

# Биомедицинские инновации для здорового долголетия

*Так называлась прошедшая весной этого года в городе Санкт-Петербурге первая международная конференция по проблемам биogerонтологии. Биogerонтология и регенеративная медицина являются быстро развивающимися направлениями, обещающими преобразить систему здравоохранения, увеличить здоровую продолжительность жизни и обеспечить продуктивное долголетие. Последние достижения в разработке биомаркеров старения, выявлении эпигенетических, транскриптомных и мультимодальных возрастных особенностей, открытие новых и проверка применимости в медицинских целях известных геропротекторов, а также достижения в области генной терапии дают оптимистичный прогноз в обозримой перспективе. Тем не менее, внедрение лабораторных достижений в клиническую практику происходит сравнительно медленно, что связано с невысоким уровнем инвестиционного и грантового финансирования и отсутствием международных интеграционных программ в области технологий активного долголетия.*

Целью конференции было обсуждение последних медико-биологических достижений в биogerонтологии, оценка их внедренческого потенциала и ускорение перехода от лабораторных исследований к клиническому и коммерческому использованию. Конференция состоялась при поддержке инвестиционной платформы «Ай Вао» (<http://ivaconf.com/>), в частности, А. Н. Фоменко, основателя компании «Ай Вао» в России. Её научная программа была сформирована членами-корреспондентами РАН А. А. Москалевым из Института биологии Коми научного центра УрО РАН, и В. Н. Анисимовым, являющимся президентом Геронтологического общества при РАН, а также докторами А. Жаворонковым (Insilico medicine, США) и О. Н. Ткачёвой из Минздрава России. В работе конференции приняли участие более 300 ученых из 20 стран, в том числе России, США, Китая, Италии, Германии, Израиля, Великобритании, Канады, представляющих крупнейшие научные и биомедицинские центры. Участники конференции представили доклады по основным направлениям биogerонтологии, таким как эпигенетические механизмы старения; геномика, метаболомика, протеомика долголетия у человека и животных; окружающая среда и старение; биомаркеры биологического возраста; фармакологические вмешательства в старение; механизмы регенерации; системная биология и биоинформатика в исследованиях старения; нейрокогнитивное старение.

**Брайан Кеннеди** (Институт исследований старения Бака, США) представил лекцию на тему «Гендер-специфические эффекты mTOR пути на метаболизм и старение» следует пояснить. mTOR является основным внутриклеточным сенсором наличия питательных веществ, который регулирует клеточный рост и пролиферацию. Активированная mTOR-сигнализация связана с увеличением поглощения питательных веществ и ведет к снижению аутофагии, что часто наблюдается при многих раковых заболеваниях и метаболических расстройствах, таких как сахарный диабет 2 типа. Напротив, снижение активности mTOR, путем ограничения калорийности, воздействия рапамицина или генетических манипуляций, увеличивает продолжительность жизни и состояние здоровья многих модельных организмов. В проведенных ранее исследованиях Ричарда Миллера и соавторов было показано, что рапамицин в большей степени увеличивает продолжительность жизни самок мышей, чем самцов. Однако механизмы гендер-специфического действия рапамицина изучены не полностью. Известны две ключевые мишени mTORC, которые связаны с увеличением продолжительности жизни – это S6 киназа (S6K1) и связывающий белок эукариотического фактора инициации трансляции 4E (4E-BP1).

В работе Б. Кеннеди было показано, что 4E-BP1 является гендер-зависимым регулятором процессов метаболизма. Об этом свидетельствуют следующие факты. Во-первых, снижение экспрессии 4E-BP1 коррелирует с прогрессированием

симптомов диабета у самцов мышей, содержащихся на диете с высоким содержанием жиров; во-вторых, сверхэкспрессия 4E-BP1 защищает от индуцированного ожирения и инсулино-резистентности у самцов мышей, содержащихся на диете с высоким содержанием жиров. В-третьих, при старении самцы мышей со сверхэкспрессией 4E-BP1 имеют сниженный вес и более высокую скорость обмена веществ.

**Ян Вайг** (Медицинский колледж имени Альберта Эйнштейна, США) сделал доклад по теме «Нестабильность генома: консервативный механизм старения?». Накопление мутаций ДНК в соматических клетках является одной из возможных причин старения. Тем не менее, соматические мутации встречаются редко и могут быть обнаружены только в клональных линиях, таких как опухоли или органеллы. Я. Вайг использовал метод секвенирования геномов одиночных клеток для выявления мутаций и обнаружил, что частота мутаций в соматических клетках значительно выше, чем в клетках зародышевой линии. Уровень соматических мутаций у долгоживущих видов (к примеру, это голый землекоп, человек) значительно меньше, чем у короткоживущих (мышь). Также было показано увеличение уровня возраст-зависимых соматических мутаций в лейкоцитах человека. Анализ последовательностей ДНК геномов одиночных клеток может быть использован для изучения спектра соматических мутаций в различных органах и тканях пожилых людей.

**Юшин Су** (Медицинский колледж имени Альберта Эйнштейна, США) провела лекцию на тему «Использование функциональной геномики при разработке мишеней для замедления старения у человека». Открытие эволюционно-консервативных сигнальных путей, оказывающих большое влияние на продолжительность жизни и здоровое долголетие модельных животных, увеличило возможности выявления новых мишеней для терапевтических вмешательств с целью коррекции возраст-зависимых изменений в организме человека. Используя методы функциональной геномики, авторы выявили редкие мутации со сниженной функцией в гене рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1R), которые с высокой частотой встречаются у долгожителей. Также в лаборатории Юшин Су было доказано, что долгожители имеют повышенный уровень экспрессии микроРНК, снижающих активность многих компонентов инсулиновой сигнализации, что ведет к уменьшению активности компонентов молекулярного пути IGF1 на модели клеточных культур. Таким образом, снижение функциональной активности генов в оси IGF1 вследствие мутаций и эпигенетической регуляции может способствовать увеличению продолжительности жизни человека. Полученные данные могут использоваться при разработке терапевтических вмешательств для замедления старения человека и борьбы с возраст-зависимыми патологиями.



Сотрудники Института биологии на конференции «Биомедицинские инновации для здорового долголетия». Слева направо: Михаил Шапошников, Алексей Белый, Дарья Чернышова, Надежда Земская, Илья Соловьёв, Екатерина Прошкина, Алексей Москалев, Евгения Добровольская, Екатерина Лашманова, Елизавета Чернягина.

**Алексей Москалев** (Институт биологии Коми НЦ УрО РАН) представил доклад «Исследование геропротекторов на модели *Drosophila*». Согласно проведенному анализу литературы, на сегодняшний день известно около 200 соединений, которые могут увеличить продолжительность жизни модельных организмов – дрожжей, нематод, дрозофил, грызунов. Все они представлены в разработанной лабораторией А. Москалева базе данных геропротекторов ([www.geroprotectors.org](http://www.geroprotectors.org)). Очевидно, что в будущем исследования в этом направлении будут более интенсивными и число таких препаратов существенно возрастет. Возникает насущная проблема удешевить и повысить эффективность трансляции полученных данных о новых геропротекторах для человека. Для этого необходимо прийти к соглашению, что следует считать применимым в качестве человеческого геропротектора.

В своем докладе А. Москалев предложил такие основные критерии выбора потенциального геропротектора: увеличение продолжительности жизни у модельных организмов или человека; улучшение биомаркеров старения человека; низкая токсичность; минимальные побочные эффекты; улучшение качества жизни. Дополнительные – эволюционный консерватизм мишени или механизма действия; воспроизводимость геропротекторных эффектов на различных модельных организмах; одновременное воздействие на несколько ассоциированных с возрастом причин смерти; повышение стрессоустойчивости.

Анализ опубликованных данных с использованием разработанных критериев позволил выявить препараты, которые соответствуют всем основным критериям. К ним относятся акарбоза, депренил, d-глюкозамин, дигидроэрготамина метансульфонат, эллаговая кислота, фенофибрат, глутатион, метформин, спермидин, тирозол и винпоцетин. Было сделано предположение, что эти препараты могут быть привлекательными кандидатами при исследовании геропротекторного действия у человека.

Исследованию роли механизмов репарации ДНК и деацетилазы гистонов SIRT6 был посвящен доклад **Веры Горбуновой** и **Андрея Силуянова** (Университет Рочестера, США). Результаты исследования роли генов, обеспечивающих под-

держание целостности и восстановление генома, в регуляции продолжительности жизни на модели *Drosophila melanogaster* также были представлены **Екатериной Прошкиной** (Институт биологии Коми НЦ УрО РАН). **Бланка Рогина** (Университет Коннектикута, США) изложила результаты продолжения детального исследования положительных эффектов при выключении гена *Indy*, сделав акцент на связи механизмов поддержания энергетического гомеостаза и сохранения стволовых клеток кишечника. **Михаил Шапошников** (Институт биологии Коми НЦ УрО РАН) изложил новые данные о роли гена *SUN/klaroid*, участвующего в организации цитоскелета и нуклеоскелета, в старении и продолжительности жизни организма.

Все научные сообщения были обсуждены при высокой активности участников. Параллельно с секционными заседаниями проходила постерная секция. К тому же, во время проведения конференции был организован и бизнес-форум, посвященный лучшим практикам и новым подходам к коммерциализации исследования процессов старения. Так что программа работы конференции выполнена в полном объеме. А на заключительном заседании участниками было констатировано, что «конференция прошла на высоком уровне и была весьма продуктивной, научная программа затрагивала аспекты изучения механизмов старения и контроля продолжительности жизни на всех уровнях биологической организации, от молекулярно-клеточного до организменного и популяционного».

По докладам конференции при финансовой поддержке Российской академии наук и ФАНО России подготовлено научно-информационное издание «Биомедицинские инновации для здорового долголетия» (авторы-составители: Е. Н. Прошкина, М. В. Шапошников, А. А. Москалев). В издании представлен краткий обзор ключевых докладов, освещающих современные представления о механизмах старения и подходах к исследованию процессов старения, о профилактике возраст-зависимых изменений, а также приведены научно-практические рекомендации, которые могут способствовать обеспечению здорового и продуктивного долголетия.

**Материал и фото предоставлены Институтом биологии Коми научного центра УрО РАН.**