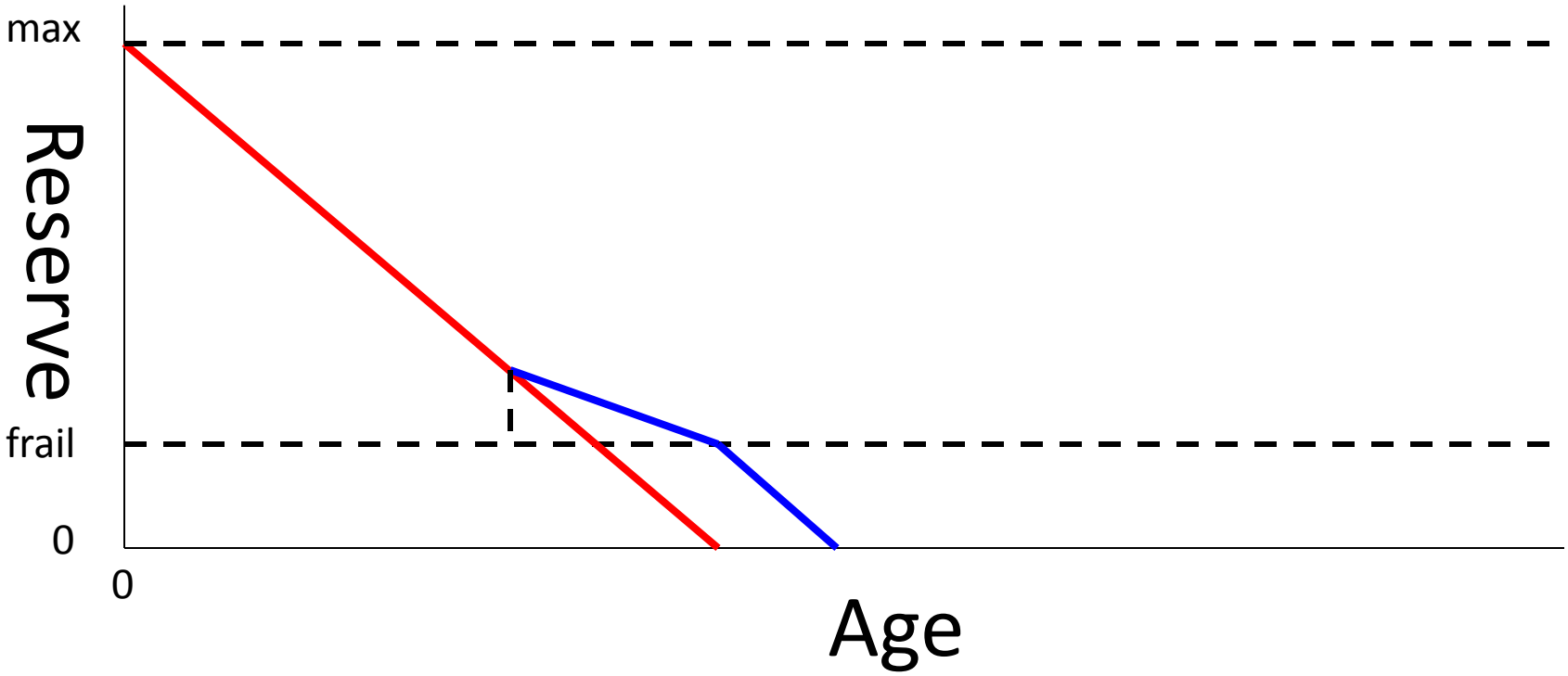
The seven deadly things

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

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

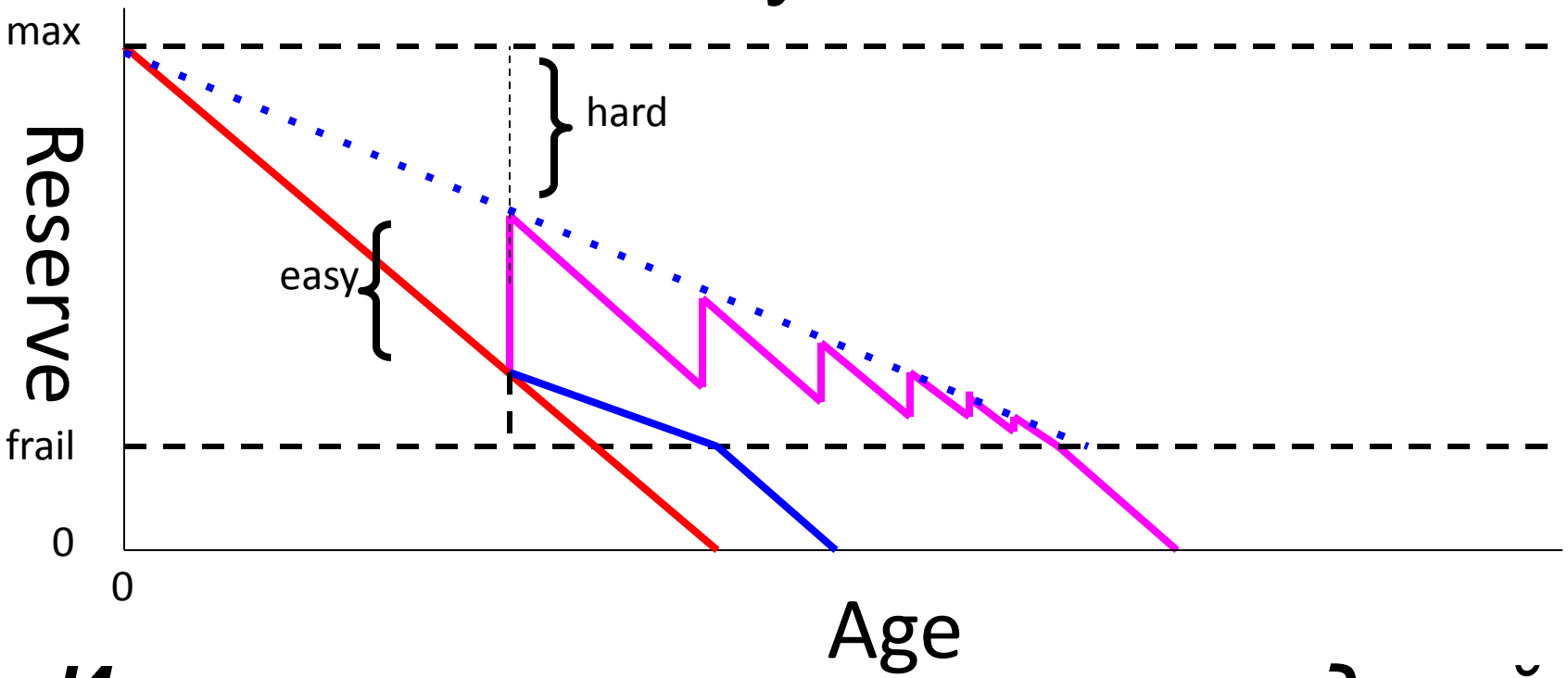
Замедление старения: скромные результаты



В 2 раза меньше повреждений со средних лет

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

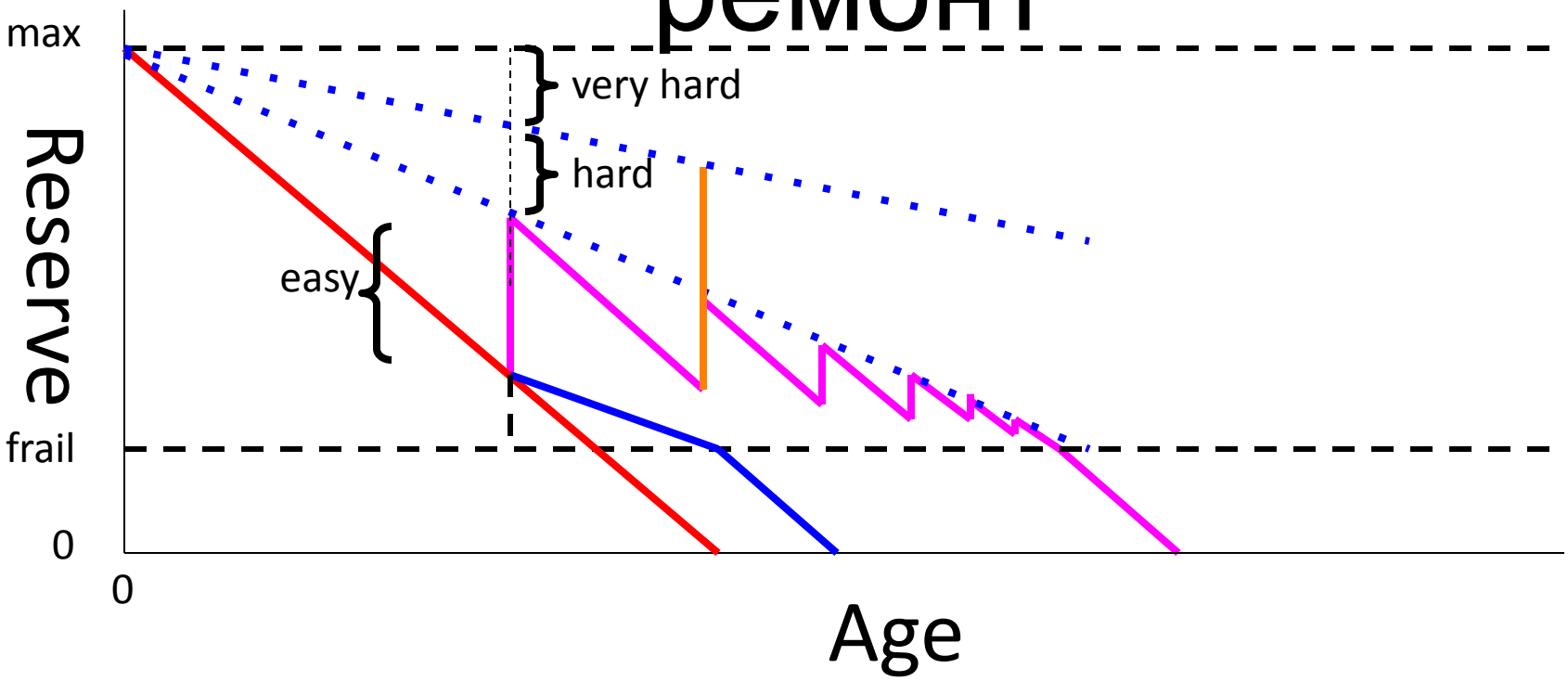
Починка на столько же: намного лучше



Исправление половины повреждений со среднего возраста

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

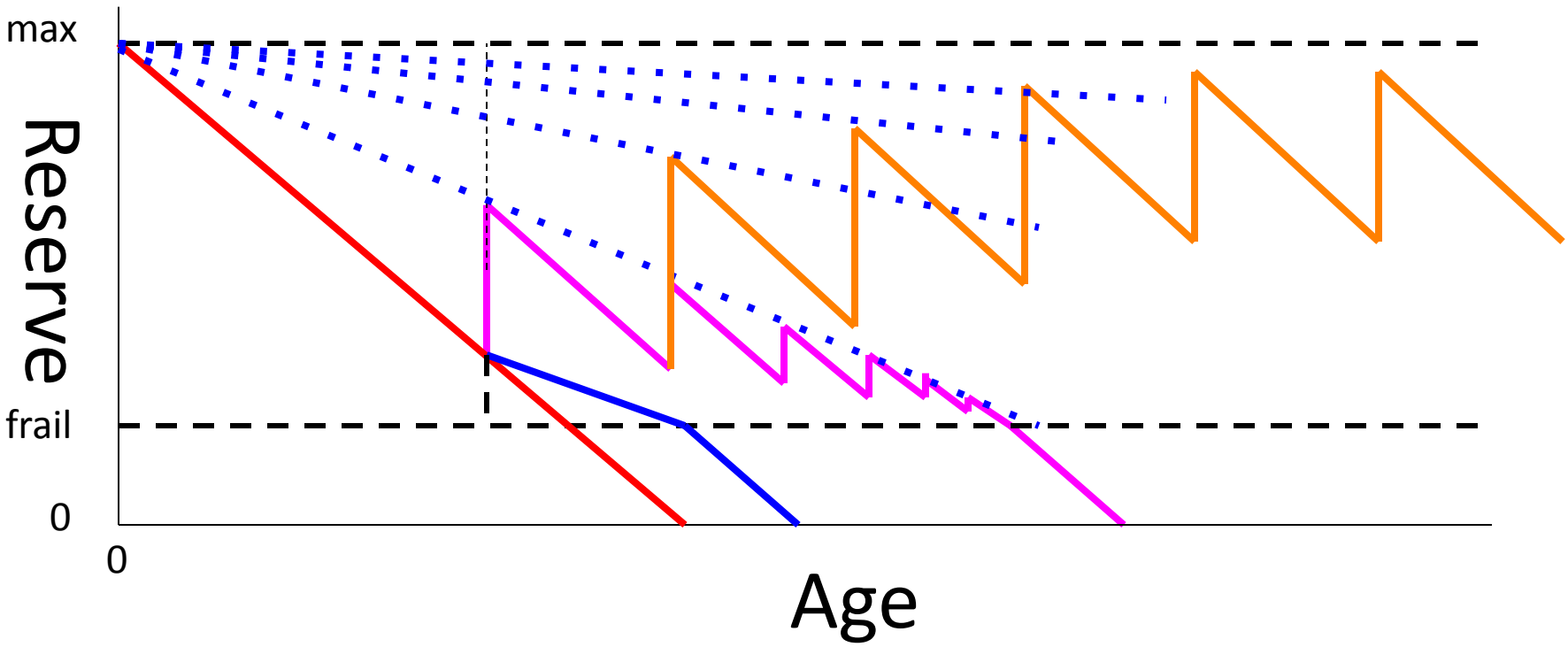
Постоянно улучшаемый ремонт



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 Т-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

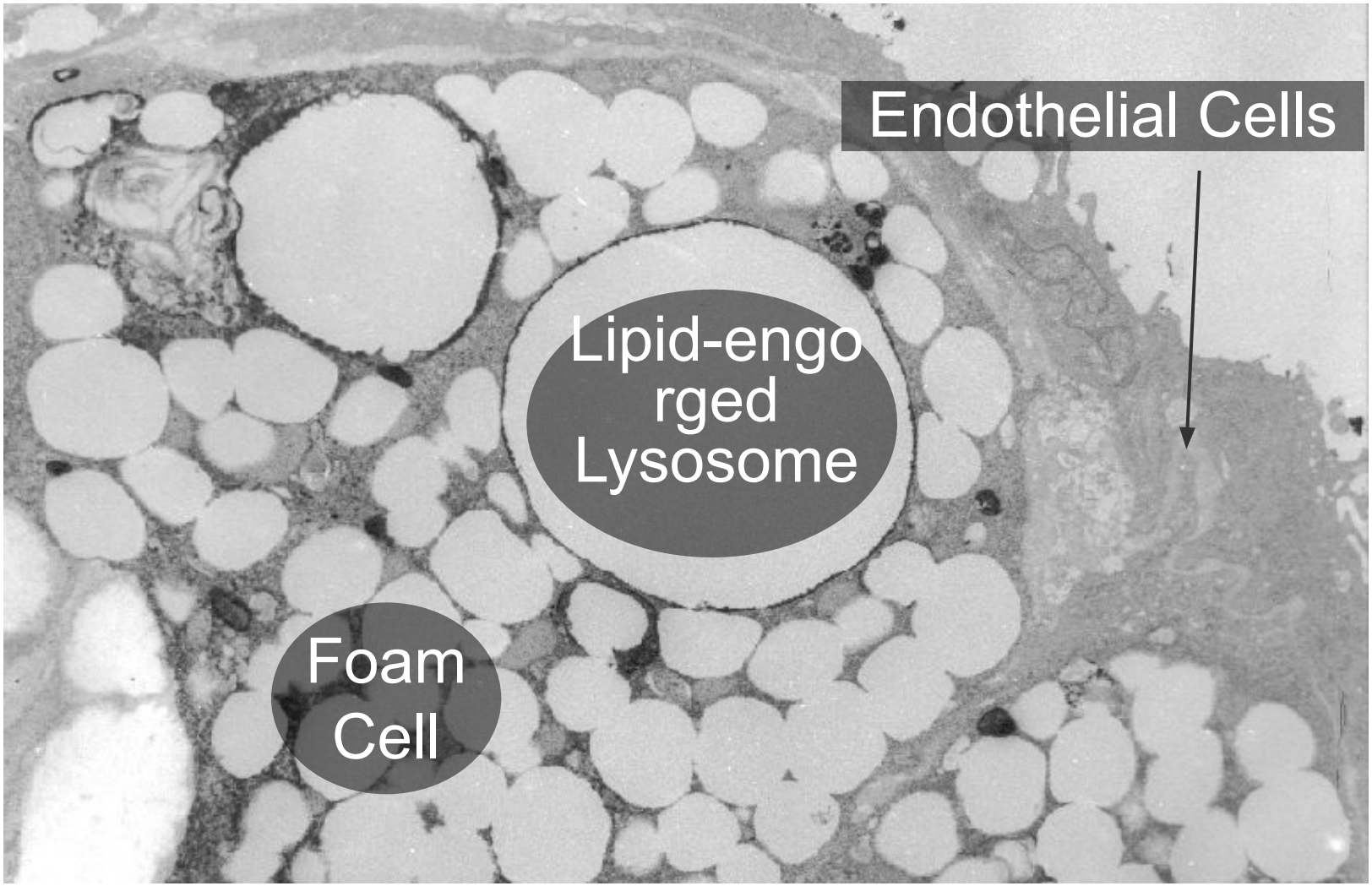
- Перенос 13 митохондриальных генов в ядро

  Но: клеток с мутантными митохондриями всего 1%
- Institut de la Vision при университете им. Пьера и Марии Кюри (UPMC), Париж

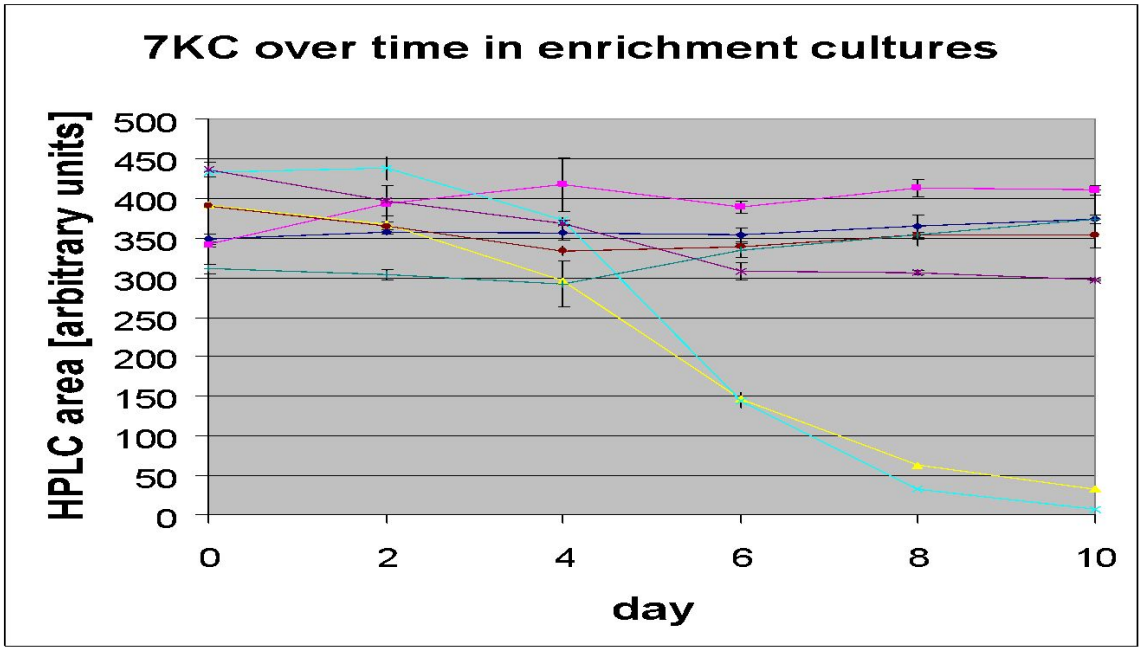
LysoSENS

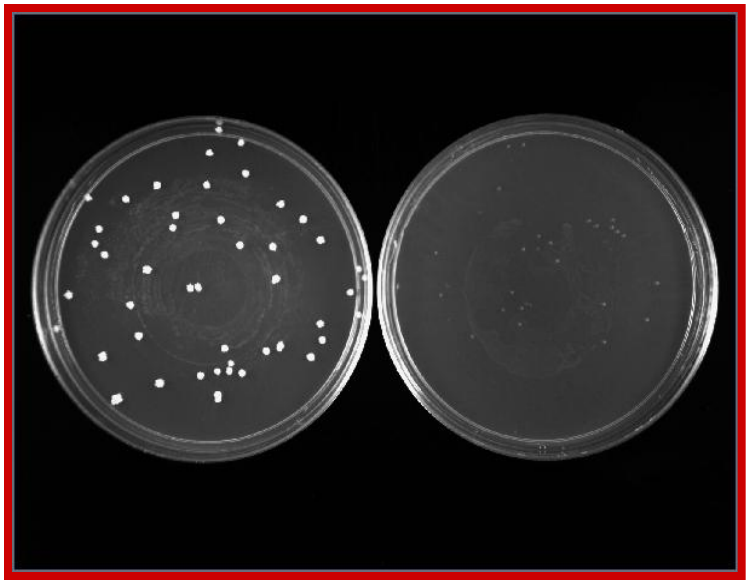
- Разрушение в лизосомах липофусцина (в долгоживущих клетках), 7-кетохолестерола (в макрофагах)
- Трансгенные микробные гидролазы, найденные в бактериях, разлагающих мертвые организмы
- Исследования - в Rice University

Внутриклеточный мусор в артерии



7-ketocholesterol degradation - a good start





7-KC degradation - presented at meetings

THE biodesign INSTITUTE
ARIZONA STATE UNIVERSITY

The METHUSELAH FOUNDATION

Medical bioremediation

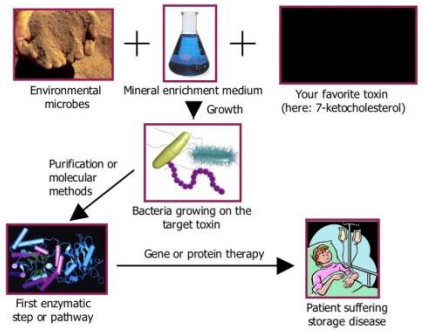
The use of environmental biotechnology to fight atherosclerosis (no kidding!)

John Schloendorn, Mark Hamalainen, Lijing Jiang, Kent Kemmish, Justin Rebo and Bruce Rittmann
An idea by Aubrey de Grey

Abstract

Medical bioremediation is the proposal to utilize microbial catabolic diversity to treat all diseases arising from age-related catabolic insufficiency in humans. Prominent examples of catabolic insufficiency include **heart disease and stroke** (failure to remove cholesterol from the artery wall), **Alzheimer's disease** (failure to degrade beta-amyloid in the brain), and **age-related macular degeneration** (failure to remove the lipofuscin of the retinal pigment epithelium).
We recently achieved a proof of concept of the first steps of this ambitious proposal by culturing microbes capable of degrading 7-ketocholesterol, a major troublemaker in the atherosclerotic lesion. The microbes have a dedicated 7-ketocholesterol degradation pathway (separate from normal cholesterol), suggesting the existence of selective enzymatic machinery with good therapeutic proscpects. Our endeavor to characterize the genes encoding these enzymes has progressed well. We speculate that many additional toxins underlying major age-related diseases may be targeted in similar ways.

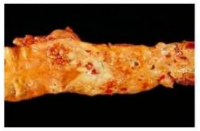
Medical Bioremediation – the concept



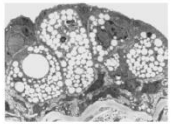
Medical bioremediation, the concept: Microbes capable of degrading the target toxin are isolated from environmental samples. The enzymes enabling the microbes to do so are then identified, and may hopefully be used for therapies of age-related storage diseases.

The cause of atherosclerosis may be catabolic insufficiency

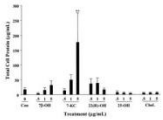
Atherosclerosis is the hardening of the arteries with aging. Everybody is affected by this progressive disease, starting at the end of childhood.



This is what it really looks like. Half of all deaths in the USA (most heart attacks & strokes) are due to atherosclerosis. The only known way to escape it is to die from something else first.

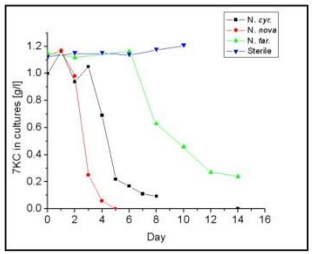


Cholesterol-laden foam cells are a hallmark of the early lesion. Foam cells are macrophages that attempt to clear oxidized cholesterol deposits, but fail.

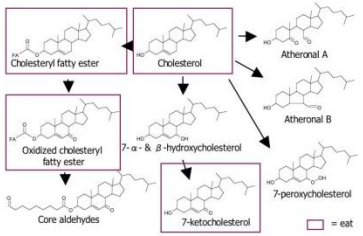


7-Ketocholesterol at concentrations present in the diseased artery is a sufficient cause for macrophage failure and foam-cell formation.

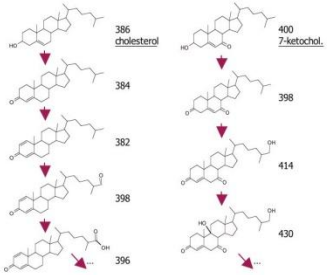
We cultured species degrading major pro-atherogenic oxysterols, and they do so in potentially therapeutically useful ways



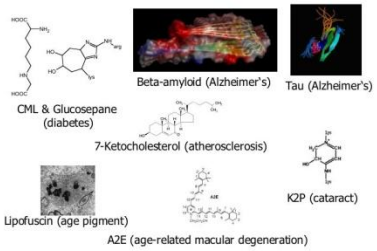
Degradation of 7-ketocholesterol: 7-ketocholesterol is measured by HPLC in the culture supernatant. We have isolated three species of Nocardia that efficiently degrade this infamous toxin. One of our degraders recently had its genome sequenced.



Degradation of other atherogens: Other major atherogens, e.g. cholesteryl esters and oxidized esters are also considered delicatessen by our isolates.



Pathway analysis: LC/MS analyses of the culture supernatant reveal separate cholesterol and 7KC pathways. This suggests the existence of specific 7KC-degrading enzymes with therapeutic prospects.



Other target "junk" molecules: It would be nice to get rid of all of these, and we are preparing efforts on some.

OncoSENS

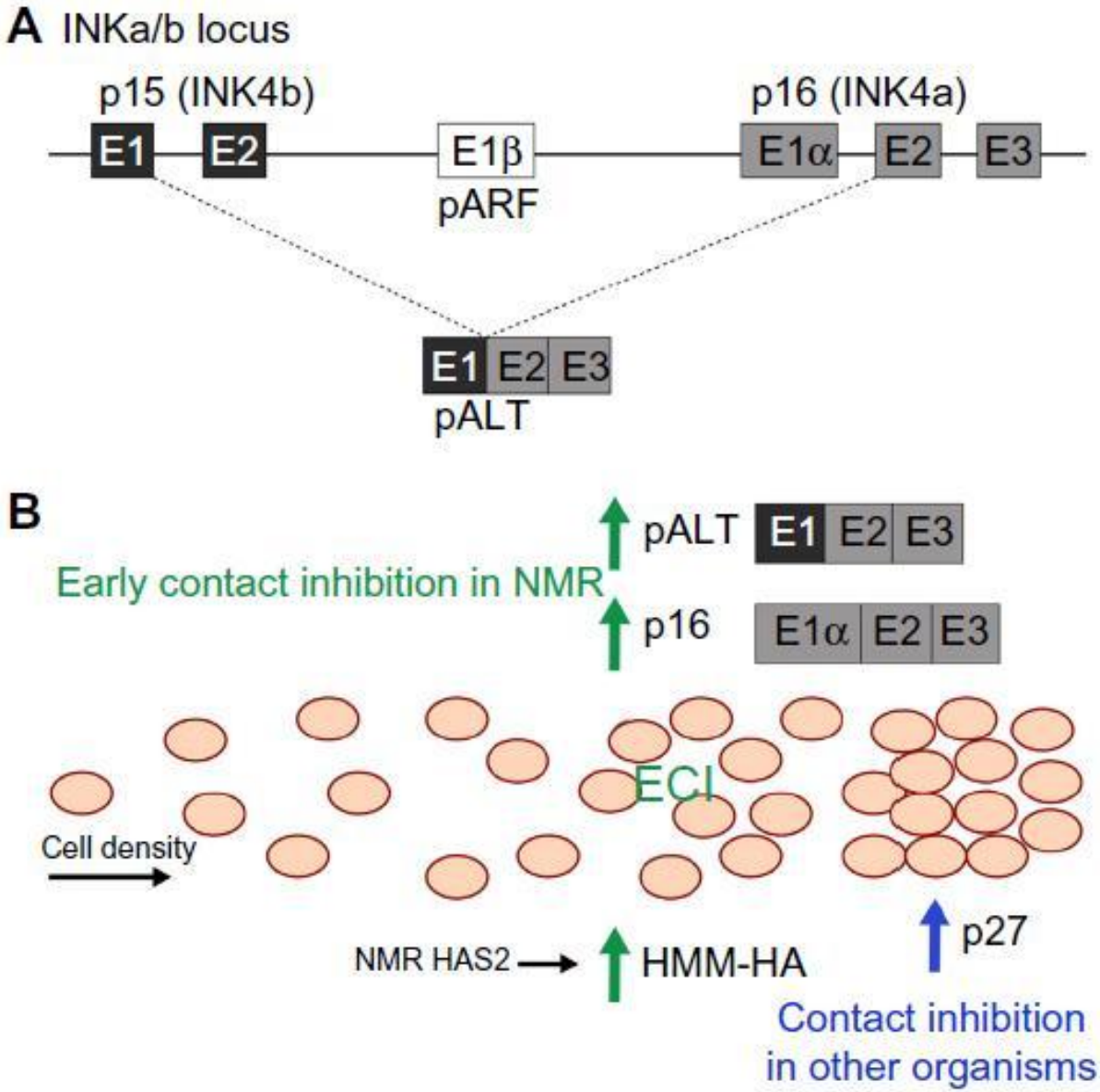
- WILT - Whole-body Interdiction of Lengthening of Telomeres; и теломераза и ALT; каждые 10 лет пересадка костного мозга
- Кроме очевидной инвалидизации человека, в организме начнут быстро копиться клетки с критически короткими теломерами и наступит теломерная катастрофа
- Особенно это касается тканей 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.

Gladyshev VN, Gorbunova V, Seluanov A, Tian X, Azpurua J, Ke Z, Augereau A, Zhang ZD, Vijg J 2014 г. PMCID: PMC4313802

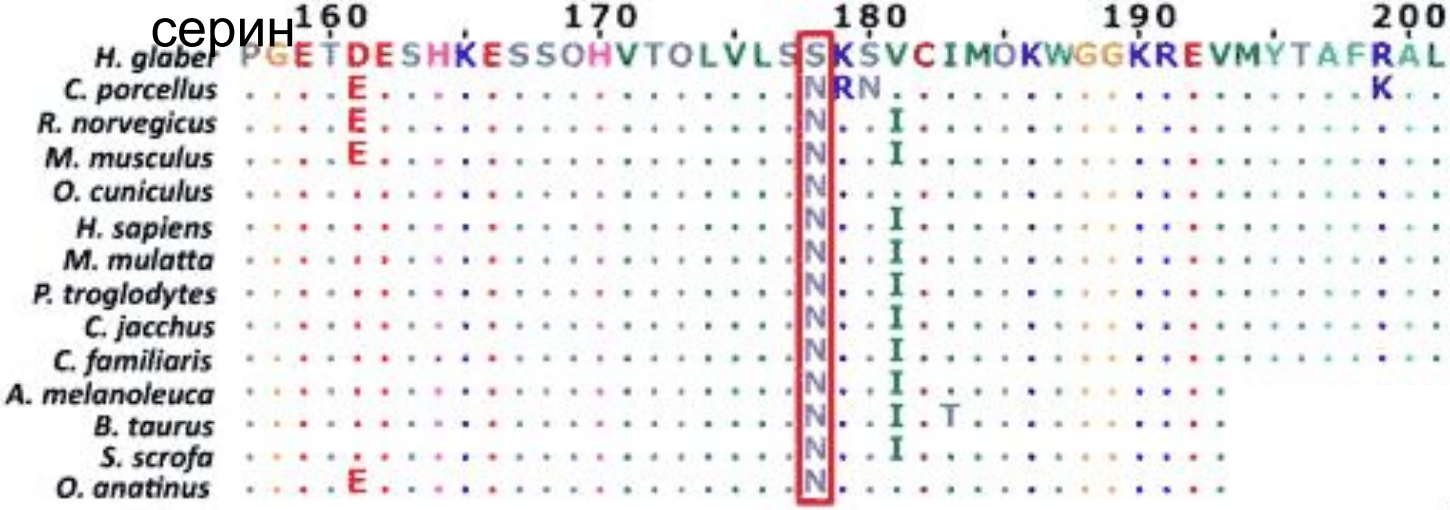
Мир без новообразований

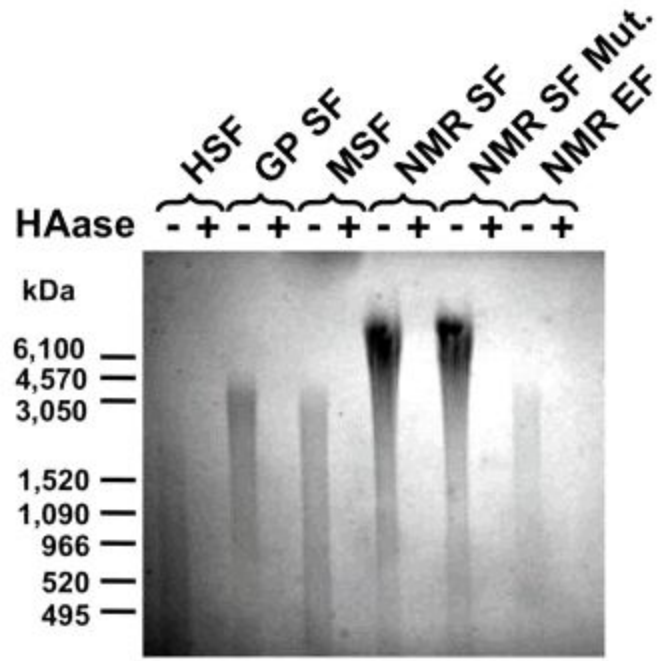


Gorbunova V, Seluanov A, Myakishev-Rempel M, Ablaeva J, Tian X, Azpurua J, Hine C, Vaidya A, Mao Z, Nevo E 2014 г. PMCID: PMC3720720

Мир без новообразований

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

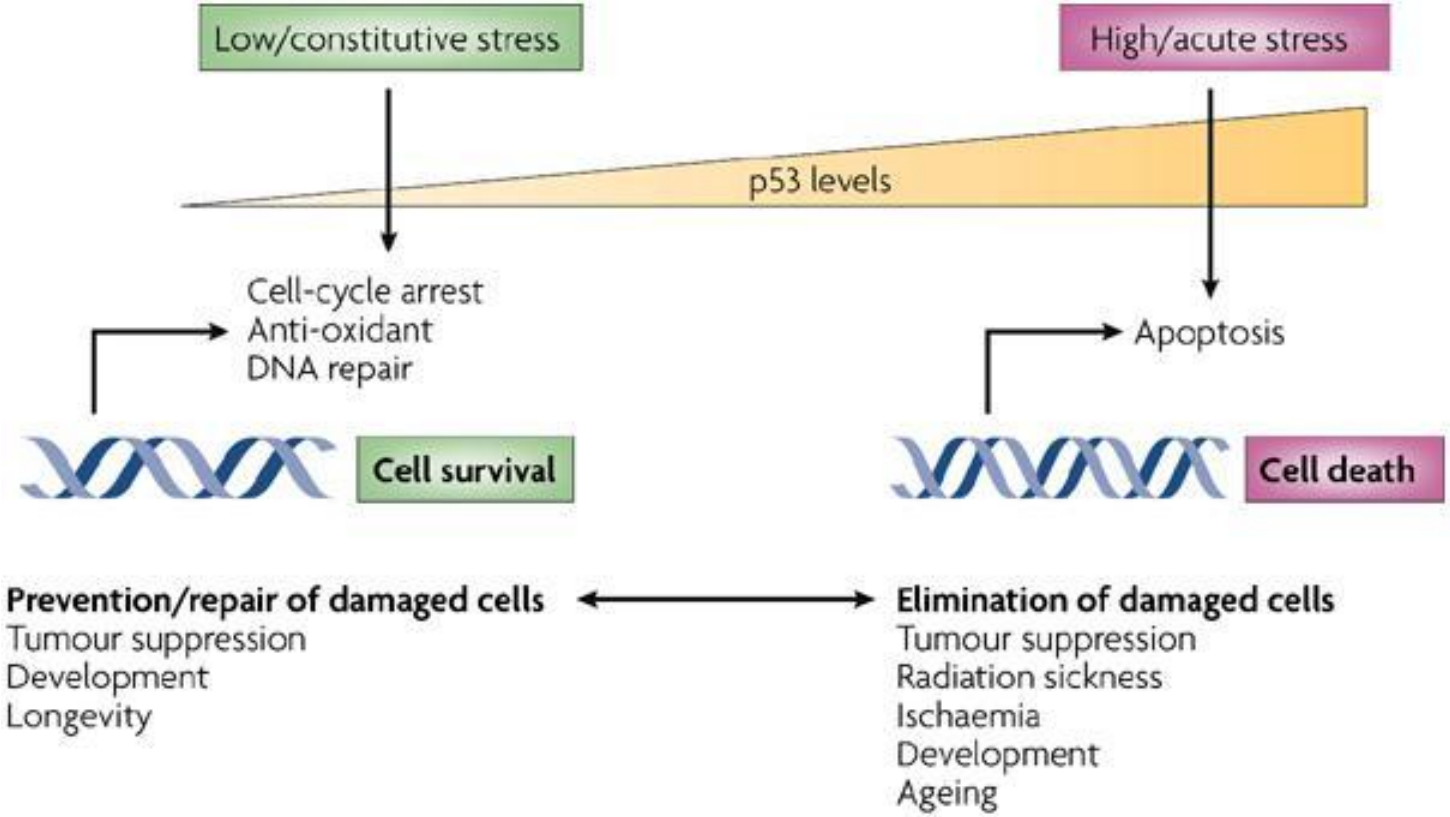




Многообразие белка p53

- 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

Многообразие белка p53



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Многообразие белка p53

- У человека 12 изоформ p53 (из-за альтернативного сплайсинга, действия альтернативных промоторов и альтернативой 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