



НАУЧНЫЕ
ТРЕНДЫ
ПРОДЛЕНИЯ
ЖИЗНИ

ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ
БИОЛОГИИ СТАРЕНИЯ



Научные тренды продления жизни

Обзор исследований
в области биологии старения



Обзор подготовлен
по заказу
Группы Росток
Фондом поддержки научных исследований
«Наука за продление жизни»



ЦЕЛЬ НАУКИ – ПОВЫШЕНИЕ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

Этот обзор охватывает исследования сотен лабораторий, которые изучают механизмы старения и ведут поиск различных подходов к продлению здоровой человеческой жизни.

Информация об уже полученных научных результатах и задачах на будущее показывает объективную, мозаичную картину экспериментов, которые ведутся на разных уровнях: молекула, клетка, ткань, орган, организм.

Несмотря на то, что до сих пор не существует международной комплексной программы изучения старения, основные направления исследований, представленные в этом обзоре, складываются в научные тренды продления жизни. Их реализация может привести к научному прорыву в решении проблемы старения.

Изучение механизмов старения и поиск методов продления здоровой жизни – не только самое перспективное научное направление, но и самое необходимое для общества, государства и каждого человека.

Общие вопросы старения

Раздел 1

АНАЛИЗ изменения функций при старении (плодовитости, подвижности, памяти) демонстрирует, что **РАЗЛИЧНЫЕ ОРГАНЫ И ТКАНИ ПОДВЕРГАЮТСЯ ВОЗРАСТЗАВИСИМЫМ НАРУШЕНИЯМ С РАЗНОЙ СКОРОСТЬЮ**. Кроме того, длительность жизни варьирует от особи к особи, что, по-видимому, обусловлено внешними и стохастическими причинами.

ДАЖЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ СХОДНЫЕ ИЛИ ИДЕНТИЧНЫЕ ОСОБИ МОГУТ ИМЕТЬ РАЗЛИЧНЫЕ ТРАЕКТОРИИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ (например, рабочие особи и матки общественных насекомых). Различия в долгожительстве между разными видами составляют несколько порядков: 106 — между всеми таксонами (от дрожжей до сосны долговечной) и 102 — внутри одного класса (от бурозубок до гренландского кита, от почвенных нематод до паразитических). Возрастные изменения могут различаться по скорости: быть медленными (у некоторых губок, деревьев, глубоководных рыб, черепах), постепенными (у человека) или внезапными (у лососей). **СУЩЕСТВУЮТ ТАКЖЕ ПРАКТИЧЕСКИ НЕСТАРЕЮЩИЕ ВИДЫ И ВИДЫ С «ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ СТАРЕНИЕМ»** — когда плодовитость и размеры с возрастом увеличиваются.

ДО СЕРЕДИНЫ 90-х годов XX века в геронтологии доминировала концепция износа, пассивного снижения функционирования с возрастом (**гипотеза «катастрофы ошибок», свободнорадикальная теория, гипотеза соматического мутагенеза**). Кроме того, основные эволюционные теории старения подразумевали, что «гены старения» не могут возникнуть в естественных условиях, когда до старости доживают единицы и их генетический вклад в популяцию минимален.

Последние достижения молекулярной генетики, клинической эпидемиологии и демографии подготовили почву для смены парадигмы. Экспериментальные исследования, проведенные на модельных организмах (дрожжах, нематодах, дрозофилах, грызунах), показали реальную возможность увеличения стрессоустойчивости и продления активной жизни в результате гипоморфных мутаций, делеций или сверхэкспрессии отдельных генов.

Как оказалось, многие регуляторные пути, контролирующие продолжительность жизни модельных животных, являются эволюционно консервативными. Картирование некоторых локусов исключительного долгожительства у человека подтвердило эту точку зрения.

ОДНИМ из центральных догматов исследования старения был и остается закон **Гомпертца** (Gompertz, 1825). В начале XIX века Бенджамин Гомпертц показал, что темп смертности человека возрастает экспоненциально, и предположил, что это свойство касается всех организмов. Он назвал это явление «законом смертности». В силу экспоненциальной природы гомпертцовской кривой выживания неизбежно наступает момент, когда уже нельзя ожидать выживания ни одного представителя вида. Однако использование очень больших объемов данных по продолжительности жизни дрозофил, средиземноморских мух *Ceratitis capitata* и людей выявило на кривой смертности плато или даже спад, соответствующий пострепродуктивному периоду жизни.

Во времена Гомпертца, сформулировавшего **экспоненциальный закон смертности**, это явление не было отмечено по той причине, что замедление темпов смертности наступает у человека после 80 лет, а плато не обнаруживается до 110 лет. Таких данных во времена Гомпертца просто не могло быть (Helfand, Inouye, 2002).

НАЧИНАЯ с **Рональда Фишера** (Fisher, 1930) эволюционные биологи выдвигают в качестве главной причины возникновения старения возрастзависимое снижение силы отбора. Данная точка зрения получила свое развитие в **эволюционной концепции сэра Питера Медавара** (Medawar, 1946, 1952), который постулировал **СТАРЕНИЕ КАК СЛУЧАЙНОЕ НЕАДАПТИВНОЕ ЯВЛЕНИЕ**. При этом он опирался на то, что популяция подвержена голоду, засухе, давлению хищников, болезням и несчастным случаям и что причиной смерти зачастую являются случайные повреждения. Отсюда Медавэр делает вывод, что старые индивидуумы в природе встречаются слишком редко, чтобы влиять на генофонд популяции как в пользу старения, так и против него.

Наравне с демонстрацией неадаптивности старения данная концепция обосновывает отсутствие специализированных генов «программы старения». Медавэр показал, что **ИЗМЕНЕНИЯ, КОТОРЫМ ПОДВЕРГАЕТСЯ ОРГАНИЗМ ПОСЛЕ ОСТАНОВКИ РАЗМНОЖЕНИЯ, НЕ ИМЕЮТ ЗНАЧЕНИЯ ДЛЯ ЭВОЛЮЦИИ**. Другими словами, после пика репродукции сила естественного отбора стремится к нулю, а остающаяся часть жизни представляет собой стохастическое снижение функциональности (Helfand, Inouye, 2002). Если вредные мутации,

проявляющиеся в молодости, встречают жесткое сопротивление отбора из-за отрицательного вклада в приспособленность (оставление потомства), то аналогичные мутации, проявляющиеся поздно, относительно нейтральны, поскольку их носители уже передали гены потомству.

ЭВОЛЮЦИОННАЯ концепция Медавара получила название **«теории накопления мутаций»**, и ее смысл заключается в следующем: поскольку гены с вредными эффектами, проявляющимися поздно, практически не встречают сопротивления естественного отбора, такие **МУТАЦИИ НАКАПЛИВАЮТСЯ И ОБУСЛОВЛИВАЮТ СТАРЕНИЕ**.

Джордж Вильямс предположил, что аллели, увеличивающие выживаемость или репродукцию на ранних этапах жизненного цикла, но при этом снижающие их на поздних этапах, могут накапливаться в популяциях, поскольку селективные преимущества ранней пользы перевешивают поздний ущерб (Williams, 1957). Эта теория старения была названа «антагонистическая плейотропия». **Теория антагонистической плейотропии** получила яркие подтверждения в современных молекулярно-генетических исследованиях природы старения. Например, **АНТАГОНИСТИЧЕСКИ ПЛЕЙОТРОПНЫМ МОЖЕТ БЫТЬ СТАРЕНИЕ ДЕЛЯЩИХСЯ КЛЕТОК** (необратимое прекращение делений при повреждении), стимулируя раннюю жизнеспособность путем уменьшения вероятности рака и в то же время ограничивая продолжительность жизни вследствие накопления дисфункциональных стареющих клеток (Campisi, 2005). Механизмом такой антагонистической плейотропии может быть укорочение теломер при последовательных делениях соматических клеток.

ПРЕДЛОЖЕННАЯ **Томом Кирквудом теория «отработанной сомы»** (disposable soma theory) — особый случай антагонистической плейотропии (Kirkwood, 1977). В ней постулируется **СУЩЕСТВОВАНИЕ ГЕНОВ, КОТОРЫЕ КОНТРОЛИРУЮТ ПЕРЕРАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ РЕСУРСОВ ОТ СОМЫ К РЕПРОДУКЦИИ**. Согласно этой теории, репарация соматических повреждений, требующая затрат энергии, конкурирует за потребности в энергии с репродукцией. С эволюционной точки зрения, бесполезно расходовать слишком много энергии на поддержание сомы, если в результате постоянного давления на популяцию неблагоприятных условий среды шансы прожить долго невелики. В такой

ситуации более адекватным решением является быстрое размножение, чтобы успеть оставить потомство до своей гибели. Когда жизненные условия вида улучшаются (например, выход в новую экологическую нишу, заселение новых местообитаний) и соответственно возрастает шанс более длительного существования, полезно будет переключить баланс в пользу поддержания жизнеспособности, поскольку в таком случае репродуктивная жизнь увеличится.

Идентификация десятков мутаций, увеличивающих продолжительность жизни и стрессоустойчивость модельных систем, поддерживает еще одну теорию — **«программу продолжительности жизни»** (Lithgow et al., 1995; Murakami, Johnson, 1996; Guarente, Kenyon, 2000; Longo et al., 2005; Partridge et al., 2005a). В отличие от вариантов, рассматриваемых теориями накопления мутаций и отработанной сомы, опирающихся на постоянное давление неблагоприятных условий среды (хищников, болезней), **ПРОГРАММА ДОЛГОЖИТЕЛЬСТВА МОГЛА ВОЗНИКНУТЬ В ЭВОЛЮЦИИ ДЛЯ ПЕРЕЖИВАНИЯ КРАТКОВРЕМЕННЫХ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ВНЕШНИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ** (перегрев, переохлаждение, снижение калорийности питания). В условиях стресса эта программа позволяет организму превысить его нормальную продолжительность жизни путем вступления в «режим поддержания».

ПРОГРАММУ долгожительства следует отличать от **эволюционной теории «запрограммированного старения»**, которая стала исторически первой эволюционной теорией старения. Ее сформулировал немецкий биолог XIX века **Август Вейсман** (Weismann, 1889). Основная идея его теории в том, что **СТАРЕНИЕ — ПОБОЧНЫЙ ПРОДУКТ РЕАЛИЗАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ ОНТОГЕНЕЗА**. Цель такой запрограммированной гибели — освобождение жизненного пространства и ресурсов для молодых поколений. Вейсман предложил биологический механизм для такой программы — ограничение числа делений соматических клеток в отличие от неограниченно пролиферирующих герминативных клеток. Межвидовые различия в продолжительности жизни животных он пытался объяснить числом клеточных генераций.

Согласно известному выражению выдающегося генетика XX века **Феодосия Добржанского** (Dobzhansky, 1964), **«БИОЛОГИЯ ПРИОБРЕТАЕТ СМЫСЛ ТОЛЬКО В СВЕТЕ ЭВОЛЮЦИИ»**.

Эволюция. Различия в продолжительности жизни между видами. Нестареющие виды

■ Инсулиновый сигналинг играет свою роль в эволюции старения



Марк ТАТАР
(Marc TATAR)
Факультет экологии и эволюционной биологии (Faculty of Ecology and Evolutionary Biology, Brown University), Провиденс, США

Исследования Марка Татара направлены на понимание генетики, механизмов и эволюции старения. Особое внимание уделяется инсулиновому сигналингу.

Каким образом физиологические и демографические функции могут ухудшаться с возрастом, в то время как естественный отбор неустанно увеличивает средний уровень здоровья? И как эволюция привела к фантастическим различиям продолжительности

жизни, которые мы наблюдаем среди индивидуумов, видов и таксонов? Ответы на эти вопросы по мнению профессора Татара заключены в понимании того, как именно отбор воздействует на структурированные по возрасту популяции, и в понимании того, как экспрессия генов влияет на здоровье организма.

Результаты экспериментов на *C.elegans* позволяют заключить, что сигналы, поступающие от гонад, регулируют продолжительность жизни и чувствительность к инсулину у этого вида, а также то, что регуляция процесса старения сигналами, поступающими от гонад – эволюционно консервативная черта.

■ Существуют корреляции между продолжительностью жизни и различными физиологическими параметрами у рептилий

Лаборатория Анне Брониковски изучает механизмы действия генов старения у рептилий, механизмы избегания рептилиями физиологического старения. Целью исследования широко распространенных видов змей сем. *Colubridae* было выяснение того, отражают ли физиологические параметры и уровень двигательной активности (последний коррелирует с выживаемостью у молодых змей) эволюцию продолжительности жизни у этих рептилий.

При этом общий уровень метаболизма и эффективность работы митохондрий не зависели от продолжительности жизни. В последующих исследованиях было обнаружено, что **врожденный иммунитет был выше у короткоживущего экотипа змей**. При этом эти различия не объяснялись различиями в состоянии паразитной инвазии между экотипами. Кроме того, у обоих экотипов были обнаружены

положительные корреляции между иммунитетом и размером тела/возрастом.

Было обнаружено, что долгоживущие (> 15 лет) змеи обладают более высокой двигательной активностью и сниженной скоростью образования пероксида по сравнению с короткоживущими (< 10 лет).



Анне БРОНИКОВСКИ
(Anne BRONIKOWSKI)
Отдел экологии, эволюции и биологии организмов в Государственном Университете Айовы (Department of Ecology, Evolution, and Organismal Biology, Iowa State University) Эймс, США

■ Увеличение продолжительности жизни в современном обществе неизбежно



Стюарт Джей ОЛЬШАНСКИ
(Stuart Jay OLSHANSKY)
Центр старения, Университет Чикаго (Center of Aging, University of Chicago), США

Старение поколения демографического взрыва и увеличение продолжительности жизни стали причиной кардинального демографического сдвига в США. В официальных прогнозах правительства, тем не менее, увеличение продолжительности жизни недооценивается. Олшански с соавторами были проведены демографические прогностические исследования продолжительности жизни в США, главным образом, сдвигов, которые ожидаются к середине столетия на новом наборе популяций. Прогноз был составлен с использованием подхода когорта-компонент, с допущением, что на риск смерти в течение следующих нескольких

десятилетий будут оказывать влияние **успехи биомедицинских технологий, которые либо позволят увеличить возраст начала развития и замедлить прогрессию тяжелых возрастных заболеваний, либо замедлить процесс старения как таковой.**

Был сделан вывод, что продолжительность жизни возрастет не на 3,1 года, как предполагается в официальных прогнозах, а на 7,9 года.

Полученные результаты по старению популяции также анализируются в свете экономических затрат, а также перспектив развития здравоохранения, которые помогут преодолеть негативные последствия демографических изменений.

■ Все известные жизненные стратегии проявляют неустойчивость к эффектам старения

У макроскопических организмов процесс старения очевиден, тогда как у одноклеточных, которые являются потенциально очень ценными видами для установления механизмов старения, различать и оценивать старение очень сложно. Основные результаты в этой области были получены у организмов, обладающих очевидно асимметричным делением, а также легко различимой ювенильной фазой развития. **Так как репродуктивное старение может быть связано с неравнозначным распределением «старых» и «молодых» компонентов между родителем и потомством, считалось, что организмы, у которых эта черта отсутствует, не стареют, следовательно, обладают функциональным бессмертием.**

При помощи автоматической микроскопии Таддей с коллегами изучили

последовательные циклы размножения отдельных клеток *Escherichia coli*, бактерии, у которой отсутствует ювенильная фаза, а деление симметрично.

Ученые показали, что клетка, которая наследует «старый» полюс, характеризуется снижением скорости роста, сниженной способностью к воспроизведению и повышенной частотой смертности.

Авторы пришли к выводу, что клетки, считавшиеся равнозначными после деления, являются функционально асимметричными. Таким образом, клетка, получающая «старый» полюс, может рассматриваться как родительская. Эти результаты позволили авторам сделать вывод, что ни одна из известных жизненных стратегий не является устойчивой к эффектам старения.



Франсуа ТАДДЕЙ
(François TADDEI)
Лаборатория TaMaRa, Центр INSERM (TaMaRa Laboratory, INSERM), Париж, Франция

■ Быстрое развитие на ранних стадиях приводит к ускоренному старению



Роберт РИКЛЕФС
(Robert E. RICKLEFS)

Отдел биологии, Университета Миссури (Department of Biology, University of Missouri at St. Louis), Сент-Луис, США.

Скорость старения – это генетически детерминированный признак, который является результатом отбора на продолжительность жизни. Различные факторы ограничивают эволюцию в сторону увеличения продолжительности жизни, однако они плохо изучены, и их природа неясна. Риклефс с коллегами провели анализ корреляций между скоростью эмбрионального роста и связанной со старением смертности у птиц и млекопитающих. Взаимоотношения между этими параметрами свидетельствуют, что **быстрое развитие на ранних стадиях приводит к ускоренному старению**, вероятно, влияя на некоторые аспекты состояния взрослой особи. Они также предложили простую модель оптимизации в эволюционном развитии согласно которой преимущества, получаемые при увеличении продолжительности жизни, должны компенсироваться растянутым во времени развитием организма.

Многие лабораторные модели, используемые в исследованиях старения, не могут использоваться у млекопитающих, в том числе и человека, из-за фундаментальных различий в жизненном цикле, из-за существования в искусственной среде и отбора на раннее старение и высокую скорость размножения. **Сравнительные исследования старения у птиц и млекопитающих позволяют описать значительные различия в скорости старения среди различных таксонов со сходной физиологией и процессом развития.** Скорость развития у этих видов регулируется эволюцией в ответ на потенциально возможную продолжительность жизни,

определяемую внутренними факторами, а большинство различий в скорости старения не зависит от наиболее распространенных причин старения, таких как окислительное повреждение. **Особь потенциально долгоживущих видов, в особенности, птиц, остаются в функционально очень хорошем состоянии до конца жизни.** Так как большинство особей в природных популяциях таких видов умирают по причинам, связанным со старением, в этих популяциях генетическая вариативность по механизмам, которые могут продлевать жизнь, мала, либо эти механизмы стоят в виду очень дорого. Это, а также очевидная эволюционная консервативность скорости увеличения смертности с возрастом, свидетельствуют, что различия в скорости старения отражают фундаментальные изменения в строении организма, вероятно, связанные со скоростью развития, а не с физиологическим и биохимическими процессами, определяемые работой генов.

Понимание эволюционных различий между коротко- и долгоживущими видами необходимо для разработки терапевтических вмешательств с учетом особенностей старения и долголетия у человека.

Итак, согласно эволюционным особенностям, скорость старения должна варьировать в прямой зависимости от уровня смертности молодых особей (скорость внутренней смертности) вне зависимости от физиологии, например, уровня метаболизма. Однако эти взаимоотношения не были подтверждены в сравнительных исследованиях в природных популяциях. С использованием математического моделирования Риклефс показал, что накопление мутаций как генетический механизм старения маловероятно.

Скорость старения представляет собой баланс между «износом» и, с другой стороны, генетически контролируемые механизмы предотвращения повреждений и восстановления организма.

Очевидно, что средства для восстановления значительных физиологических нарушений в старческом возрасте либо не покрываются генетической вариативностью, либо, опять же, – слишком дорогая цена, чтобы этому

мог способствовать естественный отбор.

Также Риклефс проанализировал, влияет ли каким-либо образом изъятие животного из природной популяции на продолжительность жизни и репродуктивные особенности. В исследовании было использовано 12 видов птиц и 18 видов млекопитающих. Был сделан вывод, что более раннее размножение в неволе не влияет на продолжительность жизни животного.

■ Искусственная задержка репродукции у фруктовых мушек приводит к замедлению старения у следующих поколений



Майкл РОУЗ
(Michel ROSE)

Калифорнийский университет (University of California), США

Задача экспериментальной эволюции – воспроизвести в лабораторных условиях природный эволюционный процесс, заставляя поколения развиваться, производить потомство, адаптированное к стрессовым условиям окружающей среды. Подобный метод может дать бесценный материал для изучения процесса старения.

Первая серия экспериментов в этом направлении была реализована Майклом Роузом, ныне – одним из крупнейших специалистов по эволюционной биологии старения. **Начиная с 1970-х годов, он проводит эксперименты по увеличению продолжительности жизни в цепочке поколений дрозофил.** Искусственно откладывая репродукцию, Роузу удалось создать долгоживущие линии фруктовых мушек, которые были названы Methuselah flies.

Затем он провел серию «обратных» экспериментов и создал короткоживущие линии, используя тот же метод. В 1981 году в Университете Галифакса (Канада) он создал лабо-

Все эти исследования в области экспериментальной эволюции создали базу для теоретических выводов о закономерностях процесса старения и возможности повлиять на его ход.

раторию «эволюционной радиации» («evolutionary radiation» of *Drosophila melanogaster* populations).

В 2007 г. Роуз предложил так называемую «эволюционную версию SENS», согласно которой старение должно интерпретироваться не как накопление повреждений, а как потеря адаптации.

Он предлагает следующую стратегию изучения закономерностей процесса старения и влияния на него: создание линий мышей, у которых искусственно задерживается репродукция в течение многих поколений, – что позволит пронаблюдать за эволюционным процессом и получить «у природы» ответ, как именно эволюция создает долгоживущие организмы. Затем – **разработка инженерных методов, основанных на результатах этого «эволюционного эксперимента», которые позволят создать анти возрастную терапию для людей.**

Экспериментальная база для подобного проекта – эксперименты с дрозофилами, которые показали, что по мере смены многих поколений фруктовых мушек, у которых репродукция была искусственно задержана, происходит резкое замедление или даже остановка процесса старения.

■ Явление старения имеет глубокие биодемографические последствия



Брюс КАРНС
(Bruce A. CARNES)

Отделение гериатрической медицины, Центр наук о здоровье Университета Оклахомы (Donald W. Reynolds Department of Geriatric Medicine, University of Oklahoma Health Sciences Center), США.

Несмотря на то, что болезни вызываются многими причинами (например, генетическими, токсинами и микроорганизмами), старение также является одной из таких болезней. Заболевания, вызываемые не старением, излечимы и их патогенез известен (например, оспа). Старение, тем не менее, не представляет собой одно заболевание, его причины – стохастические (случайные) и неслучайные (нестохастические).

Карнес с соавторами предпринял попытку классификации причин смертности. Особое внимание уделялось внутренним причинам, которые являются прямым следствием нарушения хода биологических процессов, и внешних причин, которые вызываются факторами окружающей среды.

С помощью данных, полученных у мышей, собак и человека, было показано, что эта классификация смертности привносит биологическую компоненту в математические модели, которые обычно используют для анализа обусловленной старением смертности, а также обогащает фактическое содержимое прогнозов уровня смертности, полученных при помощи этих моделей, и помогает сравнивать смертность в различных популяциях, разделенных во времени или географически.

При использовании математических моделей

Предложенная классификация, основанная на генезе причин (внутренние или внешние), позволяет структурировать и направлять исследования обусловленной старением смертности.

многие исследователи пришли к выводу, что предела для увеличения продолжительности жизни не существует, как и не существует нижнего предела для снижения уровня смертности.

Кроме того, по их оценкам, в 21 веке продолжительность жизни достигнет 100 лет. Карнес с коллегами сделали попытку оценки состоятельности этих утверждений с биологической точки зрения. Для этого были исследованы временные аспекты биологических явлений у трех видов млекопитающих.

Было показано, что:

- 1) физиологическое угасание репродуктивной функции неизменно наблюдается в возрасте менее, чем одна треть от средней продолжительности жизни;
- 2) физиологические параметры у человека при старении снижаются на 80% от своего функционального максимума к возрасту 80 лет;
- 3) молодые и старые организмы могут быть дифференцированы по патологиям, обнаруживаемым после смерти.

Биологические свидетельства говорят в пользу того, что организмы нормально функционируют в течение определённого периода времени, который ограничивает продолжительность жизни отдельных организмов и популяций.

■ Установлена взаимосвязь между долгожительством у грызунов и эволюцией противораковых механизмов



Вера ГОРБУНОВА
(Vera GORBUNOVA),
Андрей СИЛУЯНОВ
(Andrei SELUANOV)

Факультет биологии Университета Рочестера (Department of Biology University of Rochester), США

Голый землекоп – небольшой грызун, обитающий в Кении, Эфиопии и Сомали. Эти животные не болеют раком и живут в 10 раз дольше аналогичных видов (около 30 лет). Именно поэтому изучение уникальных свойств этого грызуна является важным для исследования механизмов старения, а также – противораковой защиты живых организмов.

В 2009 году Вера Горбунова и Андрей Силуянов обнаружили у голых землекопов ген p16, который делает невозможным беспрепятственное деление клеток в их организме. Попытки вызвать мутагенез у животных приводили лишь к некоторому изменению клеточного роста, в то время как у обычных мышей от такого воздействия развивался рак. Кроме того, выяснилось, что фибробласты голого землекопа обладают повышенной чувствительностью к контактному торможению.

Предполагается, что гиперчувствительность клеток голого землекопа способствует исключительной опухолевой резистентности, наблюдаемой у этих животных.

Совместная лаборатория Веры Горбуновой и Андрея Силуянова проводит сравнительный анализ коротко- и долгоживущих видов грызунов; изучение противораковых механизмов у двух долгоживущих видов грызунов – голого землекопа и серой белки, а также у китов; изучение роли гомологов гена Sir2 (сиртуинов) в старении млекопитающих и восстановлении ДНК.

Эти исследования, помимо более глубокого понимания механизмов старения, могут стать основой для разработки дополнительной противораковой защиты у человека и методов противораковой терапии.

В лаборатории Горбуновой и Силуянова с использованием клеток и тканей 18 видов грызунов с продолжительностью жизни от 4 до 30 лет – было показано, что репрессия теломеразной активности эволюционирует вместе с массой тела, а не с продолжительностью жизни. Подавленная теломеразная активность и репликативное старение появляются в процессе эволюции у видов с большими размерами тела как реакция на увеличение риска возникновения рака в результате роста количества клеток.

Данное исследование стало первым экспериментальным подтверждением того, что давление отбора, возникающее в связи с угрозой рака, управляет эволюцией механизмов подавления опухолевого роста.

Было также обнаружено, что у видов с небольшими размерами тела большая продолжительность жизни связана с появлением альтернативных механизмов, повышающих чувствительность клеток к условиям роста и замедляющих пролиферацию клеток в культуре.

Долгосрочной целью исследований лаборатории является понимание механизмов, определяющих долголетие голого землекопа.

■ Изучение голого землекопа показало, что на выживаемость клетки и скорость старения могут влиять на изменения, происходящие вследствие денатурирования белков



Рошель БУФФЕНШТЕЙН (Rochelle BUFFENSTEIN)

Факультет физиологии Центра наук о здоровье Университета Техаса (department of physiology, Health Science Center, University of Texas – UTHSC), Сан-Антонио, США

Основная тема научных исследований Рошель Буффенштейн – изучение голого землекопа – животного с пренебрежимым старением.

Исследования включают в себя оценку возраст зависимых изменений в физиологии голых землекопов и их основных органах. В данный момент Буффенштейн и ее коллеги фокусируются на связанных с возрастом изменениях в мозге, костях, структуре и функциональных особенностях сердечной мышцы. Также они, используя молекулярные и биохимические технологии, тестируют на модели этих долгоживущих грызунов различные теории старения – теорию окислительного

стресса, теорию, связанную с конечными продуктами гликирования белков и теломерную теорию.

Однако чувствительность клеток к стрессу эндоплазматического ретикулума указывает на то, что изменения, происходящие вследствие денатурирования белков, могут влиять на выживаемость клетки и скорость старения.

Рошель Буффенштейн установила, что фибробласты (клетки соединительной ткани) голого землекопа устойчивы к воздействию кадмия, метилметансульфоната, температурного стресса и среды с низким содержанием глюкозы.

■ Ведется поиск различий в клеточных и молекулярных механизмах, влияющих на скорость старения у различных видов

Исследования по сравнительной биogerонтологии, которые проводит профессор Стивен Остад из Университета Техаса, направлены на поиск различий в клеточных и молекулярных механизмах, которые влияют на скорость старения у различных видов.

В лаборатории исследуется клеточный материал коротко и долгоживущих видов: летучих мышей (которые могут прожить более 40 лет), белок, мартышек, бабуинов, а также традиционных лабораторных крыс и мышей. Проводится сравнительный анализ уровней стрессоустойчивости клеток и механизмов, определяющих эту стрессоустойчивость, в особенности – как сильно эти виды различаются по устойчивости к повреждениям экзогенной ДНК и способности быстрой починки этих повреждений.

Результаты экспериментов с долгоживущими линиями червей, дрозофил и мышей дают основания предположить, что стрессоустойчивость клетки является одним из основных факторов долгожительства.

Развитие этих сравнительных исследований лаборатории – в идентификации новых долгоживущих видов для использования в качестве моделей для медицины.

Другой проект Стивена Остада – изучение мартышки обыкновенной, которая может послужить прекрасной моделью для изучения когнитивного старения, роли питания в процессе старения, терапевтического воздействия различных препаратов и изучения роли ранних событий и факторов в возникновении старческих патологий.



Стивен ОСТАД (Steven AUSTAD)

Факультет клеточной и структурной биологии Центра наук о здоровье Университета Техаса (Department of Cellular & Structural Biology, University of Texas Health Science Center), Сан-Антонио, США

Различия в продолжительности жизни людей

■ Ведется широкомасштабный поиск генов долголетия



Джоанна МУРАБИТО (Joanne MURABITO)

Медицинская школа Бостонского университета (Boston University School of Medicine), Бостон, США.

Исследования генов долголетия, проводившиеся до сих пор, часто приводили к неоднозначным результатам из-за маленького числа долгожителей и проблем с поиском подходящей контрольной группы сравнения.

Поэтому ученые разных стран объединились в исследовательский консорциум под названием «Когорты для изучения болезней сердца и старения в геномной эпидемиологии» (Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology, CHARGE).

Исследователям удалось объединить данные геномных исследований пяти крупных проспективных когортных исследований США и Европы, включая знаменитое Фрамингхэмское исследование.

В общей сложности были собраны данные о геноме 38000 человек.

Размер полученной выборки позволил грамотно спланировать эксперименты по широкомасштабному сканированию генома в поиске ассоциаций генов с различными болезнями старения, а также с долголетием.

Достоинством данного проекта является возможность сравнения генома долгожителей с геномом их короткоживущих сверстников.

До сих пор исследования по поиску генов долголетия основывались на сравнении долгожителей со сравнительно молодым контролем, относящимся к другому поколению, что вызывало сложности с трактовкой полученных результатов и создавало предпосылки для появления артефактов. Наличие генетического материала, полученного задолго до проведения геномного анализа, решает данную проблему.

Ученые уже приступили к поиску генов, ответственных за дожитие до девяноста и более лет, проводя сравнение геномов долгожителей и лиц из того же когортного исследования, проживших менее 80 лет.

Участниками консорциума является несколько десятков ученых. Исследованиями генов долголетия занимаются Джоанна Мурабито (медицинская школа Бостонского университета), Майкл Провинс (Университет Вашингтона в Сент-Луисе) и Элад Зив (университет Калифорнии в Сан-Франциско).

Ведется поиск биомаркеров долголетия и идентификация генов, ответственных за продолжительность жизни человека



Нир БАРЗИЛАЙ
(Nir BARZILAI)

Медицинский колледж имени Альберта Эйнштейна (Albert Einstein College of Medicine), Нью Йорк, США.

Целью исследований Нира Барзилая является поиск биологических маркеров долголетия и идентификация генов, ответственных за долголетие человека. Исследования проводятся на генетически гомогенной популяции евреев Ашкенази, доживших по крайней мере до 95 лет и сохранивших хорошее здоровье.

Так, было обнаружено, что у долгожителей, а также их детей чаще наблюдается более крупный размер частиц липопротеинов высокой и низкой плотности, а также повышенный уровень липопротеина высокой плотности («хорошего» холестерина) в крови.

У детей долгожителей, имеющих болезни старческого возраста, размер частиц липопротеинов оказался меньше, чем у здоровых детей. В настоящее время доктор Барзилай

проводит более детальное исследование обнаруженного явления с использованием методов генетического анализа.

Было обнаружено монотонное повышение частоты определенных генов с возрастом (гены транспортного белка холестерина эфира, CETP, аполипопротеина С-3, АРОС-3, адипонектина ADIPOQ), что указывает на селективную выживаемость индивидуумов, несущих эти гены.

Другое направление исследований ученого связано с изучением генных полиморфизмов метаболизма гормона роста и инсулин-зависимого фактора роста. Исследования низших организмов (нематод и плодовых мушек) показали, что этот путь метаболизма является эволюционно одним из наиболее древних путей метаболизма, связанных с долголетием.

Изучаются долгожители, избежавшие заболевания онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Основным направлением исследований Клаудио Франчески является роль иммунной функции в возникновении рака и при старении человека. Изучение долгожителей, которым удалось избежать рака и болезней сердца является одним из перспективных подходов в этом направлении.

Клаудио Франчески и его научные коллеги исследовали, почему некоторым людям удается дожить до 100 лет, и при этом не заболеть раком. Они проанализировали роль хронического воспаления, а также фактора IGF-1 и супрессора рака p53 у долгожителей.

Оказалось, что у долгожителей наблюдается повышенная активность таких противовоспалительных цито-

кинов, как IL-10 и TGF-beta, а также пониженный ответ на IGF-1. При этом и воспалительная реакция и ответ на IGF-1 влияют на активность супрессора рака p53.

Ученые предполагают, что существуют особые генетические варианты супрессора рака p53, которые приводят к долголетию, защищая людей от рака.

В настоящее время Клаудио Франчески является одним из ведущих исследователей в Европейском проекте «Генетика здорового старения в Европе» (Genetics of Healthy Aging, GENA). Этот проект включает в себя 24 организации из стран Европы плюс Пекинский институт генома в Китае. Задачей проекта является поиск генов, ответственных за здоровое долголетие.



Клаудио ФРАНЧЕСКИ
(Claudio FRANCESCHI)

Отдел экспериментальной патологии Университета Болоньи (Department of Experimental Pathology, University of Bologna), Болонья, Италия.

Ведется поиск факторов долголетия, действующих на ранних этапах жизни человека



Леонид и Наталья ГАВРИЛОВЫ

Центр по проблемам старения при Университете Чикаго (Center on Aging, NORC and The University of Chicago), Чикаго, США.

Основное направление исследований Леонида и Натальи Гавриловых – поиск факторов долголетия, действующих на ранних этапах жизни человека.

Многие из таких факторов могут быть изменены, поэтому их идентификация может реально помочь в разработке воздействий, увеличивающих продолжительность жизни человека.

Например, у молодых мужчин, имеющих плотное телосложение, вероятность дожить до ста лет существенно ниже по сравнению со сверстниками, имеющими худощавое или нормальное телосложение.

Условия жизни в раннем детстве (например, детство, проведенное на ферме) также влияют на долголетие. Некоторые факторы можно изменить только при планировании рождения ребенка. Одним из таких факторов оказался возраст матери в момент рождения ребенка.

Шансы людей, родившихся от молодых матерей (20-25 лет), дожить до ста лет почти вдвое превышают таковые для людей, родившихся от матерей более старшего возраста.

В настоящее время исследователи начали масштабный проект по изучению долголетия в США.

Этот проект позволит более детально выяснить влияние условий жизни в детстве, юношестве и среднем возрасте на достижение возраста исключительного долголетия (100 лет).

Помимо факторов, связанных с условиями жизни, проект Гавриловых также включает в себя поиск биологических факторов долголетия, используя популяционные данные – то, что составляет предмет науки, называемой биодемографией.

В частности, создание обширной базы данных на долгожителей США (несколько тысяч людей доживших до ста лет), позволит прояснить направление и тип наследования продолжительности жизни, влияние долголетия родителей на траектории смертности потомства, а также выяснить роль репродуктивного возраста родителей в достижении исключительного долголетия у потомства.

Одно из исследований, проведенных Леонидом и Натальей Гавриловыми, было посвящено различным демографическим сценариям и прогнозам численности населения. Целью исследования было прояснить демографические последствия успешной биомедицинской борьбы со старением.

Исследователи обнаружили, что победа над старением, радость общения с детьми и устойчивая численность населения не являются взаимоисключающими.

Это очень важный вывод, потому что он может изменить существующее общественное мнение о том, что продление жизни неизбежно приведёт к перенаселению.

■ Подтверждается роль ограничения калорийности питания и генов в долголетию человека



Крейг Виллкокс и Брэд Виллкокс (Craig and Brad Willcox)

Исследовательский Центр Окинавы по изучению продолжительности жизни (Okinawa Research Center for Longevity Science, Okinawa, Japan) Окинава, Япония

Основное направление исследований братьев Виллкоксов – изучение долгожителей-японцев на Окинаве и Гавайских островах.

Так, изучение супердолгожителей (людей, проживших 110 лет и более) на Окинаве показало, что эти люди даже в таком исключительном возрасте практически не имеют болезней сердца, рака и диабета.

Вплоть до достижения 105 лет супердолгожители жили независимо и не нуждались в посторонней помощи. Таким образом, эта группа долгожителей демонстрирует возможность здорового долголетия при отсутствии возрастных заболеваний. Другое исследование долгожителей Окинавы, проживших сто и более лет, подтвердило идею о пользе низкокалорийной диеты для достижения долголетия.

Исследование показало, что долгожители испытывали нехватку калорийной диеты в молодости и имели низкий относительный вес в течение всей жизни.

Другое направление исследований Брэдли и Крейга Виллкоксов заключается в поиске генов, связанных с долголетием.

Особый интерес ученых вызывают гены, связанные с метаболизмом инсулина, включая фактор IGF-1.

Ученые обнаружили, что генетическая вариация гена FOXO3A, связана с долголетием человека.

Долгожители также демонстрировали существенно более низкую заболеваемость раком, болезнями сердца, а также более высокую чувствительность к инсулину, что было связано с гомозиготностью по гену FOXO3A GG. В настоящее время исследователи продолжают поиск биологических, поведенческих и психологических факторов, связанных с метаболизмом инсулина среди долгожителей.

Системные подходы в изучении старения

Раздел 2

ОД биологическими системами обычно понимают совокупность и способ взаимодействия единиц, работающих вместе для того, чтобы выполнить определенную биологическую задачу. Этими единицами могут быть белки, малые молекулы, молекулы ДНК, органеллы, клетки, органы или какие-то другие объекты.

Таким образом, **СИСТЕМНЫМИ** можно назвать подходы, рассматривающие сложные биологические процессы, такие как старение, в контексте систем, обеспечивающих протекание этих процессов.

При этом понимание этих подходов может быть различное – как **редукционистское**, когда систему разбивают на подсистемы, чтобы изучать их по-отдельности, так и **холистическое**, когда подразумевается, что описание подсистем не может полностью определить поведение системы в целом, т.е. внутри системы существуют сложные связи.

СИСТЕМНАЯ биология – развивающаяся наука, объединяющая достижения в области биологии, математики, химии, физики и инженерии. **В СОЧЕТАНИИ С БИОИНФОРМАТИКОЙ, СИСТЕМНАЯ БИОЛОГИЯ ПОЗВОЛЯЕТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ОГРОМНЫЕ ОБЪЕМЫ ИМЕЮЩЕЙСЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ ДЛЯ ТОГО, ЧТОБЫ В ДЕСЯТКИ РАЗ УВЕЛИЧИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОИСКА ЛЕКАРСТВ, БИОМАРКЕРОВ И СПОСОБОВ ПРОФИЛАКТИКИ ТОГО ИЛИ ИНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ.**

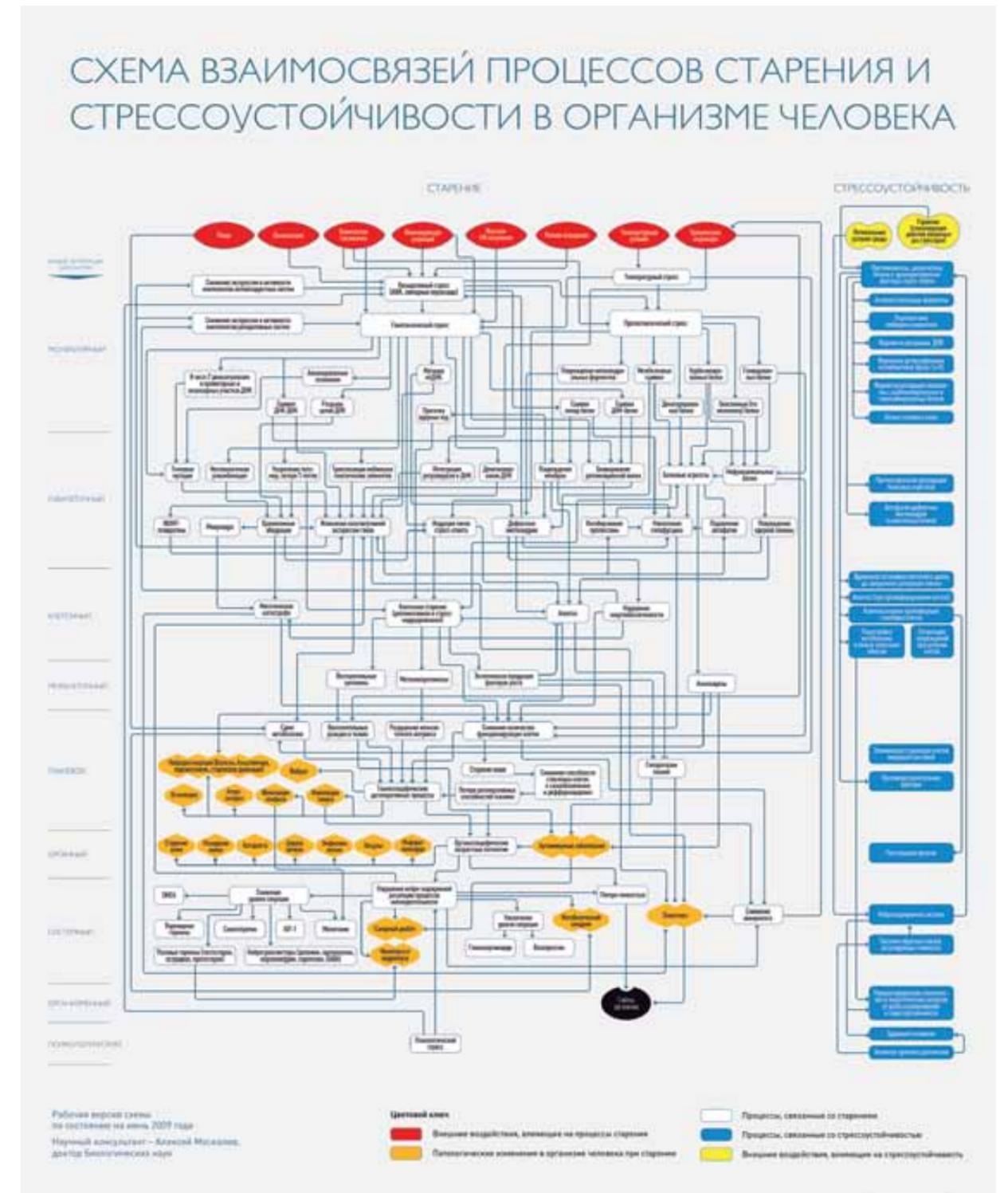
Существует **огромное количество направлений исследований в системной биологии**, таких как:

- метаболические сети,
- генные сети,
- анализ экспрессионных данных,
- биологические онтологии,
- моделирование различных биологических процессов и т.п.

КАЖДОЕ ИЗ ЭТИХ НАПРАВЛЕНИЙ МОЖЕТ БЫТЬ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ВАЖНЫМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. Многие исследователи и фармацевтические компании уже включили в стандартную практику применение системной биологии, несмотря на то, что в этой области до сих пор не существует стандартов представления информации, программного обеспечения и используемых методов.

ОДНАКО, в области борьбы со старением системная биология применяется пока довольно редко, и существенных результатов в увеличении продолжительности жизни при помощи методов системной биологии еще не достигнуто. При этом многие научные группы принимают во внимание различные биологические процессы, существенные для понимания механизмов старения, но изучают взаимодействия этих процессов без учета цельной картины.

ДЛЯ ТОГО, ЧТОБЫ ИЗМЕНИТЬ ЭТУ СИТУАЦИЮ, НЕОБХОДИМО ДЕТАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ И СИСТЕМАТИЗАЦИЯ ИМЕЮЩИХСЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ ПО СТАРЕНИЮ (Т.Е. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, СОБСТВЕННО, СИСТЕМЫ), А ТАКЖЕ РАЗВИТИЕ, ОБОБЩЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ ИМЕЮЩИХСЯ ПОДХОДОВ К ЭТОЙ СИСТЕМЕ.



Системная биология старения

Создание схемы механизмов старения



Джон Д. ФУРБЕР
(John D. FURBER)
Legendary
Pharmaceuticals,
Гейнсвилль, Флорида,
США

Джон Фурбер занимается изучением проблемы старения уже на протяжении более 20 лет. Джон Фурбер – основатель компании Legendary Pharmaceuticals, занимающейся разработкой лекарств и методов генной терапии, восстановления нормальной работы клеточных органелл при расстройствах, связанных со старением.

Приоритетными направлениями является изучение терапевтического воздействия на митохондрии, лизосомальный аппарат, ламин А (прогерин) и восстановление белков внеклеточного матрикса. Огромный вклад в развитие изучения старения внесла схема системной биологии старения.

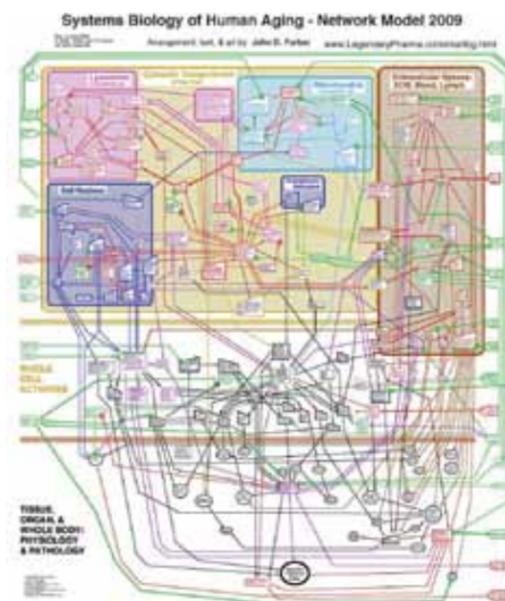


Схема является основой для создания компьютерных моделей процессов старения.

Построение компьютерных моделей процессов старения на основании схемы Джона Фурбера

В сферу интересов профессора Лэнгли входят следующие области:

1. Искусственный интеллект,
2. Создание адаптированных интерфейсов для пользователей,
3. Когнитивная архитектура,
4. Расчетные модели человеческого поведения,
5. Расчетные модели в биологии и экологии,
6. Открытия в науке с помощью вычислений,
7. Обучаемые машины,
8. Стандартизация методов решения и планирования

проблем.

Интерес доктора Лэнгли к проблеме старения продиктован профессиональным интересом. Объем информации, имеющий отношение к старению, огромен и чрезвычайно разнороден. Построение компьютерных моделей процессов старения является одной из научных задач профессора Лэнгли.

Профессор Лэнгли разрабатывает компьютерную модель процессов старения клетки, опираясь на схему Системной биологии Джона Фурбера. Уже создана модель лизосомы.



Пэт ЛЭНГЛИ
(Pat LANGLEY)

Государственный
Университет Аризоны
(Arizona State University), Темп, США

Анализ профилей экспрессии возраст-зависимых генов человека, мыши и крысы



Жао Педро де МАГАЛХАС
(Joao Pedro de MAGALHAES)

Группа Интегративной геномики старения Школы биологических наук Ливерпульского университета (Integrative Genomics of Ageing group, School of Biological Sciences, University of Liverpool).

В настоящее время группой доктора Магалхаса ведется несколько проектов по следующим темам:

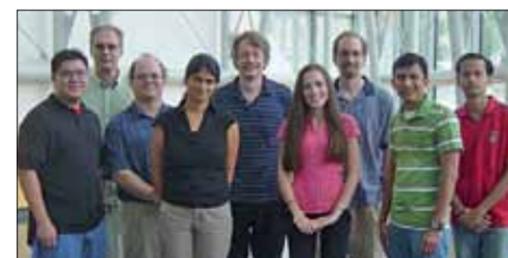
- 1) **эволюционная и сравнительная геномика** – попытка найти ответственные за старение/долгожительность гены и построение модели эволюции таких генных комплексов и путей их конвергенции/дивергенции при видообразовании.
- 2) **клеточные модели и стволовые клетки** – обнаружение маркеров долгожительства на клеточном уровне с использованием технологии short hairpin RNA (PHK с короткой петлей, shRNA), аналогичной RNA interference (RNAi), для выключения экспрессии отдельных генов анализа полученных изменений фенотипа.
- 3) **системная биология старения** – создание базы данных, содержащей максимально ис-

черпывающую информацию по генетике старения GenAge database, включая собственно профили экспрессии разных генов, белок-белковых взаимодействий, фенотипических данных, а также разработку математических методов для моделирования старения.

- 4) **биология долгоживущих животных** – изучение биологии голого землекопа *Heterocephalus glaber*.
- 5) **теоретическая биология старения** – сопоставление и объединение полученных данных для выработки единой теории причин возникновения феномена старения в эволюции живых организмов.

Анализ и сравнение профилей экспрессии возраст-зависимых генов человека, мыши и крысы указывают на потенциальные мишени для модулирующего воздействия при лечении возраст-зависимых заболеваний.

Моделирование процессов старения клетки



Группа Профессора Крита использует разнообразные экспериментальные методы для изучения механизмов клеточного старения у людей.

Ученые интегрируют экспериментальные данные с новейшими теоретическими концепциями с помощью компьютерных симуляций для предсказания функциональных изменений. Группа доктора Крита сосредоточена на трех проектах:

- 1) построение модели клеточного старения с использованием экспериментальных и расчетных методов,

- 2) моделирование физиологического уровня развития (физиома),
- 3) создание новых расчетных структур для изучения пространственно-временных взаимоотношений на разных уровнях организации, от клетки до организма в целом.

Поскольку данные, с помощью которых описываются биологические объекты, мультимодальные, необходима интегрированная модель. **В основе предлагаемой концептуальной основы лежит рассмотрение элементов (мотивов) петель обратных связей.** Способ обработки данных – использование нечеткой логики.

С помощью таких моделей можно описывать, например, замкнутый круг митохондрия-активные формы кислорода или воспаление.



Андрес КРИТ
(Andres KRIETE)

Школа биомедицинского инженеринга, Университет Дрексела (School of Biomedical Engineering, Drexel University), Филадельфия, США

Стратегия исследования старения и внедрения полученных данных в жизнь



Томас КИРКВУД
(Thomas KIRKWOOD)

Институт старения и здоровья, Университет Ньюкасла (Institute for Ageing and Health Newcastle University), Ньюкасл, Великобритания

Центральной идеей работы доктора Кирквуда является идея о старении как о комплексном явлении, зависящем от генетики, окружающей среды и случайных явлений. Ключевым моментом эволюционного формирования феномена долгожительства является приобретение видом пула клеточных механизмов, обеспечивающих наибольшую устойчивость к стрессовым воздействиям. Данная парадигма хорошо прослеживается при сравнении физиологии и биохимии коротко- и долгоживущих видов.

В сфере научных интересов доктора Кирквуда находится изучение эволюционных и генетических аспектов старения. В качестве предпосылок развиваемой им теории выдвигается:

- 1) старение является эволюционным ограничением (чем-то вроде налога) на возможности соматической регенерации и целостности организма для смещения акцента жизнедеятельности в направлении репродуктивной функции,
- 2) старение развивается как накопление с течением жизни повреждений клеток и тканей,
- 3) старение обусловлено набором механизмов подобно тому, как поддержание соматической целостности также осуществляется разными путями,
- 4) генами, определяющими скорость старения и долгожительство, являются гены, отвечающие за поддержание гомеостаза в организме,
- 5) процесс старения в принципе стохастичен, тогда как долгожительство программируемо генами,
- 6) максимальная продолжительность жизни

не жестко фиксирована, она достаточно гибка и поддается влиянию внешних воздействий.

Одним из направлений работы профессора Кирквуда является приложение математического моделирования к биологии старения и стандартизация биологических данных.

По мнению профессора Кирквуда сама концепция современного развития науки о старении может быть сформулирована в 10 выводах или замечаниях, подытоживающих современные знания и предлагаемые в качестве базиса для дальнейших исследований:

- 1) старение – это высокодифференцированный и модифицируемый процесс. Необходим поиск способов влияния на его течение.
- 2) инвестиции в исследования в области старения должны быть значительно увеличены в связи с развитием проблемы старения населения.
- 3) необходимо направленное формирование общественного мнения для осознания социумом важности повышения уровня жизни пожилых людей.
- 4) исследования в области старения должны становиться все более комплексными для адекватного отражения сущности проблемы.
- 5) исследователи должны концентрировать внимание на ранних, обратимых этапах развития старения для создания методов предотвращения возникающих патологических изменений.
- 6) особое внимание следует уделять части популяции, которая характеризуется выраженным долгожительством.
- 7) необходимо создание служб максимально быстрого и полного

донесения результатов исследований в области старения до общества.

8) развитие информационных технологий, позволяющих использовать результаты исследований при проектировании окружающей среды обитания пожилого населения.

9) ясная и четкая политика финансирования и распределения служб поддержки пожилого

населения и исследовательских групп.

10) Важно, чтобы исследования в области старения управлялись и производились как единое целое, без разбивки по научным дисциплинам. Именно такой подход обеспечит прогресс в решении проблемы старения как на индивидуальном, так и общественном уровне.

Стратегия достижения пренебрежимого старения инженерными методами



Обри ди ГРЕЙ
(Aubrey de GREY)

Фонд SENS (SENS Foundation), Кэمبرидж, Великобритания

Обри ди Грей является разработчиком концепции SENS – «стратегии достижения пренебрежимого старения инженерными методами» (Strategies for Engineered Negligible Senescence).

Системный подход к решению проблемы старения по мнению доктора ди Грея заключается в необходимости «починки» 7 типов повреждений, которые накапливаются в организме человека в следствие метаболических процессов.

В качестве мишеней для воздействий выбраны именно сами повреждения, а не процессы, которые к ним приводят, в силу сложности и огромного количества этих процессов, непредсказуемости последствий таких вмешательств, а также благодаря тому, что периодическая «починка» повреждений сама по себе и будет являться решением проблемы старения.

7 типов нарушений функционирования организма:

- 1) мутации ядерной ДНК, приводящие к различным дисфункциям органов или напрямую к раку;

- 2) аналогичные мутации митохондриальной ДНК;
- 3) накопление в клетках продуктов жизнедеятельности («мусора»), неспособных повторно включиться в клеточный метаболизм;

4) аналогичное накопление продуктов жизнедеятельности, но уже вне клеток;

5) уменьшение в организме пула клеток некоторых тканей, имеющих ограниченную способность к восстановлению;

6) появление устойчивых к смерти клеток, неблагоприятным образом влияющих на окружающую ткань;

7) потеря функциональной гибкости клетками тканей под влиянием клеточного окружения.

Периодическое очищение организма от накопившихся повреждений может снижать риск побочных эффектов от хронической терапии.

Целью регенеративной инженерии является восстановление структурно-функционального состояния молодости, не через замедление накопления повреждений старения, но с помощью периодических удалений, восстановления, замещения или обезвреживания этих факторов, до того как они будут способны перерасти в патологию.

■ Старение является древнейшим феноменом эволюции



Даниэл ПРОМИСЛОУ
(Daniel PROMISLOW)

Отделение генетики Университета Джорджии (Department of Genetics, The University of Georgia) Афины, США



В лаборатории доктора Промислоу была изучена проблемы сохранения генами «долголетия» своей функции в течении эволюционного развития от одних видов к другим, и каким образом это может происходить.

Сферой интересов доктора Промислоу являются вопросы эволюционной демографии, эволюционного развития старения, биологии пола.

Работы доктора Промислоу можно сгруппировать по следующим тематикам:

1. **Эволюционная генетика старения.** Основное внимание уделяется степени и форме проявления генов «долголетия» на фоне имеющегося у исследуемого вида общего пула генетического материала.
2. Встречающиеся в природе **вариации проявления феномена старения** в пределах одного вида и изучение сопутствующих вариаций генотипа в популяциях с разной продолжительностью жизни,
3. Изучение **возрастных изменений физиологии и поведения как**

маркеров старения и приложение их как демографических маркеров старения,

4. Половой отбор и его роль в эволюции старения.

Использование методов сравнительной генетики позволило количественно сравнить степень консервативности генов «долголетия» двух эволюционно далеко отстоящих друг от друга видов: дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и нематоды *Caenorhabditis elegans*.

Полученные данные прямо свидетельствовали, что гены, модулирующие протекание старения, высококонсервативны не только по последовательности, но и функционально на протяжении миллиардов лет эволюции.

Ценность полученных данных еще и в том, что их можно экстраполировать и на человеческий геном, тем самым подтверждая фундаментальную применимость данных, полученных на модельных организмах, к человеку.

Особенное внимание доктор Промислоу уделяет построению генных сетей старения и выделению модулей (подсетей).

По его предположению поведение таких модулей может объяснять поведение реальных физиологических функций организма.

Биомаркеры старения

■ В качестве биомаркера старения предложен «ген стресса» HSP-16.2

В лаборатории доктора Томаса Джонсона были созданы генетические конструкции, позволяющие изучать активацию промотора гена белка теплового шока HSP-16.2.

Оказалось, что в ответ на сублетальные дозы теплового стресса экспрессия HSP-16.2 может значительно различаться.

При этом повышенный уровень экспрессии HSP-16.2 положительно соотносится с выживаемостью особей после облучения.

Эти различия не наследуются и, по видимому, связаны со способностью

отдельных организмов более успешно переносить повышенный температурный режим.

В ходе исследования под флуоресцентным микроскопом можно определить, какие особи нематоды менее чувствительны к тепловому шоку. Особи, флуоресцирующие зеленым, экспрессируют GFP-белок под контролем промотора белка HSP-16.2. Если у этих особей промотор HSP-16.2 активен, то с него экспрессируется не только GFP, но и собственно белки теплового шока нематоды, дающие ей устойчивость при тепловом стрессе.



Томас ДЖОНСОН
(Thomas E. JOHNSON)

Институт Поведенческой Генетики при Университете Колорадо в Боулдере (Institute for Behavioral Genetics, University of Colorado at Boulder) Боулдер, США

■ Свободные радикалы накапливаются при старении



Джон ТАУЭР
(John TOWER)

Факультет биологических наук Университета Южной Калифорнии (Department of Biological Sciences, University of Southern California) Лос-Анджелес, США

В лаборатории Джона Тауэра показано, что снижение чувствительности организма к окислительному стрессу приводит к увеличению продолжительности жизни.

Введение старым животным специального вещества-ловушки свободных радикалов приводило к нормализации некоторых биохимических параметров до уровня состояния молодых животных.

Зависимость накопления свободных радикалов от старения хорошо продемонстрирована и на модельных организмах. В лаборатории

Джона Тауэра исследовали на чипах полногеномную экспрессию генов *Drosophila melanogaster* при окислительном стрессе и при старении.

Оказалось, что в обоих случаях происходит повышение экспрессии белков теплового шока, генов иммунного ответа и антиоксидантных генов.

Кроме того, в ряде лабораторий, в том числе и Тауэра, было показано, что, искусственно повысив экспрессию ряда генов, участвующих в антиоксидантном ответе, можно повысить продолжительность жизни организма.

■ Уровень гормона роста снижается при старении



Андрез БАРТКЕ
(Andrzej BARTKE)

Факультет физиологии Медицинской школы Университета Южного Иллинойса (School of Medicine Southern Illinois University) Спрингфилд, США

В процессах старения участвует ряд гормонов. Они связываются со своими рецепторами, специфично влияя на экспрессию генов. Возраст-зависимые изменения в сигнальных каскадах этих гормонов, начиная от концентрации гормона в крови и заканчивая состоянием ткани, затрагивают функции клеток и тканей, проявляя тем самым фенотипические признаки старения.

Одним из возможных биомаркеров старения является гормон роста, поскольку хорошо известно, что уровень этого гормона снижается при старении.

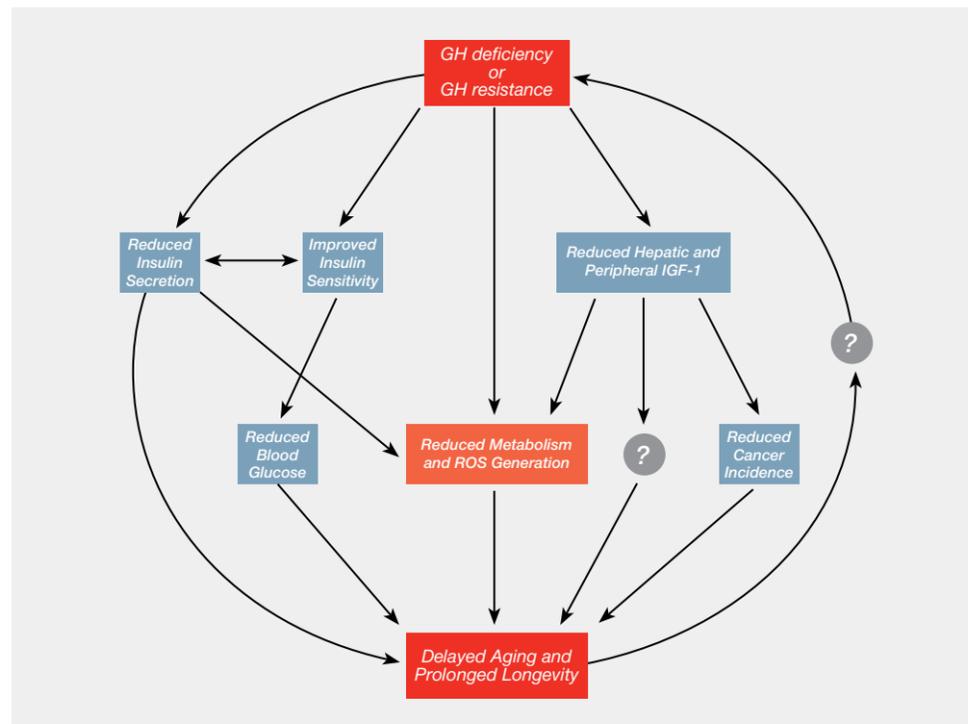
Секреция гормона роста снижается примерно на 14% за 10 лет, начиная с возраста 20-25 лет. А его рецепторы при старении становятся менее восприимчивы к нему.

Полагают, что подобное снижение уровня гормона роста ответственно за возраст-зависимые накопления жировой ткани и снижение

мышечной ткани, а также уменьшение содержания минералов в костях.

Таким образом, можно заключить, что пониженный уровень гормона роста ведет к ускоренному старению. Однако, вполне возможно, что снижение уровня гормона роста может быть обусловлено некими процессами, активирующимися при старении. Так, в лаборатории Анджеза Бартке было показано, что мыши с нарушенной функцией гипофиза (именно в этой железе синтезируется гормон роста) живут дольше контрольных, а сверхпродукция гормона роста приводит к сокращению продолжительности жизни.

Кроме того, в работах Анджеза Бартке и ряда других ученых продемонстрировано, что дефекты в генах гормона роста и некоторых других гормонов, а также нарушения в рецепторе гормона роста увеличивают продолжительность жизни.



■ Идентифицированы четыре белка, которые активируются при повреждении теломер и ассоциированы со старением



Карл РУДОЛЬФ
(Karl Lenhard RUDOLPH)

Отдел молекулярной медицины при Университете Ульма (Department of Molecular Medicine, University of Ulm) Ульм, Германия

Теломеры – это комплексы белков с РНК, защищающие концевые участки хромосом. При каждом цикле деления клетки происходит укорачивание теломер, что приводит к «репликативному старению» клетки. У людей, как и у других организмов, при старении отмечено накопление повреждений ДНК. В нескольких научных работах показано, что мыши с дефектами в генах, кодирующих репарационные белки, склонны к ускоренному старению. Одним из таких белков является теломераза, частично восстанавливающая поврежденные теломеры.

Теломеры укорачиваются при старении в различных органах и тканях, и их длина может выступать в качестве биомаркера старения. Однако непосредственное измерение

длины теломер на практике затруднено.

Тем не менее, повреждения теломер можно определять косвенным способом, измеряя биомаркеры, уровень которых коррелирует с нарушениями теломер.

Под руководством профессора Рудольфа были идентифицированы 4 белка (LL-37/CRAMP, STMN-1, EF-1α, Chi3L3), экспрессия которых повышалась при повреждениях теломер. Ученые, исследовав большую разнородную группу пожилых людей, обнаружили, что уровень этих биомаркеров увеличивается в плазме крови здоровых пожилых людей и продолжает расти при старении. Точные механизмы повышения экспрессии этих белков еще предстоит выяснить.

■ Аллостатическая нагрузка может выступать в качестве комплекса биомаркеров старения

Термин «аллостатическая нагрузка» обозначает разрегулированную постоянную выработку гормонов-медиаторов стресса (адреналин, норадреналин, допамин). Постоянная выработка этих гормонов может происходить в течение долгого времени и причинять большой вред организму.

Для изучения влияния аллостатической нагрузки на смертность 70-летних людей в ближайшие 4,5 года в лаборатории доктора Терезы Симен использовали набор из 10 биологических маркеров: индекс талия-бедро; систолическое и диастолическое кровяное давление; содержание в моче кортизола, норадреналин и

адреналина; содержание в сыворотке крови дегидроэпандростерона, гликозилированного гемоглобина, липопротеинов высокой плотности и общего холестерина. Аллостатическая нагрузка исследовалась дважды с интервалом в 2,5 года.

Оказалось, что процент смертности пациентов с высоким уровнем аллостатической нагрузки выше, чем у пациентов с низким уровнем.

По данным исследования, увеличение каждого из 10 биомаркеров повышает риск смертности в ближайшие 4,5 года на 3,3%.



Тереза СИМЕН
(Teresa SEEMAN)

Медицинская школа Университета Калифорнии в Лос-Анджелесе (School of Medicine, University of California, Los Angeles) Лос-Анджелес, США

■ Накопление AGE может рассматриваться как биомаркер старения и возраст-зависимых заболеваний

AGE (конечные продукты гликирования) способны повреждать клетки различными способами: нарушения функций белков за счет модификации, сшивки белков, индукция образования свободных радикалов, активация иммунного ответа. Накопление AGE продемонстрировано на примере разных тканей у людей, больных диабетом.

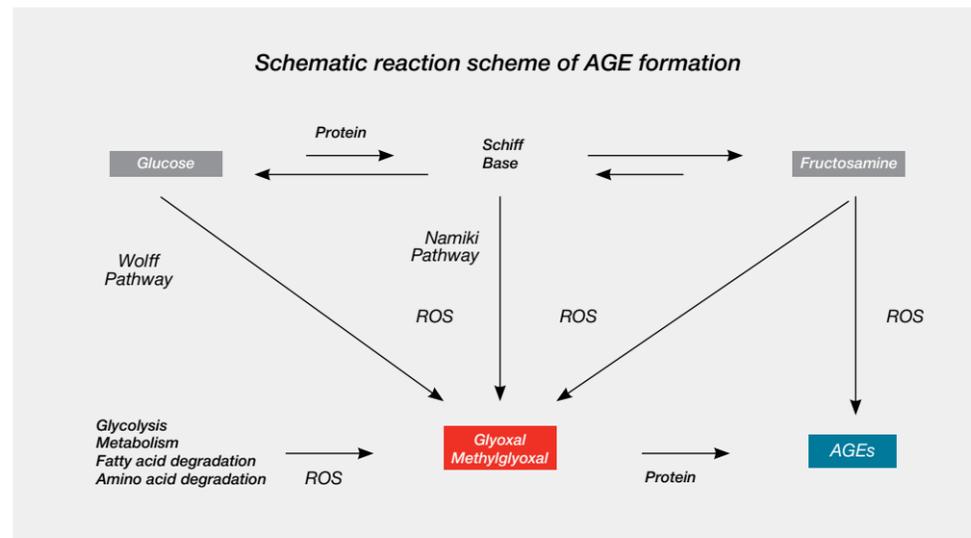
В то же время обнаружено, что AGE способны накапливаться и у здоровых, но стареющих людей.

Более того, исследователи из лаборатории доктора Монниера (Кливленд, США) показали, что накопление AGE может быть использовано как маркер ранней гибели мышей.



Андреас СИММ (Andreas SIMM)

Центр медицинских исследований Университета имени Мартина Лютера Галле-Виттенберг, (Medical Research Center, Martin Luther University of Halle Wittenberg) Галле, Германия



■ Уровень интерлейкина-6 повышается при старении



Луиджи ФЕРРУЧЧИ (Luigi FERRUCCI)

Отдел клинических исследований госпиталя Харбор (Clinical Research Branch, Harbor Hospital) Балтимор, США

При старении существенно активируются воспалительные цитокины: Интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухолей TNF-α, IL-1.

В то же время происходит уменьшение в крови уровня гормона тестостерона.

В работе доктора Ферруччи была исследована популяция из 473 пожилых мужчин и проанализированы взаимодействия между уровнем тестостерона и IL-6. Была обнаружена обратная зависимость между уровнем тестостерона и рецептором IL-6, увеличивающим активность самого

цитокина IL-6. При этом не было обнаружено связей с другими маркерами воспаления.

Таким образом можно заключить, что повышение активности IL-6 связано не с воспалительными процессами (поскольку другие маркеры воспаления «молчат»), а с возраст-зависимыми изменениями.

В других лабораториях были получены данные о связи повышенной экспрессией IL-6 с возраст-обусловленной катарактой, а также связи увеличения риска смертности в группе пожилых людей и повышением уровня IL-6.

Поиск геропротекторов

■ Бигуаниды демонстрируют геропротекторные свойства

Основная тема исследований профессора Анисимова – изучение процессов старения и взаимосвязь их с опухолевыми процессами в организме, профилактика, лечение.

Антидиабетические бигуаниды обладают способностью снижать уровень глюкозы в тканях, снижать концентрацию холестерина в крови, триглицеридов, инсулина, уменьшать массу тела.

Эти свойства и дали основания использовать эти вещества в качестве геропротекторов. Имеются данные об

антиокислительном действии антидиабетических бигуанидов и их прямом действии на митохондрии. Одним из направлений исследований Владимира Анисимова стало изучение бигуанидов в качестве геропротекторов.



Владимир АНИСИМОВ (Vladimir N. ANISIMOV)

Отдел канцерогенеза и онкогеронтологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Cancerogenesis and oncogerontology Department, N.N.Petrov Research Institute of Oncology), Санкт-Петербург, Россия

В клинических наблюдениях было установлено, что применение метформина и других бигуанидов снижает более чем на треть общую смертность, смертность от инфарктов миокарда и от осложнений сахарного диабета, улучшает выживаемость онкологических больных и снижает риск рака молочной железы у больных сахарным диабетом 2-го типа.

■ Ведется скрининг медицинских препаратов на эффект продления жизни мышей



Алексей РЯЗАНОВ (Alexey RYAZANOV)

Отделение фармакологии Медицинской школы Роберта Вуда Джонсона (Department of Pharmacology, Robert Wood Johnson Medical School), Принстон, США

Основная тема исследований Алексея Рязанова – сигнальные молекулы, синтез белков и их взаимосвязь с клеточным ростом, дифференцировкой и старением.

В настоящий момент под руководством профессора Рязанова проходит масштабный скрининг более тысячи препаратов на эффект продления жизни у мышей.

Проверяются уже сертифицированные медицинские препараты. В случае обнаружения веществ, имеющих положительный

эффект на продление жизни вещества не нужно будет заново сертифицировать, так как их и так используют в лечебной практике. Данные по исследованию еще не опубликованы.

В дальнейшем этот научный проект планируется расширить и провести клинические, патологоанатомические, гистологические анализы для выявления влияния веществ на развитие рака и болезней, связанных со старением.

■ Ведется скрининг химических веществ на эффект продления жизни мышей



Стивен
СПИНДЛЕР
(Stephen
SPINDLER)

Отделение биохимии,
Университет Кали-
форнии (Department of
Biochemistry, University of
California), Ривер-
сайд, США

Профессор Спиндлер в данный момент руководит проектом по скринингу нескольких тысяч химических веществ для выявления соединений, продлевающих жизнь. Скрининг производится на мышах.

Данные скрининга в настоящий момент еще не опубликованы.

В своих устных выступлениях Стивен Спиндлер говорит о нескольких многообещающих кандидатах. Также профессор Спиндлер утверждает, что большинство предыдущих исследований по поиску

веществ, обладающих геропротекторными свойствами у грызунов, имело много недостатков. В частности, многие из них смешивали результаты с эффектом ограничения

калорий.

Основная тема исследований Стивена Спиндлера – молекулярные основы старения, взаимосвязь между питанием (диетой), здоровьем и продолжительностью жизни на молекулярном уровне.

■ Рапамицин является препаратом, положительно влияющим на продолжительность жизни

Ингибирование пути mTOR, так же как и активация сиртуинов, FOXO, PTEN и AMPK продлевает жизнь представителям различных видов – от дрожжей до мышей. Геропротекторный эффект ограничения калорийности питания также частично объясняется ингибированием сигнального пути TOR.

Во множественных доклинических исследованиях показано, что рапамицин (его мишенью является TOR) рекомендован для терапии различных возраст-зависимых патологий. Это говорит о том, что *это вещество обладает геропротекторным эффектом.* Метформин как антидиабетический препарат, который задействован в TOR, также замедляет старение и продлевает жизнь мышам. **Открыты**

некоторые модуляторы сиртуинов и TOR, которые являются миметиками ограничения калорий и также облегчают некоторые возрастные патологии.

В Roswell Park (США) планируется провести клинические исследования рапамицина как препарата для предотвращения рака груди, появления полипов толстого кишечника, а также использование малых доз препарата для профилактики рака. Кроме того, **рапамицин имеет доклинические показания к применению для большинства возрастных болезней (таких как атеросклероз, возраст-зависимая макулярная дегенерация, нейродегенерация).**

И сегодня есть возможность в любой момент начать вторую фазу клинических испытаний рапамицина на людях.



Михаил БЛАГО-
СКЛОННЫЙ
(Mikhail
VLAGOSKLONNY)

Отделение биологии клеточного стресса, Исследовательский институт рака Росвелл Парк (Department of Cell Stress Biology, Roswell Park Cancer Institute), Баффало, США

Изучение старения на уровне клеток

Раздел 3

СТАРЕНИЕ — СЛОЖНЫЙ ПРОЦЕСС, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ МНОЖЕСТВМ ФАКТОРОВ, КАЖДЫЙ ИЗ КОТОРЫХ ВНОСИТ СВОЙ ВКЛАД В ИЗНАШИВАНИЕ НАШЕГО ОРГАНИЗМА. Одноклеточные и многоклеточные организмы живут в постоянной адаптации к внешним и внутренним повреждающим стимулам. Неизбежное накопление повреждений приводит к ухудшению состояния компонентов клеток, к ухудшению клеточных функций и к изменениям в тканевом гомеостазе, что в конечном итоге оказывает влияние на весь организм.

Таким образом, **СТАРЕНИЕ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ РАССМАТРИВАЕТСЯ КАК ЕСТЕСТВЕННОЕ УХУДШЕНИЕ ОРГАНИЗМА С ТЕЧЕНИЕМ ВРЕМЕНИ, ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНО, В РЕЗУЛЬТАТЕ НАКОПЛЕНИЯ НЕВОССТАНАВЛИВАЕМОГО УЩЕРБА.**

В АЖНЫМ вопросом старения на уровне клеток и ткани является клеточный ответ на повреждения. Из-за стохастической природы повреждений отдельные клетки стареют, например в связи с достижением **границы Хейфлика**, быстрее остальных клеток (см. рис.). Такие клетки потенциально могут угрожать здоровью всей ткани. В наибольшей мере такая угроза проявляется среди стволовых клеток, у которых происходит быстрое деление, таких как клетки костного мозга или эпителия кишечника, в связи с большим потенциалом таких тканей в создании мутантных, возможно раковых, клеток. Известно, что именно клетки этих тканей быстро отвечают на повреждения инициацией программы апоптоза. В частности, низкие дозы радиации (0,1 Gy) вызывают апоптоз в клетках эпителия кишечника, слабый химический стресс – апоптоз стволовых клеток старых мышей.

Старение на клеточном уровне **включает в себя:**

- адаптацию клеток к внешним воздействиям,
- регуляцию клеточного цикла и запрограммированной смерти,
- накопление «клеточного мусора»,
- регуляцию внутриклеточного транспорта,
- накопление генетических изменений.



В целях сохранения организма, повреждённые клетки опираются на два различных механизма. Они могут либо войти в **состояние ареста клеточного цикла** (процесс, известный как «сенесценция») или вызвать генетически-заложенные **программы клеточной гибели**, которые позволяют клетке элиминировать себя, не затрагивая при этом соседние клетки (путем апоптоза и аутофагии). Некоторые типы клеток, например нейроны или кардиомиоциты, имеют только одну возможность. Поскольку их клеточный цикл уже остановлен в фазе G0, они не могут войти в состояние покоя, в сенесценцию. Не имея такого преимущества как пролиферативное обновление, постмитотические клетки, вынуждены адаптироваться к стрессу в целях обеспечения жизненно важных функций всего организма.

С УЩЕСТВУЕТ много причин, из-за которых клетки расщепляют большие молекулы и структуры на составные компоненты, используя для этого много различных способов. Порой такие полученные соединения имеют настолько необычную структуру, что с ними не справляется ни один из механизмов самоочищения клетки.

Подобные изменения весьма редки, но с течением времени они аккумулируются. Это не имеет существенного значения, если клетки продолжают регулярно делиться, поскольку деление понижает концентрацию шлаков, однако неделящиеся клетки постепенно наполняются шлаками различного типа в различных типах клеток. Таким образом, **«БИОЛОГИЧЕСКИЙ МУСОР» МЕШАЕТ НОРМАЛЬНОМУ ФУНКЦИОНИРОВАНИЮ КЛЕТОК.**

Так, например, в нейродегенеративных патологиях, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и Хантингтона, агрегирование белков является следствием недостаточного удаления окисленных, неверно сконформированных или аномальных белков в мозге. В этом контексте, аутофагия является основным путём для обеспечения нормальной функции повреждённой ткани.

Н АРЯДУ с вышеописанными процессами, **В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ РАЗЛИЧНЫХ ПОВРЕЖДАЮЩИХ ФАКТОРОВ В ГЕНАХ НАКАПЛИВАЕТСЯ БОЛЬШОЕ КОЛИЧЕСТВО ПОВРЕЖДЕНИЙ ИЛИ МУТАЦИЙ.** Накопление с возрастом таких мутаций в различных органах и тканях во многом и определяет развитие возрастной патологии, включая рак. Рак способен убить человека, даже если в одной клетке произойдут соответствующие мутации, в то время как любые потери функциональности в генах, не имеющих никакого отношения к раку, относительно безвредны, пока они не затрагивают множество клеток данной ткани.

Повреждения и мутации ДНК могут служить причиной двух проблем: **КЛЕТКИ ЛИБО «КОНЧАЮТ ЖИЗНЬ САМОУБИЙСТВОМ», ЛИБО ПРЕКРАЩАЮТ ДЕЛИТЬСЯ В**

КАЧЕСТВЕ ОТВЕТНОЙ РЕАКЦИИ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ ДНК (предотвращая тем самым развитие рака).

Как правило, в таких тканях массовый апоптоз является признаком возрастания числа повреждённых клеток. С другой стороны, в других тканях ответом на возрастание уровня повреждений может быть арест клеток на определённой стадии клеточного цикла для прекращения деления. **БАЛАНС МЕЖДУ АПОПТОЗОМ И АРЕСТОМ ПОВРЕЖДЁННЫХ КЛЕТОК НАИБОЛЕЕ ВАЖЕН КАК КОМПРОМИСС МЕЖДУ СТАРЕНИЕМ И РАКОМ.** То есть, или организм должен убить повреждённые клетки, или дать им возможность существовать, увеличивая риск возникновения рака.

Таким образом, **клеточное старение определяется тремя процессами:**

- 1) невозможностью деления и, как следствие, снижением «работоспособности» клеток, которым не положено делиться (большинство нервных и мышечных клеток)
- 2) снижением «работоспособности» клеток, которые утратили способность делиться,
- 3) старение клеток в результате различных генетических мутаций.

П О СОВРЕМЕННЫМ представлениям, клетка стареет в результате накопления повреждений. Скорость этого накопления определяется, в первую очередь, генетически определёнными затратами на ремонт и поддержку клеточных структур, которые в свою очередь определяются организмом для удовлетворения своих экологических потребностей. Долгоживущие организмы имеют большие затраты (иногда более длительный метаболизм), что приводит к более медленному накоплению повреждений.

ДЛЯ БОРЬБЫ С РИСКОМ, КОТОРЫЙ ПРЕДСТАВЛЯЮТ СОБОЙ ПОВРЕЖДЁННЫЕ КЛЕТКИ, ОРГАНИЗМ СОЗДАЛ СИСТЕМУ ЗАЩИТНЫХ МЕХАНИЗМОВ. ИЗУЧЕНИЕ ЭТИХ МЕХАНИЗМОВ ЯВЛЯЕТСЯ ОСНОВНОЙ БАЗОЙ ДЛЯ ПОНИМАНИЯ МЕХАНИЗМОВ СТАРЕНИЯ НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ.

Регуляция клеточного цикла, роль репликативного старения

Открытие защитного механизма хромосом было удостоено Нобелевской премии



Элизабет БЛЭКБЕРН (Elizabeth BLACKBURN)

Лаборатория по изучению теломер в Университете Калифорнии (University of California), США.

В 1980 году Блэкберн с коллегами показали экспериментально, что уникальная последовательность ДНК в теломерах защищает хромосомы от разрушения. Затем, в 1985 году Блэкберн впервые экспериментально идентифицировала теломеразу – фермент, образующий теломеры. За эту работу Блэкберн была удостоена Нобелевской премии по медицине и физиологии 2009 г. Эти открытия объяснили, как именно теломеры защищают хромосомы и как они образуются при помощи теломеразы.

Однако их роль в процессе старения долго оставалась гипотетической. Известно было лишь, что теломераза перестает работать в дифференцированных соматических клетках взрослого человека, сохраняя свою активность в половых и стволовых клетках, а также в клетках большинства опухолей. Однако недавно группой Блэкберн было

показано, что при более низких концентрациях теломеразы и меньшей длине теломер в лимфоцитах крови у человека в несколько раз увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний, которые, как известно, составляют главную причину старческой смертности.

Она перекинула «мостик» от клетки к человеку, из лаборатории в клинику, и сейчас исследует молекулярные механизмы старения и продолжительности жизни на уровне организма.

Было показано, что у людей, находящихся под воздействием длительного стресса, теломеры укорачиваются гораздо быстрее, чем у их ровесников, находящихся в обычной ситуации. Длина теломер у женщин, испытывающих длительный хронический стресс, эквивалентна их длине у тех, кто на 10 лет старше, но ведет нормальную жизнь.

В данный момент проводятся исследования длины и активности теломер у людей с различными заболеваниями, которые являются основными причинами смерти.

Главная задача Блэкберн и ее лаборатории – понять, как теломеры ведут себя в организме живого человека, какова их роль на молекулярном, клеточном, организменном уровне.

Ингибитор протеин-киназы p38 предотвращает ускоренное старение клеток при синдроме Вернера

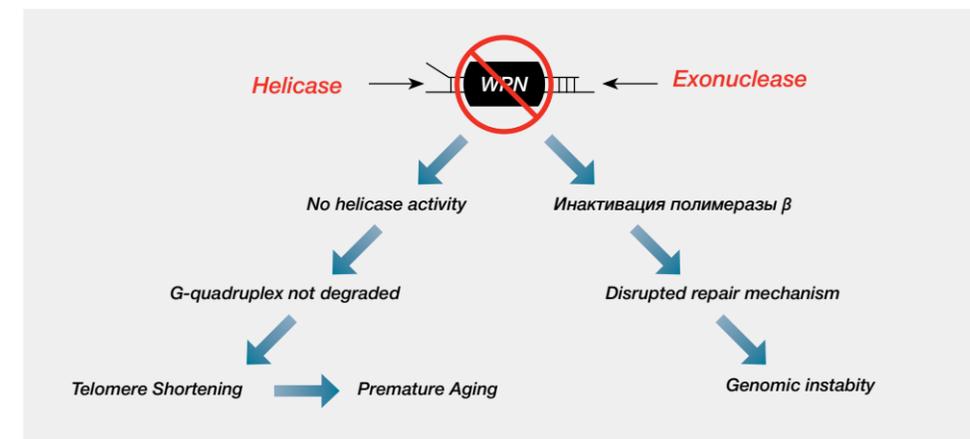


Давид КИПЛИНГ (David KIPLING)

Отдел патологии Университета Кардиффа (Department of Pathology, Cardiff University), Кардифф, Великобритания.

Отдел Давида Киплинга изучает механизмы репликативного старения клеток человека, раковые заболевания, а также синдром Вернера, который представляет собой состояние преждевременного старения организма с предрасположенностью к раку.

который подавляет стресс-киназу p38, ответственную за нестабильность генетического материала. Биохимический механизм с экспрессией стресс-киназы p38 приводит к остановке деления клетки. Некоторые ингибиторы p38 уже проходят кли-



Основным методом изучения является использование биочипов.

Фибробласты организма человека, страдающего синдромом Вернера, обладают повышенной способностью к росту и продолжительностью жизни после обработки ингибитором SB203580,

нические испытания, а результаты работы группы Давида Киплинга открыли возможный механизм для медикаментозного вмешательства.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности использования ингибитора SB203580 для лечения преждевременного патологического старения.

Открыт механизм альтернативного удлинения теломер без участия теломеразы

Группа ученых под руководством профессора Редделя открыла, что в раковых клетках помимо экспрессии теломеразы (hTERT) существует ещё один механизм поддержания длины теломерных участков, так называемое альтернативное удлинение теломер (Alternative Lengthening of Telomeres или ALT).

Этот механизм, возможно, включает гомологичную рекомбинацию теломерных участков сестринских хроматид. Более того, установлено, что данному механизму сопутствуют промиелоцитные лейкоэмические

тельца (promyelocytic leukemia (PML) bodies), которые включают теломерсвязывающие белки (т.е. TRF1 и TRF2) и теломерную ДНК. Данные тельца присутствуют только в клеточных линиях и опухолях, где работает такой механизм. Есть некоторые данные, что такой же или подобный ему механизм работает в нормальных клетках.

Детальное понимание механизма альтернативного удлинения теломер необходимо для разработки в будущем противораковых препаратов.



Роджер РЕДДЕЛЬ (Roger REDDEL)

Медицинская школа Университета Сиднея (Medical school the University of Sydney), Сидней, Австралия.

■ Курение и ожирение приводят к укорочению теломер



Тим СПЕКТОР
(Tim SPECTOR)

Отдел исследования близнецов и генетической эпидемиологии, Лондонский королевский колледж (Department of Twin Research & Genetic Epidemiology, King's College London), Лондон, Великобритания.



Гипоактивность является фактором старения, а скорость укорочения теломер – показателем старения, поэтому сотрудники лаборатории под руководством Спектора проверили гипотезу, что физическая активность вне рабочего времени (за 12 месяцев) связана с длиной теломер в лейкоцитах здоровых людей.

Было исследовано 2401 белокожих близнецов, из них 2152 женщины, и 249 – мужчины. Ученые установили, что **длина теломер была прямо связана с физической активностью** после поправок на возраст, пол, вес, курение, социоэкономический статус и

физическую активность на работе.

Теломеры у наиболее активных была на 200 п.н. длиннее, чем у наименее активных. Таким образом, **сидячий образ жизни в совокупности с курением, избыточным весом и социоэкономическим статусом влияет на длину теломер и продолжительность жизни.**

Кроме того, ученые исследовали 1122 женщин европеоидной расы в возрасте 18-76 лет и выяснили, что длина теломер стабильно уменьшалась с возрастом с частотой 27 пар нуклеотидов (п.н.) в год. **Теломеры женщин, страдающих ожирением, были на 240 п.н. короче, чем у стройных.** Была установлена следующая зависимость, что **одна пачка сигарет в год укорачивала теломеры дополнительно на 5 п.н.**

Таким образом для предотвращения старения клеток важно поддерживать организм в тонусе с помощью физических упражнений и вести здоровый образ жизни.

■ Инфекция провоцирует укорочение теломер

Целью исследования лаборатории Петтери Илмонена было найти ответ на вопрос – является ли инфекция наряду с окислительным стрессом и воспалением фактором укорочения теломер? Ученые экспериментально проверяли, является ли *Salmonella enterica* причиной укорочения теломер у одомашненных диких мышей. Мышей несколько раз заражали пятью различными штаммами *S. enterica* в течение нескольких месяцев. В контрольной группе были родственные им мыши.

Длину теломер определяли в белых кровяных тельцах (БКТ) после

заражений с помощью ПЦР в режиме реального времени. **Результаты показали, что многократное заражение *Salmonella* вызывает укорочение теломер в БКТ, особенно у особей мужского пола по сравнению с самками.** Также было установлено, что более быстрое укорочение теломер повышало риск смертности, однако эти результаты были статистически незначимы.

Таким образом, результаты исследований показали, что инфекция провоцирует укорочение теломер и подтвердили предположение о том, что длина теломер может быть использована как биомаркер для оценки контакта организма с инфекцией и способности справляться с ней.



Петтери ИЛМОНЕН
(Petteri ILMONEN)

Институт этологии им. Конрада Лоренца (Konrad Lorenz Institute for Ethology), Вена, Австрия

■ Участник белкового комплекса «шелтерин» TRF 1 поддерживает длину теломер



Тития де ЛАНГЕ
(Titia de LANGE)

Лаборатория клеточной биологии и генетики Университета Рокфеллера (Laboratory for Cell Biology and Genetics, The Rockefeller University), Нью-Йорк, США

Лаборатория под руководством де Ланге открыла теломер-специфичный протеиновый комплекс, названный шелтерином (shelterin) и показала, что этот комплекс защищает двуцепочечные концы хромосом.

Без шелтерина концы хромосом идентифицируются как двуцепочечные разрывы и эти «повреждения» репарируются.

Проведенные в лаборатории Титии де Ланге работы по изучению белков TRF1 и TRF2 показали, что снижение уровня экспрессии теломер-связывающего белка TRF1, способно удлинять теломеры в теломераза-позитивных клеточных линиях при использовании интерферирующих РНК для ингибирования экспрессии белка TRF1 в культуре клеток.

Этот подход может применяться для удлинения теломер, не используя повышенную экспрессию теломеразы.

Возможно, что с помощью данного механизма возможно увеличить продолжительность жизни клетки без риска неоплазии.

Однако данная работа ориентирована пока на клетки иммунной системы.

В лаборатории также продолжается работа по изучению белков шелтерина. Ученые хотят выяснить, каким образом концы хромосом защищаются от «репарации». Ответ на этот вопрос прольет свет на механизм ответа клетки на повреждения ДНК.

■ Интенсивная терапия по снижению липидов в крови при ишемии замедляет укорочение теломер

Одним из направлений работы лаборатории Мамору Сато является изучение взаимосвязи старения клеток и патогенеза ишемической болезни.

Ученые ищут механизмы, которые могли бы противостоять развитию патологических процессов в тканях сердца.

Укорочение теломер в предшественниках эпителиальных клеток, которое может быть ключевым фактором старения эпителия, очень чувствительно к окислительному стрессу.

Результаты последних исследований показывают, что **интенсивная терапия по снижению липидов в крови у больных ишемической болезнью**

оказывает защитное действие против окислительного стресса. Это облегчает течение коронарной болезни и предотвращает укорочение теломерных концов.

После проведения терапии были обнаружены более значительные изменения в липидных профилях, чем в контрольной группе.

У пациентов, получавших терапию, окислительный стресс был выше, но длина теломер не изменилась, а в контрольной группе – окислительный стресс был ниже, но теломеры уменьшались.

Возможно, интенсивная терапия по снижению липидов может быть применена и для борьбы с укорочением теломер.



Мамору САТО
(Mamoru SATOH)

Отделение кардиологии Отдела внутренней медицины, Медицинская школа Университета Иватэ (Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Iwate Medical University School of Medicine), Иватэ, Япония.

■ На длину теломер влияют возраст и факторы окружающей среды



Давид ГИЛЛИ
(David GILLEY)

Отдел медицинской и молекулярной генетики Университета Индианы (Department of Medical & Molecular Genetics, Indiana University), Индианаполис, США



Лаборатория доктора Гилли изучает корреляцию укорочения теломер с воздействиями окружающей среды, включая физические и психологические факторы.

Была исследована длина теломер у 686 (однойяйцевые и разнойяйцевые близнецы) ветеранов Второй мировой и Корейской войн в возрасте 73–85 лет. Длина теломер в лейкоцитах уменьшалась на 71 п.н. с каждым годом старения. Также была выявлена корреляция между сходными факторами

окружающей среды и длиной теломер. Дополнительно было установлено, что у страдающих гипертензией и ишемической болезнью теломеры были значительно короче. Результаты показывают важность влияния факторов окружающей среды на длину теломер у пожилых людей.

Оценка средней длины теломерных участков поможет понять основные механизмы динамики теломер человека в процессе развития, старения, а также с целью разработки методов лечения.

■ Хромосомная нестабильность при язвенном колите связана с укорочением теломер

Лаборатория Питера Рабиновича ведет исследования неопластических процессов, которые сосредоточены на предраковом состоянии при язвенном колите, с целью поиска биомаркеров развития опухоли.

Неспецифический язвенный колит – это хроническое воспалительное заболевание толстого отдела кишечника, ассоциированное с высоким риском развития колоректальной карциномы вследствие генетической нестабильности клеток.

Ученые группы Питера Рабиновича предположили, что быстрое обновление клеток и окислительный стресс при

язвенном колите могут приводить к ускоренному укорочению теломер и, в конечном счете, к хромосомным нарушениям и раку.

Хромосомные аберрации и теломеры изучали у пациентов с язвенным колитом с дисплазией или без или в стадии рака с помощью гибридизации *in situ*. При биопсии теломеры пациентов с дисплазией были короче, чем у пациентов без дисплазии.

Таким образом, результаты исследования показывают взаимосвязь длины теломер и хромосомной нестабильности в предраковом состоянии.



Питер РАБИНОВИЧ
(Peter RABINOVITSH)

Центр исследования рака им. Фреда Хатчинсона, Отделение патологии Медицинской школы Университета Вашингтона (Department of Pathology the University of Washington School of Medicine, Fred Hutchinson Cancer Research Center), Сиэтл, США.

■ Воздействие на длину теломер в клетках человека – возможный путь к победе над старением



Уильям ЭНДРЮС
(William ANDREWS)

Биотехнологическая компания Сьерра Сайенс (Sierra Sciences), Невада, США

Уильям Эндрюс был одним из первооткрывателей одновременно РНК и белкового компонентов в теломеразе человека, и был удостоен за эту работу Национальной премии за лучшую инновацию. Сейчас он сфокусирован на исследованиях, направленных на индуцирование экспрессии генов, задействованных в работе теломеразы. Под его руководством проводится скрининг веществ, которые способны активировать ген, препятствующий укорочению теломер в соматических клетках человека.

Несколько лет назад Эндрюс и его коллеги внедрили ген теломеразы в клетки кожи человека, у которых были очень короткие теломеры. Затем эти клетки имплантировали для выращивания в кожу на спине мыши. Кожа, сформированная из клеток без гена теломеразы, выглядела старой, морщинистой, хрупкой. Кожа, выращенная из клеток, в которые был внедрен ген теломеразы, выглядела молодой. Показатели уровня экспрессии генов соответствовали молодому возрасту.

В ноябре 2008 года была опубликована работа, в которой описывался процесс создания клонированной мыши из клеток, содержащих внедренный ген теломеразы и продуцирующих фермент теломеразы. Было показано, что эти мыши жили дольше на 50%, по сравнению с клонированными мышами, созданными из клеток, не содержащих этот ген. Тогда стало ясно, что предотвращение укорочения теломер, возможно, лучший путь для создания антивозрастной терапии.

Внедрение гена напрямую в ДНК, используя вирусные векторы, – не очень жизнеспособная идея, поскольку это может вызвать рак. Од-

нако ген теломеразы уже существует во всех наших клетках, поскольку ДНК всех клеток идентична – мышцы, кожа, печень содержат одну и ту же генетическую информацию. Причина, почему соматические клетки, в отличие от репродуктивных, не продуцируют теломеразу, в том, что у них этот ген подавлен. Есть один или два участка ДНК, соседствующих с геном теломеразы, которые связывают продуцируемый ими белок, и если это происходит, то клетки не могут создавать теломеразу.

Однако подавленный белок можно «выманить», используя маленькие молекулы, которые воздействуют на этот супрессор и не дают ему атаковать ДНК. Если будет найдено подходящее вещество, содержащее эти молекулы, то это, возможно, «включит» теломеразную активность в каждой клетке человеческого тела.

Подобные вещества недавно были открыты. Один из них TA-65 – в Корпорации Герон и на данный момент лицензирован Sierra Sciences. Эта компания, используя роботизированный высокоскоростной метод сканирования веществ, обнаружила около 200 веществ в 29 различных группах лекарственных препаратов, которые индуцируют теломеразную активность в нормальных клетках. Но «совершенное» лекарство, подходящее человеку, еще не найдено. Ни одно из веществ не индуцирует теломеразу в достаточно больших количествах, чтобы увеличить продолжительность жизни клетки. Некоторые – токсичны (кроме TA-65).

Предполагается продолжить скрининг (примерно 4000 веществ в неделю), провести сравнительные исследования отобранных веществ и на основе этого создать препарат, продлевающий жизнь соматическим клеткам человека.

На данный момент отобрано 33 вещества, которые могут стать основой для препарата, блокирующего супрессию «гена теломеразы».

Стрессы и их влияние на старение клеток

Влияние окислительного стресса на старение клеток, антиоксиданты

Окислительный стресс укорачивает теломерные концы и вызывает старение на молекулярном уровне



Томас фон ЗГЛИНИЦКИ (Thomas von ZGLINICKI)

Лаборатория исследования старения, Институт старения и здоровья Университета Ньюкасла (Ageing Research Laboratories, Institute for Ageing and Health, Newcastle University), Ньюкасл, Великобритания.

Теломеры, по-видимому, являются важным звеном между ограниченным жизненным циклом клетки или бессмертием. Укорочение теломерных участков постепенно запускает процесс, который приводит к репликативному старению клетки.

Группа учёных под руководством Томаса фон Зглиницки активно занимается изучением действия окислительного стресса на организм на молекулярном уровне.

В настоящее время профессор Зглиницки участвует в следующих проектах:

- Оценка роли антиоксидантной защиты клетки и всего организма в уменьшении длины теломер и в защите теломерных участков от укорочения, а также оценка экспрессии белков в различных типах клеток одного организма в ответ на стресс с использованием биочипов.
- Исследования влияния определённых теломер-связывающих белков на эффективность репарации одноцепочечных разрывов.
- Прогностические исследования возможной связи длины теломерных участков с возрастными дегенеративными заболеваниями человека.

В ходе исследований группы профессора Зглиницки было показано, что одним из ключевых факторов укорочения теломерных участков является окислительный стресс, который сильнее воздействует на укорочение теломер, чем репликативное старение.

По причине высокого содержания гуанина в теломерах, последние очень чувствительны к активным формам кислорода (АФК). АФК вызывают одно-цепочечные разрывы в теломерах, которые не могут быть устранены, вследствие отсутствия необходимых ферментов.

Также продемонстрировано, что антиоксидантная терапия способна противостоять укорочению теломер и замедлять старение, защищая их от АФК.

Таким образом, снижая действие окислительного стресса на организм можно избежать ускоренного разрушения теломер.

Сотрудниками лаборатории также продемонстрировано, что репликативное старение фибробластов человека в значительной степени зависит от стрессовых факторов.

Также было установлено, что репликативное старение и разделение теломер (telomere uncapping) индуцирует образование тех же сигналов, что и повреждения ДНК.

Теломеры без белковой защитной оболочки (uncapped telomeres) активируют протеинкиназы и другие ферменты. Фосфорилирование гистонов способствует форми-

рованию локусов поврежденной ДНК (DNA damage loci) вокруг «раздетых» теломер, которые активируют киназы и p53-путь.

Результаты исследований предполагают, что возможно использовать антитела против данных локусов ДНК, которые будут являться маркерами старения клеток *in vivo*.



Физические упражнения стимулируют Nrf2 и NFκB и уменьшают последствия окислительного стресса при старении



Мустафа ЛОКАНДВАЛА (Mustafa LOKHANDWALA)

Фармацевтический колледж Университета Хьюстона (College of Pharmacy, University of Houston), Хьюстон, США

В лаборатории доктора Локандвала изучается роль окислительного стресса в сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ученые изучили воздействие физической нагрузки (с помощью специальной беговой дорожки) на маркеры окислительного стресса у старых крыс.

Исследователи показали,

что в результате физических упражнений у старых крыс повышается содержание транскрипционных факторов, индуцирующих экспрессию белков защиты от активных форм кислорода.

Таким образом, ученые сделали вывод, что физические упражнения уменьшают последствия окислительного стресса при старении.

■ Разработан SkQ1 – митохондриальный антиоксидант



Владимир СКУЛАЧЕВ
(Vladimir P. SKULACHEV)

Факультет Биоинформатики и Биоинженерии МГУ им. Ломоносова. (Bioinformatics and Bioengineering Department, Moscow State University), Москва, Россия

Одной из многочисленных причин старения, является накопление активных форм кислорода (ROS), и наибольшая их концентрация наблюдается в митохондриях – энергетических системах клетки.

Одним из направлений работ Владимира Скулачева является разработка новых геропротекторов – митохондриальных антиоксидантов.

Наиболее известным являются вещество SkQ1, сконструированное и синтезированное на основе пластохинона – вещества хлоропластов.

SkQ1 – это эффективный антиоксидант. Его задача – удаление из митохондрий избытка АФК, возникающих в процессе старения.

На сердечных митохондриях *in vitro* было показано, что SkQ1 может восстанавливаться дыхательной цепью, то есть служить возобновляемым антиоксидантом

многократного действия. Результаты исследований показали, что SkQ1 способен тормозить апоптоз клеток HeLa и фибробластов человека, вызванный H₂O₂, увеличивать медианную продолжительность жизни у грибов *Podospora anserina*, рачков *Ceriodaphnia affinis*, дрозофил, а у мышей – до двух раз.

На мышцах и крысах было показано, что SkQ1 замедляет развитие таких признаков старения, как инволюция тимуса и фолликулярных клеток селезенки, уменьшение соотношения лимфоцитов и нейтрофилов в крови, остеопороз, катаракта, ретинопатия, глаукома, облысение, поседение, исчезновение эстральных циклов у самок и полового влечения у самцов и гипотермия.

Исследователи пришли к выводу, что антиоксидант SkQ1 снижает смертность на ранних и средних этапах старения и предотвращает появление большой группы старческих дефектов.

■ Сульфорафан активизирует фактор Nrf2, чем индуцирует экспрессию белков – защитников от канцерогенов и оксидантов

Основными научными интересами Пола Талалая являются хемопротекция против активных форм кислорода, вызывающих рак, и поиск растительных хемопротекторов.

Таким образом, сульфорафан, который, в частности, содержится в брокколи (*Brassica oleracea italica*), способен индуцировать защиту против активных форм кислорода.

Несколько лет назад Пол Талалай показал, что у грызунов под воздействием сульфорафана активируется синтез белков второй фазы детоксификации.

Впоследствии Талалай вместе с Ямамото выяснили механизм этого процесса: сульфорафан вызывает диссоциацию фактора keap1 от Nrf2. «Освобожденный» от keap1 фактор Nrf2 активизируется и индуцирует экспрессию защитных белков.



Пол ТАЛАЛАЙ
(Paul TALALAY)

Школа медицины Университета Джона Хопкинса (School of Medicine, Johns Hopkins University), Балтимор, США

■ Хитозан обеспечивает защиту от активных форм кислорода в нейронах с помощью фактора Nrf2



Надер МАХСУДИ
(Nader MAGHSOUDI)

Отделение нейробиологии Медицинского университета медицинских наук Шалид Бехешти (Shalid Beheshti university of medical sciences), Тегеран, Иран

Одной из многих причин, приводящих к прогрессии и развитию болезни Альцгеймера, является увеличение количества активных форм кислорода в нейронах.

В исследованиях иранских ученых под руководством Надера Махсуди использовалась линия нервных клеток NT2 и хитозан. В ходе исследований было показано, что смерть клеток, индуцированная пероксидом, может быть остановлена с помощью хитозана.

Хитозан не только защищает нейроны от клеточной смерти, но и уменьшает образование амилоидных бляшек.

Исследователи показали, что хитозан осуществляет свои нейропротекторные функции, влияя на ряд факторов: Hsp-70, гамма-GCS и Nrf2.

Таким образом, хитозан и его производные могут иметь потенциальную ценность, как нейропротекторные агенты.

■ Колостринин регулирует оксидативный стресс и предотвращает старение

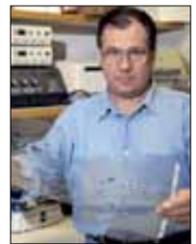
Стареющие клетки накапливают повреждения не только в ядерной, но и в митохондриальной ДНК. Они содержат большое число модифицированных азотистых оснований, например, таких как 7,8-дигидро-8-оксогуанин. Ученые считают, что такие нарушения связаны с дефектами репаративных систем, возникающих с возрастом.

Исследования показали, что уровень и активность ДНК-гликозилазы, ответственной за репарацию 7,8-дигидро-8-оксогуаниновых оснований, была выше в митохондриальных экстрактах печени не молодых, а старых мышей. Но *in vivo*, в живой митохондрии старых особей, этот фермент прикреплен к мембране митохондрии в форме предшественника и не способен к действию. Точно так же ведет себя и урацил-ДНК-гликозилаза, которая репарирует модифицированный урацил. Эти данные говорят о снижении количества импортируемых ферментов репарации внутрь митохондрии при старении клеток.

Развитие исследований в этом направлении позволит разработать методы контроля процессов деградации клеток и тканей при старении.

Группа Иштвана Болдоу также занимается исследованием специфических гликозилаз, ответственных за репарацию ядерной ДНК. Недавно ученые доказали, что в репарации одноцепочечных разрывов ДНК преимущественно участвуют гликозилазы NEIL1 и NEIL2.

Еще одно перспективное направление появилось после открытия действия колостринина на культуру клеток. Известно, что колостринин играет стабилизирующую роль при болезни Альцгеймера. Ученые группы Болдоу определили, что колостринин в культуре клеток снижает уровень активных форм кислорода, регулирует уровень антиоксидантов и функции митохондрий. У мышей, которым давали колостринин, увеличивалась продолжительность жизни и активность работы органов чувств.



Иштван БОЛДОУ
(Istvan BOLDOGH)

Отдел микробиологии и иммунологии Медицинского факультета Университета Техаса (Department of Microbiology & Immunology, The University of Texas Medical Branch), Галвестон, Техас

■ Инсулин ингибирует фактор SKN-1 и снижает эффективность защиты клеток от активных форм кислорода



Кит БЛЭКВЕЛЛ
(Keith BLACKWELL)

Отделение патологии Диабетического центра Э. Джослина (Department of Pathology Joslin Diabetes Center), Бостон, США

Одной из основных тем исследований в лаборатории Кита Блэквелла является фактор SKN-1 и защитные механизмы, направленные на борьбу с активными формами кислорода.

Ученые показали, что инсулин оказывает неожиданное и до сих пор неизвестное влияние на продолжительность жизни.

Инсулин ингибирует синтез регуляторного белка SKN-1, активность которого повышает устойчивость к активным формам кислорода и увеличивает продолжительность жизни.

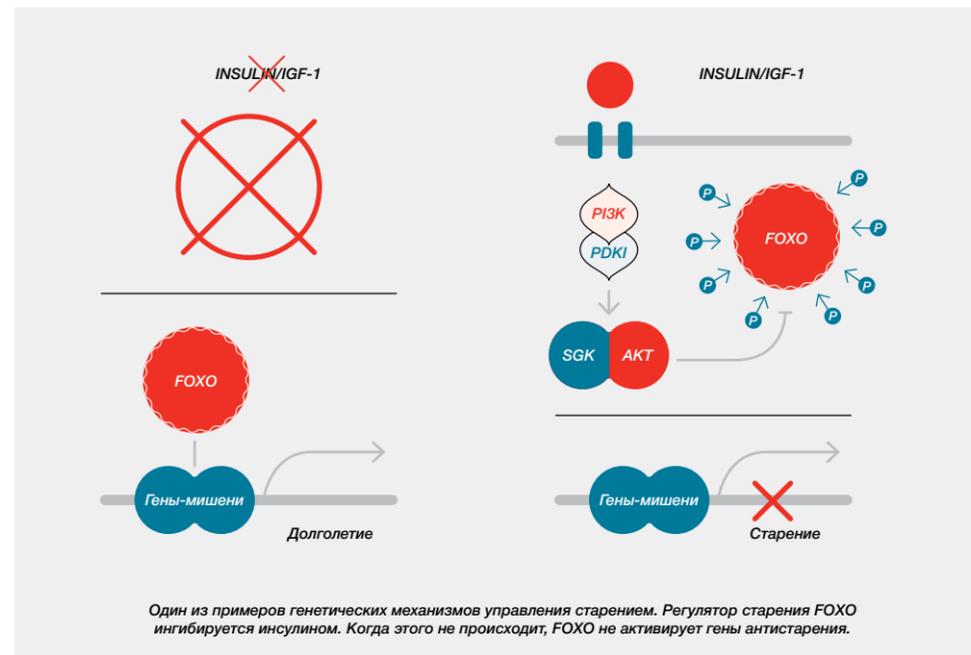
Уже было известно, что инсулин также ингибирует регуляторный белок FOXO, контролирующий ряд генов, отвечающих за стрессоустойчивость.

Более ранние исследования на

C. elegans показали, что подавление инсулинового сигнального пути усиливало активность FOXO (DAF-16) и приводило к повышению стрессоустойчивости и увеличению продолжительности жизни. А ученые группы Кита Блэквелла выяснили, что SKN-1 – второй важный ген, который ингибируется инсулином.

Таким образом, манипулируя экспрессией SKN-1 у червей, можно продлить их жизнь.

Эти эксперименты должны быть повторены на млекопитающих, у которых инсулин и инсулиноподобный фактор роста 1 принимают участие в регуляции экспрессии ряда белков в разных тканях. Однако многие модели, испытанные на *C. Elegans*, уже полностью повторились при исследованиях на мышах и человеке.



■ Белок Ras индуцирует старение путем изменения внутриклеточного уровня активных форм кислорода



Торен ФИНКЕЛ
(Toren FINKEL)

Отдел кардиологии Национального института сердца, легких и крови (Department of Cardiology, National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI) Бетесда, США

Работа лаборатории Торена Финкела сосредоточена на изучении роли активных форм кислорода (АФК) как внутриклеточных сигнальных молекул. Свободные радикалы, как известно, участвуют в развитии ряда патологических состояний, от старения до атеросклероза.

Однако мало известно о том, как в клетках происходит регуляция синтеза АФК, таких как супероксид и пероксид водорода. Недавно было обнаружено, что перенос активированного гена *ras* в первичные фибробласты при помощи ретровирусов значительно ускоряет старение клеток. Финкел с коллегами использовали эту *in vitro* систему для выявления медиаторов опосредованного *Ras* старения. Они показали, что экспрессия гена *ras* вызывает возрастание продукции внутриклеточных и, в особенности, митохондриальных АФК.

Кроме того, было обнаружено, что способность гена *ras* вызывать остановку роста клеток и старение, частично ингибируется совместной экспрессией гена *ras1*.

Финкел с соавторами показали также, что при помещении клеток в среду с низким содержанием кислорода (т.е. среду, в которой угнетается образование АФК – например, 1%) *ras* не способен вызывать повышение уровня ингибитора циклин-зависимых киназ p21 и активировать программу запуска старения.

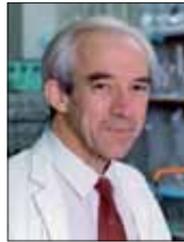
При нормальных условиях (20% кислорода) нейтрализаторы супероксида не оказывают влияния на вызываемое *ras* старение, однако оно предотвращается при добавлении нейтрализаторов пероксида водорода.

Эти результаты свидетельствуют, что в нормальных диплоидных клетках белок *ras* регулирует синтез оксидантных молекул, а повышение уровня внутриклеточного H_2O_2 представляет собой критический сигнал для запуска репликативного старения.

В других экспериментах Финкел с соавторами показали, что воздействие гомоцистеина на культивируемые эндотелиальные клетки значительно увеличивает скорость старения. При исследовании длины теломера они обнаружили, что гомоцистеин в два раза увеличивает потерю длины теломерами в популяции клеток. Однако эти эффекты снимаются при добавлении нейтрализатора пероксида – каталазы. Хроническая обработка клеток гомоцистеином повышает экспрессию двух мембранных молекул, участвующих в развитии сосудистых болезней, при этом уровень их экспрессии коррелирует со степенью эндотелиального старения.

Таким образом, гомоцистеин ускоряет клеточное старение окислительно-зависимым способом. Кроме того, можно заключить, что хронический окислительный стресс в сосудах может ускорять старение и что старение эндотелиальных клеток может предшествовать развитию атеросклероза.

■ Терапия коэнзимом Q10 улучшает митохондриальную функцию и сократимость миокарда



Франклин РОЗЕНФЕЛЬДТ (Franklin ROSENDELDT)

Отделение кардиоторакальной хирургии госпиталя Альфреда (Department of Cardiothoracic Surgery, Alfred Hospital) Прайан, Австралия

Целью исследований научной группы Франклина Розенфельдта было изучение механизмов возраст-зависимого снижения устойчивости сердца к стрессам и поиск возможных путей борьбы с ними, а именно, возможность использования компонента дыхательной цепи с митохондриях – коэнзима Q (CoQ) и других антиоксидантов.

В экспериментах на крысах Розенфельдт с коллегами показали, что в стареющем сердце снижается устойчивость к аэробному стрессу, вызываемому быстрым сокращением, однако CoQ обладает специфическим защитным действием в этой ситуации. В клинических исследованиях с участием 100 пациентов (средний возраст 68 лет) было показано, что прием CoQ в течение 2

недель перед проведением операции на сердце улучшает эффективность работы митохондрий в миокарде и состояние миокарда (как *in vitro*, так и *in vivo*). Затем в пилотном исследовании на 14 пациентах было изучено действие различных пищевых добавок (альфа-липовая кислота, оротат магния и омега-3-жирные кислоты) при их введении в состав диеты, уже содержащей CoQ. У получавших их пациентов укорачивалось время пребывания в госпитале, улучшалось качество жизни после операции, и снижался окислительный стресс.

Таким образом, авторы пришли к выводу, что снижающаяся при старении организма устойчивость к стрессу может восстанавливаться при добавлении определенных веществ в рацион питания.

■ Глутатион проявляет антиоксидантные свойства в пигментном эпителии сетчатки при окислительном повреждении

Группа Дина Джонса изучала образование митохондриями супероксида при апоптозе, а также антиоксидантные функции глутатиона в пигментном эпителии сетчатки при окислительном повреждении и защитную роль аскорбата при гипероксии в легких.

Возраст-зависимая дегенерация сетчатки является одной из основных причин потери зрения. Ученые обнаружили, что оксиданты индуцируют апоптоз в эпителии сетчатки путем активации проницаемости митохондрий.

Последние данные многоцентрового испытания с использованием антиоксидантов также показали, что уровень глутатиона в плазме снижается

при старении. Кроме того, было доказано, что окисление глутатиона связано с повышением риска развития заболевания сетчатки. Исследования *in vitro* на пигментных клетках сетчатки в культуре показали, что введение определенных веществ в рацион увеличивает уровень глутатиона и снижает окислительные повреждения.

Таким образом, вмешательства, направленные на поддержание уровня глутатиона, могут быть полезны для предотвращения возраст-зависимой дегенерации сетчатки.

Кроме того, научная группа Дина Джонса показала, что аскорбат и глутатион защищают первичные культуры клеток легкого от апоптоза.



Дин ДЖОНС (Dean JONES)

Легочное отделение медицинского факультета университета Эмори (Lungs Department, Emory University School of Medicine) Атланта, США

■ Открыты три новые киназы, активирующие фактор SKN-1



Томас ДЖОНСОН (Thomas E. JOHNSON)

Отделение интегративной физиологии Института поведенческой генетики при Университете Колорадо (Department of Integrative Physiology, Institute for Behavioral Genetics, University of Colorado), Боулдер, США



Томас Джонсон в 2008 году был избран президентом Американской ассоциации старения (American Aging Association).

С помощью ингибирования ряда генов интерферирующими РНК группой Джонсона были открыты три новых киназы, необходимые для активации SKN-1. В условиях окислительного стресса SKN-1

перемещается в ядро клетки и там активирует транскрипцию ряда генов, которые кодируют белки, принимающее самое непосредственное участие в защите от активных форм кислорода.

Открытые исследователями киназы МКК-4, ИКК-1, НЕКЛ-2, РДНК-2 необходимы для того, чтобы фактор SKN-1 переместился в ядро.

Ингибирование двух из этих киназ приводит к укорочению длительности жизни нематод и увеличивает их чувствительность к окислительному стрессу.

■ При понижении уровня CoQ повышается экспрессия защитных генов и количество митохондриальной ДНК

Коэнзим Q – незаменимый жирорастворимый антиоксидант. Включение его в рацион помогает предотвращать прогрессию нейро- и мышечно-дегенеративных заболеваний. Однако у более простых организмов, например, *C. elegans*, CoQ, напротив, способствует сокращению продолжительности жизни. Это, по всей видимости, связано, с его участием в образовании АФК. Мутации в гене *clk-1*

C. elegans приводят к увеличению продолжительности жизни и замедляют развитие. Гомология гена *clk-1* и генов CoQ дрожжей позволила предположить, что долгоживущие *clk-1*-мутанты нематод имеют нарушения биосинтеза CoQ.

При отсутствии CoQ в рационе мутантных нематод наблюдается прекращение роста на ранних стадиях развития и стерильность в зрелости. Группой Кларк было показано, что этот фенотип можно изменить добавлением Q8 в пищу, позднее было

обнаружено, что такими свойствами обладают также Q9 и Q10.

Эти результаты свидетельствуют, что *clk-1* необходим для биосинтеза CoQ, и с его уровнем могут быть связаны и старение, и замедление развития.

Средняя и максимальная продолжительность жизни нематод дикого типа удлинятся на 60% при снижении количества CoQ в пище.

Причем эти результаты очень устойчивы и воспроизводятся для всех мутантов с измененной продолжительностью жизни. При понижении уровня CoQ повышается экспрессия защитных генов и количество митохондриальной ДНК. Этот ответ сходен с таковым у дрожжей и человека при ингибировании дыхания. Таким образом, влияние на митохондрии активирует сходные транскрипционные и физиологические механизмы у разных организмов и разными способами.



Кэти КЛАРК (Cathy CLARK)

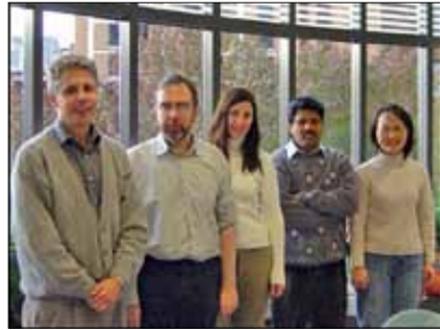
Отдел химии и биохимии университета Калифорнии (Department of Chemistry & Biochemistry, University of California, Los Angeles) Лос-Анджелес, США

■ Разрабатываются методы генетической терапии заболеваний, вызванных мутациями в митохондриальной ДНК



Майкл КИНГ
(Michael KING)

Университет Томаса Джефферсона (Thomas Jefferson University), Филадельфия, США



Мутации митохондриальной ДНК являются причиной ряда заболеваний. Большим потенциалом для лечения таких болезней обладает метод, основанный на перенесении нормальной копии мутировавшего гена в ядро. При этом белок, который будет кодироваться в ядре должен будет транспортироваться в митохондрии.

Информация, полученная в результате этих исследований, может впоследствии быть применена для разработки генетической терапии человеческих заболеваний, причиной которых являются мутации в митохондриальной ДНК.

У зеленых водорослей *Chlamydomonas* и *Polytomella* sp. некоторые гены кодирующие белковые субъединицы дыхательной цепи кодируются ядром, а не мтДНК. Структура этих белков отличается от структуры их гомологов из митохондрий: гидрофобность кодируемых ядром белков уменьшена в тех участках, которые не отвечают за взаимодействие между субъединицами белковых комплексов в митохондриях.

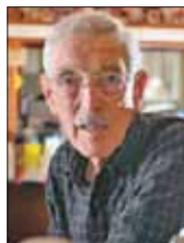
Кроме того у этих белков необычно большие сигнальные последовательности, помогающие их транспорту в митохондрии.

■ Ацетил-карнитин и альфа-липоевая кислота улучшают функционирование митохондрий

Изменения, происходящие у старых животных с митохондриями, включают существенное уменьшение мембранного потенциала. В мембране митохондрий уменьшается уровень кардиолипина – важного фосфолипида, который является кофактором для ряда важных митохондриальных транспортных белков, уменьшается количество коэнзима Q10 и карнитина который важен для бета-окисления жирных кислот. В лаборатории возглавляемой профессором Эймсом было показано, что **ацетил-карнитин улучшает состояние старых животных** непосредственно влияя на митохондрии.

Также на состояние митохондрий влияла альфа-липоевая кислота. Как и карнитин она увеличивала мембранный потенциал старых крыс и устраняла часть повреждений, связанных с возрастными изменениями организма у старых животных. И кроме того **при получении подопытными животными альфа-липоевой кислоты увеличивалось в митохондриях количество глутатиона и витамина С – естественных антиоксидантов.**

Изоформа альфа-липоевой кислоты: R-альфа-липоевая кислота – оказывалась эффективней обычной альфа-липоевой кислоты в десять раз.



Брюс ЭЙМС
(Bruce AMES)

Калифорнийский университет (University of California), Беркли, США

Ацетил-карнитин восстанавливает у старых мышей мембранный потенциал до такого же уровня как у молодых животных, облегчает транспорт жирных кислот в митохондрии и увеличивает интенсивность клеточного дыхания.

R-альфа-липоевая кислота может быть простым и эффективным путем для улучшения общей метаболической активности и борьбы с повреждениями, наносимыми активными формами кислорода.

■ Ингибиторы протеасом с помощью фактора Nrf2 увеличивают защиту клеток от окислительного стресса



Суреш РАТТАН
(Suresh I.S. RATTAN)

Лаборатория клеточного старения Отдела молекулярной биологии (Department of Molecular Biology) в Университете Орхуса (University of Aarhus), Орхус, Дания.

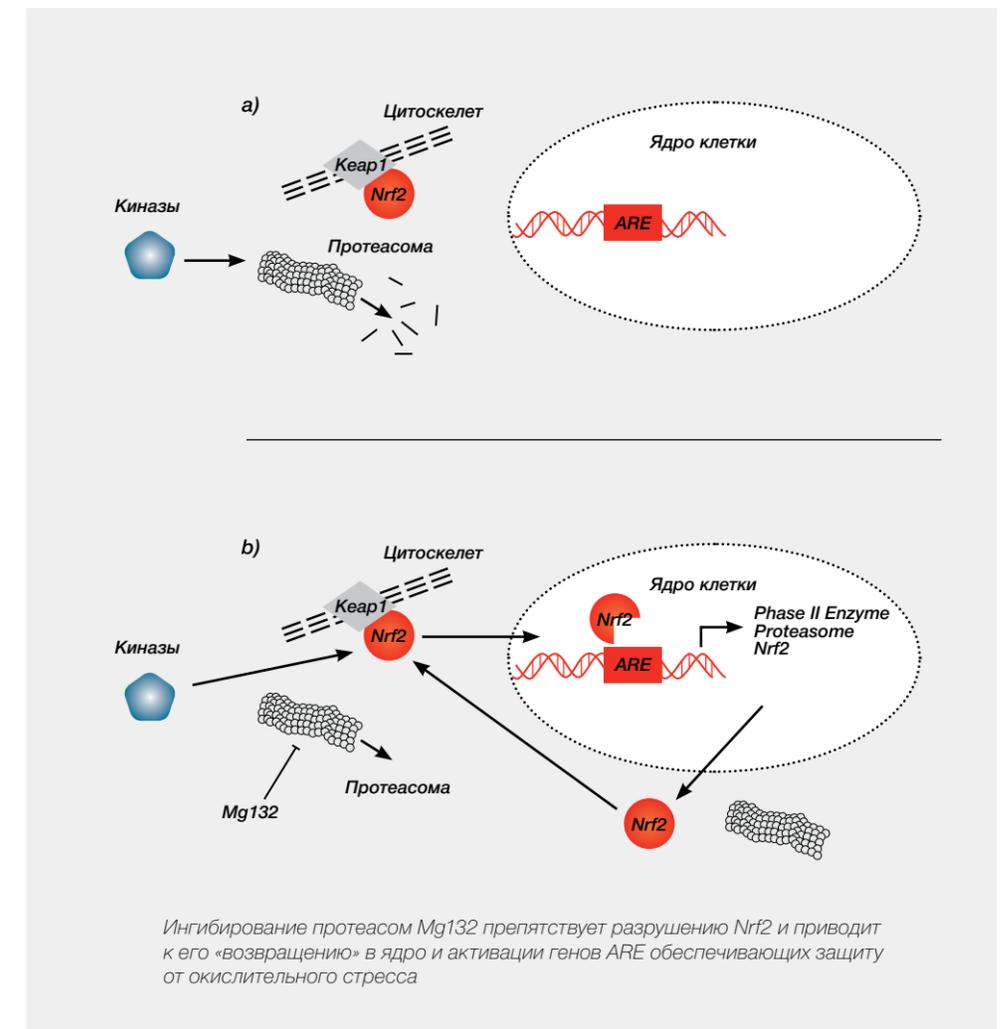
Известно, что «мягкое» действие малых количеств ингибиторов протеасом увеличивает устойчивость клеток к повреждениям в результате деятельности активных форм кислорода.

Учеными группы Суреша Раттана была исследована роль фактора Nrf2 в этом процессе.

Выяснилось, что стимуляция протеасомы малыми количествами MG-132 может быть сильно уменьшена с помощью малых интерферирующих РНК, направленных

против Nrf2. В то же время в тех стареющих фибробластах, которые экспрессировали Nrf2, наблюдалась повышенная устойчивость к активным формам кислорода при действии ингибитора протеасом.

Таким образом, управляя активностью Nrf2 с помощью небольших количеств ингибиторов протеасом, можно разработать эффективную и долговременную стратегию защиты от окислительного стресса.



Влияние ограничения калорий на старение клеток

■ Манногептулоза выступает ингибитором гликолиза и миметиком ограничения калорийности питания



Джордж РОТ
(George ROTH)

Национальный институт старения, Национальный институт здоровья (National Institute on Aging, National Institute of Health), Балтимор, США

Основной темой исследований доктора Рота является исследование влияния калорической рестрикции на старение у приматов. Кроме того, группа доктор Рота ведет разработку миметиков калорической рестрикции.

Первый миметик калорической рестрикции – 2-деоксиглюкоза, открытый более десяти лет назад, при повышенных дозах обладает токсичностью. **Джордж Рот и его коллеги обнаружили альтернативу 2-деоксиглюкозе – простой углевод манногептулоза, содержащийся в авокадо, ко-**

торый оказывает действие на те же метаболические пути, что и калорическая рестрикция. Однако он менее токсичен. Мышам вводили до 300 микрограмм этого миметика калорической рестрикции на грамм веса животного. При этом у мышей повышалась чувствительность к инсулину и повышалась скорость выведения глюкозы из крови. Кроме того, манногептулоза увеличивала скорость «сжигания» жиров в мышцах.

Мыши, которым была введена манногептулоза, без ограничения питания жили на 30% дольше, чем контрольная группа животных.

■ Ограничение калорийности уменьшает окислительные повреждения ДНК

Ограничение калорий уменьшает сферу действия и прогрессирование спонтанных и индуцированных опухолей у лабораторных грызунов при увеличении средней и максимальной продолжительности жизни.

Предполагается, что ограничение калорийности продлевает жизнь и уменьшает возрастные патологии путем уменьшения уровня повреждения ДНК и мутаций, которые накапливаются с возрастом. Неоднократно показано, что и рак, и иммунологические дефекты, которые значительно увеличиваются с возрастом и могут быть отсрочены с помощью ограничения калорийности, связаны с из-

менениями повреждений ДНК и/или репарации ДНК.

Лаборатория Эрлана Ричардсона исследовала влияние ограничения калорийности на целостность генома и способность клеток к репарации ДНК. Большинство выполненных исследований указывает, что **возрастное увеличение окислительного повреждения ДНК значительно уменьшается благодаря ограничению калорийности, повышающей репарацию ДНК.**

Геномные технологии и понимание определенных путей репарации позволили показать, что ограничение калорийности воздействует на главные пути репарации ДНК.



Эрлан РИЧАРДСОН
(Arlan G. RICHARDSON)

Научный центр здоровья Университета Техаса (University of Texas Health Science Center at San Antonio's), Сан-Антонио, США

■ Метаболизм NAD(+) и ограничение калорийности регулируют активность сиртуинов дрожжей



Су-Джу ЛИН
(Su-Ju LIN)

Факультет микробиологии, Колледж биологических наук, Университет Калифорнии (Department of Microbiology, College of Biological Sciences, University of California), Дэвис, США

Белки семейства Sir2 (сиртуины) представляют из себя эволюционно консервативные NAD(+) (никотинамидадениндинуклеотид)-зависимые деацетилазы белков и АДФ-рибозилазы, играющие **важную роль в стрессовых реакциях, транскрипции генов, клеточном метаболизме и долголетию.** Новейшие исследования также позволяют предположить, что сиртуины являются нижележащими мишенями ограничения калорийности, которые играют свою роль в увеличении продолжительности жизни NAD(+)-зависимым образом.

Ограничение потребления калорий повышает продолжительность жизни у многих видов и улучшает состояние при многочисленных возрастных заболеваниях, таких как различные типы диабета и рака.

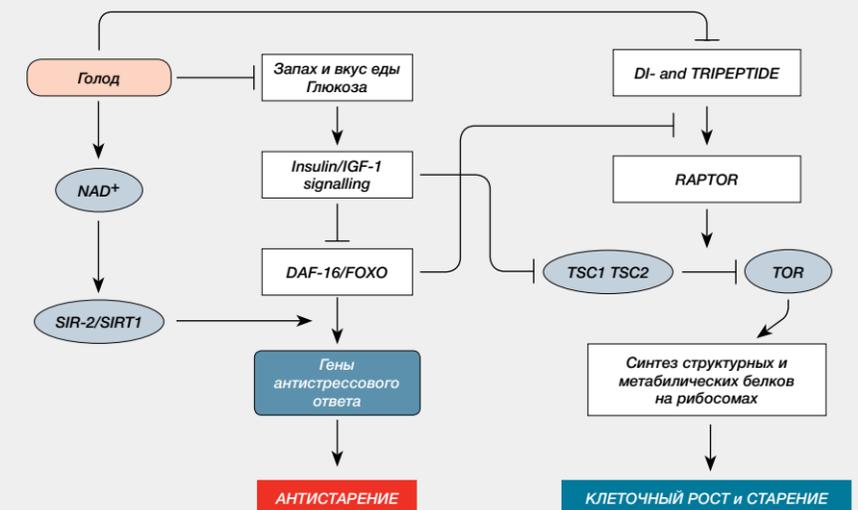
Работа группы Су-Джу Лин была сфокусирована на изучении сиртуи-

Понимание механизмов действия ограничения калорийности и регуляции сиртуинов предоставит возможность проникнуть в суть молекулярных основ возрастных метаболических заболеваний.

нов и метаболизма NAD(+) на генетически податливой модельной системе, пекарских дрожжах *Saccharomyces cerevisiae*. Эти исследования выявили ключевые метаболические факторы долголетия в сигнальных процессах ограничения калорийности и путях биосинтеза NAD(+), которые также могут вносить вклад в регуляцию активности сиртуинов. Многие компоненты этих путей являются консервативными как у дрожжей, так и у высших эукариот, включая человека.

Таким образом, эти открытия помогут пролить свет на механизмы, лежащие в основе метаболических возрастных заболеваний и, возможно, старения человека в целом.

Влияние ограничения калорийности питания на продолжительность жизни



■ Первым открытым миметиком ограничения калорийности была 2-деоксиглюкоза



Дональд ИНГРЭМ
(Donald K. INGRAM)

Школа экологии человека, Университет Луизианы (School of Human Ecology, Louisiana State University), Батон-Руж, США.

Миметики ограничения калорийности позволяют воздействовать на метаболические пути, не уменьшая количества потребляемых калорий.

Под руководством доктора Ингрэма впервые была открыта 2-деоксиглюкоза – первый известный миметик ограничения калорийности.

Это вещество увеличивает чувствительность к инсулину и уменьшает уровень

глюкозы в крови, являясь ингибитором гликолиза. Однако 2-деоксиглюкоза токсична в высоких дозах, поэтому в качестве миметика ограничения калорийности она широко не применяется.

В лаборатории доктора Ингрэма продолжается поиск миметиков ограничения калорийности с целью идентификации компонентов, имитирующих влияние ограничения калорийности питания.

■ При уменьшении потребления калорий активируется молекула AMPK – регулятор уровня энергии внутри клеток

Группе профессора Визерса удалось продлить продолжительность жизни мышей на 20% и сократить число возрастных заболеваний, которыми страдают животные. Исследования включали блокировку ключевого молекулярного пути, имитируя воздействие на здоровье снижения потребления калорий.

Ученые обнаружили изменения в процессе старения в штамме нокаут-мышей, которые не могли производить специфический белок, известный как S6 киназа 1 (S6K1). Этот белок участвует в реакции организма на изменения в количестве потребляемой пищи.

Группа профессора Визерса показала, что удаление белка S6K1 у мышей вызывает эффект, аналогичный ограничению калорий. **Блокирование действия белка S6K1 помогло предотвратить целый ряд возрастных патологий у самок мышей, которые жили дольше, их размеры были меньше, они вели более активную жизнь и в целом были здоровее, чем мыши из контрольной группы.**

Кроме того, у них не было обычного возрастного снижения

чувствительности к инсулину, и поэтому они были защищены от диабета 2-го типа, а их Т-клетки оказались более «молодыми», что означает замедление темпов снижения иммунитета с возрастом. Самцы нокаут-мышей были меньше, чем в контрольной группе, имели меньшую устойчивость к инсулину и более здоровые Т-клетки.

В среднем, у нокаут-мышей самки жили 950 дней, что на 160 дней больше, чем в контрольной группе – другими словами, их продолжительность жизни увеличилась на 20%.

Таким образом, результаты показывают, что ограничение калорий действует через путь S6K1.

Дальнейшие исследования показали, что положительный эффект блокировки S6K1 был опосредован повышением активности другой молекулы, AMPK, которая регулирует уровни энергии внутри клеток. В частности, он активируется, когда уровень энергии клетки падает (например, при уменьшении потребления калорий).

Лекарства, которые активируют AMPK, уже используются для лечения диабета 2-го типа у человека.



Доминик ВИЗЕРС
(Dominique John WITHERS)

Медицинское отделение Университетского колледжа Лондона (Division of Medicine, University College London), Лондон, Великобритания.

■ Ограничение калорийности влияет на биогенетику протеасом в сердце



Джеффри КЕЛЛЕР
(Jeffrey KELLER)

Пеннингтонский Биомедицинский исследовательский центр, Государственный университет Луизианы (Louisiana State University, Pennington Biomedical Research Center), Батон-Руж, США

Ограничение калорийности питания в отсутствие недоедания является единственным известным вмешательством, которое надежно увеличивает среднюю и максимальную продолжительность жизни разнообразных организмов, включая млекопитающих.

Группа профессора Келлера исследовала влияние ограничения калорийности на пути убиквитин-протеасомы (UPP) в сердце.

Исследователи сделали вывод, что ограничение калорийности значительно уменьшило возрастные ухудшения в зависимой от протеасом деградации белка, и уменьшило возрастные увеличения количества в убиквитинилированного, окисленного, и сумоилированного белка в сердце.

Интересно, ограничение калорийности значительно не увеличивало выражение протеасомных подъединиц 20S или протеасомного фактора созревания (POMP-1). Эти данные демонстрируют влияние старения и ограничение калорийности питания на биогенетику протеасом и сумоилирование в сердце.

Можно предположить, что сохранение UPP может быть потенциальным механизмом положительного воздействия ограничения калорийности на сердечно-сосудистую систему.

Кроме того, исследования группы профессора Келлера показали, что **при старении повышаются уровни убиквитинилированного белка в селезенке, а ограничение калорийности питания способствует значительному снижению этих показателей.**

■ Ограничение калорийности влияет на экспрессию генов

Новая научная область нутригеномика использует геномные инструменты, способные, подобно микромассивам, анализировать метаболическую адаптацию, вызванную изменениями в пищевом статусе.

Группа профессора Панкратца описала, как образцы транскрипционной регуляции, вызванные пищевыми изменениями, могут быть идентифицированы, используя копирование экспрессии гена.

Это включает технические замечания по анализу

микромассива и обработке данных, так же как и предоставление биологического обоснования к статистически надежным данным.

Исследовательская группа выдвигает на первый план свои недавние **результаты транскрипционного регулирования генов, представляющих определенную передачу сигналов и метаболические пути в печени мыши при голодании.**

Результаты показывают сильные корреляции с предварительно идентифицированными ответами на ограничение калорийности, которое может быть связано с увеличением продолжительности жизни.



Майкл ПАНКРАТЗ
(Michael PANKRATZ)

Институт наук о жизни и медицинских наук, Университет Бонна (Life & Medical Sciences (LIMES)-Institute, University of Bonn), Бонн, Германия.

■ Ограничение калорийности питания изменяет экспрессию генов быстро и обратимо



Стивен СПИНДЛЕР (Stephen SPINDLER)

Отделение биохимии, Университет Калифорнии (Department of Biochemistry, University of California, Riverside), Риверсайд, США

Для старых животных ограничение калорийности считалось менее эффективным средством постепенного замедления или предотвращения возрастных изменений в экспрессии генов. Однако профессор Спиндлер с коллегами обнаружили, что мыши, которым ограничили калории в конце среднего возраста, почти сразу испытали преимущества этой диеты. Ограничение калорийности, начатое в конце жизни, позволило увеличить срок жизни мышей на шесть месяцев, и обусловило задержку смерти от рака, возможно, за счет снижения темпов роста опухоли.

У мышей, переведенных на низкокалорийную диету в конце жизни, работала та же модель экспрессии генов печени, как и у мышей, которым калорийность питания ограничили в раннем возрасте.

При восстановлении обычного режима питания животные быстро вернулись на свои предыдущие модели экспрессии генов.

Поскольку рак печени является наиболее распространенной причиной смерти этих мышей, результаты указывают на причинно-следственную связь между количеством потребляемых калорий, темпами старения и моделью экспрессии генов печени. **Ни одно из предыдущих исследований на млекопитающих не связывало так тесно эти явления.**

Группа профессор Спиндлера также провела исследования экспрессии генов на мышах с нарушениями передачи сигнала инсулин-подобного фактора роста-1 (IGF). Эти мыши либо получали диету с ограничением калорийности (ОК), либо питались свободно. **Эксперименты показали, что ОК и IGF аддитивно действуют на экспрессию группы**

генов, связанных с повышенной долговечностью. Это гены, связанные с увеличением чувствительности к инсулину, глюкагону и катехоламинам, глюконеогенезу, обороту белка, бета-окислению липидов, апоптозу, метаболизму ксенобиотиков и окислителей; уменьшению пролиферации клеток, синтеза липидов и холестерина, а также экспрессии шаперонов.

Эти исследования определили целевую группу новых генов, которые могут быть мишенью терапевтических средств, оказывающих влияние на старение, а также препаратов для лечения связанного со старением ожирения.

В исследовании, проведенном Спиндлером, изучалось изменение паттерна экспрессии тех или иных генов, в ответ на различные вещества, претендующие на роль миметиков ограничения калорийности. **В частности – исследовались мелатонин, альфа-липоевая кислота, аминогуанидин, коэнзим-Q и метформин.** Исследование производилось с помощью ДНК-микрочипов (DNA microarray). Подопытные мыши получали упомянутые миметики ограничения калорийности в течение 8 недель.

В результате исследования выяснилось, например, что метформин активирует 75% тех же генов, которые активируются в ответ на ограничения калорийности.

Кроме того, группа профессора Спиндлера исследовала влияние низкокалорийной диеты на сердце мыши.

■ Краткосрочное потребление резвератрола имитирует в сердце мыши экспрессию генов долгосрочного ограничения калорийности

Лаборатория Томаса Проллы ведет исследования старения, направленные на выявление соединений, обладающих способностью имитировать действие ограничения калорийности питания. В ходе исследования самцы мышей B6C3F (1) получали либо диету с ограничением калорийности на 40% (контрольная диета, дополненная питательной смесью (NCM), содержащей резвератрол, кверцетин и инозитолгексафосфат (ИГФ), либо диету с эквивалентной дозой химического резвератрола (RES; 1,25 мг резвератрола на кг в день) от 2-х до 5-месячного возраста. Профиль экспрессии генов сердца у мышей был сопоставлен с их ровесниками из контрольной группы.

Рассмотрение ключевых генов и путей, зависящих от NCM, позволяет предположить, что Foxo1 является важным восходящим посредником действия NCM.

Результаты исследований позволили предположить, что RES и NCM способны имитировать краткосрочное ограничение калорийности, которое однозначно повлияло на некоторые пути иммунной функции. При этом RES однозначно повлиял на различные пути стрессовой реакции. Путем анализа установлено, что NCM регулируется несколькими метаболическими путями, которые также были изменены долгосрочным ограничением калорийности, в том числе обмен глюкозы и липидов, окислительное фосфорилирование и скопление хроматина.



Томас ПРОЛЛА (Tomas PROLLA)

Университет Висконсин-Мэдисон (University of Wisconsin – Madison), Мэдисон, США

■ Резвератрол может помочь в борьбе с метаболическим синдромом



Антонио ЦАРЗУЭЛО (Antonio ZARZUELO)

Факультет фармакологии, Университет Гранады (Faculty of Pharmacy, University of Granada), Гранада, Испания

Доктор Царзуэло исследует влияние полифенолов на различные физиологические процессы, происходящие в организме, в том числе – на инсулиноустойчивость, а также выясняет их роль в защите от активных форм кислорода.

Полифенол резвератрол – фитоалексин в последнее время привлекает все больше внимания как миметик ограничения калорийности. Это вещество является потенциальным активатором НАД(+) зависимых деацетилаз, сиртуинов, от которых зависит увеличение продолжительности жизни. Кроме того,

резвератрол активирует АМФ-зависимую протеинкиназу и биогенез митохондрий.

В исследовании ученых под руководством Царзуэло исследовалось влияние резвератрола на метаболический синдром, искусственно вызванный у крыс. Крысы, страдавшие искусственно вызванным ожирением и метаболическим синдромом, получали резвератрол.

После этого в плазме крови крыс уменьшилось содержание триглицеридов, холестерина, свободных жирных кислот, инсулина и лептина – гормона, выделяемого жировой тканью, а также уменьшилось количество жиров в печени.

Синтез, модификация и деградация белков в процессе старения. Борьба с «клеточным мусором»

Карбонилирование белков при старении

Аминогуанидин, пеницилламин и цистеин предотвращают карбонилирование белков



Питер Дж. О'БРАЙЕН
(Peter J. O'BRIEN)

Кафедра фармацевтических наук, Факультет фармацевтики, Университет Торонто (Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Toronto, Торонто, Канада)

Одно из направлений исследований группы Питера О'Брайена – поиск механизма, благодаря которому карбонил-удаляющие препараты препятствуют токсичности глиоксаля.

Диабет является одним из заболеваний, которое связано с накоплением карбонилированных белков в тканях. Предполагается, что препараты, содержащие тиоловые или аминокислотные функциональные группы, способны к удалению карбонильных групп путем захвата дикарбонил-глиоксаля и метилглиоксаля с образованием нетоксичных соединений.

Группа Питера О'Брайена оценила цитопротекторное действие некоторых фармакологических препаратов и витаминов группы В при карбонильном и окислительном стрессе, имеющих место при диабете.

В результате было показано, что аминогуанидин, пеницилламин и цистеин в концентрациях, эквивалентных концентрации глиоксаля, предотвращают карбонилирование белков.

Также было показано, что количество конечных продуктов усиленного гликозилирования в тканях и связанные с ними патологии уменьшаются благодаря применению витаминов

В₁/В₆. Установлено, что тиамин (В₁) лучше предотвращает гибель клеток, вызванную карбонильным стрессом и митохондриальными токсинами, тогда как В₆ более эффективен в отношении окислительного стресса и перекисного окисления липидов. В более ранних работах, выполненных на крысах, было продемонстрировано, что дефицит тиамина приводит к увеличению карбонильных соединений.

Ученые делают вывод о целесообразности применения витаминных коктейлей с терапевтической целью для предотвращения негативных последствий карбонильного стресса, наблюдаемого при диабете.

Также Питером О'Брайеном с коллегами проведено исследование оценки цитопротекторных свойств экстрактов грецкого и лесного орехов. По выраженности защитных свойств от перекиси водорода, вызывающей гибель клеток, исследователи расположили экстракты в следующем порядке: метаноловый экстракт грецкого ореха > водный экстракт грецкого ореха > липофильный экстракт грецкого ореха > водный экстракт лесного ореха > метаноловый экстракт лесного ореха.

Карнозин инактивирует карбонильные группы белков



Алан ХИПКИС
(Alan HIPKISS)

Школа биомедицинских наук Королевского колледжа в Лондоне (GKT School of Biomedical Sciences, King's College London), Англия

В ходе исследований группы Алана Хипкиса установлено, что карнозин (β-аланил L-гистидин) способен замедлить старение и стимулировать обновление клеток в культуре человеческих фибробластов.

Механизмы, с помощью которых такая простая молекула способна вызывать такие эффекты, до конца не выяснены за исключением ее антиоксидантных свойств.

Возможно, что посттрансляционная модификация белков в клетке включает в себя присоединение карбонильных остатков с помощью активных форм кислорода и гликирование.

Кумулятивный эффект данных изменений проявляется в виде старения клеток на биохимическом

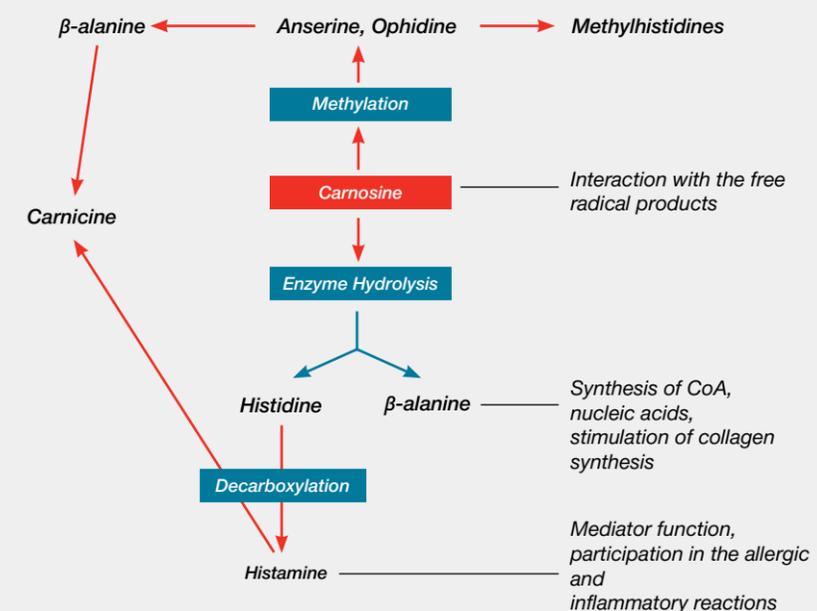
уровне. Результаты исследования показывают, что в дополнение к профилактической роли карнозина, он может участвовать в инактивации или устранении «старых белков», возможно, путем непосредственной реакции с карбонильными группами белков.

Для названия этой реакции исследователи предложили термин «карнозинилирование» («carnosinylation»).

Не исключено, что «карнозинилированные» белки превращаются в инертный липофусцин, расщепляются и выбрасываются в межклеточное пространство.

В настоящее время карнозин уже используется как антиоксидант и хелатирующий агент.

The metabolic pathway of carnosine



■ Фермент MsrA влияет на количество карбонилированных белков в клетках



**Джейкоб
МОСКОВИЦ
(Jakob
MOSKOVITZ)**

Кафедра фармакологии и токсикологии, Факультет фармацевтики, Университет Канзаса (Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, University of Kansas, United States), Канзас, США.

Фермент метионин-сульфоксид-редуктаза А (MsrA) является главным компонентом механизма восстановления метионин-сульфоксидных модификаций белков в организме. Джейкоб Московитц и его коллеги предположили, что эти модификации белков могут предшествовать формированию белок-карбонильных производных.

С целью выяснения биологической роли MsrA в метаболизме исследователи изучали нокаутированные по данному гену линии дрожжей и мышей. Выяснилось, что в клетках дрожжей активность фермента снижалась с возрастом культуры, что, очевидно, и приводило к накоплению карбонилированных белков.

Аналогичные результаты были получены при исследовании функций MsrA у мышей. По сравнению с мышами дикого типа, мутанты были более

чувствительными к окислительному стрессу, имели меньшую продолжительность жизни, а также накапливали большее количество карбонилированных белков при окислительном стрессе. Кроме того, у мутантных мышей наблюдались неврологические нарушения в виде атаксии.

Снижение активности MsrA наблюдается также в мозге у людей, страдающих болезнью Альцгеймера, и это также приводит к накоплению карбонилированных белков.

Таким образом, метионин-сульфоксид-редуктаза А, вероятно, играет важную роль в процессе старения и неврологических нарушениях у человека.

Дальнейшее исследование этой ферментной системы может быть перспективным для поиска путей воздействия на процесс карбонилирования белков.

■ Эдаварон ингибирует карбонилирование белков с помощью механизма прямого захвата карбониллов

Джанкарло Алдини и его коллеги исследовали способность хорошо известного радикал-удаляющего соединения эдаварона (3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-он) захватывать активные карбонильные продукты, возникающие при перекисном окислении липидов, а также его способность предотвращать карбонилирование белков.

В качестве *in vitro* модели ученые использовали модифицированный гемоглобин. При помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии

исследователи подтвердили способность эдаварона удалять предшественников как конечных продуктов гликозилирования, так и перекисного окисления липидов, таких как глиоксаль. И продемонстрировали, что эдаварон также является мощным гасителем альфа- и бета-ненасыщенных альдегидов.

В ходе исследования было показано, что эдаварон обладает большей активностью, чем ряд хорошо известных препаратов, блокирующих активные карбонильные соединения.



**Джанкарло
АЛДИНИ
(Giancarlo ALDINI)**

Отделение фармацевтических наук, Университет Милана, (Dipartimento di Scienze Farmaceutiche "P. Pratesi", University of Milan), Милан, Италия

■ Гидралазин инактивирует активные карбонилированные белки и защищает клетки от гибели



**Саймон ПАЙК
(Simon PYKE)**

Кафедра химии, Университет Аделаиды (Department of Chemistry, University of Adelaide), Австралия

Группа Саймона Пайка изучала способность гидралазина защищать клетку от высокотоксичного альдегида акролеина. Акролеин – высокотоксичный альдегид, имеющий связь с большим количеством заболеваний и токсичностью лекарств. Взаимодействуя с белками, он способен образовывать аддукты (продукты присоединения), содержащие электрофильные карбонильные группы. Эти группы затем участвует в следующей реакции, приводящей к образованию поперечных сшивок. Саймон Пайк и его коллеги высказали предположение о том, что реакционноспособные белковые аддукты можно инактивировать при помощи нуклеофильных препаратов, и таким образом

нейтрализовать токсичное действие акролеина. Ранее были сделаны наблюдения, что гипотензивный препарат 1-гидразинофталазин (гидралазин) в значительной степени ослабляет токсичность предшественника акролеина – аллилового спирта.

В связи с этим учеными была исследована возможность реакции гидралазина с акролеиновыми аддуктами белков сначала в изолированных гепатоцитах мыши, а затем с аллиловым спиртом *in vivo*.

В ходе исследований было доказано, что гидралазин действительно инактивирует активные карбонилированные белки, формируемые акролеином, и таким образом предотвращает вторичные реакции, приводящие к гибели клеток.

■ Карбонил-редуктаза может защищать нейроны человека от карбонильного стресса

Уменьшение количества карбонильных групп играет важную роль на начальных этапах метаболизма многих эндогенных соединений (биогенные альдегиды, стероиды, простагландины, продукты перекисного окисления липидов и др.), а также ксенобиотиков (фармакологические препараты, канцерогены, токсиканты и др.). Этот процесс связан с активностью в клетках определенных ферментов, в числе которых и короткоцепочечные дегидрогеназы/редуктазы. Эдмунд Мазер и его коллеги занимаются исследованием карбонил-редуктаз различных организмов: бактерий, млекопитающих (мышь, крыса, кролик), а также человека.

В частности, исследователи изучали возможную нейропротекторную роль карбонил-редуктаз. Некоторые заболевания нервной системы (например, болезнь Альцгеймера) связаны с процессом накопления аномальных белковых аддуктов с альдегидами. Это приводит к ингибированию роста клеток и индукции апоптоза.

Предполагается, что карбонил-редуктаза может играть потенциальную физиологическую роль для защиты нейронов у человека от карбонильного стресса.

Подобные исследования на дрозофиле проводились профессором Стефаном Шньюли и его коллегами (Stephan Schneuwly).



**Эдмунд МАЗЕР
(Edmund MASER)**

Институт токсикологии и фармакологии, Университет Кристиана Альберта (Christian-Albrechts-University, Institute of Toxicology and Pharmacology for Natural Scientists), Киль, Германия

■ Капрофен и фенилбутазон обладают способностью ингибирования карбонил-редуктазы

Йоришиге Имамура и его коллеги занимаются изучением ферментов карбонил-редуктаз, функционирующих в различных органах (печень, почки, сердце) у млекопитающих (кролик, крыса, свинья). Ими произведены исследования особенностей структурной организации и функционирования данных ферментов. Большое внимание учёные уделяют анализу соединений, оказывающих воздействия на активность карбонил-редуктаз. Активно исследуются их ингибиторы – флавоноиды (кемпферол, мирицетин, морин, кверцетин, кверцитрин и др.), сульфидрильные соединения,

тяжелые металлы, кумарины и другие соединения.

Группой Йоришиге Имамура исследован механизм ингибирования карбонил-редуктазы из почек кролика препаратом фенилбутазон. Ингибирующее действие было показано для нестероидного противовоспалительного препарата капрофена.

Кроме того, ученые исследовали особенности гормональной регуляции активности карбонил-редуктаз у крыс и выяснили, что механизм регуляции различается как у особей разных полов, так и в тканях разных органов (печень, почки).



Йоришиге ИМАМУРА (Yorishige IMAMURA)

Кафедра биофармацевтики, Университет Кумамото (Department of Biopharmaceutics, Kumamoto University), Кумамото, Япония

Репарация и деградация модифицированных белков при старении – шапероны, протеасомы

■ Адаптогены повышают концентрацию белков теплового шока



Александр АЗЕА (Alexander A. ASEA)

Отделение исследования патологических состояний (Division of Investigative Pathology) и Отдел протеомики (Proteomics Core Facility) в Scott & White Hospital.

Отдел доктора Азеа изучает активность hsp с целью разработки эффективных иммунотерапевтических подходов с использованием этих белков. Эта группа впервые обнаружила, что экзогенный hsp70 обладает высокой цитокиновой активностью.

Ученые установили, что широко используемые адаптогены могут оказывать влияние на плазменный уровень hsp. Экстракты элеутерококка, родиолы розовой и лимонника китайского при постоянном приеме (опыты проводились на мышах) приводят к возрастанию плазменного уровня hsp72. Таким образом, прием адаптогенов

воспринимается организмом как своеобразный стресс, при этом повышается устойчивость организма к реально возникающим стрессовым ситуациям.

Также ими была оценена роль hsp в долголетию. Они предположили, что уровень hsp70 у долгожителей и их потомков должны отличаться от таковых у контрольных индивидов.

При определении средних плазменных концентраций hsp70 было показано, что низкий уровень hsp70 в сыворотке коррелирует с долголетием.

■ Активные формы кислорода в физиологических концентрациях могут регулировать экспрессию и активность белков теплового шока

Области научных интересов профессора Калабриза: изучение роли оксидативного стресса и нарушения функции митохондрий в старении, нейродегенерации и продолжительности жизни, клеточного ответа на стресс, в том числе и клеток мозга, в особенности, регуляция функций белками теплового шока.

Недавно было показано, что пищевые антиоксиданты, такие как полифенолы и L-карнитин/ацетил-L-карнитин, обладают нейропротекторным эффектом, так как способны активировать экспрессию витагенов. Профессор Калабриз предлагает использовать известные по этому вопросу данные для проведения клинических исследований и подбора оптимальных доз лекарственных средств

для лечения большого числа заболеваний.

В его лаборатории также было показано, что активные формы кислорода (АФК), которые, как ранее считалось, крайне вредны, так как служат причиной оксидативного повреждения биологических структур (оксидативного стресса), оказывают также и положительное влияние на организм – в физиологических концентрациях они могут регулировать ключевые процессы метаболизма клетки, например, регулировать экспрессию и активность важных антиоксидантных ферментов и транскрипционных факторов, в том числе и hsp.



Витторио КАЛАБРИЗ (Vittorio CALABRESE)

Отделение биохимии и молекулярной биологии медицинского факультета Университета Катании (University of Catania, Италия).

Профессор Калабриз считает, что, большой интерес представляет поиск препаратов, индуцирующих hsp-ответ на стресс, поскольку он обладает огромными цитопротекторными свойствами. В частности, hsp70 и hsp90 возможно использовать в качестве мишеней.

■ Перенос генов белков теплового шока снижает гибель нейронов у мышей с болезнью Паркинсона



Гансруэди БЮЕЛЕР (Hansruedi BÜELER)

Университет Цюриха, (University of Zurich), Швейцария.

Известно, что дисфункция митохондрий, окислительный стресс, неправильное сворачивание белков, их агрегация и дисфункция протеасомной системы участвуют в развитии болезни Паркинсона.

Шаперон hsp70 снижает уровень белков с неправильной конформацией, замедляет их агрегацию и защищает клетки от окислительного стресса. Кроме того, он обладает антиапоптотической активностью и способен блокировать токсичность альфа-синуклеина в модели болезни.

Поэтому Бюелер с коллегами исследовали возможность применения hsp70 для генной терапии модели болезни Паркинсона у мышей (вызванной с помощью нейротоксичного вещества МРТР). С помощью аденоассоциированного вируса ген hsp70 был перенесен в дофаминергические нейроны. В результате было обнаружено значительное снижение гибели нейронов и прекратилось снижение уровня дофамина.

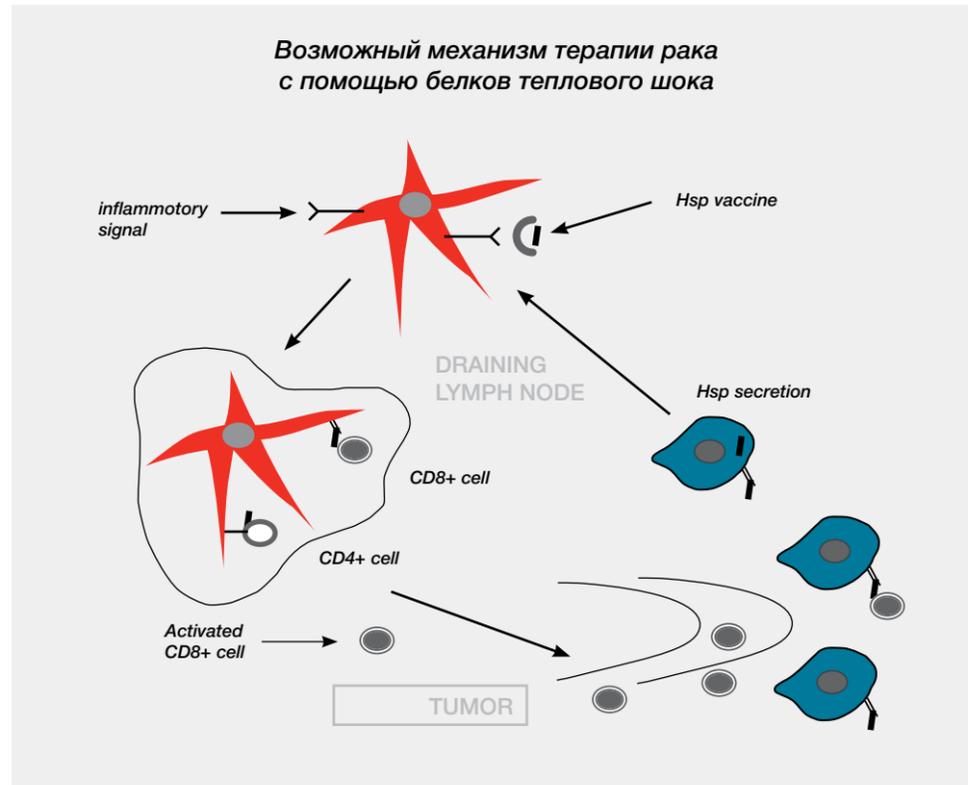
Ученые пришли к выводу, что повышение активности шаперонов может быть использовано для лечения идиопатических форм болезни Паркинсона.

■ Белки теплового шока могут защищать сосуды и способствовать процессу разрушения опухолей



Стюарт КАЛДЕРВУД (Stuart CALDERWOOD)

Гарвардская медицинская школа (Harvard Medical School), Бостон, США.



Область научных интересов Стюарта Калдервуда – биология свободных радикалов и природных антиоксидантов.

Несмотря на то, что белки теплового шока (*hsp*) считались исключительно внутриклеточными белками, в работах группы Калдервуда было показано, что они могут высвобождаться из клеток в отсутствие некроза.

Белки *hsp60* и *70* присутствовали в кровотоке человека в норме, а у тех, у кого сывороточный уровень *hsp70* был высоким, было менее выраженным усугубление атеросклероза – распространенного возраст-зависимого заболевания. Это позволяет предположить,

что этот белок обладает атеропротекторными свойствами.

Кроме того, Калдервуд изучает роль *hsp* в развитии опухолей, а также их возможную роль как мишеней и кандидатов для создания лекарственных средств.

В лаборатории Стюарта Калдервуда было показано, что в предстательной железе белок *hsp70* индуцирует синтез интерлейкина-6. Он в свою очередь, запускает CD4- и CD8-аутоиммунные реакции, которые могут обеспечить разрушение возникающих опухолей предстательной железы.

Эти результаты важны с клинической точки зрения для разработки иммунотерапии для подобных опухолей (индукция аутоиммунных реакций с помощью *hsp70*).

■ Усиление экспрессии белков теплового шока отменяет ингибирование протеасомы



Джеффри КЕЛЛЕР (Jeffrey KELLER)

Университет Кентукки (University of Kentucky), США

Кинсинг Динг и Джеффри Келлер из Университета Кетукки показали, что протеасома играет ключевую роль в процессах старения, а также, что уменьшение протеасомной деградации белков приводит к уменьшению продолжительности жизни.

Ученые получили данные, что усиление экспрессии белков теплового шока приводит к отмене ингибирования протеасом за счет окислительного стресса.

Учеными из этой же исследовательской группы в экспериментах с испытуемыми, страдающими болезнью Альцгеймера, было показано, что нарушения функций протеасомы происходят на ранних стадиях болезни, и во многом вызваны окислительной инактивацией. Следовательно, уменьшение окислительного статуса протеасомы, например, с помощью белков теплового шока, может дать положительный эффект.

■ Регуляция уровня экспрессии протеасомных субъединиц может препятствовать старению кожи человека

Предполагается, что накопление окисленных белков при старении связано с нарушениями протеасомной деградации. Известно, что облучение ультрафиолетом фибробластов кожи человека запускает в них сигнальный каскад, приводящий к повышенной экспрессии металлопептидазы 1 матрицы (ММР-1), которая вызывает разрушение внеклеточных белков (в том числе, коллагена), приводящее к старению кожи.

Группой Фриге было показано, что эти процессы сопровождались накоплением *c-Jun* и активацией AP-1 – транскрипционных факторов, регулирующих экспрессию металлопептидазы. Такие же процессы наблюдались при ингибировании протеасом белками, вызывающими формирование поперечных сшивок и лактацестинном. Это говорит о том, что механизмы у данных процессов общие. В свою очередь, суперэкспрессия субъединиц протеасом приводила к тому, что в ответ на облучение

уровень металлопептидазы не повышался.

Требуется дальнейшее изучение возможности регуляции интенсивности старения кожи человека с помощью воздействия на активность протеасом.

Ученые группы Фриге исследовали возможность растительных экстрактов препятствовать трансформации белков при облучении, чтобы в перспективе использовать препараты на их основе для замедления старения кожи.

Исследования показали, что экстракт водоросли *Phaeodactylum tricornutum* способен активировать протеолитическую активность протеасом. Обработка клеток экстрактом водоросли позволила им сохранить уровень активных протеасом при облучении. Более того, уровень окисленных белков при обработке экстрактом и последующим облучением был значительно ниже, чем у необработанных.

Известно, что в апоптотических сигнальных каскадах, происходящих при облучении клеток, принимают участие белки, регулирующие активность протеасом. Дальнейшие исследования эффектов экстракта *Phaeodactylum tricornutum* – перспективное направление в области повышения жизнеспособности кератиноцитов кожи при воздействии солнечной радиации.



Бертран ФРИГЕ (Bertrand FRIGUET)

Лаборатория биохимии и клеточной биологии старения, Парижский Университет (University Paris), Франция.

■ Стимуляция экспрессии субъединиц протеасомного комплекса увеличивает продолжительность жизни клеток



Эстафиос ГОНОС (Efsthios S. GONOS)

Институт биологических исследований и биотехнологий (Institute of Biological Research and Biotechnology), Греция.



Группа доктора Гоноса занимается разработкой способов увеличения продолжительности жизни клеточных линий за счет активации экспрессии субъединиц протеасомного комплекса.

В лаборатории доктора Гоноса была разработана бессмертная клеточная линия фибробластов, полученная из эмбрионов крыс. Клеточная линия начинает проявлять признаки старения при инактивации Т-антигеном вируса SV40. Благодаря этому были клонированы несколько ассоциированных генов старения. Исследования показали особо важную роль одного из них – гена, кодирующего кластерин (аполипопротеин J).

В настоящее время группа доктора Гоноса занимается разработкой способов увеличения продолжительности

жизни клеточных линий за счет активации экспрессии субъединиц протеасомного комплекса (белкового комплекса, осуществляющего разрушение белков в конце их жизненного цикла).

В лаборатории Гоноса осуществляли суперэкспрессию субъединицы *beta-5* в клетках различных линий.

Эксперименты показали, что суперэкспрессия субъединицы *beta-5* повышала активность протеасом и приводила к увеличению продолжительности жизни.

Кроме того, на линии фибробластов эмбрионов человека WI38/T, было показано, что возрастание уровня сборки и функциональной активности протеасом можно добиться суперэкспрессией hUMP1/POMP белка. Как известно, данный белок участвует в сборке протеасомного комплекса. Стимуляция его экспрессии также приводила к увеличению устойчивости клеточной линии к различным оксидантам.

■ Блокирование ингибирования протеасомы может уменьшить синтез провоспалительных молекул



Фу ШЕНГ (Fu SHANG)

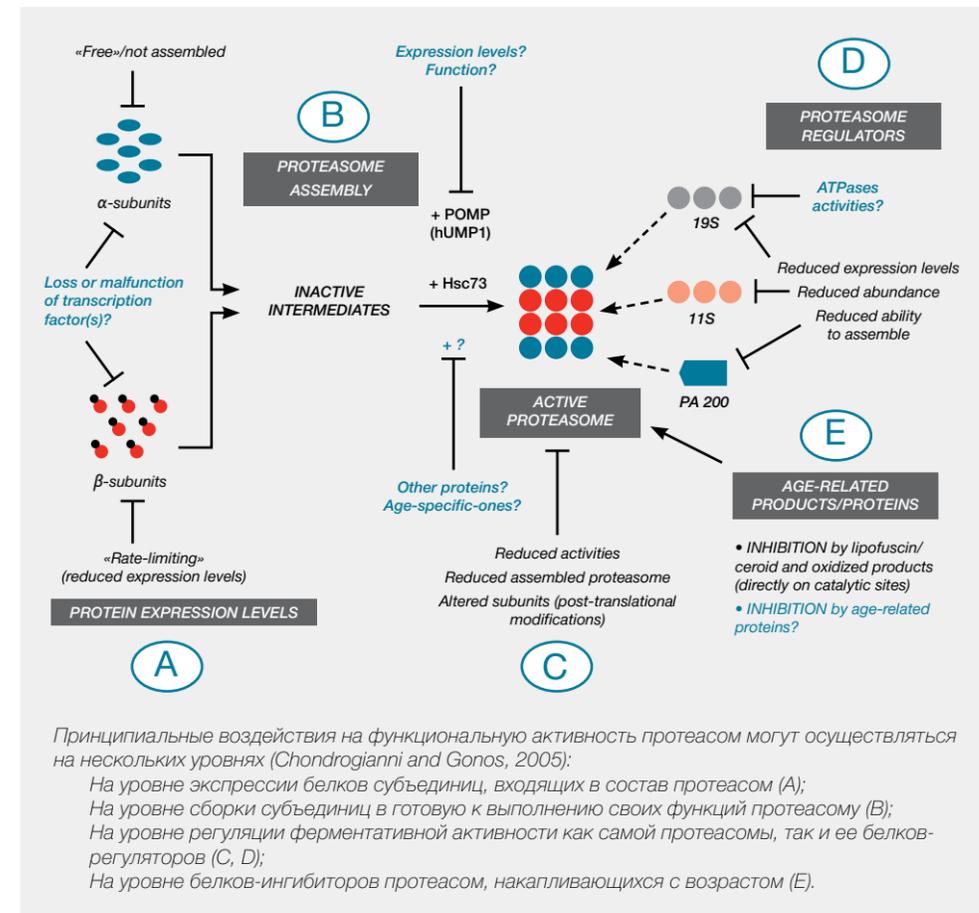
Исследовательский центр питания человека и старения, Университет Тафтс (Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University), США

Окислительный стресс и воспаление вовлечены в развитие различных возраст-зависимых патологий.

Исследовательская группа доктора Фу Шенга из Университета Тафтс (Бостон) продемонстрировала, что окислительная инактивация протеасомы является молекулярным связующим звеном между окислительным стрессом и интерлейкином-8 (цитокин, вызывающий воспаление).

Был обнаружен сигнальный каскад, который приводит к увеличению концентрации интерлейкина-8 в ответ на ухудшение работы протеасомы.

Блокирование любой из стадий этого каскада, приведет к отмене ингибирования протеасомы и, что может уменьшить синтез провоспалительных молекул в клетке.



■ Белки теплового шока могут использоваться в лечении рака



Прамод К. СРИВАСТАВА (Pramod K. SRIVASTAVA)

Директор Центра иммунотерапии рака и инфекционных заболеваний при Университете Коннектикута (University of Connecticut), США.

Профессор Прамод К. Сривастава был одним из первых исследователей роли белков теплового шока в функционировании иммунной системы.

Белки теплового шока отвечают за образование

и правильный фолдинг большинства пептидов внутри клеток. Ассоциирование белков теплового шока с пептидами является критическим моментом во взаимодействии белков МНС I класса с эпитопами.

Было показано, что комплексы HSP-пептид, выделенные из раковых клеток, представляют из себя репертуар специфических для опу-

холевых клеток эпитопов, которые в настоящее время проходят активное тестирование на предмет использования их в качестве иммунотерапии при заболевании различными формами рака.

На основании этих исследований профессор Сривастава создал компанию Antigenics, которая занимается дизайном вакцин на основе hsp, полученных из опухолей пациентов.

Так, недавно были завершены два независимых клинических испытания, которые с успехом продемонстрировали высокий потенциал использования комплексов HSP-пептид в качестве иммунизирующей сыворотки для раковых пациентов.

■ Ограничение калорий способствует осуществлению протеасомного сигнального пути при старении



Рассел Томас ЭППЛЕ (Russ Thomas HEPPLE)

Факультет кинезиологии, Университет Калгари (University of Calgary), Канада

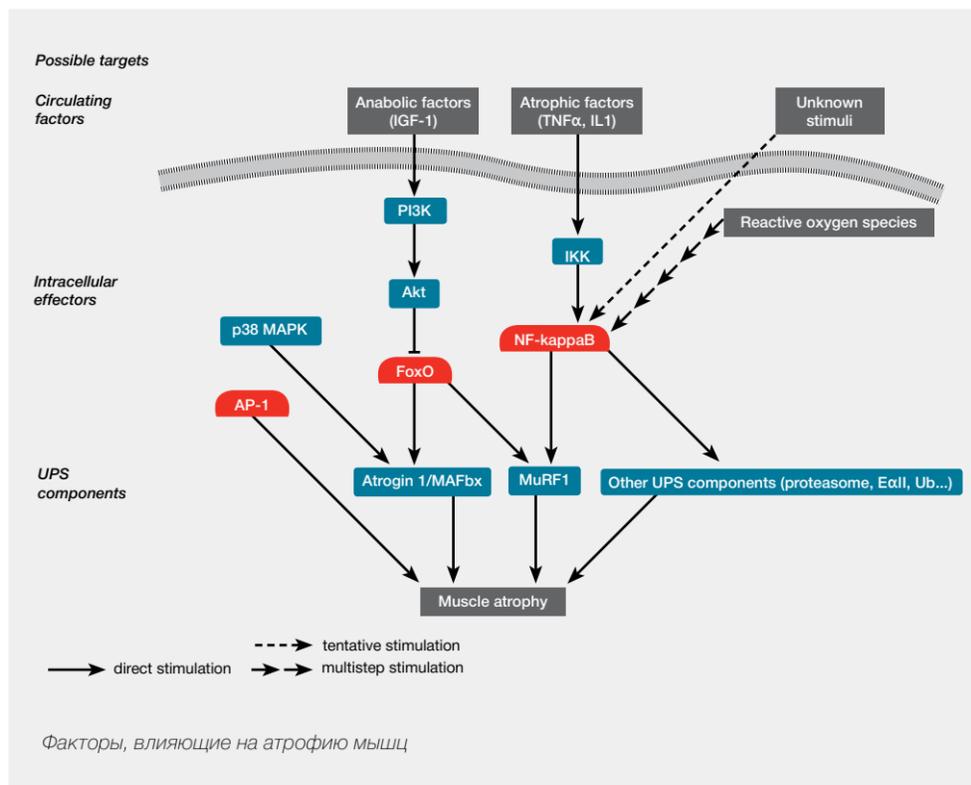


Основные научные интересы лаборатории Рассела Томаса Эппле – причины уменьшения скелетной мышечной массы, которое наблюдается при старении и развитии возрастных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые патологии, болезни легких, кахексия, саркопения, рак др.

Результаты исследований группы профессора Эппле показывают, что снижение эффективности работы митохондрий (но не их количества) играет важную роль в ухудшении аэробных функций скелетной мускулатуры при старении. Интересным фактом является то, что длительные ограничения калорийности снижают сокращение скелетной мышечной массы и ее аэробной функции по мере старения.

Группа Рассела Эппле сравнивала уровень окисления белков и компонентов протеасомного пути при избыточном кормлении и при ограничении калорийности питания на примере подошвенной мышцы

Таким образом, одной из главных задач является выявление молекулярных механизмов, посредством которых ограничение калорийности защищает функции митохондрий при старении. Также предстоит выяснить в какой степени физические нагрузки могут имитировать этот защитный эффект.



(musculus plantaris) крыс. Оказалось, что при ограничении калорийности с возрастом у крыс не наблюдалось накопления карбонилированных белков, характерных для крыс без ограничения кормления. Параллельно с возрастом в обоих случаях возрастали уровни убиквитин-лигаз MuRF1 и MAFbx, хорошо известных участников сигнального каскада, приводящего к развитию мышечной атрофии.

С другой стороны, химотрипсиновая

активность протеасом с возрастом увеличивалась только в случае ограничения калорийности, при том, что экспрессия протеасомной субъединицы S2 возрастала одинаково в обеих группах.

Также интересно, что у самых старых животных обеих групп мышечная масса была ниже, чем этого можно было бы ожидать исходя из уровня их протеасомной активности.

Результаты исследований показали, что ограничение калорийности способствует снижению уровня модифицированных белков и осуществлению протеасомного сигнального пути. Это может иметь большое прикладное значение, так как продемонстрирована связь ограничения калорийности и замедления развития мышечной атрофии. Необходимо дальше изучать молекулярные механизмы этих эффектов.

■ Механизмы развития атрофии зависят от типа мышечных волокон

Группа Блу исследовала механизмы апоптоза мышечных клеток, которые наблюдаются при развитии саркопении, на модели крыс линии F344/N x BN. Известны апоптотические сигнальные механизмы, которые осуществляются за счет высвобождения митохондриальных факторов при участии различных каспаз, белков Вах, Bcl-2 и др.

Целью исследователей было проверить, играют ли они решающую роль при дегенерации разных типов мышечных волокон (быстро и медленно сокращающихся), сопровождающейся фрагментацией ДНК, возникающей с возрастом. Изучали также, принимает ли участие белок калпайн в возраст-зависимых

протеолитических процессах. Для этого исследовали уровень протеолитической деградации мышечного белка α-фодрина. Выяснилось, что с возрастом у всех типов мышц уровень калпайн-зависимого протеолиза возрастал, а уровень протеолиза,



Эрик БЛУ (Eric BLOUGH)

Лаборатория Молекулярной Физиологии, Факультет биологических наук, Университет Маршалла (Marshall University), США.

Основные научные интересы лаборатории Эрика Блу – исследование молекулярных механизмов, связанных с сократительными сигналами в скелетной и гладкой мускулатуре, их изменение с возрастом и возможность их регуляции с помощью упражнений.

осуществляемого каспазами возрастал только у медленно сокращающегося типа мышц (soleus) у очень пожилых крыс.

Результаты исследований говорят о том, что в разных типах мышечных волокон механизм их возраст-зависимой дегенерации различается, и это необходимо учитывать при лечении разных типов мышечных атрофий. Характер этих различий требует дальнейших исследований для адекватного подбора лекарств и терапии.

■ Основные формы протеасомных субъединиц различаются у молодых и старых особей *Drosophila melanogaster*

Группа Марии Фигейредо-Перейра исследовала роль нарушений активности протеасом при развитии старческих нейродегенеративных заболеваний.

В частности, предметом изучения было нарушение убиквитин-протеасомного пути на модели старения *Drosophila melanogaster*. Оказалось, что у старых особей (43-47 дней) основной формой протеасом является менее активная 20S, в то время как у молодых особей (1-32 дней) – 26S. Кроме того, у старых особей снижался общий



Мария ФИГЕЙРЕДО-ПЕРЕЙРА (Maria E. FIGUEIREDO-PEREIRA)

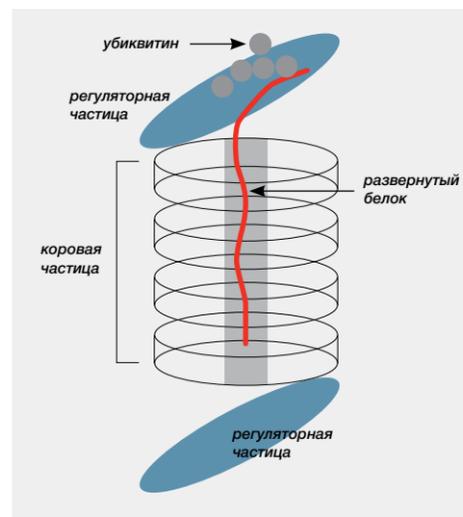
Кафедра биологии старения Хантерского Колледжа Университета Нью-Йорка (Hunter College of City University of New York), CUNY.

уровень АТФ более чем на 50%, в то время как сборка 26S протеасомы является АТФ-зависимой. Это также подтверждает снижение двигательной активности у старых особей.

Кроме этого, воздействие ингибитором протеасом PSI на молодых мух не влияло на продолжительность их жизни, в отличие от старых.

Эти исследования показывают, что нарушение белкового обмена и накопление ошибочных белков, которое наблюдается в старости, обусловлено, в частности, снижением уровня сборки 26S протеасомы. Важную роль в этих процессах играет понижение уровня АТФ в клетке.

Генетические механизмы, являющиеся причиной данных событий – предмет дальнейших исследований.



■ EGCG способствует увеличению продолжительности жизни через стимуляцию синтеза стрессовых белков

Известно, что эпигаллокатехингаллат (EGCG) – главный активный компонент чая, участвует в противодействии опухолеобразованию, ожирению, способствует нормализации кровяного давления.

Группа исследователей под руководством Баолу Зао показала, что EGCG способствовал увеличению продолжительности

жизни *Caenorhabditis elegans* в условиях стресса – теплового (35°C, максимально на 13,1%) и окислительного (максимально на 177,7%).

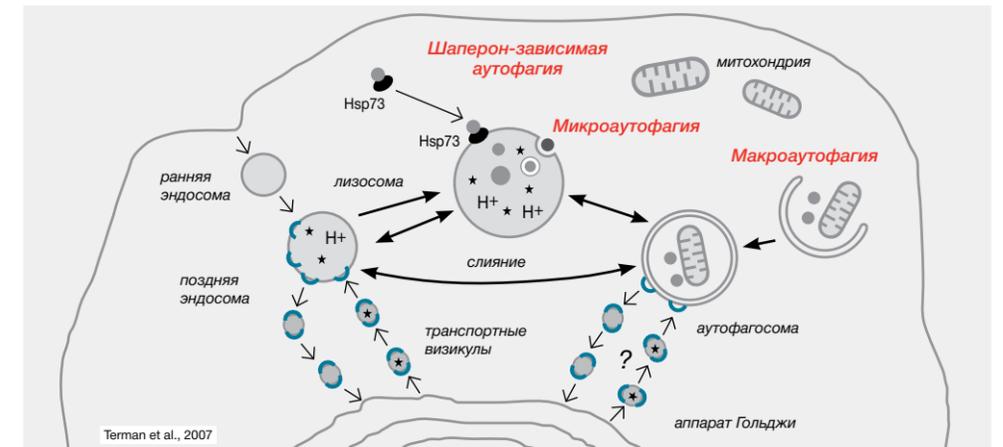
Дальнейшие исследования показали, что этот эффект связан с нейтрализующим действием на свободные радикалы и стимулирующим действием на синтез стрессовых белков, в том числе и hsp-16.2.



Баолу ЗАО (Baolu ZHAO)

Институт Биофизики г. Пекин (Institute of Biophysics), Китай.

Аутофагия при старении. Деградация компонентов клетки в лизосомах. Внутриклеточные белковые скопления



■ Изучение роли отдельных белков позволяет понять молекулярные основы шаперон-зависимой аутофагии

Проводимые под руководством доктора Данна исследования сосредоточены на комплексном изучении молекулярных основ аутофагии с использованием методов генетики, клеточной и молекулярной биологии для установления роли отдельных белков.

Некоторые полученные доктором Данном результаты представляются достаточно интересными для понимания функционирования аппарата шаперон-зависимой аутофагии.

Одним из белков, чье количество в клетке контролируется шаперон-зависимой аутофагией, является альдолаза В. Это гликолитический фермент, в норме находящийся в цитоплазме клетки. Известно, что в условиях голодания этот белок активно транспортируется в лизосомы, где подвергается расщеплению. Такой путь утилизации альдолазы В может быть подавлен 3-метилденином – ингибитором аутофагии. В самой альдолазе В выявлено три

мотива (фрагмента), способных стать мишенью для узнавания сигнального пентапептида hsc70: Q12KKEL, Q58FREL, и IKLDQ111. При замене остатков глутамина в указанных последовательностях на остатки аспарагина обнаруживается, что в случае первых двух мутантов ускорение деградации альдолазы В сохранялось на естественном уровне, тогда как в случае третьего мутанта происходило полное подавление деградации альдолазы.

Данный пример говорит о том, что, во-первых, мы можем оценить относительную значимость разных аминокислотных остатков для узнавания сигнального пентапептида hsc70, и во-вторых, некоторые участки могут присутствовать в последовательности белка более чем однократно, хоть и не все могут быть функционально активны.

Регуляторные механизмы, определяющие функционирование белкового аппарата шаперон-зависимой аутофагии, демонстрируют достаточную степень вариабельности в зависимости от структурной организации вовлеченных молекул. Это позволяет с большей эффективностью реагировать на внешние воздействия и изменения внутриклеточного гомеостаза.



Уильям ДАНН (William DUNN)

Отделение анатомии и клеточной биологии, Университет Флориды, Флорида (Department of Anatomy and Cell Biology, University of Florida, College of Medicine, Gainesville, Florida)

■ Управлением комплексом Atg4D-Atg4A позволит клеткам делать нужный выбор между аутофагией и апоптозом



Джон ЛЭЙН
(Jon LANE)

Бристольский университет (University of Bristol), отделение биохимии, лаборатория клеточной биологии (Великобритания)

Целью исследования группы ученых, под руководством Лэйна было выяснение роли, которую играет белок *Atg4D* при апоптозе и аутофагии. Известно, что апоптоз может быть как благом, так и «бедой» для организма. Например, апоптоз желателен для уничтожения опухолевых клеток. Однако при нейродегенеративных заболеваниях апоптоз, напротив, вреден для организма, и в таком случае в клетках желателен запуск аутофагии. В результате исследований было показано, что белок *Atg4D* может существовать в двух изоформах. Одна из них индуцирует апоптоз а другая – аутофагию. Комплекс

Atg4A-Atg4D регулирует образование аутофагосом. А при расщеплении белка *Atg4D* каспазой три белок становится проапоптотическим. Для того чтобы выяснить роль *Atg4D*, ученые заблокировали синтез этого белка. В результате этого нарушилось образование аутофагосом.

От того, какой путь выберет клетка – апоптоз или аутофагию – зависит продолжительность жизни организма. Управление комплексом *Atg4A-Atg4D* может помочь направить клетку по нужному пути.

■ Введение рецептора LAMP2A позволило «омолодить» печень старых мышей



Ана Мария КУЭРВО
(Ana Maria CUERVO)

Медицинский колледж имени Альберта Эйнштейна (Albert Einstein College of Medicine), США



В группе доктора Куэрво основное внимание уделяется белку *LAMP-2A*. Этот белок является рецептором лизосом и способствует шаперон-зависимой аутофагии.

С возрастом количество этого рецептора падает и, следовательно, эффективность шаперон-зависимой аутофагии снижается, а в цитоплазме клеток накапливается мусор – дефектные белки.

В результате работ доктора Куэрво

было показано, что введение 22-месячным мышам (этот возраст соответствует 80 годам для человека) рецептора *LAMP2A* уменьшает количество дефектных белков в клетках и восстанавливает деятельность органов мышей. Таким образом, **ученым удалось в буквальном смысле слова «омолодить» печень.**

Доктор Куэрво надеется, что ее открытие поможет создать препарат, который поможет справиться с уменьшением рецептора *LAMP-2A* с возрастом и предотвратить или по крайней мере облегчить ход различных заболеваний, связанных со старением.

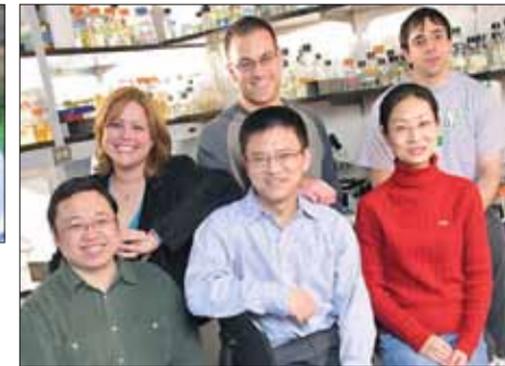
Дальнейшей целью работы доктора Куэрво является создание лекарственных препаратов, которые помогут приостановить старение органов человека.

■ Блокировка генов аутофагии atg7 и atg12 сокращает жизнь нематодам



Шенгхан ДЖИН
(Shengkan JIN)

Медицинская школа Роберта Вуда Джонсона (Robert Wood Johnson Medical School), США



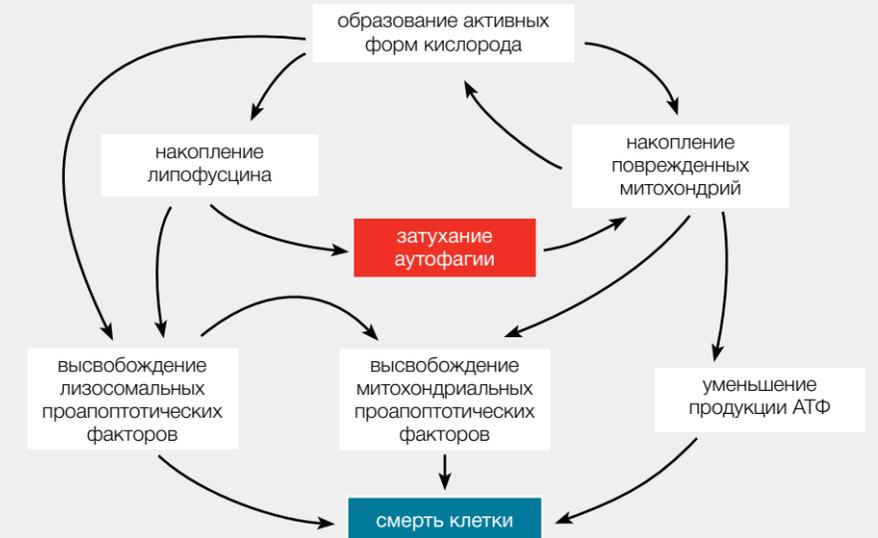
Эксперименты группы доктора Джина показали, что в результате блокировки генов аутофагии *atg7* и *atg12* интерферирующими РНК уменьшается продолжительность жизни нематод как дикого, так и мутантного типа. Таким образом была подтверждена роль аутофагии в регуляции старения.

продолжительность жизни нематод дикого типа значительно снизилась – до 9 дней, в то время как продолжительность жизни нематод мутантного типа уменьшилась совсем немного – до 14 дней.

Помимо изучения влияния блокировки генов на аутофагию в лаборатории изучают влияние аутофагии на продолжительность жизни. Известно, что генерация поврежденными митохондриями активных форм кислорода является одной из основных причин старения.

Поврежденные митохондрии уничтожаются в процессе аутофагии, поэтому нарушения аутофагии ведут к выделению АФК и к старению, поскольку дефектные митохондрии выделяют вещества, которые вызывают апоптоз клетки.

В результате нарушения электронного транспорта в стареющих митохондриях они выделяют все больше супероксида и все меньше АТФ. Окислительный стресс в свою очередь стимулирует образование липофусцина, который негативно регулирует процесс аутофагии (вызывает его затухание) и приводит к еще большему накоплению поврежденных митохондрий: ведь если скорость аутофагии низка, то поврежденные митохондрии не расщепляются. Они остаются в цитоплазме и выделяют сигналы, вызывающие апоптоз в клетке.



Для опытов были выбраны нематоды дикого типа, а в качестве контрольной группы использовались нематоды-мутанты, у которых процесс аутофагии был нарушен. При введении червям интерферирующих РНК было показано, что

Сейчас ученых интересует, каким образом при аутофагии уничтожаются дефектные митохондрии, и как уничтожение дефектных митохондрий влияет на старение.

■ Лентивирусная генная терапия замедлила накопление липофусцина в сетчатке



Рандо Л. АЛЛИКМЕТС (Rando L. ALLIKMETZ)

Факультет офтальмологии Колумбийского университета, CUSA (Department of Ophthalmology, Columbia University), New York, USA

Одна из научных задач лаборатории доктора Алликметса – разработка методов лечения болезни Старгардта (STG1) – дистрофии жёлтого пятна, вызываемая мутацией в гене ABCA4 (ABCR). При этой болезни липофусцин накапливается в пигментном эпителии сетчатки.

Ученые группы доктора Алликметса попытались выяснить, будет ли доставка нормального человеческого гена ABCA4 в сетчатку мышей с нокаутной мутацией в гене Abca4 -/- способствовать коррекции фенотипа болезни Старгардта, что должно проявляться как уменьшение накопления липофусцина в сетчатке.

На основе вируса инфекционной анемии лошадей (EIAV) были сконструированы лентивирусные векторы, экспрессирующие или человеческий ген ABCA4 или репортерный ген LacZ, находящиеся под контролем конститутивного (CMV) или фоторецептор-специфического (Rho) промотеров.

Векторы вводились мышам под сетчатку в количестве 1 мкрмоля. Контрольной группе мышей вводился физиологический раствор без вектора.

В ходе работы было показано, что даже единственная инъекция вектора значительно уменьшала накопление липофусцина в сетчатке больных мышей по сравнению с животными контрольных групп.

Обработанные вектором больные животные за год накопили по 8-12 пкмоль липофусцина на глаз, что сравнимо с показателями здоровых животных. Мыши из контрольной группы имели в 3-5 раз большее количество липофусцина в сетчатке.

Возможно предположить, что лентивирусная генная терапия является потенциально эффективным средством для лечения заболеваний, ассоциированных с дефектами гена ABCA4.

■ Открыт белок beclin1 – основной активатор аутофагии

В лаборатории исследуется роль белка beclin 1 и аутофагии в супрессии развития опухолей и в увеличении продолжительности жизни. В перспективе: исследования роли аутофагии в антимикробной защите, в биологии рака, в регуляции клеточной смерти, в предотвращении старения и нейродегенеративных заболеваний.

В лаборатории профессора Левин был открыт белок Beclin1 – основной активатор аутофагии.

У нематод белок *beclin-1* необходим для выживания при голодании. А у людей пониженная экспрессия белка *beclin-1* в нервной системе приводит к повышенной вероятности болезни Альцгеймера.

Beclin-1 содержит ВНЗ домен, который обеспечивает взаимодействие этого

белка с антиапоптотическими гомологами белка *Bcl-2*. Таким образом, при образовании комплекса *Beclin-1/Bcl* ингибируется аутофагия. *Beclin1* играет центральную роль при образовании аутофагосом, а комплекс *Bcl-2/Bcl-XL* играет важную роль как регулятор *Beclin-1* зависимой аутофагии. Комплекс *Bcl-2/Bcl-XL-beclin-1* – терапевтическая цель для активации аутофагии.

При использовании веществ, разрушающих такой комплекс можно активировать аутофагию (например при лечении нейродегенеративных заболеваний) а при других заболеваниях желательнее, напротив, ингибировать аутофагию, повышая устойчивость комплекса *Bcl-2/Bcl-XL-beclin-1*.



Бет ЛЕВИН (Beth LEVINE)

Техасский университет (The University of Texas), отделение микробиологии, США

■ Активация аутофагии с помощью белка Atg8a продлевает жизнь дрозofiлам



Дэвид ШУБЕРТ (Dave SCHUBERT)

Институт Солк (Salk institute), лаборатория клеточной нейробиологии

В лаборатории клеточной нейробиологии, возглавляемой Дэвидом Шубертом, было произведено исследование влияния активации аутофагии на состояние нейронов у дрозофил. Во время исследования ученые сосредоточили свое внимание на белке *Atg8a*, который необходим для образования новых аутофагосом. Они обнаружили, что содержание белка *Atg8a* снижается в клетках дрозофилы к середине ее жизни (к 4-й неделе). К этому же самому времени в клетках начинает накапливаться «клеточный мусор» – агрегаты из дефектных белков. Исследователи создали генетически

модифицированных мушек, у которых содержание белка *Atg8a* в нейронах дольше оставалось на высоком уровне, чем у мух дикого типа.

В результате оказалось, что у таких мушек не только исчезли агрегаты поврежденных белков в нейронах, но и значительно увеличилась продолжительность жизни. Это в свою очередь показывает, что «уборка клеточного мусора» с помощью аутофагии увеличивает продолжительность жизни.

Разработка метода поддержания в стареющей нервной системе экспрессии гена, кодирующего необходимый для аутофагии белок, может позволить значительно увеличить продолжительность жизни и повысить устойчивость к окислительному стрессу, вызванному старением клетки.

■ Болезнь Альцгеймера связана с нарушением работы эндосомно-лизосомной системы



Основная тема исследований группы Ральфа Никсона – нейродегенеративные заболевания, связанные с накоплением белков в нейронах.

ция эндосомно-лизосомной системы, а именно изменения эндоцитоза и нарушение транспорта протеаз в эндосомы. В модельных экспери-

ментах было показано, что ранние эндосомы являются основными продуцентами токсичного бета-

Основными нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, характеризуются патологическим накоплением одного или более полипептидов внутри или снаружи нейронов. Важной задачей является исследование регуляции протеолитического процессинга и контроля экспорта белков в аксоны и синапсы. Это два ключевых аспекта, определяющих судьбу нормальных и патогенных белков.

Группой Ральфа Никсона обнаружено, что самой ранней патологической реакцией нейрона при болезни Альцгеймера является дисфунк-

На мышах было показано, что в случае болезни Альцгеймера ингибиторы кальпаина улучшают память и синаптическую передачу.

амилоидного пептида, что говорит об их вкладе в накопление бета-амилоида при спорадической форме болезни Альцгеймера. Методами генной инженерии и на моделях клеточных культур были выявлены последствия влияния дисфункции эндосомно-лизосомной и кальпаиновой системы на процессинг белков, связанных с болезнью Альцгеймера, рецептор-опосредованную передачу сигнала и механизмы гибели нейронов.



Ральф НИКСОН (Ralph NIXON)

Отделение психиатрии и клеточной биологии медицинской школы Нью-Йоркского университета (Departments of Psychiatry (Brain Aging COE-Fac) and Cell Biology, The New York University School of Medicine.) Нью-Йорк, США.

■ При нарушениях аутофагии ограничение калорийности питания не влияет на продолжительность жизни нематод

Еще в 1993 году Синтия Кенъон и ее коллеги открыли, что мутация одного гена может удвоить продолжительность жизни *C.elegans*. В результате дальнейших исследований было показано, что сигнальная система, отвечающая за контроль продолжительности жизни, консервативна, и ее компоненты похожи у таких далеко отстоящих по эволюционной лестнице организмов, как дрожжи и млекопитающие. Последние исследования ученых касались выяснения влияния роли аутофа-



Синтия КЕНЪОН
(Cynthia KENYON)

Отделение биофизики и биохимии, Калифорнийский университет (Department of Biophysics and Biochemistry, University of California), Сан-Франциско, США

гии в старении нематод. Известно, что нематоды, у которых в результате мутации нарушена способность нормально питаться, живут дольше, чем их обычные сородичи. Однако отвечает ли за этот процесс аутофагия? Для того чтобы выяснить это, ученые под руководством Синтии Кенъон заблокировали у долгоживущих нематод-мутантов гены *bac-1* и *ups-34*, которые кодируют белки, участвующие в процессе аутофагии.

В результате нематоды с нарушенной аутофагией даже при ограничении калорийности питания жили столько же, сколько и нормально питающиеся нематоды. Следовательно, именно аутофагия обеспечивает продление жизни у «голодающих» нематод.

Кроме того, исследователи обнаружили два новых гена, которые кодируют белки, участвующие в регуляции аутофагии: это белки *rab-10* (репрессор) и *pha-4* (активатор).

Поможет ответить на этот вопрос анализ эффекта рилузоля на систему шаперон-опосредованной деградации белков.



■ Препарат рилузол увеличивает синтез белков теплового шока



Элис ЛЬЮ
(Alice Y.-C. LIU)

Университет Ратгерс, Нью Джерси, США (Rutgers University, USA)

Ученые из группы профессора Элис Лью из Университета Ратгерс (Нью Джерси), показали, что клинически проверенные концентрации препарата рилузоля увеличивают синтез белков теплового шока *hsp70* за счет индукции соответствующего гена. Автором был получен эффект усиления защитных систем клетки в ответ на тепловой шок.

На данный момент точно не известно, является ли мишенью рилузоля часть сигнального пути шаперон-опосредованной аутофагии, или же субстратом является белок фактор теплового шока-1.

■ Корректировка работы аппарата шаперон-зависимой аутофагии может стать способом лечения возраст-зависимых заболеваний

Работа группы доктора Дайса направлена на изучение шаперон-зависимой аутофагии с учетом всех возможных вовлеченных в нее компонентов и субстратов. В настоящее время считается, что ключевым компонентом аппарата шаперон-зависимой аутофагии (ШЗА) является *LAMP2A*. Наибольшее количество патологий, связанных с ШЗА, обусловлено снижением его функциональной активности либо из-за его недостатка либо из-за блокирования его активности каким-либо другим фактором. Под контролем ШЗА находится достаточно разнородный набор цитозольных белков.

Нарушения функциональной активности ШЗА в процессе старения в клетках печени и в фибробластах объясняется заметным снижением количества *LAMP2A* в мембране лизосомы. Приня-

то считать, что причиной этого является изменение свойств лизосомальной мембраны с возрастом. В норме внутри лизосомы содержится достаточное количество молекул *LAMP2A*, способных повторно связываться с мембраной и участвовать в ШЗА.

Потеря этой способности, по-видимому, обусловлена связыванием большей части пула этого белка другими белками в их окисленной форме.

Знание модели специфической системы деградации белков в клетке позволяет судить о способе контроля ШЗА над внутриклеточным гомеостазом и адекватно реагировать на изменения внешних условий. На основании коррекции работы этой системы возможно лечение многих возникающих с возрастом заболеваний.



Джеймс ДАЙС
(James DICE)

Отделение клеточной и молекулярной физиологии, Университет Тафтс (Department of Cellular and Molecular, Physiology; Tufts University School of Medicine, Boston)

■ Фермент UCH-L1 способен разными способами влиять на работу аппарата шаперон-зависимой аутофагии



Кейджи ВАДА
(Keiji WADA)

Отделение нейродегенеративных заболеваний, Национальный институт неврологии, Национальный центр неврологии и психиатрии, Токио (Department of Degenerative Neurological Diseases, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Tokyo Japan)



В лаборатории доктора Вады особое внимание уделяется выяснению молекулярных механизмов патогенеза нейродегенеративных расстройств и исследованию возможности их всесторонней терапии.

Одним из сопутствующих признаков болезни Паркинсона является модификация убиквитин-С-концевой гидролазы *L1* (*UCH-L1*). При ее

Возникновение и развитие болезни Паркинсона протекает по одной и той же схеме, но исходная причина возникновения болезни может оказаться принципиально различной. Более того, вызывающие болезнь факторы могут взаимно дополнять и усиливать действие друг друга, вызывая обострение болезни.

карбонилированию развивается спорадическая форма заболевания, а при мутации *I93M* – наследственная. Ученые выяснили, что и нормальный и мутантный фермент *UCH-L1* способен взаимодействовать с белками аппарата шаперон-зависимой аутофагии, причем как с *LAMP-2A*, так и с *hsc70*. При этом мутация *I93M* значительно усиливает такое взаимодействие.

Это ведет к замедлению шаперон-зависимой аутофагии. Как следствие – в клетках происходит избыточное накопление альфа-синуклеина и развивается болезнь Паркинсона. Помимо этого, в клетке происходит накопление *GAPDH*, одного из ферментов, участвующего в активации апоптоза.

■ Активация аутофагии с помощью репрессоров белка TOR может защитить нервную систему от дегенерации

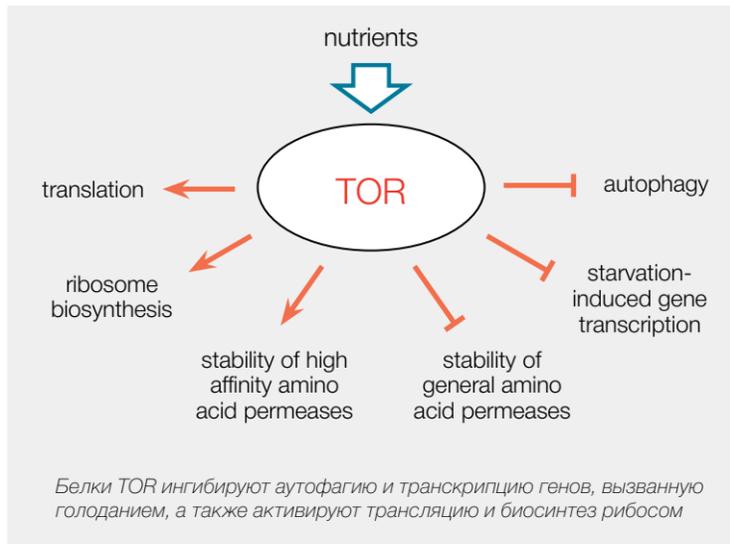


Сован САРКАР (Savannah SARKAR)

Кембриджский институт медицинских исследований (Cambridge Institute for Medical Research), Великобритания

При болезни Хантингтона в цитоплазме нейронов накапливается белок хантингтин. Ученые под руководством доктора Саркара ингибировали репрессор аутофагии – белок TOR с помощью рапамицина и лития.

Исследования велись на дрозофилах. При ингибировании фактора TOR у плодовых мушек активировался процесс аутофагии, защищавший их нервную систему от дегенерации.



Этот способ лечения нейродегенеративных заболеваний вероятно может быть применен и в отношении человека: активация аутофагии с помощью репрессоров белка TOR поможет запустить процесс макроаутофагии в стареющей нервной системе и справиться или облегчить течение нейродегенеративных заболеваний.

■ Блокирование шаперон-зависимой аутофагии белком альфа-синуклеином приводит к болезни Паркинсона

Группа доктора Мао занимается изучением белка MEF2 (myocyte enhancer factor 2), который является транскрипционным фактором, связывается с ДНК и необходим для выживания некоторых типов нейронов. Белок MEF2 существует в четырех видах – A, B, C и D. Генетический полиморфизм по MEF2A является показателем риска болезни Альцгеймера. А высокое содержание в нейронах MEF2D – один из признаков болезни Паркинсона. Известно, что MEF2D является мишенью для аппарата шаперон-зависимой аутофагии.

Особенностью метаболизма этого белка является зависимость его лизосомальной деградации от альфа-синуклеина, в том числе и дикого типа. Это приводит к накоплению MEF2D в клетке и к 40% снижению его функциональной активности (в избытке он плохо связывается

с ДНК). Дополнительная экспрессия hsc70 снижает токсическое воздействие альфа-синуклеина и способствует транспорту MEF2D к лизосоме, что, в свою очередь, восстанавливает нормальное функционирование клетки. Таким образом, токсическое действие альфа-синуклеина может заключаться в блокировании аппарата шаперон-зависимой аутофагии на всех ее этапах.

Выяснено, что мутантная форма альфа-синуклеина препятствует проникновению белка-мишени в лизосому, а альфа-синуклеин дикого типа – препятствует транспорту белка-мишени к лизосоме.

Для эффективного лечения разных форм болезни Паркинсона и аналогичных нейродегенеративных расстройств необходимо точно выбрать мишень воздействия.



Зиксу МАО (Zixu MAO)

Отделение фармакологии, Отделение нейрологии Университета Эмори, Атланта (Department of Pharmacology, Department of Neurology, Emory University School of Medicine, Atlanta)

■ Выявлена роль белка муколипин-1 в шаперон-зависимой аутофагии



Сьюзен Анн СЛАУГЕНГАУПТ (Susan A. SLAUGENHAUPT)

Профессор Гарвардского Медицинского Колледжа (Associate Professor of Neurology Harvard Medical School), Центр изучения человеческой генетики Массачусетского Главного Госпиталя. (Center for Human Genetic Research Massachusetts General Hospital).



Одним из проектов, осуществляемых в лаборатории доктора Слагенгаупт, является изучение свойств белка муколипин-1 (transient receptor potential mucolipin-1, TRPML1).

Ген белка муколипин-1 был клонирован в 2000 году в лаборатории доктора Слагенгаупт. Впоследствии было показано, что этот белок играет большую роль в перемещении кальция через лизосомальную мембрану. С мутацией в гене этого белка связано одно из расстройств работы ли-

Аппарат шаперон-зависимой аутофагии находится в тесной взаимосвязи с остальными системами клетки и эффективность его функционирования может модулироваться другими, еще неучтенными, факторами.

■ Нарушения в работе аппарата шаперон-зависимой аутофагии могут быть причиной сахарного диабета

Под руководством доктора Гарольда Франча были исследованы пути разрушения белков, подавляемые при развитии диабета, в том числе и шаперон-зависимая аутофагия. Значительная часть белков, жизненно-необходимых для нормального функционирования почек, содержат в себе пентапептид KFERQ и, как следствие, являются прямыми мишенями для шаперон-зависимой аутофагии (ШЗА).

Также мишенями для ШЗА являются некоторые сигнальные пептиды, холинкиназа и фосфотидилхолин трансфераза, участвующие в синтезе фосфолипидов. Нарушения в деградации таких белков может

приводить к развитию диабетической реакции. Действительно, как было показано на больных диабетом крысах, происходит существенное изменение функциональной активности аппарата ШЗА.

Так, протеолитическая активность в клетках больных мышей снижается на 41%, содержание белков в клетке, несущих мотив KFERQ, возрастает на 38%. Параллельно с этим в клетках больных животных снижается содержание LAMP2A и hsc73 на 25 и 81% соответственно.

Таким образом, одним из механизмов, запускающих развитие приобретенного диабета, является нарушение в нормальном функционировании аппарата шаперон-зависимой аутофагии.



Гарольд Август ФРАНЧ (Harold August FRANCH)

Директор Клиники предотвращения образования почечного камня, Университет Эмори, Атланта (Director, Emory Kidney Stone Prevention Clinic, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia)

■ Установлена взаимосвязь развития нейродегенеративных нарушений и дисфункции аппарата шаперон-зависимой аутофагии

Тесная связь развития нейродегенеративных нарушений с дисфункцией аппарата шаперон-зависимой аутофагии позволяет надеяться на возможность профилактики либо непосредственно лечения больных, страдающих такими заболеваниями путем коррекции аппарата шаперон-зависимой аутофагии.

Научные интересы доктора Зульцера сосредоточены на молекулярном анализе причин нейродегенерации, в частности болезни Паркинсона. При болезни Паркинсона в клетках накапливаются цитозольные белки. Одним из таких белков является альфа-синуклеин, накапливающийся в так называемых тельцах Леви.

Было выдвинуто предположение, что подобная агрегация белка внутри клетки свидетельствует о дисфункции аппарата аутофагии, в том числе шаперон-зависимой.

В дальнейшем стало известно, что этот

белок на самом деле является одной из мишеней ШЗА, доставляется в лизосомы и там подвергается протеолизу. Однако мутантные формы этого белка *A53T* и *A30P* способны эффек-

тивно связываться с лизосомальным мембранным рецептором *LAMP2A*. Причем связывание оказывается настолько прочным, что происходит полная блокада не только канальной функции этого белка, но и в конечном итоге блокируется процесс деградации белков аппаратом ШЗА.

Накопление в клетке большого количества других поврежденных белков, а также способность самого альфа-синуклеина претерпевать различные модификации и образовывать конгломераты, ведут к развитию болезни Паркинсона или других синуклеинопатий.



Дэвид ЗУЛЬЦЕР (David SULZER)

Отдел неврологии и психиатрии, Колумбийский университет, Отдел нейронаук, Нью-Йоркский государственный институт психиатрии (Depts. Neurology & Psychiatry, Columbia University, New York, Dept. Neuroscience, New York State Psychiatric Institute)

■ Витамин А влияет на развитие заболевания при некоторых формах наследственной слепоты



Габриель ТРЕВИС (Gabriel TRAVIS)

Отделение офтальмологии Медицинской школы Университета Калифорнии, Лос-Анджелес, CLLIA (Department of Ophthalmology, University of California at Los Angeles School of Medicine, Los Angeles, California, USA)

Несколько лет назад в лаборатории доктора Тревиса был клонирован один из генов цикла родопсина, кодирующий АТФ-связывающий каскадный переносчик (ABCR). Мутация в человеческом гене ABCR вызывает наследственную детскую слепоту, называемую болезнью Стадгардта. **В настоящее время в лаборатории изучается молекулярная этиология болезни Стадгардта и разрабатывается рациональная фармакологическая терапия этого заболевания.**

Мыши с нокаутной мутацией в гене *abca4* в больших количествах аккумулируют токсичные липофусциновые пигменты в эпителии сетчатки. Обработка этих мышей фенретином, ингибитором транспорта витамина А в ткани глаза, блокировала образование этих токсичных пигментов.

Ученые выдвигают гипотезу о том, что дополнительное получение витамина А с пищей может ускорять образование липофусцина у мышей линии *abca4*(-/-). В эксперименте были использованы мыши дикого типа и мутантные мыши, которых содержали на нормальном и обогащенном витамином А рационах.

В результате было обнаружено, что у мышей дикого типа и линии *abca4*(-/-), получавших богатую витамином А пищу, содержание липофусцина в эпителии сетчатки были значительно выше, чем в контрольных группах.

Таким образом, витамин А не должен применяться при лечении пациентов с мутациями *ABCR4*, или страдающих от других заболеваний, связанных с накоплением липофусцина в эпителии сетчатки.

■ Разработан метод фермент-замещающей терапии для лечения заболеваний, затрагивающих центральную нервную систему

Исследования лаборатории доктора Дэвидсон сфокусированы на наследственных генетических заболеваниях, которые вызывают дисфункции центральной нервной системы, в т.ч. на лизосомальных заболеваниях.

Поздний младенческий неврональный цероид-липофусциноз (LINCL) вызывает мутация в гене *CLN2*, который кодирует лизосомальную протеазу трипептидилпептидазу (TRP1), что приводит к накоплению в нейронах липофусцина. Доставка ферментов

Фермент-замещающая терапия в настоящее время доступна для лизосомных заболеваний, затрагивающих периферические ткани, но пока ещё не была использована для лечения заболеваний, затрагивающих центральную нервную систему.

через спинно-мозговую жидкость, являющаяся потенциальным альтернативным маршрутом к центральной нервной системе, пока ещё не была изучена в случае LINCL. Доктор Дэвидсон с коллегами проверили эффективность внутрижелудочковой доставки TRP1 у мышей с LINCL. Было обнаружено, что в результате фермент распределялся в нескольких участках мозга подвергнутых лечению мышей. При этом животные демонстрировали ослабленные нейропатологические признаки.

Полученные данные показывают, что внутрижелудочковая доставка фермента в центральную нервную систему является выполнимой и может иметь высокое терапевтическое значение.



Бeverли Л. ДЭВИДСОН (Beverly L. DAVIDSON)

Факультет молекулярной физиологии и биофизики Университета Айовы, CLLIA (Department of Molecular Physiology and Biophysics, University of Iowa, Iowa City, USA)

■ Обнаружен низкомолекулярный активатор лизосомальных ферментов



Сандра Ли ХОФМАН (Sandra Lee HOFMANN)

Отделение внутренней медицины и центр Хамона по исследованиям терапии рака Университета Техаса, CLLIA (Department of Internal Medicine and Hamon Center for Therapeutic Oncology Research, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, USA), CLLIA

Главное направление исследований в лаборатории Сандры Ли Хофман – ковалентная модификация белков липидами.

Эта работа привела к открытию нового лизосомального фермента (пальмитоил-белковой тиоэстеразы – РРТ, или *CLN1*), нарушение функционирования которого вызывает нейродегенеративное заболевание – детский неврональный цероид-липофусциноз (INCL). РРТ отщепляет длинноцепочечные жирные кислоты от цистеиновых остатков белков, что приводит к повышенной аккумуляции липофусцина.

Ученые предположили, что при лечении INCL может быть полезен препарат цистеамин, используемый для терапии цистиноза (наследственной болезни, при которой нарушается транспорт цистина из лизосом, вследствие чего его кристаллы нака-

пливаются в ретикулярных клетках костного мозга, печени, селезёнки и лимфатической системы, а также в клетках роговицы и конъюнктивы). Было проведено сравнение скорости превращения пальмитоил-СоА (субстрата РРТ) и цистина при использовании цистеамина. В результате выяснилось, что тиолатный ион проявляет химическую активность в реакции расщепления.

Кроме того, аминогруппа цистеамина, по-видимому, благоприятствует проникновению его молекулы в лизосомы. При этом на накопление субстратов РРТ цистеамин влиял незначительно.

Таким образом, необходимы дальнейшие усовершенствования в разработке небольших молекул лекарственных веществ, используемых для лечения INCL.

■ Ранняя генная терапия в 3 раза продлила жизнь мышам с лизосомальным заболеванием, затрагивающим нервную систему

Область научных интересов лаборатории Рональда Кристала – разработка векторов на основе аденоассоциированных вирусов; генная терапия рака и заболеваний центральной нервной системы.

Поздний младенческий неврональный цероид-липофусциноз (LINCL) вызывается мутацией в гене CLN2, приводящей к дефициту белка трипептидилпептидазы-I (TRPP-I).

В работах доктора Кристала было показано, что непосредственное введение в центральную нервную систему взрослых мышей, нокаутных по гену CLN2, вектора AAVrh.10hCLN2 (аденоассоциированного вируса серотипа rh.10, экспрессирующего кДНК CLN2 дикого типа), частично улучшает неврологические функции и повышает продолжительность жизни.

Позднее ученые провели эксперименты с целью определения наиболее благоприятного возраста для генной терапии.

Вектор вводили непосредственно в центральную нервную систему нокаутных по гену CLN2 мышей трёх возрастных групп (2-дневных, 3-х и 7-недельных).

У всех опытных групп заметно увеличилась суммарная активность TRPP-I по сравнению с мышами дикого типа. Однако через год после применения вектора гораздо более высокие уровни активности TRPP-I в центральной нервной системе показали мыши, обработанные вектором непосредственно после рождения.

Медиана смерти у неонатально обработанных мышей составила 376 дней, у обработанных в три недели – 277 дней, у обработанных в 7 недель – 168 дней, у мышей, не подвергавшихся лечению – 121 день.

Полученные данные говорят о том, что максимальной эффективности генной терапии детских лизосомальных заболеваний, затрагивающих нервную систему, возможно достичь при раннем выявлении и лечении.



Рональд КРИСТАЛ (Ronald CRYSTAL)

Отделение медицинской генетики, Медицинский колледж (Department of Genetic Medicine, Weill Cornell Medical College), Вэйл Корнелл, США

■ Флаванолы красного вина предотвращают накопление липофусцина



Мануэль Мария ПАУЛА-БАРБОСА (Manuel Maria PAULA-BARBOSA)

Медицинская школа Университета Порто, Португалия (Porto Medical School, University of Porto, Portugal)

Известно, что применение флаванолов, входящих в состав красного вина, предотвращает накопление липофусцина в нейронах животных, употребляющих алкоголь.

В исследованиях доктора Паула-Барбосы сравнивалась эффективность применения красного вина и портвейна, также богатого флавонолами, для снижения уровня липофусцина в клетках головного мозга. К удивлению исследователей, после 6 месяцев

добавления в рацион крыс портвейна было обнаружено увеличение содержание липофусцина по сравнению с контролем и животными, получавшими 20% этанол с добавлением флавонолов красного вина. При этом его уровень был таким же, как и у крыс, употреблявших только 20% спирт.

Пониженная антиоксидантная активность портвейна может быть связана с видом и количеством содержащихся в нём флавонолов, а также с содержанием в нём сахаров.

■ Выяснена роль трансглутаминазы в развитии болезни Альцгеймера

Лаборатория Денгшун Ванга изучает механизмы, лежащие в основе нейродегенеративных заболеваний, в т.ч. болезни Альцгеймера. Характерными показателями болезни Альцгеймера являются амилоидные бляшки и нейрофибриллярные включения, которые приводят к гибели нейронов и прогрессирующим когнитивным ухудшениям. Недавно стало известно, что появление амилоидных бляшек и скрученных нейрофиламентов – результат образования поперечных сшивок между различными белками.

По последним сведениям, фермент трансглутаминаза, участвующий в образовании сшивок, приводит к такой агрегации белков при болезни Альцгеймера.

Исследователи показали, что трансглутаминаза сшивает и тау-белки, которые в норме регулируют обра-

зование филаментов в цитоплазме клеток. При образовании сшивок всего по нескольким глутаминовым остаткам, молекулы тау-белка образуют агрегаты, которые деформируют нормальную структуру нейрофиламентов. Более того, трансглутаминаза катализирует образование сшивок собственно между белками нейрофиламентов.

Такие факторы, как травма, воспаление, ишемия или стресс повышают уровень и активность трансглутаминазы, что может привести к развитию спонтанной болезни Альцгеймера.

При наследственной форме болезни агрегаты амилоидного белка могут служить долговременными стимуляторами трансглутаминаз и способствовать прогрессированию заболевания уже без исходных факторов.



Денгшун ВАНГ (Dengshun WANG)

Отделение патологии и лабораторной медицины (Department of Pathology and Laboratory Medicine) Медицинского Университета Висконсина (Medicine University of Wisconsin), США.

■ Заместительная и генная терапия эффективна в случае нейрометаболических заболеваний



Роско БРЕЙДИ (Roscoe BRADY)

Руководитель отделения эволюционной и метаболической неврологии Национального института здоровья США (National Institute of Health).

Роско Брэйди имел непосредственное отношение к выяснению причин многих лизосомных болезней накопления (болезни Гоше, болезни Фабри, болезни Ниманна-Пика, болезни Тея-Сакса), участвовал в разработке методов заместительной терапии и в настоящее время продолжает активную работу над генной терапией заболеваний этого класса.

Болезнь Гоше – наследственное заболевание, связанное с накоплением глюкоцереброзида в различных тканях (затрагивает печень, селезенку, почки, легкие, мозг и костный мозг). Она является самой распространенной среди всех лизосомных болезней накопления. Причиной болезни Гоше является недостаточность фермента глюкоцереброзидазы.

Болезнь Ниманна-Пика – наследственное заболевание, связанное с нарушением липидного метаболизма, проявляющегося в накоплении липидов в печени, селезенке, легких, мозге и костном мозге. Причиной болезни является недостаточность фермента, расщепляющего сфингомиелин. **Группой Роско Брэйди был определен ген, мутация которого ответственна за развитие болезни Ниманна-Пика С1.**

Болезнь Фабри вызывается недостаточностью альфа-Г4-галактозидазы, которое приводит к накоплению церамидов в клетках и органах.

Группой Роско Брэйди были разработаны методы заместительной ферментной терапии для лечения болезней Гоше, Ниманна-Пика и Фабри. Сейчас ведется поиск методов генной терапии болезни Фабри.

■ Индукторы аутофагии эффективны в отношении болезни Хантингтона



Дэвид РУБИНШТЕЙН
(David RUBINSZTEIN)

Отделение медицинской генетики Кембриджского института медицинских исследований, Университет Кембриджа (University of Cambridge, Department of Medical Genetics, Cambridge Institute for Medical Research), Кембридж, Великобритания.

Болезнь Хантингтона связана с удлинением полиглутаминового участка гена хантинтина. Эта мутация приводит к образованию продукта с неправильной конформацией, который накапливается в цитоплазме, формируя токсичные для клетки агрегаты. **На модельных системах удалось показать, что подавление аутофагии ускоряет образование таких агрегатов, а стимуляция – снижает скорость образования новых агрегатов и способствует разрушению уже существующих.**

Таким образом, индукторы аутофагии могут иметь важное терапевтическое значение.

Для стимуляции аутофагии используется рапамицин – ингибитор mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих), который в свою очередь является ключевым

ингибитором аутофагии в клетке. **В опытах на D. melanogaster было показано, что рапамицин защищает от нейродегенерации.** Аналог рапамицина, CCI-779, повышал результаты мышей с модельной болезнью Хантингтона в четырех различных поведенческих тестах и снижал количество агрегатов в мозге.

В настоящее время рапамицин используется в качестве иммуносупрессанта для предотвращения отторжения органов при пересадке. **Наличие у рапамицина иммуносупрессивных свойств, а также побочных эффектов, делает актуальной задачу поиска других препаратов-стимуляторов аутофагии.**

В результате тестирования 253 соединений был найден ряд препаратов, индуцирующих аутофагию: антагонисты Ca²⁺ каналов L-типа (верапамил, лоперамид, нимодипин, амиодарон), индуктор K⁺ATP каналов – миноксидил, активатор Gi сигнального пути – клонидин, и другие.

■ Фруктозил-лизин-оксидаза и фруктоза-лизин-3-фосфокиназа разрушают перекрестные сшивки

Есть основания предположить, что накопление продуктов гликозилирования связано со старением и развитием некоторых заболеваний, например, диабета. Профессор Моннье изучает модификации белков за счет сахаров (реакция Майларда) и активных форм кислорода. Реакция Майларда происходит, например, у больных диабетом, у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и атеросклероза, при формировании катаракты.

Так, например, ученые выделили **новый белок, в котором в результате реакции Майларда образуются сшивки между лизином и гистидином при воздействии треозы.** Белок, которому было присвоено название гистидино-треозидин, может формиро-

ваться при наличии в реакции даже малых количеств фруктозы, глицеральдегида, метилглиоксала, глико-лальдегида, аскорбиновой кислоты.

В различных тканях такие сахара, как глюкоза, реагируют с аминокетонами белков, образуя продукт Амадори, который подвергается множеству других модификаций, что приводит к формированию сшивок в белках тканей. **Ученые пытаются найти новые ферменты, которые разрушали бы гликозилированные белки и восстанавливали их нативную структуру.**

Уже найдено два типа ферментов – фруктозил-лизин-оксидаза и фруктоза-лизин-3-фосфокиназа, которые катализируют дегликозилирование и приводят к освобождению аминокетонных групп.



Винсент МОННЬЕ
(Vincent M. MONNIER)

Институт патологии Университет Кейс Вестерн Резерв (Institute of Pathology, Case Western Reserve University), Кливлэнд, США

■ Токсичные агрегаты супероксид дисмутазы связаны с нейродегенеративными заболеваниями



Николай ДОХОЛЯН
(Nikolay DOKHOLYAN),

Отделение биохимии и биофизики (Department of Biochemistry and Biophysics) университета Северной Каролины в Чапел Хилл (University of North Carolina, Chapel Hill), Северная Каролина, США

Николай Дохолян изучает динамику белков и исследует вопрос, как индуцированные изменения в фолдинге (сворачивании, укладке, от англ. *folding*) белка, а также агрегация белков могут привести к той или иной болезни. Одним из таких примеров может служить неправильное сворачивание супероксид дисмутазы (SOD1), которое ассоциировано с нейродегенеративным заболеванием двигательных нейронов – боковым амиотрофическим склерозом (Amyotrophic Lateral Sclerosis).

Формирование токсичных агрегатов SOD1 наблюдается и при семейной, и при спорадической (т.е. не обусловленной какими-то специфическими мутациями) формах этого заболевания. Цель исследований лаборатории Дохоляна – выяснить причины токсичности мутантной формы SOD1 на молекулярном уровне, используя комбинацию вычислительных и

экспериментальных методов. Кроме того, используя быстрый метод дискретной молекулярной динамики, в лаборатории исследуется структура агрегатов SOD1.

Знание структуры агрегатов необходимо для определения малых молекул, которые могут предотвратить или разрушить формирование этих токсичных скоплений.

Определение структурных и функциональных характеристик белка напрямую связано с тем, насколько хорошо определена его пространственная структура. В лаборатории ведутся исследования, связанные с разработкой быстрых и точных методов предсказания пространственной структуры (фолдинга) белка.

Успех этих исследований позволит более эффективно разрабатывать лекарства с высокой степенью специфичности.

■ Метиленовый синий блокирует агрегацию тау-белка

Цель исследования научной группы Клода Вишика – **разработка ингибиторов связывания тау-белков для использования в лечении болезни Альцгеймера.**

В норме хорошо растворимый тау-белок присутствует в основном в нейронах, где он отвечает за стабилизацию микротрубочек.

Неправильно свернутый гиперфосфорилированный тау-белок образует нерастворимые агрегаты – парноскрученные филаменты, характерные для многих нейродегенеративных заболеваний (таупатий).

Соединения, способные предотвращать агрегацию тау-белка, называются ТАИ (Tau Aggregation Inhibitors).

Первым подобным соединением был метиленовый синий (фенотиазин), который блокирует связывание тау-белков друг с другом, но не влияет на связывание тау-белков с тубулином.

В 2002 году Клод Вишик и К.М. Сенг основали фармацевтическую компанию TauRx Therapeutics, занимающуюся разработкой ТАИ препаратов. Созданный в этой компании препарат Rember находится на третьей стадии клинических испытаний (2009 г).



Клод ВИШИК
(Claude WISCHIK)

Профессор Абердинского университета (University of Aberdeen), Великобритания, и основатель компании TauRx Therapeutics, Сингапур.

■ Раскрыта роль белковых сшивок в старении хрусталика глаза и образовании катаракты



Ом П.
СРИВАСТАВА
(Om P.
SRIVASTAVA)

Отделение изучения зрения (department of vision sciences) Университета Алабамы в Бирмингеме (The University of Alabama at Birmingham), CLLIA

Основная тема исследований лаборатории Ома Сриваставы – изучение роли сшивок и агрегации фрагментов белка кристаллина при старении и развитии катаракты.

Кристаллин — общее название семейства белков, входящих в состав хрусталика и роговицы глаза человека и других млекопитающих. Кристаллин состоит из нескольких индивидуальных белков: α A- и α B-кристаллины — белки-шапероны, поддерживающие структуру белков хрусталика и, следовательно, его прозрачность; γ -кристаллин — структурный белок хрусталика.

Цель исследования заключалась в том, чтобы определить *in vitro* сшивки гамма-D-кристаллиновых фрагментов между собой и с альфа-, бета- и гамма-кристаллинами. Также ученые попытались выяснить существование ковалентных мультимеров полипептидов *in vivo*, и посттрансляционных модификаций трех изоформ полипептида.

Результаты исследований показали, что фрагменты кристаллина сшиваются ковалентно, но без участия дисульфидных мостиков. Сшивки возникают, как между гамма-D-фрагментами, так и с альфа-, бета и гамма-кристаллинами.

При развитии катаракты обнаружено более интенсивное накопление мультимеров, чем у здоровых людей. У пациентов с диагнозом катаракта обнаружены нерастворимые фрагменты кристаллинов — бетаA3/A1 и бетаB1.

К посттрансляционным модификациям полипептида кристаллина относится окисление триптофана и метионина. Значит, гамма-D-кристаллиновый фрагмент способен сшивать другие фрагменты и способствует окислению метиониновых и триптофановых остатков.

В ходе исследования ученые также обнаружили 2 типа мультимеров, появляющихся в молодом возрасте и продолжающих накапливаться с возрастом.

Первый тип состоит из восьми различных кристаллинов (альфа А, альфа В и т.д.). Второй тип кроме кристаллинов содержит белки филенсин и факинин. Фрагменты кристаллинов подвергаются посттрансляционным модификациям.

Дальнейшее изучение различных типов белка кристаллина и его модификаций в хрусталике глаза необходимо для разработки методов лечения катаракты.

Программируемая клеточная смерть (апоптоз)

■ NF κ B подавляет апоптоз и препятствует развитию остеопороза



Мерри ОУСЛЕР
(Merry OURSLER)

Отделение биохимии и молекулярной биологии, Клиника Майо (Department of Biochemistry and Molecular Biology, Mayo Clinic), Рочестер, США

Заболевания костной ткани, в том числе остеопороз, достаточно широко распространены в настоящее время. Одним из факторов, влияющих на их развитие, является трансформирующий фактор роста бета (TGF- β). Оказалось, что данный фактор ингибирует апоптоз, препятствуя преждевременной гибели клетки и вырождению костной ткани. TGF- β запускает каскад реакций с вовлечением целого ряда ферментов, приводящей в конечном итоге к

активации NF κ B-сигнального пути и способствует выживанию остеокласта за счет увеличения экспрессии белка BclXL и Mcl-1, блокирующего опосредованный каспазами апоптоз.

Одной из главных причин развития остеопороза является нарушение нормального протекания цепи реакций, блокирующих запуск NF κ B естественных внутриклеточных защитных механизмов и ведущих к гибели клетки при апоптозе.

■ Активация JNK-киназы при высокожировой диете провоцирует апоптоз клеток печени

Известно, что апоптоз клеток печени вместе с окислительным стрессом может стать ключевым компонентом в патогенезе неалкогольного стеатогепатита (NASH). Тем не менее, основные механизмы апоптотического ответа, связанного с окислительным стрессом, не были исследованы на NASH-моделях с высоким содержанием жиров.

В исследовании, проведенном группой Ксян-Донг Ванга, Sprague-Dawley крыс в течение 6 недель кормили так, что они получали из жиров 35% энергии

(CD-диета) или 71% энергии (HFD-диета). Были рассмотрены патологические повреждения, продукты перекисного окисления липидов и апоптоз гепатоцитов в печени. В ходе эксперимента выяснилось, что у группы крыс, которые получали HFD-диету (высокожировую) были ярко выражены гистологические признаки NASH, такие как стеатоз, воспаление и дегенерация гепатоцитов.

Результаты исследований показали, что повышенный окислительный стресс и связанная с ним активация JNK, а также дисбаланс про-и анти-апоптотических белков Bcl-2 группы способствуют быстрому апоптозу гепатоцитов, что и ведет к патогенезу неалкогольного стеатогепатита.



Ксян-Донг ВАНГ
(Xiang-Dong WANG)

Лаборатория биологии питания и рака, Исследовательский центр по изучению старения при Университете Тафтса (Nutrition and Cancer Biology Laboratory, Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University), Бостон, США

■ NFκB подавляет апоптоз и способствует выживанию раковых клеток



Селин ГЕЛИНАС
(Celine GELINAS)

Центр биотехнологии и медицины, Отделение биохимии и рака, Институт Нью-Джерси, Медицинская школа Р. В. Джонсона, Университет Медицины и Стоматологии Нью-Джерси (Center for Advanced Biotechnology and Medicine, Department of Biochemistry and Cancer, Institute of New Jersey, Robert Wood Johnson Medical School, University of Medicine and Dentistry of New Jersey), Писка-тавей, США



Группа профессора Гелинас изучает методы регуляции программируемой клеточной гибели посредством NFκB, его роль при развитии рака и возможное применение в терапии.

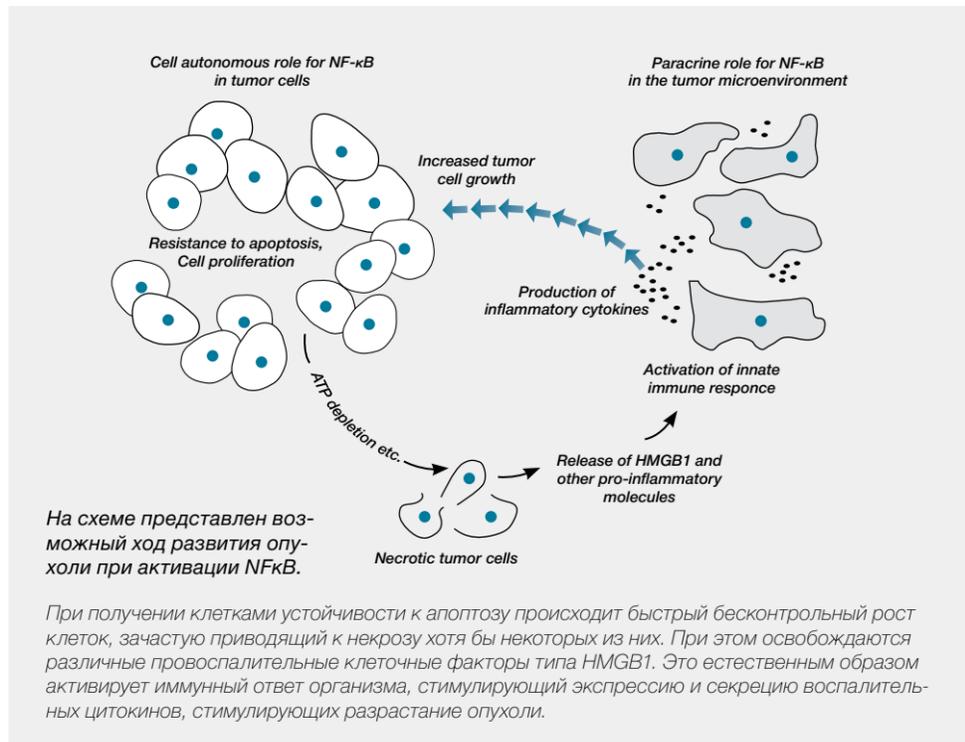
Провоспалительный цитокин – фактор некроза опухоли альфа (TNFα) является одним из цитокинов, запускающих каскад NFκB-сигнального пути. Это приводит к экспрессии антиапоптотических/

антинекротических генов и в конечном итоге к выживанию клетки. Что важно, активация NFκB в раковой клетке позволяет ей уклониться от программируемой клеточной гибели.

Стоит отметить, что роль NFκB при канцерогенезе двояка. В некоторых случаях он является одной из причин выживания и разрастания опухоли, однако известны примеры и обратного его воздействия. В частности, есть данные, что доксорубин (антираковое средство при химиотерапии) запускает апоптоз раковых

клеток толстой кишки именно через NFκB-путь. В настоящее время принято считать, что эффект конкретного средства зависит от типа рака и от его стадии.

Это делает NFκB привлекательной мишенью для воздействия при лечении раковых заболеваний и требует дальнейших исследований для определения других потенциальных механизмов NFκB-опосредованной устойчивости раковых клеток к клеточным механизмам программируемой гибели и способам воздействия на эти механизмы.



■ Цитомегаловирусы могут блокировать апоптоз в клетках



Эдвард МОКАРСКИ
(Edward MOCARSKI)

Медицинская школа Стэнфордского университета (Stanford University School of Medicine), Стэнфорд, США.

Многие вирусы кодируют различные супрессоры апоптоза, блокирующие каскады, ведущие к гибели зараженной клетки, начинающиеся как внутри, так и снаружи клетки. Цитомегаловирусы относятся к группе герпес-вирусов, которые вызывают врожденные заболевания и оппортунистические инфекции.

Цитомегаловирус человека имеет специальный фактор vMIA, продукт вирусного гена UL37, блокирующий реализацию программы апоптоза, запускаемой рецепторами смерти (Fas).

vMIA локализуется в митохондриях и способен останавливать апоптотический каскад на стадии после активации каспазы-8 и разрезания Bid, но до выброса цитохрома С из межмембранного пространства митохондрий. vMIA не имеет гомологии с известными антиапоптотическими белками

и, по-видимому, относится к отдельному классу этих факторов. Механизм действия vMIA связан со взаимодействием с клеточным белком GADD45alpha: мутации, нарушающие такое связывание, лишают вирус способности блокировать апоптоз.

В случае цитомегаловирусной инфекции запуск каспазы-независимого апоптоза происходит с участием комплекса HtrA2/Omi. Вирусный белок vMIA может блокировать этот процесс. Также цитомегаловирус человека кодирует белок vICA, блокирующий каспазу-8-зависимый апоптоз.

Цитомегаловирусы способны также запускать программу клеточного деления. В зараженных клетках увеличивается экспрессия промитотических факторов и снижается экспрессия белков, характерных для фазы G0.

Мембранный и внутриклеточный транспорт

■ Старение может быть остановлено уменьшением статуса кавеолина

Профессором Парк из Медицинского колледжа Сеульского национального университета была предложена новая концепция восстановления функций на основе возвращения чувствительности стареющих клеток к ряду веществ, включая факторы роста. Было показано, что фенотип старения, с которым ассоциируется гипореактивность и морфологические изменения, хорошо восстанавливается путем модуляции нескольких мембрано-связанных молекул, называемых привратниками, среди которых кавеолин – одна из основных молекул. Кавеолин является важнейшим компонентом кавеолы, ответственным за регуляцию передачи сигнала, эндоцитоз и

перестройку цитоскелетов. Концентрация кавеолина строго связана с клеточной трансформацией при его истощении и с фенотипом старения при повышенной экспрессии. Поэтому простое снижение статуса кавеолина в стареющих клетках ведет к восстановлению чувствительности к стимулам, запускающим деление, и даже к восстановлению формы клеток. Таким образом, **молекулы-привратники, представленные кавеолином, могут играть решающую роль в определении фенотипов старения.**

Результаты исследований свидетельствуют о том, что в борьбе со старением наряду с принципом замещения может применяться принцип восстановления для коррекции состояния стареющих клеток и организмов.



Санг Чул ПАРК (Sang Chul PARK)

Центр исследований старения и апоптоза Медицинского колледжа Национального университета Сеула (Aging and Apoptosis Research Center, Seoul National University College of Medicine), Сеул, Южная Корея.

■ Кавеолин может стать мишенью для предотвращения возраст-зависимых заболеваний



Ферруччио ГАЛЬБИАТИ (Ferruccio GALBIATI)

Университет Питтсбурга, США (University of Pittsburgh, USA)

Свободные радикалы играют роль в старении и развитии возраст-зависимых заболеваний, в том числе легочной эмфиземы. Сигаретный дым представляет собой источник свободных радикалов. Ученые из группы доктора Ферруччио Гальбиати из университета Питтсбурга показали, что экстракт сигаретного дыма вызывает преждевременное старение нормальных фибробластов мыши, однако

он не вызывает старения клеток, в которых был выключен ген кавеолина-1. Исследования *in vivo* показывают, что кавеолин необходим для развития легочной эмфиземы и преждевременного старения.

Таким образом, кавеолин представляет собой мишень для воздействия с целью предотвращения старения и возрастных болезней легких.

■ Кавеолин восстанавливает жизнеспособность клеток путем подавления синтеза сурвивина

Лаборатория профессора Андрию Квеста сфокусировала свою работу на двух основных вопросах. Во-первых, понимание роли связанного мембраной белка кавеолина-1 в развитии рака; во-вторых, понимание механизмов, которые приводят к альтернативным формам гибели клеток – некрозу, особенно в раковых клетках.

апоптоз клеток, а также частично регулирующего клеточный цикл.

В человеческих клетках перед апоптозом, а так же в раковых клетках, наблюдается гиперэкспрессия этого белка. На клеточных штампах НЕК293Т было проведено исследование влияния кавеолина-1.



Андриу КВЕСТ (Andrew QUEST)

Центр молекулярных исследований клетки Факультета медицины Университета Чили (Center For Molecular Studies Of The Cell, Universidad de Chile, Facultad de Medicina), Сантьяго, Чили

Предполагается, что кавеолин-1 подавляет опухоль. Группой профессора Квеста была проверена гипотеза, что кавеолин-1 делает это путем репрессии сурвивина – ингибитора синтеза белка, вызывающего

Важно отметить, что в клетках с повышенным количеством кавеолина-1 подавлялся синтез сурвивина, восстанавливалась жизнеспособность и способность к пролиферации.

■ На основе кавеолина-1 может быть создано лекарство от атеросклероза



Жерард ПАСТЕРКАМП (Gerard PASTERKAMP)

Лаборатория экспериментальной кардиологии Медицинского центра Утрехтского университета (Experimental Cardiology Laboratory, University Medical Center Utrecht), Утрехт, Нидерланды.

Кавеолин играет большую роль в связывании холестерина и развитии атеросклероза.

Кавеолин-1 представляет собой регуляторный белок артериальной стенки, однако его роль в развитии человеческого атеросклероза была неизвестна.

В лаборатории профессор Жерарда Пастеркампа изучалась связь между уровнем кавеолина и образованием артеросклеротических бляшек.

Пониженное содержание кавеолина-1 наблюдалось в бляшках, полученных от больных с историей развития инфаркта миокарда и осложнений. Содержание выше среднего уровня наблюдалось при отсутствии новых сосудистых заболе-

ваний в течение 30 дней после операции и тенденции к снижению числа сердечно-сосудистых осложнений после последующих мер.

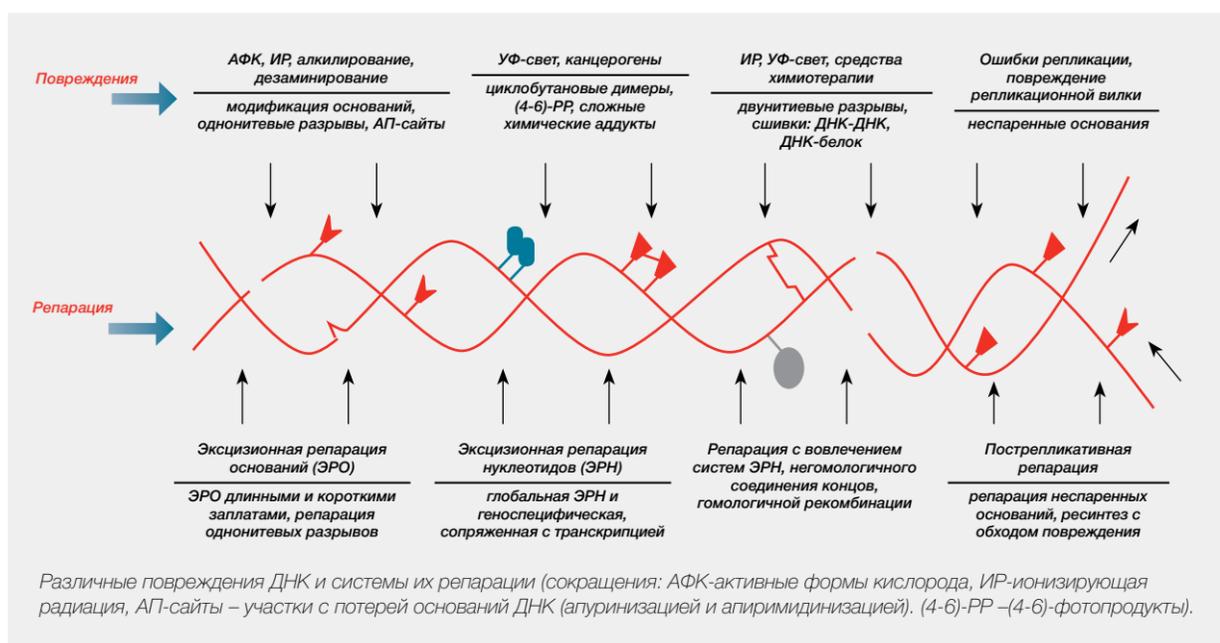
Эти клинические данные были подтверждены исследованиями на линии мышей с выключенным геном CAV-1.

Данное исследование показывает, что кавеолин-1 может считаться новым потенциальным стабилизирующим фактором человеческого атеросклероза.

Таким образом, с учетом большого числа обследованных пациентов, можно считать, что исследования кавеолина-1 – это перспективное направление для разработки методов лечения и профилактики атеросклероза.

Регуляция на уровне генома и эпигенома

Влияние старения на стабильность ДНК



C.elegans – идеальная модель изучения механизмов старения



Дэвид ГЕМС (David GEMS)

Лаборатория старения C.elegans Института здорового старения Лондонского университетского колледжа (C.elegans aging Lab, Institute of Healthy aging UCL), Великобритания.

Задача лаборатории – понимание механизмов биологии старения и долголетия на модели C.elegans.

В то время как генетика развития является областью интенсивных исследований в течение многих лет, изучение роли генов в ограничении продолжительности жизни и процессе старения, начались сравнительно недавно. Идеальная модель – нематоды. Их геном полностью сиквенирован, а продолжительность жизни – 2-3

недели. Однако различные мутации C.elegans предоставляют еще больше возможностей для экспериментов по продлению жизни. Некоторые из них живут в пять раз дольше по сравнению с обычными представителями вида.

Понимание механизмов старения у таких простых организмов может дать возможность приблизиться к пониманию аналогичных механизмов у человека, что, в свою очередь, сократит риск возникновения широкого спектра возраст зависимых заболеваний.

Ретротранспозоны ингибируют механизм, не связанный с дезаминированием



Рубен ХАРРИС (Reuben HARRIS)

Отдел биохимии, молекулярной биологии и биофизики Института молекулярной вирусологии, Центр генной инженерии, Университет Миннесоты (Department of Biochemistry, Molecular Biology and Biophysics, Institute for Molecular Virology, Center for Genome Engineering, University of Minnesota), Миннеаполис, США.

Основной темой исследования профессора Харриса является приобретенные и врожденные механизмы направленного мутагенеза.

Разнообразие антител на генном уровне и ограничение подвижности ретроэлементов – оба эти механизма катализируются ДНК цитозин-дезаминазами. Установлено, что белки семейства дезаминаз могут ингибировать ретротранспозицию мобильных элементов L1, а также вируса ВИЧ с помощью механизма, не связанного с дезаминированием. Этот механизм работает в цитоплазме клеток во

время трансляции белков или посттрансляционно.

Полученные учеными данные предполагают, что белки семейства дезаминаз являются неотъемлемой частью врожденного иммунитета и играют важную роль в создании многообразия антител. Возможно, что белки этого семейства (такие как АРОВЕСЗ) используют тканеспецифичные кофакторы или посттрансляционные модификации для максимально эффективной коррекции рестрикции.

Результаты этих исследований помогут глубже понять механизмы «благоприятных» мутаций, разработать терапевтические подходы к управлению ими, и разобраться, как сбой в работе этих механизмов может приводить к неоплазии.

Различные формы аполипопротеинов защищают клетки от экзогенных ретровирусов и эндогенных ретроэлементов

Установлено, что АРОВЕСЗG (A3G) и родственные дезоксицитидин дезаминазы представляют собой противретровирусные факторы защиты. А3G экспрессируется как ферментативно активный с низкой молекулярной массой (НММ), так и ферментативно неактивный с высокой молекулярной массой (ВММ). В покоящихся CD4+ Т клетках экспрессируется только А3G НММ. При активации Т клеток происходит накопление А3G ВММ и образование комплекса с массой от 5 до 15-МДа, чьи функции в настоящее время неизвестны.

С помощью аффинной очистки, сотрудникам лаборатории Грина удалось выявить гранулы, транспортирующие РНК и рибонуклеиновые комплексы, которые

являются атрибутом А3G ВММ. Анализ молекул РНК в данных комплексах показал, что они – Alu и малые Y РНК, которые представляют собой неавтономные мобильные элементы в клетках человека. Показано, что А3G значительно ингибируют L1-зависимую ретротранспозицию маркированных ретроэлементов Alu. И это происходит не через ингибирование L1, а через связывание Alu РНК в цитоплазматические комплексы отдельно от ядерной ферментативной системы L1.

Результаты исследований говорят о том, что ретроэлементы Alu и hY являются естественными мишенями А3G, и показывают, как различные формы белка А3G защищают клетки от экзогенных ретровирусов и эндогенных ретроэлементов.



Варнер ГРИН (Warner GREENE)

Институт вирусологии и иммунологии Гладстона (Gladstone Institute of Virology and Immunology), Сан-Франциско, США

■ Фаза клеточного цикла влияет на ретротранспозицию



Вера ГОРБУНОВА
(Vera GORBUNOVA)

Отделение биологии
Университета Рочестера (University of Rochester, Department of Biology), Рочестер, США.



В лаборатории Веры Горбуновой было изучено влияние клеточного цикла деления на ретротранспозицию в культивируемых клетках человека. В раковых клетках и первичной культуре фибробластов было отмечено ингибирование ретротранспозиции в фазах G1, S, G2, и M клеточного деления. Ретротранспозиция также

ингибировалась в стареющих клетках первичной культуры фибробластов. **Количество транскриптов L1 было значительно снижено в клетках, которые находились в состоянии неделения (arrested cells),**

указывая на то, что снижение уровня транскриптов L1 ограничивает ретротранспозицию в неделящихся клетках.

Предполагается, что ингибирование ретротранспозиции в неделящихся клетках защищает соматические клетки от опасных мутаций, вызванных L1 элементами.

■ Репаративная активность ферментов старых клеток восстанавливается при добавлении ДНК-гликозилазы и ДНК-лигазы, полученных из клеток молодых особей

Исследователи в лаборатории Кристи Уолтер выясняют репаративную активность ферментов в тканях мышей разного возраста. Так, изучая половые (сперматогониальные) клетки трансгенных мышей, они обнаружили повышение частоты мутаций при старении животного. Кроме того, у молодых мышей значительно лучше работают ферменты репарации. Сходный эффект имеет место и для человека. Исследование ядерных экстрактов сперматогониальных клеток молодых мышей, мышей среднего возраста и старых особей показало **снижение активности репаративных ферментов с возрастом.**

При этом активность восстанавливается при добавлении ДНК-гликозилазы и ДНК-лигазы, полученных из клеток молодых особей.

Самая высокая активность ферментов репарации показана для половых клеток, клеток Сертоли (соматические клетки, расположенные в извитых канальцах семенников млекопитающих). Тимоциты, клетки тонкого кишечника и печени тоже обладают высокой активностью этих ферментов. Самая низкая активность обнаружена в мозге. Причем, наиболее активным в мозге и печени оказался фермент ДНК-лигаза I.



Кристи А. УОЛТЕР
(Christi A. WALTER)

Лаборатория клеточной и структурной биологии Центра наук о здоровье при Университете Техаса (Department of Cellular and Structural Biology, Health Science Center at San Antonio, The University of Texas), Сан-Антонио, Техас.

■ Репарация ДНК играет большую роль в контроле над процессами старения



Ян ХОЙМЕЙКЕРС
(Jan HOEIJMAKERS)

Отдел генетики,
Медицинский Центр Эразмус (Genetics Department, Medical Genetics Cluster at the Erasmus Medical Center), Роттердам, Нидерланды

Ян Хоймейкерс изучает воздействия на репарацию ДНК и стабильность генома млекопитающих. В частности, он клонировал первый из многих человеческих генов репарации ДНК и обнаружил существенную эволюционную консервативность систем репарации ДНК вообще. **Это обеспечило основание для разьяснения механизма репарации путем вырезания нуклеотидов (NER).** Кроме того, он установил молекулярные основы множества человеческих NER синдромов. Его команда внесла большой вклад в изучение стабильности генома. Ян Хоймейкерс установил функцию ключевых факторов в NER, например, роль комплекса ERCC1/XPF эндонуклеазы, показал, что XPC комплекс – первичный фактор узнавания повреждения и обнаружил новый механизм регулирования NER повреждением ДНК.

Некоторые мыши несут те же самые мутации, которые найдены у NER-пациентов, и имеют подобные

фенотипы. Изучение этих мутантных мышей ценно для понимания воздействия повреждения и репарации ДНК на канцерогенез и мутагенез и **обнаруживает сильную связь со старением.**

У условных мутантов было вызвано ускоренное старение определенных органов/тканей. С помощью анализа профиля экспрессии, был идентифицирован **мощный 'ответ выживания'** у быстро стареющих мутантных мышей, перенаправляющий ресурсы от роста и пролиферации на защиту. Этот ответ обеспечивает довольно легкое старение, противодействует раку и может быть вызван постоянным повреждением ДНК. Эти результаты расширяют понимание молекулярных основ старения.

В настоящее время в рамках этого проекта ведется идентификация биомаркеров и веществ, которые способны предотвратить многие связанные со старением болезни, включая рак.

■ Активность мобильных генетических элементов подавляется с помощью механизма РНК-сайленсинга

Клетки могут целенаправленно регулировать активность своих мобильных генетических элементов с помощью механизма РНК-сайленсинга (подавления экспрессии генов при участии коротких одноцепочечных РНК). Новый класс этих РНК – piРНК, связанный с белками семейства Piwi, участвует в подавлении активности подвижных элементов. Показано, что Piwi-белки понижают активность ряда МГЭ в зародышевых линиях не только дрозофилы, но и млекопитающих, рыб и других организмов.

Алексей Аравин впервые идентифицировал механизм сайленсинга

за счет естественных малых РНК в зародышевых клетках дрозофилы и обнаружил новый класс малых РНК, названный piРНК, что открыло новые возможности для исследований эпигенетических систем инактивации транспозонов у млекопитающих. Последующие исследования привели к открытию того факта, что метаболический путь piРНК обеспечивает клетки программируемой иммунной системой, направленной против мобильных генетических элементов, способной как к долгосрочной памяти встраиваний, так и к быстрому ответу на активность мобильных элементов.



Алексей АРАВИН
(Alexei ARAVIN)

Калифорнийский Технологический Институт (California Institute of Technology), Пасадена, США

■ Модификация эволюционно-консервативных генов может привести к продлению жизни



Брайан КЕННЕДИ
(Brian KENNEDY)

Отделение биохимии,
Университет Вашингтона
(Department of Biochemistry, University of Washington) Вашингтон, США

Сравнивая гены, которые вовлечены в старение эукариот, группа Кеннеди идентифицировала набор консервативных путей продолжительности жизни, которые, вероятно, относятся и к млекопитающим.

Текущие проекты:

1. Путь TOR, трансляция белка и старение – Снижение TOR-сигналинга продлевает жизнь дрожжей, червей, мух и мышей. Исследования лаборатории Кеннеди указывают, что главная выгода ингибирования TOR – изменение трансляции, которое имеет множественное действие. Одно из них – увеличенная трансляция GCN4, который кодирует фактор транскрипции, регулирующий гены ответа на стресс (и другие). Текущая задача – идентифицировать мишени GCN4, относящиеся к старению. **Исследования также указывают, что уменьшение TOR-сигналинга ведет к продлению жизни через независимые от GCN4 механизмы.** Применяются несколько подходов к идентификации этих дополнительных механизмов. В лаборатории проф. Кеннеди создали и охарактеризовали нескольких мышей с нокаутированными генами компонентов пути mTOR. Изучаются фенотипы этих мышей, связанные со старением и возрастными заболеваниями.

2. Сиртуины и старение – Сиртуины – группа консервативных, зависимых от NAD⁺ деацетилаз, или ADP-рибозилтрансфераз. Сверхэкспрессия SIR2 у дрожжей и их ортолога у червей, SIR 2.1, ведет к продлению жизни. Кроме того, есть указания, что повышение экспрессии ортолога млекопитающих, SIRT1, может благотворно влиять на ряд моделей возрастных болезней. В то время

как механизмы действия ортологов SIR2, связанные со старением, были предложены в каждом организме, нет никакой объединенной модели для всех организмов. Группа проф. Кеннеди обнаружила при изучении дрожжей, что SIR2 продлевает жизнь по другому механизму, не связанному с внехромосомными кругами рДНК.

3. S6-киназа и старение – Уменьшение активности S6-киназы ведет к продлению жизни дрожжей, червей и мух. Группа проф. Кеннеди изучает S6-киназу беспозвоночных и мышей. Ученые характеризуют свойства мышей, испытывающих недостаток S6K1 и создают тканеспецифичные нокауты S6K1. Тканеспецифичные нокауты будут использоваться для определения участков, где **уменьшение активности S6K1 ведет к увеличению продолжительности жизни и защите от возрастных болезней.**

4. Ядерный ламин А – В течение ряда лет предметом изучения лаборатории Кеннеди была регуляция функций ядра ламином А. Ламины – единственные промежуточные нити, которые ограничивают ядро. Это требуется для целостности ядра и надлежащего регулирования репликации и транскрипции. Ламин А подвержен мутациям при ряде болезней, включая мускульную дистрофию, кардиомиопатию и прогерия. Объектом недавних исследований было обеспечение нормальной сердечной и скелетной функции мышц ламином А и возникновение синдрома прогерии Хатчинсона-Гилфорда благодаря мутации ламина А. В этих исследованиях использовали первичную клеточную культуру и модельных мышей.

■ Ферменты, участвующие в репарации ДНК, ингибируют ретротранспозицию мобильных элементов



Прескотт ДЕЙНИНГЕР
(Prescott DEININGER)

Центр передовых биомедицинских исследований в генетике рака Национального института здоровья, Консорциум онкологических исследований Луизианы (NIH Center of Biomedical Research Excellence in Cancer Genetics, The Louisiana Cancer Research Consortium), Новый Орлеан, США



Среди научных интересов профессора Дейнингера – нестабильность генома человека вследствие ретротранспозонов, которые могут вызывать генетические болезни и способствовать генетической вариации ДНК.

Особый интерес вызывает влияние ферментов репарации на ретротранспозицию. В лаборатории Прескотта Дейнингера на основе модели транспозиции LINE-1 или L1 (Long Interspersed Element-1) мобильного элемента в клетках человека и мышей, было установлено, что **возможным промежуточным продуктом ретротранспозиции является ампликон ДНК (a flap intermediate)**, гетерологичный

мРНК матрице, с которой происходило считывание.

Для изучения влияния этого интермедиата был охарактеризован гетеродимер ERCC1/XPF во время LINE-1 ретротранспозиции, который, возможно, восстанавливает интактность исходной ДНК матрицы. Снижение количества белка XPF в клетках человека повышало уровень ретротранспозиции, тогда как снижение ERCC1 в клетках хомяка – уменьшало.

Профессором Дейнингером впервые было показано, что ферменты, участвующие в репарации ДНК, ингибируют ретротранспозицию мобильных элементов, представленных не длинными концевыми повторами (non-length terminal repeat retrotransposition), к которым относится LINE-1.

Таким образом, установлено, что белковый комплекс ERCC1/XPF ограничивает ретротранспозицию мобильных элементов.

■ Открыты клеточные факторы – ингибиторы ретротранспозонов

Основное направление работы лаборатории Брайна Каллена – изучение герпес вирусов и ретровирусов. При исследовании ретровирусов основной акцент делается на клеточные белки, которые, будучи частью врожденного иммунитета, способны защищать от ретровирусной инфекции и подвижности ретротранспозонов.

Ученые группы Брайна Каллена показали, что **белки APOBEC3A, APOBEC3B и в меньшей степени APOBEC3C специфично ингибируют ретротранспозицию**

элементов LINE-1 и Alu, а APOBEC3G и APOBEC3F практически не влияют на подвижность LINE-1. Белки A3A, A3B и A3C могут проникать в клеточное ядро, где обратно транскрибируется LINE-1 и Alu, тогда как A3F и A3G функционируют в цитоплазме.

В перспективе ученые планируют найти ответ на вопрос – как клетки избегают хаотичного мутагенеза с помощью ядерных белков APOBEC3.



Брайан КАЛЛЕН
(Bryan CULLEN)

Отдел молекулярной генетики и микробиологии Медицинского центра Университета Дюка (Department of Molecular Genetics and Microbiology, Duke University Medical Center), Дарем, США.

■ Мутации ДНК накапливаются при старении и являются тканеспецифичными



Ян ВАЙ
(Jan VIJG)

Отделение генетики Медицинского колледжа Альберта Эйнштейна (Albert Einstein College of Medicine, Department of Genetics), Нью-Йорк, США.

Исследования лаборатории Яна Вая посвящены геномной нестабильности и механизмам, которые могут приводить к старению и развитию опухолей.

Двухцепочечные разрывы ДНК представляют серьезную опасность для жизни клеток и способны накапливаться в течение жизни.

В лаборатории Яна Вая изучаются механизмы индукции мутаций. Для исследования используются линии трансгенных мышей и дрозофил, в клетках которых содержатся плазмиды, несущие бактериальный ген *lacZ*. Эти плазмиды могут быть снова выделены из эукариотических клеток для измерения числа мутаций, произошедших в них при создании условий генотоксического стресса.

С помощью трансгенных мышей (несущих ген *LacZ*) удалось изучить спектр

мутаций в различных органах. В печени частота мутаций возрастала при старении (к 34-м месяцам). В мозге увеличение числа мутаций наблюдалось лишь в возрасте 4-6 месяцев и затем прекращалось. Молекулярный анализ показал, что эти мутации связаны с реарранжировкой генов. **В мозге частота мутаций меньше и не возрастает с возрастом.**

Большое число повреждений ДНК накапливается при старении и является тканеспецифичным.

Перестройки генома, токсичные для клетки мутации и колебания в уровне экспрессии генов приводят к неправильной экспрессии генов.

Вмешательства в генетическую стабильность с помощью различных факторов (в том числе активных форм кислорода) поможет серьезно изучить проблему двухцепочечных разрывов ДНК, влияющих на процесс старения клеток.

■ Белок Papr1 регулирует работу ключевых ферментов репарации ДНК

Группа ученых под руководством Александра Бёркле изучает белок Papr 1, который участвует во множестве процессов в клетке, в том числе, в процессе репарации ДНК. Доказано, что этот белок определяет структуру хроматина в процессах транскрипции, образовании митотического веретена, теломерных структурах, при множественной лекарственной устойчивости и гибели клеток. **Ученые выяснили, что Papr 1 – один из ключевых регуляторов и модификаторов стабильности генома.** Белок регулирует работу ключевых ферментов репарации – ДНК-лигазы и ДНК-полимеразы. Исследования показали существенные

различия в репаративной способности белка Papr 1 в мононуклеарах периферической крови у млекопитающих с разной продолжительностью жизни. Кроме того, **активность белка в клетках снижалась с возрастом.** Ученые также обнаружили полиморфизм Papr 1, что предполагает повышенный уровень Papr 1 и, соответственно «пониженный уровень старения», присущий некоторым генотипам.

То есть, высокая активность Papr 1 может обеспечить «здоровое старение», протекающее без старческих заболеваний.



Александр БЁРКЛЕ
(Alexandr BUERKLE)

Лаборатория молекулярной токсикологии Университета Констанца (Laboratory of Molecular Toxicology, University of Konstanz) Констанц, Германия

■ Источником мутаций в мтДНК могут быть клетки предшественники



Константин ХРАПКО
(Konstantin KHRAPKO)

Отделение геронтологии, Медицинский Центр Бет Израэль Диконесс (Gerontology Division, Beth Israel Deaconess Medical Center, Johannes Gutenberg-University), Бостон, США

В лаборатории возглавляемой Константином Храпко особый интерес уделяется исследованию роли **соматических мутаций мтДНК в человеческом старении.** При этом исследуется количество мутаций мтДНК в отдельных клетках. С использованием такого подхода – определение количества мутаций мтДНК в отдельной клетке – было обнаружено что уровень делеций мтДНК в пигментированных нейронах у человека очень высок. Среди других направлений разрабатываемых в лаборатории: исследование рекомбинации мтДНК и исследование мтДНК с помощью метода микрочипов.

Обычно принято считать, что мутации в мтДНК возникают в тех клетках, в которых эти мутации и нашли: то есть в данный момент. Однако **показано, что клетки, несущие определенную мутацию в мтДНК склонны объединяться в кластеры.** Клетки в этих кластерах являются как правило потомками одной клетки. Таким образом мутации в мтДНК возникают не в них, а в клетках-предшественниках, например в стволовых клетках или даже раньше в процессе развития.

Мутации мтДНК в клетках-предшественниках могут быть одним из основных источников мутаций мтДНК в здоровой стареющей ткани.

■ Мутации мтДНК вносят вклад в развитие саркопении

Саркопения – явление потери мышечной массы с возрастом. Это основная причина старческой слабости, уменьшения скорости метаболизма, уменьшения прочности костей. Для объяснения причин саркопении был предложен ряд теорий. Одна из них связывает саркопению с увеличением количества свободных радикалов, окислительным стрессом и возраст-зависимой аккумуляцией митохондриальных аномалий: то есть с накоплением мутаций в мтДНК приводящих к дефектам белков электрон-транспортной цепи.

Ученые под руководством Айкана предположили, что **мышцы, которые наиболее ослабляются в результате саркопении будут нести больше дефектов электрон-транспортной цепи, чем менее**

ослабленные мышцы. Для того, чтобы проверить эту гипотезу ученые исследовали наличие в мышцах соответствующих миоцитов, в митохондриях которых отсутствовал комплекс цитохромоксидазы и тех, в которых наблюдалась повышенная активность сукцинат-дегидрогеназы.

Оказалось, что миоциты, в которых отсутствует цитохромоксидаза и наблюдается повышенная активность сукцинат-дегидрогеназы несут мутации мтДНК. Накопление делеций мтДНК приводит к потере активности цитохромоксидазой и вызывает повышенную активность сукцинат-дегидрогеназы.

Накопление митохондрий с дефектной электрон-транспортной цепью вызывает уменьшение продукции энергии, нарушение клеточной активности и ограничение способности клеток адаптироваться к различным физиологическим стрессам.



Джуд АЙКЕН
(Judd AIKEN)

Школа ветеринарной медицины, Университет Висконсина (School of Veterinary Medicine, University of Wisconsin), Мэдисон, США

■ Нематодам удалось продлить жизнь в 10 раз

Одно из направлений исследований профессора Шмуклер-Райса – поиск генов, регулирующих продолжительность жизни у нематоды *C. elegans*.

В его лаборатории были созданы мутанты нематоды по гену *age-1*, у которых вырезана каталитическая субъединица фосфатидинозитол-3-киназы (PI3K(CS)), обладающие выдающейся продолжительностью жизни.

Эти нематоды обладают гораздо более длительным периодом развития, нормальной подвижностью, однако при этом мутантным животным приходится

пожертвовать размерами тела и скоростью метаболизма.

Мутантные черви живут 145-190 дней при 20 градусах Цельсия, что составляет продление средней и максимальной продолжительности жизни примерно в 10 раз.

Также эти черви обладают исключительной устойчивостью к оксидативному и электрофильному стрессам по сравнению с червями, обладающими нормальными аллелями или аллелями, ассоциированными с меньшей продолжительностью жизни.



Роберт ШМУКЛЕР-РАЙС (Robert J. SHMOOKLER-REIS)

Отделение Геронтологии, Университет медицинских наук Арканзаса (Departments of Geriatrics, University of Arkansas for Medical Sciences), Литл-Рок, США

■ Изменение нескольких генов у круглых червей, дрозофил и мышей может значительно продлить их жизнь



Линда ПАРТРИДЖ (Linda PARTRIDGE)

Институт здорового старения Лондонского университета колледжа (UCL Institute of Healthy Ageing), Великобритания

Главная цель исследований лаборатории Линды Партридж, которая является одним из самых крупных специалистов в мире по генетике старения, – обнаружение и изучение генов и механизмов, которые определяют скорость этого процесса. При поддержке других лабораторий Партридж и ее коллеги пытаются изучить эволюционные аспекты старения. Большая часть работ проводится на дрозофилах и подкрепляется сравнительными исследованиями на *C. elegans* и мышах. Работа фокусируется также на изучении влияния ограничения питания и стрессоустойчивости.

Недавние исследования этой группы показали, что изменение нескольких генов у круглых червей, дрозофил и мышей может способствовать значительному увеличению продолжительности их жизни, замедляя развитие многих заболеваний, связанных со старением.

По результатам, снижение активности молекулярного

сигнального пути жировых тканей может способствовать увеличению продолжительности жизни на 50 и более процентов. Мутации генов, отвечающих за белковые компоненты каналов, через которые поступают питательные вещества в организм, способствовали увеличению продолжительности жизни животных, на которых проводились эксперименты.

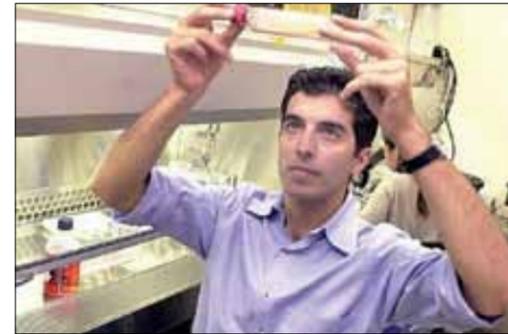
Так как данные каналы существуют у всех представителей животного мира, исследования направленные на дальнейшее их изучение могут дать ключ к механизму понимания и практического осуществления

продления жизни человека.

Другие эксперименты лаборатории показали, что на долголетие в значительной степени влияет баланс аминокислот в пище.

Сейчас они детальнее изучают этот вопрос.

■ Дрожжам удалось продлить жизнь в 10 раз



Профессор Лонго и его команда сумели продлить жизнь дрожжевых клеток в десять раз, что является рекордом в опытах по продлению жизни.

Лонго и его коллеги выключили данные гены у дрожжей, добившись огромного роста срока жизни – до 10 недель, вместо «стандартной» одной недели. Исследователи также обнаружили, что для продления жизни дрожжей необходима серин-треониновая киназа Rim15.

Авторы эксперимента объясняют эффект продления жизни так: обычно организм направляет энергию на рост и развитие, что, однако, приводит к появлению генетических ошибок.

Для достижения результата, учёные использовали сочетание двух приёмов: они выключили определённые гены (*Ras2*, *Tor1* и *Sch9*) в клетках и посадили их на низкокалорийную диету.

Выключение генов *Ras2*, *Tor1* и *Sch9* наряду с ограничением калорий, заставляет организм переключать свои усилия с роста (размножения клеток) на «консервацию» — защиту ДНК в клетках.



Вальтер ЛОНГО (Valter LONGO)

Школа геронтологии Леонарда Дэвиса, Университет Южной Калифорнии (Leonard Davis School of Gerontology, University of Southern California), Дэвис, США

■ Температурный фактор играет важную роль в транспозиции элемента MOS1

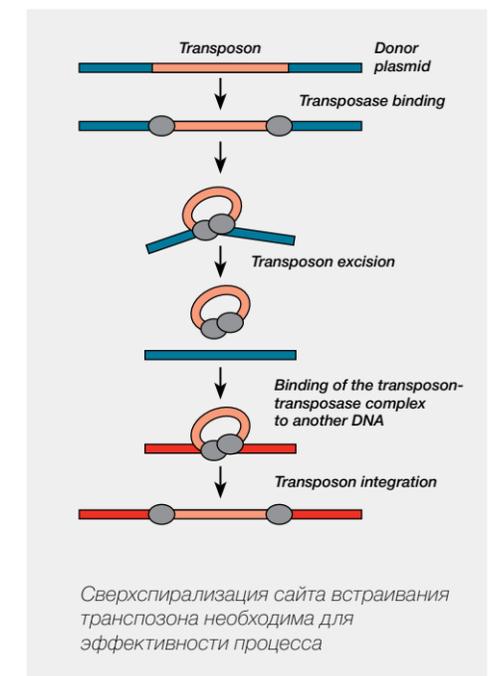


Карин ОЖЕ ГУИЛЛУ (Corinne AUGE-GOUILLOU)

Университет Франсуа Рабле де Тур (Université François Rabelais de Tours), Тур, Франция.

Плавающие мобильные элементы типа Mariner (MLEs) – широко распространенные транспозоны в геноме эукариот, включая человека. Для транспозиции *in vitro* требуется транспозаза, а если транспозиция происходит *in vivo*, то дополнительное влияние оказывают физико-химические факторы.

Транспозиция *Mos1*, впервые открытая у *Drosophila mauritiana*, способна протекать *in vitro* при длине транспозона от 80 до 120 п.н. Однако, в работах лаборатории Карин Оже Гуиллу было показано, что высокая температура негативно регулирует транспозицию *Mos1*, в результате которой вырезанные продукты для транспозиции не способны реинтегрировать. Было также установлено, что сверхспирализация сайта встраивания транспозона, возможно, необходима для эффективности этого процесса.



Перспективное направление изучения свойств *Mos1* – использование его в качестве вектора для переноса генов

■ Хеликаза RecQ уменьшает хромосомную нестабильность



Роберт М. БРОШ
(Robert M. BROSH)

Лаборатория молекулярной геронтологии Национального института старения (Laboratory of Molecular Gerontology, National Institute of Aging), США.



Лаборатория Роберта Броша занимается исследованием репаративной функции хеликаз и выяснением роли хеликаз в процессе старения.

Хеликазы играют важную роль в поддержании стабильной структуры ДНК.

Это стало очевидным, когда выяснилось, что **некоторые синдромы, вызывающие преждевременное старение, возникают при отсутствии некоторых хеликаз.**

Так, например, **синдром Вернера (Werner)** характеризуется ускоренным старением, начиная с периода полового созревания. Продолжительность жизни людей с этим синдромом может достигать 30-40 лет, а смерть наступает при характерных для глубокой старости явлениях угасания функций либо от типичной возрастной патологии, включая

рак, сердечную недостаточность, мозговые нарушения и другие заболевания.

Синдром Блума (Bloom) возникает очень редко. Дети, страдающие этим заболеванием, рождаются очень маленькими и редко вырастают выше 1,5 метров. Они более подвержены инфекциям дыхательных путей и ушей, и у них выше риск заболевания определенными видами рака. При культивировании лимфоцитов и фибробластов таких больных обнаруживаются многочисленные хромосомные абберации.

Ученые выяснили, что хеликаза RecQ необходима для создания «правильного» интермедиата при репликации ДНК. Хеликазы также способны взаимодействовать с белками репарации и влиять на их работу.

Так, например, RecQ хеликаза человека Wrn взаимодействует с ДНК-полимеразой и эндонуклеазой при эксцизионной репарации оснований. Исследования показали, что в клетках, в которых отсутствовал белок Wrn, продукты оксидативного стресса (8-оксо-2-дезоксогуанин) накапливались быстрее.

Терапевтический контроль над уровнем хеликаз может стать одним из решений проблем старения и канцерогенеза.

Эпигенетические механизмы старения

■ Введение в диету биотина положительно влияет на стабильность генома и замедляет процесс старения

Биотин – водорастворимый член группы витаминов В, известный также под названиями витамин Н, витамин В7 и кофермент R. Ковалентное связывание биотина с гистонами осуществляется синтетазой холокарбоксылазы.

Группой профессора Земплени из Университета Небраски было показано, что введение в диету взрослых людей повышенных доз

биотина приводит к увеличению уровня биотинилирования гистонов в лимфоцитах и снижению транспозиций ретроэлементов.

Таким образом, биотинилирование гистонов представляет собой новый, зависимый от диеты, путь эпигенетической регуляции стабильности генома и связанного с ней процесса старения.



Жанос ЗЕМПЛЕНИ
(Janos ZEMPLENI)

Университет Небраски (University of Nebraska-Lincoln), США

■ Дефекты в сигнальных путях JNK ответственны за изменения экспрессии генов в Т-клетках



Брюс К. РИЧАРДСОН
(Bruce C. RICHARDSON)

Департамент внутренней медицины Университета Мичигана (Department of Internal Medicine, University of Michigan) Мичиган, США

Лаборатория профессора Ричардсона изучает эпигенетические механизмы, регулирующие структуру хроматина и экспрессию генов в Т-лимфоцитах (Т-клетки) и влияние изменений в структуре хроматина на иммунитет и старение.

Вмешательство в метилирование ДНК в Т-лимфоцитах способствует изменению структуры хроматина и имеет глубокое воздействие на CD4 + Т-клетки, в том числе вызывает повышенную секрецию провоспалительных цитокинов, макрофаговой активности и т.д. *In vivo* эти клетки вызывают такие аутоиммунные заболевания как волчанка.

Ученые предположили, что деметилирование в неактивной X-хромосоме вызывает предрасположенность женщин к волчанке, а изменения в метилировании ДНК в Т-клетках способствуют проявлению аутоиммунных и сосудистых заболеваний у пожилых людей.

Воспалительные и цитотоксические CD4 + CD28– группы Т-клеток участвуют в разрыве атеросклеротиче-

ской бляшки и инфаркте миокарда. Это патологическое подмножество развивается при репликативном стрессе и у больных с хроническими воспалительными заболеваниями, а также с возрастом.

Ученые группы профессора Ричардсона предположили, что дефекты в сигнальных путях ERK и JNK ответственны за изменения экспрессии генов в человеческих CD4 + CD28-клетках за счет воздействия на метилирование ДНК. Вывод, сделанный на основе экспериментов, заключается в том, что пониженный ERK и JNK сигналинг в CD4 + CD28– группе, возникающий вместе с репликативным стрессом, может привести к суперэксперсии генов, обычно подавленных за счет воздействия на Dnmts и, следовательно, изменению структуры хроматина.

Таким образом, JNK-киназы влияют на работу генов за счет воздействия на метилирование ДНК, и механизмы этих влияний изучены недостаточно.

■ Метилирование аргинина регулирует длину и стабильность теломер

Основным направлением работы лаборатории Ксу Донг Жу является изучение функций белков, участвующих в репарации ДНК на теломерных участках человека. TRF2 является компонентом белкового комплекса шелтерина (shelterin complex), который защищает теломеры.

В лаборатории под руководством Ксу Донг Жу было показано, что **аминокислотные замены с аргинина на лизин в основном домене TRF2 вызывают дисфункцию теломер, что приводит к клеточному**

старению. Клетки с повышенной экспрессией мутантного белка TRF2 с лизином накапливают теломерные дуплеты, свидетельствующие о нестабильности теломерных концов. Также было установлено, что TRF2 взаимодействует с PRMT1, а аргининовые основания метилируются PRMT1 *in vitro* и *in vivo*. **Устранение PRMT1 приводит к блокированию деления в нормальных клетках человека, но не действует на раковые клетки.**

Нокаун PRMT1 в раковых клетках позитивно регулирует связь TRF2 с теломерами и способствует их укорочению.



Ксу Донг Жу (Xu-Dong ZHU)

Биологический отдел Университета Мак-Мастера (Department of Biology, McMaster University), Гамильтон, Канада.

■ Метилирование ДНК может быть причиной старения и образования опухолей



Жан-Пьер ИССА (Jean Pierre ISSA)

Отдел исследования лейкемии Онкологического центра Андерсона, Университет Техаса (Department of Leukemia, M. D. Anderson Cancer Center, The University of Texas), Хьюстон, США.

Метилирование, возможно, приводит к выключению генов, ответственных за подавление опухолей. Это может быть причиной развития рака толстой кишки в старческом возрасте.

Лаборатория Жана-Пьера Исса специализируется в области молекулярной эпигенетики. В особенности ученых интересуют преобразования ДНК, в том числе **метилирование, которое происходит в клетках стареющих тканей и опухолей.**

СрG-островки – это участки ДНК, богатые цитозином и гуанином. **Метилирование цитозина – процесс очень распространенный в клетках всех тканей организма, который приводит, например, к инактивации X-хромосомы (это является нормой для особей женского пола), к старению и образованию опухолей.** Как показывают исследования, метилирование этих участков приводит к инактивации регуляторного клеточного цикла, инактивации рецепторов эстрогена, и супрессоров опухолей. Мети-

лирование СрG –островков приводит к нарушениям системы репарации при появлении Об-метилгуанина и других систем репарации.

Существуют различные типы метилирования с возрастом. Один из вариантов метилирования обнаружен у здоровых пожилых людей и у больных с раком толстой кишки. Провести четкую границу между этими случаями и вовремя диагностировать рак – очень сложная задача, которая требует дальнейшей разработки.

Для многих генов метилирование при старении означает потерю экспрессии и приводит к нарушению систем репарации (мисмэтч-репарации). Для некоторых генов, таких как ER, MYOD1, IGF1 и N33, было показано, что при старении происходит их метилирование. Ген HLTF, по сведениям ученых, тоже метилируется в процессе жизни (исследование проводили в группе людей со средним возрастом 81 год).

■ Активность HDAC регулируется фосфорилированием

Лаборатория под руководством доктора Эдварда Сето активно занимается изучением ингибиторов деацетилаз гистонов. В частности, учеными было показано, что одна из деацетилаз HDAC3 регулируется как белок-белковыми соединениями с белком NCoR/SMRT, так и процессами фосфорилирования и дефосфорилирования, а соответственно, ферментами фосфатазами, например протеинкиназой

СК2. Фосфорилирование HDAC3 по серину изменяет свойства этого фермента.

HDAC8 также негативно регулируется фосфорилированием АМФ-зависимой протеинкиназой А, которая изменяет их свойства.

Производные гидкосаминной кислоты – ингибиторы HDAC LAQ824 и LBH589 – индуцируют ацетилирование и вследствие этого экспрессию гена теплового шока – HSP90, который играет определенную роль в развитии лейкемии.



Эдвард СЕТО (Eduard SETO)

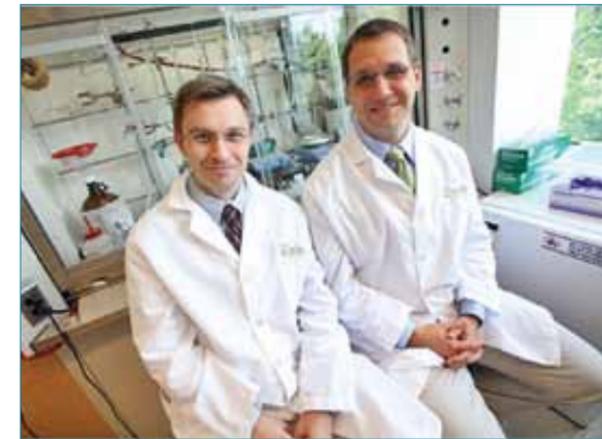
Онкологический центр и исследовательский институт им. Х.Ли Моффит (H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute), Тампа, США.

■ Фармакологические активаторы сиртуинов на основе резвератрола отодвигают проявление признаков старения



Дэвид СИНКЛЭР (David SINCLAIR)

Факультет патологии Гарвардской Медицинской школы (Department of Pathology Harvard Medical School), Бостон, США.



Основная область исследований Дэвида Синклэра – влияние генетической нестабильности на развитие процесса старения и варианты их предупреждения с помощью низкомолекулярных веществ. К его, совместным с Леонардом Гуаренте, научным открытиям относятся выявление роли экстрахромосомных колец (ERCs) в процессах старения у дрожжей и указание на перераспределение белков Sir2 в области повреждения ДНК. Он первым показал ключевую роль уровня NAD+ в процессах старения, а так же выявил ингибитор ферментативной активности сиртуинов – никотинамид.

В лаборатории Дэвида Синклэра было показано, что резвератрол имитирует положительный эффект ограничения

Это исследование указывает на целый спектр положительных эффектов от применения резвератрола.

калорийности питания, без его применения.

Исследователи обнаружили, что паттерны (профили) экспрессии генов при воздействии резвератрола и органическом питании во многом похожи. Более того, мыши, которые получали резвератрол, проявляли меньше признаков старения, включая пониженную альбуминурию, пониженный уровень воспаления, апоптоза клеток сосудистого эндотелия, повышенную эластичность аорты, низкий уровень формирования катаракты и т.д.

■ Шапероны участвуют в поддержании белкового гомеостаза



Ричард МОРИМОТО (Richard I. MORIMOTO)

Северо-Западный университет (Northwestern University), США.

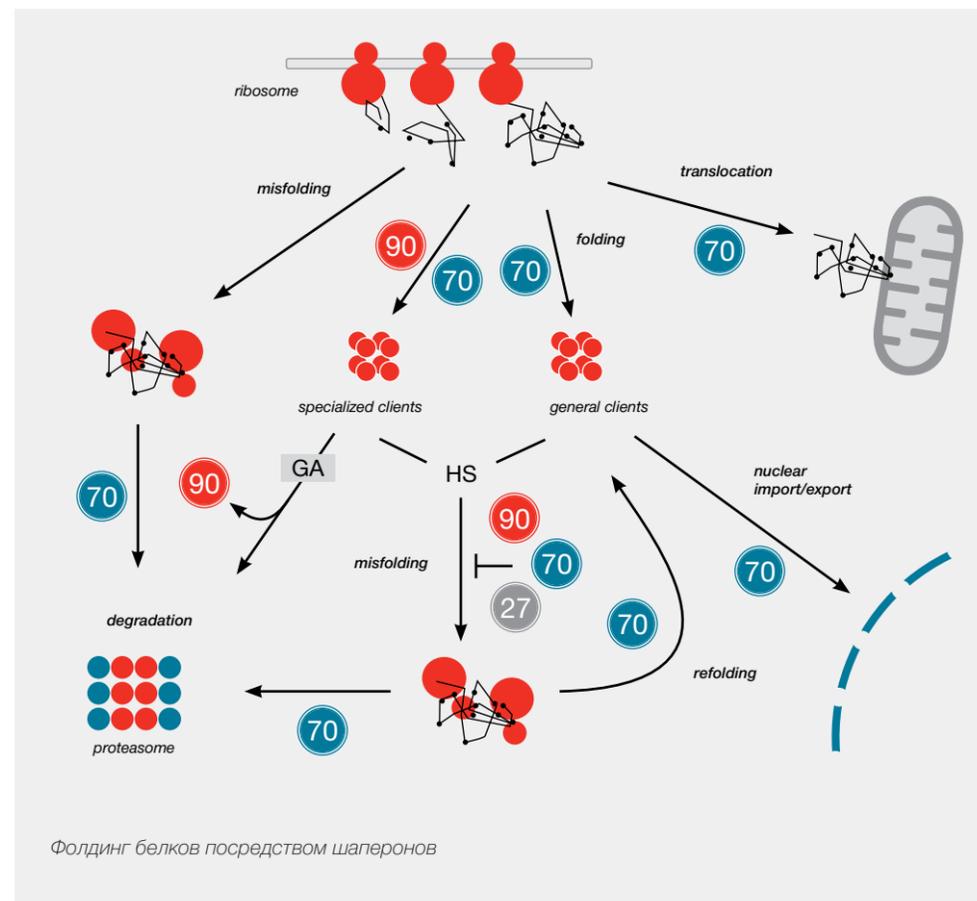
Профессор Моримото известен исследованиями по регуляции стресс ответа с участием белков теплового шока у животных и изучением функций молекулярных шаперонов в репарации поврежденных белков. Он первым клонировал ген белка теплового шока человека в 1985 году.

Одним из последних достижений группы профессора Моримото стало определение роли позитивной и негативной регуляции гена *SIRT1* (сиртуин 1).

Транскрипционный фактор

теплового шока *HSF1* (Heat shock factor 1) необходим для защиты клетки от стресса, связанного с повреждением белков, сменой их конформации и старением.

Учеными было обнаружено, что при ацетилировании этого фактора снижается его способность к связыванию с ДНК. Тогда как деацетилаза *SIRT1* (фактор долголетия) поддерживает связывание *HSF1* с промотором гена *hsp70* путем сохранения деацетилированного состояния *HSF1*.



Таким образом, открывается перспектива направленного влияния на продолжительность жизни через регуляцию метаболизма этих белков.

■ Изучение структуры сиртуинов указывает на возможные пути их активации

Работая в области структурной биологии, группа исследователей под руководством доктора Марморштейна показала, что компонент обычного витамина В3, известного как ниацин – никотинамид, способен связываться со специфическим сайтом на молекуле сиртуина Sir2 и ингибировать его активность.



Ронен МАРМОРШТЕЙН (Ronen MARMORSTEIN)

Институт Вистар Университета Пенсильвании (Wistar Institute University Pennsylvania), Филадельфия, США.

Это наблюдение предполагает, что вещества, которые предотвращают связывание компонента витамина В3, могут проявлять свое действие как активаторы сиртуинов.

Лаборатория доктора Марморштейна изучает механизмы генной экспрессии и их взаимодействие в процессах старения и рака с помощью биохимических, биофизических методов и структурных техник.

никотинамид-связывающий сайт, который обнаружили исследователи, является уникальным для сиртуинов, поэтому вещества, мишенью которых будет данный сайт, будут проявлять высокую специфичность. В связи с этим снижается риск нежелательных побочных эффектов.

По сути, любое такое вещество «ингибирует ингибиторный эффект» никотинамида, из чего и получается активация белка. Ронен Марморштейн считает, что

■ Витаминные предшественники молекулы НАД активируют сиртуины



Чарльз БРЕННЕР (Charles BRENNER)

Медицинский колледж Университета Айовы (Carver College of Medicine University of Iowa), США.

Основная тема исследований группы Чарльза Бреннера – метаболизм никотинамид аденин динуклеотида (НАД) – молекулы, являющейся коэнзимом для реакций с переносом водорода и субстратом для НАД-зависимых сигнальных ферментов, таких как сиртуины и поли(АДФрибозо)полимеразы.

Исследовательская группа под руководством Чарльза Бреннера обнаружила, что недавно открытый витамин – никотинамид рибозид (NR, nicotinamide riboside) – натуральный компонент, найденный в молоке, активирует антивозрастной продукт гена Sir2 дрожжей. Никотинамид рибозид является предшественником

в метаболических превращениях молекулы НАД+. Активность сиртуинов зависит от уровня НАД+, поэтому они могут рассматриваться как связующее звено между статусом клеточного метаболизма и адаптивным транскрипционным ответом. В свою очередь, уровень НАД+ повышается при ограничении калорийности питания.

Таким образом, можно проследить связь между положительным действием ограничения калорийности питания и сиртуинами.

Исследования показали, что никотинамид рибозид способен повышать уровень НАД+ в клетке без введения ограничений в питание, что приводит к активации сиртуинов.

■ Многофункциональный фермент CD38 регулирует уровень НАД+ и активность сиртуинов

Исследовательская группа под руководством Эдуардо изучает вторичные мессенджеры – малые сигнальные молекулы, которые производятся клеткой в ответ на различные физиологические стимулы.

Белок CD38 является многофункциональным ферментом, использующим молекулу НАД+ в качестве субстрата для синтеза вторичных мессенджеров, например цАДФ-рибозы. Интересно также то, что белок CD38 присутствует на внутренней ядерной мембране. Под руководством Эдуардо Чини было проведено исследование опосредованного влияния белка CD38 на ферментативную активность SIRT1, через регуляцию уровня НАД+.

Было выявлено, что у мышей с выключенным геном CD38, тканевой уровень НАД+ существенно повышен. Исследователи также обнаружили, что инкубация очищенного рекомбинантного белка SIRT1 с белком CD38 или ядерным экстрактом от мышей дикого типа приводит к ингибированию активности SIRT1. Более того, эндогенная активность SIRT1 у мышей с «выключенным» CD38 оказалась в несколько раз выше по сравнению с диким типом. Кроме того, у мутантных мышей был повышен уровень деацетилирования одного из субстратов фермента SIRT1 – белка p53.

Эти данные подтверждают, что CD38 является основным регулятором соотношения клеточного/ядерного уровня НАД+ и активности SIRT1, и указывают на ещё одну возможную регуляторную точку активности сиртуинов.



Эдуардо ЧИНИ
(Eduardo N. CHINI)
Клиника Майо (Mayo Clinic), Рочестер,
Миннесота, США

■ Метилирование мобильных элементов приводит к их инактивации



Триандафилос
ЛИЛОГЛУ
(Triantafillos
LILOGLOU)

Школа исследований рака при Университете Ливерпуля (The University of Liverpool, School of Cancer Studies) Ливерпуль, Великобритания.

Группа под руководством профессора Лилоглу занимается изучением нарушения механизмов метилирования ДНК в раковых клетках человека и возможной роли гипометилирования в процессах ретротранспозиционной нестабильности генома.

LINE-1 и Alu – ретротранспозоны без длинных концевых повторов (non-LTR retrotransposons) – активно метилируются в опухолях человека. С помощью пиросеквенирования в лаборатории профессора Лилоглу были изучены уровни метилирования ретротранспозонов LINE-1 и Alu в 48 типах клеток карциномы. Было показано, что в этих клетках значительно снижен уровень метилирования данных

последовательностей. Генетическую нестабильность тестировали с помощью флуоресцентных микросателлитных маркеров, расположенных на раковых клетках легких.

Было установлено, гипометилирование обоих элементов связано с повышенной нестабильностью генома. Таким образом, показана очевидная связь между гипометилированием мобильных элементов и генетической нестабильностью в клетках карциномы.

В настоящее время деметилирующие агенты активно проходят клинические испытания, а более глубокое понимание процессов реактивации ретротранспозонов поможет сделать прорыв в лечении рака.

■ Снятие ингибирования сиртуинов никотиномидом приводит к их активации

Лаборатория Яна Виллиса изучает механизмы регуляции транскрипции эукариотических клеток в ответ на питание, окружающую среду и клеточный стресс.

В лаборатории Яна Виллиса изучалась регуляция активности Sir2 – НАД+-зависимой деацетилазы, играющей важную роль в механизмах эпигенетики и старения. Известно, что клеточный стресс влияет на активность Sir2, однако точные механизмы регуляции еще не известны. Никотиномид является физиологическим ингибитором деацетилазной активности Sir2.

Исследователи предложили химическую стратегию активирования Sir2-зависимого транскрипционного молчания.

Они обнаружили, что эндогенный уровень никотиномидом ограничивает активность Sir2 в клетках дрожжей дикого типа. Ингибирование никотиномидом Sir2 антагонизируется *in vitro* изоникотиномидом (isonicotinamide), что приводит к повышению деацетилазной активности Sir2. Изоникотиномид так же повышает транскрипционное молчание в локусах, регулируемых Sir2.



Ян ВИЛЛИС
(Jan M. WILLIS)
Отделение биохимии Медицинского колледжа имени Альберта Эйнштейна при университете Иешива (Albert Einstein College of Medicine), Нью-Йорк, США

■ Свойства натуральных активаторов сиртуинов могут быть улучшены с помощью искусственных модификаций



Конрад ХОВИТЦ
(Konrad T. HOWITZ)

Директор отделения Молекулярной биологии компании БИОМОЛ (BIOMOL Research Laboratories, Inc)

Лаборатория молекулярной биологии компании BIOMOL под руководством Конрада Ховитца разрабатывает и производит исследования рекомбинантных ферментов, играющих роль в передаче сигнала на клетках млекопитающих, а так же разрабатывает системы для скрининга.

В настоящий момент активно исследуются гистоновые деацетилазы, включая сиртуины, для которых Ховитц разработал несколько флуоресцентных субстратов и количественных систем.

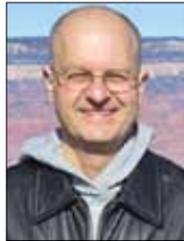
В лаборатории Конрада Ховитца исследовался класс компонентов, активирующих сиртуины. Они называются STAC (Sirtuin-activating compound) и являются активаторами Sir2/SIRT1 NAD+-зависимых деацетилаз, увеличивающих продолжительность жизни многих видов животных, а так же способных откладывать

по времени развитие заболеваний, ассоциированных со старением, таких как, например, рак, диабет, нейродегенеративные заболевания и др.

STAC, получаемые из растений, такие как фисетин (fisetin) и резвератрол, имеют некоторые недостатки, например низкую стабильность и относительно низкую эффективность активации сиртуинов. Для разработки улучшенных STA в лаборатории были синтезированы производные стилбена (stilbene) с модификацией В кольца в 4-ом положении. Они обладали пониженной токсичностью по отношению в человеческим клеткам, высокой эффективностью активации SIRT1 и с высокой способностью увеличивать продолжительность жизни дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*.

Главный вывод этих исследований – возможно улучшить свойства натуральных компонентов – активаторов сиртуинов с помощью искусственных модификаций.

■ Деацетилаза Sir2, влияющая на продолжительность жизни, регулируется с помощью NAD



**Леонард
ГУАРЕНТЕ
(Leonard
GUARENTE)**

Отделение биологии,
Массачусетский
технологический ин-
ститут (Department of
Biology, Massachusetts
Institute of Technology),
Кембридж, США.



Лаборатория Леонарда Гуаренте ищет ответы на основные вопросы биологии старения: почему живые организмы стареют, как гены влияют на продолжительность жизни, можно ли удлинить жизненный цикл с помощью генетических манипуляций.

Доктор Гуаренте и его коллеги занимаются изучением роли

гистоновой деацетилазы Sir2 в старении и продолжительности жизни. Показано, что делеция SIR2 укорачивает жизненный цикл, а дополнительная копия этого гена, наоборот, продлевает жизнь.

Кроме того, активность гена Sir2 также отвечает за селенсинг, что в свою очередь связано с процессами старения.

Ученые говорят о возможности контроля Sir2 с помощью NAD, так как Sir2 относится к NAD-зависимым деацетилазам. Эта регуляция определяет связь между потреблением калорий и скоростью старения, о которой говорят многие ученые, занимающиеся проблемами старения.

■ Чувствительность раковых клеток к действию ингибиторов HDAC может стать основой для антираковой терапии

Доктор Келли занимается исследованием некоторых видов рака, в том числе предстательной железы и кишечника.

Его деятельность направлена на разработку и практическое применение в клинической практике химиотерапии, вакцин, опухоли-направленной терапии, терапии антителами и лекарственными препаратами, которые регулируют экспрессию генов.

В раковых клетках была обнаружена aberrантная экспрессия и нарушение активности HDAC и гистоновых ацетилтрансфераз, что доказывает их роль в развитии рака.

Ингибиторы HDAC действуют посредством ряда механизмов, включая остановку клеточного цикла, апоптоз и ингибирование ангиогенеза.

Раковые клетки более чувствительны к действию ингибиторов, что открывает широкие возможности для их применения в терапии. Целый ряд ингибиторов, в том числе вориностат, сейчас подвергаются клиническим испытаниям.

Кроме того, разные ингибиторы деацетилаз гистонов показали хороший результат при клинических испытаниях на больных мезотелиомой, предыдущее лечение которых оказалось неэффективным.



**Уильям Кевин
КЕЛЛИ
(William Kevin
KELLY)**

Отделение медицинской онкологии,
Йельский центр рака,
Йельский университет,
(Department of Medical Oncology,
Yale Cancer Centre,
Yale University), Нью-
Хейвен, США

■ В транспозонах обнаружены нуклеотиды, метилирование которых влияет на подвижность элементов



**Йошиюки САКАКИ
(Yoshiyuki SAKAKI)**

Центр исследования генома человека,
Институт медицинских наук при Университете Токио
(Human Genome Center, Institute of
Medical Science, University of
Tokyo), Токио, Япония

В лаборатории Йошиюки Сакаки был изучен эффект метилирования на транскрипцию элемента L1 *in vivo* и *in vitro*.

Трансфекция клеток линии плазмидой, содержащей вставку промотора L1, показала, что метилирование действительно репрессировало активность мобильного элемента L1.

Изучение процессов транскрипции *in vitro*

с использованием матриц, подвергнутых мутагенезу, выявило, что метилирование первых семи нуклеотидов CpGs в L1 промоторе, было критичным для ингибирования.

Таким образом, сайт-специфичное метилирование способно регулировать транскрипцию L1.

■ Применение ингибиторов HDAC уменьшает объем инфаркта мозга после инсульта

Доктор Чуанг занимается изучением ингибиторов HDAC и их терапевтического применения при лечении различных нарушений нервной системы.

Многие нарушения в работе мозга связаны с дисбалансом в уровне ацетилирования белков и нарушениями транскрипции.

Группа Чуанга показала, что с помощью воздействий разнообразными ингибиторами HDAC можно исправить эти нарушения, и это является перспективной стратегией в терапии нервнодегенеративных заболеваний.

Кроме того, доктор Чуанг совместно с докторами Ким и Лидс показал влияние ингибитора HDAC – бутирата натрия – на нейрогенез в ишемизированном мозге. Полученные результаты указывают на то, что пролиферация, миграция и дифференциация клеток, вызванная ингибиторами гистоновых деацетилаз, может способствовать длительному благоприятному эффекту бутирата натрия после ишемических повреждений.

Д-р Чуанг говорит и о других ингибиторах дейцетилаз гистонов, в частности о вальпроевой кислоте. Это широко описанное и изученное лекарство от биполярных психозов и припадков – является ингибитором HDAC.

Исследования показали, что трихостатин А и бутират натрия – два структурно различных ингибитора HDAC – также вызывают апоптоз микроглии.

Воздействие ингибиторов HDAC после инсульта вызывает уменьшение объема инфаркта мозга.

Д-р Чуанг с коллегами проводили инъекции трех ингибиторов HDAC мышам через 24 часа после искусственно вызванного инсульта. Показано, что все три ингибитора приводят к уменьшению объема инфаркта. Они разрушают ДНК клеток микроглии, но эффект вальпроевой кислоты сильнее.

Эти исследования открыли новые механизмы усиления нейропротекции с помощью ингибиторов HDAC.



**Де-Моу ЧУАНГ
(De-Maw
CHUANG)**

Секция молекулярной нейробиологии,
Национальный институт психического здоровья
(Molecular Neurobiology Section,
National Institute of Mental Health) Бетесда,
США

■ Вориностат ингибирует HDAC и подавляет рост опухолей в модельных организмах



Пол МАРКС
(Paul MARKS)

Мемориальный
Слоан-Кеттеринг
Центр рака (Memorial
Sloan-Kettering Cancer
Centre), Нью-Йорк,
США.

Лаборатория Пола Маркса занимается изучением роли деацетилаз гистонов (HDAC) и разработкой их ингибиторов, которые эффективны для остановки роста клеток и селективно вызывают смерть раковых клеток.

Группе под руководством доктора Маркса удалось выявить целый ряд веществ, которые, целенаправленно действуя на деацетилазы гистонов, вызывают замедление роста, остановку дифференциации клеток, их апоптоз или гибель.

В организме человека было открыто 18 HDAC, из которых 11 цинк-зависимые. Помимо гистонов цинк-зависимые HDAC могут деацетилировать ряд других белков, вовлеченных в регуляцию экспрессии генов, клеточную пролиферацию, апоптоз и клеточную гибель. Лаборатория Маркса разработала ингибитор цинк-зависимых

HDACs – субероиланилид гидроксамовой кислоты (SAHA) (вориностат). Этот ингибитор эффективно подавляет рост и вызывает гибель клеток в культуре и подавляет рост опухолей в модельных организмах с малой токсичностью или вообще без нее.

В клинических испытаниях вориностат оказался эффективным в гематологии и солидных опухолях.

Лаборатория Пола Маркса изучает биологическую активность различных цинк-зависимых HDAC. Обнаружено, что уникальная цинк-зависимая деацетилаза гистонов HDAC6 имеет специфические субстраты, которые участвуют в апоптотической клеточной гибели и миграции клеток.

В настоящее время группа доктора Маркса занимается разработкой селективных ингибиторов HDAC6 как перспективных методов для лечения рака и других заболеваний.

■ Ингибитор HDAC фенил бутират значительно увеличивает жизненный цикл у Drosophila

Известно, что гистоновые деацетилазы, такие как Sir2 и Rpd3 участвуют в удлинении жизненного цикла у дрожжей и C.elegans.

Ингибитор деацетилаз – фенил бутират значительно увеличивает жизненный цикл у дрозофилы, не уменьшая при этом двигательную активность, устойчивость к стрессу и способность к размножению.

Даже небольшое по времени воздействие оказывается эффективным.

Группа Киунг-Тай Мина доказала, что изменения в паттерне экспрессии генов, может быть важным фактором, определяющим продолжительность жизненного цикла.

Изменения в паттерне экспрессии генов включали индукцию или репрессию ряда генов, вовлеченных в контроль над продолжительностью жизни, из-за ацетилирования гистонов.



Киунг-Тай МИН
(Kyung-Tai MIN)

Отделение нейрогенетики, Национальный институт здоровья (Neurogenetics Branch, National Institute of Health), Бетесда, США.

■ Снижение экспрессии белка lin-14 увеличивает продолжительность жизни клеток человека



Фрэнк СЛЭК
(Frank SLACK)

Факультет молекулярной и клеточной биологии, Йельского Университета (Yale University), США



Лаборатория профессора Слэка является одной из ведущих лабораторий в области изучения роли микроРНК в регуляции, функционировании и процессе самообновления стволовых клеток. Работы ведутся в основном на модельном организме, C. elegans, но также и на культуре клеток человека.

С момента расшифровки роли малых РНК в практически всех жизненных клеточных процессах, многие ведущие лаборатории направили свою научную деятельность на изучение микроРНК в функционировании стволовых клеток. Важной находкой лаборатории Слэка стало идентификация целого ряда микроРНК, экс-

Ингибирование микроРНК lin-4 приводит к повышенной экспрессии белка lin-14, что укорачивает продолжительность жизни клеток нематоды и ускоряет старение тканей. И наоборот, повышение экспрессии lin-4 влечёт за собой снижение экспрессии белка lin-14 и, как следствие, увеличивается продолжительность жизни.

прессия которых является «маркерной» для стволовых клеток.

Прорывной можно считать работу, в которой лаборатория Слэка описывает микроРНК lin-4 и ген её регуляции – транскрипционный фактор lin-14. Эта микроРНК ответственна за продолжительность жизни червя C. elegans. Оказалось, что эта зависимость наблюдается и у человека.

■ Деацетилазы гистонов Sir2, p300 и HDAC1 регулируют процессы рака и старения, модулируя хроматин

С возрастом увеличивается риск развития меланомы и рака кожи других типов. Лаборатория Эстелы Медрано занимается изучением регуляции старения и рака меланоцитов человека. Работа ведется по двум проектам. Первый направлен на изучение роли гистоновой

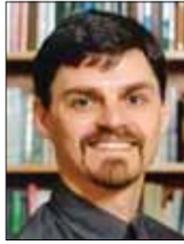
ацетилтрансферазы p300/CBP и гистоновой деацетилазы HDAC1. В рамках другого проекта работа ведется по изучению роли белка SKI в прогрессии меланомы.

Эксперименты с использованием специфических белков, ремоделирующих хроматин, доказывают, что такой метод может привести к развитию новых терапевтических подходов к лечению рака.



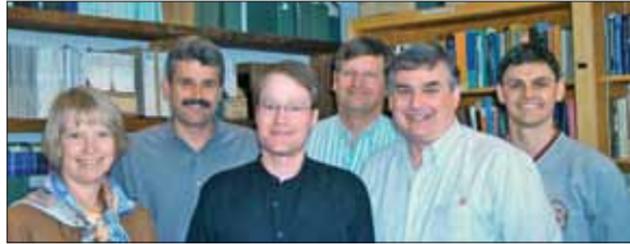
Эстела МЕДРАНО (Estela MEDRANO) Медицинский колледж Бейлор (Baylor College of Medicine), Хьюстон, США.

■ Пищевые агенты могут выступать в роли ингибиторов HDAC



Родерик ДЭШВУД
(Roderick DASHWOOD)

Отделение экологической и молекулярной токсикологии, Институт Лайнуса Паулинга, Государственный Университет штата Орегон, (Department of Environmental and Molecular Toxicology, Linus Pauling Institute, Oregon State University), Корваллис, США.



Лаборатория доктора Дэшвуда занимается изучением генетических и эпигенетических механизмов рака прямой кишки. Одним из этапов изучения рака в лаборатории является исследования роли HDAC и их ингибиторов.

Эпигенетическая работа лаборатории сфокусирована на пищевых химических веществах, таких как ингибиторы HDAC. Сульфорафан, содержащийся в брокколи, органическая сера и органический селен

потреблении в пищу брокколи.

В настоящее время лаборатория занимается практическим применением этих исследований для лиц, прошедших колоноскопию.

из чеснока, жирные кислоты с короткой цепью, полученные в результате ферментации пищевого волокна (бутирата) в желудочно-кишечном тракте ингибируют активность HDAC и вызывают остановку роста \ апоптоз. Ингибирование HDAC и ацелирование гистонов происходит также у здоровых людей при

■ Ингибиторы HDAC подавляют экспрессию ряда позитивных регуляторов клеточного цикла

В лаборатории профессора Поспелова проводится исследование антипролиферативного действия ингибиторов HDAC. Они стимулируют ре-ацетилирование нуклеосомных гистонов и тем самым вызывают преобразование структуры хроматина в тех участках генов, в которых имела место HDAC-зависимая репрессия генов, в частности, контролирующей клеточный цикл.

Проведенные эксперименты показали, что ингибиторы HDAC, не изменяя экспрессии p53, приводят к подавлению активности циклинкиназных комплексов. Кроме того, ингибиторы HDAC подавляют экспрессию ряда позитивных регуляторов клеточного цикла.

Исследования показали, что ингибиторы HDAC влияют на экспрессию важных компонентов, отвечающих за межклеточные взаимодействия (адгезию) и Wnt-сигнальный путь.

В частности, бутират натрия вызывает накопление ключевого компонента Wnt-сигнального пути – бета-катерина, который вместе с кадгеринами участвует в адгезионной функции клетки, а вместе с факторами семейства Lef/Tcf осуществляет транскрипционную функцию.

Возможно, антипролиферативное действие ингибиторов HDAC может осуществляться через модуляцию активности кадгерин/бета-катенинового сигнального пути.



Валерий ПОСПЕЛОВ

Лаборатория молекулярных основ дифференцировки клетки, Институт Цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия.

Сигнальные каскады

Роль киназ в процессах, связанных со старением

■ Сокращение функции dTOR защищает от снижения сердечной функции с возрастом и увеличивает продолжительность жизни

Исследования Шона Олдема направлены на понимание генетического взаимодействия метаболизма, роста и старения, путем изучения чувствительности пути инсулин-TOR, в том числе влияния инсулина на фактор FOXO.

Установлено, что тучность и старение – главные причины сердечных болезней, диабета и рака. Прогрессу исследования тучности препятствует сложность в генетических/метаболических и экологических взаимодействиях. Поэтому ученые изучают влияние высокожирной диеты (HFD), вызванной ею тучности и старения на дрозофиле, которая недавно стала мощным инструментом для открытия консервативной генетической сети метаболизма и главных путей регулирования роста и старения.

Используя дрозофилу, ученые группы Шона Олдема изучают:

– как генетическая манипуляция новыми путями передачи сигналов метаболизма жира может

модулировать сердечную структуру и функцию;

– какие пути и как регулируют старение и влияют на функцию ISC кишки – в пределах ISC и в пределах ниши (стромы) на клеточном уровне;

– какие генетические компоненты способствуют развитию диабета и тучности, каков их автономный и неавтономный вклад в чувствительность к инсулину в модели диабета 2 типа

Ученые группы Шона Олдема показали, что сокращение функции TOR у дрозофилы приводит к уменьшению жировых отложений и уровня глюкозы. Важно, что сокращение деятельности dTOR блокирует устойчивость к инсулину и метаболические синдромы фенотипа, связанные с увеличенной активностью инсулин-зависимого фактора транскрипции, dFOXO.

Сокращение функции dTOR также защищает от возраст-зависимого снижения сердечной функции и увеличивает долговечность.



Шон ОЛДЭМ
(Sean OLDHAM)

Институт медицинских исследований Барнхэма (Burnham Institute for Medical Research), Ла-Джолла, США.

■ JNK-сигналинг отвечает за стрессоустойчивость и продолжительность жизни



Хенрик ДЖАСПЕР
(Heinrich JASPER)

Департамент Биологии Университета Рочестера (Department of Biology, University of Rochester), Рочестер, США.

Исследования профессора Хенрика Джаспера сосредоточены на передаче сигнала в клетке в качестве ответной реакции на стресс, обмен веществ и старение. В настоящее время основное внимание в лаборатории уделяется механизму взаимодействия JNK-киназы с инсулином.

Адаптация метаболизма к изменениям окружающей среды имеет решающее значение, определяя продолжительность жизни организма. Таким образом, механизмы сигналинга, регулирующие эту адаптацию будут влиять на процессы старения.

Одной из таких сигнальных молекул является инсулин/инсулиноподобный фактор роста (IGF), являющийся центральным регулятором обмена

веществ в многоклеточных организмах.

Недавние исследования выявили, что стресс-устойчивый Jun-N-терминальный конец киназы (JNK) является как бы промежуточным пунктом в процессе IGF сигналинга, обеспечивая связь между окружающей средой и регуляцией метаболизма у дрозофил.

JNK ингибирует активность IGF и способствует увеличению продолжительности жизни и обеспечивает стрессоустойчивость.

Интересно, что подобное взаимодействие ученые отмечали также в центре возрастных метаболических заболеваний.

■ Выяснена роль сигнальных каскадов MAPK в сердечно-сосудистых патологиях

Лаборатория Энтони Дж. Муслина занимается исследованиями сигнальной трансдукцией в сердце.

Внутриклеточные MAPK (митоген активированной протеинкиназы) сигнальных каскадов, вероятно, играют важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Однако роль отдельных сигнальных белков в патогенезе сердечно-сосудистых патологий все еще не ясна.

В исследовании группы Энтони Дж. Муслина изучалась роль MAPKs ERK (внеклеточная сигнально-регулируемая киназа), JNK (C-Jun N-терминальная киназа) и p38 MAPK в гипертрофии сердца, сердечной реконструкции после инфаркта миокарда, атеросклероза и сосудистого рестеноза.

Существует несколько локальных медиаторов, таких как норадреналин, цитокины, ростовые факторы FGF1, которые после инфаркта миокарда активируют рецепторы трансмембранного и внутриклеточного каскада MAPK.

Исследования показали, что активация MKKK-MKK3/6-p38α MAPK и ASK1-MKK4/7-JNK1/2 каскадов способствует патологическим перестройкам в сердце, таким как апоптоз кардиомиоцитов, торможение митоза кардиомиоцитов, воспаление и фиброз.

Таким образом, разработка терапии, ингибирующей эти каскады, является перспективным направлением в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.



Энтони Дж. МУСЛИН
(Anthony J. MUSLIN)

Центр сердечно-сосудистых исследований Вашингтонской высшей школы медицины (Center for Cardiovascular Research, Washington University School of Medicine), Сент-Луис, США.

■ Гиперэкспрессия c-Jun киназы повышает устойчивость раковых клеток к апоптозу и старению

Тимоти ЧАМБЕРС
(Timothy CHAMBERS)

Департамент биохимии и молекулярной биологии, Университет медицинских наук Арканзаса (Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Arkansas for Medical Sciences), США.



C-Jun киназа является основным компонентом фактора транскрипции AP-1 и играет ключевую роль в регуляции различных биологических процессов, включая пролиферацию и апоптоз.

Лечение клеток винбластином – ингибитором микротрубочек – приводит к увеличению экспрессии C-Jun киназы, ее фосфорилированию и активации AP-1-зависимой транскрипции. Однако роль JNK в реак-

ции клеток на винбластин оставалась невыясненной.

Ученые из группы профессора Тимоти Чамберса для ответа на этот вопрос использовали линии раковых клеток, в которых экспрессируется негативная форма киназы (TAM-67), а также клетки, которые обладают гиперэкспрессией C-Jun. В результате исследования гибель клеток, индуцированная винбластином, проявилась в культуре с TAM-67, а клетки с C-Jun гиперэкспрессией не погибли.

Таким образом, исследование показало, что апоптоз и старение клеток сильно сдерживаются гиперэкспрессией JNK, которая в свою очередь, является защитной реакцией на винбластин.

Однако, с учетом того, что исследование проводилось на раковых клетках, а винбластин используется как противораковый препарат – подобное влияние JNK является негативным. Необходимо выяснить, какое действие будет оказывать гиперэкспрессия JNK на нормальные клетки.

■ Выявлено нарушение функций MAPKs при множестве заболеваний

В лаборатории Мелани Х. Коб изучают белковый каскад, запускаемый киназами, а также функции MAP киназ. MAP киназы преобразовывают сигналы, которые участвуют во множестве путей и клеточных функций в ответ на разнообразные лиганды и клеточные стимулы.

В настоящее время выявлено нарушение функций MAPKs при множестве заболеваний, начиная от рака и воспалительных процессов и заканчивая ожирением и диабетом.

MAPKs ERK1 / 2 связаны с клеточной пролиферацией. ERK1 / 2, как полагают, играют определенную роль в развитии некоторых раковых забо-

лезов, потому что мутации в Ras и B-RAF, которые могут активизировать ERK1 / 2 каскады, находят во многих опухолях человека.

Аномальные ERK1 / 2 сигнализации также были найдены при поликистозе почек. ERK1 / 2 имеют важное значение в хорошо дифференциро-

ванных клетках, и их связывают с долгосрочным потенцированием в нейронах и с поддержанием эпителиальной полярности. Кроме того, ERK1 / 2 имеют важное значение для транскрипции гена инсулина в бета-клетках поджелудочной железы, производящих инсулин в ответ на повышение концентрации глюкозы.



Мелани Х. КОБ
(Melanie H. COBB)

Департамент Фармакологии, Южно-восточный Медицинский Центр Техасского университета (Department of Pharmacology, The University of Texas Southwestern Medical Center), Даллас, США

■ JNK регулирует продолжительность жизни путем модулирования ядерной транслокации фактора транскрипции DAF-16



Хейди ТИССЕНБАУМ (Heidi TISSENBAUM)

Медицинская Школа при Университете Массачусетса (University of Massachusetts Medical School), Вустер, США



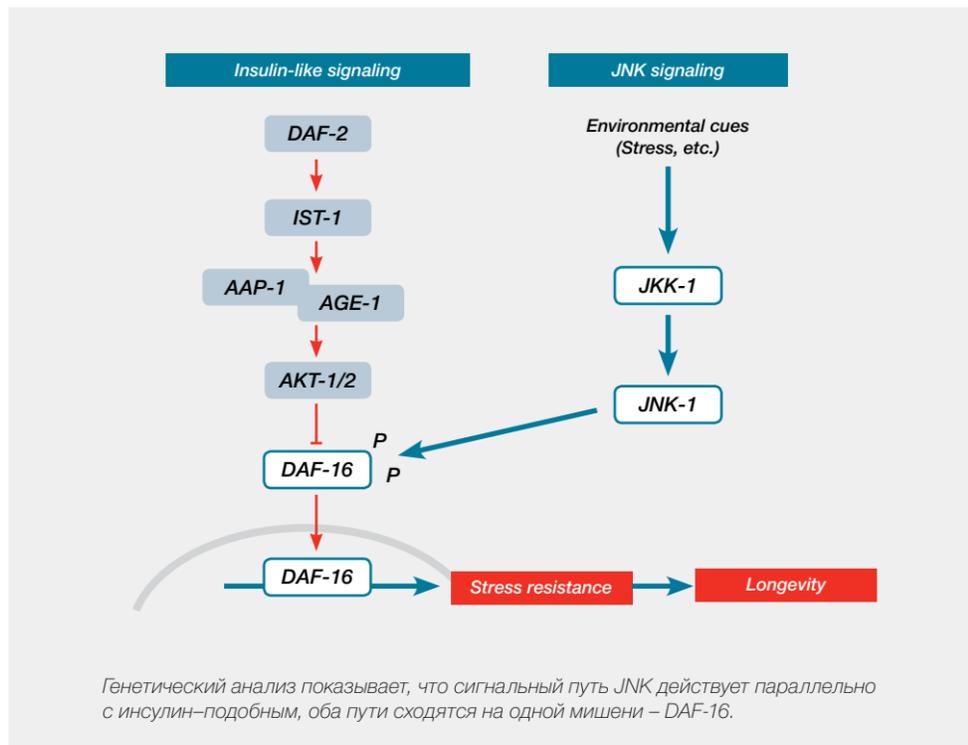
Лаборатория профессора Хейди Тиссенбаум исследует связи между накоплением липидов/жиров и сроком жизни, при этом основное внимание уделяется сигнальному каскаду инсулин/IGF-1.

DAF-16/forkhead – фактор транскрипции, который является молекулой-мишенью в инсулиноподобном сигналинге. Он необходим для регулирования продолжительности жизни и стрессоустойчивости. Исследования, которые группа профессора Хейди Тиссенбаум

проводила на объекте *Caenorhabditis elegans*, показали, что C-Jun N-terminal киназа (JNK) является положительным регулятором DAF-16 в обоих процессах.

Также было показано, что JNK-1 непосредственно взаимодействует с DAF-16. Кроме того, в ответ на тепловой стресс, JNK-1 способствует транслокации DAF-16 в ядро.

Таким образом, стал почти полностью понятен механизм, с помощью которого JNK-1 и DAF-16 регулируют долголетие и стрессоустойчивость.



■ Рапамицин активирует аутофагию и продлевает жизнь мышам



Дэвид ХАРРИСОН (David HARRISON)

Лаборатория Джексона (The Jackson Laboratory) США

То, что ингибирование фактора TOR увеличивает продолжительность жизни у беспозвоночных, в частности у дрожжей, нематод и дрозофил было известно давно. Однако вопрос о том, увеличивает ли ингибирование фактора TOR продолжительность жизни у млекопитающих, долгое время оставался открытым. В опытах, проведенных группой Дэвида Харрисона TOR ингибировался с помощью рапамицина. В исследовании использовались три группы генетически гетерогенных мышей. В результате

длительность жизни у мышей всех трех групп значительно увеличилась: у самок на 14% а у самцов на 9%.

Это исследование впервые показывает, что ингибирование фактора TOR увеличивает продолжительность жизни не только у беспозвоночных, но и у млекопитающих.

Как известно, ингибирование TOR активирует процесс макроаутофагии.

Роль транскрипционных факторов, связанных со старением

■ Факторы HSF1 и HSF2 образуют транскрипционно активные гетеротримеры



Леа СИСТОНЕН (Lea SISTONEN)

Центр Биотехнологии города Турку (Turku Centre for Biotechnology), Финляндия.

HSF1 считается главным фактором ответа на стресс, в то время как HSF2, по большей части, отвечает за клеточное развитие. Изучение этих двух транскрипционных факторов теплового шока является абсолютным приоритетом в работе лаборатории Леа Систонен.

В ходе одного из исследований ученые обнаружили, что во время теплового стресса факторы HSF1 и HSF2 одновременно находятся на одном и том же участке ДНК.

Изначально считалось, что для активации этих факторов необходимо образование гомотримеров, как результат связывания их HR-A/B доменов.

Однако, данные гомологичного моделирования, а затем и экспериментальные данные, показали

возможность формирования гетеротримеров.

Таким образом, стрессовый шок влечет за собой формирование гетеротримеров HSF1 и HSF2 и их последующее взаимодействие с ДНК.

Стоит отметить, что в зависимости от характера внешнего или внутреннего стимула формируются разные гетеротримеры. При ответе на тепловой стресс в основном формируются гетеротримеры, состоящие из 2 молекул HSF1 и 1 молекулы HSF2. При клеточном развитии, наоборот, образуются комплексы из 2 молекул HSF2 и 1 молекулы HSF1.

Эта фундаментальная работа дала совершенно новое представление о молекулярных механизмах работы семейства транскрипционных факторов действия семейства HSFs.

Целастрол обеспечивает защиту клеток во время стресса



Кевин МОРАНО
(Kevin MORANO)

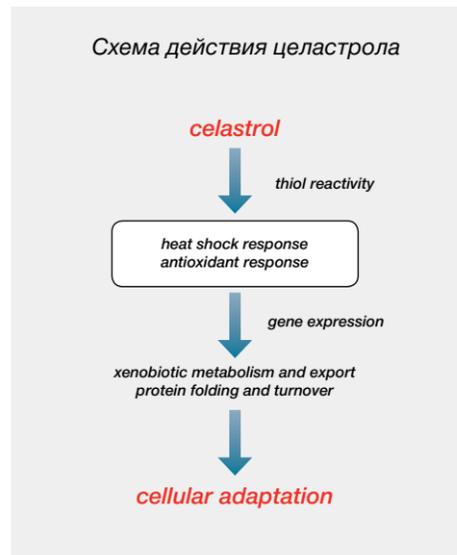
Университет Техасской Медицинской Школы в Хьюстоне (University of Texas-Houston Medical School), США.

В лаборатории Кевина Морано изучаются возможности селективной регуляции активности транскрипционного фактора HSF1.

Известно, что тритерпен zcelaстрол, выделенный из китайского лекарственного растения, имеет большой спектр фармакологических эффектов и является потенциальным активатором HSF1.

Результаты исследований группы Морано показали, что zcelaстрол активирует HSF1 у *Saccharomyces cerevisiae* (пекарские дрожжи) с тем же успехом, как он это делал в клетках млекопитающих.

Группой Морано также показано, что помимо повышения экспрессии генов ответа на тепловой шок, zcelaстрол индуцирует активную транскрипцию генов, ответственных за метаболизм ксенобиотиков. Он активирует регулирующий их транскрипционный фактор Yap1 посредством модификации его С-концевого домена. Атака производится по остаткам



цистеина. Таким образом, zcelaстрол активирует массу транскрипционных факторов с антистрессовой функцией.

В лаборатории Морано считают, что использование zcelaстрол и ему подобных молекул поможет бороться с различными болезнями, включая рак, сердечно-сосудистые заболевания и нарушения свертывания белков.

Антибиотик радицикол обеспечивает защиту от ишемической болезни, активируя HSF1

Одним из наиболее распространенных белков теплового шока является Hsp90 (его концентрация может достигать 1-2% суммарного содержания белка в клетке).

Транскрипционный фактор HSF1 в своей неактивной мономерной форме связан с Hsp90. Показано, что ингибирование Hsp90 ведет не к деградации HSF1, а наоборот к его активации.

Исследования лаборатории Местрилла показали, что такие ингибиторы Hsp90, как гелданамицин и херблимицин А (больше известные в качестве ингибиторов тирозинкиназы), индуцируют усиленную экспрессию белков теплового шока (за счет активации HSF1) в

ответ на направленное ишемическое реперфузионное воздействие.

Показано, что противогрибковый антибиотик растительного происхождения радицикол связывает Hsp90 в 50 раз эффективней, чем гелданамицин и херблимицин А. Экспериментальные данные подтвердили, что радицикол также вызывает стрессовый ответ в кардиомиоцитах.

Значительным преимуществом радицикола перед гелданамицином и херблимицином А является его меньшая цитотоксичность.

Это делает возможным использование нетоксичных производных радицикола, как терапевтических агентов для лечения ишемической болезни сердца.



Рубен МЕСТРИЛЛ
(Ruben MESTRIL)

Институт сердечно-сосудистых заболеваний при медицинском центре университета Лойолы (The Cardiovascular Institute Loyola University), Мэйвуд, США.

Накопление белков теплового шока защищает организм от эндотоксинов



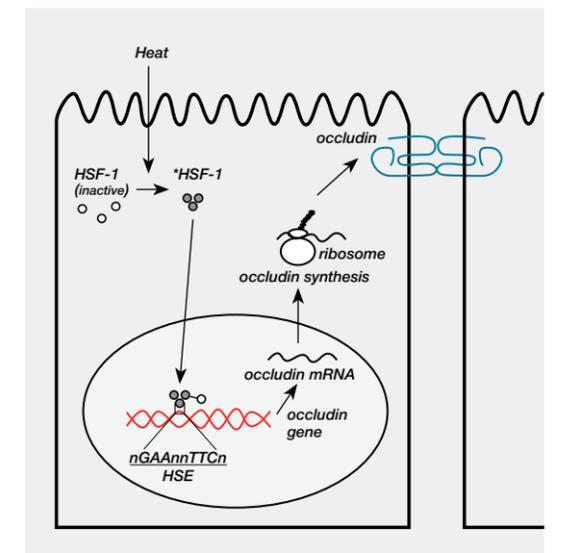
Поуп МОУЗЛИ
(Pope L. MOSELEY)

Университет штата Нью-Мексико (New Mexico State University), Альбукерке, США.

В лаборатории Поупа Моузли было проведено исследование регуляторной роли транскрипционного фактора HSF1. Ученые поставили цель – выяснить, какие механизмы стоят за индуцированной тепловым шоком экспрессии трансмембранного белка окклюдина в культуре клеток Caco-2.

Показано, что у больных, перенесших тепловой удар, содержание эндотоксинов в крови примерно в 1000 раз больше, чем у здоровых людей.

Активация HSF1 вызывает усиленную экспрессию окклюдина, которая полностью блокируется ингибитором HSF1 кверцетином (см. рис). Нацеленная на HSF1 трансфекция siRNA вызвала тот же эффект.



Таким образом, регулируя активность HSF1, можно будет быстро и эффективно бороться с гипертермией.

Фактор HSF1 играет ключевую роль в развитии раковых опухолей у мышей, дефектных по гену p53



Работа лаборатории Нахид Мивечи сконцентрирована на понимании функций транскрипционных факторов (Hsf) и белков теплового шока (Hsp). Исследования ведутся с использованием организмов, мутантных по генам hsf1 и hsp.

Эти животные на 70% расположены к образованию лимфом.

Напротив, мыши p53(-/-)hsf1(-/-) образуют лимфомы с вероятностью меньше 8%, но склонны к образованию карцином яичников и сарком мягких тканей.

Эти данные говорят о том, что повышение p53-независимой клеточной смерти совместно с цитокинным

Исследовательская группа Мивечи выяснила, что HSF1 играет ключевую роль в развитии раковых опухолей у мышей, дефектных по гену p53. Таким образом, HSF1 не продлевает свободную от опухолей жизнь, а наоборот способствует развитию целого ряда раковых новообразований у мышей p53(-/-).

эффектом и подавлением воспалительных факторов в мышах hsf1(-/-), дает возможность селективной супрессии лимфом.

Результаты этих исследований могут найти практическое применение в предотвращении и лечении раковых опухолей.



Нахид МИВЕЧИ
(Nahid MIVECHI)

Медицинский колледж Джорджии (Medical College of Georgia), Ораста, США.

■ Регулировать активность HSF1 можно с помощью деацетилазы SIRT1



Ричард МОРИМОТО (Richard I. MORIMOTO)

Отделение биохимии, молекулярной и клеточной биологии, Северо-западный университет (Department of Biochemistry, Molecular Biology and Cell Biology, Northwestern University), Эванстон, США.



Одно из направлений исследований лаборатории профессора Моримото – регуляция работы семейства транскрипционных факторов теплового шока (HSFs) и их роли в стресс-индуцированной транскрипционной регуляции.

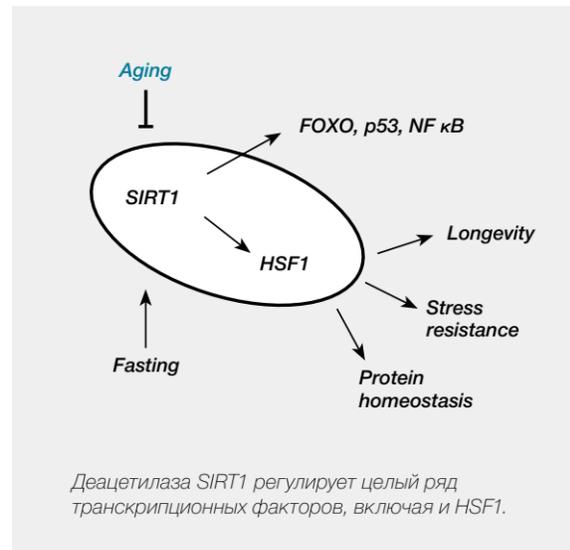
Устойчивость к стрессам и стабильность метаболизма тесно связаны с белковым гомеостазом и возрастом.

У *C. elegans* эта устойчивость обеспечивается транскрипционными факторами HSF1 и FOXO DAF-16, которые предотвращают повреждения от неправильно уложенных белков и способствуют продлению жизни клеток.

С помощью использования данных масспектрометрии и сравнительного белкового моделирования ученые группы профессора Моримото обнаружили, что ацетилирование HSF1 уменьшает афинность его связывания с различными промоторными

последовательностями ДНК из-за нейтрализации положительного заряда серина ацетильной группой.

Активность транскрипционного фактора HSF1 оказалась зависимой от SIRT1 – деацетилазы, гомолога Sir-2, находящейся под метаболическим контролем. Она также регулирует и другие транскрипционные факторы: FOXO, p53, nuclear factor- κ B.



Таким образом, регулировать активность HSF1 можно с помощью деацетилазы SIRT1. Достичь этого можно в том числе и за счет специальной диеты.

■ Ингибирование HSF1 может стать основой эффективной антираковой стратегии



Сьюзен ЛИНДКВИСТ (Susan LINDQUIST)

Уайтхедовский институт биомедицинских исследований (Whitehead Institute for Biomedical Research), Кембридж, США.



Сьюзен Линдквист и ее лаборатория являются пионерами в области изучения проблем белкового фолдинга. Сейчас ученые также активно занимаются выявлением механизмов, вовлеченных в развитие раковых опухолей.

Из результатов исследований становится понятно, что HSF1 выполняет противоположные функции в развитии сложных заболеваний.

Он значительно усиливает онкогенез, но, в то же время, обеспечивает защиту от ишемической болезни сердца, нейродегенеративных заболеваний и различных физиологических процессов, затрагивающих продолжительность жизни и старение.

Фундаментальным можно считать исследование лаборатории Линдквист, касающееся изучения роли Hsf1 в развитии рака.

Для одного из экспериментов были взяты мыши дикого типа (Hsf1^{+/+}) и мыши с инактивированным геном Hsf1 (Hsf1^{-/-}). Затем обе мыши были подвержены действию мутагена, вызывающего кожные опухоли. Мыши Hsf1^{-/-} оказались гораздо более устойчивы к этому воздействию, чем мыши Hsf1^{+/+}.

Также было показано, что посредством HSF1 усиливается пролиферативная активность клеток в ответ на различные онкогенные стимулы, регулируется трансляционный метаболизм и метаболизм глюкозы в клетке.

Эти результаты имеют огромный потенциал для терапевтического применения активаторов и ингибиторов HSF1.

Терапевтическая индукция HSF1-зависимого ответа на стресс, используя ингибиторы Hsp90 и целастролоиды, используется для лечения ишемической болезни сердца и нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Хантингтона и Паркинсона.

Однако и этих побочных эффектов можно избежать, если подбирать соединения, не способные пройти через гематоэнцефалический барьер.

Ингибирование активации HSF1 может обеспечить многоуровневую защиту от рака и стать незаменимым профилактическим средством, но может усилить вероятность развития нейродегенеративных заболеваний и старения.

■ Доказано влияние активности DAF-16 (FOXO) на долголетие



Синтия КЕНЬОН
(Cynthia KENYON)

Отделение биофизики и биохимии Калифорнийского университета (Department of Biochemistry and Biophysics, University of California), Сан-Франциско, США.



*Группа профессора Синтии Кеньон показала, что изменения в отдельном гене червя *Caenorhabditis elegans* могут удвоить продолжительность его жизни.*

Работы группы Синтии Кеньон привели к открытию, что **гормональная система передачи сигналов контролирует старение в разных организмах, включая млекопитающих.**

К эндокринным сигналам, которые обеспечивают клеточно-неавтономный контроль продолжительности жизни относится путь инсулин/IGF1. **Снижение передачи сигналов через этот путь может увели-**

чить продолжительность жизни червей до 250%, а у мух до 85%.

Мутации, которые снижают передачу сигналов посредством сигнального пути инсулин/IGF1, редуцируют фосфорилирование FoxOs, приводя к его транслокации в ядро. **В ядре FoxOs модулирует экспрессию генов, которые увеличивают продолжительность жизни.** Увеличение продолжительности жизни у червей за счет передачи

сигналов по пути инсулин/IGF1 нуждается в daf-16. Аналогично, избыточная экспрессия FOXO достаточна для увеличения продолжительности жизни у мух.

Дальнейшая работа по изучению сигнального пути инсулин/IGF1 может привести к созданию способов лечения, которые позволят гораздо дольше, чем обычно, сохранять молодость и избегать раковых заболеваний.

■ Доказано влияние цитокинов на активность FOXO

Пауль Коффер идентифицировал киназу белка В (РКВ/с-akt) – новое звено во внутриклеточной передаче сигнала.

Его исследовательская группа показала, что РКВ-зависимое фосфорилирование факторов транскрипции FOXO является критическим для регулирования быстрого увеличения лейкоцитов и выживания. Эти исследования подтвердили роль эволюционно-консервативных транскрипционных путей в поддержании неограниченного срока службы кровяных стволовых клеток.

Совместно с профессором Бургерингом **Пауль Коффер** пока-

зал роль членов семейства факторов FOXO в иммунной системе. По результатам совместных исследований, активация только одного FKHR-L1 может объединить все известные элементы программы апоптоза, обычно вызываемой изъятием цитокина.

Таким образом, Р1ЗК/РКВ-зависимое запрещение этого фактора транскрипции, вероятно, обеспечивает механизм предотвращения запрограммированной клеточной смерти.

Пауль Коффер продолжает исследования регулирования внутриклеточных сигнальных путей и их роли в судьбе стволовой клетки. Результаты этой работы могут помочь в дальнейшей разработке способов лечения детской лейкемии и аутоиммунных болезней.



Пауль КОФФЕР
(Paul COFFEY)

Отделение иммунологии Медицинского центра Университета Утрехта (Department of Immunology, University Medical Center Utrecht), Утрехт, Нидерланды.

■ Обнаружен новый механизм регулирования FOXO



Баудевейн М. Т. БУРГЕРИНГ
(Boudewijn M.Th. BURGERING)

Отдел биомедицинской генетики Медицинского центра Университета Утрехта (Department of Biomedical Genetics, University Medical Center Utrecht), Утрехт, Нидерланды.

Баудевейн Бургеринг в сотрудничестве с Паулем Коффером открыл серин-треонин киназы РКВ (РКВ) как новую цель инсулиновых сигналов. С тех пор роль РКВ / FOXO в передаче клеточных сигналов стала центральной темой его исследований.

В настоящее время развивается идея, что сигнализация через РКВ / FOXO играет важную роль в процессе старения, и что неполное функционирование этой сигнализации вносит существенный вклад в развитие возрастных заболеваний, таких как рак и диабет.

РКВ является целью воздействия PI-3 киназы и в качестве такого элемента целевым объектом Ras-опосредованной сигнализации.

Однако большинство внеклеточных сигналов могут активировать этот путь независимо от Ras.

РКВ киназа является основным посредником сигналов к выживанию, отвечающих за защиту клеток от смерти путем апоптоза.

Кроме того, РКВ является посредником сигналов, индуцированных инсулином, которые регулируют клеточный метаболизм.

Группой профессора Бургеринга было обнаружено, что киназы p70S6 и ГСК-3 фосфорилируются и регулируются РКВ. Недавно было установлено, что РКВ фосфорилирует и инактивирует

транскрипционный фактор AFX, который, скорее всего, участвует в регуляции метаболических процессов.

Развитие исследований в этом направлении позволит разработать методы контроля процессов деградации клеток и тканей при старении.

В ближайшем будущем группа профессора Бургеринга планирует продолжить поиск новых элементов, участвующих в РКВ-опосредованной сигнализации и выявить соответствующие гены, которые регулируются фактором транскрипции AFX.

Также группа профессора Бургеринга:

- обнаружила новый механизм регулирования FOXO посредством деубиквитирующего фермента USP7/HAUSP (связанная с герпесом убиквитин-специфическая протеаза), который деубиквитирует FOXO в ответ на окислительный стресс;
- идентифицировала изомеразу Pin1 (белок, выделение которого часто повышается при раке) как новый отрицательный регулятор FOXO;
- установила, что в качестве ключевого переключателя между различными АФК-чувствительными программами транскрипции выступает бета-катенин;
- показала, что семейством транскрипционных факторов FOXO осуществляется прямой контроль экспрессии белка кавеолина-1.

■ Индукция апоптоза клеток фактором FOXO способствует долговечности целого организма



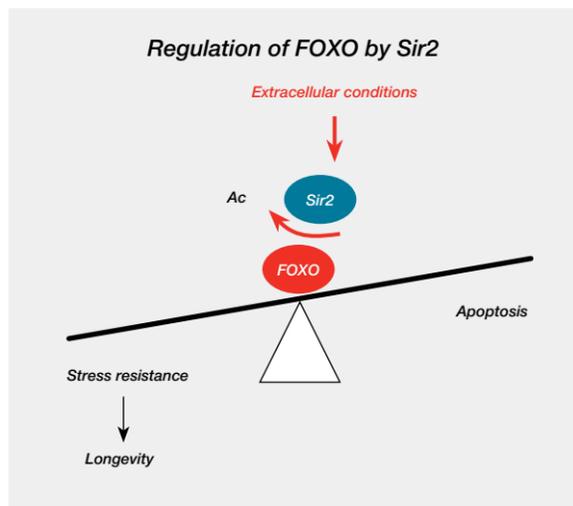
Энн БРЮНЕ
(Anne BRUNET)

Отделение генетики Медицинской школы Стенфордского университета (Department of Genetics, Stanford University School of Medicine), Стенфорд, США



Лаборатория Энн Брюне изучает молекулярные основы долголетия, с акцентом на роль нервной системы в контроле процесса старения.

По мнению Энн Брюне, то, что фактор FOXO регулирует гены стрессоустойчивости и одновременно про-апоптотические гены – не парадокс. FOXO факторы могут организовать различные образцы экспрессии гена, в зависимости от интенсивности



внешнего воздействия. Возможно, в мягких условиях они активизируют гены стрессоустойчивости, а когда интенсивность стимулов напряжения превышает некоторый порог – активизируют про-апоптотические гены. Также возможно,

Эффективный контроль за деятельностью FOXO в ответ на стимулы окружающей среды может иметь решающее значение для предотвращения старения и возраст-зависимых заболеваний, включая рак, нейродегенеративные заболевания и диабет.

что FOXO факторы регулируют различные гены в различных типах клеток, вызывая апоптоз в некоторых из них (например, нейроны, лимфоциты) при стимуляции выживания в других.

Важно, что индукция апоптоза фактором FOXO может вызвать смерть поврежденных или неправильных клеток, поэтому

способствует долговечности целого организма.

Результаты исследований группы Энн Брюне показали, что:

– фермент SIRT1 оказывает двойное воздействие на функции FOXO3: SIRT1 повышает способность

FOXO3 вызывать у клетки устойчивость к окислительным стрессам, но препятствует способности FOXO3 вызывать гибель клеток. Таким образом, один из путей, которым белки семейства Sir2 могут продлить жизнь организма – это изолирование FOXO-зависимых ответов от апоптоза, не затрагивая связь этих ответов со стрессоустойчивостью.

– FOXO факторы играют роль подавителя опухоли в разнообразных раковых образованиях.

■ Белок IκB-alpha блокирует функциональную активность NFκB

Одним из факторов, модулирующих активность NFκB-сигнального пути, является белок IκB-alpha. Он ингибирует активность NFκB через блокирование сигнала ядерной локализации (NLS) на поверхности NFκB. Цитозольные белки способны подвергаться различным модификациям, часто непосредственно отражающимся на их функциональной активности.

Так, IκB-alpha подвержен окислению метионинов в его структуре, происходящему при участии активных форм

кислорода (ROS) либо при участии метионин-сульфоксид редуктазы (MsrA, MsrB). Модификация метионина в положении 45 усиливает устойчивость белка к деградации и, как следствие, ведет к его накоплению в клетке и переводу пула NFκB в неактивное состояние, что естественным образом препятствует развитию иммунного ответа клеткой.

Так как при многих связанных с возрастом заболеваниях наблюдается увеличение уровня окисления метионина в белках, модуляция клеточной активности метионин-сульфоксид редуктазы является хорошим терапевтическим подходом при окислительном стрессе, воспалительных процессах и геронтологических заболеваниях.



Джейкоб МОСКОВИЦ
(Jakob MOSKOVITZ)

Университет Канзаса, Школа Фармакологии, Отделение Фармакологии и Токсикологии (University of Kansas, School of Pharmacy, Department of Pharmacology and Toxicology) Лоуренс, США.

■ Экспрессия STAT3 определяет судьбу эмбриональных стволовых клеток



Ирвинг ВАЙСМАН
(Irving L. WEISSMAN)

Директор Института биологии стволовых клеток и регенеративной медицины, Школа медицины при Стэнфордском университете, Калифорния, США (Institute of Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, Stanford University School of Medicine)

Одна из работ этой лаборатории посвящена фактору транскрипции STAT3, который играет важную роль во многих физиологических процессах. Он также является ключевым белком в программе самообновления эмбриональных стволовых клеток и незаменим на стадиях раннего эмбриогенеза млекопитающих, поскольку развитие многих органов требует активации STAT3.

Лаборатории Ирвинга Вайсмана удалось идентифицировать и изолировать стволовые клетки гематопоза, расшифровать путь дифференцировки клеток крови. Все последующие работы связаны с изучением нормального и патологического функционирования клеток крови, проблем регенерации сосудов, а также лейкемии и трансплантации костного мозга.

Используя разные вектора, экспрессирующие ген флуоресцентного белка или люциферазы, учёным удалось показать, что для нормального функционирования эмбриональных клеток необходима низкая активность STAT3, а во время дифференцировки она, наоборот, должна повыситься.

Учёные выдвигают предположение, что, вызывая экспрессию STAT3 (например, при помощи малых РНК) можно определять судьбу эмбриональных стволовых клеток.

■ Развитие болезни Альцгеймера зависит от функциональности NFκB



Мэри КОНСОЛАКИ
(Mary KONSOLAKI)

Университет Штата Нью Джерси, Пискатавей (State University of New Jersey), США.



Пол ШЕДЛ
(Paul SCHEDL)

Принстонский Университет (Princeton University), Принстон, США.

Одним из симптомов болезни Альцгеймера является накопление полипептида А-бета42, продукта протеолиза белка-предшественника бета-амилоида. При этом у ученых не было точного понимания, какие именно гены и метаболические пути вовлечены в развитие обусловленной А-бета42 нейродегенерации.

Для решения этой проблемы научные группы Консолаки и Шедла использовали дрозофилы как модель для изучения молекулярной симптоматики болезни Альцгеймера. В эксперименте экспрессируемый человеческий полипептид А-бета42 вызывал гибель клеток и общую деградацию ткани глаза мухи. При этом ученые обратили внимание на ген Toll (Tl), который кодирует рецептор регуляторного Tl-NFκB врожденного иммунного/воспалительного пути и является гомологом рецептора интерлейкина I (Ilk-1) млекопитающих.

Оказалось, что мутации, ведущие к потере этим рецептором функциональной активности, существенно подавляют тканедегенеративный эффект А-бета42 и наоборот, мутации, усиливающие активность рецептора, способствуют ускорению развития болезни Альцгеймера. Более того, ученые выяснили, что и последующие компоненты Tl-NFκB цепи также непосредственно влияют на тканедегенеративную активность А-бета42. Генетическое манипулирование с элементами этой цепи позволяет непосредственно влиять на процесс клеточной гибели в глазу мухи.

Известно, что у больных болезнью Альцгеймера в мозгу в значительной мере разбалансирован врожденный иммунитет по пути Ilk-1-NFκB. Возможно, коррекция Ilk-1-NFκB системы может иметь значимый терапевтический эффект при лечении болезни Альцгеймера и некоторых других возраст-зависимых заболеваний.

■ p53 и его сигнальные пути являются основной мишенью в терапии рака и ВИЧ

p53 – это хорошо изученный белок-онкосупрессор, который может запускать апоптоз как путем индукции транскрипции проапоптотических генов, так и напрямую влияя на митохондриальную мембрану. Примерно 50% случаев рака у человека связано с генетической или эпигенетической инактивацией p53. Поэтому одной из задач исследования была попытка оценки взаимовлияния химиотерапии и сигнальных путей белка p53. Другой задачей было изучение участия p53 в развитии иммунодефицита человека.

Недавно было обнаружено, что кроме канцерогенеза, p53, по всей видимости, играет ключевую

роль в разрушении иммунной системы вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). У носителей ВИЧ сверхэкспрессированы некоторые гены-мишени p53 (например, PUMA – член проапоптотического семейства Bcl-2), а в экспериментах *in vitro* было показано, что p53 и PUMA лимитируют скорость индукции клеточной смерти от ВИЧ инфекции. Это было продемонстрировано на нескольких модельных системах, в том числе, при изучении вызванного геном Euv апоптоза синцития и смерти клетки, индуцированной его продуктом – белком gp120.

Исходя из этого, p53 можно рассматривать как новую мишень для терапии ВИЧ.



Гидо КРЁМЕР
(Guido KROEMER)

Лаборатория апоптоза, рака и иммунитета, Институте онкологии им. Густава Руасси (Apoptosis, cancer and immunity Laboratory, Institut de cancerologie Gustave Roussy), Виллежуи, Франция

■ Сигнальные каскады p53 и NF-κB противостоят нейродегенеративным нарушениям



Карстен КУЛЬМЗЕЕ
(Carsten CULMSEE)

Институт Фармакологии и токсикологии при Университете Марбурга (Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Philipps-Universität Marburg), Марбург, Германия

Сигнальные события, происходящие в процессе нейронального апоптоза до изменений в работе митохондрий, еще не до конца изучены, но, очень вероятно, они включают в себя повреждение ДНК, запускающее активацию онкосупрессора p53.

Накопление и активация транскрипции p53 в ответ на такие события, как повреждение ДНК, происходит очень быстро. В зависимости от типа начального стресса в активации p53 оказываются задействованы совершенно разные сигнальные пути, которые могут пересекаться между собой уже после активации p53. p53 выполняет свою «смертоносную» функцию с помощью трансактивации проапоптотических генов мишеней, таких как Bax, BHL3, PUMA и NOXA. При этом они переносятся в митохондрии, инициируют снижение трансмембранного потенциала и выход факторов апоптоза AIF. Кроме того, p53 может запускать процесс гибели клетки через трансактивацию рецептора Fas или ир-регуляцию фактора APAF-1, который активирует каспазо-зависимый путь апоптоза после формирования апоптосомы, содержащей цитохром С и каспазу 9.

Хотя повреждение ДНК часто рассматривается как один из финальных аккордов в процессе апоптоза, данные группы Карстен Кульмзее говорят о том, что оно может играть определенную роль в формировании сигнального каскада, приводящего к активации p53 или ATM на ранних стадиях развития апоптоза нейронов.

Не так давно ими была описана нейропротекторная роль ДНК-репарирующего фермента ДНК-зависимой протеинкиназы DNA-PK. Нейроны, в которых находилось недостаточное количество DNA-PK, были высокочувствительными к различным стрессовым ситуациям

in vitro и *in vivo*, что говорит о чрезвычайной важности механизма репарации ДНК в эндогенных сигнальных путях. С использованием ингибитора p53 пифитрина-альфа (PFT) и его вновь синтезированного аналога ученые показали, что p53 играет важную роль в нейродегенеративных нарушениях, включая ушибы, травмы мозга, эпилепсию и болезнь Альцгеймера.

Последние результаты исследований свидетельствуют об очень высоком потенциале применения обратимого ингибирования p53 в терапии неврологических заболеваний, так как ингибиторы p53 блокируют апоптотический каскад и индуцируют эндогенную сигнализацию через NF-κB.

В нейронах p53 активируется различными стрессовыми сигналами, которые появляются в ответ на повреждение ДНК и кислородно-глюкозное голодание. После активации p53 переносится в ядро и инициирует транскрипцию проапоптотических факторов. Конститутивная сигнализация, напротив, включает в себя активацию NF-κB и индуцирует синтез антиапоптотических белков (bcl-2, bcl-xl, MnSOD, калбиндин) или ингибиторов белков апоптоза (IAPs). Для эффективного взаимодействия с соответствующими промоторными участками оба этих фактора транскрипции нуждаются в кофакторе p300. Поскольку пул p300 в ядре лимитирован, транскрипционные факторы p53 и NF-κB вынуждены «соревноваться» в возможности связывания с этими кофакторами. В зависимости от победителя, запускается про- или антиапоптотический путь.

Ингибирование ядерной транслокации p53 пифитрином-а и его производными косвенно активирует сигнальный путь NF-κB – путь выживания клетки, и приводит к усилению антиапоптотического действия ингибиторов p53.

■ Активация мишеней p53 необходима для управления старением и апоптозом



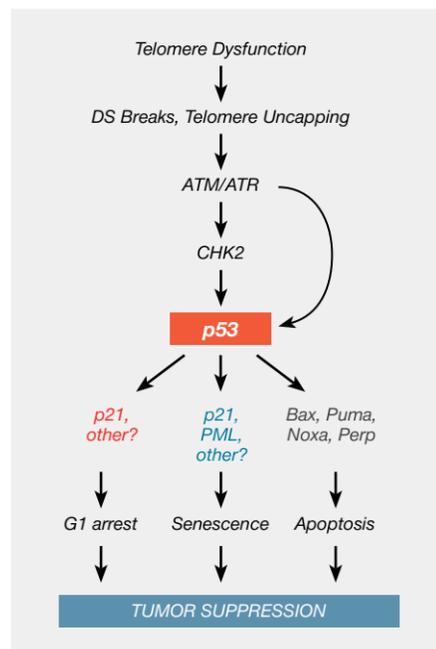
Лаура АТТАРДИ (Laura ATTARDI)
Отделение Радиационной биологии и биологии рака Университета Стэнфорда (Department of Radiation and Cancer Biology, Stanford University), Стэнфорд, США

Исследования группы Лауры Аттарди направлены, в первую очередь, на развитие представлений о механизмах действия белка p53 и роли его генов-мишеней в процессах апоптоза и супрессии опухолевого роста у мышей.

Ослабление защитной функции при старении приводит к индукции повреждения ДНК и активации белка-онкосупрессора p53.

Белок p53 играет важнейшую роль в передаче сигналов старения и апоптоза к дисфункциональным теломерам. Недостаток этого белка приводит к тому, что критически короткие декэпированные теломеры образуют хромосомные сшивки. Такие сшитые хромосомы ведут за собой изменение копийности генов и являются причиной инициации канцерогенеза.

Особенно часто это встречается в эпителиальных тканях. Дело в том, что происходит активация АТМ-киназ приводит к фосфорилированию Chk2, а он, в свою очередь, фосфорилирует



p53. В результате стабилизируется и активируется p53, который запускает транскрипцию своих генов-мишеней.

Активация мишеней необходима для управления альтернативными путями, находящимися под контролем p53 – в том числе, блокировки G1, старения и апоптоза.

Возможные вмешательства во внутриклеточные процессы. Обзор технологий. Нанороботы.

■ Цинко-пальчатые нуклеазы могут использоваться для манипулирования геномом млекопитающих



Мэтью ПОРТЕУС (Matthew PORTEUS)
Отдел педиатрии и биохимии Университет Техаса, Юго-западный Медицинский Центр (Department of Pediatrics and Biochemistry, The University of Texas Southwestern Medical Center), Даллас, США.

В лаборатории Мэтью Протеуса разработаны нуклеазы с цинковыми пальцами (ZFN), способные создавать специфические двуцепочечные разрывы в ДНК клеток млекопитающих, которые в значительной степени стимулируют процесс гомологической рекомбинации. Особенность нуклеаз ZFN заключается в возможности модификации цинко-пальчатых доменов для связывания с различными последовательностями ДНК.

Теоретически возможно создание ZFN для направленной гомологической рекомбинации в любом локусе генома.

В рамках разработки новой технологии были получены ZFNs для прицельной замены последовательности в гене GFP и гене CD8a человека. При сотрудничестве с Sangamo Biosciences (Richmond, CA), синтезирована нуклеаза, мишенью которой является экзон 5-рецептора интрелейкина общей γ -цепи. В гематопозитических клетках такие нуклеазы вносят двуцепочечные

разрывы с частотой 5-18%. Также в сотрудничестве с Sangamo сейчас разрабатывается нуклеаза, мишенью которой является локус β -глобина человека. Нуклеаза ZFN отличается от нуклеазы I-SceI своей цитотоксичностью при экспрессии в клетках млекопитающих. Она, возможно, обусловлена рестрикционной активностью вне сайта узнавания.

Поэтому основные усилия направлены на преодоление цитотоксичности нуклеаз ZFN, что может быть достигнуто двумя путями – выявлением возможных сайтов – «немишеней» и их использования для вставки чужеродной ДНК, а также повышение специфичности и уровня экспрессии этих нуклеаз в клетке. Для повышения частоты направленной гомологической рекомбинации возможно применять аденовекторы совместно с нуклеазами, которые могут повышать частоту рекомбинации в 100 раз.

Таким образом, применение аденовекторных векторов поможет в будущем оптимизировать технологию направленной гомологической рекомбинации, которая может быть использована для лечения генных заболеваний.

■ Разрабатываются методы доставки пептидо-нуклеиновых кислот в митохондрии человека



Роберт ЛАЙТАУЛЕРС (Robert LIGHTOWLERS)

Группа митохондриальных исследований, Институт неврологии, Университета Ньюкасл-апон-Тайн (Mitochondrial Research Group, Institute of Neuroscience, University of Newcastle upon Tyne), Великобритания

Группа профессора Лайтаулера изучает причины нарушения функционирования митохондрий на молекулярном уровне. Конечной целью исследований является установление ключевых механизмов экспрессии митохондриальных генов через использование трансфекции.

Пептидо-нуклеиновые кислоты (PNAs) представляют собой искусственно полученные полинуклеотиды, которые связываются с ДНК и РНК с высокой афинностью и специфичностью. Связываясь с мутантной ДНК митохондрий, PNA блокируют репликацию мутантной ДНК, не затрагивая репликацию ДНК дикого типа. **Условием успешной генной терапии является захват и транспорт таких молекул внутрь клеток.** В настоящее время эти механизмы остаются малоизученными.

В лаборатории профессора Лайтаулера при использовании конфокальной микроскопии был изучен захват пептидо-нуклеиновой кислоты, меченой биотином, культуральными клетками. Установлено, что после проникновения в клетку PNAs локализуются в цитозоле и ядре. При конъюгации PNAs с лидерным пептидом (пресиквенсом) субъединицы VIII цитохром оксидазы С человека, кодируемая ядерным геномом, **показана способность пептидо-нуклеиновой кислоты, меченой биотином, проникать в изолированные митохондрии.**

Из-за трудностей, связанных с трансфекцией митохондрий, в настоящее время уже разработаны альтернативные подходы, применяемые в культуре клеток, для экспрессии митохондриальных генов в ядре клеток того же вида (аллотипическая экспрессия) и в ядре клеток другого вида (ксенотипическая экспрессия).

■ Предложена идея молекулярных ассемблеров – устройств для «ремонта» живых организмов



Эрик Дрекслер – главный технический советник компании Nanogex. Он предложил идею молекулярного ассемблера – сложной

конструкции, которая насчитывает несколько миллионов атомов, но все-таки является одной молекулой массой от $10(9)$ до $10(10)$ ату.

Это устройство похоже на маленький робот, способный к самокопированию, доставке необходимых веществ, управлению их в местоположении химической реакции, а также производству нужных соединений на месте.



К. Эрик ДРЕКСЛЕР (K. Eric DREXLER)

Молекулярно-техническая компания Nanogex, Блумфилд Хилс, США

■ Создан микрзонд для фемтолазерной микрохирургии и получения двухфотонных изображений



Адела БЕН-ЯКАР (Adela BEN-YAKAR)

Отдел машиностроения, Университет Техаса в Остине (Mechanical Engineering Department, The University of Texas at Austin), Остин, США.



Группа доктора Бен-Якар на молекулярном уровне изучает взаимодействия тканевой организмы и фемтосекундных лазеров для разработки методов микрохирургии.

В лаборатории доктора Бен-Якар разработан микрзонд (размеры $10 \times 15 \times 40 \text{ mm}$) для проведения микроопераций с использованием фемтолазерной нанотехнологии и двухфотонной флуоресцентной микроскопии. В будущем он может быть использован как эндоскоп для получения двухфотонного изображения места

операции размером 340 nm в диаметре. Будущие разработки металл-покрытых зеркал с повышенной отражающей способностью и микролинз объектива позволят получать изображения автофлуоресценции клеток. Зонд может применяться в онкологии, дерматологии и нейрохирургии.

Другой новой разработкой является микрочип «лаборатория на чипе» (lab on a chip) для проведения аксотомии у *C.elegans* с использованием фемтолазера. После наноразрезания нервных окончаний, иннервирующих движение назад (при сохранении способности движения вперед), показано функциональное восстановление разрезанного нервного волокна при использовании флуоресцентного белка, которым метили нейроны.

Разработка этой методики позволит в будущем изучать влияние генов и лекарств на развитие и регенерацию нервной ткани.

■ Трансфекция геном NDI1 открывает новые возможности для лечения митохондриальных заболеваний

Многие заболевания митохондрий вызваны структурными и функциональными изменениями комплекса I. Поэтому основной целью исследований группы Такао Яги является разработка терапии для компенсации дефекта этого комплекса.

Наиболее перспективным методом является трансфекция геном НАДН дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*), который состоит из одной субъединицы (Ndi1) для переноса электронов на убиквинон-10 в митохондриях млекопитающих.

Поэтому трансфекция геном NDI1 открывает новые возможности для лечения митохондриальных заболеваний с помощью генной терапии.

При использовании линии мутантных клеток китайского хомячка CCL16-B2 с дефектным геном, кодирующим комплекс I, сотрудники лаборатории Такао Яги успешно провели трансфекцию митохондрий этих клеток геном NDI1. В трансфицированных клетках с функционально активной дегидрогеназой NDI1 и здоровых клетках (контроль с интактным геном комплекса I) отмечали перенос электронов при использовании в качестве субстратов глутамата и малата.



Такао ЯГИ (Takao YAGI)

Отдел молекулярной и экспериментальной медицины, Исследовательского института Скриппс (Department of Molecular and Experimental Medicine, The Scripps Research Institute), Ла Хойя, Калифорния, США

■ Разработаны методы направленной терапии раковых заболеваний с помощью нановекторов



Мауро ФЕРРАРИ
(Mauro FERRARI)

Отдел наномедицины и биомедицинских разработок, Университет Техаса (Department of Nanomedicine and Biomedical Engineering, The University of Texas), Хьюстон, США.



Цель Мауро Феррари – внедрение нанотехнологий в клиническую практику лечения рака, сердечнососудистых болезней, инфекционных заболеваний и диабета. Основной акцент делается на ранней диагностике заболевания с помощью протеомных сигнатур крови, создание нановекторов для прицельной терапии, создание «умных» имплантантов для дозирования терапевтического действия во времени.

С помощью технологии создания нанопористых силиконовых структур возможно получать **нанопоры различного диаметра с различными сорбционными свойствами поверхности для эффективного удаления белков с высокой молекулярной массой, а также для концентрации низкомолекулярных белков в биологических жидкостях.**

Эта разработка прошла успешную апробацию для детекции белков ВИЧ в сыворотке крови.

На основе этих результатов ученые группы Феррари предполагают, что такой подход будет способствовать разработке индивидуальной стратегии подбора лекарств, которые прицельно воздействуют на механизмы динамики белков

во время инфекции. Также будут возможна оценка токсичности и эффективности лекарственных средств в режиме реального времени, а также модуляции проводимой терапии с учетом изменения динамики белков.

Другой разработкой является фундаментальная мультистадийная нановекторная технология для направленной терапии новообразований таких, как рак молочной железы, придатков, кишечника и т.п. в системах *in-vitro* и *in-vivo* на животных.

Мультистадийность представляет собой различные этапы проникновения препарата через биологические барьеры: кровеносные сосуды опухоли > ткани опухоли > различные компартменты раковых клеток (цитоплазма, ядро).

Таким образом, создана нановекторная технология преодоления биологических барьеров организма для доставки лекарств в опухолевые ткани.

■ Нанотехнологии могут использоваться для восстановления гомеостаза организма



Рутледж ЕЛЛИС-БЕНКЕ
(Rutledge ELLIS-BENKE)

Отдел исследований мозга и познавательных способностей, Массачусетский технологический институт (Department of Brain and Cognitive Sciences, Massachusetts Institute of Technology), Кембридж, США



Целью исследований группы Рутледже Еллис-Бенке является разработка нановолокон, способных к самосборке для купирования кровотечений в различных тканях и органах, а также для стимуляции регенерации тканей, особенно нервной.

В лаборатории Рутледже Еллис-Бенке разработан пептидный препарат, способный к самосборке для остановки кровотечения при мозговой травме, травме позвоночника, травме печени или нарушении кожного покрова млекопитающих без необходимости проводить катетеризацию и вазоконстрикцию.

При наложении на рану происходит полимеризация с образованием нетоксичной и неиммунногенной сетки из нановолокон в течение 15 секунд.

При деградации образованного каркаса происходит высвобождение аминокислот, которые служат строительным материалом для новых клеток.

В будущем такие технологии позволят внедрять наноматериал с недифференцированными клетками в мозг без необходимости применения иммуносупрессоров.

Другой аналогичной разработкой является пептидный препарат, способный к самосборке, который стимулирует не только физическую регенерацию аксонов в месте повреждения, но и функциональную.

Это подтверждается результатами эксперимента на хомяках, у которых после повреждения зрительного тракта восстанавливалось зрение.

Научным достижением группы Рутледже Еллис-Бенке также являются

наноструктуры, которые создают специальную наносреду, способную регулировать клеточную активность, замедлять пролиферацию и дифференциацию клеток *in vitro* или *in vivo*, оставаясь невидимой для иммунной системы.

Эти выводы были сделаны по результатам успешных экспериментов на клетках линии РС12, шванновских клетках и клетках-предшественниках нейронов.

Более того, расширяя применение данной технологии, ученые успешно апробировали ее на животных с имплантацией наноматериала в головной и спинной мозг.

■ Разработаны тканеинженерные матрицы и конструкции для доставки генетического материала



Лонни ШИ
(Lonnie SHEA)

Отдел химических и биологических разработок Северо-западного университета (Department of Chemical and Biological Engineering, Northwestern University), Эванстон, Иллинойс, США



Лаборатория доктора ШИ изучает способы доставки генетического материала с помощью поровых тканеинженерных конструкций, способных к дозированному высвобождению плазмид.

Поровые тканеинженерные конструкции могут быть использованы для переноса генетического материала (ген фактора роста сосудов) и стимуляции формирования новой ткани.

В лаборатории Лонни Ши были созданы поровые ткане-

инженерные наноконструкции из полилактида-когликолида с инкапсулированными плазмидами, несущими вставки генов для трансфекции.

Было установлено, что поризация повышала уровень трансгенной экспрессии *in vivo*. Трансфицированные клетки сначала обнаруживали на периферии конструкции, а через 4 месяца экспрессию трансгенов отмечали по всему объему ткани в конструкции. В результате стабильной экспрессии кодируемого на плазмиде VEGF в объеме трансгенной ткани была повышена плотность кровяных сосудов по сравнению с контролем.

Комбинация новых наноконструкций с технологией доставки генов с помощью невирусных векторов облегчит проведение манипуляций с различными тканями в будущем, что будет способствовать развитию регенеративной медицины.

■ Созданы модели медицинских нанороботов

Основное направление работы Роберта Фрейтаса – разработка моделей медицинских нанороботов для диагностики, ремонта поврежденных тканей, клеток и органов (в том числе после криоконсервации), анализа и корректировки ДНК, уничтожения бактерии и вирусов.

Современные технологии позволят создать такое производство в течение ближайших 15-20 лет.

По мнению Роберта Фрейтаса, **максимальный размер устройства не должен превышать 1×1×3 микрона (без двигательных жгутиков).**

Молекулярное производство с помощью нанотехнологий позволит решить проблему

лечения и восстановления любого организма на молекулярном уровне.

Также эта технология позволит создавать искусственные клетки крови, или клетки с новой функциональной особенностью (например, *respiocytes*, который поможет человеку дышать под водой отказаться от антибиотиков при лечении любых инфекционных заболеваний, вылечить рак и залечить любые раны, заменять хромосомы, и таким образом избавлять от генетических заболеваний.

Нанороботы позволят убирать накопленные дефекты в организме, которые приводят к старению человека, и существенно продлевать молодость и жизнь человека.



Роберт ФРЕЙТАС
(Robert FREITAS Jr.)

Институт молекулярного производства (Institute for Molecular Manufacturing – IMM), Пало-Альто, США

Изучение внеклеточного матрикса и старения ткани

Раздел 4

МНОГИЕ процессы, связанные со старением организма, невозможно объяснить исключительно старением отдельных клеток. Так, при различных возрастных заболеваниях и просто в стареющих организмах, белки и белковые агрегаты могут накапливаться как внутри клеток (агрегация тау-белка при болезни Альцгеймера и таупатиях, агрегация супероксид дисмутаза при боковом амиотрофическом склерозе и др.), так и во внеклеточном матриксе (бета-амилоиды, конечные продукты усиленного гликозилирования (AGE), модифицированные коллаген и эластин и др.).

Борьба с белковыми агрегатами и модифицированными белками во внеклеточном матриксе – одно из перспективных направлений в области борьбы со старением.

ОДИН ИЗ ВОЗМОЖНЫХ ПОДХОДОВ К УВЕЛИЧЕНИЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ – ПОИСК СПОСОБОВ НОРМАЛИЗАЦИИ СОСТОЯНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА.

ДРУГАЯ проблема, которая не может быть решена без исследования взаимодействий между клетками при помощи экскретируемых белков цитокинов – это **снижение эффективности работы иммунной системы при старении.** Главная задача иммунной системы организма – распознавать признаки вторгшихся в организм бактерий и вирусов, а также признаки своих «измененных» клеток, например раковых. **ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРЯМО ИЛИ КОСВЕННО СВЯЗАНЫ С ХОРОШО ИЗВЕСТНОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ К ИНФЕКЦИЯМ, АУТОИММУННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ, РАКУ И СНИЖЕННЫМ ИММУННЫМ ОТВЕТом НА ВВЕДЕНИЕ ВАКЦИН.**

Хроническое воздействие антигенов на протяжении жизни, по-видимому, является главной движущей силой старения иммунитета. При этом происходит постоянное уменьшение пула наивных

(т.е. не вовлеченных в процесс узнавания антигенов) иммунных Т-клеток, что связано с инволюцией тимуса – органа, в котором созревают Т-клетки. С возрастом также уменьшается активность других клеток иммунной системы – лейкоцитов, включая макрофаги, моноциты, нейтрофилы и эозинофилы. Это приводит к различным возраст-зависимым заболеваниям. В частности, в основе патогенеза болезни Альцгеймера лежит нарушение функции микроглии, а атеросклероза – макрофагов.

Для повышения эффективности работы иммунной системы стареющего организма необходимо решить три задачи:

1. Разработка методов избирательного уничтожения стареющих иммунных клеток. перспективные направления:
 - Выработка антител к маркерам сенесцентных (стареющих) клеток.
 - Использование естественных апоптотических факторов.
 - Ограничение калорий.
2. Разработка методов усиления эффективности иммунных клеток.
3. Разработка методов борьбы с инволюцией тимуса.

РАК И СТАРЕНИЕ – ЭТО ПРОЦЕССЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ РЯДОМ ОБЩИХ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ. Оба процесса развиваются вследствие накопления клеточных нарушений и сбоя в нормальном функционировании клеток, однако происходит это, в частности, за счет межклеточных взаимодействий. Защитные механизмы, которые предохраняют клетки от нарушений и повреждений, должны одновременно защищать и от рака, и от старения. В то же время, **онкогенез и высокая продолжительность жизни требуют наличия существенного пролиферативного клеточного потенциала.**

Следовательно, системы, которые ограничивают бесконтрольную пролиферацию, должны защищать от

развития рака, но ускорять старение. Таким образом, рак и старение можно рассматривать как совместно эволюционирующие процессы, регулирующиеся определенными конвергентными и дивергентными механизмами.

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ БОРЬБЫ СО СТАРЕНИЕМ И В ОБЛАСТИ БОРЬБЫ С РАКОМ ДОЛЖНЫ ВЕСТИСЬ ОДНОВРЕМЕННО, Т.К. РАК И СТАРЕНИЕ НЕРАЗРЫВНО СВЯЗАНЫ ПРОИСХОДЯЩИМИ ПРОЦЕССАМИ

ОДНИ из самых быстроразвивающихся направлений в области борьбы со старением – **стволовые клетки, регенеративная медицина и моделирование тканей.** Все типы клеток, существующих в организме, произошли исходно из одного типа – стволовых клеток, что позволяет использовать их для регенеративной медицины и лечения различных заболеваний. Поэтому изучением стволовых клеток, их окружения, и возможностей перепрограммировать обычных клеток в стволовые занимаются множество научных групп.

Известно, что способность стволовых клеток к самообновлению и дифференцировке с возрастом снижается. Это ведёт, с одной стороны, к истощению пула стволовых клеток, а с другой – к уменьшению количества выделяемых ими факторов. В связи с этим существуют **два направления антивозрастной терапии – терапия стволовыми клетками и трофическими факторами.**

МНОГОЧИСЛЕННЫЕ ситуации (травмы, рак, инфекции и др.), при которых невозможно адекватное восстановление функции органа, вызывают необходимость полной или частичной его замены. **ПЕРСПЕКТИВНЫМ БИОИНЖЕНЕРНЫМ МЕТОДОМ МОДЕЛИРОВАНИЯ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ ЯВЛЯЕТСЯ «БИОПЕЧАТАНИЕ»** – искусственное воспроизведение тканевых

структур, основанное на способности клеток к слиянию и самосборке. В процессе биопечатания используются «биочернила» (клеточные агрегаты), «биобумага» (биосовместимый матрикс) и «биопринтер» (техническое устройство, позволяющее наслаивать клетки на матрикс в соответствии с разработанной программой). Биокартриджом являются микропипетки, из которых «чернила» выпускаются на «бумагу».

Благодаря накопленным знаниям, уже сегодня **БИОИНЖЕНЕРНЫЕ МЕТОДЫ ПОЗВОЛЯЮТ СОЗДАВАТЬ ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ НЕИММУНОГЕННЫЕ ТКАНИ И ОРГАНЫ, КОТОРЫЕ МОГУТ БЫТЬ БЫ ИМПЛАНТИРОВАНЫ НУЖДАЮЩИМСЯ В ЭТОМ ПАЦИЕНТАМ.**

ИЗВЕСТНО, что ткань, сохраненная при сверхнизких температурах (температуре жидкого азота до 196°C), может сохраняться очень долго без ухудшения своего состояния. Этот факт дает возможность сохранения органов и тканей во время транспортировки и долгосрочного хранения для будущего использования. **ОСНОВНОЙ ПРОБЛЕМОЙ КРИОКОНСЕРВАЦИИ ЯВЛЯЕТСЯ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ ВО ВРЕМЯ ОТТАИВАНИЯ.** Пока не существует методики, которая бы на 100% гарантировала сохранение клеток и тканей после глубокого замораживания.

Основные направления научных исследований в области криобиологии:

1. Разработка криопротекторов – наименее токсичных, не вызывающих побочных реакций организма.
2. Разработка методов криоконсервации тела человека в медицинских целях.
3. Разработка способов восстановления органов, тканей и организма после размораживания.
4. Разработка методов преодоления химического изменения молекул организма, особенно мозга.
5. Разработка методов сохранения биологической информации.

Внеклеточный матрикс и старение

Внеклеточные белковые скопления (амилоиды) и старение

Восстановление уровня фермента неприлизина предотвращает развитие болезни Альцгеймера



Марк С. КИНДИ
(Mark S. KINDY)

Кафедра нейробиологии, Медицинский колледж, медицинский университет Южной Каролины (Medical University of South Carolina, США).

Отложение бета-амилоида играет центральную роль в развитии болезни Альцгеймера. Очевидно, что для замедления развития болезни необходимо либо уменьшить аккумуляцию амилоида в мозгу, либо ускорить процесс его выведения.

Неприлизин – главный фермент мозга, отвечающий за разрушение бета-амилоида.

На ранних стадиях болезни Альцгеймера и в результате возрастных изменений активность неприлизина снижается.

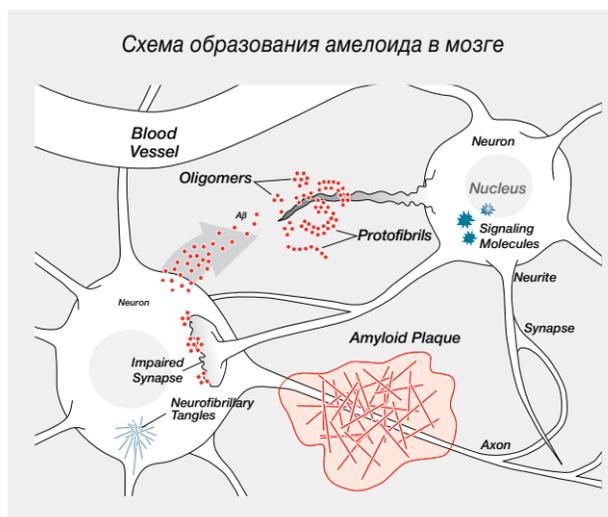
В своей работе Марк Кинди исследовал эффект введения человеческого гена неприлизина в мозг мышей с моделью болезни Альцгеймера на ранних стадиях до формирования амилоидных бляшек и оценивал влияние этого воздействия на отложение бета-амилоида и связанные с ним патогенетические изменения.

Также у мышей, подвергавшихся воздействию, наблюдалось улучшение

пространственной памяти в лабиринте Морриса.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что сверхэкспрессия гена неприлизина приводит к уменьшению бета-амилоида и сопутствующих патологических процессов.

Эта данные показывают, что восстановление уровня неприлизина в мозгу на ранних стадиях болезни Альцгеймера является эффективным методом предотвращения или смягчения развития болезни.



Многофункциональный рецептор LR11 регулирует образование бета-амилоида



Джеймс Дж. ЛА
(James J. LAN)

Отделение неврологии Университета Эмори (Emory University), Атланта, США.

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее известным заболеванием с формированием классических амилоидных отложений. Мутации ответственны за развитие заболевания в 2% случаев, тогда как причина развития спорадических форм не совсем понятна. Данные, полученные нейропатологами и генетиками, свидетельствуют, что при этом происходит потеря многофункционального рецептора LR11 (нейронального рецептора аполиipoproteина E), также известного как SORLA и SORL1.

Исследования на клеточном уровне позволяют предположить, что LR11 снижает образование бета-амилоидных отложений.

Ранее было обнаружено, что мыши, мутантные по LR11 (с недостаточным синтезом этого рецептора), показывают тенденцию к повышению экспрессии бета-амилоида в головном мозге. В данном исследовании мыши с дефицитом LR11 были

скрещены с трансгенными мышами, экспрессирующими человеческие гены, ответственные за развитие болезни Альцгеймера – пресенилин (presenilin-1) и белок-предшественник амилоида (APP).

Джеймс Ла с коллегами показали, что дефицит LR11 значительно увеличивает уровень бета-амилоида и усугубляет раннюю патологию в этой модели болезни Альцгеймера у трансгенных мышей, вызывая ускорение в ее развитии, зависимое от дозы гена LR11. Потеря этого рецептора повышает скорость накопления продуктов метаболизма APP. Авторы предположили, что рецептор LR11 регулирует процессинг и накопление бета-амилоида *in vivo*, а также то, что он важен для запуска патологического каскада реакций образования амилоида.

Поэтому контроль над экспрессией рецептора LR11 может оказывать очень важное влияние на предрасположенность к развитию болезни Альцгеймера у человека.

Препарат мелфалан и трансплантация стволовых клеток вызывают ремиссию при AL-амилоидозе

AL-амилоидоз (амилоид при этом состоит из легких цепей иммуноглобулинов) – наиболее распространенный системный амилоидоз.

Для пациентов с множественной миеломой высокие дозы препарата мелфалан, а также аутологичная трансплантация стволовых клеток являются терапией первой линии, так как обеспечивают высокий гематологический ответ и более высокую выживаемость по сравнению

с обычной химиотерапией. Высокие результаты, полученные при лечении миеломы, натолкнули на мысль о возможности использования этого подхода для борьбы с AL-амилоидозом.

Учеными группы профессора Санчоравалы было обнаружено, что этот подход приводит к ремиссии у больных AL-амилоидозом, увеличивая выживаемость пациентов.



Вайшали САНЧОРАВАЛА
(Vaishali SANCHORAWALA)

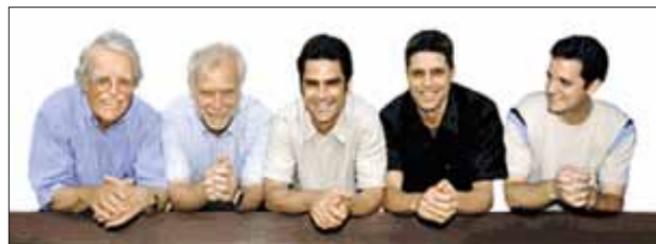
Клинический директор программы трансплантации стволовых клеток в Бостонском университете (Boston University, медицинский центр), США

■ Клетки микроглии в мозге способствуют уменьшению количества отложений бета-амилоида



Серж РИВЕСТ
(Serge RIVEST)

Кафедра молекулярной медицины медицинского факультета Университета Лавалья (Laval University) Квебек, Канада.



Серж Ривест и его коллеги из университета Лавалья поставили перед собой задачу выяснить, какую роль на самом деле играет микроглия в развитии и протекании болезни Альцгеймера.

Один из патологических процессов, сопровождающий болезнь Альцгеймера – образование в мозге скоплений бета-амилоида, так называемых амилоидных бляшек. Многочисленные исследования показали, что вокруг амилоидных бляшек происходит накопление клеток микроглии, иммунных клеток центральной нервной системы. Долгое время ученые считали, что эти клетки секретируют нейротоксические факторы и таким образом способствуют развитию нейродегенеративных процессов, характерных для болезни Альцгеймера. Поэтому для лечения использовали нестероидные противовоспалительные средства, тормозящие иммунную функцию микроглии. С другой стороны, существовала точка зрения, что микроглия обладает нейропротекторными свойствами и способствует уменьшению скоплений бета-амилоида в мозге.

Ученые провели эксперименты с использованием трансгенных мышей с нарушениями, аналогичными тем, что наблюдаются у людей, страдающих болезнью Альцгеймера. Исследования показали, что клетки костного мозга могут свободно проходить гематоэнцефалический барьер и дифференцироваться в головном мозге в клетки микроглии. Причем, такие клетки, пришедшие

из костного мозга, обладали более выраженными фагоцитарными свойствами, чем микроглия, образовавшаяся в мозге. В связи с этим, встал вопрос, каково происхождение клеток микроглии, окружающей амилоидные бляшки. В результате

проведенных исследований ученые выяснили, что основная часть этих клеток образовалась в костном мозге.

Амилоидные бляшки выделяют факторы, привлекающие стволовые клетки, в дальнейшем дифференцирующиеся в микроглию. В мозге эти клетки путем фагоцитоза способствуют уменьшению количества отложений бета-амилоида, ограничивая развитие болезни Альцгеймера.

Таким образом, была показана ошибочность старой модели лечения болезни Альцгеймера с использованием противовоспалительных средств. Также открываются широкие возможности лечения и профилактики болезни Альцгеймера с использованием стволовых клеток костного мозга. При этом на ранних стадиях развития заболевания не будет необходимости даже делать инъекции клеток непосредственно в пораженные области, так как амилоидные бляшки сами привлекают стволовые клетки.

Следующим этапом работы должны стать исследования на человеческих клетках и белках, проведенные *in vitro*. В случае успеха этих экспериментов, можно будет говорить о проведении клинических исследований.

■ Ингибиторы связывания белка SAP с амилоидными фибриллами можно использовать для лечения амилоидозов



Филип ХОКИНС
(Philip.N. HAWKINS)

Ведущий научный сотрудник Национального центра исследования амилоидоза (National Amyloidosis Centre), UCL (University College of London), Лондон, Великобритания.

Обычный белок плазмы – плазменный компонент амилоида P (SAP) связывается с фибриллами всех типов амилоидных отложений и таким образом участвует в образовании амилоида. Это связано со специфическим кальций-зависимым связыванием с аминокислотными мотивами, которыми обладают все типы амилоидных фибрилл.

SAP очень устойчив к протеолизу, его связывание с амилоидными фибриллами защищает их от разрушения фагоцитами и протеолитическими ферментами.

Таким образом, SAP остается в составе амилоидных отложений в течение длительного времени, не изменяясь. У мышей и хомяков плазменные концентрации SAP напрямую связаны с

амилоидогенезом. Филип Хокинс с коллегами предположили, что SAP может отвечать за невозможность удаления амилоидных отложений, приводя, таким образом, к повреждению ткани и развитию заболевания.

Для вмешательства в этот процесс был разработан препарат, являющийся конкурентным ингибитором связывания SAP с амилоидными фибриллами. Это вещество димеризует молекулы SAP, образуя поперечные сшивки, поэтому они легко выводятся через печень.

Это приводит к значительному снижению уровня циркулирующего SAP. Это вещество представляет собой новый подход к лечению как системных, так и локальных амилоидозов, включая болезнь Альцгеймера и диабет типа 2.

■ Изоформы белка цистатина С формируют амилоид и участвуют в развитии ангиопатии

Хорошо изученный белок цистатин С, ингибитор протеаз, играет значительную роль в развитии заболевания, приводящего к повторным инсультам (Цистатин С амилоидной ангиопатии человека).

В ходе исследования группа Розы Стэнифорс выявила несколько изоформ этого белка, которые могут инициировать процесс сборки амилоидных фибрилл.

В том числе, к ним относится димерная форма, образующаяся в результате соединения двух молекул цистатина и их обмена участками цепей между собой. В результате этого процесса происходит формирование особо устойчивых олигомеров, что является важным

этапом формирования амилоидных фибрилл.

Исследования доктора Стэнифорс проливают свет на механизм превращения нормальных форм белка в патогенные комплексы. Понимание последовательных стадий превращения необходимо для регуляции этого процесса на разных уровнях.

Кроме того, как показывают исследования, некоторые промежуточные продукты этого превращения более токсичны для организма, чем конечные.

Таким образом, проведенные исследования открывают широкие возможности для разработки новых методов лечения амилоидозов.



Рози СТАНИФОРС
(Rosie STANIFORTH)

Кафедра молекулярной биологии и биотехнологии, Университет Шеффилда (Sheffield University, Великобритания).

■ Модификации белка транстиретина могут влиять на формирование амилоида



Лоурин КОННОРС
Laureen CONNORS

Кафедра биохимии
школы медицины
Бостонского
университета (Boston
University, США).

Транстиретин в норме является устойчивым белком плазмы, но в случае старческого амилоидоза он откладывается в ткани в виде амилоидных фибрилл, что приводит к тяжелым дисфункциям органов.

Обычно транстиретин присутствует в организме в форме тетрамера, но в некоторых случаях образуются мономерные белки, способные связываться между собой и образовывать фибриллы, что и становится причиной развития амилоидозов. Следовательно, для развития заболевания тетрамер белка сначала должен диссоциировать на мономеры.

Ранее было показано, что способность транстиретина образовывать устойчивый комплекс может быть связана с химической модифи-

кацией отдельно взятого остатка цистеина (Cys10) в его составе путем образования смешанных дисульфидных связей. Наиболее распространенными модификациями белка в организме является присоединение к нему S-сульфоната и S-цистеина.

Группа Лоурин Коннорс провела исследование влияния S-сульфоната и S-цистеина на устойчивость четвертичной структуры транстиретина. В результате было показано, что S-сульфонирование транстиретина усиливает процесс диссоциации тетрамера белка, что способствует развитию заболевания, в то время как присоединение S-цистеина, напротив, стабилизирует комплекс.

В дальнейшем понимание механизмов регуляции устойчивости стабильного тетрамера транстиретина может способствовать созданию новых методов лечения и профилактики амилоидозов.

■ Воздействие на никотиновые рецепторы может снижать уровень бета-амилоида

Уровень бета-амилоида в мозгу курящих пациентов с болезнью Альцгеймера достоверно ниже, чем у некурящих больных. Аналогичные данные были получены при изучении эффектов никотина на трансгенных мышах с повышенным уровнем предшественника амилоида.

Для выяснения механизма, с помощью которого никотин регулирует процессинг предшественника амилоида (APP), ученые группы Агнеты Норнберг измерили его уровень и уровень бета-амилоида в линиях клеток, экспрессирующих различные подтипы никотиновых рецепторов или не экспрессирующих их.

Результаты исследований показали, что для

специфических изменений в процессинге APP необходимо связывание вещества с сайтом связывания агонистов, а не активация рецептора. При этом блокатор открытых каналов мекамиламин снимал никотин-зависимое повышение уровня APP.

Кроме того, в клетках, не экспрессирующих никотиновые рецепторы, изменения процессинга APP не наблюдалось, что свидетельствует о том, что описанные эффекты опосредованы воздействием на рецептор, а не прямым действием никотина на клетку.

Полученные результаты могут быть использованы в разработке новых препаратов, снижающих уровень амилоида, путем воздействия на никотиновые рецепторы ацетилхолина.



Агнета НОРНБЕРГ
(Agneta NORDBERG)

Кафедра
нейробиологии,
гигиены и
социологии,
Каролинский
институт (Karolinska
Institute, Стокгольм,
Швеция).

■ Количество неэнзиматических сшивок при старении скелетной мускулатуры зависит от физической активности

Группа Тодда Траппе изучает изменения в структуре, функциях и биохимии коллагена в соединительной ткани мышц в процессе старения.

Исследования на животных показали, что при старении и длительной неподвижности в соединительной ткани мышц увеличивается содержание коллагена, накапливаются гидроксизилилпиридинолиновые сшивки и продукты неэнзиматического гликозилирования. Исследования для человека впервые провела группа Тодда Траппе. После биопсии соединительной ткани мышц тренированных и нетренированных мужчин и женщин разного возраста удалось измерить концентрацию коллагена, коллагеновых сшивок и продуктов неэнзиматического гликозилирования. Среди

людей, ведущих пассивный образ жизни (как мужчин, так и женщин) изменений концентрации коллагена и гидроксизилилпиридинолиновых сшивок с возрастом не наблюдалось. Однако отмечалось увеличение количества неэнзиматических сшивок при старении (на 200%). Также было показано, что в соединительной ткани мышц нетренированных людей вне зависимости от пола количество продуктов неэнзиматического гликозилирования увеличено, тогда как концентрации коллагена и гидроксизилилпиридинолиновых сшивок остаются неизменными.

Изучение механизмов неэнзиматического гликозилирования в соединительных тканях мышц поможет понять причины старения и дисфункции скелетной мускулатуры.



Тодд ТРАППЕ
(Todd TRAPPE)

Школа физкультуры,
спорта, и научного
подхода к упражнениям
Государственного
университета Балл
(School of Physical
Education, Sport, and
Exercise Science at
Ball State University),
University of Wisconsin),
Манси, США.

Связь гликозилирования белков и белковых сшивок конечных продуктов гликозилирования (AGE) со старением

■ Фармакологическое расщепление сшивок белка



Группа ученых под руководством доктора Жозефины Форбс изучает осложнения гликирования и диабета в Бэйкерском Исследовательском институте сердца в Мельбурне (Австралия).

Исследователи ведут поиск способов разработки фармакологических препаратов, использование которых даст возможность отделять молекулы белков и сахаров для разрушения перекрестных связей.

Создание таких лекарств позволит уменьшить количество конечных продуктов гликирования в тканях.

Возможно, что в перспективе белок сможет восстанавливаться и возвращаться к своему нормальному состоянию, что отменит негативные эффекты гликации.



Жозефина ФОРБС
(Josephine FORBES)

Бэйкерский
Исследовательский
Институт Сердца,
Мельбурн, Австралия
(Baker Heart Research
Institute, Melbourne,
Australia)

■ Накопление продуктов неэнзиматического гликозилирования способствует развитию диабета, ночного апноэ и других возраст-зависимых заболеваний



Ричард БУКАЛА,
(Richard BUCALA)

Отдел внутренней медицины (Department of Internal Medicine) Медицинской школы Йельского университета (Yale University School of Medicine) New Haven Школа Медицины, Нью-Хейвен, США.

Ученые группы Ричарда Букалы изучают уровень накопления продуктов неэнзиматического гликозилирования у пациентов с различными возраст-зависимыми заболеваниями.

В ходе исследования ученые определяли количество продуктов неэнзиматического гликозилирования у пациентов с обструктивным ночным апноэ (119 человек), не болеющих диабетом, среди больных диабетом второго типа (134 человека) и среди здоровых людей (234 человека – контрольная группа).

В результате было обнаружено, что уровень продуктов неэнзиматического гликозилирования был увеличен в сыворотке крови пациентов с диагно-

зом апноэ в сравнении с контролем, но самым высоким уровень был среди больных сахарным диабетом второго типа. Интересно, что количество продуктов неэнзиматического гликозилирования коррелировало с длительностью ночных задержек, содержанием 8-изопростана в плазме (биохимический маркер оксидативного стресса), но не с уровнем глюкозы.

Ученые также выяснили, что продукты неэнзиматического гликозилирования играют роль в воспалительных процессах, сосудистых патологиях, изменениях структуры стекловидного тела и нефропатиях, связанных с сахарным диабетом и процессами старения.

Важность научной работы группы Ричарда заключается в детальном исследовании механизмов влияния продуктов неэнзиматического гликозилирования на иммунную систему, структуру сосудов, стекловидного тела, работу почек при старении и различных возрастных заболеваниях.

■ Аминогуанидин ингибирует гликирование и предотвращает старение кожи

Результаты исследований косметической компании Лореаль показывают, что продукты гликирования накапливаются при старении в медленно обновляющихся тканях, включая кожу.

Анализ биомаркеров кожи выявил биологические и морфологические изменения, которые прямо связаны с гликированием.

Эти изменения включают в себя активацию фибробластов, увеличение количества матричных молекул коллагена, продукцию металлопротеиназы и утолщение базальной мембраны. Данные изменения ингибировали с помощью аминогуанидина, хорошо

известного ингибитора гликирования. Действия аминогуанидина заключаются в формировании гуанидин-дигидрокарбонильных остатков, которые, таким образом, снижают количество свободных карбониллов. Все эти процессы происходят на ранних стадиях гликирования.

Таким образом, результаты исследования группы Герве Пагеона показывают, что ингибирование гликирования предотвращает старение кожи.

В дальнейшем эти разработки будут использованы для создания передовой косметики для борьбы со старением кожи.



Герве ПАГЕОН
(Hervé PIGEON)

Научный центр Шарля Звиака Компании Лореаль (L'Oréal, Centre Charles Zviak, Центр, Clichy Cédex France), Клиши Седекс, Франция

■ Продукты неэнзиматического гликозилирования влияют на развитие старческих заболеваний



Анна Мария ШМИДТ
(Ann Marie SCHMIDT)

Отделение хирургии Медицинского центра Колумбийского университета (Columbia University Medical Center, Department of Surgery), Нью-Йорк, США.



Группа Анны Марии Шмидт изучает AGEs и влияние их взаимодействий со специфическими рецепторами на развитие старческих заболеваний (сердечно-сосудистые, нейродегенеративные, воспалительные).

Продукты неэнзиматического гликозилирования, продукты окисления белков и липидов (AGEs) накапливаются в течение жизни организмов. Важную роль AGEs играют в активации рецептора для AGEs – RAGE, трансмембранного рецептора семейства иммуноглобулинов. Ученые предполагают, что таким образом AGEs

Целевое терапевтическое влияние на уровень рецепторов к AGEs в организме может быть полезным в лечении сосудистых и нейродегенеративных заболеваний. Поскольку гены, кодирующие эти рецепторы, очень полиморфны, в качестве лечебного подхода можно рассматривать генетический контроль.

стимулируют процессы, сопряженные с воспалением и его последствиями в разных тканях, а это способствует осложнениям при диабете, воспалительных и нейродегенеративных процессах и в ходе старения. Научной группой Шмидт на культуре клеток и на животных моделях было показано, что рецепторы RAGE, активированные AGEs, влияют на прогрессию сосудистых заболеваний.

Кроме того, в патогенезе болезни Альцгеймера также прослеживается взаимодействие между бета-амилоидным белком и рецепторами RAGE. Влияние RAGE на микроглию, гематоэнцефалический барьер и нейроны осуществляется через множество сигнальных каскадов. Последние исследования показали, что комплекс бета-амилоид+RAGE усиливает стресс нейронов и дальнейшее накопление бета-амилоида, что приводит к ухудшению памяти и обучаемости.

■ Генетическая регуляция рецептора конечных продуктов гликирования защищает от образования вредных белковых комплексов

Высокие уровни окислительного стресса и воспаления ассоциированы с сердечно-сосудистыми заболеваниями и связаны с конечными продуктами гликирования. Они взаимодействуют с различными рецепторами, включая RAGE1.

В своем исследовании Хелен Влассара из Медицинской школы Гора Синай (Нью-Йорк), показала, что суперэкспрессия рецептора

RAGE1 способствует удалению продуктов гликирования и блокирует окислительный стресс и воспаление.

В результате повышается защита организма от артериальной гиперплазии и воспаления, вызванного травмой.

Поэтому так важно найти способы фармакологической регуляции экспрессии рецептора RAGE1.



Хелен ВЛАССАРА
(Helen VLASSARA)

Медицинская школа Гора Синай, (Mount Sinai Medical Center) Нью-Йорк, США

■ Феноцилтиозолин способен разрывать поперечные сшивки между белками



Джон БЕЙНЕС
(John W. BAYNES)

Отдел химии и биохимии Университета Северной Каролины (Dept. of Chemistry and Biochemistry, University of South Carolina), Колумбия, США

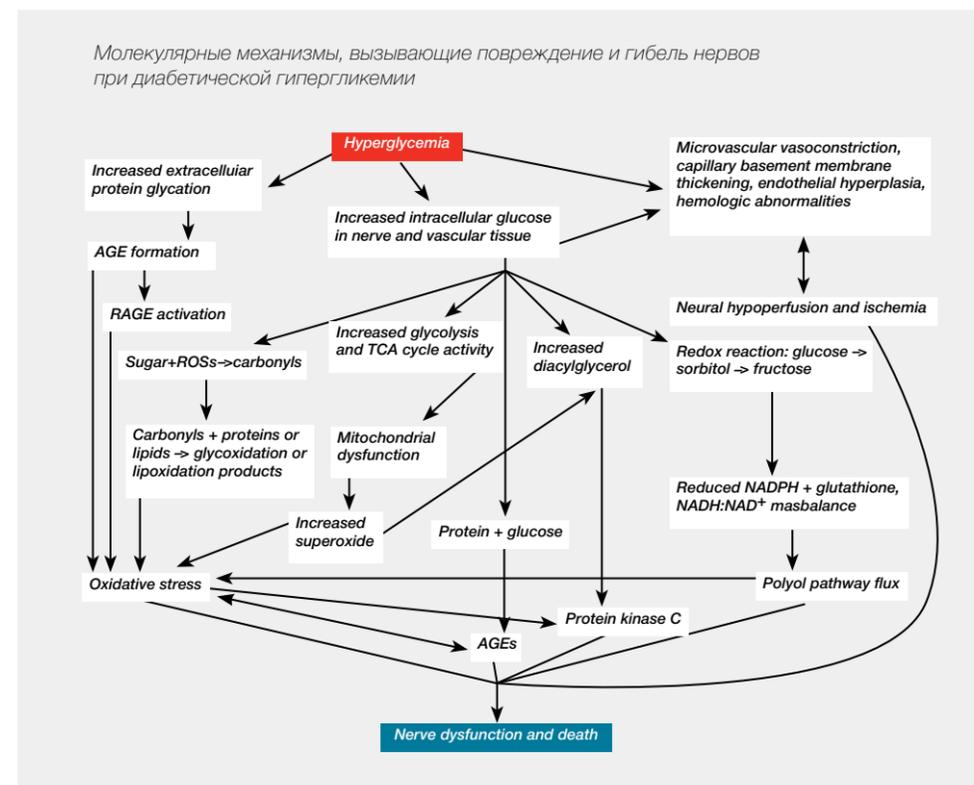
Образование продуктов ускоренного гликирования белков провоцируется гипергликемией, которая ведет к осложнению диабета. Такие продукты как N-ε-карбоксиметил лизин и пентозидин формируются как результат гликирования и автоокисления. Противостоять гликированию могут ингибиторы, которые благодаря нуклеофильной природе взаимодействуют в карбонильными интермедиатами и нейтрализуют их.

В качестве критерия оценки ингибирования использовали концентрацию вещества, способного ингибировать на уровне 50% автоокисление аскорбиновой кислоты в фосфатном буфере, которое катализируется ионами меди. В качестве ингибиторов

окислительного стресса успешно использовали аминогуанидин, пиридоксамин, карнозин, феназинедиамин, ОРВ-9195 и тенилсетам.

Наиболее эффективно поперечные связи между продуктами гликирования устранялись феноцилтиозолином и продуктами его гидролиза.

Ученые пришли к выводу, что миллимолярные концентрации ингибиторов в исследованиях *in vitro* действуют как хелатирующие агенты или ингибиторы окисления, а при терапевтических концентрациях данные вещества способны создавать защиту от последствий диабета и старения, что может быть учтено при разработке медицинских препаратов.



■ Тенилсетам блокирует поперечные сшивки между амилоидными бляшками



Геральд МЮНЧ
(Gerald MÜNCH)

Университета Джеймса Кука (James Cook University) Квинсленд, Австралия

Один из научных интересов группы Геральда Мюнча – болезнь Альцгеймера с акцентом на карбонильный стресс при старении и нейродегенеративных процессах.

Неферментативное гликозилирование белков, которое ускоряется при диабете ведет образованию продуктов усиленного гликирования (AGE). Тенилсетам успешно используется для ингибирования поперечных сшивок между AGE *in vitro*.

Ученые группы Геральда Мюнча показали, что Тенилсетам ковалентно присоединяется к гликированным белкам, блокируя активные сайты для дальнейшей полимеризации в AGE.

Применение Тенилсетам благоприятно сказывается на пациентах с болезнью Альцгеймера. Препарат блокирует поперечные сшивки между амилоидными бляшками и уменьшает воспалительные реакции в микроглии.

■ Витамина Е снижает количество гликированного гемоглобина и уровень перекисного окисления липидов

Основными факторами борьбы с гликированием являются классические антиоксиданты такие, как витамин Е или N-ацетилцистеин.

Среди молекул, которые способны противостоять AGE, выделяют такие нуклеофилы как пиридоксамин, тенилсетам,

Добавление витамина Е в пищу снижает количество гликированного гемоглобина, уровень перекисного окисления липидов и окисления липидов низкой плотности.

2,3-диаминофеназон, ОРВ-9195, метформин и аминогуанидин.

Механизм действия этих веществ заключается в ингибировании AGE через инактивацию интермедиатов.



Доминик БОННЕФОН-РУССЕЛО
(Dominique BONNEFONT-ROUSSELOT)

Университет Париж-Декарт (Université Paris-Descartes) Париж, Франция

■ Витамины В1 и В6 могут применяться для борьбы с осложнениями диабета и проявлениями старения



Билли ХУДСОН
(Billy HUDSON)

Университета Канзаса (University of Kansas), Канзас, США.

Учеными группы Билли Худсона было показано, что *in vitro* пиридоксамин и тиамин пиродифосфат (витамины группы В) более эффективно ингибируют формирование AGE, чем аминогуанидин.

Полученные результаты свидетельствуют, что витамины В1 и В6 могут применяться для борьбы с осложнениями диабета и при старении. Также установле-

но, что аминогуанидин ингибировал процесс гликирования на поздних стадиях хуже, чем на ранних.

Ученые предполагают, что интенсивная терапия пиридоксамином и тиамин пиродифосфатом в сочетании с другими препаратами поможет в облегчении осложнений диабета за счет снижения степени гликирования белков.

■ Рутин (Витамин Р) и его производные снижают уровень гликирования белков



Даниель СЕРВАНТЕС-ЛАУРЕАН (Daniel CERVANTES-LAUREAN)

Отдел химии и биохимии Государственного университета Южной Дакоты (Chemistry and Biochemistry Department, South Dakota State University) Вермилтон, США

Группа Даниеля Сервантеса-Лауреана изучает дисфункцию белков, вызванную окислительным стрессом при старении, диабете и онкологических заболеваниях.

В настоящее время ведутся работы по количественному анализу повреждения белков и активации биологических защитных механизмов против окислительного стресса.

Существуют данные, что рутин, флавоноиды во фруктах и овощах и их производные обладают способностью модулировать образование продуктов ускоренного гликозилирования.

Группа Даниеля Сервантеса-Лауреана изучала влияние рутина

и его производных с помощью биомаркеров AGE таких как пентозидин, карбоксиметиллизин, флуоресцентных остатков в коллагене и автоокисления глюкозы.

В ходе исследований было показано, что рутин и его производные ингибировали автоокисление глюкозы и образование пентозидина и карбоксиметиллизина.

Возможно, что данные действия рутина будут способствовать улучшению здоровья, связанного с потреблением рутина.

Результаты исследования говорят о том, что рутин и его производные могут предотвращать гликирование белков.

■ Пиридоксин и пиридоксамин предотвращают гликозилирование белков и снижают уровень перекисного окисления липидов



Сушил ДЖЕЙН (Sushil K. JAIN)

Педиатрическое отделение Центра наук о здоровье Государственного университета Луизианы (Department of Pediatrics, Louisiana State University Health Sciences Center), Шreveпорт, США.

Известно, что активные формы кислорода (АФК) являются факторами, вызывающими клеточные дисфункции и осложнения при диабете.

Целью исследований, проведенных группой Сушил Джейн, было изучение влияния пиридоксина (П) и пиридоксамина (ПМ) (две разновидности, в которых витамин В6 встречается в пищевых продуктах) на гликозилирование и ингибирование образования АФК, а также перекисное окисление липидов.

Образование АФК оценивали с помощью уменьшения уровня цитохрома С глюкозой в буферном растворе.

Для оценки эффекта *in vitro* эритроциты обрабатывали нейтральным раствором и раствором с высокой концентрацией глюкозы с пиридоксином и пиридоксамином.

В результате исследований было показано, что витамин В6 предотвращает гликозилирование белков и значительно снижает уровень перекисного окисления липидов в клетках в гиперосмотическом растворе глюкозы.

Таким образом, пищевая добавка витамина В6 может снизить проявления старения клеток через гликозилирование при диабете.

■ Имбирь, тмин и корица могут использоваться как ингибиторы гликирования при диабете и старении



Банупракаш РЕДДИ (Bhanuprakash REDDY)

Национальный институт питания (National Institute of Nutrition), Хайдарабад, Индия.

Научная группа Банупракаша Редди изучала антигликирующее действие растительных водных вытяжек.

Исследование показало, что из 17 водных вытяжек 5 оказывали ингибирующее действие на формирование продуктов усиленного гликирования белков *in vitro*.

Наибольшую ингибирующую эффективность показали водные вытяжки имбиря, тмина, корицы, черного перца и зеленого чая.

Вытяжки из этих растительных продуктов ингибировали AGE на 40-90% при концентрации 1.0 мг/мл. Полученные данные показали важность некоторых диетических компонентов в ингибировании или предотвращении гликирования белков.

Возможно, что данные диетические агенты будут использованы в комплексной терапии для борьбы с гликированием белков *in vivo* при диабете и старении.

■ Таурин снижает уровень гликирования гемоглобина в эритроцитах

Показано, что добавление таурина в пищу помогает противостоять окислительному стрессу, диабетической нефропатии и ретинопатии.

Ученые группы Карани Венкатараман Анурада предположили, что таурин также снижает уровень перекисного окисления липидов и гликозилирования в эритроцитах. Исследование показало что таурин статистически значимо

снижал уровень гликирования гемоглобина и образование продуктов перекисного окисления липидов в эритроцитах, обработанных глюкозой.

Таким образом, ученые пришли к выводу, что таурин является важным компонентом, который регулирует физиологические функции эритроцитов, что может быть использовано против гликирования в комплексной терапии при диабете.



Карани Венкатараман АНУРАДА (Carani Venkataraman ANURADHA)

Университет Аннамалай (Annamalai University) Тамилнад, Индия

■ Алагебриум разрывает поперечные сшивки и улучшает состояние сердца при диастолической недостаточности



Джорж БАКРИС (George L. BAKRIS)

Университет Раша (Rush University), Чикаго, США.

Алагебриум (или ALT-711) является первым препаратом тиазолинового ряда, который вызывает разрывы поперечных сшивок между белками и борется с изменениями при старении и атеросклерозе.

Группа Джоржа Бакриса, изучавшая влияние препарата на людей, сделала вывод, что он безопасен и хорошо

переносится пациентами. В настоящее время алагебриум проходит клинические испытания для борьбы с сердечно-сосудистой патологией при старении.

Алагебриум стимулировал артериальную пластичность у пожилых людей и улучшал состояние сердца при диастолической недостаточности.

Коллаген, эластин и старение

■ Найдены пути регуляции лизил-оксидазы – катализатора образования внутри- и межмолекулярных сшивок



Нобору МАНАБЕ
(Noboru MANABE)

Отделение исследования жизни животных Университета Токио (Research Unit for Animal at The University of Tokyo), Япония.

Группа Нобору Манабэ изучает клеточные и молекулярные механизмы образования фиброзов на животных моделях.

Лизилоксидаза – внеклеточный фермент, который играет ключевую роль в пост-трансляционных модификациях коллагена и эластина.

Лизил-оксидаза катализирует образование внутри- и межмолекулярных сшивок. Считается, что внеклеточный матрикс, пронизанный

сшивками, очень устойчив к разрушающим ферментам. Поэтому ученые группы **Нобору Манабэ** предполагают, что гиперэкспрессия лизил-оксидазы провоцирует дегенерацию фиброзной ткани. В исследовании использовали мышей с врожденным тубулоинтерстициальным фиброзом при гломерулонефрите.

В результате выяснилось, что уровень лизил-оксидазы в почках мышей с наследственным хроническим фиброзом почек регулирует трансформирующий фактор роста бета1.

■ Процесс образования белковых сшивок зависит от содержания меди в организме

Группа Роберта Рукера изучает механизмы образования неэнзиматических сшивок в структуре коллагена и эластина.

Процесс образования сшивок чувствителен к содержанию меди в организме, т.к. медь является кофактором фермента лизил-оксидазы (катализирует окислительное дезаминирование лизиновых остатков, вовлеченных в формирование сшивок).

Функциональная активность фермента лизил-оксидазы у мышей с дефицитом меди в рационе была снижена на половину или на 2/3 от нормы.

Ученые исследовали, как различное содержание меди в потребляемой пище влияет на образование сшивок. Они оценивали уровень лизил-оксидазы в тканях мыши. Самые высокие концентрации лизил-оксидазы были обнаружены в соединительной ткани (сухожилия, кожа), средние по-

казатели – в аорте, почках, легких и печени. А самая низкая концентрация была выявлена в тканях скелетной мускулатуры и диафрагмы. Мыши, рацион которых содержал 2 микрограмма/грамм меди, демонстрировали меньшую функциональную активность лизил-оксидазы (в коже), чем мыши, которые получали с пищей по 10 микрограмм/грамм.

Однако дефицит меди не влиял на уровень мРНК для лизил-оксидазы. В исследовании подчеркиваются незначительные изменения количества фермента при различных диетах и небольшое снижение функциональной активности при недостатке меди.

Темой для дальнейших исследований ученых может стать понимание механизмов образования сшивок в структуре коллагена и эластина, т.к. именно они приводят к старению всех тканей организма, а особенно – кожи и соединительной ткани.



Роберт Б. РУКЕР
(Robert B. RUCKER)

Отделение изучения питания (Department of Nutrition) Медицинской школы (School of Medicine), Университета Дэвиса (Davis University of California), Калифорния, США

■ Хелатирующие агенты могут способствовать замедлению старения хрусталика глаза



Франк ГИБЛИН
(Frank GIBLIN)

Институт исследования глаза при Оклендском Университете (Eye Research Institute at Oakland University), Рочестер, США.

При сахарном диабете, а также с возрастом, наблюдается снижение экспрессии фермента лизил-оксидазы, что сопровождается увеличением уровня продуктов окисления лизина – аллизина (ALL) и конечного продукта окисления – 2-аминоадипиновой кислоты (2-AAA). При этом оказалось, что **уровень обоих продуктов увеличился у пациентов с возрастом и при прогрессирующем развитии катаракты**. Однако у диабетиков в хрусталике происходило увеличение только одного из продуктов – аллизина. Группу доктора Гиблина заинтересовали механизмы возникновения таких различий.

Хрусталики подопытных кроликов подвергали гипербарической оксигенации (насыщение кислородом под повышенным давлением). Далее с помощью массовой спектрометрии исследовали

содержание ALL, 2-AAA. **При оксигенации в ядрах хрусталика резко увеличивался только уровень ALL**. Ученые предположили, что причина отсутствия роста 2-AAA – условия, при которых окисление лизина не осуществлялось до конечного продукта. Кроме того, образование маркеров окисления глюкозы и липидов при этом также не наблюдалось. Следовательно, при старении, как и при оксигенации, происходит каталитическое окисление лизина до дикарбониллов с участием ионов металлов, а не перекисное окисление до аскорбатов, на что указывало бы наличие 2-AAA.

Это говорит о том, что применение хелатирующих агентов может способствовать замедлению старения хрусталика с возрастом.

■ Снижение количества дивалентных сшивок в коллагеновых волокнах вызывает остеопороз

С возрастом меняются механические свойства костной ткани, что является причиной возникновения остеопороза и других старческих заболеваний. Молекулярные причины этих изменений – предмет исследований лаборатории Гитте Ортофт.

Ученые исследовали ультраструктуру трабекул кости, а также количество разных типов сшивок в коллагеновых волокнах в зависимости от возраста пациента. Образцы позвоночной губчатой кости были взяты у 43 здоровых людей в возрасте от 15 до 90 лет. Их сравнивали с образцами костной ткани людей 70-90 лет, страдающих остеопорозом.

По-видимому, утрата дивалентных сшивок и есть одна из причин развития хрупкости костей.

Как выяснилось, архитектура самих трабекул кости у больных не изменялась, однако **наблюдались значительные изменения в количестве и типе сшивок**. У больных остеопорозом уровень так называемых дивалентных сшивок, формирование которых осуществляет фермент лизил-оксидаза, был понижен на 30% по сравнению со здоровыми людьми. При этом данные сшивки – наиболее часто встречающиеся типы межмолекулярных связей в коллагеновых волокнах.



Гитте ОРТОФТ
(Gitte ORTOFT)

Отдел биологии соединительной ткани, Институт анатомии Университета Орхуса (Department of Connective Tissue Biology, Institute of Anatomy, University of Aarhus), Орхус, Дания.

Роль металлопротеиназ (ММП) в старении

■ Дефицит магния активизирует ММП и приводит к деградации внеклеточной матрицы



Ольга ГРОМОВА
МГУ имени М.В. Ломоносова, Российский центр «Нейробиология» Института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва



Коллагеновые волокна являются основной структурной поддержкой соединительной ткани. Их избыток или слишком малая активность коллагеназ приводит к увеличению плотности волокон и к формированию менее гибкой ткани. Наоборот, чрезмерная активность коллагеназ приведет к неуправляемой фрагментации коллагена, что сделает ткань более аморфной.

Непосредственно ионы Mg^{2+} не взаимодействуют ни с молекулами коллагена, ни с TIMP-белками, поэтому важно было изучить эффект Mg^{2+} на активность коллагеназ.

Ученые группы Ольги Громовой предположили, что дефицит Mg^{2+} должен приводить к повышению активности

ММП (в частности, коллагеназ). В ходе исследования было выяснено, что **вне зависимости от причин возникновения аномалии в структуре соединительной ткани ее состояние улучшается, если активности коллагеназ и эластаз, а так же биосинтетических ферментов глюкозаминогликанов (гиалуронансинтетаз, гиалуронидаз, β -галактозидаз) будут сбалансированы.**

По всей видимости, этот баланс достигается непосредственным эффектом воздействия адекватных доз ионов магния.

Напротив, при дефиците Mg^{2+} синтез белков в соединительной ткани замедляется, активность ММП увеличивается, и внеклеточная матрица прогрессивно деградирует, так как структурная поддержка ткани (в частности, коллагеновые волокна) разрушается быстрее, чем синтезируется.

■ Светодиодная терапия снижает уровень ММП и активизирует коллагеновый синтез

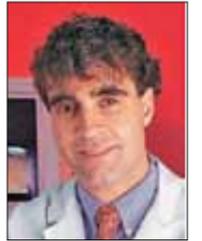
В процессе старения в тканях кожи увеличивается уровень матричных металлопротеиназ и снижается уровень коллагена. Группой доктора Баролета исследовался эффект воздействия на ткани пульсирующего светодиода («light-emitting diode (LED) treatments») с длиной волны излучения 660 нм. Эффект терапии сначала оценивали на модели культуры тканей человека, а затем у людей пожилого возраста.

Было показано, что при воздействии светодиодом уровень проколлагена типа 1 в тканях возрастал на 31%, а уровень металлопротеиназы ММП-1 снижался на 18% по сравнению с контролем.

Кроме того, открываются новые перспективы для исследований, направленных на борьбу с возрастным снижением уровня коллагена в целом.

Кроме того, пациенты, прошедшие данную терапию отмечали, что их **кожа становилась более эластичной, морщины уменьшались.**

Важно отметить, что гистологической трансформации тканей или каких-либо других негативных последствий для кожи после воздействия светодиодом не было обнаружено. Эти результаты показывают, что **светодиодная терапия может стать безопасным и эффективным путем замедления старения кожи.**



Дэниел БАРОЛЕ (Daniel BAROLET)
Лаборатории оптической коррекции кожи на базе Университета Макгилл (McGill University), Монреаль, Канада.

■ Сниженная активность ЦОГ-2 подавляет синтез ММП и защищает атеросклеротические бляшки от разрыва



Франческо ЦИПОЛЛОНИ (Francesco CIPOLLONE)

Центр исследования возрастных изменений Университета Габриэля Д'Аннунцио (Unit Aging Research Center, G. d'Annunzio University), Кьети-Пескара, Италия.

Известно, что циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) косвенно влияет на синтез ММП макрофагами в нестабильных атеросклеротических бляшках. Кроме того, установлено, что у лиц с аллелем -765С плазменный уровень С-реактивного белка (СРБ) ниже, чем у гомозигот по аллели -765G.

Ученые группы Франческо Циполлони выполнили генетический анализ у 1728 человек с высоким сердечно-сосудистым риском. Были обследованы 864 пациента с первым инфарктом миокарда (ИМ) или атеротромботическим ишемическим инсультом, а также 864 человека из группы контроля. Участники обеих групп были сопоставимы по наличию факторов сердечно-сосудистого риска и терапии сопутствующих заболеваний.

Гетерозиготами по аллелю -765G были 43.3% пациентов из группы ИМ/инсульта, и лишь 17.9% участников из группы контроля, гомозиготами – 6.4% и 1.1%, соответственно.

После поправки на возраст, пол, индекс массы тела, наличие гиперхолестеринемии, гипертонии, сахарного диабета, оказалось, что у **пациентов с аллелем -765G ниже относительный риск ИМ или ишемического инсульта (52%). У гомозигот по аллелю -765CC протекторный эффект увеличивается до 67%.**

Также оказалось, что у носителей аллелю -765С экспрессия ЦОГ-2 и ММП в атеросклеротических бляшках достоверно ниже.

Таким образом, аллель -765С может защищать от разрыва бляшки за счет изменения экспрессии ЦОГ-2 бляшечными макрофагами.

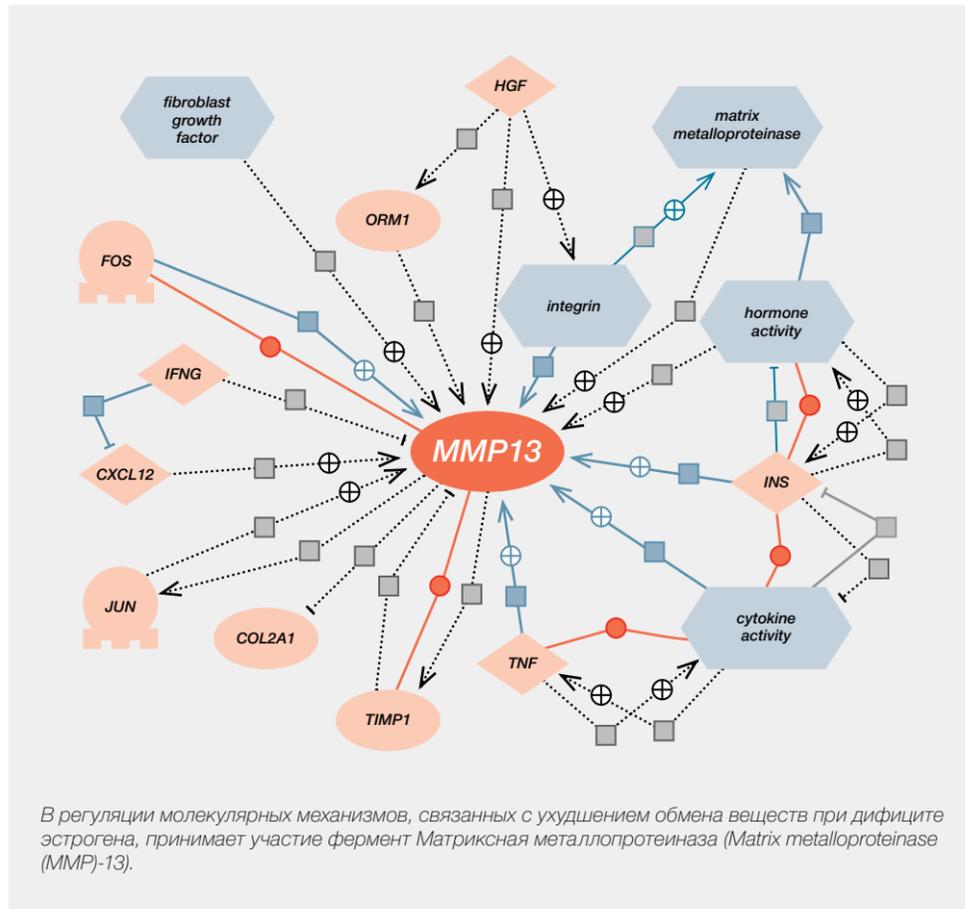
В будущем планируется определять генетически детерминированный риск сердечно-сосудистых заболеваний с помощью выявления полиморфизма гена ЦОГ-2 (замена гуанина на цитозин в позиции -765).

■ Дефицит эстрогена и табачный дым активируют ММП и ускоряют старение кожи



Сет ТАЛЛЕР
(Seth THALLER)

Отделение пластической и восстановительной хирургии Медицинской школы Миллера, Университет Майами (Division of Plastic and Reconstructive Surgery, University of Miami Miller School of Medicine), Майами, США.



Доктор Таллер исследует механизмы старения кожи, связанные с изменением свойств внеклеточного матрикса.

Известно, что при дефиците эстрогена обмен веществ в коже ухудшается, чем объясняется, к примеру, замедление заживления ран у пожилых людей. То же самое наблюдается у курильщиков.

Группой Таллера было показано, что в регуляции данных изменений принимает участие фермент Матриксная металлопротеиназа (Matrix metalloproteinase (MMP)-13).

Исследования группы Таллера показали, что табачный дым и дефицит эстрогена увеличивали активность MMP-13 у старых мышей.

Кроме того, у старых самок в составе коже снижалось содержание коллагена и эстрогеновых рецепторов.

Следовательно, с возрастом организм мышей-самок становится более восприимчив к табачному дыму, это проявляется в том числе как снижение эластичных свойств кожи животных.

А посредником данных процессов служит металлопротеиназа MMP-13.

Необходимо дальнейшее исследование этих механизмов для поиска способов предотвращения нарушений регенеративных и эластических свойств кожи при старении.

■ Ингибирующее действие ММП приводит к нарушению развития жировой ткани

Лаборатория Роджера Лижнена изучает роль фибринолитической систем (плазминоген/плазмин) и системы матриксных металлопротеиназ (ММПs) в повреждении сосудов, атеросклерозе и ожирении.

In vitro дифференцирование нормальных или генетически измененных эмбриональных стволовых клеток – перспективная модель для изучения ранних стадий развития адипоцитов и идентификации регуляторных генов, включенных в ассоциации мультипотентных стволовых клеток мезенхимы. Это необходимо для понимания основ происхождения адипобластов (клеток,

которые превращаются в зрелые адипоциты) и достижения терапевтических результатов в борьбе с ожирением.

Жировая ткань оплетена густой сетью капилляров и сосудов, а значит, возможна регуляция через ангиогенез – процесс образования новых кровеносных сосудов в ткани.

В лаборатории Роджера Лижнена была показана значительная роль протеолитической системы во взаимосвязи жировой ткани с ангиогенезом. Регулирование этого процесса ведет к изменениям в развитии жировой ткани.



Роджер ЛИЖНЕН
(H. Roger LIJNEN)

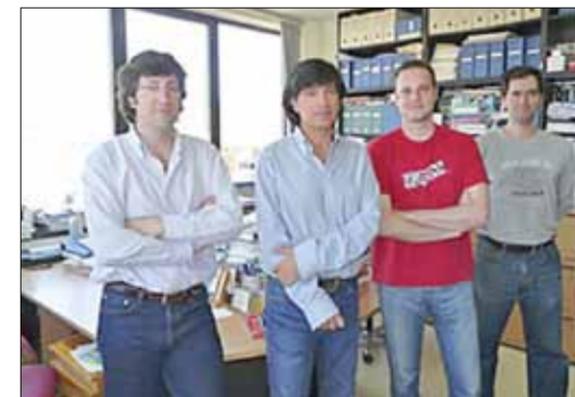
Центр молекулярной и сосудистой биологии Университета Лёвена (Center for Molecular and Vascular Biology University of Leuven), Лёвен, Бельгия

■ Накопление укороченной формы ламина А приводит к гипер-активации пути р53, клеточному старению и дисфункции стволовых клеток



Карлос ЛОПЕЗ-ОТИН
(Carlos LOPEZ-OTIN)

Факультет биохимии и молекулярной биологии университета Овьедо (Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA)), Испания



Лаборатория профессора Лопез-Отина изучает металлопротеазы внутриклеточного матрикса, их роль в регенерации тканей, старении и опухолевом развитии. Эта лаборатория первой обнаружила и охарактеризовала класс протеаз – семейства ADAMTS (A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin domains).

Лопез-Отин является основоположником системы «Деградома» («Degradome») – базы данных, в которую занесён путь элиминирования того или иного белка в различных тканях. Изучая синдром Хатчинсона-Гилфорда (синдром

ускоренного старения), учёные смогли более детально исследовать сигнальные пути, нарушение которых приводит к появлению симптомов старости в молодом возрасте.

Известно, что за развитие болезни несёт ответственность мутация в гене LMNA, которая приводит к укороченной нефункциональной форме белка ламин А – прогерину. Прогерин, в отличие от ламина, не несёт последовательности распознавания металлопротеиназой FACE-1/ZMPSTE24.

Получив knock-out мышей, не синтезирующих эту протеазу, ученые обнаружили, что накопление модифицированной укороченной формы ламина А ведёт к гипер-активации пути р53, клеточному старению и дисфункции стволовых клеток.

■ При сверхэкспрессии металлоэластазы у мышей развивается легочная эмфизема



Дрю РОУВАН (Drew ROWAN)

Институт молекулярной медицины Медицинской школы Университета Ньюкасла (Institute of Cellular Medicine, Medical School, Newcastle University), Ньюкасл, Великобритания.

Хорошо известно, что эластазы нейтрофилов участвуют в разрушении эластиновых волокон легочной ткани. **Матриксные металлопротеиназы MMP8 и MMP9 были найдены в нейтрофилах, которые способны разрушать коллаген и эластин, соответственно.** Макрофаги, а не нейтрофилы, в основном входят в состав как здоровой, так и патологической ткани легких. Эти клетки в пораженном участке легкого продуцируют огромное количество металлопротеиназ – желатиназы А (MMP9), мартилизина (MMP7) и металлоэластазы (MMP12), каждая из которых способна разрушать эластин.

В нормальных макрофагах MMP12 присутствуют в следовых количествах, в то время как альвеолярные макрофаги курильщиков секретируют большое их количество. MMP12 необходим как для накопления макрофагов, так и для разрушения тканей при эмфиземе в результате длительного вдыхания сигаретного дыма, и матриксные металлопротеиназы также могут быть необходимы для пропускания макрофагов внутрь легких.

Трансгенное исследование показало, что при сверхэкспрессии MMP12 у мышей развивается легочная эмфизема.

■ Терапия генистеином для профилактики рака простаты связана со снижением уровня MMP-2

Генистеин – изофлавоноид, входящий в состав сои, может иметь важное значение для профилактики распространения рака простаты.

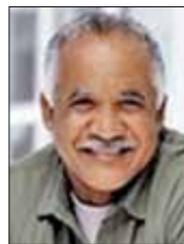
Предыдущие исследования показали, проинвазивный путь, известный как p38 митоген-активированная протеинкиназа (МАРК), стимулирует экспрессию матриксной металлопротеиназы-2 (MMP-2) и клеточную инвазию. MMP-2 была обнаружена в высоких концентрациях в ткани инвазивного рака простаты.

Используя шесть линий клеток рака простаты, Ли Ксю (Li Xu) и Раймонд С. Берган (Raymond C. Bergan) установили, что генистеин связывается с активным сайтом

белка, известного как митоген-активированная протеинкиназа-4 (MEK4). А сверхэкспрессия MEK4 увеличивает экспрессию MMP-2 и инвазию клеток всех линий. Ферментный анализ подтвердил ингибирование активности MEK4 генистеином.

В рандомизированном исследовании 24-х пациентов с раком простаты у тех, кто подвергался воздействию генистеина, были обнаружены пониженные уровни MMP-2 в нормальных эпителиальных клетках предстательной железы.

Таким образом, впервые было показано, что терапия генистеином связана со снижением уровня MMP-2 в нормальных клетках простаты, содержащих поражённые раком ткани.



Ли КСЮ (Lei XU)

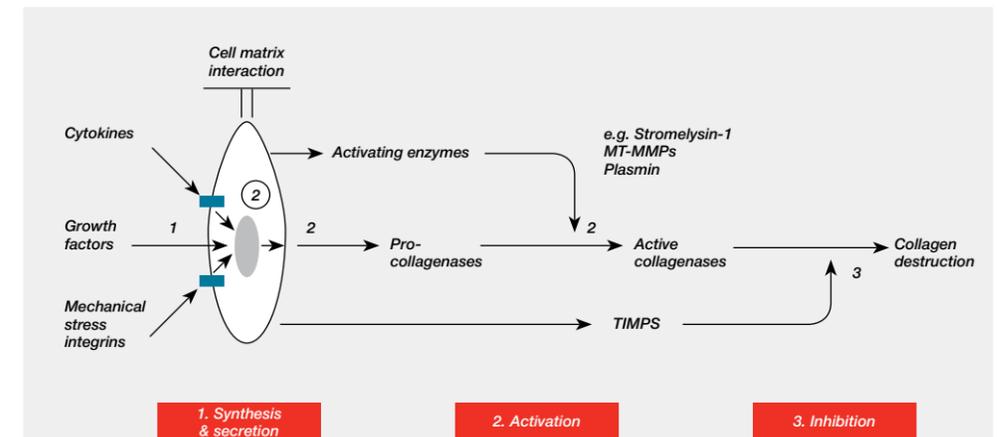
Институт биомедицинской инженерии Уитакера при Медицинской школе Университета Джона Хопкинса (Whitaker Biomedical Engineering Institute at Johns Hopkins University School of Medicine), США.

■ Управление MMP позволяет контролировать процесс разрушения хрящевой ткани



Тим КОСТОН (CAWSTON T.E.)

Медицинская школа Университета Ньюкасла (The Medical School University of Newcastle), Ньюкасл, Великобритания.



В ходе работы с культурами клеток синовиальной ткани из ревматоидного сустава, а также, используя модели животных с артритом, оказалось возможным контролировать процесс разрушения коллагена. Управление матриксными металлопротеиназами происходило с помощью регуляции различными сочетаниями цитокинов, факторов роста и других стимулов, участвующих в активации секреции ферментов.



Ученые исследовательской группы профессора Костона изучают остеоартрит хряща, чтобы лучше понять клеточные механизмы старения в отношении экстрацеллюлярного матрикса.

выделение коллагена из хряща – это ключевой момент в процессе разрушения хрящевой ткани. MMP-1, -3, -8 и -13 регулируются цитокином в сочетании с веществами семейства ADAM (дисинтегрин и металлопротеиназы). Была показана важность активации коллагеназ в процессе хрящевого коллагенового синтеза и его блокирование фурином и др. сериновыми протеиназами, ингибирующими подобную активацию.

Особое внимание ученые обращали на изучение коллагеназ (MMP-1, -8 и -13), и других ферментов, которые разрушают фибриллярный коллаген. Также целью исследования была идентификация протеиназ, которые инициируют каскадный механизм активации матриксных металлопротеиназ.

В ходе исследования на человеческой артритической ткани было обнаружено, что **онкостатин М (OSM) + интерлейкин-1 (IL-1)** совершенно точно стимулировали

Таким образом, был открыт механизм коллагенового распада, понимание которого позволит разработать новые терапевтические меры предотвращения разрушения суставов при артрите.

В планах ученых – исследовать роль связок гликопротеина-39, идентифицировать протеиназы, обнаруженные на поверхности клеток, открыть новые каскадные механизмы активации MMPs, механизмы коллагенолиза, открыть новые субстраты для коллагеназ и эффект лекарств на метаболизм хряща.

■ Снижение активности металлопротеиназ напрямую связано со старением клеток и ткани в целом



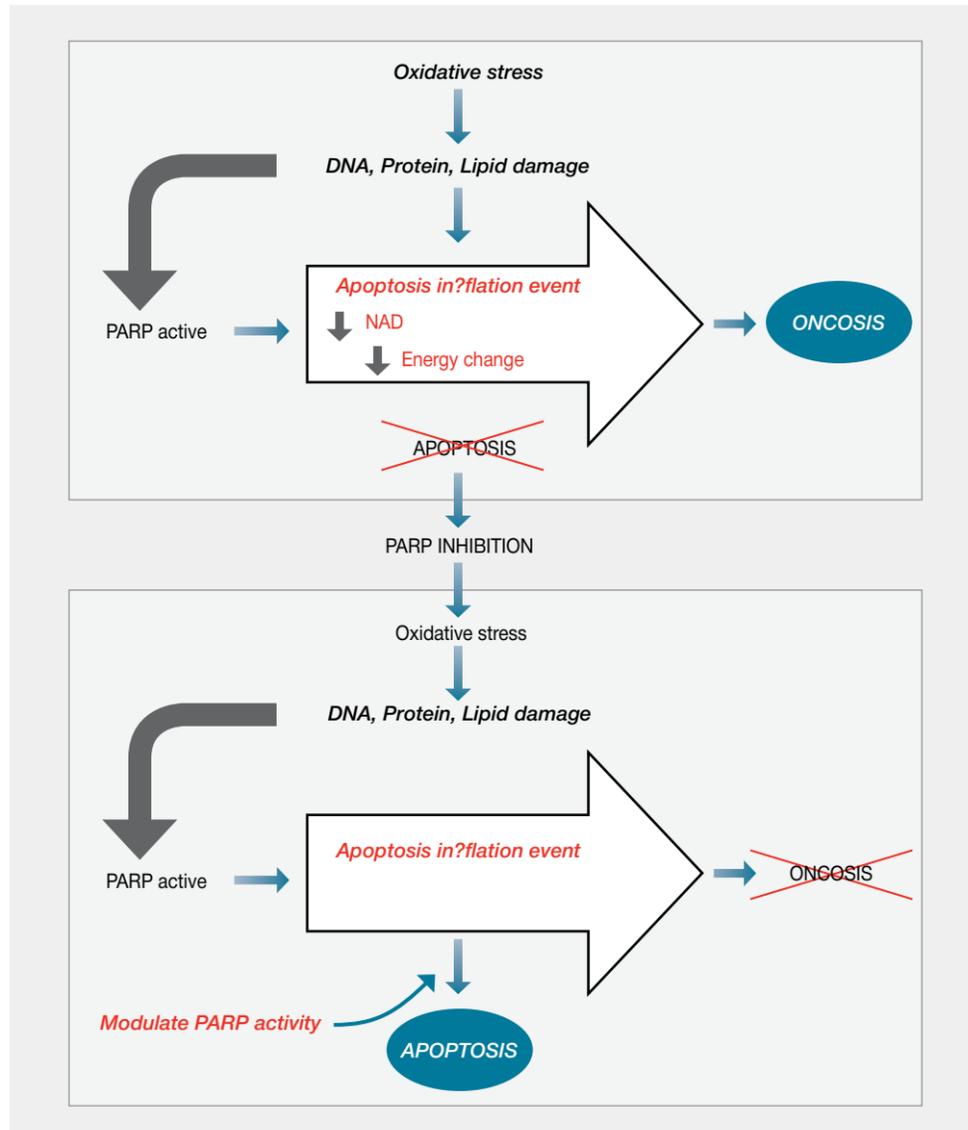
Ральф ХААС
(Ralf HASS)

Медицинская высшая школа Ганновера (Medizinische Hochschule Hannover), Германия

Существенный вклад в понимании клеточного старения внесла работа группы Ральфа Хааса, показавшая непосредственное участие металлопротеиназы-7 и 20S протеасомы в передаче сигнала белку PARP-1, который играет ключевую роль в омоложении гематопоэтических клеток. Более того, эксперименты показали, что снижение активности металлопротеиназ напрямую связано с тем, насколько быстро клетки станут сенесцентны, а также со старением ткани в целом.

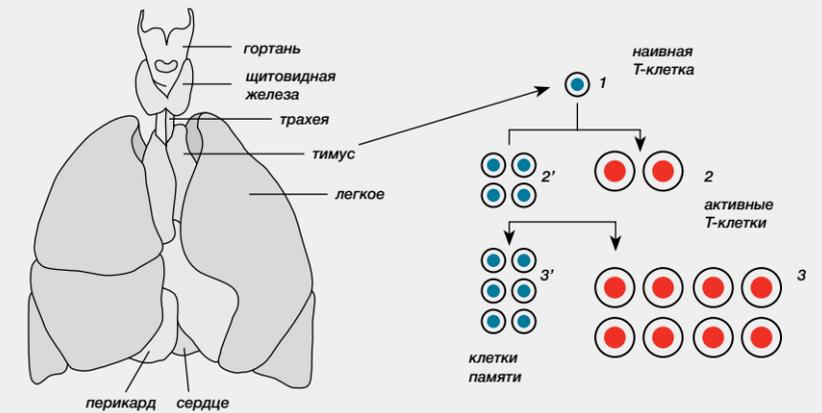
В частности, Учеными лаборатория профессора Хааса была выдвинута гипотеза о возможной де-дифференцировке клеток с целью их омоложения.

Работы лаборатории профессора Хааса ведутся в основном на первичных (primary) стволовых клетках, взятых из пуповины новорождённых. И это, несомненно, является большим преимуществом с точки зрения использования в дальнейшем полученных научных данных для решения медицинских задач.



Иммунный ответ. Воспаление и инфекции. Межклеточные взаимодействия

T-клетки образуются в тимусе. При встрече наивных T-клеток с антигеном некоторые из них дают начало активным клеткам, которые распознают антиген и обеспечивают его уничтожение, и клеткам памяти которые «запоминают» соответствующий антиген. При вторичном вторжении возбудителя клетки памяти узнают его и дают начало новым активным клеткам обеспечивающим усиленную защиту организма. После возрастной инволюции тимуса пул наивных T-клеток перестает пополняться. Избыток клеток памяти и недостаток наивных T-клеток характерен для T-клеточного пула старых особей.



■ Трансфекция миобластов геном cFLIP – ингибитором NF-карраВ– активировует их дифференцировку

Для изучения патофизиологии кахексии как осложнения ракового заболевания и поиска вариантов ее лечения ученые группы Паолы Клеменс исследовали эффект выделяемых раковыми клетками цитокинов на первичные миобласты, полученные из скелетной мускулатуры мышей.

Эти исследования показали, что факторы, выделяемые раковыми клетками предстательной железы и меланомы (интерлейкин (IL)-1b, TNF-альфа и фактор, вызывающий протеолиз (PIF)) значительно ингибируют дифференцировку миобластов.

При этом связывающая и транс-

крипционная активность *NF-kappaB* в обработанных этими факторами миоцитах были повышены.

Трансфекция миобластов геном *cFLIP* (клеточный каспаза-8-подобный белковый ингибитор), который является ингибитором *NF-kappaB*, активировала экспрессию мышечных маркеров в миобластах. В то же время гиперэкспрессия антиапоптотического белка *Bcl-xL* не вызвала подобного эффекта.

Эти результаты показывают, что воздействие не на все молекулярные системы, вызывающие развитие кахексии, может быть эффективным. Перспективной является работа с белком *cFLIP*, воздействие которым оказывало положительный эффект на развитие мышечных клеток.



Паола КЛЕМЕНС
(Paula R. CLEMENS)

Служба неврологии, Система Здравоохранения ветеранов Питтсбурга (Neurology Service, Pittsburgh VA Healthcare System).

■ При участии NFκB возможен переход от простой воспалительной реакции к раку



Леонард НЕККЕРС (Leonard M. NECKERS)

Подразделение клеточной биологии и биологии рака, Центр изучения рака, Национальный институт рака (Cell and Cancer Biology Branch, CCR), Роквилль, США

Воспалительный процесс рассматривается как один из обязательных атрибутов при развитии раковых заболеваний.

Исследования влияния интерлейкина-β (interleukin-1β, IL-1β) на α-субъединицу гипоксия-индуцируемого фактора HIF-1α, показали, что IL-1β регулирует HIF-1α в степени, способной привести к развитию физиологической воспалительной реакции в онкологическую реакцию. При этом происходит активация HIF-1-зависимого фактора роста сосудистого эпителия VEGF, находящегося под контролем

NFκB. Таким образом IL-1β опосредует синтез NFκB-зависимой циклооксигеназы-2 (cyclooxygenase-2, COX-2), которая, в свою очередь, приводит к образованию простагландина E2 (prostaglandin E2), доза-зависимого индуктора HIF-1α. Завершением этого каскада является развитие VEGF, необходимого для развития опухоли и метастаз.

Из этого следует, что связь HIF-1альфа с NFκB– сигнальным путем является еще одним из факторов, ведущих к переходу физиологической воспалительной реакции в онкогенез.

■ Дендритные клетки могут выступать как терапевтический агент при аутоиммунных заболеваниях

Сложность применения дендритных клеток (ДК) в клинической практике состоит в том, чтобы идентифицировать соответствующий вид ДК для определенной терапии. Однако, последние исследования указывают на то, что и эта проблема может быть решена. Ученые предлагают изменить ДК так, чтобы они могли экспрессировать «иммуносупрессивные» молекулы.

Это могло бы ингибировать антиген-специфичный ответ Т-клеток или запускать апоптоз антиген-специфичных Т-клеточных клонов. Такие измене-



Группа Пенелопы Морел ведет исследования, связанные с использованием дендритных клеток (ДК) в иммунотерапии при аутоиммунных заболеваниях.

ния могли бы быть очень эффективными, к тому же, они почти не имеют побочных эффектов.

Ученые предлагают несколько стратегий применения ДК в иммунотерапии при аутоиммунных болезнях или аллотрансплантации:

- использование определенных популяций ДК;
- генетическая модификация ДК;
- использование ДК на различных стадиях созревания.



Пенелопа МОРЕЛ (Penelope A. MOREL)

Center for Vaccine Research at the University of Pittsburgh (Центр исследования вакцин Университета Питтсбурга, США)

■ Аспирин способен модулировать NFκB сигнальный путь дендритных клеток



Джованна ЛОМБАРДИ (Giovanna LOMBARDI)

Отделение нефрологии и трансплантации, Королевский Колледж в Лондоне (Department of Nephrology and Transplantation, King's College London, England), Лондон, Великобритания.

Одним из потенциальных способов снижения иммунного ответа организма, как при пересадке органов и тканей, так и при переливании крови, является вакцинация с использованием клеток, представляющих антиген (АРС). Они несут на своей поверхности чуждый для организма антигенный комплекс вместе с главным комплексом гистосовместимости, что способствует увеличению иммунологической толерантности организма и снижает риск развития аутоиммунных заболеваний.

Потенциальным кандидатом на роль АРС являются зрелые дендритные клетки (DC). Незрелые DC менее эффективны и могут вызывать избыточную иммунологическую толерантность. Использование лекарственных препаратов (дексаметазона или витамина D3) способно восстанавливать иммуногенность дендритных

клеток. Кроме того, в ходе исследований группы Джованны Ломбарди выяснилось, что еще одним модулирующим толерогенность DC препаратом является аспирин. Под его воздействием ингибируется каскад NFκB сигнального пути и значительно изменяется продукция цитокинов, снижается экспрессия ко-стимуляторных молекул (CD40, CD80 и CD86) и возрастает экспрессия иммуноглобулин-подобного транскрипта 3 (ILT3), сохраняющаяся впоследствии и при созревании клетки.

Таким образом, дендритные клетки, прошедшие предварительную обработку аспирином, модулирующим их NFκB сигнальный путь, пригодны для стимулирования производства организмом Т-клеток, толерантных к нужному антигену.

■ Элиминацию сенесцентных нейтрофилов может вызывать TNF-зависимый апоптоз-индуцирующий лиганд (TRAIL)

В лаборатории Эндрю Бэдли изучают, как вирусные белки могут модифицировать иммунный ответ клеток, а также возможности управления апоптозом клеток для терапии человеческих заболеваний.

Лаборатория профессора Бэдли изучала процесс апоптоза нейтрофилов (это фагоциты, которые образуются в костном мозге).

После того, как нейтрофилы попадают в очаг возбуждения, они быстро становятся сенесцентными, после этого возвращаются в костный мозг и подвергаются там апоптозу. Возвращением сенесцентных нейтрофилов

в костный мозг управляет фактор, происходящий из клеток стромы (SDF-1), путем взаимодействия с CXCR4 – молекулой, которую экспрессируют сенесцентные нейтрофилы.

Если по каким-либо причинам сенесцентные нейтрофилы не подвергаются апоптозу, они могут стать причиной различных аутоиммунных заболеваний. Выяснилось, что апоптоз сенесцентных нейтрофилов индуцировал рекомбинантный TRAIL.

Ученые делают вывод, что теоретически рекомбинантный TRAIL может применяться для избирательного уничтожения стареющих нейтрофилов.



Эндрю БЭДЛИ (Andrew BADLEY)

Клиника Майо (MAYO CLINIC), отделение инфекционных заболеваний, США

■ Нехватка калорий приводит к нормализации апоптоза Т-лимфоцитов у стареющих мышей



Рита ЭФРОС
(Rita EFFROS)

Департамент патологии и экспериментальной медицины, Школа медицины Дэвида Геффина, Университет Калифорнии в Лос-Анджелесе (Department of Pathology & Laboratory Medicine, David Geffen School of Medicine, University of California Los Angeles – UCLA), Лос-Анджелес, США

В лаборатории профессора Эффрос основное внимание уделяется исследованию состояния теломер в клетках иммунной системы. В ее лаборатории было обнаружено, что многие иммунные клетки у старых или у ВИЧ-инфицированных особей имеют укороченные теломеры. Это открытие открывает путь к разработке видов иммунотерапии, которые могут предотвратить укорочение теломер в стареющих клетках иммунной системы.

Известно, что при ограничении калорийности питания у лабораторных мышей повышается эффективность работы иммунной системы на фоне уменьшения общего количества иммунных клеток. Исследователи предположили, что причиной улучшения работы иммунной системы является уничтожение стареющих Т-клеток.

Для того чтобы выяснить, активизируется ли у стареющих «го-



лодающих» мышей апоптоз Т-клеток они исследовали три группы мышей: молодых, старых и старых «голодающих» мышей.

Апоптоз Т-клеток индуцировали с помощью теплового шока, антител к CD3 и стауроспорина. При этом у молодых мышей всякий раз апоптоз шел эффективнее, чем у старых. Однако у той группы старых мышей, которые получали меньшее количество калорий с пищей, наблюдалась нормализация апоптоза.

Таким образом, нормализация апоптоза нефункционирующих сенесцентных Т-лимфоцитов у старых «голодающих» мышей может быть причиной улучшения состояния их иммунной системы.

■ Foxo3 модулирует функции стволовых клеток и контролирует увеличение иммунного ответа Т-клеток

Транскрипционные факторы Foxo регулируют клеточный цикл, выживаемость клетки и пути репарации ДНК. Научная группа Карен Арден показала, что дефицит Foxo3 приводит к увеличенной экспансии популяций Т-клеток после вирусной инфекции. Такая мощная экспансия не свойственна Т-клеткам. Напротив, она была вызвана способностью дендритных клеток с дефицитом Foxo3 поддерживать жизнеспособность Т-клеток за счет выработки

большого количества интерлейкина 6. Стимуляция дендритных клеток, опосредованная блокирующей молекулой CTLA-4, вызвала скопление Foxo3 в ядрах дендритных клеток. Это в свою очередь замедлило выработку интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли.

Таким образом, Foxo3 ограничивает выработку важнейших воспалительных цитокинов дендритными клетками и контролирует выживаемость Т-клеток.



Карен АРДЕН
(Karen ARDEN)

Медицинская школа университета Калифорнии в Сан-Диего (School of Medicine, University of California San Diego), Сан-Диего, США

■ Состояние стареющей иммунной системы можно улучшить путем избирательной элиминации CD28 клеток



Беатрис ГРУБЕК-ЛЕБЕНШТАЙН
(Beatrix GRUBECK-LOEBENSTEIN)

Институт биомедицинского исследования старения (Institute for Biomedical Aging Research), Австрия

При ряде возрастных заболеваний в иммунной системе накапливаются высоко специализированные CD28 эффекторные Т-клетки. Они занимают много места, не оставляя пространства для других Т-лимфоцитов. С накоплением избытка CD28(-) Т-клеток связывают снижение эффективности работы иммунной системы и ухудшение способности вырабатывать иммунологическую память в ответ на вакцинацию у старых особей. Поэтому можно предположить, что уничтожение CD28 Т-клеток может улучшить состояние стареющей иммунной системы и в какой-то степени «омолодить» ее. Перед

учеными встал вопрос – не приведет ли уничтожение CD28 Т-клеток к «забыванию» иммунной системой ряда антигенов?

На примере Т-клеток, «помнящих» эпитоп цитомегаловируса NLVPMVATV, исследователи показали, что Т-лимфоциты, помнящие этот антиген, присутствуют как во «вредной» популяции CD8(+)/CD28(-) Т-эффекторов, так и в популяции молодых клеток памяти CD8(+)/CD28(+). Соответственно, при встрече с антигеном клетки памяти могут рекрутироваться из популяции молодых клеток.

Исследователи показали, что популяция CD28 клеток не содержит уникальных клонотипов, следовательно, можно разработать метод избирательной элиминации CD28 клеток, не опасаясь лишиться иммунную систему памяти на ряд антигенов. И это поможет значительно улучшить состояние иммунной системы стареющих особей.

■ Модуляция сигнального пути NFκB восстанавливает антигенную активность иммунных клеток, пораженных вирусом

При инфицировании производных от моноцитов дендритных клеток (moDC) парамиксовирусом Simian

Внутриклеточные механизмы, зависящие от NFκB-сигнального пути, могут быть использованы для создания вакцин в случае некоторых вирусных заболеваний.

Virus 5 (SV5) наблюдается заметный цитопатический эффект и апоптоз. При этом полностью тормозится процесс созревания клеток.

Использование толл-подобных рецепторов TLR-4 и TLR-6 уменьшало цитопатические эффекты и апоптоз клеток, но не изменяло

уровень вирусных белков в клетке и продукцию вируса. Однако в присутствии ингибитора

NFκB созревание клеток и уменьшение уровня апоптотических явлений блокировалось. Это свидетельствует о ключевой роли NFκB-сигнального пути в онтогенезе клетки. Подобные случаи были описаны и для некоторых других вирусов (например, вирус Ласса).

Остановка созревания клеток при вирусной инфекции, в частности Т-клеток, приводит к общему ослаблению иммунного ответа организма. Восстановление антигенной активности уже пораженных вирусом клеток иммунной системы за счет модуляции внутриклеточных сигнальных путей представляют значительный интерес для современной медицины.



Гриффит Д. ПАРКС
(Griffith D. PARKS)

Отделение Микробиологии и Иммунологии, Школа медицины Университета Вэйк Форест (Department of Microbiology and Immunology, Wake Forest University School of Medicine), Винстон-Салем, США.

■ Экспрессия трансгенной теломеразы восстанавливает иммунные свойства и пролиферативный потенциал стареющих Т-лимфоцитов и Т-клеток хронических больных вирусом иммунодефицита



Рита ЭФРОС
(Rita EFFROS)

Департамент патологии и экспериментальной медицины, Школа медицины Дэвида Геффина, Университет Калифорнии в Лос-Анджелесе (Department of Pathology & Laboratory Medicine, David Geffen School of Medicine, University of California Los Angeles – UCLA), Лос-Анджелес, США

В лаборатории профессора Риты Эфрос изучаются механизмы старения клеток иммунной системы, вызванные возрастом или хроническими вирусными инфекциями. Особый упор делается на изучение возрастных изменений в функции теломерных участков хромосом и использовании полученных результатов для выработки новых терапевтических и генотерапевтических подходов для улучшения иммунной функции стареющих лимфоцитов.

Теломераза – фермент, который транскрибирует теломерную ДНК на концах линейных хромосом и тормозит клеточное старение. В отличие от большинства нормальных соматических клеток, в которых теломеразная активность очень низка или вообще отсутствует, в иммунных клетках теломераза очень активна. Тем не менее, по мере возрастания старения или в условиях хронической инфекции вируса иммунодефицита человека, воз-

растает доля CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов с нарушенной функцией, имеющих укороченные теломеры, что свидетельствует о резком снижении теломеразной активности в этих клетках.

Было показано, что обработка Т-клеток

Экспрессия трансгена, содержащего главную каталитическую субъединицу теломеразы человека, или прием активатора теломеразы-2 (TAT2) приводила у улучшению иммунных свойств CD8+ Т-клеток у хронических больных синдромом приобретенного иммунодефицита.

молекулами TAT2 или экспрессия трансгенной теломеразы замедляла укорочение теломер, увеличивала пролиферативный потенциал и, что важно, усиливала продукцию цитокинов и хемокинов и антивирусную активность.

Полученные результаты открывают новый подход, основанный на использовании теломеразы или активаторов теломеразы, для восстановления и усиления иммунной функции при хронических вирусных инфекциях.

■ Контроль уровня инсулиноподобного фактора роста-1 поддерживает иммунный гомеостаз

Доктор Валею из Университета Питтсбурга показал, что контроль уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) в тимусе может быть одним из способов поддержания иммунного гомеостаза в течение постнатального периода и старения.

Доступность в ткани IGF-1 регулируется ассоциированным с беременностью плазменным белком А (PAPPА). Гомозиготная делеция этого белка приводит к продлению жизни мышей.

В лаборатории Абби де Валлейо были получена линия мышей с выключенным геном PAPPА. Уровень IGF-1 в этих генетически-изменённых животных оказался низким, что отразилось на их росте, развитии и нормальной жизнедеятельности. Эти эксперименты позволили сделать вывод о том, что нормальное функционирование IGF-1 напрямую зависит от уровня PAPPА у млекопитающих, данных, которые позже были подтверждены для людей.



Абби де ВАЛЛЕЙО
(Abbe N. de VALLEJO)

Медицинский центр университета Питтсбурга (University of Pittsburgh Medical Center, USA), США

■ Применение генетически модифицированных иммунных лимфоцитов помогает при лечении агрессивных раковых опухолей



Стивен РОЗЕНБЕРГ
(Steven ROSENBERG)

Национальный институт рака, Медицинский университет Вооруженных сил США (NIH, National Cancer Institute, NCI), США

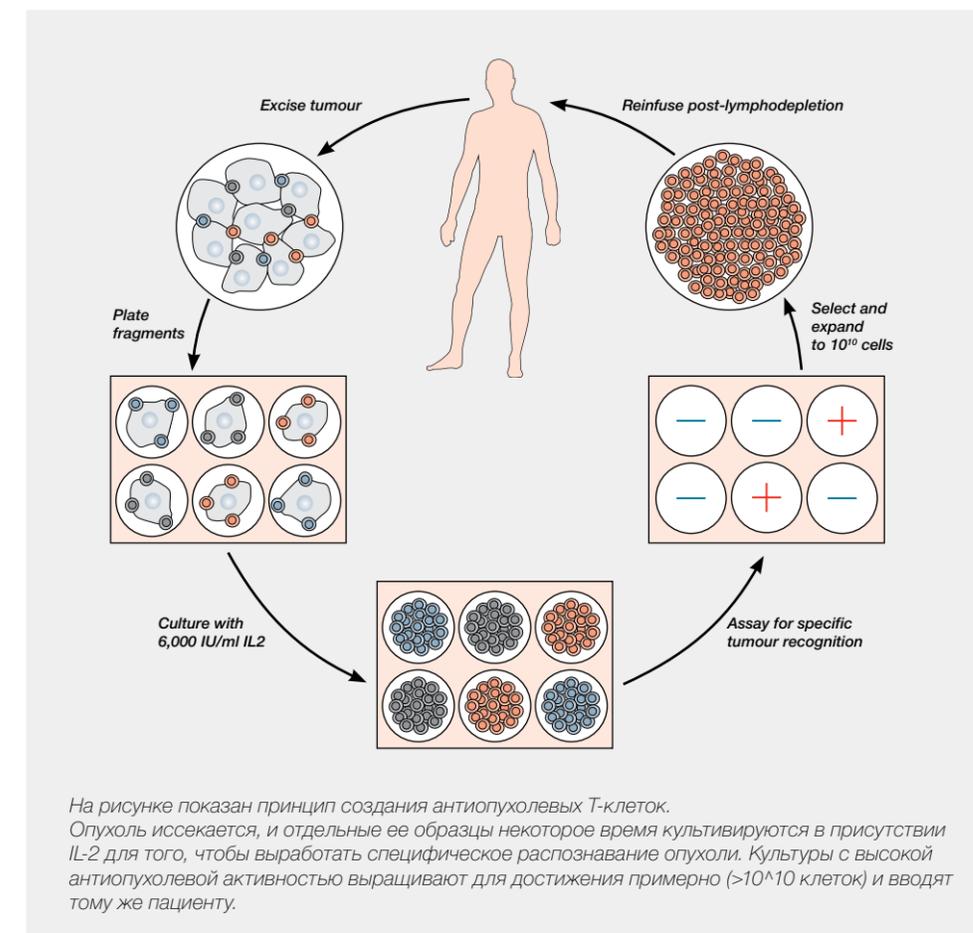


Профессор Розенберг стоит у истоков целого направления медицинской онкологии — иммунотерапии рака.

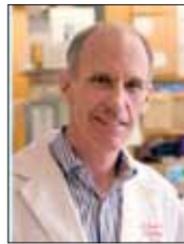
Стивен Розенберг разработал метод использования ИЛ-2 и иммунных клеток для иммунотерапии

пациентов с меланомой. В 2002 году он показал на нескольких пациентах, что иммунотерапия в сочетании с химиотерапией и высокими дозами ИЛ-2 приводит к исчезновению опухоли. В 2006 году продемонстрировал, что рецептор Т-лимфоцитов может быть передан иммунным клеткам, и в сочетании с химиотерапией и высокими дозами

ИЛ-2 этот метод может успешно применяться при меланоме.

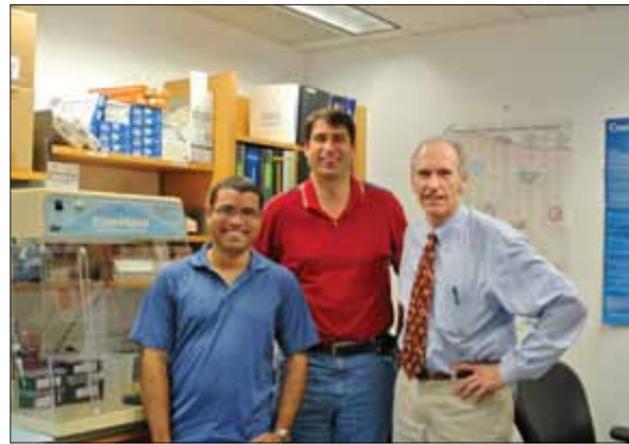


■ Пациентам, страдающим опухолями и иммунодефицитными состояниями, пересаживают Т-лимфоциты с улучшенными свойствами



Карл ДЖУН
(Carl JUNE)

Медицинская школа Университета Пенсильвании, (Medicine School at the University of Pennsylvania), директор трансляционных исследований в Abramson Cancer Center, Филадельфия, США



В лаборатории Карла Джун разрабатываются методы улучшения способности естественной иммунной системы распознавать и устранять клетки опухолей.

Пересадка Т-лимфоцитов успешно применяется в различных клинических случаях иммунодефицитов и опухолей. Однако, в тех случаях, когда опухоль бедна антигенами, этот метод лечения не так эффективен.

Ученые предложили два способа решения этой проблемы.

Первый подход. На поверхность Т-клеток «навешивают» новый химерный рецептор. Он имеет внешнюю структуру, подобную антителам и цитозольный (внутриклеточный) домен, который передает сигнал внутрь Т-клетки. Эта конструкция может перенаправлять Т-клетки *in vitro* и заставлять их атаковать опухоли.

Второй подход. Т-клетки могут

Перспективные направления терапии, основанной на пересадке измененных иммунных клеток – создание Т-клеток, нечувствительных к ВИЧ. Препринципальные испытания указывают на возможность такого лечения, но безопасность этого подхода еще предстоит установить.

быть изменены для экспрессии естественного гетеродимера $\alpha\beta$ TCR, распознающего клетки опухоли. В первом клиническом испытании были созданы Т-клетки, на поверхности которых был TCR, специфичный к гликопротеину 100 (*gp100*). Пациенту, больному меланомой, сделали одну инъекцию этих Т-клеток с примесью IL-2. Целью этого метода лечения была возможность генерировать дополнительные рецепторы,

с помощью спаривания трансгенных и естественных TCR цепей.

При этом токсичных побочных действий не наблюдалось. Однако, исследования показывают, что уровень экспрессии *gp100*-специфичных TCR падает, что может снижать avidность TCR и таким образом минимизировать эффекторные функции. Другое важное ограничение этого метода – то, что каждый TCR является определенным для данного комплекса пептид-МНС.

■ Цитомегаловирусная инфекция способствует старению иммунитета



Грэм ПАВЕЛЕК
(Graham PAWELEK)

Тюбингенская группа онкоиммунологии и старения, Секция трансплантационной иммунологии и иммунохемотерапии, Медицинский центр при университете Тюбингена (Tübingen Ageing and Tumour Immunology Group, Section for Transplantation Immunology and Immunohaematology, Zentrum für Medizinische Forschung (ZMF) Tübingen University) Тюбинген, Германия

Лаборатория профессора Грэма Павелека изучает иммунологические аспекты рака и старения, проверяя гипотезу о влиянии хронического антигенного стресса на нарушение иммунной регуляции Т-лимфоцитов при раке и старении.

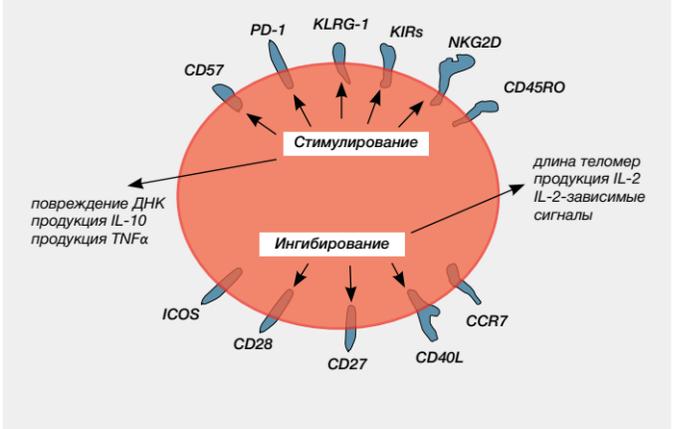
При старении важными хроническими стрессорами являются персистирующие в организме вирусы, в особенности цитомегаловирус.

Профессор Павелек считает, что все виды рака являются иммуногенными, т.к. в этом случае в качестве хронических стрессоров выступают опухолевые антигены.

В лаборатории Павелека была создана и оптимизирована клональная технология Т-клеток, с помощью которой изучались изменения, происходившие в Т-клетках в условиях хронической стимуляции антигенами (антигенного стресса). Были отмечены связанные с возрастом изменения в составе поверхностных маркеров Т-лимфоцитов, способности Т-клеток отвечать на антигенную стимуляцию выработкой цитокинов, изменения в регуляции апоптоза и пролиферации, длины теломер, теломеразной активности и прочих признаков.

Хроническая цитомегаловирусная инфекция вносит существенные изменения в экспрессионный профиль поверхностных иммунорецепторов Т-лимфоцитов и продуцируемых ими цитокинов. Так, происходит резкое уменьшение поверхностной экспрессии костимуляторных молекул и секреции интерлейкина-2, в

Влияние цитомегаловирусной инфекции на иммунологический фенотип Т-клетки



то время как возрастает продукция провоспалительных цитокинов (IL-10, TNF α) и экспрессия провоспалительных поверхностных эффекторов.

В ответ на постоянную стимуляцию антигенами цитомегаловируса Т-лимфоциты, специфичные к цитомегаловирусу, занимают много места в иммунной системе, не оставляя его для наивных клеток.

Элиминация нефункционирующих CD8-клеток, специфических к цитомегаловирусу, может оказывать благотворное влияние на иммунную систему. Поскольку освободится место для наивных клеток, которые могут генерироваться «островками» тимуса даже у самых старых особей.

Таким образом, необходимо разработать метод, при котором можно было бы избирательно уничтожить CD8-клетки. Для этого нужно знать их отличительные особенности.

В качестве маркеров таких клеток ученые группы Павелека предлагают использовать два рецептора: KLRG-1 и CD57, которые одновременно содержатся в стареющих Т-лимфоцитах.

■ Разнообразие иммунных классов В-лимфоцитов уменьшается по мере старения



Ивон БАРНЕТ
(Yvonne BARNETT)

Группа изучения рака и старения, Факультет биомедицинских наук, Университет Ольстера (Cancer and Ageing Research Group, Department of Biomedical Sciences, University of Ulster), Колрэйн, Великобритания

В группе доктора Ивон Барнет исследуются возрастные аспекты старения Т- и В-клеток иммунной системы, включая исследование роли повреждений ДНК и мутаций в возрастном старении иммунитета. Доктор Барнет также сотрудничает с профессором Павелецем (Германия) в области старения Т-клеток.

Пожилые люди страдают от возрастных нарушений и сбоев иммунной системы, которые уменьшают их способность адекватно реагировать на инфекции и снижают эффективность использования вакцин.

Производство антиген-специфических антител падает в пользу нарастания

выработки неспецифического репертуара антител. Анализ участка CDR гена тяжелой цепи иммуноглобулина, определяющего комплементарность, показал, что у старых людей (возраст 86-94 года) происходит серьезная потеря разнообразия иммунных классов В-лимфоцитов по сравнению с контрольной группой (возраст 19-54 года). Потеря в разнообразии репертуара сопровождается клональной экспансией В-лимфоцитов, причем это строго коррелирует с состоянием здоровья индивидов.

Таким образом, разнообразие В-клеток серьезно обесценивается с возрастом и может служить в качестве биомаркера возрастного старения иммунной системы.

■ Старение иммунной системы сопровождается прогрессивным ростом CD8+Т-клеток, секретирующих провоспалительные цитокины (IFN-γ, TNF-α)

Профессор Клаудио Францешчи проводит многосторонние исследования изменений в Т-лимфоцитах, вызванных старением, включая изменения репертуара и клональности Т-клеток, функцию теломер, иммунные свойства Т-лимфоцитов, экспрессионные профили и сигнальные пути в Т-клетках.

Установлено, что одной из основных характеристик стареющей иммунной системы является истощение пула наивных CD95⁺ Т-клеток наряду с клональной экспансией CD28⁺ Т-лимфоцитов. Истощение пула наивных клеток связано с возрастной дегенерацией и дисфункцией тимуса вследствие хронического стрессового воздействия

антигенов бактериальной, вирусной, аутоиммунной и иной природы. Происхождение CD28⁺ Т-клеток неясно, но известно, что они характеризуются укороченными теломерами и сниженной репродуктивной способностью.

Старение иммунной системы сопровождается прогрессивным ростом CD8+Т-клеток, секретирующих провоспалительные цитокины (IFN-γ, TNF-α). Исследования пожилых носителей цитомегаловируса и вируса Эпштейн-Барра (старше 85 лет) показали способность вирусов модулировать возрастные изменения в популяциях Т-клеток.

Полученные данные подтверждают важную роль вирусных антигенов в старении иммунной системы и увеличении популяций CD8+CD28⁺Т-клеток, большинство из которых секретируют провоспалительные цитокины.



Клаудио ФРАНЦЕШЧИ
(Claudio FRANCESCHI)

Факультет экспериментальной патологии, Университет Болоньи (Department of Experimental Pathology, University of Bologna), Болонья, Италия

■ Полиморфный вариант гена интерлейкина-6 связан с продолжительностью жизни в европейских популяциях



Каложеро КАРУЗО
(Calogero CARUSO),

Группа изучения иммунного старения, Факультет автобиологии и биомедицинских методологий, Университет Палермо (Group for Study of Immune Senescence, Department of Pathobiology and Biomedical Methodologies, University of Palermo), Палермо, Италия

Главными темами исследований профессора Каложеро Карузо являются изучение генетического контроля иммунного ответа и продолжительности жизни, а также модификаций иммунологических параметров и долголетия. Профессор Карузо считает, что полиморфные варианты генов главного комплекса гистосовместимости и цитокинов, отвечающие за устойчивость или предрасположенность к распространенным заболеваниям и инфекциям, могут определять продолжительность жизни человека.

Профессор Карузо совместно с другими европейскими учеными провел системный мета-анализ имеющихся генетических данных по изучению ассоциации полиморфных вариантов гена интерлейкина-6 (IL-6) –

Полученные результаты свидетельствуют о возможном существовании генетического контроля долголетия, модулируемого факторами внешней среды и половой принадлежности.

цитокина, играющего важную роль в организации иммунного ответа – с продолжительностью жизни у европейцев.

Показано, что встречаемость гомозиготного варианта GG(-174), расположенного в промоторном участке гена IL-6, связанного с повышенной экспрессией данного цитокина, достоверно понижена у мужчин-долгожителей из Италии старше 100 лет по сравнению с контрольной выборкой. Итальянские мужчины-носители гомозиготного варианта GG(-174), имели вдвое более низкую вероятность дожить до 100-летнего возраста по сравнению с индивидами, гомозиготными по CC(-174).

■ Разрабатываются Т-клетки, обладающие повышенной антиопухолевой активностью

Один из научных интересов Барбары Савольдо – разработка методов повышения качества и устойчивости химерных Т-клеток.

Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), наведенные на невирусные опухолевые антигены, не могут сохраняться долгое время и имеют ограниченную противоопухолевую активность *in vivo*.

В частности, это происходит из-за того, что опухолевые клетки бедны костимуляторными молекулами.

Эти лимфоциты получают оптимальную стимуляцию своих нативных рецепторов, что улучшает их выживаемость и антиопухолевую активность, опосредованную их химерными рецепторами.

Ученые группы Барбары Савольдо разработали ЦТЛ, специфичные к вирусу Эпштейн-Барра для экспрессии химерных антигенных рецепторов к диалогоанглиозиду GD2 – антигену, представленному на клетках человеческой нейробластомы.



Барбара САВОЛЬДО
(Barbara SAVOLDO)

Центр клеточной и генной терапии Бэйлорского медицинского колледжа (Center for Cell and Gene Therapy, Baylor College of Medicine), Хьюстон, США

■ Соотношение числа CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитов ассоциировано с риском смертности у пожилых людей



Андерс ВИКБИ
(Anders WIKBY)

Факультет естественных наук и биомедицины, Школа наук о здоровье, Университет Линчепинга (Department of Natural Science and Biomedicine, School of Health Sciences, Jönköping University), Линчепинг, Швеция

Профессор Андерс Викби интересуется эпидемиологическими исследованиями и выявлением разнообразных маркеров риска (включая иммунологические факторы), влияющих на продолжительность жизни в шведской популяции.

Он был участником нескольких популяционных исследований (The Gender Study, The Octo study, The Octo Twin Study, The NONA Study и т.д.), направленных на всесторонний анализ влияния медицинских, биоповеденческих и социальных факторов на возраст и долголетие.

Исследования в рамках The OCTO Study показали, что у очень старых представителей шведской популяции в возрасте от 86 до 94 лет высокое соотношение между числом CD8+

Т-лимфоцитов и CD4+ Т-клеток (т.н. инвертированный показатель CD4+/CD8+) и низкий уровень пролиферации Т-клеток в среднем сокращает жизнь на 2 года.

Таким образом, инвертированный показатель CD4+/CD8+ является важным показателем продолжительности жизни и может быть использован в прогностических исследованиях тенденций смертности и выживаемости в различных возрастных категориях.

В проводимом в настоящее время исследовании the Swedish NONA Longitudinal Study будут проверены на связь со старением следующие дополнительные иммунологические факторы: активационный статус субпопуляций CD8+ Т-лимфоцитов, экспрессионные профили цитокинов, олигоклональность Т-клеточных рецепторов и определена их возможная связь с клиническими характеристиками, уровнями повреждений ДНК, активностью систем репарации ДНК и антиоксидантным статусом.

■ Добавление цинка в пищу улучшает производительность тимуса

Причиной возрастного ухудшения тимопоэза и иммунных функций может быть изменяющийся с возрастом цинковый статус. Добавление цинка в пищу улучшает тимопоэз, что подтверждается увеличением числа тимоцитов. В исследовании, проведенном группой профессора Хо из Университета Орегона, улучшенная производительность тимуса была связана частично с уменьшением возрастного накопления незрелых CD4(-)CD8(-)CD44(+)-CD25(-) тимоцитов, а также с уменьшением экспрессии фактора стволовых клеток – цитокина, подавляющего функции тимуса.

В другой своей работе Э. Хо с сотрудниками показали, что самая малая нехватка цинка в рационе мужских особей крыс подвергла ткань простаты повышенному оксидативному стрессу и увеличенному количеству повреждений в ДНК клеток ткани этого органа. У крыс с дефицитом цинка была обнаружена повышенная экспрессия p53 и PARP, что и явилось причиной возникновения ДНК мутаций. Ученые сделали вывод о необходимости потребления необходимой дозы цинка для уменьшения риска заболевания раком простаты.



Эмили ХО
(Emily HO)

Колледж здоровья и наук о человеке при университете Орегона (College of Health and Human Sciences, Oregon State University), Корваллис, США

■ Омоложение тимуса возможно с помощью генно-инженерных клеток, секретирующих IL-7 in situ



Мэрилин ТОМЭН
(Marilyn THOMAN)

Научный биологический центр государственного Университета Сан-Диего (SDSU BioScience Center, San Diego State University) Сан-Диего, США



Тимус млекопитающих отвечает за пролиферацию, созревание и селекцию наивных Т-лимфоцитов. При старении происходит деградация тимуса и снижение его функциональной активности – инволюция. Снижение функциональной активности тимуса происходит, в основном, за счет уменьшения количества лимфоцитов.

Процессы старения затрагивают дифференцировку Т-клеток в тимусе на различных стадиях.

У стареющих мышей увеличивается число DN1 клеток. Переход от ста-

дии DN1 к стадии DN2 обуславливает цитокин IL-7, количество которого уменьшается в процессе старения тимуса.

Для дифференцировки DN1 клеток в DN2 клетки IL-7 увеличивает экспрессию анти-апоптозного белка bcl-2. Однако, из-за активации bcl-2 при сверхэкспрессии IL-7 возможны гиперпролиферация лимфоидных клеток и развитие лимфом.

Чтобы обойти эти проблемы и увеличить тимопоэз при старении, ученые под руководством доктора Томана предложили вводить в тимус стареющих мышей клетки стромы, секретирующие IL-7.

Для этого стромальные клетки трансфицируют *in vitro* в генетическую конструкцию, экспрессирующую IL-7. После этого трансфицированные клетки стромы вводят в тимус, где часть из них встраиваются в ткань. При этом исследователи показали, что при таком способе трансфекции *ex vivo* не только происходит восстановление тимопоэза, но и отсутствуют нежелательные проявления, связанные со сверхэкспрессией IL-7 в периферийных клетках иммунной системы.

■ Ограничение калорий увеличивает плотность клеток в коре и медулле тимуса

Исследовательская группа профессора Диксита из Университета Луизианы сравнивала Т-клетки, полученные от 26-месячных мышей, питание которых было ограничено, и контрольной группы. Ученые обнаружили, что первые лучше пролиферируют и экспрессируют больше интерлейкина-2. К тому же, у животных с ограниченным питанием наблюдали повышенную плотность тимусного кортекса и меньшую по сравнению с

контрольной группой инволюцию тимуса. Интересным оказался тот факт, что низкокалорийное питание предотвратило возрастное повышение экспрессии регуляторов эпителиально-мезенхимального перехода, FOXC2 и FSP-1, наряду с пониженным содержанием липидов с ткани тимуса. Они сделали вывод, что ингибирование проадипогенных путей с помощью ограничения калорийности питания может улучшать тимопоэз в ходе старения.



Вишва ДИКСИТ
(Vishwa DIXIT)

Университет штата Луизиана (Louisiana State University), США

■ Старение влияет на дифференцировку Т-клеток иммунной системы



Сьюзан СВЕЙН
(Susan SWAIN)
Институт Трюдо
(Trudeau Institute),
Саранак-Лэйк, США

Возраст-зависимые изменения в иммунной системе приводят к повышению чувствительности к инфекционным заболеваниям, к увеличению заболеваемости и смертности. Также, в пожилом возрасте резко снижается эффективность вакцинации, что ограничивает профилактику инфекционных заболеваний. Для усиления иммунитета при старении необходимо четкое понимание того, какие дефекты, какие механизмы в клетках иммунной системы ответственны за возраст-обусловленное ослабление активности иммунитета.

Научная группа доктора Сьюзан Свейн показала, что **CD4+ клетки стареющих мышей производят в 2 раза меньше цитокина IL-2 после активации комплекса антиген-АРС, чем здоровые мыши.** Это приводит к меньшей клональной экспансии Т-клеток и к снижению продукции эффекторных цитокинов.

Эти дефекты преодолеваются, если к клеткам *in vitro* добавит IL-2.

В дальнейших работах было продемонстрировано, что Т-клетки памяти, полученные стимуляцией наивных стареющих клеток *in vitro* в присутствии IL-2 выживают, но **существенно снижают уровень пролиферации и продукции цитокинов при повторном иммунном ответе.** Кроме того, подобные Т-клетки памяти не способны участвовать в формировании гуморального иммунного ответа.

Возраст-зависимое уменьшение хелперной активности CD4+ клеток приводит к дефектам клеток памяти CD8+, которые при повторном иммунном ответе погибают.

Таким образом, нарушения функционирования наивных CD4+ клеток с последующими снижением генерации В-клеток и активации CD8+ клеток суммируются и приводят к уменьшению активности Т- и В-клеток иммунной системы после встречи с антигеном.

■ Калорическая рестрикция уменьшает содержание старых Т-клеток у долгоживущих приматов

В лаборатории доктора Николич-Цугича основное внимание уделяется двум направлениям: исследованию биологии цитотоксических Т-лимфоцитов и их роли в нормальном организме, при старении и при инфекциях, а также изучение старения иммунной системы и разработка методов коррекции этого процесса.

В лаборатории Николич-Цугича изучается ограничение калорий как способ улучшения функционирования Т-клеток при иммунном ответе у долгоживущих животных.

Исследования на долгоживущих приматах показали, что при калорической рестрикции у них повышается количество наивных Т-клеток и увеличивается разнообразие их рецепторов.

Кроме того, судя по тому, что уменьшается продукция воспалительных цитокинов, снижается и количество старых Т-клеток памяти.

Таким образом, калорическая рестрикция может «омолодить» стареющую иммунную систему приматов, приводя к уменьшению количества Т-клеток памяти в общем пуле.



Янко НИКОЛИЧ-ЦУГИЧ (Janko NIKOLIC-ZUGIC)

Институт вакцин и генетической терапии (Vaccine and Gene Therapy Institute), Портленд, США

■ Вакцина против болезни Альцгеймера снижает уровень бета-амилоидного белка у обезьян



Синтия ЛЕМЕР
(Cynthia LEMERE)

Центр неврологических заболеваний Женского госпиталя Бригхэма Гарвардского университета (Center for Neurologic Diseases Brigham and Women's Hospital, Harvard University) Бостон, США

Под руководством Синтии Лемер были проведены эксперименты по продолжительной иммунизации бета-амилоидным белком африканских зеленых мартышек *Chlorocebus aethiops*. У этих животных последовательность белка-предшественника бета-амилоидного белка сходна с человеческим вариантом, и при старении у этих обезьян также образуются внеклеточные амилоидные бляшки.

Исследования показали, что у иммунизированных обезьян происходит снижение уровня бета-амилоидного белка в ЦНС.

Для объяснения положительного эффекта вакцинации было предложено несколько механизмов. 1. Антитела способны предотвращать агрегацию бета-амилоидного белка в фибриллы или разрушать уже сфор-

мированные структуры. 2. Антитела связываются с Fc-рецепторами на клетках микроглии мозга, вызывая фагоцитоз бета-амилоидного белка. 3. Антитела увеличивают выведение бета-амилоидного белка из мозга на периферию.

Клинические испытания на людях были остановлены после развития у 6% пациентов, участвующих в исследованиях, менингоэнцефалита. Точные причины этого не установлены. Возможно, иммуноген распознается как ауто-антиген, что приводит к развитию аутоиммунного ответа у ряда пациентов.

Для решения этих проблем группа доктора Лемер работает над созданием гуманизированных антител и новых пептидных иммуногенов для иммунизации мышей и обезьян.

■ При старении изменяется не общее количество, а качество антител

Интересно, что при старении число антител может не меняться, в то время как изменения происходят на качественном уровне. В лаборатории доктора Нама показано, что при использовании вакцины на основе фрагментов *Streptococcus pneumoniae* для 6 серотипов из 7 был отмечен **одинаковый уровень антител у пациентов молодого и пожилого возраста.**

В то же время опсонофагоцитарный тест показал, что **активность антител, выделенных от пожилых пациентов хуже, чем у молодых.**

При старении продуцируется меньше антител, специфичных для активации патогеном или вакциной.

При этом увеличивается число неспецифических антител. Возможным объяснением

уменьшения числа специфических антител могут быть нарушения в процессе синтеза В-клетками антител с увеличенным сродством к антигену во время иммунного ответа (affinity maturation).

При изучении иммуногенности гриппозной вакцины было обнаружено, что возраст-зависимое уменьшение числа специфических антител сопровождается увеличением числа антител к двухцепочечной ДНК — это индикатор аутоиммунных поликлональных В-клеток.

Наличие перекрестно реагирующих антител у пожилых людей показано также и для пневмококковой вакцины, что также приводит к снижению иммуногенности за счет уменьшения числа специфических антител.



Мун НАМ
(Moon NAM)

Школа медицины Университета Алабамы в Бирмингеме (School of Medicine University of Alabama at Birmingham) Бирмингем, США

■ Сорахоне вызывает индукцию Th2 регуляторных клеток, секретирующих противовоспалительные и иммуносупрессивные цитокины



Майкл СЕЛА
(Michael SELA)

Отделение иммунологии Института имени Вейцмана, (Department of Immunology, Weizmann Institute of Science) Реховот, Израиль

В начале своей научной карьеры доктор Майкл Села исследовал синтетические полипептидные антигены. Было обнаружено, что липидные компоненты, интересные с точки зрения иммунного ответа и нерастворимые в обычном состоянии, становятся растворимыми, если их конъюгировать с синтетическими полимерами на основе аминокислот. **Один из таких конъюгатов оказался иммуногенен по отношению к сфингомиелину, и был способен связываться с ним как в водном растворе, так в физиологическом окружении, то есть в липидной мембране.**

Эти работы позволили более детально понять дефекты липид-содержащих тканей и привели к пониманию механизмов демиелинизирующих заболеваний, при которых нарушается миелиновая оболочка нервных волокон.

На моделях различных лабораторных животных было показано, что экспериментальный аллергический энцефаломиелит вызывается димие-

линизацией липидной оболочки. Исследователи под руководством профессора Села получили ряд модифицированных положительно заряженных полипептидов на основе МВР-белка. **Оказалось, что введение этих полипептидов лабораторным животным препятствовало развитию у них экспериментального энцефаломиелита, а позднее был показан и их лечебный эффект.**

На основе этих кополимеров было создано лекарство против рассеянного склероза – Сорахоне, курс лечения которым прошли или проходят около 100 000 людей.

Показано, что у пациентов, получающих Сорахоне, происходит индукция Th2 регуляторных клеток, секретирующих противовоспалительные и иммуносупрессивные цитокины IL-4, IL-10, TGF-β. При этом у них не активируются Th1 регуляторные клетки, участвующие в развитии рассеянного склероза.

■ При старении снижается иммунная чувствительность к реактивации латентных цитомегаловирусов

Цитомегаловирусы (CMV) относятся к семейству герпесвирусов, обладающих способностью находиться в инфицированных клетках долгое время бессимптомно и активироваться при общем ослаблении иммунитета. У большинства людей неповрежденный вирусный геном находится в клетке после первичной продуктивной вирусной инфекции, и определенные сигнальные механизмы способны вновь заставить вирус выйти из латентного состояния, то есть размножаться.

В лаборатории Матиаса Реддехайза продемонстрировано, что CD8

клетки поддерживают состояние вирусной латентности, определяя реактивацию вирусных генов и элиминируя эти клетки.

Возможное влияние реактивации CMV на иммунную систему при старении может заключаться в истощении пула специфических T-клеток памяти за счет увеличения пула CMV-специфических CD8 клеток, поскольку клетки памяти постоянно сталкиваются с эпитопами CMV и активируются на них.

При этом, поскольку с возрастом количество специфических антител уменьшается, снижаются возможности иммунной системы противостоять другим патогенам.



Матиас РЕДДЕХАЙЗ
(Matthias REDDEHAYZ)

Институт вирусологии Университета Иоганна Гутенберга (Institute for Virology, Johannes Gutenberg-University) Майнц, Германия

■ Гемопоэтический химеризм используется для создания противоопухолевого ответа и трансплантационной толерантности



Меган САЙКС
(Megan SYKES)

Центральная больница штата Массачусетс при медицинском факультете Гарвардского университета (Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School) Бостон, США



В лаборатории доктора Меган Сайкс ученые пытаются усилить толерантность организма при пересадке костного мозга. Также здесь ведутся работы по нетоксичному изменению клеток иммунной системы с целью предотвращения отторжения аллографтов и ксенографтов без продолжительной иммуносупрессивной терапии.

Один из способов повышения трансплантационной толерантности – использование гемопоэтического химеризма, то есть сосуществования в организме гемопоэтических стволовых клеток донора и реципиента.

Гемопоэтический химеризм может быть индуцирован у мышей с помощью мягкого, немислоаблативного кондиционирования с облучением костного мозга и тимуса низкими дозами радиации. Полученные мыши специфично толерантны к антигенам донора и реципиента. Впоследствии в работе Меган Сайкс было показано, что к подобному результату можно прийти, используя большие количества стволовых клеток вместо облучения костного мозга.

Трансплантированные после такого

лечения стволовые клетки донора будут в течение долгого времени источником клеток-предшественников, дифференцирующихся в клетки, представляющие антиген (APC).. В свою очередь, APC клетки будут участвовать в элиминации реактивных T-клеток реципиента. Таким образом, **будет снижаться риск развития неблагоприятных иммунных реакций при трансплантации.**

В последнее время явление гемопоэтического химеризма находит применение при лечении злокачественных новообразований клеток крови. Это связано с реакцией «трансплантат против лейкоза» (graft-vs-

leukemia/lymphoma, GVL).

Облучение тимуса можно заменить коротким курсом лечения реципиента антителами к клеткам CD4 и CD8, что также приведет к временному истощению популяции T-клеток реципиента.

Противоопухолевое действие GVL-реакции связано с тем, что **образующиеся в результате гемопоэтического химеризма «активированные» T-клетки донора, помимо клеток реципиента элиминируют и опухолевые клетки.** Используя специальные протоколы лечения, основанные на «позднем» введении лимфоцитов донора, удалось получить состояние полного химеризма с выраженными GVL-эффектами, но без GVDH-реакций.

Эти исследования нашли свое применение в клинических протоколах лечения злокачественных лимфоидных новообразований.

■ CD4–клетки можно уничтожить с помощью антител к их маркерам



В лаборатории доктора Хейнес изучают влияние старения на иммунную систему.

Для «омоложения» популяции Т-клеток, которая более всего затрагивается старением, необходимо уничтожить плохо

функционирующие клетки и освободить пространство для новых иммунных клеток.

В исследованиях группы Хейнес, проводившихся на мышах было показано, что у старых мышей CD4+ наивные клетки нормально не функционируют и экспрессируют низкое количество молекулы CD40L. Ученые уничтожили все CD4 клетки с помощью антител к их маркеру.



Лора ХЕЙНЕС
(Laura HAYNES)

Институт Трюдо
(Trudeau Institute),
Саранак-Лэйк, США

Через два месяца у старых мышей восстановилась популяция наивных Т-клеток. При этом все они прекрасно выполняли свои функции.

■ НК-клетки могут выступать как регулирующие при воспалении и аутоиммунных заболеваниях



Кристиан МЮНЦ
(Christian MÜNZ)

Директор института Экспериментальной Иммунологии, Департамент патологии, Университетский Госпиталь Цюриха (Department of Pathology, University Hospital of Zurich), Германия.

Научные интересы Кристиана Мюнца – изучение иммунного контроля постоянных вирусных инфекций, в основном, вируса Эпштейна-Барра (EBV), терапия аутоиммунных заболеваний.

Естественные киллеры (NK) традиционно рассматривались как клетки, которые быстро убивают трансформированные и зараженные клетки, без предварительной активации.

Исследование иммунорегуляторных свойств NK позволило бы пролить свет на NK-опосредованный адаптивный и врожденный иммунитет, отслеживать NK-клетки в качестве маркеров при аутоиммунных болезнях и, возможно, разработать новые методы лечения.

Это обеспечивает первую линию защиты до начала адаптивного иммунного ответа против развития инфекции и опухоли.

Однако стало ясно, что NK взаимодействуют с различными компонентами иммунной системы, и поэтому имеют возможность функционировать как регулирующие клетки.

Онкогенез и старение

■ Выборочное ингибирование JNK блокирует боль и препятствует росту раковой опухоли



Петер ГЕРНЕР
(Peter GERNER)

Центр исследования боли Департамента анестезиологии Гарвардской медицинской школы (Pain Research Center, Department of Anesthesiology, Harvard Medical School), Бостон, США

При лечении раковых заболеваний очень важно уменьшить болевые ощущения, которые постоянно испытывают пациенты.

Многочисленные исследования показывают, что С-Jun N-terminal киназы (JNK) причастны как к росту опухоли, так и к проявлению нейропатических болей.

Группа профессора **Петера Гернера** изучала роль JNK в росте опухоли и проявлении боли в модели рака кожи. Было подтверждено, что рост опухоли был связан с активацией JNK в опухолевой массе, спинном мозге и периферических нервах. В ходе исследований животным

была произведена инъекция пептида Д-JNKI-1 (селективного ингибитора JNK). В результате рост опухоли замедлился, а подопытные животные стали меньше реагировать на раздражение, что говорит об уменьшении болевых ощущений.

В отличие от этого, инъекция морфина (5 мг/кг), обычно используемого как анальгетик на терминальной стадии рака, не ингибировала рост опухоли.

Данные исследований показывают, что JNK ингибиторы, такие как Д-JNKI-1, могут быть использованы для лечения рака и болевых синдромов.

■ Кавеолин-1 по-разному влияет на различные аспекты опухолевой прогрессии

Кавеолин-1 (Cav1) регулирует многие раковые процессы, включая трансформацию клеток, рост опухоли, клеточную миграцию и метастазирование, а так же множественную лекарственную устойчивость и ангиогенез. Однако, существует как позитивное, так и негативное влияние кавеолина-1 на различные аспекты опухолевой прогрессии.

Многолетние исследования показывают, что функции Cav1 взаимосвязаны на стадии опухоли и экспрессии молекулярных эффекторов, которые влияют на его роль в опухолевой прогрессии.

Кавеолин-1, с одной стороны, может функционировать как супрессор опухоли, а с другой – является и прогностическим фактором в различных человеческих раковых клетках.



Иван Роберт НАБИ
(Ivan Robert NABI)

Университет Бриггс-Колумбийской Колумбии (University of British Columbia), Ванкувер, Канада

■ «Выключение» гена кавеолина-3 защищает от рака молочной железы



Майкл ЛИСАНТИ
(Michael LISANTI)

Департамент биологии рака Онкологического центра Киммел при Университете Томаса Джефферсона (Department of Cancer Biology, Kimmel Cancer Center, Thomas Jefferson University), Филадельфия, США

Основное направление в работе лаборатории профессора Михаэля Лисанти – изучение роли кавеолина-1 в нормальной и патогенной сигнализации при развитии опухолей.

Работа лаборатории в течении последних десяти лет показывает, что **кавеолин-1 функционирует в качестве «тормоза» во время проведения сигнала, что сродни другим супрессорам раковой опухоли.**

Ученые показали, что **функциональная потеря одного-единственного гена достаточна, чтобы защищать от рака молочных**

желез. Кавеолин-3 локализован в мышечных клетках, в том числе и в миоэпителиальных клетках молочной железы. Изучался фенотип мышей CAV-3 (-/-) NULL, т.е. лишенных кавеолина-3. Его удаление вызывало состояние, похожее на начальные стадии лактации. Имплантировав опухолевые клетки, ученые продемонстрировали, что CAV-3 (-/-) мыши защищены от образования опухолей молочных желез, возможно, как раз за счет образований лактогенной среды.

В текущих исследованиях планируется разработка новой терапии с помощью лактогенной среды для профилактики и лечения рака молочной железы человека.

■ Функциональная активность ММП снижается по мере развития опухоли

Матриксные металлопротеиназы (ММП), а также их тканевые ингибиторы (ТИМР) играют важную роль в процессах опухолевого роста, ангиогенеза, инвазии, метастазирования и в значительной степени определяют злокачественность опухоли.

В лаборатории Татьяны Короленко для изучения фагоцитарной функции опухоль-ассоциированных макрофагов, а также уровня ММП/ТИМР-1 при опухолевом росте и метастазировании использовались мыши с трансплантированной аденокарциномой легких Льюис, метастазирующей в легкие. Для получения модели макрофагальной депрессии в печени, легких и опухоли мышам однократно вводили хлорид гадолиния (ХГД).

В ходе исследования было показано, что поглощение

ХГД клетками печени интактных мышей не влияло на концентрацию ТИМР-1 в сыворотке крови и на активность ММП печени. **Общая активность ММП была минимальна в опухолевой ткани и снижалась по мере роста опухоли.** Формирование метастазов в легких сопровождалось снижением активности ММП в легочной ткани. Рост опухоли сопровождался увеличением концентрации сывороточного ТИМР-1, но в меньшей степени по сравнению с мышами, получавшими ХГД. Развитие метастазов индуцировало снижение активности ММП в легких, ХГД не оказывал влияния на это процесс.

Таким образом, важную роль в процессе опухолевого роста и метастазирования играет снижение функциональной активности ММП-2 вследствие увеличения экспрессии ее ингибитора ТИМР-1.



Татьяна КОРОЛЕНКО

Лаборатория клеточной физиологии и биохимии Института физиологии СО РАМН, г. Новосибирск.

■ Нарушение нормальной функции теломер и их укорочение способствует геномной нестабильности и ускоряет клеточное старение



Джудит КЭМПСИ
(Judith CAMPISI)

Департамент изучения рака и ответов на повреждение ДНК, Отдел наук о жизни, Национальная лаборатория Лоренса Беркли Баковский институт изучения рака (Cancer & DNA Damage Responses Department, Life Science Division, Lawrence Berkeley National Laboratory, Buck Institute for Age Research), Беркли, США

Лаборатория профессора Джудит Кэмписи проводит **многосторонние исследования механизмов старения, специализируясь на выяснении молекулярных причин старения клеток** (когда клетки теряют способность к делению, оставаясь при этом функционально активными) и клеточной смерти, а также влияния повреждений и репарации ДНК на преждевременное старение и генетические синдромы, предрасполагающие к раку.

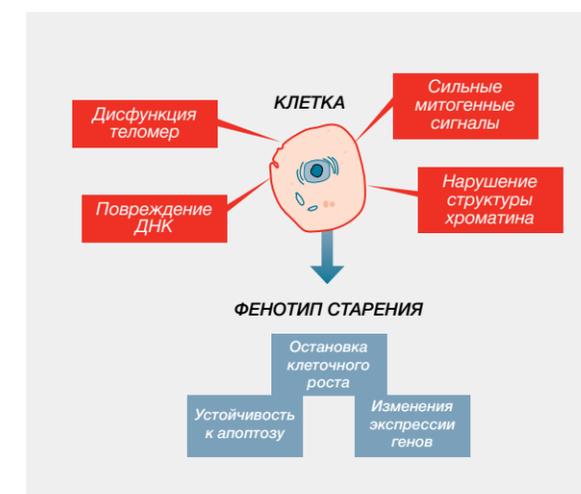
Работы по изучению механизмов клеточного старения и роли теломер и связанных с теломерами белков в поддержании стабильности генома принесли Джудит Кэмписи мировую известность. Она также проводит активные исследования по выявлению роли генов-супрессоров опухолей, геномной нестабильности и окислительного стресса на формы клинической манифестации (фенотипы) старения и рака.

Научная группа Джудит Кэмписи установила, что старение клеток – это сложный многокомпонентный процесс.

Клетки, способные делиться, отвечают на различные стрессовые стимулы, которые могут вызвать клеточное старение.

К таким стимулам относится дисфункция теломер, повреждение нетеломерных участков ДНК, избыток митогенных сигналов (включая онкогенные сигналы, которые приводят к геномным нарушениям и хромосомным перестройкам), нарушение организации хроматина и т.д.

Клеточное старение приводит к коренным изменениям в фенотипе клетки. Клетка навсегда теряет способность к пролиферации. Изменяется профиль экспрессии множества генов. Кроме того, многие клетки приобретают устойчивость к апоптозу.



В настоящее время в лаборатории Дж. Кэмписи проводится активный поиск биомаркеров клеточного старения, позволяющих быстро определить наличие данного фенотипа у клеток.

В лаборатории недавно разработана идентификационная система, использующая маркерный ген бета-галактозидазы для быстрой детекции клеток, приобретающих фенотип клеточного старения.

■ Укорочение теломер существенно сокращает пролиферативный потенциал стволовых клеток пожилых людей



Карл Леннард РУДОЛЬФ
(Karl Lenhard RUDOLPH)

Научная группа старения стволовых клеток Макса Планка, Институт молекулярной биологии, Университет Ульма, (Max-Planck-Research Group on Stem Cell Aging, Institute of Molecular Biology University of Ulm), Ульм, Германия



Главное направление исследований научной группы профессора Рудольфа – изучение молекулярных причин процесса старения стволовых клеток взрослого организма.

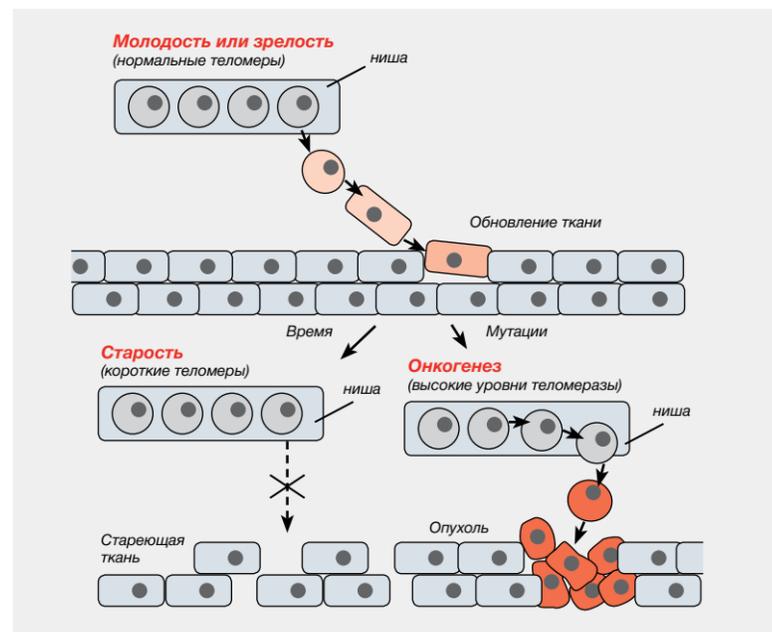
У молодых или взрослых организмов ниши стволовых клеток эффективно замещают утраченные клетки: стволовые клетки выходят из ниш, делятся и дифференцируют. В пожилом возрасте стволовые клетки имеют низкие уровни теломеразы, недостаточные для сохранения стабильности теломер. **Поэтому стволовые клетки в старости имеют укороченные теломеры и пониженную мобилизационную**

активность для эффективной регенерации тканей.

Короткие теломеры стволовых клеток препятствуют накоплению ненормальных и модифицированных клеток в здоровой ткани, тем самым снижая онкогенный риск.

Вместе с тем они ускоряют старение из-за низкой мобилизационной активности стволовых клеток и прогрессирующей дегенерации тканей. Стволовые клетки с аномально высокими уровнями теломеразы (это может произойти, например, в результате мутации) мобилизуются более быстро, чем нормальные клетки. В таких условиях обновление ткани происходит быстро, но повышается риск развития рака.

В исследованиях профессора Рудольфа используется мышь, дефектная по теломеразе, в качестве модельной системы изучения процесса укорочения и сохранения стабильности хромосом в стволовых клетках. Укорочение теломер значительно сокращает пролиферативный потенциал стволовых клеток взрослого организма. Установлено, что укорочение теломер индуцирует в клетке механизм внутреннего контроля и остановку клеточного цикла (intrinsic checkpoint), снижающего самообновление и функцию взрослых стволовых клеток. Ингибирование этого механизма (например, делеция локуса *Cdkn1/p15I^{NK4b}* – циклин-зависимого ингибитора киназ, инактивация экзонуклеазы-1) восстанавливало функцию стволовых клеток и продляло жизнь мышей с отсутствием теломеразы. Кроме того,



укорочение теломер способствует патологическим изменениям в окружении ниши стволовых клеток и развитию болезней стволовых клеток (гемопоезическая дисфункция и проч). В Ганновере проф. Рудольф проводил исследования по

влиянию укорочения хромосом на регенеративную функцию печени и обнаружил, что укорочение хромосом в гепатоцитах связано с хромосомной нестабильностью и повышенным риском развития рака печени и цирроза печени.

■ Экспрессия опухолевого супрессора p16^{ink4a} в периферических Т-лимфоцитах может служить в качестве биомаркера старения



Норманн ШАРПЛЕСС
(Norman E. SHARPLESS)

Департаменты медицины и генетики, Школа медицины при университете Сев. Каролины, Центр углубленного изучения рака Линебергера (Departments of Medicine and Genetics, The University of North Carolina School of Medicine, Lineberger Comprehensive Cancer Center), Чепел-Хилл, США

Круг научных и медицинских интересов Норманна Шарплесса включает разработку новых антираковых терапий, поиск биомаркеров старения, изучение меланом и генетические исследования рака. **Главный фокус исследований в лаборатории доктора Шарплесса – это изучение роли локуса опухолевого супрессора INK4a/ARF в развитии рака и в старении человека.**

Экспрессия фактора p16^{INK4a}, являющегося важным индуктором клеточного старения, заметно увеличивается с возрастом. Следовательно, экспрессия данного белка может служить своеобразным биомаркером физиологического (но не временного) старения.

В лаборатории доктора Шарплесса:

- обнаружено, что активация механизмов клеточного старения происходит в некоторых самообновляемых клеточных компартаментах организма и нишах стволовых клеток. **Следовательно, старение организма происходит по мере старения взрослых стволовых клеток.**
- показано, что потеря клеточного

старения в данных компартаментах и нишах ведет к раку. Следовательно, **рак и старение представляют собой, соответственно, потерю и успешное развитие клеточного старения в отдельных нишах стволовых клеток.**

Поскольку фактор p16^{INK4a} играет важную роль в предотвращении меланомы, в лаборатории также на протяжении длительного времени проводятся исследования этой особо опасной формы рака. Созданы несколько мышиных моделей меланомы человека, используемых для тестирования новых антираковых терапевтических агентов. Показана репрессивная роль p16^{INK4a}/RB- и ARF/p53-зависимых супрессорных путей по отношению к меланоме в ответ на активацию RAS/RAF-зависимых сигналов. Открыт новый подтип экспрессионного профиля меланомы человека, что позволило обнаружить новую терапевтическую мишень – белок CD200 (мембранный гликопротеин-иммуномодулятор, регулирующий развитие миелоидных линий клеток и участвующий в проведении ингибирующего сигнала по отношению к развитию макрофагов) – для лечения меланомы.

■ Дефицит опухолевого супрессора p53 приводит к резкому сокращению жизни мыши и существенно усиливает риск онкогенеза



Лоренс ДОУНХАУЭР (Lawrence A. DONEHOWER)

Департамент молекулярной и клеточной биологии Департамент молекулярной вирусологии и микробиологии Бэйлоровский колледж медицины, Хьюстон, шт. Техас, США
Department of Molecular Virology & Microbiology and Department of Molecular and Cellular Biology Baylor College of Medicine, Houston TX, USA

Основная научная тема Лоренса Доунхауэра – изучение роли супрессоров опухолей в развитии рака и старении с особым фокусом на исследовании защитных свойств фактора p53.

В лаборатории профессора Доунхауэра были созданы мыши, дефектные по гену супрессора p53. Такие мыши имеют нормальное развитие, однако уже в раннем возрасте обнаруживают крайне высокую чувствительность к разнообразным формам рака.

Подобными фенотипами обладают

Когда активность p53 повышена при сохранении базовой регуляции, p53 защищает от рака, но не замедляет старение.

«сверх» мыши с дополнительными копиями генов p53 или ARF и мыши с генетически супрессированной актив-

ностью MDM2. «Сверх» мышь, несущая дополнительные гены p53 и ARF, имеет повышенную устойчивость к раку и длительную продолжительность жизни.

Совершенно иная ситуация возникает, когда нарушена нормальная регуляция p53. Потеря регуляции p53 была достигнута за счет удаления N-концевого домена белка, отвечающего за взаимодействие с MDM2. Так, «м»-мышь несет делецию размером в 500 т.п.н., в результате которой удалены 26 генов, следующих вслед за геном p53, и первые 6 экзонов самого гена p53. Другой пример – мышь P44tg, экспрессирующая укороченную форму p53 (p44).

В этих двух мышинных моделях p53 имеет повышенные стабильность и транскрипционную активность, что выражается в усилении



онкоустойчивости, но ускоряет старение животных вследствие истощения регенеративной функции тканей. Похожие фенотипы имеют мыши, дефектные по гену BRCA1 (фактор поддержания геномной стабильности) и протеазе ZMPTE24 и подверженные постоянному стрессу на клеточном уровне из-за персистирующих нарушений ДНК и хромосомной нестабильности.

В настоящее время в лаборатории Доунхауэра проводятся исследования по выявлению молекулярных механизмов влияния p53 на старение на базе анализа созданных мышинных моделей, мутантных по p53.

Полная потеря p53 высоко предрасполагает к раку. Мышь с гиперэкспрессией p53 (p53^{+/m}) имеет гораздо более выраженную устойчивость к раку, но более короткую продолжительность жизни.

■ Экспрессия теломеразы задерживает старение у мышей, устойчивых к раку



Мария БЛАСКО (Maria A. BLASCO)

Группа изучения теломер и теломераз, Программа молекулярной онкологии, Испанский национальный онкологический центр (Telomere and Telomerase Group, Molecular Oncology Program, Spanish National Cancer Research Center (CNIO)), Мадрид, Испания

Доктор Бласко изучает строение, регуляцию и функцию теломер, укорочение которых связано с сокращением жизнеспособности клеток, а укорочение и последующая стабилизация длины – с раковой трансформацией клетки.

Раковые клетки, как правило, имеют повышенные уровни теломеразной активности, что позволяет им непрерывно поддерживать высокий пролиферативный потенциал и способность опухолей к быстрой экспансии в здоровые ткани и метастазированию. Конститутивная экспрессия ревертазного домена теломеразы (домен TERT – telomerase reverse transcriptase), имеющего активность обратной транскриптазы, в мышцах с генетически индуцированной устойчивостью к раку за счет усиления экспрессии супрессоров опухоли p53, p16 и p19^{ARF} приводила к задержке старения и удлинению средней продолжительности жизни.

Полученные результаты свидетельствуют об эффекте антистарения конститутивной экспрессии теломеразы у млекопитающих.

В лаборатории Марии Бласко было недавно установлено, что теломерные участки хромосом часто транскрибируются при участии РНК-полимеразы II, продуцируя некодирующие РНК (TERRA или TelRNA), состоящие из повторов UUAGGG. **Накопление TERRA в возрастных клетках связано с укорочением теломер, что делает их информативными биомаркерами клеточного старения.** TERRA являются негативными регуляторами теломеразы.

В карциномах человека отмечены низкие уровни TERRA, что отмечает их потенциальную защитную роль против рака путем ограничения зависимого от теломераз удлинения теломер в раковых клетках.

■ Высокая и тщательно контролируемая активность поли-ADP-рибозилирования может способствовать продлению жизни



Александр БЮКЛЕ (Alexander BÜRKLE)

Кафедра молекулярной токсикологии, Биологический факультет Университета Констанца (Chair of Molecular Toxicology, Department of Biology, University of Konstanz), Констанц, Германия

Область научных интересов включает изучение роли поли-ADP-рибозилирования в репарации ДНК и старении и нейротоксичности прионовых белков.

В 1992 году Бюкле в соавторстве с К. Грубе описал положительную корреляцию между активностью поли-ADP-рибозилирования (PARP1), индуцированного одноцепочечными разрывами ДНК, в периферических моноцитах и продолжительностью жизни у млекопитающих.

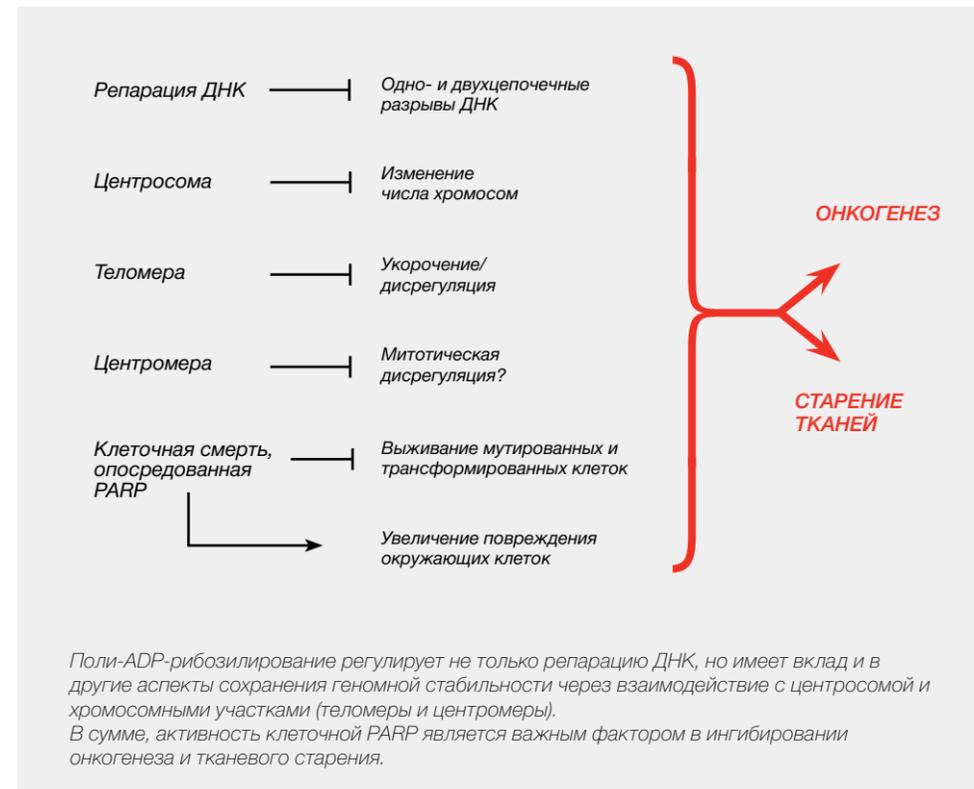
В периферических моноцитах человека активность PARP-1 в 5 раз превышала активность PARP-1 в крысиных моноцитах за счет самоактивации путем рибозилирования фермента,

уровень которого в 2 раза превышал содержание рибозилированной PARP-1 в клетках крысы.

С возрастом активность PARP падает и у человека, и у крысы.

С другой стороны, активность PARP в immortalized лимфоцитах, взятых у французских долгожителей в возрасте 100 и более лет, превышала такую в клетках представителей контрольной группы (возраст от 20 до 70 лет).

Таким образом, высокая (и тщательно контролируемая) активность PARP может способствовать продлению жизни через супрессию геномной нестабильности и онкогенеза.



■ Кластерин модулирует влияние окислительного стресса на клеточное старение



Эстафиос ГОНОС (Efstathios E. GONOS)

Программа молекулярного и клеточного старения, Греческий национальный научный фонд, Институт биологических исследований и биотехнологии (Molecular and Cellular Ageing Program, National Hellenic Research Foundation (N.H.R.F.)), Афины, Греция

Основная область научных интересов доктора Гоноса включает анализ экспрессионных профилей различных тканей с целью проследить возрастные изменения в экспрессии генов и выявить гены, связанные с клеточным старением. В своих исследованиях он использует клональную систему эмбриональных фибробластов крысы.

С помощью этой системы были отобраны восемь генов, связанных с клеточным старением у млекопитающих.

Количественный анализ экспрессионных профилей выявил, что данные гены активно экспрессируются в ряде тканей человека и крыс, подверженных ускоренному старению под действием различных стрессовых факторов. Дополнительный анализ показал, что ген аполипротеина J/кластерина (ген CLU) участвует

в регуляции сигналов, направленных на выживание клеток в стрессовых условиях. Кроме того, было обнаружено, что экспрессия фибронектина связана с процессом искусственно вызванного старения фибробластов.

Был проведен сравнительный количественный и качественный анализ клеток, изъятых у здоровых долгожителей в возрасте 100 и более лет, по их свойствам в культуре тканей, активности протеолитических ферментов, феномену укорочения теломер и экспрессионных профилей генов и показано, что клеточные характеристики долгожителей близки к таковым у клеток молодых доноров, а отличие от клеток пожилых доноров.

Используя дифференциальные системы скрининга долгожителей, было выделено несколько генов, потенциально связанных с продолжительностью жизни.

■ Понимание процессов репарации ДНК поможет предотвратить развитие рака

Цель исследований научной группы Джеффри Маргисона – изучить механизмы, с помощью которых химические вещества, вызывающих алкилирование агентов, проявляют биологический эффект в живых организмах. Эти виды агентов присутствуют в окружающей среде, но могут также быть произведены нормальными эндогенными клеточными процессами.

Их биологические эффекты, включающие мутацию, злокачественное преобразование (канцерогенез) и смерть клетки, вызваны различными типами повреждения ДНК. Процессы репарации защищают ДНК от потенциально смертельных эффектов эндогенного повреждения.

В организме человека эти процессы, видимо, защищают клетки от злокачественного преобразования, но, к сожалению, они могут также быть от-

ветственны за сопротивление опухоли химиотерапии.

Понимание процессов репарации ДНК может внести вклад и в предотвращение, и в лечение рака.

Группа Джеффри Маргисона занимается разработкой стратегии улучшения эффективности терапии рака, с помощью влияния на конкретные процессы репарации ДНК. В результате был выявлен PaTrin-2, мощный ингибитор восстанавливающего ДНК белка, Об-алкилгуанин-ДНК-трансферазы.

В лаборатории Маргисона также было идентифицировано семейство белков, связанных с алкилтрансферазами, которые были названы алкилтрансферазо-подобными белками.



Джеффри МАРГИСОН (Geoffrey MARGINSON)

Патерсон институт исследований рака (Paterson Institute for Cancer Research) Манчестер, Великобритания.

■ Антираковая терапия стимулирует развитие клеточного старения в опухолях-мишенях



Клеменс ШМИТ
(Clemens A. SCHMITT)

Центр молекулярной медицины Макса Дельбрюка (Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine), Берлин, Германия

В лаборатории профессора Шмита изучаются молекулярные механизмы клеточных ответов на стрессовое воздействие.

Онкогенные сигналы вызывают активацию стрессового ответа в нормальных клетках, который служит своеобразным «барьером» на пути превращения клетки из нормальной в опухолевую.

Стрессовые ответы сопровождаются индукцией апоптоза или клеточного старения для остановки предракового состояния в клетке и последующей гибели (изоляция) измененной клетки. Однако при длительной онкогенной стимуляции клетка может преодолеть данный барьер и безвозвратно приобрести онкогенный фенотип.

Для исследования клеточного ответа на стресс, вызванный действием антираковой терапии в лаборатории профессора Шмита были созданы мышинные модели лимфом и других опухолей с известными генетически-

ми нарушениями.

На базе данных моделей была показана **противоопухолевая роль гистоновой метилазы Suv39h1**, ингибирование которой приводило к развитию у мышей лимфомы В-лимфоцитов, направляемой конститутивной экспрессией встроенного протоонкогена Ras.

Метилирование гистона H3R9 (мишени для метилазы Suv39h1) у мышей, дефицитных по Suv39h1, **предотвращало образование лимфом и инициировало процесс клеточного старения у В-клеток как защитного механизма против рака.**

Была также установлена модулирующая роль генетических нарушений в локусе INK4a/ARF в чувствительности/устойчивости различных типов лимфом к противораковому лечению.

Таким образом, клеточное старение или апоптоз, индуцируемое антираковой терапией, является защитным механизмом, предотвращающим дальнейшую экспансию (метастаз) раковых клеток.

■ Открыт врожденный противораковый иммунный ответ у мышей

В лаборатории Чжэна Цуй в линии мышей BALB/c были обнаружены особи, устойчивые к введению в организм больших летальных доз раковых клеток.

Установлено, что устойчивость к раку связана с наличием у мышей лейкоцитов, способных к выявлению и уничтожению раковых клеток в течение нескольких часов после заражения.

Из этих особей была основана линия SR/CR (Spontaneous regression/complete resistant). Ключевыми компонентами этого ответа являются гранулоциты, моноциты и есте-

ственные клетки-киллеры, которые обуславливают врожденный клеточный иммунитет. Было выявлено, что адаптивный перенос донорных лейкоцитов из линии мышей SR/CR может обеспечивать защиту чувствительных к раку мышей дикого типа от последующего введения им раковых клеток, а также уничтожение уже имеющихся злокачественных опухолей без дополнительных процедур.

Это исследование предполагает возможность разработки аналогичного метода переноса лейкоцитов для человека, если удастся выявить людей с подобной антираковой активностью лейкоцитов и использовать их в качестве доноров.



Чжэн ЦУЙ
(Zheng CUI)

Отделение патологий, Школа медицины Университета Уэйк Форест (Department of Pathology, Wake Forest University School of Medicine), Винстон-Салем, США

■ Хроническое воздействие стресса на клетки вызывает индукцию биомаркеров клеточного старения



Оливье ТЮССО
(Olivier TOUSSAINT)

Лаборатория клеточной биохимии и биологии, Факультет биологии, Университет Намюра (Laboratory of Cellular Biochemistry and Biology, Faculty of Biology, University of Namur), Намюр, Бельгия



Коллектив лаборатории клеточной биохимии и биологии Намюрского университета под руководством доктора Тюссо изучает влияние окислительного стресса на клеточное старение, используя культуры фибробластов и научные подходы транскриптомики и протеомики.

Доктор Тюссо выдвинул гипотезу о том, что в клетках, подвергнутых сублетальному воздействию стресса, должны вырабатываться биомаркеры клеточного старения.

В своих ранних исследованиях в начале 90-х он обнаружил, что обработка фибробластов человека сублетальными дозами этанола и бутилгидропероксида вызывала появление типичных морфологических признаков клеточного старения. Сходные изменения происходили при обработке клеток перекисью водорода. Также было показано, что длительная и повторяющаяся обработка клеток провоспалительными цитокинами (IL-1 α , TNF α , TGF β 1) также вызывала появление биомаркеров старения.

Протеомный анализ позволил выявить несколько десятков белков, включая аннексин A2, IGFBR-3, кавеолин-1, гемоксигеназа-1, IL-1 α и т.д., экспрессия которых была существенно выше в стареющих фибробластах.

Группа доктора Тюссо также принимала участие в общеевропейском проекте GENA (Genetics of Healthy Aging), цель которого состояла в картировании генов, участвующих в регуляции

продолжительности жизни, у европеоидов.

Был найден локус на хромосоме 11, сцепленный с долголетием, который содержал целый ряд потенциальных генов-кандидатов «долголетия», включая гены сиртуина-3 (SIRT3), инсулина (INS), тирозингидроксилазы (TH), инсулиноподобного гормона роста-2 (IGF2) и протоонкогена HRAS1.

В митохондриальной ДНК была найдена мутация C150T, влияющая на эффективность окислительного фосфорилирования, и показано, что у пожилых людей происходит накопление митохондриального варианта 150T, связанного со сниженной эффективностью работы дыхательной цепи митохондрий.

Регенерация тканей и тканевая инженерия

Стволовые клетки и их окружение (стволовые ниши)

Воздействие инсулина объединяет эффекты режима питания и старения на поддержание герминальных стволовых клеток



Даниела ДРАММОНД-БАРБОСА (Daniela DRUMMOND-BARBOSA)

Лаборатория клеточной биологии и биологии развития Медицинского центра Университета Вандербилт, Нэшвилл. (Department of Cell and Developmental Biology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville).

Известно, что режим питания сильно влияет на старение организма. У самок дрозофил с хорошим режимом питания с возрастом наблюдалось уменьшение количества герминальных стволовых клеток (ГСК). А у самок, испытывающих недостаток в питании, снижение количества ГСК было гораздо более резким. От режима питания зависит секреция инсулина, которая уменьшается с возрастом. С помощью *фосфоинозитол-3-киназы* исследователи обнаружили пониженное действие инсулина в более зрелых яичниках дрозофил.

Было показано, что воздействие инсулина объединяет эффекты режима питания и старения на поддержание ГСК. Регуляция происходит за счет изменения количества



Основная тема исследований группы Даниелы Драммонд-Барбоса — изучение роли соматических факторов в поддержании герминальных стволовых клеток дрозофил.

клеток ниши, и за счет взаимодействия клеток ниши с ГСК. Изменение количества клеток ниши регулируется посредством сигнальной сети трансмембранного рецепторного белка *Notch*. В то время как взаимодействие клеток происходит посредством Е-кадгерина – трансмембранного гликопротеина.

Исследователи показали, что системные воздействия, подобные инсулину, совмещают реакцию организма на режим питания и старение. А так же то, что регуляция стволовых клеток

происходит посредством их микроокружения, то есть ниши.

Кроме того, эти исследования ещё раз подтвердили наличие связи между низким воздействием инсулина, строгой диетой и увеличенной продолжительностью жизни.

NFκB контролирует выработку многих факторов роста и необходим для нормальной пролиферации стволовых клеток

При лечении заболеваний сердца особое внимание уделяется методикам использования стволовых клеток для восстановления поврежденных тканей и органов.

Однако при всей своей привлекательности применение этих методик имеет ряд ограничений. Основным из них является крайне неполное понимание механизмов пролиферации стволовых клеток.

Ученые группы Даниела Мелдрума предположили, что присутствие фактора некроза опухоли альфа (TNF-alpha), эндотоксинов (LPS) либо гипоксия увеличивают производство и

секрецию стволовыми клетками мезенхимы человека (VEGF), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) или фактора роста гепатоцитов (HGF).

Как оказалось, ключевым фактором, задействованным в ответе стволовых клеток на внешние раздражители, является NFκB. Именно при его ингибировании происходит падение уровня этих факторов в клетке до 50%.

Фармакологическая активация NFκB в стволовых клетках перед их трансплантацией пациенту может быть весьма полезна для усиления их паракринного эффекта за счет стимуляции продукции факторов роста и пролиферации клеток.



Даниел МЕЛДРУМ (Daniel MELDRUM)

Центр Иммунологии, Отделение медицины университета Индианы (Center for Immunobiology, Indiana University School of Medicine), Индианаполис, США.

Ведется поиск способов управления механизмами деления стволовых клеток



Шон МОРРИСОН (Sean MORRISON)

Медицинский институт Ховарда Хьюза при университете Мичиган (Howard Hughes Medical Institute, Life Sciences Institute, Center for Stem Cell Biology, University of Michigan), США



Объект изучения группы Шона Моррисона – ниши стволовых клеток. Сам профессор является одним из основных специалистов по нишам гематopoэтических и нервных стволовых клеток.

Значительный вклад в изучение стволовых клеток, их способности самовоспроизводиться и участвовать в регенерации тканей внесла лаборатория Шона Моррисона, ученые которой подробно описали симметричное и асимметричное деление стволовых клеток.

клеткам, которые в свою очередь производят клетки определённой ткани, с уже predetermined программой дифференцировки в клетки определённого типа.

Механизмами того или иного деления можно управлять в культуре клеток in vitro, что открывает большие возможности использования их в целях регенерации тканей и клеточной терапии.

■ Создано искусственное микро-окружение для культивирования сателлитных клеток



Хелен БЛАУ
(Helen BLAU)

Медицинская школа университета Стэнфорда, Калифорния (Stanford University School of Medicine), США



Лаборатория профессора Блау изучает поведение стволовых клеток и ниш стволовых клеток, а также занимается вопросами ядерного перепрограммирования. Цель ученых – разработка терапевтических средств, которые могли бы выступать в качестве стимуляторов или ингибиторов стволовых клеток непосредственно в человеческом организме.

Путём воздействия как на межклеточные, так и на внутриклеточные процессы стволовых клеток и их окружения, учёные изучают пути передачи сигнала, лежащие в основе таких процессов, как самообновление, дифференцировка, возникновение рака.

Лаборатория работает на стволовых клетках мышечной ткани, гематопоэтических стволовых клетках, стволовых клетках поджелудочной железы, используя методы мультидисциплинарной биоинженерии и микроскопии.

Ученые проводили исследования на сателлитных клетках – стволовых клетках мышечной ткани, которые играют важную роль в регенерации мышечной ткани в зрелом возрасте. Эти клетки во время постнатального периода входят в состояние покоя и откладываются между волокнами мышечной ткани, выполняя роль их ниши.

Сателлитные клетки особенно чувствительны к окружению и, выделенные *in vivo*, они быстро теряют характеристики стволовых клеток в культуре. Этот факт сильно осложняет работу ученых, поскольку изучать свойства сателлитных клеток в отсутствие ниши не представлялось возможным.

В лаборатории профессора Блау на основе биоматериалов было создано искусственное микро-окружение для культивирования сателлитных клеток.

Было показано, что сателлитные клетки, выделенные из живого организма, сохраняли свои свойства стволовых клеток вплоть до нескольких недель культивирования в условиях искусственной био-ниши.

Более того, клетка, взятая из такой культуры и пересаженная в организм, оказалась способной к само-обновлению с сохранением всех своих прежних свойств.

■ Открыт новый тип стволовых клеток с огромным потенциалом для регенеративной медицины



Мариус РАТАЙЧЕК
(Mariusz RATAJCZAK)

Джеймс Грэхам Браун Центр Исследований рака (James Graham Brown Cancer Center), США

Профессор Ратайчек возглавляет программу «Биология стволовых клеток». Его лаборатория пытается найти применение запрограммированным стволовым клеткам для регенерации тканей, в основном – в сердечно-сосудистых заболеваниях. Вторая цель научной работы – понять природу и поведение при старении стволовых клеток определённых тканей.

Лаборатории профессора Ратайчека удалось обнаружить новый тип стволовых клеток, который был впоследствии назван «очень маленькие стволовые клетки эмбрионального типа» (very small embryonic-like (VSEL) stem cells). Они имеют огромный потенциал в регенеративной медицине. Как оказалось, часть подобных стволовых

клеток во время гастрюляции и органогенеза откладывается в каждом органе. Эти клетки порождают уже органоспецифические стволовые клетки, которые стареют и постепенно элиминируются с возрастом. Однако, пул VSEL остаётся в органах почти неизменённым, образуя всё новые моно-потентные (тканеспецифичные) стволовые клетки. Лаборатории удалось определить местоположение и специфические маркеры этих «стволовых клеток эмбрионального типа» в нескольких органах мыши. Один из основных маркеров VSEL – рецептор CXCR4, который по-видимому является определяющим в жизнедеятельности и функционировании этих клеток.

В настоящее время ведутся работы по более детальному изучению VSEL клеток как в культуре клеток человека так и на мышах. Изучение этих клеток, локализация их в конкретных органах послужит важной предпосылкой для использования их в медицине в качестве регенеративного материала определённой ткани или органа.

■ Обнаружены биомаркеры стволовых клеток



Лаборатория профессора Цезар занимается исследованиями в области метаболизма эмбриональных стволовых клеток человека.

Одно из направлений работы группы профессора Цезар – поиск маркеров ранней стадии нейродегенеративных заболеваний, параллельно ведутся проекты по изучению метаболизма нервных

стволовых клеток с целью их использования в регенерации нервной ткани.

Используя системный подход в изучении клеточного метаболизма (метабомики), учёные выявили новые «малые молекулы» во внутриклеточном пространстве эмбриональных стволовых клеток человека. Эти молекулы были обнаружены только в стволовых клетках и привлекли большое внимание учёных. В перспективе их можно использовать как биомаркеры стволовых клеток.

В настоящее время, группа занимается вопросами происхождения этих «малых молекул», их роли в стволовых клетках.



Габриелла ЦЕЗАР
(Gabriela G. CEZAR)

Центр стволовых клеток и регенеративной медицины университета Висконсин, США (University of Wisconsin Stem Cell & Regenerative Medicine Center)

■ Создана временная шкала поведения стволовых клеток в организме



Конни ИВС
(Connie J. EAVES)

Директор лаборатории Терри Фокса, Ванкувер, Канада (Terry Fox Laboratory, BC cancer agency, Vancouver)



Лаборатория профессора Ивс изучает, каким образом пролиферация и дифференцировка гематопозитических стволовых клеток управляется внешними факторами. Также исследуются механизмы закрепления стволовых клеток в новом организме, сигналы перехода из одной фазы клеточного цикла в другую и запуск программы дифференцировки.

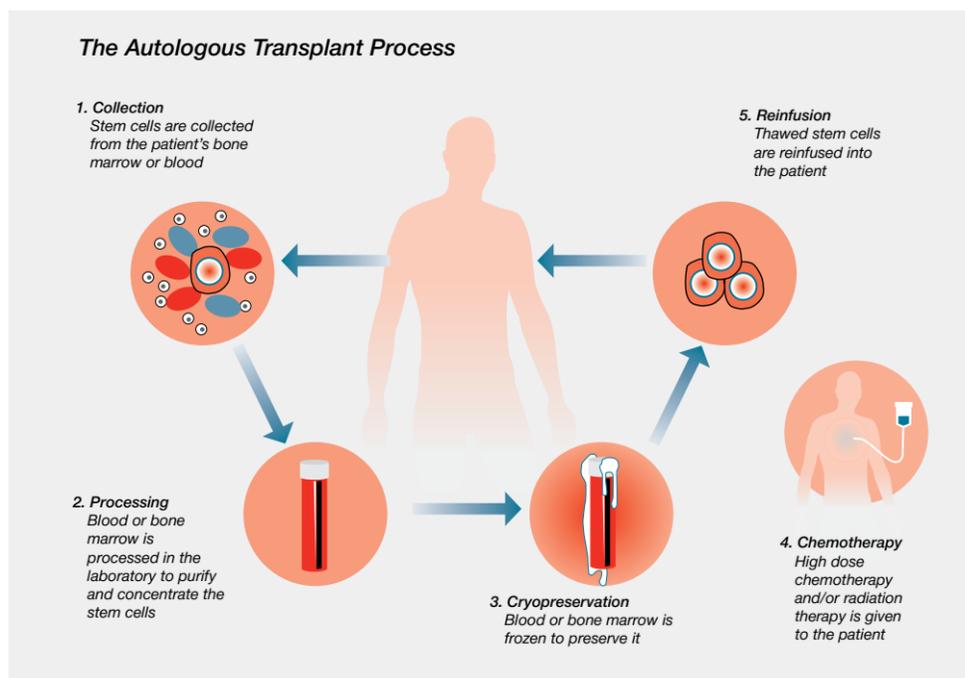
Гематопозитические стволовые клетки обычно делятся во взрослом организме несколько раз. До сих пор не очень ясно, чем определяется число этих делений в течение жизни. Ученые проанализировали процесс самообновления стволовых клеток и выяснили, что выделенные стволовые клетки младенца

послужит основой для дальнейших исследований, в которых необходимо установить первопричину ограничения числа делений стволовых клеток, происходящую с возрастом.

Ценность этих результатов неоспорима для клинической терапии – клетки новорождённых младенцев до трех недель наиболее приспособлены для пересадки во взрослый организм.

до трёх недель жизни демонстрируют огромное преимущество перед клетками, выделёнными из организма взрослого человека. После трёх недель зародышевые стволовые клетки теряют свою способность хорошо делиться и порождать новые клетки, которые впоследствии дифференцируются в клетки ткани.

Кроме того, ученые создали временную шкалу поведения стволовых клеток с возрастом. Это



■ Уменьшение регенеративной способности ткани с возрастом может быть обратимо



Томас РАНДО
(Thomas Rando)

Медицинская школа Стэнфорда. (Stanford University School of Medicine), руководитель неврологической службы здравоохранения Пало Альто (Neurology Service VA Palo Alto Health Care System), заместитель директора Стэнфордского Центра Долголетия (Stanford Center on Longevity (SCL)).

Основные темы исследований лаборатории Томаса Рандо – старение стволовых клеток (сателлитных клеток) в мышце, влияние ниш стволовых клеток на этот процесс, возможность «омоложения» взрослых прогениторных клеток.

Используя мышей в качестве моделей для исследования регенеративной способности мышечной ткани, исследователи группы Томаса Рандо выяснили, что с возрастом происходит уменьшение активации Notch (трансмембранные белки), результатом чего является ухудшение регенеративного потенциала сателлитных клеток.

При повреждении «юных» мышц усиливается секреция трансмембранного лиганда Notch – Delta, инициируя, тем самым, Notch-сигнальный каскад в стволовых клетках, что приводит к их усиленной пролиферации. Воздействие сыворотки от молодой особи на сателлитные клетки старой особи in vitro также приводило к усиленной экспрессии Delta, большей активации Notch и выросшей пролиферацией этих клеток in vitro.

Ещё одним важным результатом исследований стало доказательство того факта, что Wnt – сигнальная активность в активированных сателлитных клетках у старых мышей значительно выше, чем у молодых. Аналогично, при обработке сателлитных клеток

«старой» сывороткой, активность Wnt возрастала. Поскольку Wnt играют существенную роль в фиброзе, то можно сделать вывод, что активация Wnt в этом случае означает, что сателлитные клетки старого организма активируются для образования фибрина, что ведет к дальнейшему фиброзу в регенерации мышцы. Таким образом, ингибирование Wnt – сигнального пути позволяет остановить дифференцировку стволовых клеток мышечного волокна в фиброзную ткань.

Важные выводы, которые можно сделать из этих исследований:

1. Соматические факторы могут моделировать молекулярные сигнальные пути, активирующие тканеспецифичные прогениторные клетки.

Ингибирование Notch у молодых мышей ухудшало регенерацию их мышечного волокна, в то время как его направленная активация возвращала в прежнее состояние регенеративную способность волокон у более старой особи.

2. Микрооружение (ниши) стволовых клеток у молодых животных стимулирует регенерацию, в то время как у взрослых особей либо не способно стимулировать, либо подавляет регенерацию тканей.

3. Уменьшение регенеративной способности ткани с возрастом может быть обратимо при использовании определенных факторов.

■ Активация MAPK/Notch показала возможность «омоложения» сателлитных клеток мышцы

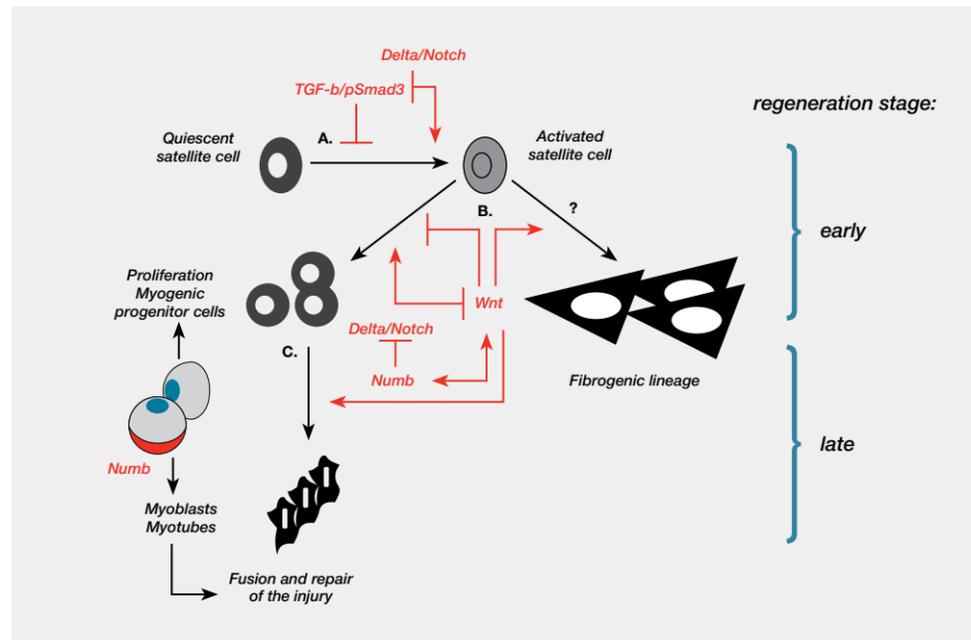


Ирина КОНБОЙ
(Irina CONBOY)

Лаборатория биоинженерии Калифорнийского Университета, Беркли, США. (Department of Bioengineering, University of California, Berkeley, CA, USA).

В лаборатории Ирины Конбой было показано, что, помимо снижения активации Notch, с возрастом повышается уровень TGFβ, который индуцирует образование большого количества фосфорилированного Smad3 в резидентных прогениторных клетках мышцы, что мешает регенеративной способно-

сти не могли активироваться в ответ на истощение мышцы, из-за снижения активности Notch, одновременно с увеличением активности TGFβ. Кроме того, было показано, что большое значение в активации Notch играет MAPK/pERK сигнальный путь. С помощью вестерн-блоттинга (Western blot) исследователи



Соответственно, баланс между этими двумя молекулами – Notch и pSmad3 – является важным фактором в контроле пролиферативной активности и регенеративной способности стволовых клеток мышцы.

сти клеток-сателлитов. Важным фактором является то, что Notch и pSmad3 являются антагонистами и контролируют пролиферативную активность стволовых клеток. Активация Notch блокирует TGFβ-зависимую активацию ингибиторов циклин-зависимых киназ (таких как p15, p16, p21 и p27), в то время как его ингибирование, наоборот, активирует их.

Ученые изучили возможность экстраполяции данных, полученных на грызунах, на человека. Было показано, что у человека сателлитные клетки сохранялись с возрастом, но

Активация MAPK/Notch показала возможность «омоложения» сателлитных клеток мышцы 70-летнего до уровня 20-летнего.

выяснили, что с возрастом, активность MAPK-сигнального каскада снижается. При исследовании содержания уровня Delta, количества активного Notch, и активности миогенеза в ответ на присутствие антагонистов или агонистов MAPK, ученые выяснили, что агонист (FGF 2) индуцировал Delta и активировал Notch. В то время как ингибиторы MAPK-сигнального пути угнетали активность Notch и снижали уровень Delta. При непосредственной активации MAPK, регенеративная способность сателлитных клеток мышечной ткани, как молодой, так и старой, значительно увеличивалась.

■ Старение ниши влияет на пролиферативную активность эпидермальных стволовых клеток



Фиона УАТТ
(Fiona WATT)

Центр исследования канцерогенеза при Научном исследовательском институте, Кембридж, Великобритания (Cancer Research UK Cambridge Research)



Группа Фионы Уатт своими исследованиями пытается ответить на вопрос – является ли процесс старения кожи результатом «старения» стволовых клеток, или же старение ниши тоже влияет на пролиферативную активность стволовых клеток и их способность к дифференцировке.

Ученые группы Фионы Уатт показали, что количество и функции эпидермальных стволовых клеток не изменяется с возрастом, и что местное окружение (ниша) и

ротивную способность эпидермиса. Это было доказано с использованием нокаутных мышей.

Таким образом, была показана прямая зависимость стволовых клеток от их ниш, и исследован молекулярный механизм, контролирующий активность эпидермальных стволовых клеток.

системные факторы влияют на старение кожи и активность стволовых клеток. Это связано с уменьшенной экспрессией гена *Igfbp3* в дерме. С возрастом экспрессия этого гена уменьшается практически в 5 раз, что напрямую влияет на пролифе-

■ Старение ниши влияет на пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток

Ученые группы Гюнтера Леппердингера изучали способности к дифференцировке и пролиферативной активности мезенхимальных стволовых клеток (МСК) костного мозга в зависимости от возраста мыши, а также возможное участие ниши МСК во влиянии на свойства этих клеток.

Мезенхимальные стволовые клетки выделяли из мышей трех различных линий – короткоживущей (SAMP6 – 9,7 месяца), среднеживущей – (SAMR1 – 16,3 месяца) и долгоживущей (C57BL/6 – 28 месяцев). Ученые исследовали колониеобразующие

единицы костного мозга и выяснили, что эти клетки обладали сходными характеристиками *in vitro* вне зависимости от продолжительности жизни организма.

В то время как данные по генетическому анализу *in situ* показали различия в экспрессии множества генов в нишах мезенхимальных стволовых клеток, изменение экспрессии генов различалось практически в два раза.

Таким образом, было доказано, что мезенхимальные стволовые клетки не изменяют своих характеристик с возрастом, но испытывают сильное влияние стареющего микроокружения (ниши).



Гюнтер ЛЕППЕРДИНГЕР
(Günter LEPPERDINGER)

Институт исследований биомедицинских основ старения, Австрия (Institute for biomedical aging research).

■ Доказана ключевая роль остеобластов в регуляции гемопоэтических стволовых клеток



Дэвид СКАДДЕН
(David SCADDEN)

Лаборатория стволовой клетки и регенеративной биологии Университета Гарварда (Department of Stem Cell and Regenerative Biology, Harvard University), Институт стволовой клетки Гарварда (Harvard Stem Cell Institute), США.



Основная тема исследований группы Дэвида Скаддена – установление молекулярных механизмов, влияющих на гемопоэтические стволовые клетки с возрастом.

Используя данные, полученные на мышах, не продуцирующих остеопонтин (неколлагеновый адгезивный матриксный белок, OPN), и при применении

экзогенного остеопонтина, исследователи показали влияние OPN на гемопоэтические стволовые клетки (ГСК). При отсутствии остеопонтина количество ГСК увеличивалось, поскольку усиливалась экспрессия Jagged1 и ангиопоэтина-1 и, кроме того, уменьшалось количество апоптотических примитивных гемопоэтических клеток.

Активация микроокружения стволовых клеток паратиреоидным гормоном уменьшала экспрессию OPN и останавливала увеличение количества стволовых клеток в его отсутствие.

Таким образом, остеопонтин негативно регулирует количество гемопоэтических стволовых клеток, и это доказывает ключевую роль остеобластов, как клеток ниши стволовых клеток, в регуляции ГСК.

■ Уменьшение уровня экспрессии рецептора фактора роста в нише нейрогенных стволовых клеток приводит к ухудшению нейрогенеза



Самуэль ВАЙС
(Samuel WEISS)

Университет Калгари (University of Calgary), директор Хотчкисского института мозга (Hotchkiss Brain Institute).

Основная тема исследований Самуэля Вайса – изучение стволовых клеток центральной нервной системы млекопитающих.

Было показано, что обонятельные интернейроны принимают участие в обонятельном распознавании, но с возрастом, пролиферативная активность нейрогенных клеток в субвентрикулярной зоне уменьшается.

Субвентрикулярная зона представляет собой нишу нейрогенных стволовых клеток и состоит из 4-5 слоев. В этой узкой зоне происходит обновление стволовых клеток, глиогенез или нейрогенез, и тангенциальная миграция вновь сформированных нейронов

Следующим этапом необходимо провести исследования на приматах – для выяснения механизмов, влияющих на нейрогенез человека.

в обонятельную луковицу.

Основной целью исследования стало изучение молекулярных механизмов, происходящих с возрастом в субвентрикулярной зоне (SVZ) и обонятельной луковице (OB) у мышей.

Исследования группы Самуэля Вайса показали, что взрослые мыши (24 месяца) имели меньше новых обонятельных интернейронов, чем более молодые особи (2 месяца). Но в целом количество обонятельных интернейронов у взрослых особей было больше. Иммуногистохимический анализ и вестерн блот (Western blot) показали избирательное уменьшение уровня экспрессии рецептора фактора роста в субвентрикулярной зоне взрослой мыши. Это приводило к ухудшению нейрогенеза и уменьшению образования новых обонятельных интернейронов.

■ Трофические эффекты стволовых клеток жировой ткани связаны с их секретомом и растворимыми факторами

Область исследований лаборатории Джеффри Гимбла – выделение и характеристика зрелых стволовых клеток из жировой ткани и костного мозга, применение зрелых стволовых клеток для решения проблем регенеративной медицины.

Стволовые клетки, полученные из жировой ткани (СКЖТ), сравнительно легко выделяются. Однако, есть большое количество данных, описывающих трофические эффекты СКЖТ, непосредственно связанные с секретомом СКЖТ и растворимыми факторами, найденными в нём.

В секретоме СКЖТ можно

идентифицировать фактор роста гепатоцитов, гранулоцитарный и макрофагальный колониестимулирующий факторы, интерлейкины 6, 7, 8, 11, фактор некроза опухоли-альфа, эндотелиальный сосудистый фактор роста, нейротрофические факторы, адипокины и многое другое.

Ученые группы Джеффри Гимбла проанализировали имеющиеся данные о секретоме СКЖТ и его воздействии на иммунную и центральную нервную системы, сосудобразование и сердечную регенерацию.



Джеффри ГИМБЛ
(Jeffrey M. GIMBLE)

Биомедицинский исследовательский центр Пеннингтона (Pennington Biomedical Research Center), Университетская система штата Луизиана, США

■ Трансплантация моноцитов помогает восстановить ткани после нейральной или сердечно-сосудистой ишемии



Элисон ВИЛЛИНГ
(Alison E. WILLING)

Центр терапии старения и восстановления мозга (Center of Excellence for Aging & Brain Repair), медицинский колледж университета Южной Флориды (University of South Florida College of Medicine), США



Основные направления исследований лаборатории Элисон Виллинг – разработка новейших подходов клеточной терапии для лечения нарушения кровообращения, болезни Альцгеймера и амиотрофического латерального склероза.

Ученые группы Элисон Виллинг изучили возможность трансплантации моноцитов для восстановления после нейральной или сердечно-сосудистой ишемии. Моноциты/макрофаги играют ключевую роль в воспалительных процессах, включая ангиогенез (формирование сосудов), так как

выполняют защитную функцию при микробной или иммуномодуляторной активности. Недавние исследования показали регуляторную активность моноцитов/макрофагов в ишемизированной ткани, опухоли, и областях хронического воспаления.

Они обладают для этого рядом серьезных преимуществ: не

В связи с этим моноциты/макрофаги должны рассматриваться как очень важная область клеточной терапии.

онкогенны и не тератогенны, секретируют про-ангиогенные факторы и факторы роста, простой способ получения клеток, нет этических проблем. Кроме периферической крови и костного мозга, потенциальным источником аутологических и аллогенных моноцитов/макрофагов может стать и пуповинная кровь.

■ Терапия стволовыми клетками улучшает сердечную функцию и структуру миокарда



Эмит ПАТЭЛЬ
(Amit PATEL)

Институт МакГоан регенеративной медицины (McGowan Institute for Regenerative Medicine), Питтсбург, США.

Научной группой Эмита Патэля было показано, что терапия стволовыми клетками улучшает сердечную функцию и структуру миокарда у больных с тяжелой сердечной недостаточностью. В исследование вошли 20 человек с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ниже 35% и классом сердечной недостаточности (СН) III-IV по NYHA, которые готовились к операции коронарного шунтирования. Десяти участникам была в случайном порядке назначена терапия стволовыми клетками. У них был взят биоптат костного мозга, из которого выделены гемопоэтические стволовые клетки CD34+ и CD45-. Во время шунтирования стволовые клетки инъецировались в 25-30 точек. Для локализации ишемических зон миокарда и инъекций стволовых клеток проводились предоперационные ЭхоКГ, СПЕКТ-томография и катетеризация полостей сердца. Остальным 10 пациентам выполнялось только шунтирова-

ние. В каждой группе было 8 мужчин и 2 женщины, среднее число шунтов – 1. Все шунты оставались проходимыми в течение как минимум 6 месяцев.

По сравнению с контролем, в группе терапии стволовыми клетками ФВЛЖ улучшилась при повторной оценке через 1, 3 и 6 месяцев. Кроме того, в образцах миокарда, взятых до и после операции, определялся коннексин 43 – белковый маркер клеточных соединений, концентрация которого при сердечной недостаточности, как правило, снижена. **Через 6 месяцев уровень коннексина был намного выше в группе терапии стволовыми клетками, чем в контрольной группе.**

Очевидно, что пересадка стволовых клеток значительно улучшает функцию сердца у пациентов, перенесших шунтирование. Необходимо подтвердить эти результаты, определить оптимальное время инъекции, и изучить ее эффект на клеточном уровне.

■ Пренатальная терапия стволовыми клетками облегчает в будущем последствия инфаркта миокарда

Исследования группы доктора Андре Терцика открывают новые перспективы пренатальной терапии.

Ученые вводили мышам меченые эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) на ранней стадии эмбрионального развития. Новорожденные мыши не имели отклонений и имели тот же коэффициент риска развития сердечных заболеваний, что и животные контрольной группы. Характеристики работы сердца у животных обеих групп не различались на протяжении первого года жизни.

У повзрослевших мышей с помощью перемычки левой передней

артерии был симитирован обширный инфаркт. У животных, которым во время внутриутробного развития вводили ЭСК, функции сердца через некоторое время после возобновления кровоснабжения миокарда полностью восстановились. А у животных контрольной группы развились типичные последствия ишемии миокарда: ишемическая кардиомиопатия, рубцевание сердечной мышцы и застойные явления в легких.

Кроме того, мыши, еще до рождения получившие инъекцию стволовых клеток, после сердечного приступа быстрее восстанавливались, были способны переносить значительные физические нагрузки и стресс, имели лучшие показатели выживаемости.



Андре ТЕРЦИК
(Andre TERZIC)

Отделение Сердечно-сосудистых заболеваний Майо Клиники (Mayo Clinic), Рочестер, штат Миннесота, США (University of Calgary), директор Хотчкисского института мозга (Hotchkiss Brain Institute).

■ Гистосовместимые стволовые клетки могут быть использованы для клеточной терапии



Торбен БЭРИНГТОН
(Torben BARINGTON)

Центр терапии стволовыми клетками, отделение клинической иммунологии, университет Южной Дании (Department of Clinical Immunology, Odense University Hospital), Дания



Популяция зрелых стволовых клеток в некоторых органах тела проявляет снижение регенеративных способностей с возрастом. Была показана возможность получения плюрипотентных стволовых клеток при перепрограммировании клеток пациента. Такие клетки,

Еще немного подкорректировав протоколы и условия культивирования, ученые смогут направленно дифференцировать гистосовместимые стволовые клетки в любой требуемый клеточный тип.

способные давать начало всем трём зародышевым листам, идентичны пациенту. Трансплантация орган/тканеспецифических стволовых клеток или терминально дифференцированных соматических клеток позволит улучшить функционирование повреждённых органов или тканей.

■ Редокс-состояния являются центральным модулятором функции клеток-предшественников

Исследования научной группы Марка Нобла привели к открытию нового регуляторного механизма, посредством которого небольшое повышение в окислительном статусе организма приводит к усилению разрушения рецепторов на поверхности клеток, которые необходимы для деления и выживания клеток-предшественников. Этот механизм был назван redox/Fyn/c-Cbl- механизмом. Он описывает общие принципы действия токсинов разной химической природы и объединяет биологию клеток-предшественников, токсикологию, редокс-биологию и анализ сигнальных реакций в организме.

В поиске баланса между регенерацией и дифференцировкой клеток группа Марка Нобла обнаружила, что внутриклеточный редокс-статус является основным модулятором этого баланса в клетках-предшественниках

Внутриклеточный редокс-статус недавно выделенных клеток-предшественников позволяет различать клетки с разной способностью к самообновлению, которые затем можно программировать в противоположных направлениях, добавляя про- антиоксиданты.

астроцитов олигодендроцитов типа 2 (O-2A).

При изучении O-2A прогениторных клеток из различных регионов мозга было обнаружено, что свойства этих клеток специфичны для каждого региона. При немедленном анализе клеток, выделенных из коры, обнаруживалось, что они обладали сниженным редокс-статусом по сравнению с клетками из зрительного нерва.

У клеток из зрительной хиазмы способность к обновлению была промежуточной между клетками коры и зрительного нерва: эти клетки были более «восстановлены», чем клетки зрительного нерва, но более «окислены», чем клетки-предшественники O-2A из коры.



Марк НОБЛ
(Mark NOBLE)

Институт стволовых клеток и регенеративной медицины университета Рочестера (UR Stem Cell and Regenerative Medicine Institute) Нью-Йорк, США

■ Возрастные изменения микроглии влияют на процессы нейродегенерации



**Александра
СТОЛЬЦИНГ
(Alexandra
STOLZING)**

Группа биологии
стволовых клеток
и регенерации,
Институт клеточной
терапии и иммуноло-
гии им. Фраунхофера
(Fraunhofer Institute
for Cell Therapy and
Immunology), Лейпциг,
Германия



Основная тема исследований научной группы Александры Стольцинг – изучение старения клеток и разработка регенерационной терапии.

Клетки микроглии способны удалять окисленные белки из внеклеточного окружения и расщеплять конечные продукты гликозилирования, накапливающиеся в процессе старения.

Для изучения старения клеток микроглии была разработана методика культур первичных микроглиальных клеток из взрослых организмов.

На таких культурах было показано, что метаболизм старых микроглиальных клеток отличается от такового в клетках новорожденных: нарушено обновление белков, снижена активность протеасомы (однако содержание протеаз не меняется), повышается количество белков, расположенных на поверхности клетки, увеличивается базальный уровень выделения NO.

Также у состарившихся клеток микроглии снижается способность удалять нерастворимые белковые агрегаты, накапливающиеся в процессе старения. Преинкубация клеток с витамином E существенно улучшает их активность.

Мезенхимальные клетки перспективны с точки зрения клеточной терапии дегенеративных заболеваний.

Изучение старения мезенхимальных клеток важно для создания и усовершенствования методов аутологичной терапии, поскольку именно пожилые люди более подвержены дегенеративным заболеваниям.

Группой Александры Стольцинг было показано, что с возрастом, с одной стороны, происходит не только уменьшение числа прогениторных мезенхимальных клеток, но и ухудшение их «качества»: повышается концентрация кислых белков и липидов, снижается активность антиоксидантных ферментов, способности к пролиферации и дифференцировке.

Культивирование мезенхимальных клеток лучше вести при пониженной температуре. В таких условиях в клетках снижается количество активных форм кислорода, NO, карбонила и липофусцина, повышается активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, концентрация проапоптотических факторов (HSP-60) снижается, а противоапоптотических факторов (HSP-27, HSP-70, HSP-90) – повышается.

Таким образом, пониженная температура культивирования мезенхимальных клеток влияет на их антиоксидантные свойства.

Перепрограммирование клеток

■ Для возвращения клетки в плюрипотентное состояние достаточно четырех факторов



**Шинья ЯМАНАКА
(Shinya
YAMANAKA)**

Институт объединенных исследований клеточного материала Киотского университета (Institute for Integrated Cell-Material Sciences, Kyoto University) Киото, Япония



Основные цели исследований группы Шинья Яманака – получение плюрипотентных стволовых клеток, улучшение методик перепрограммирования, исследование потенциала использования перепрограммированных клеток в медицине.

Добавление к культуре фибробластов всего четырех факторов: Oct3/4, Sox2, c-Myc и Klf4, – приводит к перепрограммированию клеток. Этот метод эффективен и в отношении эмбриональных, и в отношении зрелых фибробластов.

Полученные клетки, названные индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками (iPS) обладали морфологией и способностью к пролиферации, свойственной эмбриональным стволовым клеткам, и экспрессировали маркеры эмбриональных стволовых клеток. Подкожное введение iPS мышам провоцировало образование опухолей, содержащих участки тканей всех трех зародышевых слоев, а iPS, введенные в мышечные бластоцисты, участвовали в формировании эмбриона.

Успех опытов на мышинных фибробластах удалось повторить в экспериментах с фибробластами человека. Добавление все тех же четырех факторов: Oct3/4, Sox2, c-Myc и Klf4, – приводило к образованию iPS.

iPS человека обладают многими свойствами эмбриональных стволовых клеток: морфологией, способностью к пролиферации, поверхностными антигенами, эпигенетическим статусом генов, специфических для плюрипотентного состояния, теломеразной активностью. В *in vitro* экспериментах и в опытах с тератомами было показано, что iPS могут дифференцироваться в клетки всех трех зародышевых слоев.

Таким образом, в 2007 году эмбриональные стволовые клетки впервые были получены из соматических клеток без использования эмбрионального материала.

В первых экспериментах доставка необходимых для перепрограммирования факторов осуществлялась с помощью ретровирусных векторов, обладающих способностью интегрироваться в геном, чреватой канцерогенезом. В 2008 году была разработана методика введения Oct3/4, Sox2, c-Myc и Klf4 в клетки посредством кДНК. Таким образом, были получены iPS, введение которых не грозит образованием тератом.

Вторым фактором, увеличивавшим потенциальный риск образования опухолей при введении в организм, являлся c-Myc. Для устранения этой проблемы была разработана методика получения iPS без использования c-Myc, являющаяся менее эффективной, но более безопасной.

В качестве основы для получения iPS можно использовать не только фибробласты, но и клетки печени и желудка.

■ Функционально дифференцированные макрофаги могут самообновляться при отсутствии транскрипционных факторов MafB/c-Maf



Майкл ЗИВЕКЕ
(Michael SIEWEKE)

Иммунологический центр Марселя (Centre d'immunologie de Marseille-Luminy), Франция



Основные направления исследований лаборатории Майкла Зивеке – изучение молекулярных и клеточных механизмов самообновления и процесса дифференцировки от стадии гематопозитических стволовых клеток до макрофагов – клеток, играющих важную роль в иммунитете и регенеративных процессах тканей.

Терминальную дифференцировку обычно связывают с выходом из клеточного цикла, тогда как недифференцированное состояние плюрипотентных стволовых клеток ассоциировано

Таким образом, исследователи впервые показали возможность увеличения количества дифференцированных клеток без злокачественной трансформации или возвращения в стадию стволовости.

с неограниченной возможностью к самообновлению. Ученые группы Майкла Зивеке показали, что отсутствие транскрипционных факторов MafB и c-Maf делает возможным экспансию зрелых моноцитов и макрофагов в культуре, без потери дифференцированного фенотипа и функций. Выяснилось, что такие клетки не являются онкогенными и ведут себя как функциональная популяция макрофагов *in vivo*. Исследователи показали, что отсутствие MafB и c-Maf приводит к активации двух факторов, индуцирующих плюрипотентность – KLF4 и c-Myc.

■ Фибробласты удалось перепрограммировать в стволовые клетки, а затем получить из них клетки сердечной паренхимы

Лаборатория профессора Терцича разрабатывают стратегии трансплантации прогениторных клеток в повреждённые ткани, а также методы запуска собственной внутриклеточной программы самообновления в целях интегрирования платформ стволовых клеток в регенеративной медицине.

Одним из методов регенеративной медицины является способ перепрограммирования клеточного ядра. Этот метод успешно зарекомендовал себя в получении «эмбрионно-независимых» (embryo-independent) плюрипотентных стволовых клеток из дифференцированной ткани взросло-

го человека. Такие клетки имеют большой потенциал в терапии болезней сердечно-сосудистой системы. Их применение впервые было протестировано в лаборатории Андре Терцича.

Учёные трансдуцировали фибробласты четырьмя факторами «стволовости» – OCT3/4, SOX2, KLF4 и c-Myc, что запустило в фибробластах программу ре-развития, и клетки начали выполнять все функции плюрипотентных стволовых клеток.

Более того, эти клетки удалось дифференцировать в нормальные клетки сердечной паренхимы, а затем удачно трансплантировать пациенту после инфаркта.



Андре ТЕРЦИЧ
(Andre TERZIC)

Клиника Майо, Университет Миннесоты, США (Mayo Clinic; University of Minnesota; USA)

■ iPS-клетки эффективны в лечении наследственных заболеваний и могут использовать в клеточной терапии



Рудольф ДЖЕНИШ
(Rudolf JAENISCH)

Факультет наук Массачусетского технологического института (School of Science, Massachusetts Institute of Technology) Кембридж, США

Многие работы Дженниша, посвященные перепрограммированию клеток, выполнены в сотрудничестве с лабораторией Конрада ХОЧЕДЛИНГЕРА (Konrad HOCHEDLINGER)



Научной группой Рудольфа Дженниша в 2007 году был проведен эксперимент, схожий с опытом Яманака: на основе фибробластов были получены iPS с помощью ретровирусного введения Oct4, Sox2, Klf4 и c-Myc. Было доказано, что профиль экспрессии, метилирования и состояние хроматина iPS аналогичны таковым у эмбриональных стволовых клеток. На основе iPS впервые были получены жизнеспособные химеры.

На примере мышинной модели серповидно-клеточной анемии была впервые продемонстрирована возможность лечения генетических дефектов с помощью iPS.

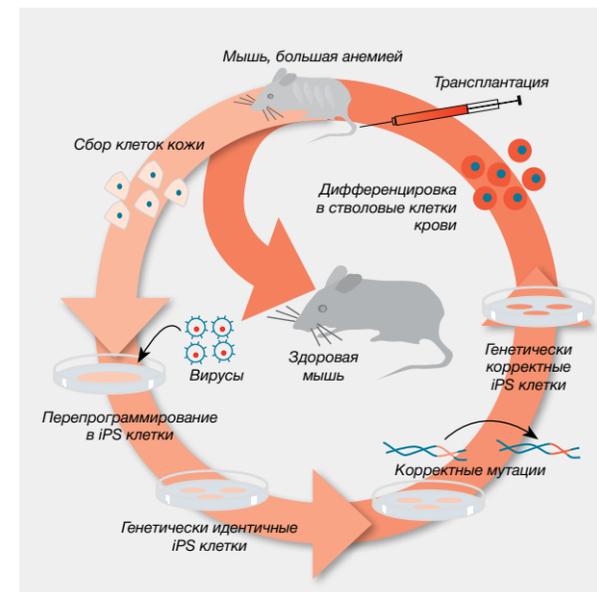
В эксперименте были использованы мыши, чьи гены, кодирующие глобины, были заменены на человеческие гены, несущие мутации. У таких мышей развивалась серповидно-клеточная анемия. На основе полученных из больных мышей фибробластов были сделаны iPS, в которые добавляли «здоровые гены». Затем iPS вводили обратно больным мышам, после чего их состояние улучшалось за счет формирования миелоидных клеток из iPS.

iPS могут найти применение в области лечения нейродегенеративных заболеваний, что подтверждается экспериментами по лечению болезни Паркинсона на мышинной модели заболевания.

iPS, полученные на основе фибробластов с помощью введения Oct4, Sox2, Klf4 и c-Myc, вводили в мозг эмбриона мыши. iPS мигрировали в различные участки мозга и дифференцировались в разные типы клеток: глиальные клетки, нейроны, включая глутаматэргические, ГАВА-эргические и катехоламинэргические. Морфологический анализ и электрофизиологические исследования подтвердили, что привитые клетки полностью интегрировались в мозг. Удалось добиться улучшения состояния мыши с болезнью Паркинсона, которой были трансплантированы iPS, дифференцированные в допаминэргические нейроны. Об экспериментах на людях еще говорить рано, однако, перспективы использования iPS многообещающие: из фибробластов больных идиопатической формой болезни Паркинсона были получены допаминэргические нейроны.

В 2008 году была разработана более эффективная и безопасная с точки зрения развития опухолей система получения iPS. Было предложено инфицировать фибробласты лентивирусами, несущими дох-индуцируемые факторы перепрограммирования. Эффективность такой системы оказалась в 25-50 раз выше, чем у ранее предложенной методики.

В будущем, возможно, удастся обойтись без доставки генов в соматические клетки для перепрограммирования. В частности, в результате скрининга различных химических соединений, было найдено вещество, аналогичное по воздействию Klf4.



■ iPS могут быть получены на основе клеток людей любого возраста, в том числе и пожилых



Кевин ЭГГАН
(Kevin EGGAN)

Медицинская школа Гарвардского университета (Harvard Medical School)
Кембридж, США



Кевин Эгган принимал непосредственное участие в клонировании мыши из обонятельного нейрона, выяснении отличий клонированных животных от нормальных (профиль экспрессии некоторых генов и эпигенетическая нестабильность), изучал механизмы инактивации X-хромосомы при клонировании.

Научной группой Кевина Эггана было показано, что для перепрограммирования путем переноса ядра можно использовать эмбриональные стволовые клетки.

Анализ транскрипционной активности, активации репортерных генов, аллель-специфической экспрессии генов и профиля метилирования показал, что соматический геном был перепрограммирован в эмбриональное состояние после слияния с эмбриональной стволовой клеткой.

Впервые была показана возможность использования для перепрограммирования соматических ядер зиготы, остановленной в митозе и эмбриональных клеток, взятых на стадии двух бластомеров.

В обоих случаях перепрограммирование прошло успешно, что доказывает возможность получения

мозаичных клонов на основе перепрограммированных CD4+ Т-лимфоцитов.

Для снижения риска канцерогенеза нужно избавиться от необходимости доставки генов, необходимых для перепрограммирования, с помощью вирусов. В лаборатории Эггана было найдено соединение, которое может заменить Sox2.

Это соединение является ингибитором Tgf-бета сигнального каскада, которое способствует перепрограммированию путем индукции транскрипционного фактора Nanog.

Лабораторией Кевина Эггана была исследована степень метилирования ДНК iPS. Выяснилось, что метилирование цитозина в них выше, чем в случае эмбриональных стволовых клеток. Было найдено 288 областей, по-разному метилированных в iPS и фибробластах.

Эксперименты Эггана показали, что возраст пациента не является препятствием для получения iPS на основе его клеток.

В лаборатории удалось получить iPS из клеток 82-летней пациентки с наследственной формой бокового амиотрофического склероза. Полученные iPS обладали свойствами эмбриональных стволовых клеток и были использованы для успешного получения двигательных нейронов — именно того типа клеток, который разрушается при боковом амиотрофическом склерозе.

■ iPS-клетки имеют некоторые эпигенетические отличия от истинных эмбриональных стволовых клеток



Алекс МАЙССНЕР
(Alex MEISSNER)

Медицинская школа Гарвардского университета (Harvard Medical School)
Кембридж, США

В процессе перепрограммирования в клетке должен значительно измениться характер метилирования ДНК и гистонов, а также ацетилирования гистонов. Изучение этих процессов и поиск способов их контроля важно для всех практических приложений iPS.

В лаборатории Алекса Майсснера используется модификация метода бисульфитного секвенирования, позволяющая с высоким разрешением изучать метилирование геномов.

Здесь были получены важнейшие сведения об эпигенетических изменениях, происходящих при дифференцировке клеток.

Эффективность перепрограммирования зависит от степени метилирования генома исходной клетки, что было доказано в опытах с пересадкой ядер. Оказалось, что нейрональные стволовые клетки гораздо эффективней в качестве

доноров, чем дифференцированные нейроны. С помощью использования гипоморфного аллеля ДНК-метилтрансферазы 1 было показано, что гипометилирование дифференцированной клетки значительно повышает эффективность перепрограммирования, а значит и клонирования.

В лаборатории Алекса Майсснера был найден способ идентификации iPS в культуре клеток по морфологическим критериям. Также было показано, что эффективность перепрограммирования можно повысить обработкой ингибиторами ДНК-метилтрансфераз.

В частично перепрограммированных клетках происходит реактивация генов, характерных для эмбриональных стволовых клеток и неполная репрессия генов, чья экспрессия характерна для дифференцированных клеток.

■ iPS-клетки могут быть дифференцированы в клетки самых разных тканей

Существуют некоторые эпигенетические отличия iPS от эмбриональных стволовых клеток, что, впрочем, не влияет на стабильность генома.

iPS, по-видимому, можно считать особым видом плюрипотентных клеток.

На основе iPS удалось получить клетки самых разных тканей.

Эти работы имеют важнейшее значение с точки зрения регенеративной медицины.

Кэтрин Плат участвовала в работах по получению кардиомиоцитов, гладкомышечных клеток, клеток эндотелия, гемопоэтических клеток, половых клеток и двигательных нейронов.



Кэтрин ПЛАТ
(Kathrin PLATH)

Медицинская школа Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе (School of Medicine, University of California)
Лос-Анджелес, США

Возможно, в дальнейшем iPS смогут быть использованы для лечения множества, в том числе возрастных заболеваний, связанных как с дегенерацией, так и с дисфункцией определенных типов клеток.

■ Для перепрограммирования клеток можно использовать химические соединения



Шенг ДИНГ
(Sheng DING)

Отделение химии
исследовательского
Института им.
Скриппса (Chemistry
Department Scripps,
Research Institute) Ла
Джолла, США

Получение iPS является крайне перспективным направлением клеточной заместительной терапии, однако вызывает опасения необходимость вносить необходимые факторы перепрограммирования с помощью встраивающихся в ДНК вирусов.

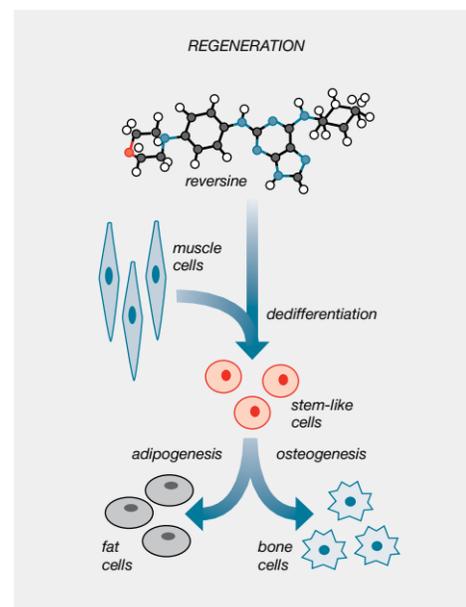
В лаборатории Шенга Динга ведется интенсивный поиск химических соединений, способных заменить факторы перепрограммирования, и альтернативных способов доставки, а также методик повышения эффективности перепрограммирования.

Удалось снизить количество необходимых факторов перепрограммирования до двух, Oct4 и Klf4, путем добавления низкомолекулярных соединений VIX-01294 and BayK8644 вместо Sox2.

Было найдено низкомолекулярное соединение реверсин, способное возвращать мышечные миобласты в более примитивное мультипотентное состояние. Обработанные реверсином клетки могут быть дифференцированы в остеобласты и адипоциты. Реверсин активен в отношении многих клеточных линий.

Предполагаемым механизмом действия реверсина является ингибирование тяжелой цепи немышечного миозина II и MEK1, приводящее к изменениям в клеточном цикле и ацетилировании гистонов.

Было найдено гетероциклическое соединение SC1, влияющее на самообновление эмбриональных



стволовых клеток. В определенных условиях SC1 стимулирует переход в плюрипотентное состояние. С использованием SC1 были получены клетки всех трех зародышевых слоев и созданы химерные мыши. Предположительным механизмом действия SC1 является двойное ингибирование RasGAP и ERK1.

В качестве альтернативы доставке факторов перепрограммирования с помощью вирусных векторов также было предложено вводить в клетку сами факторы. В 2008 году лаборатории Профессора Динга удалось успешно перепрограммировать клетки с помощью рекомбинантных белков.

Необходимые белки были экспрессированы отдельно, причем к их последовательности были добавлены полиаргининовые участки или фрагменты tat-гена ВИЧ, обеспечивающие попадание белков внутрь клеток.

■ iPS-клетки могут быть использованы для моделирования заболеваний человека



Джеймс ТОМПСОН
(James THOMPSON)

Центр стволовых клеток и регенеративной
медицины Висконсинского
университета в Мэдисоне (Stem Cell &
Regenerative Medicine
Center, University of
Wisconsin) Мэдисон,
США

В лаборатории Джеймса Томпсона было показано, что для перепрограммирования можно использовать несколько иной набор факторов, а именно Oct4, Sox2, Nanog и Lin 28.

Получившиеся после перепрограммирования клетки обладали нормальным кариотипом, в них была выявлена теломеразная активность, детектированы поверхностные антигены и маркеры, характерные для эмбриональных стволовых клеток. Было доказано, что получающиеся таким образом клетки, могут дифференцироваться во все три зародышевых слоя.

Было показано, что индуцированные плюрипотентные стволовые клетки могут быть использованы для моделирования заболеваний человека.

Это было сделано на примере одного из самых распространенных наследственных неврологических

заболеваний – спинально-мышечной атрофии. При этой болезни происходит избирательная потеря двигательных нейронов, ведущая к мышечной слабости и параличу. От пациента были взяты фибробласты, на основе которых получены iPS. Получившиеся клетки имеют тот же генотип, что и пациент, их можно длительное время поддерживать в культуре, и такие клетки могут быть дифференцированы в двигательные нейроны с признаками патологии. Таким образом, iPS могут стать прекрасной моделью для изучения наследственных и других заболеваний.

Также Томпсоном с соавторами была разработана новая система доставки факторов перепрограммирования в клетки с помощью oriP/EBNA1 эписомального вектора. Преимуществом такого способа является возможность бесследного удаления внесенных генов после перепрограммирования.

■ Используя кератиноциты, можно повысить эффективность перепрограммирования в 100 раз

Процесс перепрограммирования по схеме, предложенной Шинья Яманака и другими исследователями в 2006 г., происходит с низкой эффективностью.

Выяснилось, что использование ювенильных первичных кератиноцитов позволяет повысить эффективность получения плюрипотентных клеток как минимум в 100 раз и в 2 раза сократить время, требуемое для перепрограммирования.

iPS, получаемые таким образом, неотличимы от эмбриональных стволовых клеток по морфологии, ростовым свойствам, экспрессии поверхностных маркеров и факторов, ассоциированных с плюрипотентностью, профилю экспрессии и потенциалу дифференцировки *in vivo* и *in vitro*.

В 2009 г. группой Исписуа Бельмонте был предложен метод, позволяющий сделать перепрограммирование более эффективным и безопасным.

Удалось получить индуцированные плюрипотентные стволовые клетки с помощью одной полицистронной конструкции без встраивания факторов перепрограммирования в геном.



Хуан Карлос Исписуа БЕЛЬМОНТЕ
(Juan Carlos Izpisua BELMONTE)

Директор Центра регенеративной медицины в Барселоне (Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona) Барселона, Испания

Моделирование органов и тканей для имплантации

■ Инженерными методами создано 22 типа тканей



Энтони АТАЛА (Anthony ATALA)

Институт регенеративной медицины Вэйк Форест (Institute for Regenerative Medicine, Wake Forest University School of Medicine), Винстон-Салем, США



Доктор Энтони Атала и его коллеги из медицинского центра университета Вэйк Форест первыми в мире вырастили искусственный мочевой пузырь.

Ученым удалось разработать методику выделения клеток предшественников и последующего выращивания из них отдельных слоев, в которых преобладали либо мышечные, либо эпителиальные клетки. Затем отдельные слои совмещались. Искусственно выращенный имплантат прикреплялся к мочевому пузырю пациентов. В течение нескольких лет, прошедших после операций, медики наблюдали постепенное улучшение состояния больных. В настоящее время ученые работают над методикой выращивания 22 типов тканей, включая кровеносные сосуды, клетки мышц и трахеи.

Основные усилия ученых института направлены на преодоление таких сложностей, как риск онкогенеза при использовании эмбриональных или

В институте идентифицировали и охарактеризовали новый класс стволовых клеток, получаемых из амниотической (водной) оболочки плода и плаценты. Эти стволовые клетки могут дифференцироваться в различные типы клеток и не вызывают образование опухолей при трансплантации.

индуцированных плюрипотентных клеток и необходимость питания ткани при выращивании солидных органов до формирования собственных кровеносных сосудов.

Задача питания, созданного в лаборатории солидного органа, до образования его собственных кровеносных сосудов, может быть решена с помощью местного обогащения ткани кислородом, который образуется в ходе реакции из химических веществ. Эти вещества могут быть инкапсулированы и доставлены в нужные участки формирующегося органа.

■ Подготовлен хрящевой каркас для создания биоинженерной трахеи



Мария Тереза КОНКОНИ (Maria Teresa CONCONI)

Фармацевтическое отделение Университета Падуи (Department of Pharmaceutical Sciences, University of Padua), Падуя, Италия



Научная группа Марии Терезы Конкони занимается подбором условий для получения бесклеточных матриц, необходимых при трансплантации различных тканей.

Наиболее адекватным методом децеллюляризации (удаления донорских клеток) матрикса оказался детергентно-ферментативный. С его помощью были созданы экспериментальные модели *in vitro* и *in vivo* на животных по восстановлению тканей уретры, тонкого кишечника и трахеи.

Полученные бесклеточные матрицы трахеи, обладая структурными

и механическими характеристиками, подобными нативным трахеям, не проявляли антигенности и сохраняли способность к адгезивности для хондроцитов и эпителиальных клеток. Эти свойства сохранялись при имплантации матриц в качестве аллографтов либо ксенографтов. Другие способы удаления клеток с поверхности матриц (обработка формалином, ацетоном и др.) не приводили к достаточному росту клеток и были отклонены.

Участок трахеи длиной 7 см, выделенный из организма донора, после очистки от соединительной ткани и промывки в растворе антибиотиков подвергался обработке детергентом (Na-деоксихолат) и ферментом (ДНКаза).

Это позволило практически полностью удалить донорские клетки (децеллюляризация) при сохранении хрящевого каркаса трахеи и исключить возможность отторжения имплантата впоследствии.

■ Получены аутологичные эпителиальные клетки для создания биоинженерной трахеи

Профессор Бёрчелл с коллегами разработали модель восстановления и пересадки краниальных нервов, позволяющую улучшить двигательную иннервацию, что составляет центральную часть их программы по замене органов (в частности, гортани). Для этого используются шванновские клетки, полученные из стволовых, и факторы роста, способствующие оптимальному восстановлению иннервации.

При подготовке операции по трансплантации биоинженерной трахеи сотрудники группы Мартина Бёрчелла использовали биопсию бронхиальной мукозы пациентки.

Последующее культивирование этих клеток и подтверждение их эпителиального фенотипа позволили получить аутологичные эпителиальные клетки для дальнейшего введения в биореактор и имплантации.

В будущем в лаборатории Мартина Бёрчелла планируется: перенос трансплантации гортани на человека; разработка ткане-инженерной гортани; клинические испытания по восстановлению челюстных нервов с применением нейротропина и новых пептидно-клеточных конструкций.



Мартин БЁРЧЕЛЛ (Martin BIRCHALL)

Отделение клинической медицины в Южном Бристолле, Бристольский Университет (Clinical Sciences at South Bristol, University of Bristol), Великобритания.

■ Приготовлены аутологичные хондроциты для создания биоинженерной трахеи



Энтони ХОЛЛАНДЕР
(Anthony P. HOLLANDER)

Отделение клеточной и молекулярной медицины, Группа биологии стволовых клеток, Бристольский Университет (Stem Cell Biology Group University of Bristol Department of Cellular and Molecular Medicine), Бристоль, Великобритания.

Участие профессора Холландера и его группы в создании первой в мире биоинженерной трахеи состояло в приготовлении аутологичных хондроцитов. Монослойную культуру мезенхимальных стволовых клеток, взятых из костного мозга пациентки (BMSC), выращивали в хондрогенной среде, где клетки дифференцировались в хондроциты, а затем высевались на децеллюляризованный донорский каркас с помощью биореактора.

Холландер с коллегами впервые показали, что хондрогенез взрослых стволовых клеток может индуцироваться синтетическим ингибитором рецептора ретиноевой кислоты – LE135, т.е. возможна фармакологическая регуляция хондрогенеза.

Согласно гипотезе Холландера, для успешного встраивания хряща необходимо индуцировать миграцию безматричных хондроцитов между

двумя тканевыми поверхностями. Была разработана система, состоящая из импланта хондроцит/коллагенового каркаса, расположенного между двумя хрящевыми дисками. Через 40 дней культивирования гистологический анализ показал однородность ткани на границе коллагенового каркаса. Таким образом, встраивание хряща может быть достигнуто с помощью описанного «сэндвича», что позволяет регулировать распределение хондроцитов между хрящевой тканью как реципиента, так и имплантируемого материала.

Этот подход перспективен для тканеинженерных имплантаций хрящей.

Кроме того, созданная Холландером компания развивает клеточную терапию нарушенных хрящей мениска и проводит преклинические испытания техники восстановления менисков.

■ Разработан двухкамерный ротационный биореактор для создания биоинженерной трахеи

При сравнении биореакторов (систем для динамического культивирования клеток) разных типов – перфузионного и вращающегося (ротационного) – Сара Мантеро с коллегами показали преимущества ротационных конструкций. В модельных экспериментах по культивированию гладкомышечных клеток аорты была подтверждена адекватность тубулярных вращающихся устройств для генерации ткани кровеносных сосудов.

Под руководством Сары Мантеро был разработан двухкамерный ротационный биореактор, обладающий существенными преимуществами перед другими известными сложными биореакторными системами. Основ-

ными требованиями при создании этого биореактора были: способность проводить рост двух различных типов клеток до их созревания во всем объеме и поддерживать биомеханические и биологические свойства этих клеток. Выделенные аутологичные клетки дыхательного эпителия и мезенхимные стволовые клетки (дифференцирующиеся в хондроциты) были высеяны на соответствующие поверхности каркаса и культивировались на децеллюляризованном каркасе в биореакторе.

Этот реактор был использован при создании биоинженерной трахеи для первой в мире клинической трансплантации, осуществленной в 2008 году в Барселонской клинике.



Сара МАНТЕРО
(Sara MANTERO)

Отделение биоинженерии Миланского политехнического Университета (Department of Bioengineering, Politecnico di Milano), Милан, Италия

■ Выполнена первая хирургическая операция по трансплантации биоинженерной трахеи человеку



Паоло МАККИАРИНИ
(Paolo MACCHIARINI)

Отделение общей грудной хирургии, Барселонская клиническая больница (Hospital Clinico de Barcelona, Department of General Thoracic Surgery), Барселона, Испания.



Паоло Маккиарини и его пациента Клаудиа Кастильо, которой в 2008 году была сделана пересадка трахеи.

Научные интересы профессора Маккиарини охватывают широкий круг проблем, среди которых хирургическое лечение легких, пищевода и опухолей средостения. Методы тканевой инженерии уже позволили решить ряд сложных задач, возникающих при трансплантации органов дыхания, сегодня ведется экспериментальная работа по сердечно-легочной трансплантации.

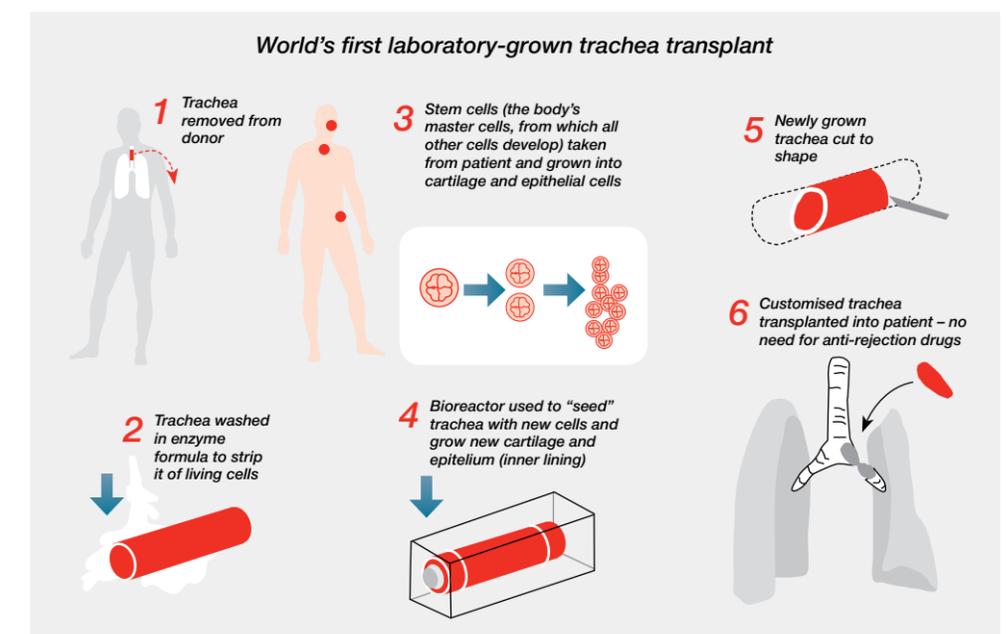
В настоящее время лаборатория Паоло Маккиарини продолжает совершенствовать биоинженерную технику операций на дыхательных путях и разрабатывает подходы к моделированию трансплантантов для сердца и легких.

Наиболее существенным достижением Паоло Маккиарини с коллегами является операция по трансплантации биоинженерной трахеи, созданной с использованием аутологичных стволовых клеток.

В подготовке и осуществлении операции участвовали ученые из университетов Барселоны (Испания), Бристоля (Великобритания), Падуи и Милана (Италия). Все этапы этой операции отрабатывались в многочисленных экспериментах на

моделях животных и в операциях по трансплантации небольших участков дыхательной ткани человеку.

Результаты операции показали, что такой «биоинженерный» имплантат трахеи, обладая необходимыми для нормального функционирования дыхательного пути механическими свойствами, полностью исключает риск отторжения. Кроме того, на встроенном участке трахеи наблюдалось быстрое прорастание кровеносных сосудов (реваскуляризация). В течение года состояние пациентки остается хорошим.



■ Для реконструкции бескаркасных кровеносных сосудов применен метод биопечати



Габор ФОРГАЧ
(Gabor FORGACS)

Отделение физики
Университета Миссури
(Department of
Physics, University of
Missouri), Колумбия,
США

Габор Форгач – один из ведущих учёных проекта Organ Printing.

Значительная часть его работ посвящена изучению физических механизмов, лежащих в основе биологической самоорганизации, в частности – самосборки клеточных структур.

Концепция тканевой текучести, впервые предложенная гипотезой дифференциальной адгезии Малколма Стейнберга, была экспериментально подтверждена в работах Габор Форгача и составила молекулярную основу для технологии биопечати. Именно благодаря поверхностному натяжению тканей и способности клеток одного типа склеиваться в сфероидные структуры стала возможной трёхмерная печать живых тканей особыми «чернилами» – микросферами, содержащими 10-40 тысяч клеток.

Было установлено, что при такой «биопечати» клетки каждого типа перемещаются в нужное место для построения ткани и органа, форма которых определяется расположением частиц матрицы («биобумаги»).

Однако использование биосовместимых матриц биоинженерии, наряду с положительными результатами может приводить к возникновению ряда нежелательных проблем. Так, **иммуногенность матриц, скорость их деградации и токсичность продуктов, образование фиброзной ткани при деградации, взаимодействие с соседними тканями и др. могут влиять на отдаленные результаты трансплантации и прямо воздействовать на биологические функции биоинженерной ткани.**

Особенно критичны свойства экстраклеточного матрикса (коллаген, эластин) при моделировании сосудистых тканей. Проблема соз-

дания искусственных кровеносных сосудов малого диаметра с механической прочностью, сравнимой с прочностью нативных сосудов, остается одной из сложных проблем тканевой инженерии.

Важным достижением Габор Форгача с коллегами является применение метода биопечати для реконструкции бескаркасных кровеносных сосудов, позволяющего получать сосуды разного диаметра и формы, необходимые для трансплантации.

С этой целью была разработана технология, использующая агарозные стержни как строительные блоки формы, заполняемой тканевыми сфероидными или цилиндрами. Последовательное расположение агарозных стержней и стандартных многоклеточных структур (сфероидов или цилиндров) позволяет точно регулировать диаметр отверстия, толщину стенки и узор разветвлений сосудов. Весь процесс, включая удаление агарозных стержней, проходит в автоматическом режиме и позволяет получать как однослойные, так и двухслойные сосудистые трубки.

Такой подход дает возможность исключить многие проблемы, связанные с присутствием экзогенных материалов и имеет ряд преимуществ. Так как получаемые конструкции создаются только из клеток, достигается высокая клеточная плотность, что приближает свойства этих биоинженерных сосудов к нативным. Кроме того, при использовании в качестве «биочернил» многоклеточных цилиндров сокращается время созревания, и уточняются формы конечных структур.

Следующим этапом биопечатания должно быть создание сложных разветвленных макро- и микрососудистых систем с диаметром от 300 микрон и толщиной стенки от 100 микрон, подходящих для клинической имплантации.

■ Для реконструкции поверхности глаза и восстановления сердечной ткани применена технология «клеточного листа»



Теруо ОКАНО
(Teruo OKANO)

Институт передовой биомедицинской инженерии и науки
(Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science), Токио, Япония

Основные научные достижения группы профессора Окано связаны с модификацией термочувствительного полимера (поли(N-изопропилакриламида) как поверхности для культивирования тканей. В обычных условиях культивирования (37°C) эти поверхности гидрофобны, клетки адсорбируются и пролиферируют. При снижении температуры до 20°C полимер становится гидрофильным, что позволяет собрать все культивируемые клетки как интактные листы. Клетки в этих листах сохраняют в неизменном виде цитоскелет и межклеточные контакты. Это позволяет пересаживать их на другие поверхности и использовать для биоинженерных манипуляций.

На основе этого свойства Теруо Окано предложил для регенерации тканей и органов технологию «клеточного листа», которая полностью исключает применение каких-либо матриц, используя только аутологичные клетки без посторонних компонентов.

Этот метод уже сейчас успешно применяется в клинике для реконструкции поверхности глаза и позволяет решить проблемы дефицита до-

норской ткани и отторжения после чужеродной трансплантации.

В регенеративной медицине болезней роговицы достаточно взять у пациента биопсию (2 кв.мм) эпителиальных стволовых клеток из здорового глаза, чтобы создать клеточный лист для имплантации. Кроме того, ученые разработали для случаев двухстороннего поражения роговицы технологию, при которой используется трансплантант из эпителиального клеточного листа слизистой оболочки рта пациентов, что также исключает необходимость иммуносупрессии.

Кроме двухмерных клеточных листов, были созданы трехмерные структуры для использования в реконструкции сердечной ткани.

Наслоенные один на другой листы кардиомиоцитов проявляли синхронную спонтанную пульсацию, свидетельствующую об установлении морфологической связи между листами клеток.

Технология листов из сердечных клеток может быть полезной при создании модели сердца и восстановления сердечно-сосудистых тканей.

■ Открыта новая перспектива в эволюционных и филогенетических вопросах регенерации

Лаборатория Джереми Брокса изучает молекулярные основы идентичности в регенерации конечности от центра к периферии.

Ведутся работы над позиционной идентичностью в регенерации конечностей, зависимостью от регенерации нервов, а также роль активации тромбина в увязке регенерации и повреждения тканей.

Получены данные, которые поддерживают гипотезу, что тромбин является критическим сигналом, связывающим ранение с регенерацией, и предлагают новую перспективу в эволюционных и филогенетических вопросах регенерации.

Группа профессора Брокса идентифицировала молекулу первого белка поверхности клетки, который будет вовлечен в местные межклеточные взаимодействия, являющиеся посредником позиционной идентичности.



Джереми БРОКЕС
(Jeremy BROCKES)

Университетский колледж Лондона,
(University College of London), Лондон,
Великобритания.

■ Трансплантация органелл стволовых клеток создает новую слизистую оболочку кишечника у собак



**Маттиас
СТЕЛЦНЕР
(Matthias
STELZNER)**

Отдел хирургии Университета Калифорнии в Лос-Анджелесе (University of California at Los Angeles), Лос-Анджелес, США.

При серьезных, необратимых нарушениях в желудочно-кишечном тракте в качестве перспективного подхода может выступать тканевая инженерия кишечника. Этот подход предполагает замену дисфункциональных или недостающих кишечных тканей имплантом, который имитирует физиологические функции кишки.

Разные группы исследователей развили методы сбора групп стволовых клеток кишечника эмбриональных или новорожденных животных, которые могут быть привиты на естественные или синтетические материалы-переносчики. Сегодня эта методология относительно стандартизирована, и это позволяет произвести новую кишечную ткань, которая напоминает натуральный кишечник во многих морфологических особенностях и функциональных характеристиках.

Созданные таким образом кишечника уже позволили улучшить или даже излечить клинические синдромы недостаточной абсорбции в исследованиях, использующих грызунов. Позже были созданы новые кишечные тканей больших млекопитающих.

Эти внушительные успехи – важные шаги к клиническому применению технологии кишечной тканевой инженерии на людях.

Исследования профессора Стелцнера сосредоточены на терапии стволовыми клетками в слизистой

оболочке кишечника, включая использование биоинженерных подложек, чтобы поддержать рост клеток, пересаженных пациентам, у которых часть кишечного тракта была удалена хирургическим путем.

Трансплантация органелл кишечных стволовых клеток генерирует функциональную слизистую оболочку кишечника и используется в терапевтических целях для улучшения усвоения питательных веществ и лечения нарушения абсорбции желчных кислот у крыс.

Исследователи группы доктора Стелцнера предположили, что кишечные органеллы могут быть собраны и пересажены, чтобы генерировать кишечную слизистую оболочку в большом модельном животном – собаке.

В результате экспериментов, в группе, где кишечные органеллы были собраны из плодов и трансплантированы 10-месячным материнским животным, рост слизистой оболочки был выявлен в 11 из 12 подложках из полигликолевой кислоты после аллотрансплантации органелл плода.

Новая слизистая оболочка похожа на нормальную собачью слизистую по структуре и составу. Трансплантация органелл кишечных стволовых клеток может быть использована для создания новой слизистой оболочки у собак.

Это первое успешное исследование по созданию новой слизистой оболочки кишечника с помощью пересадки органелл кишечных стволовых клеток большому модельному животному.

■ Разрабатываются биополимеры как материалы микрокапсул для доставки лекарств в клетки



**Майкл СЕФТОН
(Michael SEFTON)**

Университет Торонто (University of Toronto), Торонто, Канада.

1. Трансплантация клетки / Доставка лекарств

Клетки млекопитающих могут быть микрокапсулированы в пределах биологически совместимой мембраны полимера, чтобы облегчить их трансплантацию. Полимер, будучи проницаемым для глюкозы и других питательных веществ, позволяет клеткам оставаться жизнеспособными и функционировать нормально (например, секретировать гормоны). Однако, мембрана непроницаема к более высокомолекулярным антителам. **Сохранить жизнеспособность клеток в течение инкапсулирования (например, при воздействии на них органических растворителей) чрезвычайно трудно.**

Для решения этой проблемы группа профессора Сефтона разработала биологически совместимый полимер (poly НЕМА-ММА), который подобен мягкому материалу контактной линзы.

Научная группа Сефтона участвует в создании новых полимеров и проектировании более эффективных процессов для производства капсул, занимается модуляцией иммунного и воспалительного ответа, использующего генетически измененные клетки в этих капсулах после внедрения.

2. Разработка биоматериалов

Группа профессора Сефтона также исследует совместимые с кровью материалы. В подготовке устройств, которые используются в контакте с кровью (например, искусственное сердце, пересадка тканей, относящихся к сердечно-сосудистой системе, катетеры), должны использоваться методы

растворения сгустков крови или предотвращения их формирования. Для предотвращения сгущения крови применяются антикоагулянты (гепарин), однако их прием может привести к чрезмерному кровотечению.

В прошлом подход профессора Сефтона состоял в том, чтобы ковалентно связать гепарин с материальной поверхностью, с помощью слоя покрытия поливиниловым спиртом (ПВА). Это предотвращало свертывание крови, но не решало проблемы эмболизации (закупорки сосуда) и потребления тромбоцитов. Поэтому исследовательская группа изучает причины реактивности ПВА и ведет поиск альтернативных вариантов. Основу для этих исследований составляют цитометрия потока и другие базированные на иммунологии методики.

Группа профессора Сефтона также изучает связи между коагуляцией, тромбоцитами и активацией лейкоцитов и дополнительной активацией.

3. Тканевая инженерия.

Результаты этих исследований в совокупности со знаниями о клеточной инкапсуляции помогут понять механизм воспаления, связанного с биоматериалом.

Университет Торонто является международным лидером тканевой инженерии. Для тканевых разработок здесь создаются мультидисциплинарные команды, состоящие из ведущих ученых, инженеров и клиницистов, членом которых является профессор Сефтон.

■ Ведутся работы по инженерному моделированию тканей сердца



Бадди РАТНЕР
(Buddy D. RATNER)

Университет Вашингтона (Washington University), Вашингтон, США

В проект моделирования тканей сердца вовлечены 50 ученых, работающие в девяти лабораториях, в том числе профессор Ратнер.

Главная цель проекта – развитие части живого бычьего мускула сердца.

Уже достигнуты определенные результаты, связанные с мышечными клетками. Например, участники проекта получили мышечные клетки, выстраивающиеся в правильные линии, которые отпечатались на поверхности, составляющей приблизительно одну пятую диаметра человеческого волоса, и начали биться синхронно – в параллельной ориентации.

Другой подход – сделать пациенту биопсию после сердечного приступа,

взять маленький кусочек сердечной ткани и, возможно, за 2 недели вырастить эту ткань, чтобы восстановить область, травмированную в результате сердечного приступа.

Группа профессора Ратнера также занимается разработкой новых методов получения подложек для применения в тканевой инженерии.

Разработан метод создания микропористой, нановолокнистой фибриновой подложки, которая имеет управляемый, заданный размер, пористость и микроструктуру для применения в тканевой инженерии.

Использование этого метода позволило произвести микропористые подложки фибрина, которые поддерживают рост клеток и имеют механические свойства, подобные многим натуральным тканям.

■ С использованием стволовых клеток были выращены структуры зуба и связанных костей

Зубы развиваются из взаимодействий между клетками мезенхимы и эпителием, где эпителий обеспечивает индуктивную информацию для иницирования. Основываясь на этих начальных взаимодействиях ткани, группой под руководством профессора Шарпа клетки мезенхимы были заменены мезенхимой, созданной скоплением культурных незубных стволовых клеток мышей.

Перекомбинации между незубной, полученной из клеток мезенхимой, и эмбриональным эпителием ротовой полости стимулируют одонтогенный ответ в стволовых клетках. Эмбриональные стволовые клетки, нервные стволовые клетки, и взрослые,

полученные из костного мозга, клетки – все отвечали выделением одонтогенных генов.

Перемещение перекомбинаций во взрослые почечные капсулы закончилось развитием структур зуба и связанных костей.

Кроме того, перемещение зачатка эмбрионального зуба во взрослую челюсть закончилось развитием структур зуба. Это свидетельствует о том, что эмбриональный зачаток может развиваться во взрослой окружающей среде.

Таким образом, эти результаты обеспечивают существенный прогресс в создании искусственного эмбрионального зачатка зуба от культурных клеток, которые могут использоваться, чтобы заменить отсутствующие зубы после трансплантации в рот взрослого.



Пол ШАРП
(Paul SHARPE)

Зубной институт Королевского колледжа Лондона (Dental Institute of King's College London), Лондон, Великобритания.

■ Мыши линии MRL способны к регенерации поврежденных тканей



Эллен ХЕБЕР-КАЦ
(Ellen HEBER-KATZ)

Институт Вистара (The Wistar Institute), Филадельфия, США

Эллен Хебер-Кац и ее коллеги обнаружили, что мыши линии MRL имеют уникальную способность к самоисцелению: у них наблюдается замещение поврежденной ткани без образования рубца. Способность к восстановлению тканей и конечностей известна для многих животных, не относящихся к млекопитающим.

Однако взрослые MRL мыши способны к регенерации хрящей, кожи, волосных фолликулов, миокарда.

Исследователи предположили, что мыши данной линии могут служить моделью непрерывной регенерации и, возможно, обладают более высокой продолжительной жизнью.

Молодые мыши MRL способны восстанавливать сквозное отверстие в ухе 2 мм диаметром за 30 дней, тогда как у обычных мышей такого не происходит, и отверстие сохраняется в течение всей жизни.

Наблюдается нормальный рост и нормальная гистологическая структура, как при регенерации у амфибий, тогда как обычно у млекопитающих происходит образование рубца. У гибридов MRL мышей с мышами других линий наблюдается промежуточный тип зарастания поврежденного хряща. Проведенный генетический анализ позволил сделать вывод о том, что, по крайней мере, 20 разных локусов ответственны за эту способность. Процесс регенерации уха происходит у самцов и самок по-разному.

Считается, что у млекопитающих сердце не способно к регенерации, хотя у других позвоночных животных она может иметь место. Исследователи производили криоповреждение сердца мышей линий MRL and B6 через диафрагму. Через 60 дней у мышей MRL наблюдали восстановление миокарда, в некоторых случаях выявлен небольшой рубец. Тогда как у контрольных особей B6 выявлялся нечеткий рубец.

Проведенные позже эхокардиография и гистологический анализ миокарда мышей выявили полное восстановление сердца у особей линии MRL.

Исследователи предположили, что восстановление миокарда может быть связано либо с миграцией кардиомиоцитов в поврежденную зону, либо с активностью стволовых клеток.

Было обнаружено, что на 7-15 день после повреждения кардиомиоциты экспрессируют Ki-67, являющийся маркером пролиферации.

Исследование по восстановлению поврежденного спинного мозга позволили выявить соединение, которое участвует в процессе регенерации, – аполипопротеин E.

Эксперименты, проведенные Эллен Хебер-Кац ее коллегами на мышах линии MRL по восстановлению хрящевой ткани уха, поврежденной сердечной мышцей и спинного мозга предполагают, что регенерация ткани подавляется процессом формирования рубца. Это открытие открывает перспективу исследования регенеративных возможностей и у человека.

■ Безреакторным способом получены прочные биоинженерные трубчатые конструкции



Владимир МИРОНОВ
(Vladimir MIRONOV)

Центр Биопечати Медицинского Университета Южной Каролины (MUSC Bioprinting Center Medical University of South Carolina), Чарлстон, США



Под руководством Владимира Миронова разработан метод получения трубчатых каркасов для многослойных тканевых конструкций с помощью центрифужного литья.

Этот метод позволил создать новый класс матриц на основе биосовместимых поперечно-сшитых гидрогелей, имитирующих внеклеточный матрикс. При этом ткани кровеносных сосудов с высокой плотностью клеток образуются без использования биореактора.

Существенным развитием этих исследований является применение лазера для перфорации бесклеточного каркаса, позволяющее получать микропоры оптимальных размеров и плотности, не изменяя механические свойства структур. Используя в качестве каркаса лишенную клеток субмукозу тонкого кишечника, ученые получали микропоры диаметром 50 микрон при расстояниях между порами в 714 микрон. Рецеллюляризация такого матрикса достигалась с помощью центрифужной заливки живых клеток, суспендированных в гиалуроновом гидрогеле.

Метод позволяет получать прочные биоинженерные трубчатые конструкции безреакторным способом.

Следующий этап в биоинженерии сосудистой ткани будет связан с использованием нанотехнологических методов.

Криосохранение

■ Криоконсервация целых органов методом витрификации



Грегори М. Фэй
(Gregory M. FAHY)

Научно-исследовательская компания «Медицина 21-го века» (Twenty First Century Medicine, Inc.), Фонтана, Калифорния, США

В 1980 году Грегори М. Фэй (Gregory M. Fahy, Ph.D.) опубликовал статью о замораживании и удачном оттаивании с сохранением жизненных функций нескольких типов органов и тканей кролика с использованием диметилсульфоксида. В частности, ему удалось заморозить при -135°C почку кролика, затем оттаять ее и успешно трансплантировать животному.

В настоящее время Грегори М. Фэй является вице-президентом и главным научным

сотрудником компании «Медицина 21-го века», которая занимается исследованием и разработкой менее токсичных криопротекторов с минимальным формированием льда. А также ведет исследования по поиску синтетических блокаторов формирования льда, которые были бы подобны белкам-антифризам, найденным в живых организмах Арктики.

В перспективе, витрификация будет использоваться для сохранения человеческих органов и тканей для последующей трансплантации.

■ Сложные нейронные сети могут сохраняться при витрификации



Бен БЕСТ
(Ben BEST)

Институт Крионики (Cryonics Institute), Клинтон Тауншип, Мичиган, США.



Бен Бест был одним из организаторов проекта криоконсервации гиппокампальной пластины (HSCP). Для работы над этим проектом был специально приглашен из Украины доктор Юрий Пичугин. **Задачей проекта была витрификация (охлаждение, сопровождающееся остеклением жидкости без образования кристаллов льда) полученной из мозга крысы гиппокампальной пластины, которую охлаждали до -130°C , затем нагревали и испытывали на жизнеспособность.**

Хотя большое внимание уделяется криоконсервации незрелых нейронов для последующей терапевтической внутримозговой трансплантации, нет никаких

научных публикаций о криоконсервации частей организованной взрослой ткани мозга, представляющих потенциальный интерес для фармацевтической промышленности. Группа Пичугина сообщила о первых экспериментах по криоконсервации поперечных срезов гиппокампа зрелых крыс.

В результате экспериментов была подобрана смесь веществ для витрификации, удовлетворяющая необходимым условиям по соотношению $\text{K} (+) / \text{Na} (+)$ в тканях и вызывающая минимальные повреждения при витрификации.

Микроскопическое исследование показало серьезные повреждения в замороженных талых срезах, но ультраструктурное и гистологическое сохранение в целом оценивалось как хорошее и отличное. Результаты исследования впервые показали, что сложные нейронные сети могут быть хорошо сохранены при витрификации.

Эти результаты могут помочь в разработке психоневрологических лекарств и трансплантации комплексных участков мозга для лечения мозговых заболеваний или травм.

■ Витрификация позволяет успешно замораживать вены, артерии, хрящи, сердечные клапаны и целые яичники

Брайен Вовк известен открытием и развитием синтетических молекул, которые подражают деятельности естественных белков антифриза во время криоконсервации. Иногда эти молекулы называют «ледяные блокаторы».

Брайен Вовк, совместно с учеными из института арктической биологии, в Фэйрбэнкс на Аляске выделили из жуков, способных выживать при

температурах ниже -100°F ($\sim -73^{\circ}\text{C}$) молекулу антифриза, названную хуломаннан и состоящую из сахара и жирной кислоты. Молекула этого нового класса антифризов, в отличие от ранее известных белков, состоит в основном из сахаров и жирных кислот.

Под руководством Брайена Вовка с применением метода витрификации были успешно заморожены множества тканей, таких как вены, артерии, хрящи, сердечные клапаны и даже целые яичники.



Брайен ВОВК
(Brian G. WOWK)

Научно-исследовательская компания «Медицина 21-го века» (Twenty First Century Medicine, Inc.), Фонтана, Калифорния, США.

■ Функции организма после криоконсервации могут быть восстановлены с помощью нанотехнологий



Ральф МЕРКЛЕ
(Ralph MERKLE)

Технологический институт Джорджии (Georgia Institute of Technology), Атланта, США.



Ральф Меркле – один из передовых ученых, работающий над созданием способа восстановления организмов после криоконсервации, директором Фонда продления жизни Alcor, Аризона.

Доктор Меркле – специалист в области механосинтеза. В классической

молекулярной нанотехнологии механосинтез играет одну из ключевых ролей. По определению, механосинтез это химический синтез, выполняемый механическими системами, позволяющий позиционировать реагирующие вещества с высокой степенью точности.

Область научных интересов Ральфа Меркле – получение программируемых молекулярных соединений, которые в дальнейшем могут использоваться для восстановления криоконсервированных тканей на молекулярном и клеточных уровнях.

■ Химическая модификация известных соединений может стать основой для разработки эффективных криопротекторов

Область научных интересов Антонины Компаниец – исследование гомологичных рядов веществ – полиолов, амидов и их производных, продуктов направленного синтеза; установление характера взаимосвязи между криозащитной активностью, цитотоксичностью, токсичностью соединений и их химической структурой и физико-химическими свойствами.

В ее работе реализуется один из способов создания и получения, новых криопротекторов – химическая модификация известных соединений. Так же значительное место в исследованиях занимают направления, связанные с фазовыми превращениями

и разработкой способов управления ими для оптимизации технологии низкотемпературного консервирования различных клеточных суспензий и тканей.

В лаборатории Антонины Компаниец были получены данные для управления рекристаллизационными процессами типа «кристалл-кристалл», «витрификация-девитрификация» в средах с различными криопротекторами (добавками углеводов, белков, поверхностно-активных веществ и др.).

В настоящее время в отделе Антонины Компаниец исследуются растворы, содержащие криопротекторы и биологически-активные вещества, которые в дальнейшем смогут позволить охладить тела теплокровных существ до сверхнизких температур.



Антонина КОМПАНИЕЦ

Заведующая отделом криопротекторов Института проблем криобиологии и криомедицины Национальной академии наук Украины, Харьков, Украина.

Изучение старения на уровне организма

Раздел 5

СТАРЕНИЕ – крайне сложный процесс, затрагивающий все уровни живого организма.

Достаточно полно исследовать проблему старения можно только при использовании методов разных наук, **реализуя междисциплинарный системный подход и сочетая возможности комплексной оценки проявления старения, как на уровне целого организма, так и на уровне его отдельных элементов.**

РЕГУЛЯЦИЯ ВСЕЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА НАХОДИТСЯ ПОД КОНТРОЛЕМ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.

Эта уникальная биологическая структура напрямую или опосредованно (через эндокринную систему) координирует все функции организма и управляет ими.

С возрастом нервная система, как и любая другая система организма «старает»: ее элементы (нейроны и клетки глии) подвергаются нейродегенеративным изменениям (структурным и

функциональным), выраженным в той или иной степени.

РАЗРАБОТКА подходов поддержания эффективного функционирования нервной системы – перспективное направление, в рамках которого ведутся научные исследования. И в первую очередь это **ПОИСК СПОСОБОВ ПРОТИВОСТОЯНИЯ ТЯЖЕЛЫМ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ СВЯЗАННЫМ СО СТАРЕНИЕМ:** болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, а также последствиям инсультов и травм.

Болезнь Паркинсона – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, в основе которого лежит гибель дофаминэргических нейронов головного мозга, приводящая сначала к тремору и мышечной ригидности, а затем к нарушению рефлексов и движений во всем теле. Для лечения используется заместительная терапия дофамином (леводопа) – пациенты

вынуждены принимать его длительное время. Поскольку количество погибших дофаминэргических нейронов восполнить невозможно, болезнь прогрессирует. На сегодняшний день не существует возможности воздействовать на этот процесс.

Болезнь Альцгеймера – накопление сенильных бляшек и дегенерация нейронов приводят к нарушениям синаптической передачи, в особенности холинергической. В терапии болезни Альцгеймера применяются холиномиметические средства, многие из которых токсичны и малоэффективны. В последнее время разрабатываются методы генотерапии различными нейротрофическими факторами.

Исследование проблем нейродегенерации активизировало **РАЗВИТИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ СТИМУЛЯЦИИ ПРОЦЕССОВ НЕЙРОГЕНЕЗА (АГОНИСТАМИ D2-РЕЦЕПТОРОВ, ИНТЕГРИНАМИ И.Т.Д), ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ НЕЙРОНОВ (НАПРИМЕР, SOX5), ПОДДЕРЖАНИЯ ФУНКЦИЙ ГЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК И ПРОЦЕССОВ ОБРАЗОВАНИЯ СИНАПСОВ (СИНАПТОГЕНЕЗА).**

ВАЖНЫМ компонентом регуляции процессов старения нашего организма является **нейроэндокринная система.** В головном мозге она представлена структурами промежуточного мозга – **гипоталамусом и гипофизом,** контролирующими и обеспечивающими работу всех желез внутренней секреции организма.

ОСНОВНАЯ ФУНКЦИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ – РЕГУЛЯЦИЯ ВСЕХ ВИДОВ ОБМЕНОВ ВЕЩЕСТВ, ЗА СЧЕТ СИНТЕЗА ГОМОНОВ, И ПОДДЕРЖАНИЕ ГОМЕОСТАЗА. Вместе с тем, гипоталамус – высший центр нейроэндокринной системы, является

частью системы мозга, обеспечивающей реализацию эмоциональных реакций человека.

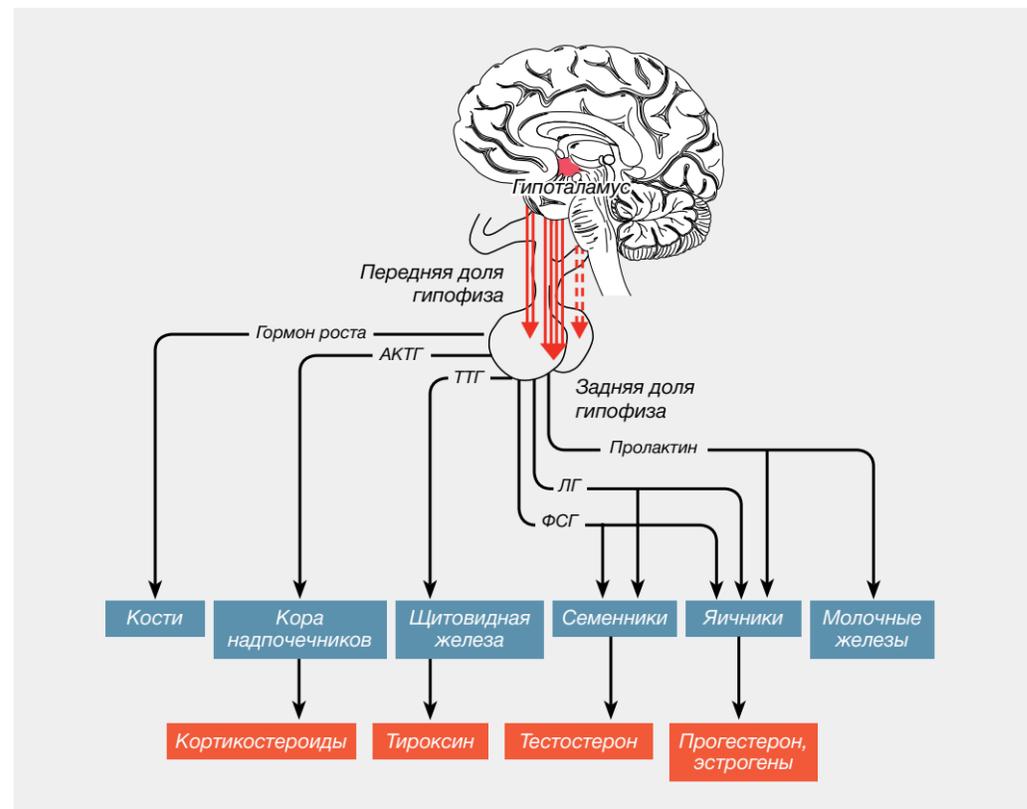
В процессе жизни нарушения деятельности нервной системы, а также воздействие факторов внешней среды (калорийность питания, освещение, стрессы и т.д.) модулируют активность элементов нейроэндокринной системы.

СБОИ В РАБОТЕ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ, В ТОМ ЧИСЛЕ, И В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ СУЩЕСТВЕННЫМ ОБРАЗОМ ВЛИЯЮТ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА (РЕПРОДУКТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ, КОНСТИТУЦИЮ ТЕЛА, ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ, СУТОЧНЫЕ РИТМЫ И Т.Д.).

Некоторые возможные способы регуляции состояния и функций эндокринной системы человека – **ограничения калорийности питания, прием витаминов, гормональное лечение.**

ЧАСТО факторы, вызывающие сдвиги в работе любой системы являются повреждающими, и их влияние оказывается отрицательным для организма. Но как было выяснено в сороковые годы двадцатого столетия, **НЕЗНАЧИТЕЛЬНЫЕ ПО СВОЕЙ СИЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПОВРЕЖДАЮЩИХ (СТРЕССОРНЫХ) ФАКТОРОВ, МОГУТ СТИМУЛИРОВАТЬ РАБОТУ СИСТЕМ ОРГАНОВ,** оказывать, как было выяснено в последующих исследованиях терапевтический эффект, и положительно влиять на продолжительность жизни. Это явление было названо **гормезисом.**

С целью повышения качества и продолжительности его жизни необходимо вести исследования по разработке способов регуляции и воздействия на нервную и нейроэндокринную системы организма человека.



Эндокринная система

Некоторые воздействия факторов внешней среды на нейроэндокринную систему при старении

Нарушение регуляции витамина D вызывает преждевременное старение



Пентти ТУОХИМАА (Pentti TUOHIMAA)

Медицинская школа, Университет Тампере (Medical School, University of Tampere), Тампере, Финляндия

В группе исследователей под руководством профессора Пентти Туохимаа (Pentti Tuohimaa) проводятся работы по изучению влияния метаболизма витамина D на процессы старения и развитие связанных с возрастом заболеваний.

Клинические данные показывают, что недостаток витамина D (3) связан с увеличенным риском некоторых заболеваний ЦНС, включая рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера и Паркинсона, сезонные эмоциональные расстройства и шизофрению. В соответствии с этим, в последних исследованиях на животных и исследованиях с участием людей было выдвинуто предположение, что недостаток витамина D приводит к неправильному развитию и функционированию ЦНС.

В целом, нарушения баланса в системе кальциферола, по-видимому, служат причиной нарушений функционирования ЦНС, включая преждевременное старение.

Ученые группы Пентти Туохимаа исследовали взаимосвязь старения и нарушения гормональной функции метаболизма витамина D (3) у мышей

с удаленным геном рецептора этого витамина. Мышей содержали на специальной поддерживающей диете и анализировали их рост, состояние кожи и морфологию мозжечка, и общую двигательную активность. Также анализировалась экспрессия связанных со старением генов, таких как Fgf-23, ядерного фактора карраВ (NF-карраВ), р53, инсулин подобного фактора роста 1 (IGF1) и IGF1 рецептора (IGF1R) – в печени, klotho – в печени, почке и тканях простаты.

Эксперименты выявили у мышей несколько связанных со старением фенотипов: более плохое выживание, раннее облысение, утолщение кожи, увеличение сальных желез, развитие эпидермальных кист, снижение с возрастом экспрессии всех генов, в том числе генов, связанных со старением.

Результаты исследований показали, что генетическое удаление гена рецептора витамина D(3) вызывает преждевременное старение мышей и что гомеостаз витамина D(3) регулирует физиологическое старение.

Выявлена защитная роль цитокинов против злокачественного перерождения аденом



Эдуардо АРЦТ (Eduardo ARZT)

Группа нейроэндокринологии и иммунологии, Лаборатория физиологии и молекулярной биологии, департамент физиологии, молекулярной и Клеточной Биологии, FCEN, Университет Буэнос-Айреса, (Laboratorio de Fisiología y Biología Molecular, Departamento de Fisiología y Biología Molecular y Celular, FCEN, Universidad de Buenos Aires), Буэнос-Айрес, Аргентина.

Цель группы – изучение интеграции сигналов гормонов и цитокинов в структуре нормальных и патологических нейроэндокринных и иммунных взаимодействий на уровне клеточной передачи сигналов и целевых генов. Особый интерес на данный момент представляют исследования механизмов развития опухолей гипофиза и поиск путей их предотвращения.

Исследование аргентинских ученых, выполненное на гипофизе, доказало, что цитокины играют важную роль в поддержании функций гипофиза, влияя не только на клеточную пролиферацию, но и на секрецию гормонов. Эффекты цитокинов могут быть аутокринными или паракринными. Особый интерес среди цитокинов вызывает интерлейкин 6 (IL-6), так как он вы-

зывает стимулирование роста клеток опухолей гипофиза, но оказывает противоположный эффект на нормальные клетки гипофиза. С другой стороны, недавние работы выявили, что он вызывает и способствует старению некоторых типов опухолей.

Таким образом, IL-6 может использоваться для эффективной терапии подавления опухолевого роста и предотвращения злокачественного перерождения аденом через индукцию онкоген-вызванного старения.

Большинство гипофизарных аденом – микроаденомы и наиболее распространены клинически не проявляющиеся гипофизарные опухоли, поэтому эти опухоли представляют собой интересную модель для понимания защитной роли онкоген-вызванного старения и цитокинов против злокачественного перерождения.

Уменьшение экспрессии кальбиндина в нейронах гипоталамуса ведет к нарушению циркадных ритмов

У млекопитающих супрахиазматическое ядро (СХЯ) гипоталамуса управляет ежедневными ритмами и синхронизирует организм с его окружающей средой и, особенно, со световым режимом. Световые сигналы через ретино-гипоталамический тракт достигают передней части СХЯ где располагается большинство кальбиндин-содержащих нейронов. Эти клетки важны для контроля циркадных ритмов. С возрастом экспрессия кальбиндина в нейронах СХЯ ослабевает. Французские ученые проверили, как именно соотносятся циркадные ритмы с активностью нейронов и белка кальбиндина. Выяснилось, что у взрослых животных (лемуров) кальбиндин-позитивные нейроны супрахиазматического ядра по числу и активности не соотносились с дневными

ритмами, но активность их ядер была максимальной в середине дня и минимальной ночью. Экспрессия кальбиндина в супрахиазматическом ядре гипоталамуса с возрастом изменяется. Амплитуда ежедневного изменения экспрессии кальбиндина может заглушаться из-за более низкой иммуноинтенсивности в дневное время и отсроченного уменьшения последней в ночное время. Эти изменения могут быть связаны со способностью СХЯ передавать ритмичную информацию к другим клеткам супрахиазматического ядра и таким образом изменять синхронизацию клеток в ядре.

Таким образом, благодаря влиянию на суточную экспрессию кальбиндина может появиться возможность корректировать изменения циркадных ритмов, происходящие с возрастом.



Фабьена АУХАРД (Fabienne AUJARD)

Отделение адаптивных механизмов и эволюции (CNRS-MNHN, Adaptive Mechanisms and Evolution) Бруно, Франция

■ Мелатонин и сиртуины SIRT1 играют роль в старении и развитии рака



Бриттни ЮНГ-ХИНЕС (Brittney JUNG-HYNES)

Отделение дерматологии, Центр молекулярной токсикологии и токсикологии окружающей среды, Университет Висконсина (Department of Dermatology, Molecular and Environmental Toxicology Center, University of Wisconsin), Висконсин, США



Трэвис Шмит (Travis Schmit), Нихал Ахмад (Nihal Ahmad), Бриттни Юнг-Хинес (Brittney Jung-Hynes), Центр молекулярной токсикологии и токсикологии окружающей среды

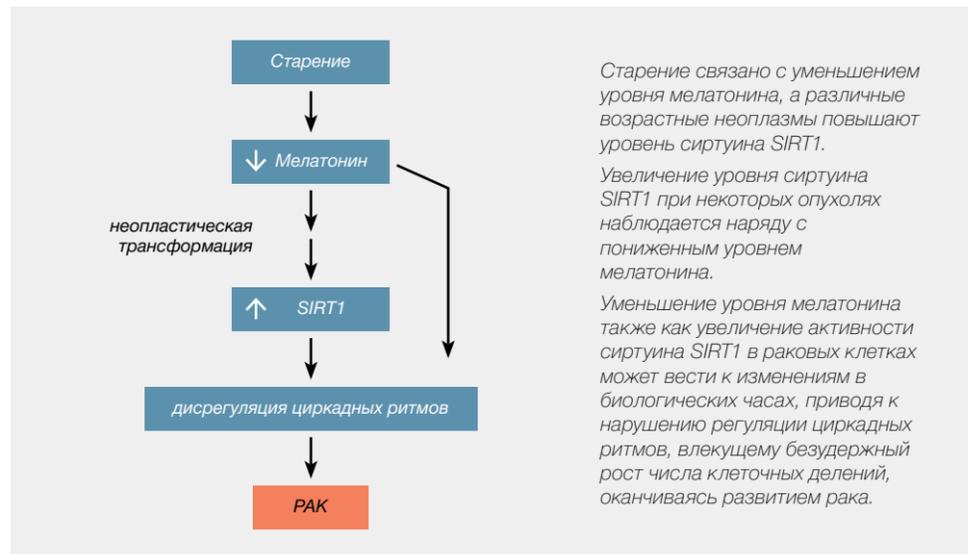
Один из видов гистоновых диацетилаз – сиртуин SIRT1 вовлечен в многочисленные биологические процессы, имеющие и положительное и отрицательное значение. Сиртуины были открыты в связи с их значением для увеличения продолжительности жизни (в культуре дрожжей). Наиболее исследованный представитель этого семейства SIRT1 участвует во множестве

процессов, включая апоптоз, старение, гомеостаз липидов и глюкозы, секрецию инсулина и аксональную деградацию. Было выяснено также, что SIRT1, по-видимому, играет критическую роль в процессе возникновения некоторых опухолей, особенно в возникновении возрастных неоплазм.

Изменения в циркадных ритмах и продукции эпифизом гормона мелатонина связаны с риском возникновения рака и старением.

В работах американских ученых исследуются взаимодействия сиртуина SIRT1 и мелатонина в поддержании циркадных ритмов, и их значение в процессах старения и образования рака.

Прием мелатонина может способствовать ингибированию сиртуина SIRT1, что может быть причиной антиракового эффекта мелатонина.



■ Дегидроэпиандростерон уменьшает окислительный стресс в мозге мышей



Диипак САРМА (Deepak SHARMA)

Лаборатория нейробиологии, Школа медико-биологических наук, Университет имени Джавахарлала Неру (School of Life Sciences, Jawaharlal Nehru University), Нью-Дели, Индия.

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА), один из основных стероидных гормонов, который синтезируется в мозгу *de novo*.

Существенное падение концентрации ДГЭА с возрастом ассоциируется с уязвимостью нейронов к нейротоксическим воздействиям.

Предполагается, что ДГЭА является нейроактивным фармакологическим веществом потенциально препятствующим старению. Заметная особенность старения – увеличение моноаминоксидазы (МАО), которая коррелирует с увеличением перекисного окисления липидов в стареющем мозге крысы. Прогрессивное накопление липофусцина в нейронных клетках – также одно из самых характерных возрастных изменений.

В лаборатории нейробиологии, Школы Биологических наук, Университета имени Джавахарлала Неру, Индия

было показано, что нормальное старение связано с заметным увеличением активности моноаминоксидазы, перекисного окисления липидов и накопления липофусцина. При этом применение ДГЭА значительно уменьшает активность моноаминоксидазы, окисление липидов и накопление липофусцина в мозге стареющих крыс, снижается вес старых крыс.

Эффект ДГЭА может свидетельствовать о его антиоксидантной активности, также как активности против ожирения, против накопления липофусцина, против перекисного окисления липидов. Результаты этого исследования могут использоваться для фармакологической модификации процесса старения и развития новых лекарственных препаратов для коррекции возрастных заболеваний.

Регуляция сигнального пути инсулина/IGF1 для продления жизни

■ Инсулин/IGF-1 сигнальный путь, взаимодействуя с сиртуинами, обеспечивает выживаемость нейронов

Инсулин/IGF-1 сигнальный путь метаболизма играет нейропротекторную роль и важен для роста и функционирования нейронов. У млекопитающих, возрастное снижение уровня циркулирующего IGF-1, как было показано, связано со старением нейронов и признаками нейродегенерации. Однако, при нарушении IGF-1 рецепторной передачи сигналов, показано значительное увеличение продолжительности жизни у животных от беспозвоночных до мыши. По крайней мере, у нематоды *C. elegans* только восстанов-

ление дефектов IGF-1 рецепторов в нейронах уменьшает продолжительность жизни до уровня дикого типа. Поскольку наша цель – задержать старение мозга и связанного с возрастом вырождения нейронных популяций при помощи питания и эндокринной регуляции, необходимо точно выяснить причины этого парадокса.

Выяснение роли белка диацетилазы SIRT1 в выживании клеток и получение данных, связывающих IGF-1 с регулированием экспрессии SIRT1, может обеспечить направление решения этой проблемы.



Танг Бор ЛЮЕН (Tang Bor LUEN)

Национальный университет Сингапура (National University of Singapore), Сингапур.

■ Уменьшение активности гормона роста может вести к продлению жизни



Холи М. БРАУН-БОРГ (Holly M. BROWN-BORG)

Отделение фармакологии, физиологии и терапии, Университет Северной Дакоты, Школа Медицины и Медико-Санитарных дисциплин (Department of Pharmacology, Physiology and Therapeutics, University of North Dakota School of Medicine and Health Sciences), Гранд-Форк, США

Исследования мутантных мышей имеют неоценимое значение для понимания механизмов, лежащих в основе долголетия. Было показано, что **гормон роста (ГР) и инсулин-подобный фактор роста (IGF) играют ключевую роль в таких физиологических процессах, которые вносят вклад в старение организма, в частности – метаболизме глюкозы, регулировании состава тканей тела и защите клеток.** Исследования мутантных мышей с различными мутациями в генах регуляции ГР или IGF1 в разных лабораториях показали, что существуют различия в направлении и в величине выраженности различий вплоть до изменения продолжительности жизни. Мыши нокаутные по рецептору гормона роста, например, имеют нарушения в функционировании рецепторов ГР, поэтому передача сигналов ГР отсутствует. У этих мышей наблюдает-

ся отсутствие усиления механизмов антиоксидатной защиты, наблюдаемое у других ГР мутантов, но тем не менее продолжительность их жизни значительно длиннее чем у мышей дикого типа. Учеными исследовался метаболизм глутатиона (GSH) и метионина (MET) с целью определения степени их изменения у этих мутантных мышей по сравнению с карликовой мышью Ames, у которой наблюдается отсроченное старение и увеличение продолжительности жизни почти на 70%.

Компоненты глутатиона (GSH) и метионина (MET) отличались у мышей GHR KO по сравнению с контрольным диким типом мышей.

Результаты этих экспериментов говорят о том, что эти метаболические пути могут быть частично ответственны за различия, наблюдаемые в устойчивости к стрессу и способности реагировать на стрессоры, что в долгосрочной перспективе, затрагивает здоровье и продолжительность жизни.

■ Снижение передачи инсулин/IGF1 сигналов замедляет нейродегенеративные процессы

Как правило, наследственные нейродегенеративные болезни появляются в течение пятого десятилетия жизни, тогда как **внезапные (спорадические) случаи не проявляются ранее, чем в седьмом десятилетие.**

Недавно были показаны взаимосвязи между процессами старения и накопления токсичных белков, как общего признака нейродегенеративных болезней.

Сигнальный путь метаболизма Инсулин/инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1) – продолжительность жизни, метаболизм и регуляция

устойчивости к стрессам – связывают нейродегенеративные процессы с процессом старения. Таким образом, хотя снижение передачи сигналов инсулина может привести к диабету, его сокращение может также увеличить продолжительность жизни и задержать начало токсического действия скопления белков. В лаборатории молекулярной и клеточной биологии Института Салька исследуется это кажущееся противоречие и определяется терапевтический потенциал управления инсулин/IGF1 сигнальным путем для лечения нейродегенеративных болезней.



Эндрю ДИЛЛИН (Andrew DILLIN)

Лаборатория молекулярной и клеточной биологии, Институт биологических исследований Салка (Molecular and Cell Biology Laboratory, The Salk Institute for Biological Studies) Калифорния, США

■ Пониженный уровень инсулина снижает риск развития возрастных заболеваний



Анджей БАРТКЕ (Andrzej BARTKE)

Отделение внутренней медицины и отделение физиологии, Медицинская школа Университета Южного Иллинойса, (Department of Internal Medicine and Department of Physiology, Southern Illinois University School of Medicine), Спрингфилд, США

Последние исследования Анджея Бартке сосредоточены на выяснении роли сигнальных путей инсулин/IGF1 и гормона роста в механизмах старения и поиске терапевтических приемов для снижения скорости старения.

Продолжительность жизни нематоды (*C. Elegans*), плодовой мушки (*Drosophila*) контролируется клеточным сигнальным путем, гомологичным сигнальному пути инсулина и IGF-1 (инсулин-подобного фактора роста) у млекопитающих. Мутации, приводящие к уменьшению соматотрофической активности (гормона роста – ГР и/или IGF-1) и изменение передачи сигналов инсулина могут увеличить продолжительность жизни мышей.

Однако весьма трудно определить роль инсулина в контроле старения млекопитающих и отделить последствия дефицита гормона роста или собственной устойчивости у долгоживущих мутантных мышей от эффектов вторичных изменений в передаче сигналов инсулина.

У человека, подобно мыши, увеличенная чувствительность к инсулину и пониженный уровень инсулина уменьшают риск возрастных заболеваний и связаны с лучшей выживаемостью. Однако информация относительно генетического и гормонального контроля старения человека указывает, что некоторые, но вероятно не все взаимодействия, открытые у мышей, относятся и к нашему виду.

Необходимы исследования роли активности инсулина в различных целевых органах для контроля старения человека.

Данные исследования важны для профилактики риска развития нежелательных последствий при различных возрастных болезнях, связанных с колебаниями уровня инсулина и чувствительности к нему.

Терапия гормоном роста становится популярной и в качестве антивозрастной терапии. Контролируемые исследования эффектов применения человеческого рекомбинантного гормона роста (rhGH) пожилыми людьми без нарушений эндокринной регуляции сообщают о некоторых конституциональных улучшениях, однако свидетельствуют также о множестве нежелательных побочных эффектов, резко контрастируя с серьезным улучшением при терапии гормоном роста у пациентов с его дефицитом.

Споры о потенциальной полезности гормона роста для предотвращения старческих изменений продолжают, **увеличивается количество доказательств, связывающее ГР и рак, данных о заметном увеличении продолжительности жизни ГР-резистентных и ГР-дефицитных мутантных мышей.** Сохранение клеточных механизмов передачи сигналов, влияющих на старение организма от плоских червей до млекопитающих, предполагает, что, по крайней мере, некоторые из результатов, полученных на мутантных мышах, могут быть применимы к человеку.

Ученые предположили, что нормальные, физиологические функции ГР в становлении развития и роста, сексуального созревания и фертильности обеспечиваются за счет последующего старения и уменьшения продолжительности жизни.

Изучение этих взаимоотношений играет важную роль для терапии старения.

Естественное снижение в уровнях гормона роста во время старения, вероятно, вносит вклад в изменения конституции тела и энергетического обмена при старении, но также, возможно, играет важную роль в защите от рака и других связанных с возрастом болезней.

■ Сигнальный путь инсулина управляет метаболизмом и долголетием



Гэри РАВКАН
(Gary RUVKUN)

Центральная больница штата Массачусетс (Massachusetts General Hospital), Бостон, США.

В лаборатории доктора Равкана на модели *C. Elegans* был идентифицирован целый ряд генов, положительно или отрицательно регулирующих пути и-РНК и микро-РНК.

Выяснилось, что *C. Elegans*, подобно млекопитающим, для управления метаболизмом и долговечностью использует сигнальный путь инсулина.

Гены пути инсулина, которые были выявлены в результате исследований, представляют новые цели для разработки в будущем препаратов от диабета.

Лаборатория доктора Равкана рассмотрела 18 000 генов и их действие в регулировании долговечности, отложения жира, и-РНК и линьки *C. Elegans*. Стало ясно, что передача сигналов инсулина является самой мощной инактивацией гена, которая может увеличить продолжительность жизни *C. Elegans*.

Текущие исследования в лаборатории Гэри Равкана направлены на объединение списков генов, регулирующих старение, в механизмы, которые оценивают и регулируют темп и вид метаболизма, регенерацию, защитные и дегенеративные механизмы. Эти списки генов иллюстрируют многие шаги в регулировании энергии, включая метаболические ферменты, которые хранят и мобилизуют жир, гормональные сигналы от жирных отложений до центров насыщения в мозге.

Эти исследования помогут понять нейроэндокринологию энергетического баланса и долголетия.

У червя *C. elegans* жировой обмен регулируется 400 генами. 200 из этих генов имеют гомологи у человека. Поэтому в результате исследований, проводимых на *C. Elegans*, могут быть разработаны препараты для лечения людей от ожирения.

Пути коррекции метаболического синдрома при старении и гормональная терапия

■ Повышение уровня адипоцитокинов в плазме крови может служить биомаркером метаболического синдрома у женщин

Х.Т. ПАРК
(H.T. PARK)

Отдел Акушерства и Гинекологии, Медицинский Колледж Корейского Университета, (Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Korea University), Сеул, Корея

Группа доктора Парка выявила взаимосвязи уровня определенных адипоцитокинов с метаболическим синдромом у женщин в постменопаузе. Значимые различия концентрации в плазме крови были выявлены только для ТНФ-альфа, который оказывает модулирующее воздействие на углеводный, липидный обмен и влияет на многие другие факторы, вовлеченные

Содержание в сыворотке ТНФ-альфа может быть полезным биомаркером для диагностики метаболического синдрома у женщин в постменопаузе и потенциальной мишенью для геропротекторной терапии.

в патогенез инсулинорезистентности. Доказана ключевая роль этого цитокина в генезе инсулинорезистентности, особенно в отношении развития ожирения, связанного с развитием диабета 2 типа.

■ Уменьшение количества тестостерона может быть предиктором развития метаболического синдрома у мужчин



Михаэль ЗИТSMАНН
(Michael ZITZMANN)

Институт репродуктивной медицины, (Institute of Reproductive Medicine) Мюнстер, Германия.

Изменение образа жизни и избыток продовольствия в развитых странах привели к развитию у населения расстройств со сложной патофизиологией, затрагивающей эндокринные свойства висцеральной жировой ткани – дислипидемия, инсулин резистентность и гипертония – объединенные в так называемый метаболический синдром. Эти расстройства могут приводить к появлению сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой болезни.

У мужчин, вклад в развитие метаболического синдрома может внести дефицит тестостерона. В свою очередь, состояние повышенного содержания инсулина в крови и ожирения ведут к сокращению семенной секреции тестостерона. Тестостерон имеет противоположные воздействия

на генерацию мускульной и висцеральной жировой ткани, влияя на детерминацию стволовых плюрипотентных клеток и подавляя их развитие преадипоцитов.

Тестостерон оказывает защитный эффект на бета-клетки поджелудочной железы, который возможно опосредуется андроген-рецепторными механизмами и влиянием воспалительных цитокинов.

Некоторые, хотя не все, эпидемиологические исследования показывают, что прием тестостерона может быть полезен в предотвращении или уменьшении метаболического синдрома у стареющих мужчин с поздним гипогонадизмом, и у пациентов с гипогонадизмом и сахарным диабетом 2 типа, но для подтверждения этих гипотез необходимы расширенные контролируемые исследования.

■ Возникновение метаболического синдрома связано с понижением уровня андрогенов у мужчин



Анабель РОДРИГЕС
(Annabelle RODRIGUEZ)

Медицинская школа университета Джона Хопкинса (The Johns Hopkins University School of Medicine) Балтимор, Мэриленд, США.



Большая группа американских ученых с участием Анабель Родригес проводила анализ концентрации андрогенов и оценку метаболического синдрома в различных возрастных группах у мужчин – 20-39 лет, 40-59 лет, 60-79 лет и 80-94 года. Результаты показали, что частота встречаемости метаболического синдрома в этих возрастных группах составила соответственно 4, 21, 21 и 18%.

Общая концентрация тестостерона и глобулинов связывания половых гормонов (SHBG) обратно пропорциональна вероятности развития метаболического синдрома в последующие 5,8 лет. А индекс свободного тестостерона и индекс массы тела положительно коррелирует с частотой проявления метаболического синдрома.

Таким образом, возникновение метаболического синдрома связано не с возрастом, а, скорее, с понижением уровня андрогенов.

Низкий общий уровень тестостерона и глобулинов связывания половых гормонов предсказывает высокий риск возникновения метаболического синдрома.

■ Эндокринная коррекция может замедлить процесс снижения иммунитета при старении



Лаборатория под руководством Вильсона Савино исследует возможности гормональной терапии возрастной инволюции тимуса

Инволюция тимуса, наряду со снижением количества лимфоцитов в периферических тканях, – одна из основных причин возрастного снижения иммунитета. Учеными группы под руководством Вильсона Савино

проводится исследование возможности гормональной терапии возрастной инволюции тимуса.

В исследованиях на мышах было показано, что введение гормона роста старым мышам препятствовало дегенерации тимуса и увеличивало производство иммунных клеток.

Исследования с манипуляцией стероидными половыми гормонами также имеют многообещающие для терапии результаты.

Показано увеличение иммунорезерва, вызванного стероидными гормонами в стареющем тимусе, увеличение числа клеток эпителия тимуса.



Вильсон САВИНО (Wilson SAVINO)

Лаборатория исследований Тимуса, Институт Освальдо Круза (Laboratory on Thymus Research, Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation), Рио-де-Жанейро, Бразилия

■ Контролируемая гормональная терапия приводит к замедлению старения



Митчелл ХАРМАН (S. Mitchell HARMAN)

Институт исследования долголетия, (Kronos Longevity Research Institute), Аризона, США

Во время старения происходит уменьшение содержания гормона роста (ГР) и инсулин-подобного фактора роста-I, дефицит эстрогена у женщин, уменьшение тестостерона у мужчин, уменьшение безжировой массы тела, увеличение массы жира, и другие изменения, связанные с дефицитом гормона роста. Лечение не пожилых людей с дефицитом ГР при помощи рекомбинантного человеческого ГР (rhGH) улучшает отношение мышечной и жировой ткани тела, мышечную силу, физическую выносливость, плотность костей, и уменьшает холестерин в крови и риск сердечно-сосудистых заболеваний. Однако терапия rhGH часто сопровождается синдромом запястного канала, периферическими отеками, суставными болями и опуханиями, гинекомастиями, нетерпимостью к глюкозе, и возможно, увеличивает риск возникновения рака.

Необходимо проведение дополнительных исследований влияния гормона роста на функционирование организма, его положительного и отрицательного воздействия.

Данные показывают, что низкий уровень тестостерона у мужчин старших возрастов коррелирует с потерей безжировой массы тела и мускульной силы, и увеличением объема жировой массы тела. Возможно, низкий уровень тестостерона также связан с уменьшением плотности костей, потерей чувствительности к инсулину, и ухудшением познавательной и эмоциональной сферы, и снижением сексуальной функции.

Восполнение тестостерона у пожилых мужчин показывает некоторые положительные эффекты на каждую из этих переменных.

Нервная система

Стимуляция работы отдельных частей мозга как способ оптимизации их функций с возрастом

■ Подавление избыточной активности CA3 зоны гиппокампа при старении приводит к улучшению памяти



Микела ГАЛАХЕР (Michela GALLAGHER)

Отделение психологии и наук о мозге, Университет Джона Хопкинса, (Department of Psychological and Brain Sciences, Johns Hopkins University), Балтимор, США

Молекулярные и физиологические изменения, которые происходят в гиппокампе крыс (зоны CA1, CA3 и зубчатой извилине) весьма сходны с индивидуальными возрастными изменениями этой структуры мозга у человека.

Ученые группы Мишель Галахер выяснили, что избыток нейрональной активности CA3 области гиппокампа соотносился с ухудшением памяти у пожилых крыс.

Исследователями была проверена гипотеза об улучшении качества пространственной памяти старых крыс (24-28 месяцев) при вмешательствах, нацеленных на понижение избыточной активности этой зоны.

Ученые использовали аденовирусную трансдукцию (перенос генетического материала с помощью вируса или вирусной ДНК) генов мышей, вызвавшую гиперэкспрессию тормозного нейротропного пептида Y 13-36 в зоне гиппокампа CA3. Это подавило избыточную активность зоны CA3 и наблюдалось улучшение пространственной долговременной памяти у старых крыс.

В последующих экспериментах эффект улучшения памяти у старых крыс получали при использовании низких доз противосудорожных агентов: вальпроата натрия и леветирацетама.

Использование низких доз противосудорожных препаратов и у пожилых людей с когнитивными нарушениями может иметь терапевтический эффект для улучшения памяти.

■ Концентрация кальбиндин D-28k в нейронах изменяется с возрастом

Чунг Хьон Ли
(**Hyun Soong LEE**)

Отделение анатомии и нейробиологии, Медицинский колледж, Университет Халина (Department of Anatomy and Neurobiology, College of Medicine, Hallym University), Чинчхон, Южная Корея

Гиппокамп тесно связан с функцией памяти и биохимическими изменениями в процессе старения. В некоторых структурах гиппокампа в ранние постнатальные сроки (1, 3 месяца после рождения) был обнаружен белок кальбиндин D-28k, связывающий ионы кальция.

Ученые провели исследование возрастзависимых иммунореактивных изменений кальбиндина в гиппокампальных областях CA1 и CA2 у песчанок и выяснили, что его наличие заметно возрастает к третьему месяцу после рождения, после чего – уменьшается. Концентрация кальбиндина возрастала в зубчатой извилине гиппокампа, гранулярных

клетках, мшистых волокнах. Через 24 месяца после рождения количество кальбиндин иммунореактивных нейронов (+) было минимальным.

Было высказано предположение о зависимости концентрации этого белка в нейронах мозга и активности развития кишечника песчанок, достигающего своего максимального диаметра к третьему месяцу после рождения.

Данные о возраст-зависимых изменениях кальбиндина в нейронах могут быть соотнесены с возможностью контроля за его концентрацией и функциями во взрослом организме с целью его омоложения.

■ Целостность проводящих путей мозга и наследственный полиморфизм ADRB2 являются предикторами когнитивно-сохранного старения



Ян ДИРИ
(**Ian J. DEARY**)

Центр Когнитивного старения и эпидемиологии, Университет Эдинбурга (Centre for Cognitive Ageing and Cognitive Epidemiology, University of Edinburgh), Эдинбург, Великобритания

Один из важных факторов когнитивно-сохранного старения – целостность проводящих путей мозолистого тела, которую можно определить, например, с помощью диффузионно-тензорной томографии (DTI). Более высокая целостность мозолистого тела отчасти гарантирует более высокие познавательные и интеллектуальные способности в старости.

Вместе с тем существует определенная генетическая предрасположенность, которую можно диагностировать. Так, например, известно, что наследственные аллели двух функциональных полиморфизмов

гена beta (2) – адренергического рецептора (ADRB2) были связаны с более высокой познавательной способностью у 70-летних испытуемых. Также аллель гена рецептора ADRB2, характеризовавшаяся однонуклеотидным полиморфизмом, по всей видимости, соотносилась и с большей сохранностью проводящих путей мозолистого тела мозга и, как следствие более сохранным старением.

Таким образом, сочетание информации, характеризующей генетические параметры человека и данные, полученные при диагностике состояний мозговых трактов, могут быть использованы, как превентивные меры для обеспечения когнитивно-сохранного старения.

Борьба с нейродегенеративными заболеваниями

■ Разработка методов улучшения образования кровеносных сосудов в структурах мозга может предотвратить развитие болезни Паркинсона

Известно, что при болезни Паркинсона в черной субстанции мозга ухудшается образование сосудов и снижается уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF – это белок регулирующий рост сосудов). Однако не известно, оказывает ли процесс старения такой же эффект на структуры среднего мозга.

Ученые из группы Хосе Луи Лабандейра использовали для эксперимента нетренированных крыс с возрастным снижением плотности микрососудов и уровня фактора роста эндотелия сосудов. Если животное старое, но в целом здоровое, то подобные изменения можно скорректировать с помощью физических упражнений. В то же

время, такие возраст-зависимые изменения могут повысить уязвимость дофаминергических нейронов и, как следствие, повысить риск развития болезни Паркинсона. Эффект восстановления плотности сосудов у здорового животного противоположен наблюдаемым и плохо обратимым изменениям при болезни Паркинсона. Другими словами, изменения при болезни Паркинсона – это не просто нарастающее, связанное с возрастом, ухудшение функций дофаминергической системы.

Понимание различий в механизмах нормального и патологического старения дает возможность влиять на процессы нормального старения, предупреждая возникновение нейродегенеративных болезней.



Хосэ Луи ЛАБАНДЕЙРА Гарсия
(**José Luis LABANDEIRA García**)

Отделение Морфологии медицинского факультета Университета Сантьяго-де-Компостела (Department of Morphological Sciences, Faculty of Medicine, University of Santiago de Compostela), Сантьяго-де-Компостела, Испания.

■ Фруктовые полифенолы влияют на передачу сигналов и нейрогенез при старении мозга



Джэймс ДЖОЗЕФ
(**James A. JOSEPH**)

Центр исследования влияния питания на старение человека (Human Nutrition Research Center on Aging), Бостон, США

Исследования группы Джэймса Джозефа показали, что пищевые антиоксиданты – вещества, способные снизить токсическое действие окислительного стресса на нервную ткань (например, полифенолы, обнаруженные в чернике) могут замедлить и нейродегенеративные изменения, снижение познавательной активности и моторного дефицита. Кроме того, полифенолы способны индуцировать повышение гиппокампальной пластичности.

Исследования группы Джэймса Джозефа показали, что добавление крысам в пищу экстракта черники способствовало увеличению нейрогенеза у старых крыс. Более того, старые крысы, получающие рацион с полифенолами, показали лучшие способности к обучению.

Таким образом, в эксперименте на животных было продемонстрировано, что пищевые антиоксиданты могут улучшать мыслительную деятельность.

■ Потенциальной мишенью для лечения болезни Альцгеймера является изоформа белка-адаптера FE65



Джордж М. МАРТИН
(George M. MARTIN)

Лаборатория молекулярной генетики Центра по изучению болезни Альцгеймера Университета Вашингтона (Laboratory of Molecular Genetics Alzheimer's Disease Research Center University of Washington), Вашингтон, США

Одним из объектов исследований группы профессора Мартина является белок-адаптер FE65 (APBV1), специфически связывающий внутриклеточную часть трансмембранного белка-предшественника бета-амилоида (APP). Сам APP способен протеолитически расщепляться по многим сайтам. Его расщепление с образованием альфа-расщепленного APP эктодомена (sAPPa) и последующая его секреция является ключевым моментом для развития болезни Альцгеймера.

В лаборатории Джорджа Мартина было показано, что основная изоформа FE65 (97-kDaFE65, p97FE65) может быть конвертирована при эндопроотеолизе в 65-kDa обрезанный по N-концу C-концевой фрагмент (p65FE65). Район разрезания рас-

положен сразу после кластера кислых аминокислотных остатков, но перед тремя основными доменами, ответственными за белок-белковые взаимодействия. Подобное расщепление очень часто встречается в клетках приматов и очень редко в клетках грызунов. В результате p65FE65 приобретает чрезвычайно высокое сродство к APP (более чем в 40 раз выше чем p97FE65) и подавляет секрецию sAPPa (до 90%).

Основная изоформа белка-адаптера FE65 (p65FE65) является внутриклеточным медиатором в сигнальном каскаде, регулирующем секрецию белка-предшественника бета-амилоида у приматов.

Это может стать новой потенциальной мишенью при лечении болезни Альцгеймера.

■ Изучены нейропротекторные свойства экстракта Ginkgo biloba

Под руководством Ива Криштена проводятся исследования нейропротекторных свойств растительных экстрактов при нейродегенеративных заболеваниях и травматических поражениях мозга, например, экстракта Гингко Билоба (Ginkgo biloba) EGb 761. Наряду с клиническими исследованиями проводятся исследования на животных с искусственно создаваемыми моделями повреждения ЦНС, например, с моделью развития ишемического инсульта, или болезни Альцгеймера. В недавних исследованиях было выяснено влияние гемоксигеназы на нейропротекторные свойства экстракта EGb 761.

У мышей дикого типа и мышей с выключенным геном гемоксигеназы 1 (HO-1) исследовалась модель ишемического инсульта, созданного

при помощи окклюзии (закупорки) средней артерии большого мозга. Было показано, что мыши дикого типа, которым за 7 дней до инсульта вводился экстракт EGb761 имели на 50.9 +/-5.6 % меньше неврологических дисфункций и на 48.2 +/-5.3 % меньший объем инфаркта, чем мыши не потреблявшие экстракт. Однако этот эффект не наблюдался в HO-1 нокаутных мышах.

Ученые предположили, что гемоксигеназа, которая синтезируется при повреждении мозга, участвует в обеспечении нейропротекторных свойств экстракта Гингко Билоба -EGb761.

Экстракт Гингко Билоба обладает нейропротекторными свойствами при нейродегенеративных заболеваниях и ишемических инсультах и совершенно безопасен при приеме.



Ив КРИШТЕН
(Yves CHRISTEN)

Институт синтетических продуктов и натуральных экстрактов, (IPSEN, Institut des produits de synthese et d'extraction naturelle) Париж, Франция

■ Для доставки в мозг ферментов и нейротрофических белков необходимо преодолеть гематоэнцефалический барьер



Вейонг ПЭН
(Weihong PAN)

Группа по исследованию свойств гематоэнцефалического барьера, Биомедицинский исследовательский центр Пеннингтон (Pennington Biomedical Research Center, Laboratory Blood Brain Barrier) Батон-Руж, США

Исследования группы профессора Пэн сфокусированы на регуляции транспорта цитокинов (небольших пептидных информационных молекул) через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Этот физиологический «фильтр» регулирует обмен веществ между кровью и тканями мозга, оставаясь непроницаем для множества соединений, как чужеродных, так и вырабатываемых самим организмом.

Ученые группы доктора Пэн исследуют механизмы внутриклеточного транспорта пептидов и белков через эндотелиальные клетки (один из основных компонентов гематоэнцефалического барьера) с периферии в центральную нервную систему.

Преодоление ГЭБ для транспорта лекарственных средств, необходимых мозгу – одно из возможных направлений повышения эффективности медикаментозного лечения, в том числе и для ряда нейродегенеративных заболеваний мозга.

Еще одно направление исследований группы – регуляция пищевого поведения, связанного с взаимодействием лептина (гормона жировой ткани пептидной природы) и урокортина (пептида гомологичного кортикотропин-релизинг фактору) через ГЭБ.

Предполагается, что урокортин – это мощный ингибитор пищевого поведения. Функции и механизмы действия лептина и урокортина пока до конца не исследованы, так как это сравнительно недавно открытые вещества. Группа доктора Пэн обнаружила суточные изменения транспорта лептина и фактора некроза ткани через ГЭБ, что может быть связано с регуляцией измененных состояний пищевого поведения.

Дальнейшие исследования функций лептина и урокортина могут быть важны для разработки лекарств от ожирения, вызывающего преждевременное старение организма человека.

■ Витамин E может применяться в терапии холинергической дегенерации и потери памяти

При синдроме Дауна развиваются некоторые нейропатологические признаки, характерные и для болезни Альцгеймера, включая спад когнитивных способностей и потерю холинергических маркеров в переднем мозге.

Этот дефицит можно воспроизвести на мышах, с частичной трисомией по 16 паре хромосом, что соотносится с генетическим сегментом человеческой пары хромосом № 21. Было выдвинуто предположение, что **нейродегенерация зон переднего мозга человека с подобным нарушением генетического материала происходит**

вследствие окислительного стресса.

Гипотезу подтвердили на мышах (Ts65Dn). Было выяснено, что окислительный стресс у взрослой мыши может быть приостановлен с помощью антиоксиданта – витамина E. Его применение также улучшает **пространственную память, что, по всей видимости связано с ослаблением холинергической патологии нейронов в переднем мозге.**

На модели мышей была продемонстрирована принципиально безопасная и эффективная возможность коррекции нейродегенеративных состояний с ухудшением памяти с помощью витамина E.



Лота ГРАНХОЛМ
(GRANHOLM Lotta)

Отделение нейронаук, центр старения, Медицинский университет Южной Каролины (Department of Neuroscience, Center on Aging, Medical University of South Carolina), Чарлестон, США

■ Регуляция активности белка p53 может иметь терапевтический эффект при нейродегенеративных заболеваниях

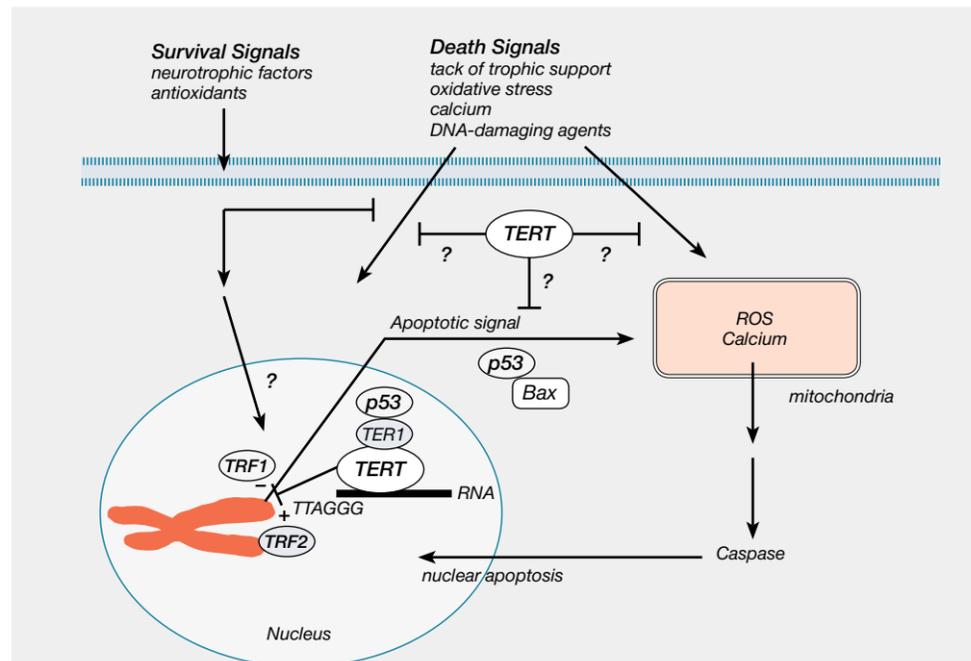


Марк МЭТТОН
(Mark MATTSON)

Национальный Институт старения, Биомедицинский научный центр (Laboratory of Neurosciences, Biomedical Research Center National Institute of Aging), Балтимор, США

Доктор Мэтсон исследует участие белка p53 и его мишеней (в частности, теломераз) в развитии нейродегенеративных заболеваний и сигнального пути апоптоза. Теломераза – это фермент, добавляющий особые повторяющиеся последовательности ДНК на концы хромосом в эукариотических клетках. Участки на концах хромосом называются теломерами, они не содержат кодирующей информации и укорачиваются при каждом делении клетки. Работа теломеразы – это своего рода компенсирующий механизм укорочения теломер и защиты хромосомы от повреждения.

еще до развития дисфункции митохондрий и активации каспаз (белков, запускающих апоптоз). Ключевую роль в этом антиапоптотическом действии теломераз играет изменение активности онкосупрессора p53. Продукция p53 резко возрастает в ответ на различного рода повреждения – инсульты, повреждения ДНК, окислительный стресс, перегрузку клетки кальцием и индуцирует синтез про-апоптотических белков. Более того, p53 может направленно вызывать апоптоз, действуя на уровне митохондрий в синапсах.



Теломераза состоит из каталитической субъединицы TERT, компонента РНК и ряда белков, ассоциированных с теломерами или теломеразами. Было показано, что белок TERT подавляет развитие апоптоза нейронов на ранних этапах клеточной гибели

Таким образом, агенты, регулирующие активность p53, могут оказать терапевтический эффект на нейродегенеративные состояния мозга человека.

■ Выясняется роль прогестерона в старении мозга и развитии болезни Альцгеймера



Калеб ФИНЧ
(Caleb FINCH)

директор Исследовательского института геронтологии Университета Южной Калифорнии (Director, Gerontology Research Institute, University of Southern California), Лос-Анжелес, США



Профессор Финч является одним из ветеранов изучения процесса старения в мире.

Его научные интересы сосредоточены преимущественно в области исследований возраст-зависимых нарушений нервной ткани, в том числе болезни Альцгеймера, молекулярных основ старения, а также влияния экологической обстановки на старение как индивидуума, так и популяции в целом.

В настоящее время под руководством доктора Финча осуществляются следующие проекты:

1. Роль прогестерона при старении мозга и болезни Альцгеймера.

Проект предусматривает экспериментальное изучение *in vivo* и *in vitro* способа взаимодействия прогестерона с нейронами и глией при старении и развитии болезни Альцгеймера. В частности, показано,

что увеличение количества старых астроцитов ведет к снижению выживаемости стволовых клеток нейронов.

2. Изоформы ApoE в эволюции диеты и долголетия человека от шимпанзе-подобных предков.

3. Создание коллекции образцов ДНК племени Цимане. Племя Цимане живет в джунглях Амазонии в условиях высокой инфицированности окружающей среды

и недостатка некоторых физиологически-важных компонентов питания. Проект направлен на изучение влияния окружающей среды на темпы старения организма.

4. Изучение роли загрязнения воздуха при развитии болезни Альцгеймера.

Исходя из анализа данных по городу Мехико (Мексика) следует, что даже у молодых людей, проживающих в урбанизированных условиях, наблюдаются нарушения микроглии и астроцитов, накопление амилоида бета-42/альфа-синуклеина.

Полностью оградить человека от всех факторов, стимулирующих проявление связанных с возрастом изменений в организме, вряд ли возможно. Но смягчить эти проявления можно и разработка способов такого смягчения является достойной целью для исследователей.

Поддержание функций клеток глии

■ Старение модулирует фенотип микроглии и ее реактивность в развитии нейродегенеративных процессов



Ромми фон БЕРНХАРДИ (Rommy von BERNHARDI)

Отделение неврологии медицинского факультета Католического университета Чили (Department of Neurology, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile), Сантьяго, Чили.

Среди многочисленных функциональных и возрастных изменений, старение сопровождается увеличением воспалительных процессов в нервной системе, так же как и дисфункцией иммунной системы. Долго существовавшее мнение о том, что старение вызывает нейродегенеративные заболевания, сейчас может быть пересмотрено с позиций того, что старение – это основной фактор риска для развития таких заболеваний как болезнь Альцгеймера, Паркинсона, Хаттингтона.

Есть много возрастных изменений, затрагивающих мозг, ухудшающих его функции и повышающих

«непрочность» системы и ее уязвимость. Ромми фон Бернхарди рассматривает старение и предвоспалительное окружение, как факторы, модулирующие фенотип микроглии и ее реактивность в развитии нейродегенеративных процессов. Другими словами, **связанные с возрастом изменения микроглии, включающие цитотоксичность в противовес функциям защиты нейронов, могут запускать развитие нейродегенеративных заболеваний.**

Рассмотрение микроглии, как индуктора возможных нерогенеративных заболеваний может послужить основой для развития новых терапевтических подходов к этим нарушениям

■ Причиной возрастной дегенерация микроглии может быть накопление амилоида

Долгое время считалось, что микроглия выполняет важную роль исключительно для обеспечения жизнедеятельности нейронов – борется с потенциально опасными инфекциями, по сути, выполняет защитную функцию. Однако данные последних лет, говорят о том, что **ухудшение состояния самих клеток микроглии определяет умственные способности людей в возрасте и может стать причиной нейродегенеративных заболеваний.**

В свою очередь поиск путей удаления амилоида из клеток микроглии может способствовать эффективному выполнению клетками своих функций и старению без нейродегенеративных изменений.

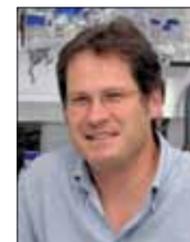
В лаборатории Вольфганга Джейка Стрэйта была изучена роль активации микроглии и проведено сравнение ее с состояниями, характеризующими старение и вырождение этих клеток. Одна из возможных причин вырождения клеток микроглии – окислительные процессы в клетке и накопление (амилоида).



Вольфганг Джейк СТРЕЙТ (Wolfgang Jake STREIT)

Отделение нейронаук, Университет Флориды (Department of Neuroscience, University of Florida), Гейнсвилль, США

■ Восстановление миелина в ЦНС может стать основой для разработки терапии нейродегенеративных заболеваний



Робин ФРАНКЛИН (Robin FRANKLIN)

Центр репаративных процессов мозга, отделение ветеринарной медицины, Кембриджский Университет (Cambridge Centre for Brain Repair and Department of Veterinary Medicine, University of Cambridge), Кембридж, Великобритания.

Ремиелинизация – процесс восстановления поврежденных миелиновых оболочек на аксонах. Это один из удачных примеров возможной регенерации зрелого мозга с участием мультипотентных/стволовых клеток и клеток-предшественников. Этот процесс может быть с высокой эффективностью применен для лечения таких болезней как рассеянный склероз и в экспериментах для исследования регенеративной способности ЦНС. Однако ремиелинизация может не произойти, например, при множественных склеротических изменениях, приводящих к нарушению проводимости сигнала по аксону и в конечном счете к аксональной потере.

Подобно другим регенеративным процессам эффективность ремиелинизации уменьшается с возрастом

(у мужчин быстрее, чем у женщин).

Было показано, что возрастное снижение способности к ремиелинизации происходит из-за ухудшения пополнения стволовых клеток и клеток предшественников и, что более значимо, их дифференцировки в ремиелинизирующие олигодендроциты.

Эти события коррелируют с возраст-зависимыми изменениями воспалительной реакции на демиелинизацию аксонов и профилями экспрессии некоторых сигналов (например, таких как фактор роста) вовлеченных в ремиелинизацию.

Изучение процессов контроля ремиелинизации на локальном и системном уровне позволит использовать ремиелинизацию в качестве терапевтического подхода для лечения многих нейродегенеративных заболеваний.

■ Астроциты вырабатывают противовоспалительные и нейропротектирующие агенты

Сероводород (H₂S) – один из важных физиологических продуктов мозга.

Ученые группы Патрика Л. МакГи исследовали экспрессию цистатионин-β-синтетазы (CBS) и цистатионин-G-лиазы, двух энзимов, участвующих в синтезе сероводорода.

Ученые обращают внимание на то, что сероводород является эндогенным противовоспалительным и нейропротектирующим агентом, синтез которого регулируется

цистатионин-β-синтетазой в клетках глии и особенно астроцитов. Основываясь на представлениях о роли сероводорода и функции глиальных клеток в отношении его синтеза, **исследователи предположили возможность разработки сероводород-содержащих лекарств, которые могут иметь терапевтическое воздействие для пациентов с возраст-зависимыми нейродегенеративными болезнями – Альцгеймера и Паркинсона.**



Патрик Л. МакГИР (Patrick L. McGEER)

Лаборатория неврологических исследований, Университет Британской Колумбии (Kinsmen Laboratory of Neurological Research, University of British Columbia) Ванкувер, Канада.

Стимуляция синаптогенеза и нейрогенеза

- На формирование индивидуальных особенностей нейронов влияют перемещения мобильных генетических элементов



Фред ГЭЙДЖ
(Fred GAGE)

Салк Институт (Salk Institute), Сан-Диего, США

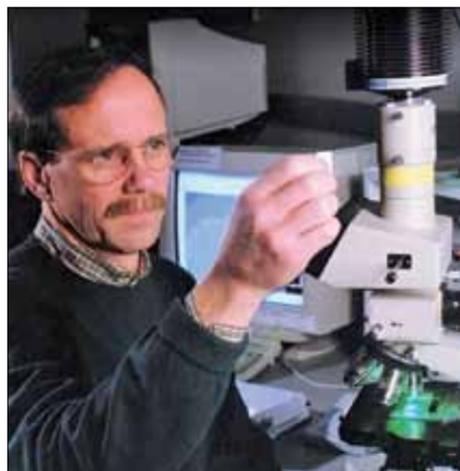
В 90-е годы XX века Фред Гейдж с коллегами получил доказательства нейрогенеза в мозге взрослого человека, его группе также принадлежат открытия ряда механизмов дифференцировки нервных клеток.

Ученые этой группы показали, что на выживаемость новых нейронов в мозге критически влияет сигнализация от окружающих клеток. При угнетении глутаматных рецепторов (посредников передачи сигнала) новых нейронов, наблюдается их гибель.

Эта же группа ученых открыла, что вклад в формирование индивидуальных особенностей нейронов могут вносить случайные перемещения мобильных генетических элементов, или «прыгающих генов». Исследователи изучали поведение мобильных генетических элементов LINE-1 (L1) в клетках экспериментальных животных. Большинство L1 утратило способность к перемещениям, но некоторое количество генов, перемещается по геному. Скачки LINE-1 в нейронах оказались приуроченными к местам расположения активных генов.

Было высказано предположение о том, что эти мобильные элементы могут напрямую влиять на работу

Стратегии эписомального перепрограммирования представляют собой безопасный способ производства человеческих плюрипотентных клеток (induced pluripotent stem cells or iPSCs) для клинических целей и фундаментальных исследований.



генов и вносить вклад в создание функционального разнообразия нервных клеток.

В настоящее время, одним из наиболее важных направлений исследований группы является разработка способов «репрограммирования» собственных соматических клеток организма в плюрипотентные стволовые, без использования вирусных агентов. Эти снижают риск иммунного отторжения, более того, эти клетки применимы для исследования сложных болезней с наследуемыми и случайными мутациями.

- Разрабатываются методы функционального восстановления ЦНС путем направленного контроля дифференциации нейронных предшественников



Джэйсон ЭМСЛИ
(Jason EMSLEY)

Гарвардский институт стволовых клеток, Гарвардский университет (Harvard Stem Cell Institute, Harvard University), Бостон, США



Вопреки распространенному мнению о статичности мозга млекопитающих, процессы нейрогенеза во взрослом, зрелом мозге оказались реальностью. К нейрогенезу способны лишь некоторые зоны мозга взрослого организма (обонятельная луковица и зубчатая извилина гиппокампа), вместе с тем, в разных частях зрелого мозга может существовать достаточно большое количество стволовых клеток предшественников.

Джейсон Эмсли участвовал в исследованиях, которые продемонстрировали, что **новые нейроны могут добавляться к уже созревшим неокортикальным нейронным сетям.** Это может быть связано с пересадкой нейронов образованных от нервных клеток предшественников или через манипуляцию эндогенных предшественников (включая индукцию ограниченного нейрогенеза длинно-дистантных проекций корковых нейронов на взрослых мышах).

При различных заболеваниях и травмах принципиально возможен клеточный ремонт поврежденной нейронной корковой сети, если известны и понятны механизмы дифференциации нейронов.

Учитывая разнородность подтипов нейронов в коре млекопитающих и сложность их связей, попытка восстановления функционально-сохранной нейронной сети требует детального понимания значимости сигналов, направленных на дифференцирование нейронов, соединения, и выживание их отдельных типов.

Были выделены связанные с развитием регулируемые транскрипционные факторы для определенных типов нейронов, достаточно отличающиеся друг от друга (для моторных, кортикоталамических нейронов и нейронов мозолистого тела).

Ген-специфический анализ подтипов нейронов коры мозга определил существование программы комбинации молекулярного-генетического контроля точного развития ключевых корковых проекций нейронной популяции.

Результаты этих исследований важны для направленного контроля дифференциации нейронных предшественников (стволовых клеток) относительно функционального восстановления ЦНС.

Есть надежда, что со временем можно будет стимулировать дифференциацию нейронов из предшественников и в других областях мозга, рассчитывая на локальный терапевтический эффект не противоречащий гетерогенности исходного материала для лечения нейродегенеративных заболеваний и травм головного мозга.

■ SOX5 контролирует образование отдельных нейронных подтипов



Джеффри МАКЛИС (Jeffrey D. MACKLIS)

Институт стволовых клеток, Медицинская школа Гарвардского университета (Harvard Stem Cell Institute, Harvard Medical School, Harvard University), Бостон, США.



Научные интересы Джеффри Маклиса – молекулярный контроль над нейрогенезом у взрослых и дифференциация предшественников /стволовых клеток в определенные линии клеток коры головного мозга, трансплантация нейронов.

SOX5 – фактор транскрипции, вовлеченный в регуляцию развития эмбриона и дифференцировку клеток. Он контролирует последовательное образование отдельных кортикофугальных нейронных подтипов. Ученые группы Джеффри Маклиса обнаружили **высокий уровень SOX5 мРНК в субцеребральных нейронах на эмбриональной и ранней**

они же эфферентные нейроны) с помощью предупреждения преждевременного появления тех, что должны появиться позже.

Таким образом, становится более понятным молекулярный механизм, контролирующий развитие различных подтипов неокортикальных нейронов и ЦНС.

постнатальной стадии. После рождения экспрессия SOX5 быстро уменьшается.

Группа Джеффри Маклиса показала, что SOX5 контролирует последовательное появление отдельных кортикофугальных нейронов (т.е. тех нейронов, которые идут из коры больших полушарий

■ Когнитивная и физическая активность индуцирует синаптогенез в новых клетках гиппокампа

Нейрогенез клеток в гиппокампе взрослых особей играет важную роль после включения этих нейронов в функциональные сети.

В ходе исследований, проведенных группой под руководством Риккардо Куппини, было обнаружено, что обучение взрослых крыс в водном лабиринте Мориса, также требовавшее серьезной физической нагрузки, стимулировало нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа и способствовало выживанию новых нейронов, даже при условии, что они еще не успели образовать синаптические контакты.

Ученые пришли к заключению, что **физическая нагрузка, контексту-**

ально включенная в выполнение задания, подразумевающего исследовательское поведение животных, индуцирует синаптогенез в новых образовавшихся клетках гиппокампа на ранних этапах их созревания.

Способность гиппокампа образовывать новые нейроны в ответ на обучение и комплексную нагрузку может быть положена в основу превентивной терапии нейродегенеративных нарушений у здоровых взрослых организмов.

Вместе с тем, поиск способов стимуляции эффективного нейрогенеза у людей, страдающих нейродегенеративными заболеваниями – возможный путь повышения качества и длительности их жизни.



Риккардо КУППИНИ (Riccardo CUPPINI)

(Scienze dell'Uomo, dell'Ambiente e della Natura DISUAN Sezione di Fisiologia, University of Urbino Carlo Bo), Урбино, Италия

■ Выявлена роль астроцитов в нейрогенезе



Marina GUIZETTI (Марина ГЮЗЕТТИ)

Центр развития человека и инвалидности, Университет Вашингтона (University of Washington, Center on Human Development and Disability), Сиэтл, США.

Астроциты управляют ростом нейронов и синапсов с помощью нейроактивных белков и пептидов, также они регулируют состав внеклеточного матрикса. Исследования группы Марины Гюзетти показали, что **стимуляция мускариновых рецепторов астроцитов индуцирует прорастание нейронов в культуре клеток гиппокампа, а этанол тормозит этот процесс.**

Известно, что астроциты производят факторы, стимулирующие или ингибирующие нейрогенез. Однако, механизм, контролирующий производство этих факторов, недостаточно изучен. Астроциты экспрессируют мускариновые рецепторы, активация которых вызывает мощную внутриклеточную сигнализацию.

Работа группы Марины Гюзетти посвящена исследованию вопроса: смодулирует ли стимуляция мускариновых рецепторов астроцитов нейрогенез в гиппокампе. Крысиные нейроны гиппокампа культивировались вместе с крысиными кортикальными

астроцитами, предварительно обработанными холинэргическим агонистом – карбахолом.

Действие карбахолина на астроциты приводило к активации М3 мускариновых рецепторов, что увеличило экспрессию внеклеточных матричных белков фибронектина и ламинина-1 в этих клетках. Этот эффект был опосредован, во-первых, возрастанием уровней ламинин-1 и фибронектиновых мРНК и во-вторых, повышающей регуляцией продукции и выброса ингибитора протеолитической деградации внеклеточного матрикса. Ингибирование фибронектиновой активности сильно уменьшает эффект карбахолина – удлинение всех нейронов, вместе с тем ингибирование активности ламинина-1 уменьшает удлинение только меньшинства нейронов. Ингибитор активатора фибриногена также вызвал удлинение нейронов через прямое влияние на них.

Обобщив результаты этой работы, можно сделать вывод о том, что холинэргическая стимуляция астроцитов индуцирует производство факторов, усиливающих нейрогенез.

■ Биоразлагаемые гидрогели стимулируют нейрогенез в 3D культуре стволовых клеток

Ученые группы Курисавы Митоичи обнаружили, что механические свойства гидрогеля очень важны для клеточной пролиферации.

Скорость пролиферации человеческих стволовых клеток мезенхимы возрастала с убыванием жесткости гидрогеля.

Было установлено, что

нейрогенез этих клеток зависит от жесткости гидрогеля при их культивировании в нем без каких бы то ни было биохимических сигналов.

Клетки, которых культивировали три недели в гидрогеле с низкой жесткостью, экспрессировали больше нейронных маркеров, чем такая же культура, за тот же период времени, но в более жестком геле.



Курисава МИТОИЧИ (Kurisawa MOTOICHI)

Киотский Университет (Kyoto University, Japan), Япония

■ Стимуляция нейрогенеза антидепрессантами зависит от возраста



Клаудиа ШМАУС
(Claudia SCHMAUSS)

Департамент психиатрии, Колумбийский университет (Department of Psychiatry, Columbia University, New York), Нью-Йорк, США.



Научная специализация Клаудии Шмаус – молекулярная терапия в психиатрии.

Непрерывная генерация новых нейронов в гиппокампе взрослого обладает удивительной пластичностью. Считается, что снижение нейрогенеза лежит в основе депрессии, и лечение антидепрессантами должно повышать нейрогенез.

Группа Клаудии Шмаус провела сравнительное исследование на мышах двух инбредных линий,

которые существенно отличаются в эмоциональности, стрессовой устойчивости и поведении при постоянном приеме антидепрессантов. В ходе исследования было показано, что, несмотря на различную пролиферацию между разными линиями, **не было обнаружено существенных различий в нейрогенезе после стресса или лечения флуоксетином.**

Стимуляция флуоксетином нейрогенеза взрослых была обнаружена только тогда, когда лечение им было назначено в подростковом возрасте, и этот эффект был отмечен у мышей, подвергшимся раннему жизненному стрессу, что является серьезным фактором риска развития депрессии во взрослом возрасте.

Таким образом, влияние антидепрессантов на стимуляцию нейрогенеза в гиппокампе зависит от возраста.

■ Периферическая стимуляция улучшает нейрогенез после ишемии

В исследовании, проведенном группой Линг Вэй, было показано, что **периферическая стимуляция и физиотерапия может способствовать нейрососудистой пластичности и функциональному восстановлению после расстройств ЦНС, таких как ишемический инсульт.**

Ишемия — местное малокровие, чаще обусловленное сосудистым фактором (сужением или полной обтурацией просвета артерии), приводящее к временной дисфункции или стойкому повреждению ткани или органа. Самыми чувствительными к ишемии являются органы центральной нервной системы и миокард.

Исследователи под руководством Линг Вэй вызывали у взрослых мышей ишемический инсульт правой сенсомоторной зоны коры или си-

мулировали это повреждение. Через три дня после очаговой ишемии коры все мыши получали инъекции BrdU (5-бром-2'-дезоксифлуоридин) и половина — стимуляцию усов для повышения афферентных сигналов в кору поврежденного участка. Через 14 дней после инсульта стимуляция усов существенно повысила уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и стромального фактора-1 (SDF-1), а также у этих животных улучшилось **локальное церебральное кровообращение. Нейрогенез, который детектировался по уровню ядерного белка (NeuN) и по окрашиванию BrdU, также улучшался.**

Таким образом, под влиянием периферической стимуляции отмечалось улучшение нейрогенеза и миграции клеток у мышей после фокальной ишемии.



Линг ВЭЙ
(Ling WEI)

Медицинский университет Южной Каролины, (Medical University of South Carolina), Колумбия, США.

■ Интегрины регулируют нейрогенез и повышают рост аксонов



Джеймс ФАУТСЕТ
(James FAWCETT)

Кембриджский центр восстановления мозга, Школа клинической медицины Университета Кембриджа (Cambridge Centre for Brain Repair, School of Clinical Medicine, University of Cambridge), Кембридж, Великобритания.



Научные интересы Джеймса Фаутсета – регенерация аксонов в ЦНС, пластичность и восстановление нервной системы, протезирование периферических нервов.

Клетки взаимодействуют с внеклеточным матриксом через интегрины – поверхностные клеточные рецепторы, взаимодействующие с внеклеточным матриксом и передающие различные межклеточные сигналы. Если аксон должен регенерироваться в условиях повреждения ЦНС, он нуж-

дается в том, чтобы на его поверхности были интегрины, взаимодействующие с матриксом. **Ученые группы Джеймса Фаутсета предложили метод экспрессии alpha9 интегрина, который взаимодействует с тенаксином (представленным в большом количестве в поврежденной ЦНС) и большинством гликопротеинов матрикса.**

Результаты показали, что alpha9 интегрин экспрессирован на сенсорных нейронах, поэтому они сильно регенерируют в ответ на тенаксин в культуре ткани. В похожих результатах *in vivo* регенерация аксонов под действием alpha-9 интегрина выше, чем в контроле, но это различие не такое сильное, как при воздействии *in vitro*. Ученые уверены, что такой эффект получается из-за присутствия в ЦНС ингибиторов.

Таким образом, alpha 9 интегрин повышает рост нейронов в ответ на тенаксин-С и улучшает регенерацию чувствительных аксонов.

■ Фактор роста активин А необходим для восстановления после нейродегенерации

Активин А, член суперсемейства факторов роста, экспрессируется на нейронах, поврежденных в результате эксцитотоксикации (патологический процесс, при котором нервные клетки погибают, отравленные глутаматом или схожими веществами).

Ученые группы Брюса Висселя показали, что **активин, возможно, работает в сочетании с другими факторами роста и**

необходим для нейрогенеза во взрослой ЦНС после эксцитотоксикации.

По-видимому, нейроны могут регулировать регенерацию путем подавления воспалительного ответа посредством какого-то механизма, в который включен активин-А.

Понимание этого механизма необходимо для разработки методов лечения острых и хронических нейродегенеративных заболеваний.



Брюс ВИССЕЛЬ
(Bryce VISSEL)

Гарванский институт медицинских исследований (Garvan Institute of Medical Research), Сидней, Австралия.

■ Нейрогенез можно стимулировать путем терапии агонистами D2-рецепторов



Тэо ХАГГ
(Theo HAGG)

Кентуккский Центр исследования травм спинного мозга, Отделы неврологической хирургии и фармакологии и токсикологии, Университет Луисвилла, (Kentucky Spinal Cord Injury Research Center, Departments of Neurological Surgery and of Pharmacology and Toxicology, University of Louisville), Луисвилл, США.

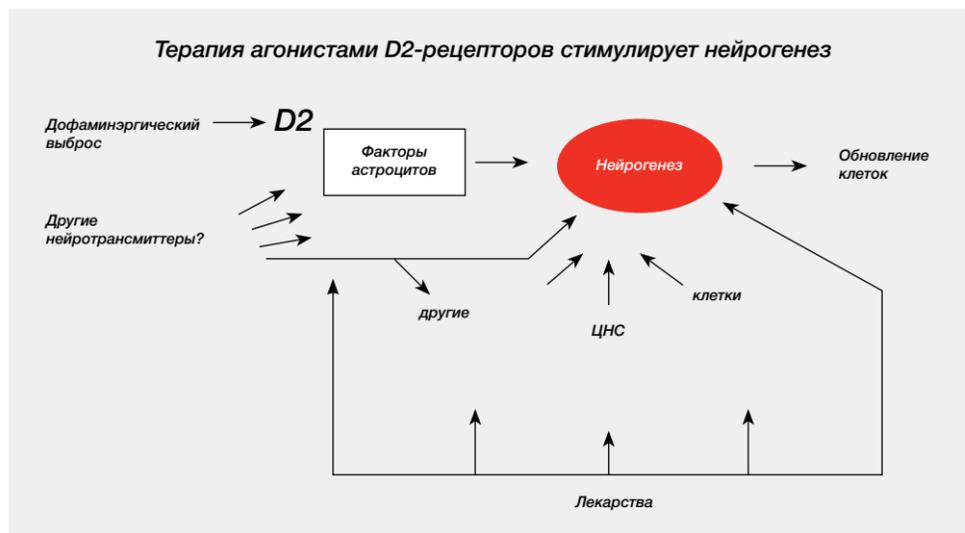


Ученые группы Тэо Хагга показали, что **систематическое лечение агонистами D2-рецепторов стимулирует нейрогенез**, индуцируя цилиарный нейротрофический фактор (CNTF). Другие нейротрансмиттерные системы также регулируют производство нейротрофических факторов

Лаборатория Тэо Хагга исследует:
– каким образом небольшие молекулы – активаторы нейропротективных механизмов, могут быть использованы для лечения травм спинного мозга – снижать потери аксонов и миелиновой оболочки;
– как сосудистые интегрин-опосредованные механизмы могут снизить дегенеративные явления после таких травм.

астроцитами, тем самым регулируя нейрогенез. Астроциты – наиболее устойчивые к травмам клетки, что делает их хорошей мишенью для лекарств, улучшающих нейрогенез. Нейротрансмиттерные рецепторы также присутствуют на клетках-предшественниках и других типах клеток, вовлеченных в нейрогенез, что также способствует общей регуляции этого биологического процесса.

Таким образом, комбинируя разные типы лекарств, можно увеличивать число новых нейронов и контролировать их фенотип.



Внешние воздействия на организм и старение

Влияние питания на продолжительность жизни. Ограничение калорий

■ Полиненасыщенные жирные кислоты влияют на возрастные изменения митохондриальных мембран сердечной мышцы



Сальваторе ПЕПЕ
(Salvatore PEPE)

Лаборатория исследовательской хирургии сердца отдела хирургии университета Монаша (Cardiothoracic Surgical Research, Nursing and Health Sciences, Monash University) Мельбурн, Австралия

Один из основных признаков старения – изменение мембран клеток миокарда. Функция митохондрий чрезвычайно важна для образования энергии и обеспечения жизнедеятельности миокарда. Однако с возрастом она снижается, при этом снижается порог захвата кальция. Относительная непереносимость кальция, образование супероксида и снижение способности к нейтрализации АФК – важные факторы старения, связанные с функцией митохондрий, которые predisполагают к ишемической болезни сердца.

Возраст-зависимые изменения мембраны митохондрий включают повышение содержания холестерина, фосфатидилхолина и омега-6-ненасыщенных жирных

кислот (ЖК) и снижение содержания омега-3-ненасыщенных ЖК и кардиолипина. Однако некоторые неблагоприятные возрастные изменения могут успешно компенсироваться диетой, богатой омега-3-ненасыщенными ЖК, вызывая повышение устойчивости к ишемии.

Научной группой Сальваторе Пепе было показано, что добавление рыбьего жира в пищу крыс способно нейтрализовать разрушительные про-аритмические эффекты неэффективного использования кислорода, возникающие при употреблении насыщенных жиров.

3% рыбьего жира от общего количества поступающих в организм жиров способно снизить потребность в кислороде даже при постоянном приеме насыщенных жирных кислот.

■ 40-процентное снижение потребления метионина уменьшает образование свободных радикалов в митохондриях и увеличивает продолжительность жизни



Густаво БАРИА
(Gustavo BARJA)

Отдел физиологии животных факультета биологии мадридского университета Комплутенсе (Department of Animal Physiology, Complutense University of Madrid) Мадрид, Испания

Целью исследований научной группы Густаво Бариа было изучение влияния поступающего с пищей метионина на продукцию АФК митохондриями.

Метионин добавлялся в пищу крысам линии Вистар в течение 7 недель. Было обнаружено, что он вызывает гиперпродукцию АФК и «утечку» свободных радикалов из митохондрий печени, но не сердца крысы. При этом повышенный уровень повреждения мтДНК наблюдался только в печени, а изменений в концентрации 5 различных маркеров окисления белков не было обнаружено в обоих органах. Содержание митохондриальных комплексов дыхательной цепи и фактора, индуцирующего апоптоз (AIF) не изменилось, однако ненасыщенность жирных кислот снижалась.

Затем авторами были получены сходные результаты для головного

Таким образом, увеличение содержания метионина в пище избирательно повышает образование АФК митохондриями и окислительное повреждение мтДНК в митохондриях печени крысы, что может служить вероятным механизмом гепатотоксичности.

мозга и почек: было обнаружено, что **ограничение потребления метионина на 40% у грызунов (без ограничения количества потребляемых калорий) увеличивает продолжительность жизни и значительно снижает образование АФК и окислительный стресс в митохондриях головного мозга и почек**, а также снижает содержание маркеров окисления в обеих тканях.

80%-ное ограничение потребления метионина снижает степень ненасыщенности жирных кислоты мембран клеток в печени крыс.

Таким образом, метионин – единственный пищевой фактор, ответственный за снижение продукции АФК в митохондриях. И вероятно, от него зависит эффект увеличения продолжительности жизни при ограничениях рациона.

■ Защитные компоненты чая помогают бороться с процессами старения мозга

Группа профессора Минг-Фу Ванга изучает влияние компонентов полуферментированного (чёрного китайского) и зелёного чая на дефицит памяти и патологические изменения мозга у быстро стареющих мышей (линия SAMP8).

Шестимесячные мыши опытных групп получали чёрный китайский чай, зелёный чай или воду в качестве единственного источника жидкости в течение 16 недель.

Результаты исследований показали, что у мышей, получавших оба вида чая, произошло восстановление функций памяти, уменьшилось количество очагов губчатой дегенерации и содержание липофусцина.

Кроме того, у них наблюдалось увеличение антиоксидантной ёмкости сыворотки крови.

Таким образом, ученые сделали вывод, что защитные компоненты чая способствуют уменьшению нарушений когнитивных способностей, дегенеративных изменений мозга и процессов старения у мышей линии SAMP8 и представляют собой перспективный объект для дальнейших исследований.



Профессор Минг-Фу ВАНГ
(Ming-Fu WANG)

Факультет пищевых ресурсов и питания Университета Шалу, г. Шалу, Тайвань (Department of Food and Nutrition, Providence University, Shalu, Taiwan)

■ Ограничение калорийности снижает риск метаболических нарушений у млекопитающих



Джереми К. НИКОЛСОН
(Jeremy K. NICHOLSON)

Отделение хирургии, онкологии, репродуктивной биологии и анестезиологии, Лондонский имперский колледж (Division of Surgery, Oncology, Reproductive Biology and Anaesthetics, Imperial College London), Лондон, Великобритания.

Джереми Николсон специализируется на применении физико-химических методов анализа для изучения метаболизма млекопитающих при низкокалорийной диете.

Исследования, проведенные Джереми Николсоном совместно с Nestle Purina Research center, показали, что **ограничение калорий продлевает жизнь собакам, уменьшает риск диабета и метаболических нарушений**. Возможно, это происходит из-за изменения в поведении микробов в кишечнике. По мнению профессора Николсона, **нормализация микрофлоры кишечника, в частности, с помощью низкокалорийной диеты, снижает риск ожирения и заболевания диабетом**. Микроорганизмы производят биологически активные вещества, которые могут влиять на процесс заболевания, снижать скорость метаболизма энергии организма хозяина.

Группа Джереми Николсона также изучала метаболизм при долгосроч-

Опыты, проведенные на 24 лабрадор-ретриверах, показали, что собаки, получавшие низкокалорийную диету, прожили в среднем на 1,8 года дольше, чем контрольная группа.

ном ограничении калорий у нечеловекообразных приматов. Результаты исследований показали ослабление возрастных изменений метаболизма липопротеина и энергии при ограничении калорийности.

Ученые предполагают, что ключевой механизм ограничения калорийности заключается в активизации транскрипционных изменений генов в тканях, которые регулируются рецепторами, активизированными в свою очередь пролифераторами перексисом.

Метаболический фенотип, найденный в этом исследовании, может использоваться для определения молекулярного профиля связанных с ограничением калорийности особенностей, способствующих здоровью и долговечности в симбиотических сверхорганизмах и человеке.

■ Ограничение калорийности стимулирует накопление гликогена в скелетной мускулатуре

Группа Рафаэля да Кабо изучала влияние ограничения потребления калорий на ферменты метаболизма гликогена на примере камбаловидной и передней большеберцовой мышц крыс. Эксперименты показали, что ограничение калорийности рациона у молодых крыс вызвало блокирование возрастного снижения активности и содержания гликогенсинтазы (GS), не связанное с уровнем мРНК для GS, а также инактивацию-фосфорилирования GS. На уровень активности гликогенфосфорилазы (GP)

подобные эффекты не оказывались. У более старых крыс ограничение калорийности усиливало аккумуляцию гликогена в камбаловидной мышце. Кратковременное голодание не приводило к воспроизведению эффекта ограничения калорийности рациона у старых крыс.

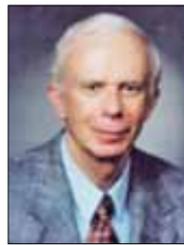
Таким образом, преобладающие возрастные нарушения GS и GP скелетной мускулатуры наблюдаются в окисленной камбаловидной мышце, и ограничение калорийности рациона способно ослаблять потерю активности гликогенсинтазы и её активации, а также стимулировать накопление гликогена.



Рафаэль да КАБО
(Rafael da CABO)

Лаборатория экспериментальной геронтологии Национального института старения (Laboratory of Experimental Gerontology, National Institute on Aging), Балтимор, США.

■ Ограничение калорийности значительно снижает риск атеросклероза и диабета



Джон О. Холлосзи
(John O. HOLLOSZY)

Отдел прикладной физиологии, Вашингтонская Университетская Школа Медицины (Washington University School of Medicine), Вашингтон, США.

Профессор Холлосзи изучал 18 членов Общества ограничения калорий, которые в течение шести лет практикуют низкокалорийную диету (1100–1950 кал в день). 18 человек из контрольной группы ежедневно потребляли 1 975–3 550 кал в день, что более типично для американцев. Цели исследования – определить влияние ограничения калорийности на здоровье и процессы старения в организме человека.

Исследования показали, что ограничение калорий значительно снижает риск атеросклероза и диабета, а также уровень воспаления.

Показатели кровяного давления и уровня холестерина у американцев среднего возраста, соблюдавших низкокалорийную диету, были типичными для гораздо более моло-

дых людей. **Уровень С-реактивного белка – маркера воспаления, у испытуемых был в 12,5 раз меньше, чем у человека среднего возраста.**

Кроме того, группа профессора Холлосзи изучала долгосрочные последствия ограничения калорий или белка на концентрацию в сыворотке крови IGF-1 и IGFBP-3 у людей. В результате экспериментов было показано, что в отличие от грызунов, **долгосрочное серьезное ограничение калорийности не уменьшает концентрацию в сыворотке крови IGF-1 и отношение IGF-1: IGFBP-3 у людей.** Также выяснилось, что потребление белка является ключевым фактором, определяющим регуляцию IGF-1 у людей.

Таким образом, возможно, сокращение потребления белка может стать важным компонентом противоопухолевых и противовозрастных диет.

■ Ограничение калорийности снижает главные факторы риска коронарной сердечной болезни

Группа Луиджи Фонтана исследует, каким образом серьезное ограничение калорий, диета на основе растений, а также упражнения на выносливость влияют на сердечно-сосудистые функции, воспаление, иммунитет, устойчивость к глюкозе, метаболизм костей и качество жизни.

Группа Луиджи Фонтана изучала, как **потеря веса с помощью ограничения калорий и физических упражнений влияет на диастолическую функцию.** В течение года ограничение калорийности и физические упражнения вызвали 12-процентную потерю веса у здоровых, не полных (индекс массы тела = 23.5–29.9 kg/m²) мужчин и женщин в возрасте 50–60 лет. Результаты медицинского обследования (регистрация трансмитрального потока Доплера и

отображение ткани Доплера) показали, что это **благоприятно отразилось на функциях сердца.**

Группа Луиджи Фонтана также исследовала **влияние ограничения калорий и физических упражнений на факторы риска коронарных болезней сердца.**

Факторы риска коронарной сердечной болезни увеличиваются с повышением веса тела. Результаты экспериментов группа Луиджи Фонтана показали, что потеря жира, вызванная отрицательным балансом энергии, улучшает все метаболические факторы риска коронарной сердечной болезни.

При этом риск коронарной сердечной болезни снижался вне зависимости от того, чем был вызван отрицательный энергетический баланс – ограничением калорийности или физическими упражнениями.



Луиджи ФОНТАНА
(Luigi FONTANA)

Вашингтонская Университетская Школа Медицины

■ Ограничение калорийности продлевает жизнь как умеренная форма стресса



Эдвард Дж. МАЗОРО
(Edward MASORO)

Научный центр здоровья Университета Техаса (University of Texas Health Science Center at San Antonio's), Сан-Антонио, США

Исследования группы профессора Мазоро показали, что **животные, получавшие меньше пищи, имеют низкие концентрации инсулина в плазме и увеличенный ежедневный пик глюкокортикоидных гормонов стресса.** Последний факт привел Мазоро к предложению новой теории о том, каким образом ограничение калорий продлевает жизнь: как умеренная форма стресса, это позволило бы животным более эффективно справляться с интенсивными нагрузками, такими, как тепловой или токсический стресс, и другими разрушительными агентами, которые вносят вклад в старение.

Исследования показали, что ограничение питания продлевало жизнь грызунам, также у них наблюдались эффекты антистарения в отношении разнообразных физиологических и патологических процессов.

Данные группы профессора Мазоро также показали, что крысы, которых меньше кормили, жили дольше и использовали большее число калорий на грамм веса тела в течение их жизни, чем крысы, которых не ограничивали в пище.

Таким образом, данные этих исследований не подтверждают концепцию, что ограничение продовольствия замедляет старение, снижая метаболизм.

■ Ограничение калорийности питания приводит к снижению содержания липидов в печени

Группа доктора Ларсон-Майер проанализировала взаимосвязь между содержанием липидов в печени, маркерами воспаления, функцией печени и липидным профилем плазмы у 46 мужчин и женщин с избыточной массой тела, принявших участие в рандомизированном исследовании CALERIE.

Участники исследования были разделены на 4 группы на 6 месяцев:

- 1) снижение калорийности пищи на 25%,
- 2) снижение калорийности пищи на 12,5% плюс увеличение энергозатрат за счет повышения физических упражнений на 12,5%,
- 3) низкокалорийная диета, ведущая к снижению массы тела на 15%

4) контрольная группа, которая соблюдала принципы здорового питания без ограничения калорийности.

Определение содержания липидов в печени проводили методами магнитно-резонансной спектроскопии и компьютерной томографии. **Через 6 месяцев наблюдения содержание липидов в печени снизилось во всех 3-х группах ограничения калорийности питания.** Однако при этом не наблюдалось существенных изменений уровня аланиновой аминотрансферазы, воспалительных маркеров или липидного профиля.

Эта работа показала, что 6 месяцев ограничения калорийности достаточно для того, чтобы значительно снизить уровень ожирения печени.

Кроме того, иммунорезистентность, общее самочувствие и жизненный тонус у людей, получавших питание ограниченной калорийности, был выше, чем у контрольной группы.



Энетт ЛАРСОН-МАЙЕР
(Enette LARSON-MEYER)

Университет Вайоминга (University of Wyoming), Ларами, США.

■ Положительное влияние ограничения калорийности не связано с пропорцией потребляемых белков, жиров и углеводов



Нир БАРЗИЛАЙ
(Nir BARZILAI)
Институт Исследования Старения, Медицинский Колледж Альберта Эйнштейна (Institute for Aging Research, Albert Einstein College of Medicine) Нью-Йорк, США



Ограничение калорий предотвращает возрастное увеличение массы тела и задерживает начало возрастных болезней, включая диабет (1,2 типов), тогда как избыток питательных веществ приводит к тучности и неблагоприятным метаболическим

последствиям. Группа Нира Барзилая искала подтверждение гипотезы о том, что субстратная чувствительность с возрастом меняется, и это могло бы связать между собой процесс старения, питательный поток и устойчивость к инсулину.

Хорошо изученный путь субстратной чувствительности – биосинтетическая магистраль гексозаминов (БМГ), которая выражена во всех клетках и органах, кроме печени.

Обычно, только 1% внутриклеточной глюкозы, которая преоб-

разована во фруктозу-6-фосфат (F-6-P), входит в БМГ, и основным конечным продуктом этого пути является уридин-дифосфоглюкоза-п-ацетилглюкозамин (UDP-Glc-NAc), субстрат для большинства реакций гликозилирования. Изменения в основных носителях энергии, таких как глюкоза, свободные жирные кислоты, или аминокислоты, каждый отдельно или в комбинации, приводят к увеличению движения через БМГ. Образование большого количества UDP-Glc-NAc приводит к расширенному связанному гликозилированию нескольких факторов транскрипции, таких как SP-1.

Исследования показали, что благоприятные воздействия ограничения калорий связаны с абсолютным числом потребляемых калорий, а не с определенным распределением макропитательных веществ (содержание в пище жиров, углеводов или белков).

Биохимические пути, способные к «ощущению» пригодности питательных веществ, поддерживают гомеостаз и в организме в целом, и на клеточном уровне. **Вероятно, клеточная устойчивость к инсулину ограничивает пригодность потока глюкозы, что может быть адаптивным ответом, регулирующим хранение и распределение питательных веществ.**

Гормезис – положительное влияние стресса на организм

■ Мягкий стресс стимулирует синтез белков теплового шока



Суреш РАТТАН
(Suresh I.S. RATTAN)

Лаборатория клеточного старения Отдела молекулярной биологии (Department of Molecular Biology) в Университете Орхуса (University of Aarhus), Дания

Суреш Раттан открыл роль кинетина и зеатина в увеличении продолжительности жизни клеток человека. Сегодня этот эффект используется для создания антивозрастной косметики.



Группа Суреша Раттана изучала влияние небольшого стресса на уровень синтеза hsp в стареющих фибробластах в культуре. Для этого клетки несколько раз подвергали мягкому тепловому шоку. В результате базальные уровни белков *hsp27*, *70* и *hsc70* в клетках значительно возросли на стадии последних пассажиров.

По мнению авторов, это свидетельствует об адаптивном ответе на общий внутриклеточный стресс, наблюдаемый при старении культуры.

Кроме того, в клетках повышалась функциональная активность, например, активировалась протеасомная система, способность клеток к утилизации H₂O₂, устойчивость к этанолу, H₂O₂ и УФ-А излучению.

Позже была обнаружена способность мягкого теплового стресса положительно влиять на заживление ран in vitro, а также на ангиогенез (процесс образования новых кровеносных сосудов).

■ Гены hsp и hsf участвуют в адаптивном ответе на стресс

Группа Алексея Москалева ведет исследования в области радиационной генетики и геронтологии.

Группа Москалева изучала адаптивный ответ (изменение продолжительности жизни) у *Drosophila melanogaster* на воздействие низкими дозами радиации.

Эксперименты проводились на одной из линий

мух дикого типа (Canton S) и на мутантных линиях – с мутациями в генах фактора теплового шока *Hsf* и генах белков теплового шока.

Учеными было показано, что у линий дрозофилы с мутациями в генах *Hsp* и *Hsf*, радиационный стресс не оказывает стимулирующего действия на продолжительность жизни (не вызывает адаптивный ответ).



Алексей МОСКАЛЕВ

Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, лаб. радиационной генетики

Результаты исследований свидетельствуют о том, что индукция белков теплового шока – один из первичных защитных механизмов в условиях стресса.

■ Количество повреждений ДНК влияет на выбор между выживанием клетки и апоптозом



Бьёрн ШУМАХЕР (Björn SCHUMACHER)

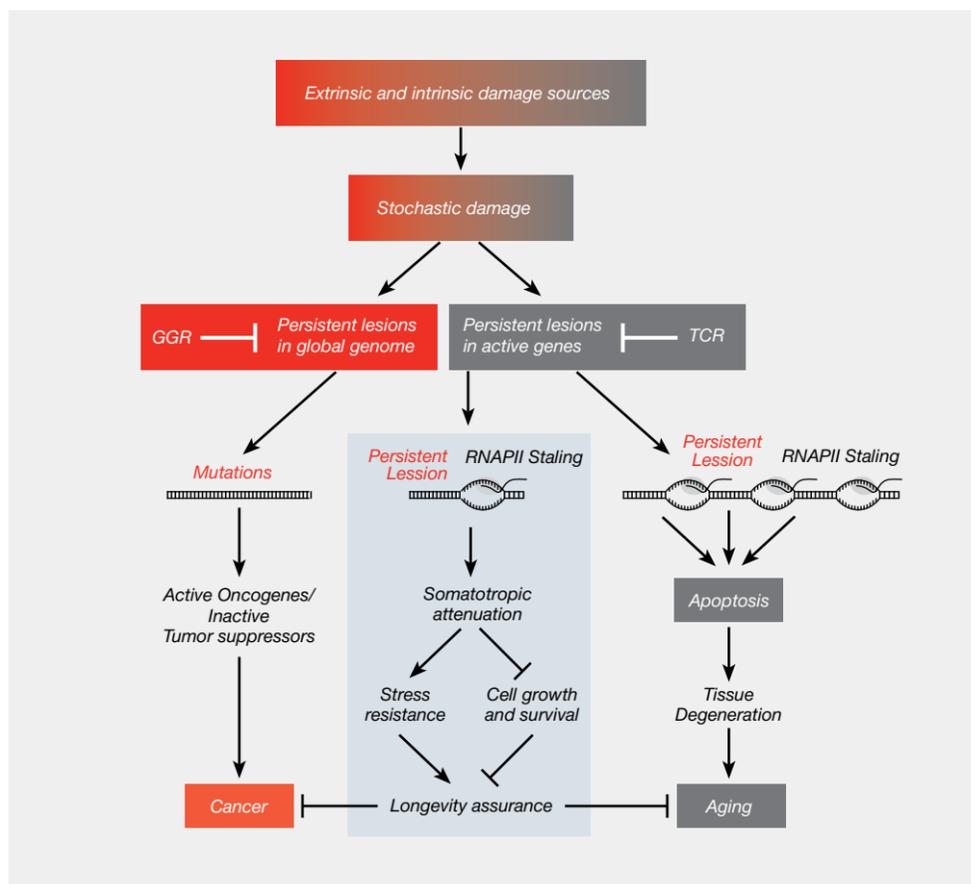
Институт Генетики университета Кёльна (Institute for Genetics, University of Cologne), Кёльн, Германия

В своих работах Бьёрн Шумахер исследует проблемы повреждений ДНК и механизмы репарации. Основная тематика его исследований – это возраст, проблемы старения и онкологические заболевания.

Бьёрн Шумахер развивает концепцию гормезиса повреждений ДНК, когда небольшое количество повреждений дает положительный эффект. Отношение «доза» повреждений ДНК/активность процессов репарации определяет процессы происходящие в тканях. Низкое количество повреждений

ДНК, запускающих процессы репарации, приводит, с одной стороны, к устойчивости клетки/ткани к стрессам, а с другой – к контролю роста и выживаемости клетки. Накопление повреждений ДНК и удельное увеличение активности процессов репарации приводит к запуску в клетке механизмов программированной гибели (апоптозу). Большое количество повреждений ДНК свойственно для деградирующих тканей и проявляется при старении организма.

Таким образом, количество повреждений ДНК/активность процессов репарации определяет «судьбу» клетки по кривой гормезиса: мало повреждений – жизнь, много повреждений – апоптоз/деградация.



■ Рентген-диагностика может являться антираковой терапией



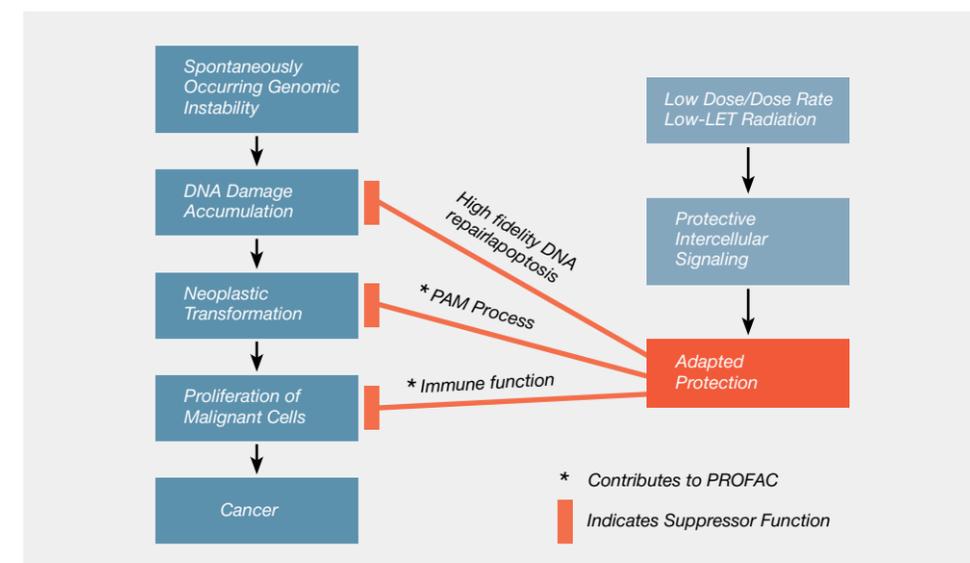
Бобби СКОТТ (Bobby R. SCOTT)

Исследовательский институт дыхательных путей Лавлейс (Lovelace Respiratory Research Institute), Альбукерке, США

В своих работах Бобби Скотт исследует проблемы **медицинского радиационного гормезиса**. Современные медицинские обследования включают большое количество манипуляций с радиацией: рентген, томография и др. В ряде случаев при накоплении таких случайных доз радиации ученые наблюдали радиационный гормезис – активация защитных свойств организма под действием малых доз радиации.

Одним из возможных объяснений положительного действия радиации на организм является активация р53-зависимого и р53-независимого апоптоза/процессов репарации и клеток иммунной системы.

Ученые предлагают в дальнейшем **разработать схемы терапии с совместным применением радиации (иммуноглобулины меченные изотопом) и препаратов, повышающих чувствительность к апоптозу.**



■ Низкие концентрации антибактериальных препаратов вызывают эффект гормезиса у E.coli



Эдвард КАЛАБРИЗ (Edward J. CALABRESE)

Отделение здравоохранения Университета Массачусеттса (Department of Public Health, University of Massachusetts), Амхерст, США

Эдвард Калабриз исследует проблемы токсикологии и загрязнения окружающей среды. В работе 2010 года доктор Калабризе провел **анализ порога чувствительности для большой базы антибактериальных препаратов (всего было использовано 1888 соединений).**

В качестве модели для исследования препаратов Эдвард Калабриз выбрал бактерию *Escherichia coli* (кишечная палочка). Для исследования кривой чувствительности для каждого препарата использовали 11 концентраций. Особое внимание Эдвард

Калабриз уделяет чувствительности бактерий к низким (допороговым) концентрациям препаратов.

Оказалось, что культивирование *E.coli* с низкими концентрациями ряда препаратов приводит к выраженной стимуляции бактерий по сравнению с контролем. При увеличении концентрации препаратов достигается порог и проявляется ожидаемый антибактериальный эффект.

Кривая чувствительности бактерий ко многим антибактериальным препаратам обнаруживает эффект гормезиса при низких концентрациях.

Исследователи
механизмов
старения и
методов
продления жизни

База данных

ИССЛЕДОВАТЕЛИ И МЕТОДОВ

МЕХАНИЗМОВ СТАРЕНИЯ ПРОДЛЕНИЯ ЖИЗНИ

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
1	 АЗЕА, Александр Alexzander Asea <i>Стр. 62</i>	Отдел протеомики, госпиталь Скотта и Уайта (Proteomics Core Facility Scott & White Hospital), США.	Молекулярная биология, клеточные технологии	Активность шаперонов – hsp, разработка мощных и эффективных иммунотерапевтических подходов с использованием этих белков	<p><i>Adaptogens exert a stress-protective effect by modulation of expression of molecular chaperones.</i> Panossian A, Wikman G, Kaur P, Asea A. <i>Phytomedicine</i>. 2009 Jun;16(6-7):617-22.</p> <p><i>Serum heat shock protein 70 level as a biomarker of exceptional longevity.</i> Terry DF, Wyszynski DF, Nolan VG, Atzmon G, Schoenhofen EA, Pennington JY, Andersen SL, Wilcox MA, Farrer LA, Barzilai N, Baldwin CT, Asea A. <i>Mech Ageing Dev</i>. 2006 Nov;127(11):862-8.</p> <p><i>Hsp70: a chaperokine.</i> Asea A. <i>Novartis Found Symp</i>. 2008;291:173-179.</p>	Scott & White Hospital 2401 S. 31st St. Temple, TX 76508 (254) 743-0201 asea@medicine.tamhsc.edu aasea@swmail.sw.org
2	 АЙКЕН, Джуд Judd Aiken <i>Стр. 99</i>	Школа ветеринарной медицины, Университет Висконсина (School of Veterinary Medicine, University of Wisconsin), США	Генетика старения	Вклад мутаций в развитие саркопении	<p><i>Longitudinal analysis of early stage sarcopenia in aging rhesus monkeys.</i> McKiernan SH, Colman R, Lopez M, Beasley TM, Weindruch R, Aiken JM. <i>Exp Gerontol</i>. 2009 Mar;44(3):170-6.</p>	1656 Linden Drive Madison, WI 53706-1581 (608) 262-3177 aiken@svm.vetmed.wisc.edu
3	 АЛДИНИ, Джанкарло Giancarlo Aldini <i>Стр. 60</i>	Департамент фармацевтических наук, университет Милана (Dipartimento di Scienze Farmaceutiche «P Pratesi», University of Milan), Италия	Молекулярная биология, биология старения, клеточные технологии	Оценка способности эдаварона (3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-он) захватывать активные карбонильные продукты	<p><i>Edaravone inhibits protein carbonylation by a direct carbonyl scavenging mechanism: focus on reactivity, selectivity and reaction mechanisms.</i> Aldini G., Vistoli G., Regazzoni L., Benfatto M.C., Bettinelli I., Carini M. <i>Antioxid Redox Signal</i>. 2009 Sep 1.</p> <p><i>Intervention strategies to inhibit protein carbonylation by lipoxidation-derived reactive carbonyls.</i> Aldini G., Dalle-Donne I., Facino R.M., Milzani A., Carini M. <i>Med Res Rev</i>. 2007 Nov ;27(6) :817-68.</p> <p><i>Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression.</i> Dalle-Donne I., Aldini G., Carini M., Colombo R., Rossi R., Milzani A. <i>J Cell Mol Med</i>. 2006 Apr-Jun;10(2):389-406.</p>	Drug Design Laboratory, University of Milan, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche “P Pratesi”, Milan, Italy. +39 (02) 503 19296 giancarlo.aldini@unimi.it
4	 АЛЛИКМЕТС, Рандо Rando Allikmets <i>Стр. 74</i>	Факультет офтальмологии, Колумбийский университет (Department of Ophthalmology, Columbia University, New York), США	Физиология, клеточные технологии, регенерация тканей	Дистрофия жёлтого пятна Старгардта; разработка скрининговых технологий, основанных на микрочипах; генная терапия	<p><i>Correction of the disease phenotype in the mouse model of Stargardt disease by lentiviral gene therapy.</i> Kong J, Kim SR, Binley K, Pata I, Doi K, Mannik J, Zernant-Rajang J, Kan O, Iqbal S, Naylor S, Sparrow JR, Gouras P, Allikmets R. <i>Gene Ther</i>. 2008 Oct;15(19):1311-1320.</p> <p><i>Small molecule RPE65 antagonists limit the visual cycle and prevent lipofuscin formation.</i> Maiti P, Kong J, Kim SR, Sparrow JR, Allikmets R, Rando RR. <i>Biochemistry</i>. 2006 Jan 24;45(3):852-860.</p> <p><i>Genotyping microarray (disease chip) for Leber congenital amaurosis: detection of modifier alleles.</i> Zernant, J., Külm, M., Dharmaraj, S., den Hollander, A.I., Perrault, I., Preising, M.N., Lorenz, B., Kaplan, J., Cremers, F.P.M., Maumenee, I., Koenekeop, R.K., and Allikmets, R. <i>Invest. Ophthalmol. Vis. Sci</i>. 46:3052-3059, 2005.</p>	Dept. of Ophthalmology, Columbia University, 630 West 168th Street, New York, NY 1003. (212) 305-8989; rla22@columbia.edu http://www.cumc.columbia.edu/dept/eye/research/fac_allikmets.html
5	 АНИСИМОВ, Владимир Vladimir Anisimov <i>Стр. 31</i>	Отдел канцерогенеза и онкогеронтологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Cancerogenesis and oncogerontology Department, N.N.Petrov Research Institute of Oncology), Россия	Молекулярная биология	Процессы канцерогенеза, механизмы старения, поиск геропротекторов	<p><i>Metformin extends life span of HER-2/neu transgenic mice and in combination with melatonin inhibits growth of transplantable tumors in vivo.</i> Anisimov VN, Egormin PA, Piskunova TS, Popovich IG, Tyndyk ML, Yurova MN, Zabezhinski MA, Anikin IV, Karkach AS, Romanyukha AA. <i>Cell Cycle</i>. 2010 Jan 1;9(1):188-97.</p> <p><i>Peptide regulation of aging: 35-year research experience.</i> Khavinson VKh, Anisimov VN. <i>Bull Exp Biol Med</i>. 2009 Jul;148(1):94-8.</p> <p><i>Relationships between cancer and aging: a multilevel approach.</i> Anisimov VN, Sikora E, Pawelec G. <i>Biogerontology</i>. 2009 Aug;10(4):323-38.</p>	197758, г. Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68 +7 (812) 596-6539 aging@mail.ru

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
6	 АНУРАДА, Карани Венкатараман Carani Venkataraman Anuradha <i>Стр. 151</i>	Отдел биохимии, факультет наук, университет Анамали (Department of Biochemistry, Faculty of Science, Annamalai University), Индия	Молекулярные механизмы модификации белков при старении	Снижение уровня гликирования гемоглобина в эритроцитах с помощью таурина	<i>Inhibition of lipid peroxidation, protein glycation and elevation of membrane ion pump activity by taurine in RBC exposed to high glucose. Thirugnanam. Anitha Nandhini, Carani Venkataraman Anuradha. Clinica Chimica Acta, Volume 336, Issues 1-2, October 2003, Pages 129-135</i>	Department of Biochemistry, Annamalai Nagar – 608 002. Tamil Nadu, India +91(4144) 238343; cvaradha@hotmail.com
7	 АРАВИН, Алексей Alexei Aravin <i>Стр. 95</i>	Калифорнийский Технологический Институт (California Institute of Technology), США	Генетика	Стабильность генома, мобильные генетические элементы, малые РНК	<i>Small RNA silencing pathways in germ and stem cells. Aravin AA, Hannon GJ. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 2008;73:283-90.</i> <i>An epigenetic role for maternally inherited piRNAs in transposon silencing. Brennecke J, Malone CD, Aravin AA, Sachidanandam R, Stark A, Hannon GJ. Science. 2008 Nov 28;322(5906):1387-92.</i>	1230 York Avenue, Box 186 New York, NY 10065, USA (212) 327-7651 aravin@cshl.edu
8	 АРДЕН, Карен Karen Arden <i>Стр. 164</i>	Отделение медицины, Калифорнийского университета в Сан-Диего, Людвигский Институт исследований рака (Ludwig Institute for Cancer Research and Department of Medicine, University of California, San Diego), США	Биология старения, молекулярная биология, клеточные технологии, противоопухолевая терапия	Генетика рака млекопитающих, рак у детей, рак простаты, трансдукции процессы сигнала, гены рака и программа генома	<i>FOXO animal models reveal a variety of diverse roles for FOXO transcription factors. Arden KC. Oncogene. 2008 Apr 7;27(16):2345-50.</i> <i>FoxO1 haploinsufficiency protects against high-fat diet-induced insulin resistance with enhanced peroxisome einberger s-activated receptor gamma activation in adipose tissue. Kim JJ, Li P, Huntley J, Chang JP, Arden KC, Olefsky JM. Diabetes. 2009 Jun;58(6):1275-82.</i> <i>Transcription factor Foxo3 controls the magnitude of T cell immune responses by modulating the function of dendritic cells. Dejean AS, Beisner DR, Chen IL, Kerdiles YM, Babour A, Arden KC, Castrillon DH, DePinho RA, Hedrick SM. Nat Immunol. 2009 May;10(5):504-13.</i>	Ludwig Institute for Cancer Research, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093-0660. (619) 534-7812 karden@ucsd.edu
9	 АРЦТ, Эдуардо Eduardo Arzt <i>Стр. 227</i>	Университет Буэнос-Айреса (Universidad de Buenos Aires), Аргентина	Эндокринология и иммунология	Интеграция сигналов гормонов и цитокинов при нормальных и патологических состояниях	<i>Regulation of pituitary function by cytokines. Haedo MR, Gerez J, Fuertes M, Giacomini D, Páez-Pereda M, Labeur M, Renner U, Stalla GK, Arzt E. Horm Res. 2009; 72(5):266-274.</i> <i>Differential gene expression in models of pituitary prolactin-producing tumoral cells. Giacomini D, Haedo M, Gerez J, Druker J, Páez-Pereda M, Labeur M, Stalla GK, Arzt E. Horm Res. 2009; 1: 88-94.</i>	Ciudad Universitaria-Pabellon II-2do piso C1428EHA– Buenos Aires, Argentina +54 (11) 4576-3368/86 earzt@bmc.fcen.uba.ar
10	 АУХАРД, Фабьена Fabienne Aujard <i>Стр. 227</i>	Национальный центр научных исследований (National Center for Scientific Research), Франция	Фотобиология, эндокринология	Циркадные ритмы и их изменение при старении	<i>Calbindin D28K protein cells in a primate suprachiasmatic nucleus: localisation, daily rhythm and age-related changes. Cayetanot F, Deprez J, Aujard F. European Journal of Neuroscience 2007; 26(7):2025-2032.</i> <i>Attenuated effect of increased day length on activity rhythm in the old mouse lemur, a non-human primate. Aujard F, Cayetanot F, Terrien J, Van Someren EJW. Experimental Gerontology 2007; 42(11):1079-1087.</i> <i>Age-associated thermoregulatory responses during cold exposure in relation with IGF-1 levels in a non-human primate. Terrien J, Zizzari P, Bluet-Pajot M-T, Perret M, Epelbaum J, Aujard F. American Journal of Physiology. 2008; 295: 696-703.</i>	UMR7179 CNRS-MNHN, 1 avenue du petit château 91800 Brunoy +33 (0)1 604-79237 fabienne.aujard@wanadoo.fr
11	 АТАЛА, Энтони Anthony Atala <i>Стр. 210</i>	Институт регенеративной медицины Вэйк Форест (Wake Forest Institute for Regenerative Medicine), США	Регенеративная медицина	Выращивание тканей и органов в искусственных условиях	<i>Engineering organs. Atala A. Curr Opin Biotechnol. 2009 Oct;20(5):575-92.</i> <i>Mesenchymal stem cells: emerging therapy for duchenne muscular dystrophy. Markert CD, Atala A, Cann JK, Christ G, Furth M, Ambrosio F, Childers MK. PM R. 2009 Jun;1(6):547-559.</i> <i>Tissue-specific extracellular matrix coatings for the promotion of cell proliferation and maintenance of cell phenotype. Zhang Y, He Y, Bharadwaj S, Hammam N, Carnagey K, Myers R, Atala A, Van Dyke M. Biomaterials. 2009 Aug;30(23-24):4021-4028</i>	Medical Center Boulevard Winston-Salem, NC 27157 (336) 716-4131 aatala@wfubmc.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
12	 БАКРИС, Джорж George L. Bakris <i>Стр. 151</i>	Медицинская школа университета Чикаго, центр гипертонии института диабета (University of Chicago School of Medicine, Hypertension Center Diabetes Institute), США	Молекулярные механизмы модификации белков при старении, диабет	Почечные заболевания и диабетическая нефропатия	<i>Advanced glycation end-product cross-link breakers. A novel approach to cardiovascular pathologies related to the aging process. Bakris GL, Bank AJ, Kass DA, Neutel JM, Preston RA, Oparil S. Am J Hypertens. 2004 Dec;17(12 Pt 2):23S-30S.</i> <i>Hypertension and its management in the elderly. Burney BO, Bakris GL. Semin Nephrol. 2009 Nov; 29(6):604-609.</i> <i>Does evidence support renin-angiotensin system blockade for slowing nephropathy progression in elderly persons? Sarafidis PA, Bakris GL. Ann Intern Med. 2009 May 19;150(10):731-733.</i>	5841 S. Maryland Avenue MC 1027, Chicago, IL 60637. (773) 702-7936 gbakris@gmail.com
13	 БАРЗИЛАЙ, Нир Nir Barzilai <i>Стр. 16, 256</i>	Медицинский колледж имени Альберта Эйнштейна (Albert Einstein College of Medicine), США.	Системная биология	Поиск биомаркеров старения, исследования влияния метаболизма гормона роста и инсулина на процессы старения	<i>Genetic predisposition to elevated serum thyrotropin is associated with exceptional longevity. Atzmon G, Barzilai N, Surks MI, Gabriely I. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Dec;94(12):4768-75.</i> <i>Inflammation and stress-related candidate genes, plasma interleukin-6 levels, and longevity in older adults. Walston JD, Matteini AM, Nievergelt C, Lange LA, Fallin DM, Barzilai N, Ziv E, Pawlikowska L, Kwok P, Cummings SR, Kooperberg C, LaCroix A, Tracy RP, Atzmon G, Lange EM, Reiner AP. Exp Gerontol. 2009 May;44(5):350-5.</i> <i>Role of visceral adipose tissue in aging. Huffman DM, Barzilai N. Biochim Biophys Acta. 2009 Oct;1790(10):1117-23.</i>	1300 Morris Park Avenue Belfer Building, Room 701 Bronx, NY 10461, USA (718) 430-3144 nir.barzilai@einstein.yu.edu
14	 БАРИА, Густаво Gustavo Barja <i>Стр. 252</i>	Отдел физиологии животных, мадридский университет вычислительной информатики, (Department of Animal Physiology, Complutense University of Madrid), Испания	Биохимия	Митохондрии, свободные радикалы и старение	<i>Effect of methionine dietary supplementation on mitochondrial oxygen radical generation and oxidative DNA damage in rat liver and heart. Gomez J, Caro P, Sanchez I et al., J Bioenerg Biomembr. 2009 Jun;41(3):309-21.</i> <i>Forty percent methionine restriction decreases mitochondrial oxygen radical production and leak at complex I during forward electron flow and lowers oxidative damage to proteins and mitochondrial DNA in rat kidney and brain mitochondria. Caro P, Gomez J, Sanchez I et al., Rejuvenation Res. 2009;12(6):421-34.</i> <i>Mitochondrial oxidative stress, aging and caloric restriction: The protein and methionine connection. Pamplona R, Barja G., Biochim Biophys Acta. 2006 May-Jun;1757(5-6):496-508</i>	Department of Animal Physiology II, Complutense University of Madrid Madrid 28040, Spain +34 (91) 3944919 gbarja@bio.ucm.es
15	 БАРНЕТ, Ивон Yvonne Barnett <i>Стр. 170</i>	Университет Ольстера (University of Ulster), Великобритания	Иммунология старения и рака	Роль повреждений ДНК и мутаций в старении иммунной системы	<i>B-cell diversity decreases in old age and is correlated with poor health status. Gibson KL, Wu Y-C, Barnett Y, Duggan O, Vaughan R, Kondeatis E, Nilsson B-O, Wikby A, Kipling D, Dunn-Walters DK. Aging Cell 2009; 8:18-25.</i> <i>Family communication, genetic testing and colonoscopy screening in hereditary non-polyposis colon cancer: a qualitative study. McCann S, MacAuley M, Barnett Y, Bunting B, Bradley A, Jeffers L, Morrison PJ. Psycho-Oncology 2009; 18:1208-15.</i>	Coleraine BT52 1SA Northern Ireland, UK +44 (1265) 324 627 Yvonne.barnett@ulst.ac.uk
16	 БАРОЛЕ, Дэниел Daniel Barolet <i>Стр. 155</i>	Клиника доктора Дэниела Баролета (Dr. Daniel Barolet Clinic), Канада	Лазерная дерматология	Новые методы активации коллагенового синтеза с помощью светоизлучающего диода	<i>Regulation of Skin Collagen Metabolism In Vitro Using a Pulsed 660 nm LED Light Source: Clinical Correlation with a Single-Blinded Study. Barolet D, Roberge CJ, Auger FA, Boucher A, Germain L. J Invest Dermatol. 2009 Jul 9.</i> <i>Light-emitting diodes (LEDs) in dermatology. Barolet D. Semin Cutan Med Surg. 2008 Dec;27(4):227-38.</i>	3333 boulevard Graham-206 Mont-Royal, QC H3R 3L5, Canada (514) 343-4444 daniel.barolet@mcgill.ca
17	 БАРТКЕ, Анджей Andrzej Bartke <i>Стр. 231</i>	Медицинская школа университета южного Иллинойса (Southern Illinois University School of Medicine), США	Метаболизм, гормональная терапия	Генетический и гормональный контроль старения; гормон роста; долгоживущие мышечные мутанты; влияние ограничения поступления калорий на гены долголетия	<i>Long-living growth hormone receptor knockout mice: potential mechanisms of altered stress resistance. Brown-Borg HM, Rakoczy SG, Sharma S, Bartke A. Exp Gerontol. 2009 Jan-Feb;44(1-2):10-9.</i> <i>Growth hormone and aging: a challenging controversy. Bartke A. Clin Interv Aging. 2008;3(4):659-65.</i> <i>Minireview: role of the growth hormone/insulin-like growth factor system in mammalian aging. Bartke A. Endocrinology. 2005 Sep;146(9):3718-23.</i>	S.I.U. School of Medicine 801 N. Rutledge St., Room 4389, P.O. Box 19628 Springfield IL 62794-9628 (217) 545-7962 abartke@siumed.edu.

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
18	 БЕЙНЕС, Джон John W. Baynes <i>Стр. 148</i>	Отделение химии и биохимии, университет Южной Каролины, (Department of Chemistry and Biochemistry, University of South Carolina), США	Молекулярные механизмы модификации белков при старении, перекисное окисление липидов	Роль гликирования белков в развитии диабета и старения; роль реакций между белками и продуктами перекисного окисления липидов в патогенезе атеросклероза и воспалительных процессах	<i>Chemical modification of proteins by lipids in diabetes. Baynes JW. Clin Chem Lab Med. 2003 Sep;41(9):1159-65.</i> <i>Chelating activity of advanced glycation end-product inhibitors. Price DL, Rhett PM, Thorpe SR, Baynes JW. J Biol Chem. 2001 Dec 28;276(52):48967-72.</i> <i>Oxidation of glycosylated proteins: age-dependent accumulation of carboxymethyllysine in lens proteins. Dunn, J.A., Patrick, J.S., Thorpe, S.R. and Baynes, J.W. (1989) Biochem. 28:9464-9468.</i>	438 Main Street Columbia, SC 29201 (803) 777-7272 john.baynes@sc.edu baynes@mail.chem.sc.edu
19	 БЕЛЬМОНТЕ, Хуан Карлос Исписуа Juan Carlos Izpisua Belmonte <i>Стр. 209</i>	Центр регенеративной медицины в Барселоне (Medicina Regenerativa Barcelona), Испания	Регенеративная медицина	Перепрограммирование соматических клеток	<i>Reprogramming of human fibroblasts to induced pluripotent stem cells under xeno-free conditions. Rodríguez-Pizà I, Richaud-Patin Y, Vassena R, González F, Barrero MJ, Veiga A, Raya A, Belmonte JC. Stem Cells. 2010 Jan;28(1):36-44.</i> <i>Linking the p53 tumour suppressor pathway to somatic cell reprogramming. Kawamura T, Suzuki J, Wang YV, Menendez S, Morera LB, Raya A, Wahl GM, Belmonte JC. Nature. 2009 Aug 27;460(7259):1140-4</i> <i>Induced pluripotent stem cells and reprogramming: seeing the science through the hype. Belmonte JC, Ellis J, Hochedlinger K, Yamanaka S. Nat Rev Genet. 2009 Dec;10(12):878-83.</i>	Dr. Aiguader, 88 08003 Barcelona G-63687222, Spain +34 (93) 316-0300 izpisua@cmrb.eu
20	 БЕН-ЯКАР, Адела Adela Ben-Yakar <i>Стр. 133</i>	Отделение машиностроения, фемтолаборатория, Техасский университет (Department of Mechanical Engineering, FemtoLab, University of Texas at Austin), США	Лазерная микрохирургия, нанотехнологии	Взаимодействие тканей организма и лазера на молекулярном уровне для разработки методов микрохирургии	<i>Miniaturized probe for femtosecond laser microsurgery and two-photon imaging. Hoy CL, Durr NJ, Chen P, Piyawattanametha W, Ra H, Solgaard O, Ben-Yakar A. Opt Express. 2008.</i> <i>Femtosecond laser nanoaxotomy lab-on-a-chip for in vivo nerve regeneration studies. S.X. Guo, F. Bourgeois, T. Chokshi, N. Durr, N.J. M. Hilliard, N. Chronis, and A. Ben-Yakar. Nature Methods, 2008</i> <i>Functional regeneration after laser axotomy M. F. Yanik, H. Cinar, H. N. Cinar, A. D. Chisholm, Y. Jin, A. Ben-Yakar. Nature, 2004, 432, 882</i>	204 E. Dean Keeton Street, Austin, TX 78705, USA (281) 475-9280 ben-yakar@mail.utexas.edu
21	 БЕРНХАРДИ, Ромми фон Rommy von Bernhardt <i>Стр. 242</i>	Католический университет Чили (Pontificia Universidad Católica de Chile), Чили.	Молекулярная биология, клеточная биология	Нейробиология	<i>Supplementation of female rats with alpha-linolenic (LNA) or docosahexaenoic acid (DHA) leads to the same omega-6/omega-3 LC-PUFA accretion in mother tissues and in fetal and newborn brain. 2004: Valenzuela, A., von Bernhardt, R., Valenzuela, V., Ramirez, G., Alarcón, R., Sanhueza, J. and Nieto, S. Annals of Nutrition and Metabolism. 2004; 48(1)</i> <i>Acetylcholinesterase induces the expression of the b-Amyloid Precursor Protein in glia and activates glial cells in culture. von Bernhardt, R., Ramirez, G., De Ferrari G.V. and Inestrosa, N.C. Neurobiol Disease. 2003 14(3):447-57.</i> <i>Respiratory responses to pH in absence of pontine and dorsal medullary areas in the newborn mouse in vitro. Infante, CD., von Bernhardt, R., Rovgeno, M., Llona, I., and Eugénin, J. Brain Res. 2003 984:198-205.</i>	340, Avenida Libertador Bernardo O Higgins, Santiago, Chile (562) 354 6936 rvonb@med.puc.cl
22	 БЁРЧЕЛЛ, Мартин Martin Birchall <i>Стр. 211</i>	Факультет клинической медицины и стоматологии, Бристольский Университет (Faculty of Clinical Sciences and Clinical Medicine Dentistry, University of Bristol), Великобритания	Хирургия-отоларингология	Хирургическое лечение доброкачественных и злокачественных заболеваний гортани, разработка методов выращивания стволовых клеток для регенеративной медицины	<i>Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, Asnaghi MA, Rees LE, Cogan TA, Dodson A, Martorell J, Bellini S, Parnigotto PP, Dickinson SC, Hollander AP, Mantero S, Conconi MT, Birchall MA. Lancet. 2008 Dec 13;372(9655):2023-30.</i> <i>Cell- and tissue-engineered organ replacements. Birchall MA. Br J Surg. 2009 Jun;96(6):565-6</i> <i>At the Crossroads: Mucosal Immunology of the Larynx. Thibeault SL, Rees L, Pazmany L, Birchall MA. Mucosal Immunol. 2009 Mar;2(2):122-8</i>	University of Bristol, Churchill Building, Langford House, Bristol BS40 5DU, United Kingdom. +44 (117) 3319060, martin.birchall@bristol.ac.uk

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
23	 БЕСТ, Бен Ben Best <i>Стр. 221</i>	Институт Крионики (Cryonics Institute), США	Криосохранение	Криосохранение органов	<i>Cryopreservation of rat hippocampal slices by vitrification</i> Pichugin Y, Fahy GM, Morin R. Пичугин Y, Фахи Г.М., Морин Р. <i>Cryobiology Volume 52, Issue 2, April 2006, Pages 228-240.</i> <i>Scientific Justification of Cryonics Practice.</i> Best BP. <i>Rejuvenation Research.</i> April 2008, 11(2): 493-503. <i>Nuclear DNA damage as a direct cause of aging.</i> <i>Rejuvenation Research</i> 12 (3): 199-208. doi:10.1089/rej.2009.0847.	24355 Sorrentino Court Clinton Twp, MI 48035-3239 (586) 792-7062 benbest@interlog.com www.benbest.com/
24	 БЛАГОСКЛОННЫЙ, Михаил Mikhail Blagosklonny <i>Стр. 32</i>	Отделение биологии клеточного стресса, Исследовательский институт рака Росвелл Парк (Department of Cell Stress Biology, Roswell Park Cancer Institute), США	Онкология	Влияние рапамицина на продолжительность жизни мышей, взаимосвязь пути mTOR с продолжительностью жизни млекопитающих	<i>Prevention of cancer by inhibiting aging.</i> Blagosklonny MV. <i>Cancer Biol Ther.</i> 2008 Oct;7(10):1520-4. <i>Aging-suppressants: cellular senescence (hyperactivation) and its pharmacologic deceleration.</i> Blagosklonny MV. <i>Cell Cycle.</i> 2009 Jun 15;8(12):1883-7. <i>Rapamycin decelerates cellular senescence.</i> Demidenko ZN, Zubova SG, Bukreeva EI, Pospelov VA, Pospelova TV, Blagosklonny MV. <i>Cell Cycle.</i> 2009 Jun 15;8(12):1888-95.	Buffalo, NY 14263, USA. (877) 275-772 Blagosklonny@oncotarget.com
25	 БЛАСКО, Мария María A. Blasco <i>Стр. 185</i>	Испанский национальный центр изучения рака (Spanish National Cancer Research Centre), Испания	Молекулярная онкология	Роль теломер и супрессоров опухолей в онкогенезе и старении	<i>Tomás-Loba A, Flores I, Fernández-Marcos P, Cayuela ML, Maraver A, Tejera A, Borrás C, Matheu A, Klatt P, Flores JM, Viña J, Serrano M, Blasco MA. Cell. 2008;135:609-22.</i> <i>Increased telomere fragility and fusions resulting from TRF1 deficiency lead to degenerative pathologies and increased cancer in mice.</i> Martínez P, Thanasoula M, Muñoz P, Liao C, Tejera A, McNeese C, Flores JM, Fernández-Capetillo O, Tarsounas M, Blasco MA. <i>Genes Dev</i> 2009;23:2060-2075	3 Melchor Fernandez Almagro Street, Madrid E-28029, Spain +34 (91) 732-8000 ext. 3400 mblasco@cni.es
26	 БЛАУ, Хелен Helen Blau <i>Стр. 192</i>	Медицинская школа университета Стэнфорда (Stanford University School of Medicine), США	Биоинженерия	Поведение стволовых клеток, ниши стволовых клеток, ядерное перепрограммирование	<i>Cell therapies for muscular dystrophy.</i> Blau HM. <i>N Engl J Med.</i> 2008 Sep 25;359(13):1403-5. No abstract available. <i>Nuclear reprogramming in heterokaryons is rapid, extensive, and bidirectional.</i> Palermo A, Doyonnas R, Bhutani N, Pomerantz J, Alkan O, Blau HM. <i>FASEB J.</i> 2009 May;23(5):1431-40. <i>A home away from home: challenges and opportunities in engineering in vitro muscle satellite cell niches.</i> Cosgrove BD, Sacco A, Gilbert PM, Blau HM. <i>Differentiation.</i> 2009 Sep-Oct;78(2-3):185-94.	300 Pasteur Drive Stanford, CA 94305 (650) 723-6209 hblau@stanford.edu
27	 БЛУ, Эрик Eric Blough <i>Стр. 69</i>	Лаборатория молекулярной физиологии, факультет биологических наук, университет Маршалла, (Laboratory of Molecular Physiology, Department of Biological Sciences, Marshall University), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии, биология старения	Молекулярные механизмы, связанные с сократительными сигналами в скелетной и гладкой мускулатуре	<i>Effect of aging on cellular mechanotransduction.</i> Wu M, Fannin J, Rice KM, Wang B, Blough ER. <i>Ageing Res Rev.</i> 2009 Nov 20. <i>Sarcopenia-related apoptosis is regulated differently in fast- and slow-twitch muscles of the aging F344/N x BN rat model.</i> Rice KM, Blough ER. <i>Mech Ageing Dev.</i> 2006, Aug;127(8):670-9. <i>The Fischer 344/NniaHsd X Brown Norway/BiNia is a better model of sarcopenia than the Fischer 344/NniaHsd: a comparative analysis of muscle mass and contractile properties in aging male rat models.</i> Rice KM, Linderman JK, Kinnard RS, Blough ER. <i>Biogerontology.</i> 2005;6(5):335-43.	1 John Marshall Drive Huntington, WV 25755-0003 (304) 696-2708 blough@marshall.edu http://science.marshall.edu/blough/index.html
28	 БЛЭКБЕРН Элизабет Elizabeth H. Blackburn <i>Стр. 36</i>	Факультет биохимии и биофизики Калифорнийского университета (Department of Biochemistry and Biophysics at the University of California), США	Молекулярная биология, генетика	Теломеры и теломеразы, теломеразная активность	<i>Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease.</i> Farzaneh-Far R, Lin J, Epel ES, Harris WS, Blackburn EH, Whooley MA. <i>JAMA.</i> 2010 Jan 20;303(3):250-257. <i>Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts.</i> Greider CW, Blackburn EH. <i>Cell.</i> 1985 Dec;43(2 Pt 1):405-13. <i>Cell aging in relation to stress arousal and cardiovascular disease risk factors.</i> Epel ES, Lin J, Wilhelm FH, Wolkowitz OM, Cawthon R, Adler NE, Dolbier C, Mendes WB, Blackburn EH. <i>Psychoneuroendocrinology.</i> 2006 Apr;31(3):277-87.	600 16th Street, GH-S312F, Box 2200 San Francisco, CA 94158-2517 (415) 476-2824 elizabeth.blackburn@ucsf.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
29	 БЛЭКВЕЛЛ, Кейт Keith Blackwell <i>Стр. 46</i>	Отделение патологии, Джослиновский центр исследований диабета (Department of Pathology, Joslin Diabetes Center), США	Молекулярная биология	Фактор SKN-1 и защитные механизмы, направленные на борьбу с активными формами кислорода	<i>Life is short, if sweet. Abate JP, Blackwell TK. Cell Metab. 2009 Nov;10(5):338-9.</i> <i>Condition-adapted stress and longevity gene regulation by Caenorhabditis elegans SKN-1/Nrf. Oliveira RP, Porter Abate J, Dilks K, Landis J, Ashraf J, Murphy CT, Blackwell TK. Aging Cell. 2009 Sep;8(5):524-41.</i> <i>Regulation of the Caenorhabditis elegans oxidative stress defense protein SKN-1 by glycogen synthase kinase-3. An JH, Vranas K, Lucke M, Inoue H, Hisamoto N, Matsumoto K, Blackwell TK. Natl Acad Sci U S A 2005; 102:16275-80.</i>	1 Joslin Place, Room 655B Boston, MA 02215 (617) 264-2760 keith.blackwell@joslin.harvard.edu
30	 БОЛДОУ, Истван Istvan Boldogh <i>Стр. 44</i>	Отдел микробиологии и иммунологии, лаборатория клеточной биологии, медицинское отделение университета Техаса (Department of Microbiology, University of Texas Medical Branch), США	Иммунология, клеточная биология	Механизмы оксидативного стресса и системы репарации в митохондриях	<i>Age-dependent deficiency in import of mitochondrial DNA glycosylases required for repair of oxidatively damaged bases. Bartosz Szczesny, Tapas K. Hazra, John Papaconstantinou, Sankar Mitra, Istvan Boldogh. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Sep 16;100(19):10670-5.</i> <i>Exercise improves import of 8-oxoguanine DNA glycosylase into the mitochondrial matrix of skeletal muscle and enhances the relative activity. Radak Z, Atalay M, Jakus J, Boldogh I, Davies K, Goto S. Free Radic Biol Med. 2009 Jan 15;46(2):238-43.</i> <i>Colostrinin: an oxidative stress modulator for prevention and treatment of age-related disorders. Boldogh I, Kruzel ML. J Alzheimers Dis. 2008 Apr;13(3):303-21.</i>	301 University Boulevard Galveston, TX 77555 (409) 772-9414 sboldogh@utmb.edu
31	 БОННЕФОН-РУССЕЛО, Доминик Dominique Bonnefont-Rousselot <i>Стр. 149</i>	Лаборатория Метаболической и клинической биохимии, факультет фармацевтических и биологических наук, университет Декарта (Laboratoire de métabolique et Clinique, faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, université Paris-Descartes), Франция	Молекулярные механизмы модификации белков при старении, метаболизм	Роль витамина Е в снижении количества гликированного гемоглобина	<i>Antioxidant and anti-AGE therapeutics, Bonnefont-Rousselot D, J Soc Biol 2001,195(4):391-398</i> <i>Metformin suppresses high glucose-induced poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase overactivation in aortic endothelial cells. Mahrouf-Yorgov M, Marie N, Borderie D, Djelidi R, Bonnefont-Rousselot D, Legrand A, Beaudeau JL, Peynet J. Metabolism. 2009 Apr;58(4):525-33.</i> <i>Resveratrol opposite effects on rat tissue lipoperoxidation: pro-oxidant during day-time and antioxidant at night. Gadacha W, Ben-Attia M, Bonnefont-Rousselot D, Aouani E, Ghanem-Boughanmi N, Touitou Y. Redox Rep. 2009;14(4):154-158.</i>	Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, 4 Avenue de l'Observatoire, 75270 Paris, Cedex 06 +33 (0) 153739610 dominique.bonnefont-rousselot@parisdescartes.fr
32	 БРАУН-БОРГ, Холи М. Holly M. Brown-Borg <i>Стр. 230</i>	Университет Северной Дакоты (University of North Dakota School of Medicine and Health Sciences), США	Эндокринология	Влияние гормона роста на регуляторные изменения при старении и стрессоустойчивость.	<i>Long-living growth hormone receptor knockout mice: potential mechanisms of altered stress resistance. Brown-Borg HM, Rakoczy SG, Sharma S, Bartke A. Exp Gerontol. 2009;44(1-2):10-9.</i> <i>Hormonal control of aging in rodents: the somatotrophic axis. Brown-Borg HM. Mol Cell Endocrinol. 2009; 299(1):64-71</i>	501 North Columbia Road, Grand Forks, ND 58203, USA (701) 777-3949 brownbrg@medicine.nodak.edu
33	 БРЕЙДИ, Роско Roscoe Brady <i>Стр. 83</i>	Национальный институт здоровья (National Institute of Health), США	Клеточная биология	Наследственные нервные заболевания, связанные с нарушением метаболизма липидов.	<i>Emerging strategies for the treatment of hereditary metabolic storage disorders. Brady RO. Rejuvenation Res. 2006 Summer;9(2):237-44.</i> <i>Enzyme replacement for lysosomal diseases. Brady RO. Annu Rev Med. 2006;57: 283-96.</i> <i>Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified glucocerebrosidase in Gaucher's disease. Brady RO, Pentchev PG, Gal AE, Hibbert SR, Dekaban AS. N Engl J Med. 291(19):989-93 (1974).</i>	NINDS, Building 10, Room 3D04, 10 Center Drive, MSC 1260, Bethesda, MD 20892-1260 (301) 496-3285, bradyr@ninds.nih.gov
34	 БРЕННЕР, Чарльз Charles Brenner <i>Стр. 107</i>	Медицинский колледж Университета Айовы (Carver College of Medicine University of Iowa), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии	Метаболизм никотинамид аденин динуклеотида (НАД)	<i>Nicotinamide riboside promotes Sir2 silencing and extends lifespan via Nrk and Urh1/Pnp1/Meu1 pathways to NAD+. Belenky P, Racette FG, Bogan KL, McClure JM, Smith JS, Brenner C.</i> <i>Nicotinic acid, nicotinamide, and nicotinamide riboside: a molecular evaluation of NAD+ precursor vitamins in human nutrition. Bogan KL, Brenner C., 2008 Nicotinamide riboside kinase structures reveal new pathways to NAD+. Tempel W, Rabeh WM, Bogan KL, Belenky P, Wojcik M, Seidle HF, Nedyalkova L, Yang T, Sauve AA, Park HW, Brenner C., 2007</i>	Carver College of Medicine University of Iowa 51 Newton Rd 4-403 BSB Iowa City, IA 52242 (319) 335-7934 (319) 384-4099 charles-brenner@uiowa.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
35	 БРОКС, Джереми Jeremy Brockes <i>Стр. 215</i>	Факультет биохимии, колледж университета Лондона (Department of Biochemistry, University College London), Великобритания	Регенерация тканей, клеточная терапия	Клеточные и молекулярные механизмы регенерации саламандр	<i>Appendage regeneration in adult <u>einberger</u> and implications for regenerative medicine. JP Brockes and A Kumar. Science. 2005. 310, 1919-1923</i> <i>Molecular Basis for the Nerve Dependence of Limb Regeneration in an Adult Vertebrate. A Kumar, JW Godwin, PB. Gates, AA Garza-Garcia, JP. Brockes. Science. 2007. 318, 722-727</i> <i>Comparative Aspects of Animal Regeneration. Jeremy P. Brockes and Anoop Kumar. Annual Review of Cell and Developmental Biology, 2008, 24, 525-549</i>	Department of Biochemistry, University College London, Gower Street, London WC1E 6BT, UK. +44 (020) 767-94483 j.brockes@ucl.ac.uk
36	 БРОНИКОВСКИ, Анне Anne Bronikowski <i>Стр. 8</i>	Отдел экологии, эволюции и биологии организмов в Университете штата Айовы (Department of Ecology, Evolution, and Organismal Biology, Iowa State University) Эймс, США	Эволюция, экология, сравнительная биология	Эволюция старения на примере долго и коротко живущих змей одного вида	<i>Evolution of senescence in nature: physiological evolution in populations of garter snake with divergent life histories. Robert KA, Bronikowski AM. Am Nat. 2010 Feb;175(2):147-59.</i> <i>Evolutionary ecology of endocrine-mediated life-history variation in the garter snake <i>Thamnophis elegans</i>. Sparkman AM, Vleck CM, Bronikowski AM. Ecology. 2009 Mar;90(3):720-8</i>	253 Bessey Hall Iowa State University Ames, Iowa 50011 (515) 294-0133 abroniko@iastate.edu
37	 БРОШ, Роберт Robert M. Brosh <i>Стр. 102</i>	Лаборатория молекулярной геронтологии Национальный институт старения (Laboratory of Molecular Gerontology, National Institute of Aging), США	Молекулярная биология	Роль хеликаз в процессе старения	<i>Premature aging syndrome gene WRN genetically interacts with a topoisomerase. Aggarwal M, Brosh RM Jr. Cell Cycle. 2009 Jul 15;8(14):2143.</i> <i>Human premature aging, DNA repair and RecQ helicases. Brosh RM Jr, Bohr VA. Nucleic Acids Res. 2007;35(22):7527-7544.</i> <i>DNA repair helicases as targets for anti-cancer therapy. Gupta R, Brosh RM Jr. Curr Med Chem. 2007;14(5):503-517.</i>	5600 Nathan Shock Drive, Baltimore, MD 21224, USA. (410) 558-8578 broshr@grc.nia.nih.gov
38	 БРЮНЕ, Энн Anne Brunet <i>Стр. 126</i>	Отделение генетики Медицинской школы Стенфордского университета (Department of Genetics, Stanford University School of Medicine), США	Биология старения, молекулярная биология, клеточные технологии, возрастные заболевания, связанные со старением	Молекулярные основы долголетия, с акцентом на роль нервной системы в области контроля процесса старения	<i>Signaling networks in aging. Greer EL, Brunet A. J Cell Sci. 2008 Feb 15;121(Pt 4):407-412.</i> <i>FoxO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression. Greer EL, Brunet A. Oncogene. 2005 Nov 14;24(50):7410-7425</i> <i>FoxO transcription factors in the maintenance of cellular homeostasis during aging. Salih DA, Brunet A. Curr Opin Cell Biol. 2008 Apr;20(2):126-136.</i>	Alway Building, M336 Stanford University School of Medicine 300 Pasteur Drive Stanford, CA 94305 (650) 725 8042 anne.brunet@stanford.edu
39	 БУКАЛА, Ричард Richard Bucala <i>Стр. 146</i>	Отдел внутренней медицины, медицинской школы Йельского университета (Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии, возрастные заболевания, связанные со старением	Продукты неэнзиматического гликозилирования при старении и возрастных заболеваниях	<i>Tumor growth-promoting properties of macrophage migration inhibitory factor. Bifulco C, McDaniel K, Leng L, Bucala R. Curr Pharm Des. 2008;14(36):3790-3801.</i> <i>Association between acute-phase reactants and advanced glycation end products in type 2 diabetes. Tan KC, Chow WS, Tam S, Bucala R, Betteridge J. Diabetes Care. 2004 Jan;27(1):223-228.</i> <i>Circulating fibrocytes: cellular basis for NSF. Bucala R. J Am Coll Radiol. 2008 Jan;5(1):36-39.</i>	Yale University School of Medicine P.O. Box 208031 New Haven, CT 06520-8031 (203) 785-2453 einber.bucala@yale.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
40	 БУРГЕРИНГ, Баудевейн Boudewijn M.Th. Burgering <i>Стр. 125</i>	Отдел биомедицинской генетики Медицинского центра Университета Утрехта (Department of Biomedical Genetics, University Medical Center Utrecht), Нидерланды	Физиологическая химия	Роль сигнализации через ПКБ / FOXO в процессе старения и развитии возрастных заболеваний, в т.ч. рака и диабета	<p><i>Direct control of the transcription factor forkhead AFX by protein kinase B. FOXO transcription factor activation by oxidative stress mediated by small GTPase Ral and JNK</i> Vries-Smits LMM, Essers MAG, Saarloos I., Weijzen S., Bos J.L., Burgering BMT. <i>EMBO J</i> 23: 4802–4812, 2004.</p> <p><i>FOXO transcription factor activation by oxidative stress mediated by small GTPase Ral and JNK</i>. Vries-Smits LMM, Essers MAG, Saarloos I., Weijzen S., Bos J.L., Burgering BMT. <i>EMBO J</i> 2004, 23: 4802–4812</p> <p><i>The Peptidyl-Isomerase Pin1 Regulates p27kip1 Expression through Inhibition of Forkhead Box O Tumor Suppressors</i>. Arjan B. Brenkman, Peter L.J. de Keizer, Niels J.F. van den Broek, Petra van der Groep, Paul J. van Diest, Armando van der Horst, Alida M.M. Smits and Boudewijn M.T. Burgering. <i>Cancer Research</i>, 2008, 68(18), 7597–7605.</p>	PO Box 85500 3508 GA Utrecht 3508 Netherlands +31 (0) 88 75 61918 B.M.T.Burgering@med.uu.nl BMTBurgering@umcutrecht.nl
41	 БУФФЕН-ШТЕЙН, Рошель Rochelle Buffenstein <i>Стр. 14</i>	Факультет физиологии центра наук о здоровье Университета Техаса (Department of Physiology, Health Science Center, University of Texas, UTHSC), США	Физиология, клеточная биология, сравнительная биogerонтология	Оценка возраст зависимых изменений у различных видов организмов	<p><i>Negligible senescence in the longest living rodent, the naked mole-rat: insights from a successfully aging species</i>. Buffenstein R. <i>J Comp Physiol [B]</i>. 2008 Jan 8.</p> <p><i>The oxidative stress theory of aging: embattled or invincible? Insights from non-traditional model organisms</i>. Buffenstein R, Edrey YH, Yang T, Mele J. <i>Age (Dordr)</i>. 2008, 30(2-3):99-109.</p> <p><i>Endocrine function in naturally long-living small mammals</i>. Buffenstein R, Pinto M. <i>Mol Cell Endocrinol</i>. 2009 Feb 5;299(1):101-11</p>	7703 Floyd Curl Drive, San Antonio, TX 78229-3900 (210) 562-5062 buffenstein@uthscsa.edu
42	 БЭДЛИ, Эндрю Andrew Badley <i>Стр. 163</i>	Отделение инфекционных заболеваний, клиника Майо (MAYO Clinic), США	Инфекционные заболевания	Вирусные белки как модификаторы иммунного ответа клеток	<p><i>Mitochondrion-mediated apoptosis in HIV-1 infection</i>. Badley AD, Roumier T, Lum JJ, Kroemer G. <i>Trends Pharmacol Sci</i>. 2003 Jun;24(6):298-305.</p> <p><i>The TRAIL to viral pathogenesis: the good, the bad and the ugly</i>. Cummins N, Badley A. <i>Curr Mol Med</i>. 2009 May;9(4):495-505.</p> <p><i>Resistance to apoptosis: mechanism for the development of HIV reservoirs</i>. Lum JJ, Badley AD. <i>Curr HIV Res</i>. 2003 Jul;1(3):261-274.</p>	200 First Street SW, Rochester, MN 55905. (507) 284-3747. Badley.Andrew@mayo.edu
43	 БЭРИНГТОН, Торбен Torben Barington <i>Стр. 201</i>	Центр терапии стволовыми клетками, отделение клинической иммунологии, университет Южной Дании (Department of Clinical Immunology, Odense University Hospital), Дания	Регенерация тканей, клеточная терапия, стволовые клетки	Молекулярно-биологические аспекты клинической иммунологии, трансфизиология	<p><i>Strategies for future histocompatible stem cell therapy</i>. Nehlin JO, Barington T. <i>Biogerontology</i>. 2009 Aug;10(4):339-376.</p> <p><i>Identification of a membrane proteomic signature for human embryonic stem cells independent of culture conditions</i>. Harkness L, Christiansen H, Nehlin J, Barington T, Andersen JS, Kassem M. <i>Stem Cell Res</i>. 2008 Sep;1(3):219-27.</p> <p><i>Detection of non-DeltaGT.NCF-1 mutations in chronic granulomatous disease</i>. Jakobsen MA, Pedersen SS, Barington T. <i>Genet Test Mol Biomarkers</i>. 2009 Aug;13(4):505-510.</p>	7631, Rigshospitalet, Tagensvej 20, DK-2200 Copenhagen N, Denmark +45-(0)-3545-7631; barington@dadlnet.dk
44	 БЮЕЛЕР, Гансруэди Hansruedi Büeler <i>Стр. 63</i>	Университет Цюриха (University of Zurich), Швейцария	Генетика	Молекулярно-генетические основы развития болезни Паркинсона, возможности генной инженерии и генной терапии в лечении нейродегенеративных и связанных с возрастом заболеваний.	<p><i>Impaired mitochondrial dynamics and function in the pathogenesis of Parkinson's disease</i>. Büeler H. <i>Exp Neurol</i>. 2009 Aug;218(2):235-46.</p> <p><i>Hsp70 gene transfer by adeno-associated virus inhibits MPTP-induced nigrostriatal degeneration in the mouse model of Parkinson disease</i>. Dong Z, Wolfer DP, Lipp HP, Büeler H. <i>Mol Ther</i>. 2005 Jan;11(1):80-88.</p> <p><i>Transduction profiles of recombinant adeno-associated virus vectors derived from serotypes 2 and 5 in the nigrostriatal system of rats</i>. Paterna JC, Feldon J, Büeler H. <i>J Virol</i>. 2004 Jul;78(13):6808-17.</p>	Y55-L88 Winterthurerstrasse 190 CH-8057 Zurich Schweiz +41 (44) 635-3141 hansruedi.bueler@molbio.unizh.ch

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
45	 БЮКЛЕ, Александр Alexander Bürkle <i>Стр. 186</i>	Кафедра молекулярной токсикологии, биологический факультет университета Констанца (Chair of Molecular Toxicology, Department of Biology, University of Konstanz), Германия	Молекулярная токсикология	Роль поли-ADP-рибозилирования и репарации ДНК в старении	<i>Aging of different avian cultured cells: Lack of ROS-induced damage and quality control mechanisms. Strecker V, Mai S, Muster B, Beneke S, Bürkle A, Bereiter-Hahn J, Jendrach M. Mech Ageing Dev. 2009</i> <i>Rapamycin inhibits poly(ADP-ribosylation) in intact cells. Fahrner J, Wagner S, Bürkle A, Königsrainer A. Biochem Biophys Res Commun 2009;386:232-236.</i> <i>DNA repair and PARP in aging. Bürkle A. Free Radic Res. 2006 Dec;40(12):1295-1302.</i>	Molecular Toxicology Group, University of Konstanz, Box X911, D-78457, Konstanz, Germany. +49 (7531) 88-4035 alexander.buerkle@uni-konstanz.de
46	 ВАДА, Кейджи Keiji Wada <i>Стр. 77</i>	Отделение нейродегенеративных заболеваний, национальный институт неврологии, национальный центр неврологии и психиатрии (Department of Degenerative Neurological Diseases, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry), Япония	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии, возрастные заболевания, связанные со старением	Проблемы, связанные с нейродегенеративными заболеваниями, в том числе опосредованными возрастом	<i>Aberrant molecular properties shared by familial Parkinson's disease-associated mutant UCH-L1 and carbonyl-modified UCH-L1. Kabuta T, Setsuie R, Mitsui T, Kinugawa A, Sakurai M, Aoki S, Uchida K, Wada K. Hum Mol Genet. 2008 May 15;17(10):1482-96.</i> <i>Insights into links between familial and sporadic Parkinson's disease: Physical relationship between UCH-L1 variants and chaperone-mediated autophagy. Kabuta T, Wada K. Autophagy. 2008 Aug 16;4(6):827-9.</i> <i>Aberrant Interaction between Parkinson Disease-associated Mutant UCH-L1 and the Lysosomal Receptor for Chaperone-mediated Autophagy. Tomohiro Kabuta, Akiko Furuta, Shunsuke Aoki, Koh Furuta and Keiji Wada. J Biol Chem. 2008 Aug 29; 283(35):23731-8.</i>	4-1-1 Ogawa-Higashi, Kodaira, Tokyo 187, Japan +81 (42) 341-2712 wada@ncnp.go.jp http://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r4/index_e.html
47	 ВАЙ, Ян Jan Vijg <i>Стр. 98</i>	Отделение генетики медицинского колледжа Альберта Эйнштейна (Department of Genetics, Albert Einstein College of Medicine), США.	Генетика	Факторы, влияющие на генетическую нестабильность ДНК.	<i>Genome Dynamics and Transcriptional Deregulation in Aging Rita Busuttill, Rumana Bahar, and Jan Vijg Neuroscience. 2007 Apr 14;145(4):1341-7.</i> <i>Epigenetic factors in aging and longevity. Gravina S, Vijg J. Pflugers Arch. 2010 Jan;459(2):247-58.</i> <i>Aging and genome maintenance: lessons from the mouse? Hasty P, Campisi J, Hoeijmakers J, van Steeg H, Vijg J. Science. 2003 Feb 28;299(5611):1355-1359.</i>	Albert Einstein College of Medicine Michael F. Price Center 1301 Morris Park Avenue, Bronx, NY 10461 (718) 678-1151 jan.vijg@einstein.yu.edu
48	 ВАЙС, Самуэль Samuel Weiss <i>Стр. 198</i>	Отделение клеточной биологии и анатомии/фармакологии университета Калгари, Хотчкисский институт мозга (Department of Cell Biology & Anatomy/Pharmacology University of Calgary, Hotchkiss Brain Institute), Канада	Клеточная биология, генетика, молекулярная биология	Стволовые клетки ЦНС, нейрогенез и влияющие на него факторов	<i>Aging results in reduced epidermal growth factor receptor signaling, diminished olfactory neurogenesis, and deficits in fine olfactory discrimination. Enwere E, Shingo T, Gregg C, Fujikawa H, Ohta S, Weiss S. J Neurosci. 2004 Sep 22;24 (38):8354-65.</i> <i>Immunobiology of oligodendrocytes in multiple sclerosis, Ruffini F, Chojnacki A, Weiss S, Antel JP. Adv Neurol. 2006. 98:47-63.</i> <i>Radial glial cells as neuronal precursors: the next generation?, Gregg CT, Chojnacki AK, Weiss S. J. Neurosci Res. 2002 Sep 15. 69(6):708-13.</i>	3330 Hospital Drive NW Calgary, Alberta T2N 4N1 + 1 (403) 220-3994 weiss@ucalgary.ca http://www.hbi.ucalgary.ca
49	 ВАЙСМАН, Ирвинг Irving L. Weissman <i>Стр. 126</i>	Институт биологии стволовых клеток и регенеративной медицины, Стэнфордский университет (Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, Stanford University), США	Молекулярная биология	Нормальное и патологическое функционирование клеток крови, проблемы регенерации сосудов, лейкемии, трансплантации костного мозга.	<i>Hematopoietic stem and progenitor cells and the inflammatory response. Jaiswal S, Weissman IL. Ann NY Acad Sci. 2009. 1174:118-21.</i> <i>CD47 is an adverse prognostic factor and therapeutic antibody target on human acute myeloid leukemia stem cells. Majeti R, Chao MP, Alizadeh AA, Pang WW, Jaiswal S, Gibbs KD Jr, van Rooijen N, Weissman IL. Cell. 2009. 138(2):286-99.</i> <i>Sustained in vitro intestinal epithelial culture within a Wnt-dependent stem cell niche. Ootani A, Li X, Sangiorgi E, Ho QT, Ueno H, Toda S, Sugihara H, Fujimoto K, Weissman IL, Capecchi MR, Kuo CJ. Nat Med. 2009. 15(6):701-6.</i>	B257 Beckman Center Stanford, California 94305 (650) 723-6520 irv@stanford.edu

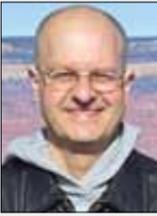
№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
50	 ВАНГ, Денгшун Dengshun Wang <i>Стр. 83</i>	Отделение патологии и лабораторной медицины, медицинский университет Висконсина, (Department of Pathology and Laboratory Medicine University of Wisconsin), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии, заболевания, связанные со старением	Механизмы, лежащих в основе нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера)	<i>Tissue Transglutaminase, Protein Cross-linking and Alzheimer's Disease: Review and Views.</i> Wang DS, Dickson DW, Malter JS. <i>Int J Clin Exp Pathol.</i> 2008. 1(1):5-18. <i>Neuroprotective activities of enzymatically hydrolyzed peptides from porcine hide gelatin.</i> Wang S, Wang DS, Wang R. <i>Int J Clin Exp Med.</i> 2008.1(3):283-93. 2008. <i>Beta-Amyloid Degradation and Alzheimer's Disease.</i> Wang DS, Dickson DW, Malter JS. <i>J Biomed Biotechnol.</i> 2006(3):58406.	Medicine University of Wisconsin, School of Medicine and Public Health 1300 University Avenue Madison, WI 53706 608-262-9825 dwang6@wisc.edu http://www.pathology.wisc.edu/labs/wang/
51	 ВАНГ, Минг-Фу Ming-Fu Wang <i>Стр. 252</i>	Факультет пищевых ресурсов и питания, Университета Провиденса (Department of Food and Nutrition, Providence University), Тайвань	Физиология, клеточные технологии, регенерация тканей	Физиология пищеварения, клиническая биохимия	<i>Effect of Monascus-fermented products on learning and memory in the SAMP8 mice.</i> Ou HP, Wang MF, Yang SC, Yamamoto S, Wang CC. <i>J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).</i> 2007 Jun;53(3):253-60. <i>Favorable effects of tea on reducing the cognitive deficits and brain morphological changes in senescence-accelerated mice.</i> Chan YC, Hosoda K, Tsai CJ, Yamamoto S, Wang MF. <i>J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).</i> 2006 Aug;52(4):266-73.	200 Chungchi Rd., Shalu, Taichung 433, Taiwan, R.O.C. + 886(4) 2632-8001 mfwang@pu.edu.tw http://www.fn.pu.edu.tw/chinese/subfiles/member/mfwang.html
52	 ВАНГ, Ксян-Донг Xiang-Dong Wang <i>Стр. 87</i>	Лаборатория биологии питания и рака, исследовательский центр по изучению старения при университете Тафтса (Nutrition and Cancer Biology Laboratory, Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University), США	Молекулярная и клеточная биология	Влияние каротиноидов и ретиноидов на молекулярные и сигнальные пути, при раке легких, печени, толстой кишки и т.д.	<i>Increased apoptosis in high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in rats is associated with c-Jun NH2-terminal kinase activation and elevated proapoptotic Bax.</i> Wang Y, Ausman LM, Russell RM, Greenberg AS, Wang XD. <i>J Nutr.</i> 2008 Oct;138(10):1866-1871. <i>Apo-10'-lycopenoic acid induces Nrf2-mediated expression of phase II detoxification and antioxidant enzymes in human bronchial epithelial cells.</i> Lian F, and Wang X-D. <i>International Journal of Cancer.</i> 2008;123:1262-1268. <i>Lycopene metabolites, apo-10'-lycopenoic acid, inhibits the growth of lung cancer cells in vitro and suppresses lung carcinogenesis in A/J mice in vivo.</i> Lian F, Smith D, Ernst H, Russell RM, Wang X-D. <i>Carcinogenesis.</i> 2007;28:1567-1574.	711 Washington Street, Boston, MA 02111-1524, (617) 556-3130 xiang-dong.wang@tufts.edu
53	 ВИЗЕРС, Доминик Dominique Withers <i>Стр. 54</i>	Медицинское отделение университетского колледжа Лондона (Division of Medicine, University College London), Великобритания	Биология старения, молекулярная биология, клеточные технологии,	Молекулярные, клеточные системы, когнитивные способности	<i>AMPK is essential for energy homeostasis regulation and glucose sensing by POMC and AgRP neurons.</i> Claret, M., Smith, M.A., Batterham, R.L., Selman, C., Choudhury, A., Fryer, L.G.D., Clements, M., Al-Qassab, H., Heffron, H., Xu, A.W., Speakman, J.R., Barsh, G.S., Viollet, B., Vaulont, S., Ashford, M.L.J., Carling, D., Withers, D.J. <i>Journal of Clinical Investigation.</i> 2007. 117(8), 2325-2336. <i>Evolutionarily conservation of regulated longevity assurance mechanisms.</i> McElwee, J.J., Schuster, E., Blanc, E., Piper, M.D., Thomas, J.H., Patel, D.S., Selman, C., Withers, D.J., Thornton, J.M., Partridge, L., Gems, D.H. <i>Genome Biology.</i> 2007. 8(7), R132.	Rayne Building, 5 University Street, London +44 (020) 7679 6586 d.withers@ucl.ac.uk
54	 ВИЛКОКС, Крейг Craig Willcox	Исследовательский Центр Окинавы по изучению продолжительности жизни (Okinawa Research Center for Longevity Science), Япония	Демография старения	Изучение долгожителей-японцев на Окинаве и Гавайских островах	<i>Willcox DC, Willcox BJ, Wang NC, He Q, Rosenbaum M, Suzuki M. Life at the extreme limit: phenotypic characteristics of supercentenarians in Okinawa.</i> <i>J Gerontol A Biol Sci Med Sci.</i> 2008 Nov;63(11):1201-8. <i>Willcox BJ, Donlon TA, He Q, Chen R, Grove JS, Yano K, Masaki KH, Willcox DC, Rodriguez B, Curb JD. FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity.</i> <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 2008 Sep 16;105(37):13987-92. Epub 2008 Sep 2.	846 South Hotel Street, Suite 301, Honolulu, HI 96813, USA (808) 524-4411 bjwillcox@phrihawaii.org
55	 ВИЛКОКС, Брэд Brad Willcox <i>Стр. 18</i>				<i>Willcox BJ, Willcox DC, Todoriki H, Fujiyoshi A, Yano K, He Q, Curb JD, Suzuki M. Caloric restriction, the traditional Okinawan diet, and healthy aging: the diet of the world's longest-lived people and its potential impact on morbidity and life span.</i> <i>Ann N Y Acad Sci.</i> 2007 Oct;1114:434-55.	

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
56	 ВИЛЛИС, Ян Jan Willis <i>Стр. 109</i>	Отделение биохимии Медицинского колледжа Альберта Энштейна (Albert Einstein College of Medicine), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии	Механизмы регуляции транскрипции эукариотических клеток в ответ на питание, окружающую среду и клеточный стресс	<i>Chemical activation of Sir2-dependent silencing by relief of nicotinamide inhibition. Sauve AA, Moir RD, Schramm VL, Willis IM.</i> <i>Protein kinase A regulates RNA polymerase III transcription through the nuclear localization of Maf1. Moir RD, Lee J, Haessler RA, Desai N, Engelke DR, Willis IM, 2006.</i> <i>Integration of nutritional and stress signaling pathways by Maf1. Willis IM, Moir RD, 2007.</i>	Albert Einstein College of Medicine Jack and Pearl Resnick Campus 1300 Morris Park Avenue Bronx, NY 10461 (718) 430-2839 willis@aecom.yu.edu
57	 ВИКБИ, Андерс Anders Wikby <i>Стр. 172</i>	Факультет естествознания и биомедицины Университет Йонкопинг (Department of Natural Science and Biomedicine, Jönköping University), Швеция	Эпидемиология старения	Иммунные факторы риска и продолжительность жизни	<i>The immune risk profile is associated with age and gender: findings from three Swedish population studies of individuals 20-100 years of age. Wikby A, Månsson IA, Johansson B, Strindhall J. Biogerontology 2008; 9:299-308.</i> <i>Cytomegalovirus and human immunosenescence Pawelec G, Derhovanessian E, Larbi A, Strindhall J, Wikby A. Rev Med Virol 2009; 19:47-56</i>	P.O. Box 1038, Room Ga1005 Banarpsgatan 39 SE-551 11 Jönköping Sweden +46(36)-101302 anders.wikby@hhj.hj.se
58	 ВИССЕЛЬ, Брюс Bryce Vissel <i>Стр. 249</i>	Гарванский институт медицинских исследований (Garvan Institute of Medical Research), Австралия.	Нейробиология, регенерация тканей, клеточная терапия	Нейрогенез, онкогенез, стволовые клетки, регуляция роста нейронов	<i>Activin in the brain modulates anxiety-related behavior and adult neurogenesis. Ageta H, Murayama A, Migishima R, Kida S, Tsuchida K, Yokoyama M, Inokuchi K. PLoS One. 2008 Apr 2;3(4):1869.</i> <i>Activin and basic fibroblast growth factor regulate neurogenesis of murine embryonal carcinoma cells. Ameerun RF, de Winter JP, van den Eijnden-van Raaij AJ, den Hertog J, de Laat SW, Tertoolen LG. Cell Growth Differ. 1996 Dec;7(12):1679-88.</i>	384 Victoria Street Darlinghurst Sydney NSW 2010 Australia +61 (02) 9295 8100 b.vissel@garvan.org.au
59	 ВИШИК, Клод Claude Wischik <i>Стр. 85</i>	Абердинский университет (University of Aberdeen), Великобритания	Молекулярная биология	Терапевтическое лечение таупатий	<i>Subunit structure of paired helical filaments in Alzheimer's disease. Wischik CM, Crowther RA, Stewart M, Roth M. J Cell Biol. 1985 100(6):1905-12.</i> <i>Cloning and sequencing of the cDNA encoding a core protein of the paired helical filament of Alzheimer disease: identification as the microtubule-associated protein tau. Goedert M, Wischik CM, Crowther RA, Walker JE, Klug A. Proc Natl Acad Sci. 1988;85(11):4051-5</i> <i>Selective inhibition of Alzheimer disease-like tau aggregation by phenothiazines. Wischik CM, Edwards PC, Lai RY, Roth M, and Harrington CR. Proc Natl Acad Sci. 1996 93(20):11213-11218.</i>	91 High Street Aberdeen, AB24 3EN, United Kingdom +44 (122) 455-5709 c.m.wischik@abdn.ac.uk
60	 ВЛАССАРА, Хелен Helen Vlassara <i>Стр. 147</i>	Медицинская школа Гора Синай (Mount Sinai Medical Center) Нью-Йорк, США	Молекулярная биология	Борьба с конечными продуктами гликирования белков	<i>Identifying advanced glycation end products as a major source of oxidants in aging: implications for the management and/or prevention of reduced renal function in elderly persons. Vlassara H, Uribarri J, Ferrucci L, Cai W, Torreggiani M, Post JB, Zheng F, Striker GE. Semin Nephrol. 2009 Nov;29(6):594-603.</i> <i>Protection against loss of innate defenses in adulthood by low advanced glycation end products (AGE) intake: role of the antiinflammatory AGE receptor-1. Vlassara H, Cai W, Goodman S, Pyzik R, Yong A, Chen X, Zhu L, Neade T, Beerl M, Silverman JM, Ferrucci L, Tansman L, Striker GE, Uribarri J. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Nov;94(11):4483-91.</i>	One Gustave Levy Place, New York, NY 10029 (212) 241-1887 helen.vlassara@mssm.edu
61	 ВОВК, Брайен Brian Wowk <i>Стр. 221</i>	Научно-исследовательская компания Медицина 21-го века, Калифорния (Twenty First Century Medicine, Inc.), США	Регенеративная медицина и криобиология	Криоконсервация клеток, органов и тканей методом витрификации для последующей трансплантации	<i>Thermodynamic aspects of vitrification. Wowk B. Cryobiology. 2009 Jun 16.</i> <i>Cryopreservation of complex systems: the missing link in the regenerative medicine supply chain. Fahy GM, Wowk B, Wu J. Rejuvenation Res. 2006 Summer;9(2):279-91. Review. Erratum in: Rejuvenation Res. 2006 Winter;9(4):509.</i>	21st Century Medicine, Inc., 14960 Hilton Drive, Fontana, CA 92336, USA. (909) 466-8633 wowk@21cm.com

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
62	 ВЭЙ, Линг Ling Wei <i>Стр. 248</i>	Медицинский университет Южной Каролины (Medical University of South Carolina), США.	Медицина, неврология, клеточная терапия	Разработка способов восстановления клеток мозга после травм мозга	<i>Transplantation of embryonic stem cells overexpressing Bcl-2 promotes functional recovery after transient cerebral ischemia. Wei L, Cui L, Snider BJ, Rivkin M, Yu SS, Lee CS, Adams LD, Gottlieb DI, Johnson EM Jr, Yu SP, Choi DW. Neurobiol Dis. 2005 Jun-Jul;19(1-2):183-93.</i> <i>Necrosis, apoptosis and hybrid death in the cortex and thalamus after barrel cortex ischemia in rats. Wei L, Ying DJ, Cui L, Langsdorf J, Yu SP. Brain Res. 2004 Oct 1;1022(1-2):54-61.</i>	Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110, USA (843) 792-4112 weil@muscu.edu
63	 ГАВРИЛОВ, Леонид Leonid Gavrilov	Центр по проблемам старения при Университете Чикаго (Center on Aging, NORC and The University of Chicago), США	Демография старения	Демографические закономерности в процессах старения	<i>Search for Mechanisms of Exceptional Human Longevity. Gavrilova N.S., Gavrilov L.A. Rejuvenation Research, 2010, 13 (2): In Press.</i> <i>Genetic Influences in Later Life. Gavrilova N.S., Gavrilov L.A. In: D. Carr (Editor), Encyclopedia of the Life Course and Human Development, Macmillan Reference USA, 2009, vol.3, pp.165-170.</i> <i>Can exceptional longevity be predicted? Gavrilova N.S., Gavrilov L.A. Contingencies [Journal of the American Academy of Actuaries], 2008, July/August issue, pp. 82-88.</i> <i>Search for Predictors of Exceptional Human Longevity: Using Computerized Genealogies and Internet Resources for Human Longevity Studies. Gavrilova N.S., Gavrilov L.A. North American Actuarial Journal, 2007, 11(1): 49-67.</i>	1155 East 60th Street Chicago, IL 60637-2745, USA (773) 256-6359 http://longevity-science.org gavrilov@longevity-science.org
64	 ГАВРИЛОВА, Наталья Nataliya Gavrilova <i>Стр. 17</i>					
65	 ГАЛАХЕР, Микела Michela Gallagher <i>Стр. 235</i>	Отделение психологических наук и наук о мозге, университет Джона Хопкинса (Department of Psychological and Brain Sciences, Johns Hopkins University), США	Нейробиология	Нейронные сети внимания и памяти, нарушения когнитивных функций при старении и поиск способов их коррекции	<i>Treatment strategies targeting excess hippocampal activity benefit aged rats with cognitive impairment. Koh MT, Haberman RP, Foti S, McCown TJ, Gallagher M. Neuropsychopharmacology. 2009 Dec 23.</i> <i>Prominent hippocampal CA3 gene expression profile in neurocognitive aging. Haberman RP, Colantuoni C, Stocker AM, Schmidt AC, Pedersen JT, Gallagher M. Neurobiol Aging. 2009</i> <i>Cognitive aging: a common decline of episodic recollection and spatial memory in rats. Robitsek RJ, Fortin NJ, Koh MT, Gallagher M, Eichenbaum H. J Neurosci. 2008; 28(36):8945-8954.</i>	3400 N. Charles St. Baltimore, MD 21218 (410) 516-0167 michela@jhu.edu
66	 ГЕЛИНАС, Селин Celine Gelinas <i>Стр. 88</i>	Отделение биохимии и рака, институт Нью-Джерси, медицинская школа Р. В. Джонсона, (Department of Biochemistry and Cancer, Institute of New Jersey, Robert Wood Johnson Medical School), США	Молекулярная биология, клеточные технологии, генетика	Влияние NFκB на выживание раковых клеток	<i>Regulation of programmed cell death by NF-kappaB and its role in tumorigenesis and therapy. Fan Y, Dutta J, Gupta N, Fan G, Gelinac C. Adv Exp Med Biol. 2008;615:223-50.</i> <i>Molecular Basis of Oncogenesis by NF-κB: From a Bird's Eye View to a RELEVANT Role in Cancer. Yongjun Fan, Jui Dutta, Nupur Gupta and Céline Gelinac NF-κB/Rel Transcription Factor Family; Molecular Biology Intelligence Unit; Springer US; 2006; p. 112-130.</i> <i>Repression of B-cell linker (BLNK) and B-cell adaptor for phosphoinositide 3-kinase (BCAP) is important for lymphocyte transformation by rel proteins.</i> <i>Gupta N, Delrow J, Drawid A, Sengupta AM, Fan G, Gelinac C. Cancer Res. 2008 Feb 1;68(3):808-14.</i>	CABM, 679 Hoes Lane, Piscataway, NJ 08854-5638, USA. (732) 235-5035 gelinas@cabm.rutgers.edu http://www2.cabm.rutgers.edu/faculty/index.htm
67	 ГЕМС, Дэвид David Gems <i>Стр. 92</i>	Институт здорового старения, Лондонский университетский колледж (Institute of Healthy Aging, UCL), Великобритания	Генетика, молекулярная биология, биология старения	Гены старения, механизмы старения и стрессоустойчивости на модели C. Elegans	<i>Antioxidant defense and aging in C. elegans: Is the oxidative damage theory of aging wrong? D. Gems, R. Doonan. Cell Cycle. 2009. 8: 1681-1687</i> <i>Clustering of genetically defined allele classes in the Caenorhabditis elegans DAF-2 insulin/IGF-1 receptor. D.S. Patel, A. Garza-Garcia, M. Nanji, J.J. McElwee, D. Ackerman, P.C. Driscoll, D. Gems. Genetics. 2008. 178: 931-946.</i> <i>Sex-specific effects of the DAF-12 steroid receptor on aging in Caenorhabditis elegans. D. McCulloch, D. Gems. Annals of the New York Academy of Sciences. 2007</i>	University College London, The Darwin Building, Gower Street, London WC1E 6BT. +44 (0) 207 679 4381 david.gems@ucl.ac.uk

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
68	 ГЕРНЕР, Петер Peter Gerner <i>Стр. 179</i>	Центр исследования боли, департамент анестезиологии Гарвардской медицинской школы (Pain Research Center, Department of Anesthesiology, Harvard Medical School), США	Медицина, анестезиология; боль	Киназы (МАРК) сигнальные пути которых, регулируют хронические боли; роль матриц металлопротеаз (ММП) в развитии хронических болей.	<i>Selective inhibition of JNK with a peptide inhibitor attenuates pain hypersensitivity and tumor growth in a mouse skin cancer pain model. Gao YJ, Cheng JK, Zeng Q, Xu ZZ, Decosterd I, Xu X, Ji RR; 2009</i> <i>MAP kinase and pain. Ji RR, Gereau RW, Malcangio M, Strichartz GR; 2009</i> <i>Activation of JNK pathway in persistent pain. Gao YJ, Ji RR; 2008</i>	Department of Anesthesiology, Perioperative, and Pain Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA 02115, USA. (617) 732-6889 pgerner@partners.org
69	 ГИБЛИН, Франк Frank Giblin <i>Стр. 153</i>	Университет Окленд (Oakland University), США	Молекулярные механизмы нарушения зрения при старении	Механизмы возникновения катаракты и повреждения фоторецепторов сетчатки	<i>Mechanism of lysine oxidation in human lens crystallins during aging and in diabetes. Fan X, Zhang J, Theves M, Strauch C, Nemet I, Liu X, Qian J, Giblin FJ, Monnier VM. J Biol Chem. 2009 Oct 23.</i> <i>Methionine sulfoxide reductase A (MsrA) restores alpha-crystallin chaperone activity lost upon methionine oxidation. Brennan LA, Lee W, Giblin FJ, David LL, Kantorow M. Biochim Biophys Acta. 2009 Sep 3.</i>	Biomedical Sciences Department, Charles E. Schmidt College of Biomedical Science, Florida Atlantic University, Boca Raton, FL, USA. (248) 370-2395 giblin@oakland.edu
70	 ГИЛИИ, Давид David Gilley <i>Стр. 40</i>	Отдел медицинской и молекулярной генетики Университета Индианы (Department of Medical & Molecular Genetics, Indiana University), США	Молекулярная биология, клеточная терапия	Теломерные участки хромосом млекопитающих и регуляция их длины	<i>A two way street: the telomere and the DNA damage response. Gilley, D. (2009). Cell Cycle (in press).</i> <i>Factors impacting human telomere homeostasis and age-related disease. Gilley, D., Herbert, B-S., H. Tanaka, Huda N., and T. Reed (2008). Mechanisms of Ageing and Development 29, 27-34.</i> <i>Shared environmental factors associated with telomere length maintenance in elderly male twins Huda, N., H. Tanaka, B-S. Herbert, T. Reed, and D. Gilley, (2007). Aging Cell 6, 709-13.</i>	Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN 46202, USA (317) 274-2241 dpgilley@iupui.edu http://medicine.iu.edu
71	 ГИМБЛ, Джефффри Jeffrey M. Gimble <i>Стр. 199</i>	Лаборатория стволовых клеток, Биомедицинский исследовательский центр Пеннингтона (Pennington Biomedical Research Center), США	Стволовые клетки, перепрограммирование клеток	Регуляторные механизмы дифференцировки стволовых клеток в адипоциты, хондроциты, гематопоэтические поддерживающие клетки, нейрональные клетки и остеобласты.	<i>Salgado AJ, Reis RL, Sousa N, Gimble JM. Adipose Tissue Derived Stem Cells Secrete Soluble Factors and Their Roles in Regenerative Medicine // Curr Stem Cell Res Ther, 2009</i> <i>The epigenetics of adult (somatic) stem cells. Eilertsen KJ, Floyd Z, Gimble JM. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 18(3):189-206, 2008</i> <i>Differentiation of adipose stem cells. Bunnell BA, Estes BT, Guilak F, Gimble JM. Methods Mol Biol. 456:155-71, 2008</i>	6400 Perkins Rd., Baton Rouge, LA 70808, USA. (225) 763-3171 gimblejm@pbrc.edu
72	 ГОНОС, Эстафиос Efstathios Gonos <i>Стр. 66</i>	Институт биологических исследований и биотехнологий (Institute of Biological Research and Biotechnology), Греция	Молекулярная генетика старения человека	Роль протеасом при репликативном старении	<i>Proteasome activation as a novel antiaging strategy. Chondrogianni N, Gonos ES. IUBMB Life. 2008 Oct;60(10):651-5.</i> <i>Proteasome dysfunction in mammalian aging: steps and factors involved. Chondrogianni N, Gonos ES. Exp Gerontol. 2005 Dec;40(12):931-8. Epub 2005 Oct 24.</i> <i>Oxidative stress in malignant progression: The role of Clusterin, a sensitive cellular biosensor of free radicals</i> <i>Trougakos IP, Gonos ES. Adv Cancer Res. 2009;104:171-210.</i>	48 Vas. Constantinou Ave., Athens 11635, Greece +30 (210) 727-3756 sgonos@eye.gr http://www.eie.gr/nhrf/institutes/ibrb/cvs/cv-gonos-en.html

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
73	 ГОРБУНОВА, Вера Vera Gorbunova <i>Стр. 13, 94</i>	Факультет биологии Университета Рочестера (Department of Biology University of Rochester), США	Сравнительная биогеронтология, молекулярная биология, генетика	Старение, репарации ДНК и рак	<i>Coevolution of telomerase activity and body mass in mammals: from mice to beavers. Gorbunova, V., and A. Seluanov. 2008 Mech. Aging Dev., In press (Invited review)</i> <i>Use of Rad51 promoter for targeted anticancer therapy. Hine, C., Seluanov, A., and V. Gorbunova. 2008 Proc Natl Acad Sci 105(53):20810-5.</i> <i>Distinct tumor suppressor mechanisms evolve in rodent species that differ in size and lifespan. Seluanov, A., Hine, C., Bozzella, M., Hall, A., Sasahara, T.H.C., Ribeiro, A.A.C.M., Catania, K.C., Presgraves, D.C., and V. Gorbunova. 2008. Aging Cell 7(6):813-823.</i> <i>Rodents for comparative aging studies: from mice to beavers Gorbunova, V., Bozzella, M., and A. Seluanov. 2008. Age 30(2-3):111-119.</i>	213 Hutchinson Hall River-Campus Rochester, NY 14627 USA (585) 275-7740 (585) 275-6637 vera.gorbunova@rochester.edu aseluano@mail.rochester.edu
74	 СИЛУЯНОВ, Андрей Andrew Seluanov <i>Стр. 13</i>					
75	 ГРУБЕК-ЛЕБЕНШТАЙН, Беатрис Beatrix Grubeck-Loebenstein <i>Стр. 165</i>	Институт биомедицинского исследования старения Австрийской академии наук (Institute for biomedical aging research of the Austrian Academy of Sciences), Австрия	Иммунология	Иммунология старения, исследование изменений в пуле Т-лимфоцитов при старении	<i>Oxidative stress can alter the antigenicity of immunodominant peptides. Weiskopf D, Schwanninger A, Weinberger B, Almanzar G, Parson W, Buus S, Lindner H, Grubeck-Loebenstein B. J Leukoc Biol. 2010 Jan;87(1):165-172.</i> <i>CD28(-)CD8(+) T cells do not contain unique clonotypes and are therefore dispensable. Weinberger B, Welzl K, Herndler-Brandstetter D, Parson W, Grubeck-Loebenstein B. Immunol Lett. 2009 Dec 2;127(1):27-32.</i> <i>The aging of the immune system. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstein B. Transpl Int. 2009 Nov;22(11):1041-50. Epub 2009 Jul 16.</i>	Anichstraße 35 6020 Innsbruck, Austria +43 (512) 583-91913 birgit.weinberger(at)oeaw.ac.at http://www.iba.oeaw.ac.at/
76	 ГРАНХОЛМ, Лота Lotta Granholm-Bentley <i>Стр. 239</i>	Медицинский университет Южной Каролины (Medical University of South Carolina), США	Нейробиология	Нейропластичность в раннем развитии и старении. Факторы, влияющие на развитие и старение нейронов.	<i>A dual-hit animal model for age-related parkinsonism. Boger HA, Granholm AC, McGinty JF, Middaugh LD. Prog Neurobiol. 2009 Oct 21.</i> <i>Cholinergic degeneration and memory loss delayed by vitamin E in a Down syndrome mouse model. Lockrow J, Prakasam A, Huang P, Bimonte-Nelson H, Sambamurti K, Granholm AC. Exp Neurol. 2009 Apr;216(2):278-89.</i> <i>Mood, memory and movement: an age-related neurodegenerative complex? Granholm AC, Boger H, Emborg ME. Curr Aging Sci. 2008 Jul;1(2):133-9.</i>	173 Ashley Avenue, Charleston, SC 29425, USA (843) 792-0712, (843) 297-0652 granholm@musc.edu
77	 ГРИН, Варнер Warner Greene <i>Стр. 93</i>	Институт вирусологии и иммунологии Глэдстона (Gladstone Institute of Virology and Immunology), США	Молекулярная биология, клеточные технологии, вирусология	Ретровирусы (ВИЧ) и их взаимодействие с иммунными клетками	<i>High-molecular-mass APOBEC3G complexes restrict A1u retrotransposition. Chiu YL, Witkowska HE, Hall SC, Santiago M, Soros VB, Esnault C, Heidmann T, Greene WC: Proc Natl Acad Sci USA 2006, 103:15588-15593.</i> <i>The APOBEC3 cytidine deaminases: An innate defensive network opposing exogenous retroviruses and endogenous retroelements. Chiu Y-L, Greene WC (2008) Ann. Rev. Immunol. 26:317-353.</i>	1650 Owens Street, San Francisco, CA 94158 (415) 734-4805 wgreene@gladstone.ucsf.edu
78	 ГРОМОВА, Ольга Olga Gromova <i>Стр. 154</i>	МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва Российский спутниковый центр Института микроэлементов ЮНЕСКО (Lomonosov Moscow State University, Russian Center of the Institute of the trace elements, UNESCO), Москва	Клеточная биология	Молекулярные механизмы, вовлеченные в этиологию дисплазий соединительной ткани	<i>Применение магния в зеркале доказательной медицины и фундаментальных исследований в терапии. Громова О.А, Гоголева И.В. Фарматека. 2007. том 146, №12. С. 3-6].</i> <i>Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. И.Ю. Торшин, О.А. Громова</i>	109652, Большой Тишинский пер. д.26. Москва, Россия +7(495) 346-3275 unesco.gromova@gmail.com

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
79	 ГУАРЕНТЕ, Леонард Leonard Guarente <i>Стр. 110</i>	Отделение биологии, Массачусетский технологический институт. (Department of Biology, Massachusetts Institute of Technology), США	Биология старения, молекулярная биология	Роль гистоновой деацетилазы Sir2 в старении и продолжительности жизни	<i>Mutation in the silencing gene SIR4 can delay aging in Saccharomyces cerevisiae.</i> Kennedy, B., Austriaco, N., Zhang, J., and Guarente, L. <i>Cell</i> , 1995. 80, 485-496. <i>Link between aging and the nucleolus.</i> Guarente, L. <i>Genes and Devel.</i> 1997. 11, 2449-2555. <i>Genetic pathways that regulate aging in model organisms.</i> Guarente, L. and Kenyon, C. <i>Nature</i> , 2000, 408, 255-262. <i>SIR2 and aging—the exception that proves the rule.</i> Guarente, L. <i>Trends Gen.</i> 2001, 17, 393-393.	77 Massachusetts Avenue, 68-280 Cambridge, MA 02139 USA (617) 258-7360 leng@mit.edu http://web.mit.edu/biology/guarente/
80	 ГЭЙДЖ, Фред Fred Gage <i>Стр. 224</i>	Салк Институт, (Salk Institute), США	Клеточная нейробиология	Механизмы регуляции нейрогенеза, факторы дифференцировки стволовых клеток и механизмы перепрограммирования клеток	<i>Making a neuron: Cdk5 in embryonic and adult neurogenesis.</i> Jessberger S, Gage FH, Eisch AJ, Lagace DC. <i>Trends Neurosci.</i> 2009 Nov;32(11):575-82. <i>Signaling in adult neurogenesis.</i> Suh H, Deng W, Gage FH. <i>Annu Rev Cell Dev Biol.</i> 2009;25:253-75. <i>Development of neural circuits in the adult hippocampus.</i> Li Y, Mu Y, Gage FH. <i>Curr Top Dev Biol.</i> 2009;87:149-74. <i>Stem-cell-associated structural and functional plasticity in the aging hippocampus.</i> Jessberger S, Gage FH. <i>Psychol Aging.</i> 2008 Dec;23(4):684-91.	10010 N Torrey Pines Rd La Jolla, CA 92037 (858) 453-4100 x1013 gage@salk.edu
81	 ГЮЗЕТТИ, Марина Marina Guizzetti <i>Стр. 247</i>	Центр развития человека и инвалидности, Университет Вашингтона (University of Washington, Center on Human Development and Disability), США.	Нейробиология, регенерация тканей, клеточная терапия	Взаимодействия между нейронами и клетками глии – астроцитами, и их роли во время развития мозга, выживании нейронов и их дифференцировании.	<i>Sonic hedgehog in Smith-Lemli-Opitz syndrome and tumor development.</i> Guizzetti M, Costa LG. <i>J Pediatr Hematol Oncol.</i> 2008 Sep;30(9):641-642. <i>Neurotoxicity of pesticides: a brief review.</i> Costa LG, Giordano G, Guizzetti M, Vitalone A. <i>Front Biosci.</i> 2008 Jan 1;13:1240-1249. <i>Manganese inhibits the ability of astrocytes to promote neuronal differentiation.</i> Giordano G, Pizzurro D, VanDeMark K, Guizzetti M, Costa LG. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 2009 Oct 15;240(2):226-235. <i>Modulation of neuritegenesis by astrocyte muscarinic receptors.</i> Guizzetti M, Moore NH, Giordano G, Costa LG. <i>J Biol Chem.</i> 2008 Nov 14;283(46):31884-31897.	University of Washington, Box 354695 Seattle, WA 98195-4695 (206) 543-8644 marinag@u.washington.edu
82	 ДАЙС, Джеймс James Dice <i>Стр. 77</i>	Отделение клеточной и молекулярной физиологии, Школа Медицины Университета Тафтс (Department of Cellular and Molecular, Physiology; Tufts University School of Medicine), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии	Шаперон-зависимая аутофагия и все вовлеченные в нее компоненты и субстраты	<i>Chaperone-mediated autophagy.</i> Dice JF. <i>Autophagy.</i> 2007 <i>Effects of small molecules on chaperone-mediated autophagy.</i> Finn PF, Mesires NT, Vine M, Dice JF. <i>Autophagy.</i> 2005 Oct-Dec <i>A molecular chaperone complex at the lysosomal membrane is required for protein translocation.</i> Agarraberes FA, Dice JF. <i>Cell Sci.</i> 2001 Jul	136 Harrison Avenue, Boston, MA 02111 (617) 636-6707, (617) 636-0408 james.dice@tufts.edu http://www.tufts.edu/sackler/physiology/faculty/dice/index.html
83	 ДАНН, Уильям William Dunn <i>Стр. 71</i>	Отделение анатомии и клеточной биологии, Университет Флориды, (Department of Anatomy and Cell Biology, University of Florida, Florida), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии	Комплексное изучение молекулярных основ аутофагии с использованием методов генетики, клеточной и молекулярной биологии для установления роли отдельных белков	<i>Starvation-induced lysosomal degradation of aldolase B requires glutamine 111 in a signal sequence for chaperone-mediated transport.</i> Susan PP, Dunn WA Jr. <i>J Cell Physiol.</i> 2001 Apr <i>Ubiquitinated aldolase B accumulates during starvation-induced lysosomal proteolysis.</i> Lenk SE, Susan PP, Hickson I, Jasionowski T, Dunn WA Jr. <i>J Cell Physiol.</i> 1999 Jan <i>Autophagy in the heart and liver during normal aging and calorie restriction.</i> Wohlgemuth SE, Julian D, Akin DE, Fried J, Toscano K, Leeuwenburgh C, Dunn WA Jr. <i>Rejuvenation Res.</i> 2007 Sep	1600 SW Archer Road, Box 100235 – Gainesville, FL 32610-0235 (352) 273-9007 dunn@ufl.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
84	 ДЕ ВАЛЛЕЙО, Абби Abbe N. de Vallejo <i>Стр. 166</i>	Медицинский центр университета Питтсбурга (University of Pittsburgh Medical Center), США	Молекулярная биология, иммунология	Поиск способов борьбы с возрастной инволюцией тимуса	<i>Immune remodeling: lessons from repertoire alterations during chronological aging and in immune-mediated disease. Vallejo AN. Trends Mol Med. 2007 Mar;13(3):94-102.</i> <i>Age-dependent alterations of the T cell repertoire and functional diversity of T cells of the aged. Vallejo AN. Immunol Res. 2006;36(1-3):221-8.</i>	One Children's Hospital Drive 4401 Penn Ave., Floor 9 Pittsburgh, PA 15224, USA (412) 692-8455 abbe.vallejo@chp.edu
85	 ДЕ МАГАЛХАС, Жао Педро Joao Pedro de Magalhaes <i>Стр. 23</i>	Школа биологических наук, Университет Ливерпуля (School of Biological Sciences, University of Liverpool), Великобритания	Эволюционная и сравнительная геномика	Поиск маркеров долголетия на клеточном уровне при помощи РНК интерференции, создание баз данных, содержащих максимально исчерпывающую информацию по генетике старения, изучение биологии слепыша <i>Heterocephalus glaber</i> .	<i>A database of vertebrate longevity records and their relation to other life-history traits. de Magalhães JP, Costa J. J Evol Biol. 2009 Aug;22(8):1770-4.</i> <i>Research in the post-genome era: new technologies for an old problem. de Magalhães JP. SEB Exp Biol Ser. 2009;62:99-115.</i> <i>The Human Ageing Genomic Resources: online databases and tools for biogerontologists. de Magalhães JP, Budovsky A, Lehmann G, Costa J, Li Y, Fraifeld V, Church GM. Aging Cell. 2009 Feb;8(1):65-72.</i>	School of Biological Sciences Biosciences Building, Room 245 University of Liverpool Crown Street, Liverpool L69 7ZB United Kingdom +44 (0)151 7954517 aging@liv.ac.uk
86	 ДЕЙНИНГЕР, Прескотт Prescott Deiningner <i>Стр. 97</i>	Раковый Центр Тулэйна, Университет Тулэйна (Tulane Cancer Center, Tulane University), США	Молекулярная биология, клеточные технологии	Генетика человека, регуляция работы генов, генетическая нестабильность генома человека	<i>Mammalian non-LTR retrotransposons: for better or worse, in sickness and in health. Belancio VP, Hedges DJ, Deiningner P. Genome Res. 2008</i> <i>ERCC1/XPF limits L1 retrotransposition. SL Gasior and PL Deininger. DNA Repair. 2008</i>	1430 Tulane Avenue, SL-66 New Orleans, LA 70112 (504) 988-6385 pdeinin@tulane.edu
87	 ДЖАСПЕР, Генрих Heinrich Jasper <i>Стр. 116</i>	Отделение Биологии, Университет Рочестера (Biology Department, University of Rochester), США	Эмбриональное развитие, клеточная биология, генетика	Передачи сигнала в клетке в качестве ответной реакции на стресс, обмен веществ и старение	<i>JNK signaling in insulin-producing cells is required for adaptive responses to stress in Drosophila.; Karpac J, Hull-Thompson J, Falleur M, Jasper H. Aging Cell. 2009 Jun</i> <i>Insulin and JNK: optimizing metabolic homeostasis and lifespan.; Karpac J, Jasper H. Trends Endocrinol Metab. 2009 Apr</i> <i>JNK signaling coordinates integrin and actin functions during Drosophila embryogenesis.; Homsy JG, Jasper H, Peralta XG, Wu H, Kiehart DP, Bohmann D. Dev Dyn. 2006 Feb</i>	River Campus Box 270211 Rochester, New York 14627-0211 (585) 275-8973 henri_jasper@urmc.rochester.edu
88	 ДЖЕНИШ, Рудольф Rudolf Jaenish <i>Стр. 205</i>	Массачусетский Технологический Институт (Massachusetts Institute of Technology), США	Клеточные технологии	Репарация поврежденной нервной ткани с помощью индуцированных плюрипотентных клеток.	<i>Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. Wernig M, Zhao JP, Pruszak J, Hedlund E, Fu D, Soldner F, Broccoli V, Constantine-Paton M, Isacson O, Jaenisch R. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008.</i> <i>In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. Wernig M, Meissner A, Foreman R, Brambrink T, Ku M, Hochedlinger K, Bernstein BE, Jaenisch R. Nature. 2007</i>	9, Cambridge Center (Kendall Square) Cambridge, MA, 02142-1479 (617) 258-5189 kemske@wi.mit.edu
89	 ДЖИН, Шенгхан Shengkan V. Jin <i>Стр. 73</i>	Отделение фармакологии, Медицинская школа Роберта Вуда Джонсона (Department of Pharmacology, Robert Wood Johnson Medical School), США	Фармакология	Роль аутофагии в биологии и терапии рака, а также в контроле старения	<i>Autophagy Regulates Ageing in C. elegans. Eszter S. Hars, Haiyan Qi, Shengkan Jin, Li Cai, Chengcheng Hu and Leroy F. Liu. Autophagy. 2007 March/April</i> <i>The role of autophagy in mitochondria maintenance: characterization of mitochondrial functions in autophagy-deficient S. cerevisiae strains. Zhang Y, Qi H, Taylor R, Xu W, Liu LF, Jin S. Autophagy. 2007 Jul-Aug</i> <i>Tumor suppression by autophagy through the management of metabolic stress. Autophagy. 2008. July</i>	675 Hoes Lane Piscataway, NJ 08822 (732) 235-4167 jinsh@umdnj.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
90	 ДЖОЗЕФ, Джэймс James A. Joseph <i>Стр. 237</i>	Центр исследования влияния питания на старение человека (Human Nutrition Research Center on Aging, United States Department of Agriculture), США	Нейробиология	Механизмы, вовлеченные в старение мозга, уязвимость к окислительному стрессу и воспалению, пищевая модуляция этой чувствительности.	<i>Concord grape juice supplementation improves memory function in older adults with mild cognitive impairment. Krikorian R, Nash TA, Shidler MD, Shukitt-Hale B, Joseph JA. Br J Nutr. 2009 Dec</i> <i>Grape juice, berries, and walnuts affect brain aging and behavior. Joseph JA, Shukitt-Hale B, Willis LM. J Nutr. 2009 Sep</i> <i>Berry fruit supplementation and the aging brain. Shukitt-Hale B, Lau FC, Joseph JA. J Agric Food Chem. 2008 Feb</i>	711 Washington Street, Boston, MA 02111-1524 (617) 556-3178 jim.joseph@ars.usda.gov
91	 ДЖОНС, Дин Dean Jones <i>Стр. 48</i>	Университет Эмори, (Emory University), США	Биохимия, молекулярная токсикология	Питание и рак, антиоксиданты и старение, редокс-механизмы окислительного стресса.	<i>Association between adherence to the Mediterranean diet and oxidative stress. Dai J, Jones DP, Goldberg J et al, Am J Clin Nutr. 2008 Nov</i> <i>Radical-free biology of oxidative stress. Dean P. Jones, Am J Physiol Cell Physiol. 2008</i> <i>Redefining Oxidative Stress. Dean P. Jones, Antioxid Redox Signal. 2006 Sep-Oct</i>	4131 Rollins Research Center, 1510 Clifton Rd, 1941/001/1AJ (404) 727-5970 dpjones@emory.edu
92	 ДЖОНСОН, Томас Thomas E. Johnson <i>Стр. 49</i>	Институт Поведенческой Генетики, Университет Колорадо (Institute for Behavioral Genetics, University of Colorado), США	Метаболизм, молекулярная биология	Генетические последствия увеличения продолжительности жизни при ограничении калорий на моделях мыши и нематоды	<i>Activation of SKN-1 by novel kinases in C. elegans Kell A., Ventura N., Kahn N., Johnson T. Free radical biology and medicine. 2007</i>	447 UCB, Boulder, CO 80309-0447 (303) 492-0279 johnsont@colorado.edu
93	 ДЖУН, Карл Carl June <i>Стр. 168</i>	Школа медицины Университета Пенн-сильвании (University of Pennsylvania School of Medicine), США	Противоопухолевая терапия	Улучшение способности естественной иммунной системы распознавать и устранять клетки опухолей	<i>Principles of adoptive T cell cancer therapy. Carl H. June. J Clin Invest. 2007 May</i> <i>Depletion of endogenous tumor-associated regulatory T cells improves the efficacy of adoptive cytotoxic T cell immunotherapy in murine acute myeloid leukemia. Qing Zhou, Christoph Bucher, Meghan E Munger, Steven L Highfill, Jakub Tolar, David H Munn, Bruce L. Levine, Megan Riddle, Carl H. June, Daniel A. Vallera, Brenda J. Weigel, and Bruce R Blazar. Blood. 2009 Sep</i>	421 Curie Boulevard, Philadelphia, Pennsylvania 19104-6160 (215) 573-5745 cjune@mail.med.upenn.edu
94	 ДИ ГРЕЙ, Обри Aubrey de Grey <i>Стр. 25</i>	Фонд SENS (SENS Foundation), Великобритания	Системная биология	Разработка системного подхода к борьбе со старением, основная идея в периодическом удалении накопившихся повреждений	<i>Consolidating the mission to defeat aging: a big step forward. de Grey AD. Rejuvenation Res. 2008 Dec;11(6):1061-3.</i> <i>Understanding and tackling aging: two fields communicating (a little) at last. de Grey AD. Rejuvenation Res. 2007 Dec;10(4):637-40.</i> <i>A model of aging as accumulated damage matches observed mortality patterns and predicts the life-extending effects of prospective interventions. Phoenix C, de Grey AD. Age (Dordr). 2007 Dec;29(4):133-89</i>	160 Monaco Drive, Redwood City, CA 94065, USA aubrey@sens.org
95	 ДИКСИТ, Вишва Vishwa Dixit <i>Стр. 173</i>	Университет штата Луизиана (Louisiana State University), США	Молекулярная биология	Поиск способов предотвращения возрастной инволюции тимуса	<i>Ubiquitin-mediated regulation of TNFR1 signaling. Wertz IE, Dixit VM. Cytokine Growth Factor Rev. 2008 Jun-Aug;19(3-4):313-24.</i> <i>The inflammasomes. Lamkanfi M, Dixit VM. PLoS Pathog. 2009 Dec;5(12):e1000510.</i>	1 DNA Way, M/S 40, South San Francisco, CA 94080 (225) 763-2719 dixit@gene.com
96	 ДИЛЛИН, Эндрю Andrew Dillin <i>Стр. 230</i>	Институт биологических исследований Салка (The Salk Institute for Biological Studies), США	Молекулярная и клеточная биология	Генетические и молекулярные механизмы регуляции старения и развития старческих заболеваний	<i>A conserved ubiquitination pathway determines longevity in response to diet restriction. Carrano AC, Liu Z, Dillin A, Hunter T. Nature. 2009; 460(7253):396-399.</i> <i>The insulin paradox: aging, proteotoxicity and neurodegeneration. Cohen E, Dillin A. Nat Rev Neurosci. 2008; 9(10):759-67.</i> <i>Aging and survival: the genetics of life span extension by dietary restriction. Mair W, Dillin A. Annu Rev Biochem. 2008.77:727-54.</i>	The Salk Institute for Biological Studies 10010 N. Torrey Pines Rd. La Jolla, CA92037 (858) 453-4100 x1099 (858)-453-4100 x1771 dillin@salk.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
97	 ДИНГ, Шенг Sheng Ding <i>Стр. 208</i>	Исследовательский институт Скриппса (Scripps Research Institute), США	Клеточная биология	Разработка химических средств и средств функциональной геномики для исследования биологии стволовых клеток и регенерации.	<i>Using Recombinant Proteins. Zhou, H. et al. Generation of Induced Pluripotent Stem Cells. Cell Stem Cell. 2009, 4, 381-384</i> <i>Generation of Rat and Human Induced Pluripotent Stem Cells by Combining Genetic Reprogramming and Chemical Inhibitors. Li, W., Wei, W., Zhu, S., Zhu, J., Shi, Y., Lin, T., Hao, E., Hayek, A., Deng, H. and Ding, S. Cell Stem Cell. 2009, 4, 16-19</i> <i>Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic fibroblasts by oct4 and klf4 with small-molecule compounds. Desponts, C., Do, J-T, Hahm, H-S, Schoeler, H.R. & Ding, S. Cell Stem Cell. 2008, 3, 568-574</i>	SR111, 10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, California 92037 (858) 784-7376 sding@scripps.edu
98	 ДИРИ, Ян Ian J. Deary <i>Стр. 236</i>	Университет Эдинбурга (University of Edinburgh), Великобритания	Психология	Когнитивные функции при старении	<i>Genetic foundations of human intelligence. Deary IJ, Johnson W, Houlihan LM. Hum Genet. 2009 Jul;126(1):215-32.</i> <i>White Matter Integrity in the Splenium of the Corpus Callosum is Related to Successful Cognitive Aging and Partly Mediates the Protective Effect of an Ancestral Polymorphism in ADRB2. Penke L, Maniega SM, Houlihan LM, Murray C, Gow AJ, Clayden JD, Bastin ME, Wardlaw JM, Deary IJ. Behav Genet. 2010</i> <i>Some guidelines for structural equation modelling in cognitive neuroscience: The case of Charlton et al.'s study on white matter integrity and cognitive ageing. Penke L, Deary IJ. Neurobiol Aging. 2010.</i>	7 George Square, Edinburgh EH8 9JZ, Scotland, UK +44 (0) 131 650-3452 i.deary@ed.ac.uk
99	 ДОУНХАУЭР, Лоренс Lawrence A. Donehower <i>Стр. 184</i>	Бэйлоровский колледж медицины (Baylor College of Medicine), США	Онкогеномика	Роль супрессора опухолей p53 в развитии рака и старении	<i>Altered senescence, apoptosis, and DNA damage response in a mutant p53 model of accelerated aging. Hinkal GW, Gatz CE, Parikh N, Donehower LA. Mech Ageing Dev 2009;130:262-71.</i> <i>Timed somatic deletion of p53 in mice reveals age-associated differences in tumor progression. Hinkal G, Parikh N, Donehower LA. PLoS One. 2009; 4:e6654.</i>	One Baylor Plaza, Jewish 819D Houston, TX 77030, USA (713) 798-3594 larryd@bcm.edu
100	 ДОХОЛЯН, Николай Nikolay Dokholyan <i>Стр. 85</i>	Отделение биологии клетки и биологии развития, Университет Северной Каролины (Department of Cell and Developmental Biology, University of North Carolina), США	Модификации белков при старении, биохимия	Моделирование агрегации белков и поведения живых систем	<i>Modifications of SOD1 in human erythrocytes: A possible role in ALS. Wilcox, K. C., Zhou, L., Jordan, J., Huang, Y., Yu, Y., Redler, R. L., Chen, X., Caplow, M., and Dokholyan, N. V. Journal of Biological Chemistry. 2009; 284:13940-13947</i> <i>Probing protein aggregation using discrete molecular dynamics. Sharma, S., Ding, F., and Dokholyan, N. V. Frontier in Bioscience. 2008; 13:4795-4808</i> <i>Molecular mechanisms of polypeptide aggregation in human diseases. Khare, S. D., and Dokholyan, N. V. Current Protein & Peptide Science. 2007; 8:573-579</i>	University of North Carolina at Chapel Hill, School of Medicine, Chapel Hill, NC 27517, USA (919) 843-2513 dokh@med.unc.edu http://danger.med.unc.edu/index.php
101	 ДРАММОНД-БАРБОСА, Даниела Daniela Drummond-Barbosa <i>Стр. 190</i>	Лаборатория клеточной биологии и биологии развития, Медицинский центр Университета Вандербилт (Department of Cell and Developmental Biology, Vanderbilt University Medical Center), США	Биохимия и молекулярная биология	Молекулярный механизм клеточный ответ стволовых клеток яичника и их потомков на режим питания дрозофилы, участие ниш стволовых клеток в этом ответе	<i>Insulin levels control female germline stem cell maintenance via the niche in Drosophila. Hsu HJ, Drummond-Barbosa D. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Jan 27;106(4):1117-21.</i> <i>Stem cells, their niches and the systemic environment: an aging network. Drummond-Barbosa D. Genetics. 2008 Dec;180(4):1787-97.</i> <i>Diet controls normal and tumorous germline stem cells via insulin-dependent and -independent mechanisms in Drosophila. Hsu HJ, LaFever L, Drummond-Barbosa D. Dev Biol. 2008 Jan 15;313(2):700-12. 2007 Nov 17.</i>	1211 Medical Center Drive, Nashville, TN 37232 (410) 614-5021 dbarbosa@jhsph.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
102	 ДРЕКСЛЕР, Эрик Eric Drexler <i>Стр. 132</i>	Молекулярно-техническая компания Nanorex, США	Молекулярная нанотехнология	Создание нанороботов, их использование в управлении химическими реакциями, разработка структурных нанотехнологий ДНК	<i>Productive nanosystems: the physics of molecular fabrication. Drexler, K.E. Physics Education. 2005; 40:339-346.</i> <i>Design and Analysis of a Molecular Tool for Carbon Transfer in Mechanochemistry. Allis, D.G. and K.E. Drexler. J. Comput. Theor. Nanosci. 2005; 2:45-55</i>	Nanorex, Inc. P.O. Box 7188 Bloomfield Hills, MI 48302-7188 USA (248) 456-0700 drexler-info@nanorex.com
103	 ДЭВИДСОН, Беверли Beverly Davidson <i>Стр. 81</i>	Факультет молекулярной физиологии и биофизики, Университет Айовы (Department of Molecular Physiology and Biophysics, University of Iowa), США	Физиология, клеточные технологии, регенерация тканей	Наследственные генетические заболевания, вызывающие дисфункции центральной нервной системы	<i>Intraventricular enzyme replacement improves disease phenotypes in a mouse model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Chang M, Cooper JD, Sleat DE, Cheng SH, Dodge JC, Passini MA, Lobel P, Davidson BL. Mol Ther. 2008 Apr;16(4):649-56.</i> <i>RNAi therapy for neurodegenerative diseases. Boudreau RL, Davidson BL. Curr Top Dev Biol. 2006;75:73-92.</i> <i>Functional correction of CNS phenotypes in a lysosomal storage disease model using adeno-associated virus type 4 vectors. Liu G, Martins I, Wemmie JA, Chiorini JA, Davidson BL. J Neurosci. 2005 Oct 12;25(41):9321-7.</i>	500 Newton Rd, 200 EMRB Iowa City, IA, 52242 (319) 353-5511 beverly-davidson@uiowa.edu http://www.healthcare.uiowa.edu/labs/davidson/
104	 ДЭШВУД, Родерик Roderick Dashwood <i>Стр. 114</i>	Отделение экологической и молекулярной токсикологии Института Лайнуса Полинга, Университет штата Орегон (Department of Environmental and Molecular Toxicology, Linus Pauling Institute, Oregon State University), США	Биология старения, молекулярная биология	Генетические и эпигенетические механизмы рака прямой кишки	<i>Dietary agents as histone deacetylase inhibitors: sulforaphane and structurally-related isothiocyanates. Dashwood RH and Ho E. Nutr Rev. 2008; 66, S36-S38.</i> <i>Global histone H4 acetylation and HDAC2 expression in colon adenoma and carcinoma. Ashktorab H, Belgrave H, Hosseinkhah F, Brim H, Nouraie M, Takkikto M, Hewitt S, Lee EL, Dashwood RH and Smoot D. Digest Disease Sci. 2009; 54, 2109-2117.</i> <i>Modulation of histone deacetylase activity by dietary isothiocyanates and allyl sulfides: studies with sulforaphane and garlic organosulfur compounds. Nian H, Delage B, Ho E and Dashwood RH. Environ Mol Mutagen. 2009; 50, 213-221.</i>	503 Weniger Hall, Corvallis, OR 97331-6512 (541) 737-5086 rod.dashwood@oregonstate.edu
105	 ЕЛЛИС-БЕНКЕ, Ратледж Rutledge Ellis-Behnke <i>Стр. 135</i>	Отдел исследований мозга и когнитивных способностей, Массачусетский технологический институт (Department of Brain and Cognitive Sciences Massachusetts Institute of Technology), США	Нейробиология, регенерация тканей	Разработка нанотехнологий для лечения повреждений в ЦНС путем стимуляции регенерации нервной ткани, доставки препаратов мозговую ткань, разработки методов поддержания гомеостаза	<i>Nano hemostat solution: immediate hemostasis at the nanoscale. Ellis-Behnke RG, Liang YX, Tay DK, Kau PW, Schneider GE, Zhang S, Wu W, So KF. Nanomedicine. 2006 Dec;2(4):207-15.</i> <i>Nano neuro knitting: peptide nanofiber scaffold for brain repair and axon regeneration with functional return of vision. Ellis-Behnke RG, Liang YX, You SW, Tay DK, Zhang S, So KF, Schneider GE. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Mar 28;103(13):5054-9.</i> <i>Forever young: how to control the elongation, differentiation, and proliferation of cells using nanotechnology. Ellis-Behnke RG, Liang YX, Guo J, Tay DK, Schneider GE, Teather LA, Wu W, So KF. Cell Transplant. 2009;18(9):1047-58</i>	Room 46-2005 77 Massachusetts Avenue Cambridge, MA 02139-4307 (617) 253-7403 bcs-admissions@mit.edu
106	 ЖУ, Ксу-Донг Xu-Dong Zhu <i>Стр. 104</i>	Биологический отдел, Университет МакМастера (Department of Biology, McMaster University), Канада	Клеточные технологии, молекулярная биология	Функции белков, участвующих в репарации ДНК на теломерных участках человека	<i>Arginine methylation regulates telomere length and stability. Mitchell TR, Glenfield K, Jeyanthan K, Zhu XD. Mol Cell Biol. 2009 Sep;29(18):4918-34.</i> <i>Cell cycle regulated association of Rad50/Mre11/Nbs1 with TRF2 and human telomeres. Zhu, X.-D., Kuster, B., Mann, M., Petrini, J. H. J., and de Lange, T. Nature Genetics. 2000; 25, 347-352.</i>	LSB438, 1280 Main St. West, Hamilton, Ontario, Canada L8S 4K1 (905) 525-9140 zhuxu@mcmaster.ca
107	 ЖАО, Баолу Baolu Zhao <i>Стр. 70</i>	Институт Биофизики (Institute of Biophysics), Китай	Молекулярная биология старения	Влияние адаптогенов на продолжительность жизни нематод	<i>Significant longevity-extending effects of EGCG on Caenorhabditis elegans under stress. Free Radic Biol Med. 2009</i>	15 Datun Road, Chaoyang District, Beijing, 100101, China +86 (106) 488-8569 zhaobl@ibp.ac.cn

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
108	 ЗГЛИНИЦКИ, Томас фон Thomas von Zglinicki <i>Стр. 42</i>	Институт старения и здоровья Университета Ньюкасла (Institute for Ageing and Health, Newcastle University), Великобритания	Клеточная терапия, молекулярная биология	Действие окислительного стресса на организм на молекулярном уровне	<i>Human cell senescence as a DNA damage response. Von Zglinicki T, Saretzki G, Ladhoff J, d'Adda di Fagagna F, Jackson SP. Mechanisms of Ageing and Development. 2005; 126, 111-117.</i> <i>Replicative aging, telomeres, and oxidative stress. Saretzki G., Von Zglinicki T. Ann NY Acad Sci. 2002. Vol. 959.-P. 24-29.</i> <i>Telomerase does not counteract telomere shortening but protects mitochondrial function under oxidative stress. Ahmed S, Passos JF, Birket MJ, Beckmann T, Brings S, Peters H, Birch-Machin MA, von Zglinicki T, Saretzki G. Cell Sci. 2008;121:1046-53</i>	Campus for Ageing and Vitality, Newcastle upon Tyne, NE4 5PL6, UK +44 (191) 248-1104 t.vonzglinicki@ncl.ac.uk
109	 ЗЕМПЛЕНИ, Жанос Janos Zempleni <i>Стр.103</i>	Университет Небраски (University of Nebraska-Lincoln), США	Генетика	Стабильность генома, супрессия активности мобильных элементов	<i>Repression of transposable elements by histone biotinylation. Zempleni J, Chew YC, Bao B, Pestinger V, Wijeratne SS. J Nutr. 2009 Dec;139(12):2389-92.</i> <i>Biotinylation of histones represses transposable elements in human and mouse cells and cell lines and in Drosophila melanogaster. Chew YC, West JT, Kratzer SJ, Ilvarsonn AM, Eisenberg JC, Dave BJ, Klinkebiel D, Christman JK, Zempleni J. J Nutr. 2008 Dec;138(12):2316-22.</i>	316 Ruth Leverton Hall, Lincoln, NE 68583-0806 (402) 472-3270 jzempleni2@unl.edu
110	 ЗИВЕКЕ, Майкл Michael Sieweke <i>Стр. 204</i>	Иммунологический центр Марселя (Centre d'immunologie de Marseille-Luminy), Франция	Регенерация тканей, клеточная терапия	Молекулярные и клеточные механизмы самообновления и процесса дифференцировки от стадии гематopoэтических стволовых клеток до макрофагов	<i>Aziz A, Soucie E, Sarrazin S, Sieweke MH. MafB/c-Maf deficiency enables self-renewal of differentiated functional macrophages. Science. 326(5954):867-71, 2009</i> <i>SUMO modification regulates MafB-driven macrophage differentiation by enabling Myb-dependent transcriptional repression. Tillmanns S, Otto C, Jaffray E, Du Roure C, Bakri Y, Vanhille L, Sarrazin S, Hay RT, Sieweke MH. Mol Cell Biol. 2007</i> <i>Blood Monocytes: Development, Heterogeneity, and Relationship with Dendritic Cells. Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F. Annu Rev Immunol. 2009</i>	Centre d'immunologie de Marseille Luminy, Case 906 13288 MARSEILLE CEDEX 09 Тел : +33 (0) 49 126-9438 sieweke@ciml.univ-mrs.fr
111	 ЗИТСМАНН Михаэль Michael Zitzmann <i>Стр. 233</i>	Институт репродуктивной медицины (Institute of Reproductive Medicine), Германия	Эндокринология	Методы гормональной терапии для снижения скорости старения	<i>Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. Zitzmann M. Nat Rev Endocrinol. 2009;5(12):673-681</i> <i>Pharmacogenetics of testosterone replacement therapy. Zitzmann M. Pharmacogenomics. 2009;10(8):1341-1349.</i>	Universitätsklinikum Münster Domagkstraße 5, 48149 Münster Michael.Zitzmann@ukmuenster.de
112	 ЗУЛЬЦЕР, Дэвид David Sulzer <i>Стр. 80</i>	Отделения Нейробиологии и психиатрии, Колумбийский университет (Departments of Neurology & Psychiatry, Columbia University), США	Нейрофизиология, молекулярная биология	Молекулярный анализ причин нейродегенерации	<i>Impaired degradation of mutant alpha-synuclein by chaperone-mediated autophagy. Cuervo AM, Stefanis L, Fredenburg R, Lansbury PT, Sulzer D. Science. 2004 Aug 27;305(5688):1292-5.</i> <i>Neurodegeneration and neuroprotection in Parkinson disease. Fahn S, Sulzer D. NeuroRx. 2004 Jan;1(1):139-54.</i> <i>Dopamine-modified alpha-synuclein blocks chaperone-mediated autophagy. Martinez-Vicente M, Tallozy Z, Kaushik S, Massey AC, Mazzulli J, Mosharov EV, Hodara R, Fredenburg R, Wu DC, Follenzi A, Dauer W, Przedborski S, Ischiropoulos H, Lansbury PT, Sulzer D, Cuervo AM. J Clin Invest. 2008 Feb;118(2):777-88.</i>	630 West 168th Street, New York, NY 10032 (212) 939-7000 ds43@columbia.edu
113	 ИВС, Конни Connie J. Eaves <i>Стр. 194</i>	Лаборатория Терри Фокса, Агентство по раку Британской Колумбии (Terry Fox Laboratory, BC cancer agency, Vancouver), Канада	Молекулярная биология, стволовые клетки	Гематopoэтические стволовые клетки	<i>p53: a new kingpin in the stem cell arena. Aparicio S, Eaves CJ. Cell. 2009 Sep 18;138(6):1060-2.</i> <i>Prospective isolation and molecular characterization of hematopoietic stem cells with durable self-renewal potential. Kent DG, Copley MR, Benz C, Wöhrer S, Dykstra BJ, Ma E, Cheyne J, Zhao Y, Bowie MB, Zhao Y, Gasparetto M, Delaney A, Smith C, Marra M, Eaves CJ. Blood. 2009 Jun 18;113(25):6342-50.</i> <i>A method for quantifying normal human mammary epithelial stem cells with in vivo regenerative ability. Eirew P, Stingl J, Raouf A, Turashvili G, Aparicio S, Emmerman JT, Eaves CJ. Nat Med. 2008 Dec;14(12):1384-9.</i>	675 West 10th Ave. Vancouver BC, V5Z 1L3, Canada (604) 675-8122 ceaves@bccrc.ca

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
114	 ИЛМОНЕН, Петтери Petteri Ilmonen <i>Стр. 38</i>	Институт этологии им. Конрада Лоренца, Австрийская Академия наук (Konrad Lorenz Institute for Ethology, Austrian Academy of Sciences), Австрия	Клеточные технологии	Эволюция отношений хозяин-паразит, избранные факторы поддержания полиморфизма главного комплекса гистосовместимости, инбридинг.	<i>Stress impacts telomere dynamics. Kotrschal, A., Ilmonen, P. & Penn, D. J. Biology Letters. 2007; 3 (2): 128-130.</i> <i>Telomere attrition due to infection. Ilmonen P, Kotrschal A, Penn DJPLoS ONE. 2008; 3:e2143</i>	Klivv, Savoyenstrasse 1a, 1160 Vienna, Austria +43 (151) 581-2726 p.ilmonen@klivv.oeaw.ac.at
115	 ИМАМУРА, Йоришиге Yorishige Imamura <i>Стр. 62</i>	Кафедра биофармацевтики, Университет Кумамото (Department of Biopharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University), Япония	Молекулярная биология, биология старения, клеточные технологии	Карбонил-редуктаза в различных органах млекопитающих	<i>Inhibition of carbonyl reductase activity in pig heart by alkyl phenyl ketones. Imamura Y., Shimada H. J. Enzyme Inhib Med Chem. 2007 Feb;22(1):105-9.</i> <i>Strain- and sex-related differences of carbonyl reductase activities in kidney microsomes and cytosol of rats. Imamura Y., Shimada H. J Appl Toxicol. 2004 Nov-Dec;24(6):437-41.</i> <i>Differential hormonal regulation of carbonyl reductase activities in liver and kidney microsomes of rat. Imamura Y., Takada H., Kamizono R., Otagiri M. Xenobiotica. 2002 Sep;32(9):729-37.</i>	39-1, Kurokami 2-chome, Kumamoto, 860-8555. +81-96-344-2111 yorishig@gpo.kumamoto-u.ac.jp http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/phagrad/en/course/30.html
116	 ИНГРЭМ, Дональд Donald Ingram <i>Стр. 54</i>	Лаборатория экспериментальной геронтологии Биомедицинского Центра Пеннингтона (Laboratory for Experimental Gerontology, Pennington Biomedical Research Center), США	Метаболизм, клеточные технологии	Бигуаниды как миметики ограничения калорийности	<i>Calorie restriction mimetics: an emerging research field. Ingram DK, Zhu M, Mamczarz J, Zou S, Lane MA, Roth GS, deCabo R. Aging Cell. 2006 Apr;5(2):97-108.</i> <i>Caloric restriction mimetics: the next phase. Roth GS, Lane MA, Ingram DK. Ann NY Acad Sci. 2005 Dec;1057:365-71.</i> <i>Caloric restriction mimetics: metabolic interventions. Weindruch R, Keenan KP, Carney JM, Fernandes G, Feuers RJ, Floyd RA, Halter JB, Ramsey JJ, Richardson A, Roth GS, Spindler SR. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001 Mar;56 Spec No 1:20-33.</i>	6400 Perkins Road Baton Rouge, LA 70808 (225) 763-2594 ingramd@grc.nia.nih.gov
117	 ИССА, Жан-Пьер Jean Pierre Issa <i>Стр. 104</i>	Онкологический центр Андерсона, Университет Техаса (Anderson Cancer Center, University of Texas), США	Молекулярная и клеточная биология	Эпигенетика и метилирование ДНК в нормальных, стареющих и опухолевых клетках	<i>Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. Jean-Pierre J. Issa, Yvonne L. Ottaviano, Paul Celano, Stanley R. Hamilton, Nancy E. Davidson & Stephen B. Baylin. Nat Genet. 1994 Aug;7(4):536-40.</i> <i>HLTF gene silencing in human colon cancer. Moinova HR, Chen WD, Shen L, Smiraglia D, Olechnowicz J, Ravi L, Kasturi L, Myeroff L, Plass C, Parsons R, Minna J, Willson JK, Green SB, Issa JP, Markowitz SD. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002</i> <i>CpG island methylator phenotypes in aging and cancer. Toyota M, Issa JP. Semin Cancer Biol. 1999</i>	1515 Holcombe Blvd Houston, TX 77030 (713) 745-2260 jpissa@mdanderson.org
118	 КАБО, Рафаэль да Rafael da Cabo <i>Стр. 253</i>	Лаборатория экспериментальной геронтологии Национальный институт старения (Laboratory of Experimental Gerontology, National Institute on Aging), США	Биология старения, молекулярная биология, клеточные технологии, возрастные заболевания, связанные со старением	Молекулярные механизмы влияния ограничения калорийности рациона на старение и развитие возрастных заболеваний	<i>Anti-oxidative and anti-inflammatory vasoprotective effects of caloric restriction in aging: role of circulating factors and SIRT1. Csiszar A, Labinskyy N, Jimenez R, Pinto JT, Ballabh P, Losonczy G, Pearson KJ, de Cabo R, Ungvari Z. Mech Ageing Dev. 2009 Aug;130(8):518-27.</i> <i>Effects of aging and calorie restriction on rat skeletal muscle glycogen synthase and glycogen phosphorylase. Montori-Grau M, Minor R, Lerin C, Allard J, Garcia-Martinez C, de Cabo R, Gómez-Foix AM. Exp Gerontol. 2009 Jun-Jul;44(6-7):426-33.</i> <i>Dietary activators of Sirt1. Allard JS, Perez E, Zou S, de Cabo R. Cell Endocrinol. 2009 Feb 5;299(1):58-63.</i>	251 Bayview Boulevard, Suit 100, Baltimore, MD 21224-6825 (410) 558-8110 deCaboRa@grc.nia.nih.gov http://www.grc.nia.nih.gov/branches/leg/amnu.htm
119	 КАЛАБРИЗ, Витторио Vittorio Calabrese <i>Стр. 259</i>	Отделение биохимии и молекулярной биологии, Университет Катании (Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Catania), Италия	Биология старения, клеточные технологии	Роль оксидативного стресса и нарушения функции митохондрий в старении, нейродегенерации и продолжительности жизни, клеточный ответ на стресс	<i>Vitagenes, cellular stress response, and acetylcarnitine: relevance to hormesis. 2009</i> <i>Cellular stress response: a novel target for chemoprevention and nutritional neuroprotection in aging, neurodegenerative disorders and longevity. 2008</i> <i>Redox regulation of heat shock protein expression by signaling involving nitric oxide and carbon monoxide: relevance to brain aging, neurodegenerative disorders, and longevity. 2006</i>	Via Andrea Doria, 95100 Catania, Italy. +39 (095) 738-4067 calabres@unict.it

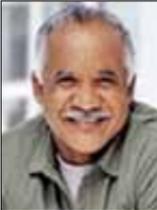
№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
120	 КАЛДЕРВУД, Стюарт Stuart K. Calderwood <i>Стр. 64</i>	Медицинская школа Ун иверситета Гарвард (Harvard Medical School), США	Клеточная терапия, молекулярная биология	Биология свободных радикалов и природных антиоксидантов	<i>The atheroprotective properties of Hsp70: a role for Hsp70-endothelial interactions? Pockley AG, Calderwood SK, Multhoff G. Cell Stress Chaperones. 2009</i> <i>The shock of aging: molecular chaperones and the heat shock response in longevity and aging--a mini-review. Calderwood SK, Murshid A, Prince T. Gerontology. 2009;55(5):550-8</i> <i>Heat shock proteins: stress proteins with Janus-like properties in cancer. Calderwood SK, Ciocca DR. Int J Hyperthermia. 2008 Feb;24(1):31-9.</i>	BIDMC, 99 Brookline Avenue, Room 325E, Boston, MA 02215 (617) 667-0970 scalderw@bidmc.harvard.edu
121	 КАЛЛЕН, Браин Bryan Cullen <i>Стр. 97</i>	Центр вирусологии, Медицинский центр университета Дьюка (Center for virology, Duke University Medical Center), США	Вирусология, клеточные технологии	Герпес вирусы и ретровирусы	<i>Cellular inhibitors of long interspersed element 1 and Alu retrotransposition. Bogerd HP, Wiegand HL, Hulme AE, Garcia-Perez JL, O'Shea KS, Moran JV, Cullen BR. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Jun 6;103(23):8780-5</i>	426 CARL Building Box 3025 DUMC Durham, N.C. 27710 (919) 684-3369 bryan.cullen@duke.edu
122	 КАМПИСИ, Джудит Judith Campisi <i>Стр. 181</i>	Институт исследований старения Бак (Buck Institute on Aging), США	Молекулярная и клеточная онкология и геронтология	Механизмы клеточного старения и онкогенеза (сенесцентные клетки)	<i>Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. Rodier F, Coppé JP, Patil CK, Hoeijmakers WA, Muñoz DP, Raza SR, Freund A, Campeau E, Davalos AR, Campisi J. Nat Cell Biol. 2009;11:973-9.</i> <i>The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. Annu Rev Pathol. 2010;5:99-118.</i>	8001 Redwood Blvd. Novato, CA 94945 (415) 209-2066, JCampisi@lbl.gov
123	 КАРНС, Брюс Bruce A. Carnes <i>Стр.12</i>	Отделение гериатрической медицины, Центр наук о здоровье, Университет Оклахомы (Donald W.Reynolds Department of Geriatric Medicine, University of Oklahoma Health Sciences Center), США	Системная биология	Создание классификации причин смертности, сравнительная биология	<i>Does senescence give rise to disease? Carnes BA, Staats DO, Sonntag WE. Mech Ageing Dev. 2008 Dec;129(12):693-9.</i> <i>Senescence viewed through the lens of comparative biology. Carnes BA. Ann NY Acad Sci. 2007 Oct;1114:14-22.</i> <i>New model of health promotion and disease prevention for the 21st century. Butler RN, Miller RA, Perry D, Carnes BA, Williams TF, Cassel C, Brody J, Bernard MA, Partridge L, Kirkwood T, Martin GM, Olshansky SJ. BMJ. 2008 Jul 8;337:a399. doi: 10.1136/bmj.a399.</i>	921 N.E. 13th Street, VAMC (11G), Oklahoma City, OK 73104-5028, USA (405) 271-8550 bruce-carnes@ouhsc.edu
124	 КАРУЗО, Каложеро Calogero Caruso <i>Стр. 171</i>	Университет Палермо (University of Palermo), Италия	Иммуногенетика старения	Полиморфные маркеры генов-иммуномодуляторов и их вклад в старение	<i>Immunosenescence and anti-Immunosenescence therapies: the case of probiotics Candore G, Balistreri CR, Colonna-Romano G, Grimaldi MP, Lio D, Listi F, Scola L, Vasto S, Caruso C. Rejuvenation Res 2008; 11:425-32.</i> <i>Effect of interleukin-6 polymorphisms on human longevity: A systematic review and meta-analysis. Di Bona B, Vasto S, Capurso C, Christiansen L, Deiana L, Franceschi C, Hurme M, Mocchegiani E, Rea M, Lio D, Candore G, Caruso C. Ageing Res Rev. 2009; 8:36-42.</i>	Corso Tukory 211 I-90134 Palermo, Italy +39 (091) 655-5911 marcoc@unipa.it
125	 КВЕСТ, Андро Andrew Quest <i>Стр. 91</i>	Факультет Медицины, Университет Чили (Medical School, Chili University), Чили	Молекулярная биология, клеточное взаимодействие	Роль связанного мембраной белка caveолина-1 в развитии рака; механизмы, которые приводят к альтернативным формам гибели клеток.	<i>Caveolin-1 controls cell proliferation and cell death by suppressing expression of the inhibitor of apoptosis protein survivin. Torres VA, Tapia JC, Rodriguez DA, Parraga M, Lisboa P, Montoya M, Leyton L, Quest AF. J Cell Sci. 2006 May 1;119(Pt 9):1812-23.</i> <i>Caveolin-1: an ambiguous partner in cell signalling and cancer. Quest AF, Gutierrez-Pajares JL, Torres VA. J Cell Mol Med. 2008 Aug;12(4):1130-50.</i>	Universidad de Chile, Av. Independencia 1027, Santiago, Chile (56 02) 978-6849 secfondap@med.uchile.cl

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
126	 КЕЛЛЕР, Джеффри Jeffrey Keller <i>Стр. 55</i>	Биомедицинский Центр Пеннингтона, Университет штата Луизианы (Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University), США	Метаболизм, физиология, болезни, связанные со старением	Старение, окислительный стресс, протеасомы, болезнь Альцгеймера	<i>Aging and dietary restriction effects on ubiquitination, sumoylation, and the proteasome in the heart</i> <i>Feng Li, Le Zhang, Jeffrey Craddock, Annadora J. Bruce-Keller, Kalavathi Dasuri, AnhThao Nguyen and Jeffrey N. Keller. Mech Ageing Dev. 2008 Sep;129(9):515-21.</i> <i>Effects of aging and dietary restriction on ubiquitination, sumoylation, and the proteasome in the spleen. L. Zhang, F. Li, E. Dimayuga, J. Craddock, J. Keller. FEBS Lett. 2007 Nov 27;581(28):5543-7.</i>	6400 Perkins Road Baton Rouge, LA 70808 (225) 763-3190
127	 КЕЛЛИ, Уильям Кевин William Kevin Kelly <i>Стр. 110</i>	Отделение антропологии, Йельский университет (Department of Anthropology, Yale Cancer Centre, Yale University), США	Биология старения, молекулярная биология, противоопухолевая терапия	Некоторые виды рака, в том числе рак предстательной железы и кишечных	<i>Histone deacetylases and cancer: causes and therapies, Marks P, Rifkind RA, Richon VM, Breslow R, Miller T, Kelly WK. Nat Rev Cancer. 2001 Dec;1(3):194-202.</i> <i>Histone deacetylase inhibitors: development as cancer therapy. Marks PA, Richon VM, Kelly WK, Chiao JH, Miller T. Novartis Found Symp. 2004;259:269-81.</i> <i>Histone deacetylase inhibitors: assays to assess effectiveness in vitro and in vivo. Richon VM, Zhou X, Secrist JP, Cordon-Cardo C, Kelly WK, Drobnjak M, Marks PA. Methods Enzymol. 2004;376:199-205.</i>	Department of Anthropology Yale University P. O. Box 208277 New Haven, CT 06520-8277 (203) 432-3688 william.kelly@yale.edu
128	 КЕННЕДИ, Брайан Brian Kennedy <i>Стр. 96</i>	Отделение биохимии, Университет Вашингтона (Department of Biochemistry, University of Washington), США	Генетика старения	Поиск возможных вмешательств на генетическом уровне для продления жизни	<i>Translate this ... during dietary restriction. Kennedy BK, Mackay VL. Cell Metab. 2009 Oct;10(4):247-8.</i> <i>Measuring replicative life span in the budding yeast. Steffen KK, Kennedy BK, Kaerberlein M. J Vis Exp. 2009 Jun 25;(28). pii: 1209. doi: 10.3791/1209.</i>	444 N Capitol St NW # 418 Washington, DC 20001-1594, USA (206) 685-0111 bkenn@u.washington.edu
129	 КЕНЬОН, Синтия Cynthia Kenyon <i>Стр. 124</i>	Отделение биофизики и биохимии, Калифорнийский университет (Department of Biophysics and Biochemistry, University of California San Francisco), США	Биохимия, биофизика	Разработка геропротекторов	<i>A C. elegans mutant that lives twice as long as wild type. Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A, Tabtiang R. Nature 1993 Dec 2;366(6454):461-4.</i> <i>Mutations that increase the life span of C. elegans inhibit tumor growth. Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A, Tabtiang R. Nature. 1993 Dec 2;366(6454):461-4.</i> <i>A Role for Autophagy in the Extension of Lifespan by Dietary Restriction in C. elegans. Hansen, M.Chandra, A.Mitic, L.Kenyon, C. PLoS Genet. 2008 Feb;4(2):e24.</i>	Genentech Hall, Room S222 600-16th Street, MC 2140 San Francisco, CA 94158-2517 (415) 476-9864 cynthia.kenyon@ucsf.edu http://kenyonlab.ucsf.edu/index.html
130	 КИНГ, Майкл Michael King <i>Стр. 50</i>	Университет Томаса Джефферсона (Thomas Jefferson University), США	Биохимия, молекулярная генетика, молекулярная биология	Биогенез митохондрий, последствия мутаций митохондриальной ДНК для здоровья человека	<i>Recognition of human mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) by its cognate leucyl-tRNA synthetase. Sohm, B., Sissler, M. Park, H., King, M. P., and Florentz, C. Journal of Molecular Biology. 2004; 339, 17-29.</i> <i>Lysyl-tRNA synthetase is a target for mutant SOD1 toxicity in mitochondria. Kawamata, H., Magrane, J., Kunst, C., King, M. P., and Manfredi, G. Journal of Biological Chemistry. 2008; 283, 28321-28328.</i> <i>Over-expressed mitochondrial leucyl-tRNA synthetase suppresses the A3243G mutation in the mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) gene. Park, H., Davidson, E., and King, M. P. RNA . 2008; 14, 2407-2416.</i>	233 South 10th Street, 208 BLSB Philadelphia, Pennsylvania 19107 (215) 503-4845 Michael.King@jefferson.edu
131	 КИНДИ, Марк Mark Kindy <i>Стр. 140</i>	Кафедра нейробиологии, Медицинский университет Южной Каролины (Department of Neurosciences, Medical University of South Carolina), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии, нейрофизиология	Влияние сверхэкспрессии гена непролизина на развитие болезни Альцгеймера	<i>Nepriylsin: an enzyme candidate to slow the progression of Alzheimer's disease. El-Amouri SS, Zhu H, Yu J, Marr R, Verma IM, Kindy MS. Am J Pathol. 2008 May;172(5):1342-54.</i> <i>Cysteine protease inhibitors reduce brain beta-amyloid and beta-secretase activity in vivo and are potential Alzheimer's disease therapeutics. Hook G, Hook VY, Kindy M. Biol Chem. 2007 Sep;388(9):979-83.</i> <i>Inhibitors of cathepsin B improve memory and reduce beta-amyloid in transgenic Alzheimer disease mice expressing the wild-type, but not the Swedish mutant, beta-secretase site of the amyloid precursor protein.</i>	171 Ashley Avenue, Charleston, SC, 29403 (843) 792-0808 kindyms@muscc.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
132	 КИПЛИНГ, Дэвид David Kipling <i>Стр. 37</i>	Отделение патологии, Университет Кардифа (Department of Pathology, Cardiff University), Великобритания	Биология старения, молекулярная биология	Механизмы репликативного старения клеток человека, раковые заболевания, а также синдром Вернера	<i>Prevention of accelerated cell aging in Werner syndrome using a p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor. Davis, T., Baird, D. M., Haughton, M. F., Jones, C. J. and Kipling, D. 2005. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 60, 1386</i> <i>The role of cellular senescence in Werner syndrome: toward therapeutic intervention in human premature aging. Davis T, Wyllie FS, Rokicki MJ, Bagley MC, Kipling D. Ann NY Acad Sci. 2007 Apr;1100:455-69.</i>	Glamorgan Bldg, King Edward VII Avenue, Cardiff, CF10 3WA, United Kingdom +44 (292) 068-7037 дополнительный: 87037 KiplingD@cf.ac.uk
133	 КИРКВУД, Томас Thomas Kirkwood <i>Стр. 24</i>	Институт старения и здоровья, Университет Ньюкасла (Institute for Ageing and Health Newcastle University), Великобритания	Системная биология	Изучение старения как комплексного явления, построение математических моделей	<i>A systematic look at an old problem. Kirkwood TB. Nature. 2008 Feb 7;451(7179):644-7.</i> <i>Modelling the checkpoint response to telomere uncapping in budding yeast. Proctor CJ, Lydall DA, Boys RJ, Gillespie CS, Shanley DP, Wilkinson DJ, Kirkwood TB. J R Soc Interface. 2007 Feb 22;4(12):73-90.</i> <i>Comparative life spans of species: why do species have the life spans they do? Kirkwood TB. Am J Clin Nutr. 1992 Jun;55(6 Suppl):1191S-1195S.</i>	Newcastle upon Tyne NE4 5PL, United Kingdom +44 (0)191 248 1103 Tom.Kirkwood@ncl.ac.uk
134	 КЛАРК, Кэти Cathy Clark <i>Стр. 49</i>	Факультет химии и биохимии университета Калифорнии (Department of Chemistry and Biochemistry, University of California Los Angeles), США	Биохимия	Регуляция синтеза и метаболизма коэнзима Q, его физиологическая роль на молекулярном уровне; взаимоотношения ген-фермент при его биосинтезе.	<i>A regulated response to impaired respiration slows behavioral rates and increases lifespan in Caenorhabditis elegans. Cristina D, Cary M, Lunceford A, Clarke C, Kenyon C. PLoS Genet. 2009 Apr;5(4):e1000450</i> <i>Extension of life-span in Caenorhabditis elegans by a diet lacking coenzyme Q. Larsen PL, Clarke CF. Science. 2002 Jan 4;295(5552):54-5.</i> <i>A dietary source of coenzyme Q is essential for growth of long-lived Caenorhabditis elegans clk-1 mutants Jonassen T, Larsen PL, Clarke CF. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Jan 16;98(2):421-6</i>	5072B Young Hall, Box 951569, Los Angeles, CA 90095-1569 (310) 825-0771 cathy@chem.ucla.edu
135	 КЛЕМЕНС, Паола Paula Clemens <i>Стр. 161</i>	Отделение нейробиологии, Университет Питтсбурга (Department of Neurology, University of Pittsburgh), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии, фармакология	Наследственные мышечные и нервные патологии	<i>Cellular caspase-8-like inhibitory protein (cFLIP) prevents inhibition of muscle cell differentiation induced by cancer cells. Jiang Z, Clemens PR. FASEB J. 2006 Dec;20(14):2570-2.</i> <i>Comparison of high-capacity and first-generation adenoviral vector gene delivery to murine muscle in utero. Bilbao R, Reay DP, Wu E, Zheng H, Biermann V, Kochanek S, Clemens PR. Gene Ther. 2005 Jan;12(1):39-47.</i>	1501 Locust Street, Pittsburgh, PA, 15213, USA. (412) 648-8914 clemenspr@upmc.edu
136	 КОБ, Мелани Melanie H. Cobb <i>Стр. 117</i>	Департамент Фармакологии, Южновосточный Медицинский Центр Техасского университета (Department of Pharmacology, Southwestern Medical Center, University of Texas), США	Фармакология, биохимия, клеточная регуляция	Белковый каскад, запускаемый киназами, MAP киназы, сигнальная трансдукция в бета-клетках поджелудочной железы; специфика сигналинга	<i>The roles of MAPKs in disease. Lawrence MC, Jivan A, Shao C, Duan L, Goad D, Zaganjor E, Osborne J, McGlynn K, Stippec S, Earnest S, Chen W, Cobb MH. Cell Res. 2008 Apr;18(4):436-42.</i> <i>Differential regulation and properties of MAPKs. Raman M, Chen W, Cobb MH. Oncogene. 2007 May 14;26(22):3100-12.</i>	1801 Inwood Road Dallas, TX 75235, (214) 645-6122 Melanie.Cobb@UTSouthwestern.edu
137	 КОМПАНИЕЦ, Антонина Antonina Kompaniets <i>Стр. 222</i>	Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины (Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine NAS), Ukraine	Криобиология	Системное изучение криопротекторов, поиск, прогнозирование и создание новых криозащитных соединений.	<i>Platelet transfusions in systemic blood diseases. Agranenko VA, Kompaniets AM, Kaveshnikova BF. Gematol Transfuziol. 1994 Mar-Apr;39(2):32-7.</i> <i>Physical states of aqueous solutions of oxyethylated glycerol with polymerization degree of n=30 at temperatures lower than 283 K. Zhivotova EN, Zinchenko AV, Kuleshova LG, Chekanova VV, Kompaniets AM. Cryo Letters. 2007 Jul-Aug;28(4):261-70.</i>	Украина, 61015, Харьков, ул. Переяславская 23 +38 (057) 373-4143 cryo@online.kharkov.ua

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
138	 КОНБОЙ, Ирина Irina Conboy <i>Стр. 196</i>	Лаборатория биоинженерии, Калифорнийский Университет (Department of Bioengineering, University of California, Berkeley), США	Молекулярная и клеточная иммунология	Старение ниш стволовых клеток на примере сателлитных клеток в мышечных волокнах. Молекулярные механизмы старения и способы восстановления юного состояния мышечного волокна	<i>Imbalance between pSmad3 and Notch induces CDK inhibitors in old muscle stem cells. Carlson ME, Hsu M, Conboy IM. Nature. 2008 Jul 24;454(7203):528-32.</i> <i>Molecular aging and rejuvenation of human muscle cells. Carlson ME, Suetta C, Conboy Mj, Aagaard P, Mackey A, Kjaer M, Conboy I. EMBO Mol Med. 2009 Aug; 1: 1-11.</i> <i>Loss of stem cell regenerative capacity within aged niches. Carlson ME, Conboy IM. Aging Cell. 2007 Jun;6(3):371-82.</i>	306 Stanley Hall #1762 University of California, Berkeley, Berkeley, CA 94720-1762 (510) 666-2792 iconboy@berkeley.edu
139	 КОНКОНИ, Мария Тереза Maria Teresa Conconi <i>Стр. 211</i>	Фармацевтическое отделение Университета Падуи (Department of Pharmaceutical Sciences, University of Padua), Италия	Регенеративная медицина, культивирование клеток на различных покрытиях	Подбор условий для получения бесклеточных матриксов, необходимых при трансплантации различных тканей	<i>Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, Asnaghi MA, Rees LE, Cogan TA, Dodson A, Martorell J, Bellini S, Parnigotto PP, Dickinson SC, Hollander AP, Mantero S, Conconi MT, Birchall MA. Lancet. 2008 Dec 13;372(9655):2023-30.</i> <i>Structural and morphologic evaluation of a novel detergent-enzymatic tissue-engineered tracheal tubular matrix. Jungebluth P, Go T, Asnaghi A, Bellini S, Martorell J, Calore C, Urbani L, Ostertag H, Mantero S, Conconi MT, Macchiarini P. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009 Sep;138(3):586-93</i> <i>Tracheal matrices, obtained by a detergent-enzymatic method, support in vitro the adhesion of chondrocytes and tracheal epithelial cells. Conconi MT, De Coppi P, Di Liddo R, Vigolo S, Zanon GF, Parnigotto PP, Nussdorfer GG. Transpl Int. 2005 Jun;18(6):727-34</i>	Via Nicolò Giustiniani, 2 35121 Padova, Padova (Veneto), Italy +39 (049) 827-5714 mariateresa.conconi@unipd.it
140	 КОННОРС, Лоурин Lawreen Connors <i>Стр. 144</i>	Кафедра биохимии школы медицины Бостонского университета (Department of Biochemistry, Boston University School of Medicine), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии	Роль модификационных изменений белка транстиретина в формировании амилоидных фибрилл	<i>The modulation of transthyretin tetramer stability by cysteine 10 adducts and the drug diflunisal. Direct analysis by fluorescence-detected analytical ultracentrifugation. Kingsbury JS, Laue TM, Klimtchuk ES, Théberge R, Costello CE, Connors LH. J Biol Chem. 2008 May 2;283(18):11887-96.</i> <i>Serum transthyretin levels in senile systemic amyloidosis: effects of age, gender and ethnicity. Buxbaum J, Koziol J, Connors LH. Amyloid. 2008 Dec;15(4):255-61.</i>	Silvio Conte Building, K507 72 E. Concord Street Boston, MA 02118 (617) 638-4313 lconnors@bu.edu
141	 КОНСОЛАКИ, Мэри Mary Konsolaki	Отделение Генетики и Отделение молекулярной биологии, Университет Ратгерс (Department of Genetics and Department of Molecular Biology, Rutgers University), США	Молекулярная биология, клеточные технологии, генетика	Зависимость болезни Альцгеймера от функциональности NFkB	<i>The Toll->NFkappaB signaling pathway mediates the neuropathological effects of the human Alzheimer's Abeta42 polypeptide in Drosophila. Tan L, Schedl P, Song HJ, Garza D, Konsolaki M. PLoS One. 2008;3(12):e3966.</i> <i>Identifying genes that interact with Drosophila presenilin and amyloid precursor protein. van de Hoef DL, Hughes J, Livne-Bar I, Garza D, Konsolaki M, Boulianne GL. Genesis. 2009 Apr;47(4):246-60.</i> <i>Identification of novel genes that modify phenotypes induced by Alzheimer's beta-amyloid overexpression in Drosophila. Cao W, Song HJ, Gangi T, Kelkar A, Antani I, Garza D, Konsolaki M. Genetics. 2008 Mar;178(3):1457-71.</i>	Nelson Biological Laboratories, RmA235, Rutgers University 604 Allison Rd. Piscataway, NJ, 08854 (732) 445-2813 konsolaki@biology.rutgers.edu pschedl@princeton.edu
142	 ШЕДЛ, Пол Paul Schedl <i>Стр. 128</i>					
143	 КОРОЛЕНКО, Татьяна Tatiana Korolenko <i>Стр. 180</i>	Институт физиологии Сибирского Отделения РАН (Institute of Physiology Siberian branch of RAMS), Россия	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии, возрастные заболевания, связанные со старением	Фагоцитарная функция опухолеассоциированных макрофагов, а также уровень ММП/ТИМП-1 при опухолевом росте и метастазировании	<i>The lysosomal cathepsins B, L and D in development of murine experimental leukemias. Khalikova TA, Korolenko TA, Il'nitskaia SI. Biomed Khim. 2009 Sep-Oct;55(5):621-34.</i> <i>Effect of gadolinium chloride on the growth and metastasizing of lewis pulmonary adenocarcinoma in mice. Zhanaeva SY, Alekseenko TV, Korolenko TA. Bull Exp Biol Med. 2008 Nov;146(5):612-5.</i> <i>Characterization of the novel chemically modified fungal polysaccharides as the macrophage stimulators. Dergunova MA, Alexeenko TV, Zhanaeva SY, Filyushina EE, Buzueva II, Kolesnikova OP, Kogan G, Korolenko TA. Int Immunopharmacol. 2009 Jun;9(6):729-33.</i>	630117, г. Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 4 +7 (383) 233-4872 T.A.Korolenko@iph.ma.nsc.ru

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
144	 КОСТОН, Тим Tim Cawston <i>Стр. 158</i>	Отдел ревматологии, Медицинская Школа Университет Ньюкасл (The Medical School University of Newcastle), Великобритания	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии, возрастные заболевания, связанные со старением	Поиск механизмов коллагенового распада для разработки новых терапевтических мер предотвращения разрушения суставов при артрите	<i>Assessment of the clinical significance of gelatinase activity in patients with juvenile idiopathic arthritis using quantitative protein substrate zymography. Peake NJ, Foster HE, Khawaja K, Cawston TE and Rowan AD. ARD Online 2006, 65(4), 501-507.</i> <i>Transforming Growth Factor-β1 and Insulin-like Growth Factor-1 Block Collagen Degradation Induced by Oncostatin M in Combination with Tumour Necrosis Factor-α from Bovine Cartilage. Hui, W, Cawston, T.E, Rowan, A.D. Ann. Rheum. Dis 2003, 62, 172-74.</i> <i>Mechanisms of Joint Destruction and Therapeutic Approaches. Cawston, T.E. Medicine 2002, 27-31.</i>	Faculty of Medical Sciences Framlington Place Newcastle upon Tyne NE2 4HH, UK +44 (191) 222-5363 T.E.Cawston@ncl.ac.uk http://www.ncl.ac.uk/bio-medicine
145	 КОФФЕР, Пол Paul Coffey <i>Стр. 124</i>	Отделение иммунологии, Университетский медицинский центр Утрехта (Department of Immunology, University Medical Center Utrecht), Нидерланды	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии, стволовые клетки	Внутриклеточные сигнальные пути и их роль в определении судьбы стволовой клетки	<i>Expression of the pro-apoptotic Bcl-2 family member Bim is regulated by the Forkhead transcription factor FOXO3. Dijkers, P.F., Medema, R.H., Lammers, J-W.J., Koenderman, L. and Coffey, P.J. Curr. Biol. 2000; 10, 1201-1204</i> <i>FOXO3 can act as a critical effector of cell death induced by cytokine withdrawal: PKB enhanced cell survival through maintenance of mitochondrial integrity. Dijkers, P.F., Birkenkamp, K.U., Lam, E. W-F., Thomas, S.B., Lammers, J-W.J., Koenderman, L. and Coffey, P.J. J. Cell. Biol. 2002; 156, 531-542</i> <i>Forkhead-box transcription factors and their role in the immune system. Coffey, P.J., Burgering, B.M. Nat Rev Immunol. 2004 Nov; 4(11):889-99</i>	Lundlaan 6, 3584 EA Utrecht, The Netherlands, Box 85090 +31 (088) 755-4306 PJCoffey@umcutrecht.nl
146	 КРЕМЕР, Гидо Guido Kroemer <i>Стр. 128</i>	Институт Густава Русси (Institute Gustave Roussy), Франция	Молекулярная биология	Апоптоз, аутофагия	<i>A brain-specific isoform of mitochondrial apoptosis-inducing factor: AIF2. Hangen E, De Zio D, Bordi M, Zhu C, Dessen P, Caffin F, Lachkar S, Perfettini JL, Lazar V, Benard J, Fimia GM, Piacentini M, Harper F, Pierron G, Vicencio JM, Benit P, de Andrade A, Höglinger G, Culmsee C, Rustin P, Blomgren K, Cecconi F, Kroemer G, Modjtahedi N. Cell Death Differ. 2010 Jan 29.</i> <i>Spermidine: A novel autophagy inducer and longevity elixir. Madeo F, Eisenberg T, Büttner S, Ruckstuhl C, Kroemer G. Autophagy. 2010 Jan 11;6(1).</i>	Pavillon de recherche 1 - 39 Rue Camille Desmoulins 94805 VILLEJUIF CEDEX +33 (014) 211-6046 kroemer@igr.fr
147	 КРИСТАЛ, Рональд Ronald Crystal <i>Стр. 82</i>	Отделение медицинской генетики, Медицинский колледж Вейл Корнелл (Department of Genetic Medicine, Weill Cornell Medical College), США	Физиология, клеточные технологии, регенерация тканей	Генетическая терапия; персонализированная медицина; стволовые клетки; векторы на основе аденоассоциированных вирусов; генная терапия рака и заболеваний центральной нервной системы	<i>Survival Advantage of Neonatal CNS Gene Transfer for Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. Sondhi D, Peterson DA, Edelstein AM, del Fierro K, Hackett NR, Crystal RG. Exp Neurol. 2008 Sep;213(1):18-27.</i> <i>Treatment of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis by CNS administration of a serotype 2 adeno-associated virus expressing CLN2 cDNA. Worgall S, Sondhi D, Hackett NR, Kosofsky B, Kekatpure MV, Neyzi N, Dyke JP, Ballon D, Heier L, Greenwald BM, Christos P, Mazumdar M, Souweidane MM, Kaplitt MG, Crystal RG. Hum Gene Ther. 2008 May;19(5):463-74.</i> <i>Progress and prospects: gene therapy for performance and appearance enhancement. Kiuru M, Crystal RG. Gene Ther. 2008 Mar;15(5):329-37.</i>	520 East 70th Street Starr Building, Suite 505 New York, NY 10021 (646) 962-4363
148	 КРИТ, Андрес Andres Kriete <i>Стр. 23</i>	Школа Биомедицинской инженерии Университета Дрексла (Drexel University School of Biomedical Engineering), США	Системная биология старения, построение моделей	Построение модели клеточного старения с использованием экспериментальных и расчётных методов, моделирование физиологического уровня развития	<i>Cell autonomous expression of inflammatory genes in biologically aged fibroblasts associated with elevated NF-κB activity. Kriete A, Mayo KL, Yalamanchili N, Beggs W, Bender P, Kari C, Rodeck U. Immun Ageing. 2008 Jul 16;5:5.</i> <i>Systems approaches to the networks of aging. Kriete A, Sokhansanj BA, Coppock DL, West GB. Ageing Res Rev. 2006 Nov;5(4):434-48.</i> <i>Biomarkers of aging: combinatorial or systems model? Kriete A. Sci Aging Knowledge Environ. 2006 Jan 4;2006(1):pe1.</i>	Drexel University School of Biomedical Engineering, Science & Health Systems 3141 Chestnut Street Philadelphia, PA 19104 (215) 895-6163 ak3652@drexel.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
149	 КРИШТЕН, Ив Yves Christen <i>Стр. 238</i>	Институт синтетических продуктов и натуральных экстрактов, (IPSEN, Institut des produits de synthese et d'extraction naturelle), Франция	Нейробиология	Воздействие растительных экстрактов на восстановительные возможности мозга при нейродегенеративных заболеваниях, инсультах и травмах	<i>Ginkgo biloba extract (EGb 761) in Alzheimer's disease: is there any evidence? Ramassamy C, Longpré F, Christen Y. Curr Alzheimer Res. 2007 Jul;4(3):253-62.</i> <i>Is antioxidant therapy a viable alternative for mild cognitive impairment? Examination of the evidence. Ancelin ML, Christen Y, Ritchie K. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007;24(1):1-19.</i> <i>Ginkgo biloba and neurodegenerative disorders. Christen Y. Front Biosci. 2004 Sep 1;9:3091-104.</i>	IPSEN, 24 rue Erlanger, 75016 Paris, France. +33 (014) 496-1010 yves.christen@ipsen.com
150	 КСЮ, Ли Lei Xu <i>Стр. 158</i>	Биоинженерный Медицинский Институт, Университет им. Джона Хопкинса (The Whitaker Biomedical Engineering Institute, The Johns Hopkins University), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии, возрастные заболевания, связанные со старением	Факторы профилактики заболевания раком предстательной железы	<i>Robust prostate cancer marker genes emerge from direct integration of inter-study microarray data. Lei Xu, Aik Choon Tan, Daniel Q. Naiman, Donald Geman and Raimond L. Winslow. Bioinformatics. 2005 Oct 15;21(20):3905-11</i> <i>MEK4 Function, Genistein Treatment, and Invasion of Human Prostate Cancer Cell. Xu L. et al. J Natl Cancer Inst. 2009 Aug 19;101(16):1141-55</i>	3400 N. Charles St. Baltimore, MD 21218 (410) 516-5535 leixu@jhu.edu
151	 КУППИНИ, Риккардо Riccardo Cuppini <i>Стр. 246</i>	Университет Урбино Карло Бо (University of Urbino Carlo Bo), Италия	Нейробиология, клеточная биология	Нейрональная пластичность гиппокампа, факторы ее понижения и повышения.	<i>Synaptogenesis in adult-generated hippocampal granule cells is affected by behavioral experiences. Ambrogini P, Cuppini R, Lattanzi D, Ciuffoli S, Frontini A, Fanelli M. Hippocampus. 2009 Jul 21.</i> <i>FGF2 modulates the voltage-dependent K+ current and changes excitability of rat dentate gyrus granule cells. Cuppini C, Ambrogini P, Lattanzi D, Ciuffoli S, Cuppini R. Neurosci Lett. 2009 Oct 25;462(3):203-6.</i> <i>Alpha-Tocopherol affects neuronal plasticity in adult rat dentate gyrus: the possible role of PKCdelta. Ferri P, Cecchini T, Ambrogini P, Betti M, Cuppini R, Del Grande P, Ciaroni S. J Neurobiol. 2006 Jul;66(8):793-810.</i>	4 Via Santissima Annunziata, Urbino, PU 61029, Italy (349) 775-2648 riccardo.cuppini@uniurb.it
152	 КУРИСАВА, Митоичи Motoichi Kurisawa <i>Стр. 247</i>	Университет Киото (Kyoto University), Япония	Биоинженерия, нанотехнологии	Тканевая инженерия – разработка гелей для культивирования тканей, создание нанобиоматериалов и создание инъекцируемых систем.	<i>Hydrodynamic spinning of hydrogel fibers. Hu M, Deng R, Schumacher KM, Kurisawa M, Ye H, Purnamawati K, Ying JY. Biomaterials. 2010 Feb;31(5):863-9.</i> <i>Cell immobilization in gelatin-hydroxyphenylpropionic acid hydrogel fibers. Hu M, Kurisawa M, Deng R, Teo CM, Schumacher A, Thong YX, Wang L, Schumacher KM, Ying JY. Biomaterials. 2009 Jul;30(21):3523-31.</i> <i>An injectable hyaluronic acid-tyramine hydrogel system for protein delivery. Lee F, Chung JE, Kurisawa M. J Control Release. 2009 Mar 19;134(3):186-93.</i>	53 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, JAPAN 824-7139 mkurisawa@ibn.a-star.edu.sg
153	 КУЭРВО, Ана Мария Ana Maria Cuervo <i>Стр. 72</i>	Отделение биологии развития и молекулярной биологии, Медицинский колледж имени Альберта Эйнштейна (Department of Developmental and Molecular Biology, Albert Einstein College of Medicine), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии	Связанная с возрастом деградация белков, поиск дефектов, снижающих эффективность шаперон-зависимой аутофагии	<i>Restoration of chaperone-mediated autophagy in aging liver improves cellular maintenance and hepatic function. Cong Zhang, AM Cuervo Nat Med. 2008 Sep; 14(9): 959-965. doi:10.1038/nm.1851.</i> <i>Autophagy and aging: keeping that old broom working. Cuervo A.M. Trends Genet. 2008 Dec;24(12):604-12.</i> <i>Protein Homeostasis and aging: taking care of proteins from the cradle to the grave. Morimoto, Cuervo J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009; 64A: 167-170</i>	Ullmann Building Room 611D, 1300 Morris Park Av, Bronx, NY 10461. (718) 430 2689 amcuervo@aecom.yu.edu http://www.einstein.yu.edu/cuervo/

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
154	 <p>ЛА, Джеймс James Lah <i>Стр. 141</i></p>	Университет Эмори (Emory University), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии, нейрофизиология	Роль рецептора аполинпротеина Е в развитии ненаследственных форм болезни Альцгеймера и возможность регуляции его экспрессии	<p><i>Loss of Enhances Early Pathology in a Mouse Model of Amyloidosis: Evidence for a Proximal Role in Alzheimer's Disease. Dodson SE, Andersen OM, Karmali V, Fritz JJ, Cheng D, Peng J, Levey AI, Willnow TE, Lah JJ. J Neurosci. 2008 Nov 26;28(48):12877-86.</i></p> <p><i>Neuronal LR11/SorLA Expression Is Reduced in Mild Cognitive Impairment. Sager KL, Wu J, Leurgans SE, Rees HD, Gearing M, Mufson EJ, Levey AI, Lah JJ. Ann Neurol. 2007 Dec;62(6):640-7.</i></p> <p><i>LR11/SorLA Expression Is Reduced in Sporadic Alzheimer Disease but not in Familial Alzheimer Disease. Dodson SE, Gearing M, Lippa CF, Montine TJ, Levey AI, Lah JJ. J Neuropathol Exp Neurol. 2006 Sep;65(9):866-72.</i></p>	615 Michael Street, 5th Floor, Suite 500, Atlanta, GA, 30322 (404) 727-3727 james.lah@emory.edu
155	 <p>ЛАБАНДЕЙРА ГАРСИЯ, Хосэ Луи José Luis Labandeira García <i>Стр. 237</i></p>	Университет Сантьяго-де-Компостела (University of Santiago de Compostela), Испания	Нейрология, медицина	Разработка способов лечения нейродегенеративных заболеваний.	<p><i>Brain oxidative stress and selective behaviour of aluminium in specific areas of rat brain: potential effects in a 6-OHDA-induced model of Parkinson's disease. Sánchez-Iglesias S, Méndez-Alvarez E, Iglesias-González J, Muñoz-Patiño A, Sánchez-Sellero I, Labandeira-García JL, Soto-Otero R. J Neurochem. 2009 May;109(3):879-88.</i></p> <p><i>The inflammatory response in the MPTP model of Parkinson's disease is mediated by brain angiotensin: relevance to progression of the disease. Joglar B, Rodríguez-Pallares J, Rodríguez-Perez AI, Rey P, Guerra MJ, Labandeira-García JL. J Neurochem. 2009 Apr;109(2):656-69.</i></p> <p><i>Time-course of brain oxidative damage caused by intrastriatal administration of 6-hydroxydopamine in a rat model of Parkinson's disease. Sánchez-Iglesias S, Rey P, Méndez-Alvarez E, Labandeira-García JL, Soto-Otero R. Neurochem Res. 2007 Jan;32(1):99-105.</i></p>	Rúa Francisco s/n, E-15705 Santiago de Compostela, Spain. +34 (98) 156-3100, Ext. 12223 cmlaband@uscmil.usc.es
156	 <p>ЛАЙТАУЛЕРС, Роберт Robert Lightowlers <i>Стр. 132</i></p>	Группа изучения митохондрий, институт нейробиологии, университет Нью-Кастл, Англия (Mitochondrial Research Group, Institute of Neuroscience, University of Newcastle upon Tyne, UK)	Молекулярная биология, генная инженерия	Причины нарушения функционирования митохондрий на молекулярном уровне и пориск методов их устранения.	<p><i>Bridging PNAs can bind preferentially to a deleted mitochondrial DNA template but replication by mitochondrial DNA polymerase gamma in vitro is not impaired. McGregor A, Smith PM, Ross GE, Taylor RW, Turnbull DM, Lightowlers RN. Biochim Biophys Acta. 2003 Oct 1;1629(1-3):73-83.</i></p> <p><i>Peptide nucleic acid delivery to human mitochondria. Chinnery PF, Taylor RW, Diekert K, Lill R, Turnbull DM, Lightowlers RN. Gene Ther. 2000 May;7(9):813.</i></p> <p><i>Progress and prospects: Gene therapy for mitochondrial DNA disease. Kyriakouli D; Boesch P; Taylor R; Lightowlers R. Gene Therapy. 2008, 15(14), 1017-1023.</i></p>	Framlington Place Newcastle upon Tyne NE2 4HH, England +44 (191) 222-8028 R.N.Lightowlers@ncl.ac.uk http://www.ncl.ac.uk/neuroscience/home.php
157	 <p>ЛАНГЕ, Тития де Titia de Lange <i>Стр. 39</i></p>	Лаборатория клеточной биологии и генетики, Университет Рокфеллера (Laboratory for Cell Biology and Genetics, The Rockefeller University), США	Молекулярная биология, генная инженерия	Механизм защиты концов хромосом теломерами и их взаимодействие с теломеразой	<p><i>Control of telomere length by the human telomeric protein. Van Steensel, B. and de Lange, T. (1997) TRF1. Nature 385, 740-743</i></p> <p><i>How shelterin protects mammalian telomeres. W. Palm and T. de Lange (2008) Ann Rev Genetics online doi:10.1146/annurev.genet.41.110306.130350</i></p> <p><i>Shelterin: the protein complex that shapes and safe-guards human telomeres. T. de Lange (2005). Genes and Development 19: 2100-2110.</i></p>	504 East 63rd Street, New York, NY 10021, USA (212) 327 7464 delange@rockefeller.edu http://delangelab.rockefeller.edu/
158	 <p>ЛЕВИН, Бет Beth Levine <i>Стр. 74</i></p>	Техасский университет (The University of Texas), США	Иммунология, микробиология	Роль белка beclin 1 и аутофагии в в супрессии развития опухолей и в увеличении продолжительности жизни	<p><i>The autophagy effector Beclin1: a novel BH3-only protein Sinha S.,Levine B. Oncogene. 2008 December; 27(Suppl 1): S137-S148.</i></p> <p><i>Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy Levine B, Klionsky DJ. Dev Cell. 2004; Apr;6(4):463-77.</i></p>	5323 Harry Hines Boulevard, Dallas, Texas, 75390 (214) 648-3480 beth.levine@utsouthwestern.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
159	 ЛЕМЕР, Синтия Cynthia Lemere <i>Стр. 175</i>	Центр неврологических болезней (Center for Neurologic Diseases), США	Старение иммунной системы, болезнь Альцгеймера	Разработка вакцины для предотвращения и лечения болезни Альцгеймера (БА).	<i>Alzheimer's Disease Aβ Vaccine Reduces Central Nervous System Aβ Levels in a Non-Human Primate, the Caribbean Vervet. Lemere CA, Beierschmitt A, Iglesias M, Spooner ET, Bloom JK, Leverone JF, Zheng JB, Seabrook TJ, Louard D, Li D, Selkoe DJ, Palmour RM, Ervin FR. Am J Pathol. 2004 Jul;165(1):283-97.</i> <i>Prevention and Treatment of Age-related Diseases C. Lemere Handbook</i>	77 Avenue Louis Pasteur New Research Building 636 Boston, MA 02115 (617) 525-5214 clemere@rics.bwh.harvard.edu
160	 ЛЕППЕРДИН-ГЕР, Гюнтер Günter Lepperdinger <i>Стр. 197</i>	Институт биомедицинских исследований старения (Institute for Biomedical Aging Research), Австрия	Клеточная биология, биоинженерия	Возрасто-зависимые изменения на внеклеточном уровне, вклад и функции стволовых клеток. Влияние старения на структуру и функцию внеклеточного матрикса.	<i>Open-ended question: is immortality exclusively inherent to the germline?--A mini-review. Lepperdinger G. Gerontology. 2008;55(1):114-7.</i> <i>Aging stem cells and regenerative biomedicine: concepts, opportunities and technological advances. Lepperdinger G. Exp Gerontol. 2008 Nov;43(11):967.</i> <i>The use of genetically engineered model systems for research on human aging. Lepperdinger G, Berger P, Breitenbach M, Frohlich KU, Grillari J, Grubeck-Loebenstein B, Madeo F, Minois N, Zwerschke W, Jansen-Durr P. Front Biosci. 2008 May 1;13:7022-31.</i> <i>Aging of murine mesenchymal stem cells. Fehrer C, Laschober G, Lepperdinger G. Ann NY Acad Sci. 2006 May;1067:235-42.</i>	Institute for Biomedical Aging Research, Rennweg 10 A-6020 Innsbruck +43 (512) 5839-1940 gunter.lepperdinger@oeaw.ac.at
161	ЛИ, Чунг Хьон Lee Choong Hyun <i>Стр. 236</i>	Отделение анатомии, Медицинский колледж, Университет Халина (Department of Anatomy, College of Medicine, Hallym University), Южная Корея	Нейробиология	Изменение концентрации кальбиндин D-28k в нейронах с возрастом	<i>Calbindin d-28k immunoreactivity and its protein level in hippocampal subregions during normal aging in gerbils Hwang IK, Yoo KY, Choi JH, Park OK, Lee JC, Jeong YG, Lee IS, Won MH. Cell Mol Neurobiol. 2009;29(5):665-72.</i> <i>Age-related changes of calbindin D-28k-immunoreactive neurons in the myenteric plexus of gerbil duodenum. Choi JH, Lee CH, Chung DW, Hwang IK, Won MH, Seong JK, Yoon YS, Lee IS. J Vet Med Sci. 2008;Apr;70(4):343-8.</i>	39 Hallymdaehak-gil, Chuncheon, Gangwon-do, 200-702 Korea +82-33-248-1000 chhlee@email.hanyang.ac.kr
162	 ЛИЖНЕН, Роджер Roger Lijnen <i>Стр. 157</i>	Центр Молекулярной и Сосудистой Биологии, Университет Левэн (the Center for Molecular and Vascular Biology, University of Leuven), Бельгия	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии, возрастные заболевания, связанные со старением	Роль фибринолитической системы и системы матриксных металлопротеиназ в повреждении сосудов, атеросклерозе и ожирении.	<i>Matrix metalloproteinase inhibition impairs adipose tissue development in mice. Lijnen H.R., Maquoi E., Hansen L.B., Van Hoef B., Frederix L., Collen D. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002; 22, 374-379.</i> <i>Role of Gas6 in adipogenesis and nutritionally induced adipose tissue development in mice. Maquoi E., Voros G., Carmeliet P., Collen D., Lijnen H.R. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 25, 1002-1007, 2005.</i> <i>Impaired adipose tissue development in mice with inactivation of placental growth factor function. Lijnen H.R., Christiaens V., Scroyen I., Voros G., Tjwa M., Carmeliet P., Collen D. Diabetes 55, 2698-2704, 2006.</i>	Herestraat 49, B-3000 Leuven, Belgium. +32 (1) 634-5771 roger.lijnen@med.kuleuven.be
163	 ЛИЛОГЛУ, Триандафинос Triantifillos Liloglou <i>Стр. 108</i>	Школа изучения рака, Университет Ливерпуля (School of Cancer Studies, University of Liverpool), Великобритания	Противоопухольная терапия, клеточные технологии	Разработка методов раннего выявления рака легких	<i>Hypomethylation of retrotransposable elements correlates with genomic instability in non-small cell lung cancer. Daskalos A, Nikolaidis G, Xinarianos G, Paraskevi P, Cassidy A, Zakopoulou R, Kotsinas A, Gorgoulis V, Field JK, & Liloglou T. Int J Cancer, 124: 81-87, 2009</i>	200 London Road, Liverpool L3 9TA, UK +44 (151) 794 8958 tliloglo@liv.ac.uk

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
164	 ЛИН, Су-Джу Su-Ju Lin <i>Стр. 53</i>	Отделение микробиологии, Колледж Биологических наук, Университет Калифорнии, Девис (College of Biological Sciences, University of California at Davis), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии, метаболизм	Молекулярные механизмы действия ограничения калорийности питания и процессов старения	<p><i>Deleting the 14-3-3 Protein Bmh1 Extends Life Span in Saccharomyces cerevisiae by Increasing Stress Response.</i> Wang C, Skinner C, Easlon E, Lin SJ. <i>Genetics</i>. 2009 Dec;183(4):1373-84.</p> <p><i>Tissue-specific regulation of SIRT1 by calorie restriction.</i> Chen D, Bruno J, Easlon E, Lin SJ, Cheng HL, Alt FW, Guarente L. <i>Genes Dev</i>. 2008 Jul 1;22(13):1753-7.</p> <p><i>Assimilation of endogenous nicotinamide riboside is essential for calorie restriction-mediated life span extension in Saccharomyces cerevisiae.</i> Lu SP, Kato M, Lin SJ. <i>J Biol Chem</i>. 2009 Jun 19;284(25):17110-9.</p>	Hutchison and Kleiber Hall Dr Davis, CA 95616 (530) 754-6081 slin@ucdavis.edu
165	 ЛИНДКВИСТ, Сьюзен Susan Lindquist <i>Стр. 123</i>	Уайтхедовский институт биомедицинских исследований (Whitehead Institute for Biomedical Research), США	Молекулярная биология, клеточные технологии	Изменения белковой конформации, связанные с эпигенетической наследственностью, изменениями фенотипа, эволюционным процессом и нейродегенеративными заболеваниями	<p><i>Inhibiting the transcription factor HSF1 as an anticancer strategy.</i> Whitesell L, Lindquist S. <i>Expert Opin Ther Targets</i>. 2009 Apr;13(4):469-78. Review.</p> <p><i>Harnessing Hsp90 function as a powerful, broadly effective therapeutic strategy for fungal infectious disease.</i> Cowen LE, Singh SD, Köhler JR, Collins C, Zaas AK, Schell WA, Aziz H, Mylonakis E, Perfect JR, Whitesell L, Lindquist S. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i>. 2009 Feb 24;106(8):2818-23.</p> <p><i>Heat shock factor 1 regulates lifespan as distinct from disease onset in prion disease.</i> Steele AD, Hutter G, Jackson WS, Heppner FL, Borkowski AW, King OD, Raymond GJ, Aguzzi A, Lindquist S. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i>. 2008 Sep 9;105(36):13626-31.</p>	9, Cambridge Center Cambridge, MA 02142 USA (617) 258-5184 lindquist_admin@wi.mit.edu
166	 ЛИСАНТИ, Майкл Michael Lisanti <i>Стр. 180</i>	Департамент Биологии Рака, Университет Томаса Джефферсона (Cancer Biology Department, Thomas Jefferson Institute), США	Медицина, исследования рака	Роль caveолина-1 на молекулярном и клеточном уровне в нормальной сигнализации и патогенной сигнализации при развитии опухолей	<p><i>Loss of caveolin-3 induces a lactogenic microenvironment that is protective against mammary tumor formation.</i> Sotgia F, Casimiro MC, Bonuccelli G, Liu M, Whitaker-Menezes D, Er O, Daumer KM, Mercier I, Witkiewicz AK, Minetti C, Capozza F, Gormley M, Quong AA, Rui H, Frank PG, Milliman JN, Knudsen ES, Zhou J, Wang C, Pestell RG, Lisanti MP. <i>Am J Pathol</i>. 2009 Feb;174(2):613-29.</p> <p><i>Clinical and translational implications of the caveolin gene family: lessons from mouse models and human genetic disorders.</i> Mercier I, Jasmin JF, Pavlides S, Minetti C, Flomenberg N, Pestell RG, Frank PG, Sotgia F, Lisanti MP. <i>Lab Invest</i>. 2009 Jun;89(6):614-23.</p> <p><i>Caveolin-1, mammary stem cells, and estrogen-dependent breast cancers.</i> Sotgia F, Rui H, Bonuccelli G, Mercier I, Pestell RG, Lisanti MP; 2006 Nov</p>	9035 Golden Sunset Lane Springfield, VA 22153-2456 (215) 503-9295 Michael.Lisanti@mail.jci.tju.edu
167	 ЛОКАНДВАЛА, Мустафа Mustafa Lokhandwala <i>Стр. 43</i>	Хьюстонский университет (University of Houston), США	Фармацевтика	Роль окислительного стресса в сердечнососудистых заболеваниях	<p><i>Exercise Stimulates Transcription Factors (Nrf2 & NFkB), Increases Antioxidant Defenses, Decreases Oxidative Stress, and Restores Renal Dopamine D1 Receptor Function in Aging.</i> George L, Mohammad A., Lokhandwala M. <i>The FASEB Journal</i>. 2008;22:1159.6</p> <p><i>Exercise decreases oxidative stress and inflammation and restores renal dopamine D1 receptor function in old rats.</i> Mohammad A., George L., Lokhandwala M. <i>Am J Physiol Renal Physiol</i>. 2007; 293:F914-F919</p>	4800 Calhoun Road, Houston, Texas 77004 (713) 743-2255 mlokandwala@uh.edu
168	 ЛОМБАРДИ, Джованна Giovanna Lombardi <i>Стр. 163</i>	Отделение нефрологии и трансплантации, Королевский Колледж в Лондоне (Nephrology and Transplantology Department, London University College), Великобритания.	Молекулярная биология, клеточные технологии, генетика	Модулирующее влияние фармакологической обработки клетки на NFkB	<p><i>Aspirin and the induction of tolerance by dendritic cells.</i> Buckland M, Lombardi G. <i>Handb Exp Pharmacol</i>. 2009;(188):197-213.</p> <p><i>Natural regulatory T cells: number and function are normal in the majority of patients with lupus nephritis.</i> Yates J, Whittington A, Mitchell P, Lechler RI, Lightstone L, Lombardi G. <i>Clin Exp Immunol</i>. 2008 Jul;153(1):44-55.</p> <p><i>Mesenchymal stem cells inhibit dendritic cell differentiation and function by preventing entry into the cell cycle.</i> Ramasamy R, Fazekasova H, Lam EW, Soeiro I, Lombardi G, Dazzi F. <i>Transplantation</i>. 2007 Jan 15;83(1):71-6.</p>	King's College London, Strand, London WC2R 2LS, England, United Kingdom. +44 (207) 188 7674 Giovanna.lombardi@kcl.ac.uk http://www.kcl.ac.uk/

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
169	 ЛОНГО, Вальтер Valter Longo <i>Стр. 101</i>	Школа геронтологии Леонарда Дэвиса, Университет Южной Калифорнии (Leonard Davis School of Gerontology, University of Southern California), Дэвис, США	Генетика старения	Поиск генетических вмешательств с целью продления жизни, исследование стрессоустойчивости	<i>Insulin/IGF-I and related signaling pathways regulate aging in nondividing cells: from yeast to the mammalian brain. Parrella E, Longo VD. ScientificWorldJournal. 2010 Jan 21;10:161-77.</i> <i>Life span extension by calorie restriction depends on Rim15 and transcription factors downstream of Ras/PKA, Tor, and Sch9. Wei M, Fabrizio P, Hu J, Ge H, Cheng C, Li L, Longo VD. PLoS Genet. 2008 Jan;4(1):e13.</i> <i>The chronological life span of Saccharomyces cerevisiae. Fabrizio P, Longo VD. Methods Mol Biol. 2007;371:89-95.</i>	3715 McClintock Avenue Los Angeles, CA 90089-0191, Office GER 334 (213) 740-6212 vlongo@usc.edu http://www.usc.edu/dept/gero/faculty/Longo/index.shtml
170	 ЛОПЕЗ-ОТИН, Карлос Carlos Lopez-Otin <i>Стр. 157</i>	Факультет биохимии и молекулярной биологии университета Овиедо (Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA)), Испания	Регенеративная медицина, молекулярная биология	Металлопротеазы внутриклеточного матрикса, их роль в регенерации тканей, старении и опухолевом развитии	<i>Accelerated ageing: from mechanism to therapy through animal models. Osorio FG, Obaya AJ, López-Otín C, Freije JM. Transgenic Res. 2009 Feb;18(1):7-15.</i> <i>The Degradome database: mammalian proteases and diseases of proteolysis. Quesada V, Ordóñez GR, Sánchez LM, Puente XS, López-Otín C. Nucleic Acids Res. 2009 Jan;37</i> <i>Autophagy and aging: new lessons from progeroid mice. Mariño G, López-Otín C. Autophagy. 2008 Aug 16;4(6):807-9.</i>	Avenida de Julián Clavería 6 33006 Oviedo, Spain (985) 103 531 clo@uniovi.es
171	 ЛЬЮ, Элис Alice Y.-C. Liu <i>Стр. 76</i>	Университет Ратгерс, Нью Джерси, (Rutgers University), США	Биохимия, молекулярная биология	Взаимодействие белков теплового шока с рилузолем, анализ эффект препарата на систему шаперон-опосредованной деградации белков	<i>Aberrant regulation and modification of heat shock factor 1 in senescent human diploid fibroblasts. Lee YK, Liu DJ, Lu J, Chen KY, Liu AY. J Cell Biochem. 2009 Feb 1;106(2):267-78.</i> <i>Neural differentiation and the attenuated heat shock response. Yang J, Oza J, Bridges K, Chen KY, Liu AY. Brain Res. 2008 Apr 8;1203:39-50.</i> <i>Dynamic regulation and involvement of the heat shock transcriptional response in arsenic carcinogenesis. Khalil S, Luciano J, Chen W, Liu AY. J Cell Physiol. 2006 May;207(2):562-9.</i>	Rutgers University Cell Biology and Neuroscience Nelson Labs Room C210 Rutgers University Piscataway, NJ 08855 (732) 445-2730 liu@biology.rutgers.edu
172	 ЛЭЙН, Джон Jon D. Lane <i>Стр. 72</i>	Отделение биохимии, Бристольский университет (Department of Biochemistry, University of Bristol), Великобритания	Биохимия, нанотоксикология	Молекулярная регуляция аутофагии и апоптоза	<i>Caspase cleavage of Atg4D stimulates GABARAP-L1 processing and triggers mitochondrial targeting and apoptosis. Betin V, Lane J. Journal of Cell Science. 2009 122, 2554-2566</i> <i>Postponing death: another failure to replicate Lane J. D. Lane R. Psychosomatic Medicine. 2004 66:973-974</i> <i>Atg4D at the interface between autophagy and apoptosis. Betin VM, Lane JD. Autophagy. 2009 Oct 27;5(7).</i>	Bristol Gate Bristol, City of Bristol, BS8 4, United Kingdom +44 (0)117 331-2115 jon.lane@bristol.ac.uk
173	 ЛЭНГЛИ, Пэт Pat Langley <i>Стр. 22</i>	Школа информатики и компьютеров при Университете Аризоны (Informatic and computer school, Arizona State University), США	Системная биология старения, расчётные модели	Создание искусственного интеллекта, расчётных моделей человеческого поведения, стандартизация методов решения и планирования проблем	<i>Constructing explanatory process models from biological data and knowledge. Langley P, Shiran O, Shrager J, Todorovski L, Pohorille A. Artif Intell Med. 2006 Jul;37(3):191-201.</i> <i>Incorporating biological knowledge into evaluation of causal regulatory hypotheses. Chrisman L, Langley P, Bay S, Pohorille A. Pac Symp Biocomput. 2003:128-39.</i> <i>Adequacy of health-related quality of life measures in children under 5 years old: systematic review.</i> <i>Grange A, Bekker H, Noyes J, Langley P. J Adv Nurs. 2007 Aug;59(3):197-220.</i>	Arizona State University Tempe, Arizona BRICKYARD 446 Mail Code: 8809 (480)965-8850 langley@asu.edu
174	 ЛЮЕН, Танг Бор Tang Bor Luen <i>Стр. 229</i>	Национальный университет Сингапура (National University of Singapore), Сингапур	Молекулярная и клеточная биология	Изменения передачи гормональных сигналов с клеточных мембран при старении	<i>Syntaxin 16 is enriched in neuronal dendrites and may have a role in neurite outgrowth. Chua CE, Tang BL. Mol. Membr. Biol. 2008; 25: 35-45.</i> <i>SIRT1, neuronal cell survival and the insulin/IGF-1 aging paradox. Neurobiol Aging. 2006; 27 (3):501-505.</i>	8 Medical Drive, Singapore 117597, Singapore. 65 6516 1040 bchtbl@nus.edu.sg

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
175	 МАЗЕР, Эдмунд Edmund Maser <i>Стр. 61</i>	Естественно научный институт токсикологии и фармакологии, Университет Кристиана-Абрехтса (Institute of Toxicology and Pharmacology for Natural Scientists, Christian-Albrechts-University), Германия	Молекулярная биология, биология старения, клеточные технологии	Карбонил-редуктазы и их роль в метаболизме различных эндогенных соединений и ксенобiotиков	<p><i>Enzymology and molecular biology of carbonyl metabolism. Introduction. Weiner H., Duester G., Maser E., Plapp B. Chem Biol Interact. 2009 Mar 16;178(1-3):1.</i></p> <p><i>Carbonyl reductase 1 is a predominant doxorubicin reductase in the human liver.</i></p> <p><i>Kassner N., Huse K., Martin H.J., Gödtel-Armbrust U., Metzger A., Meineke I., Brockmüller J., Klein K., Zanger U.M., Maser E., Wojnowski L. Drug Metab Dispos. 2008 Oct;36(10):2113-20.</i></p> <p><i>Carbonyl reductases and pluripotent hydroxysteroid dehydrogenases of the short-chain dehydrogenase/reductase superfamily. Hoffmann F., Maser E. Drug Metab Rev. 2007;39(1):87-144.</i></p>	Brunswiker Str. 10, 24105, Kiel, Germany. +49 (431) 597-3540 maser@toxi.uni-kiel.de http://www.uni-kiel.de/ps/cgi-bin/exp.php?eid=82
176	 МАЗОРО, Эдвард Edward Masoro <i>Стр. 255</i>	Научный Центр Здоровья Университета Техаса (University of Texas Health Science Center), США	Клеточная и структурная биология	Ограничение калорийности питания, общие вопросы биологии старения	<p><i>Action of food restriction in delaying the aging process. E. J. Masoro, B. P. Yu, and H. A. Bertrand. Sci. Aging Knowl. Environ., 8 January 2003. Vol. 2003, Issue 1, p. cp1</i></p> <p><i>Caloric Restriction: A Key to Understanding and Modulating Aging. Edward J. Masoro. ISBN: 978-0-444-51162-1</i></p> <p><i>Handbook of the Biology of Aging. Edward J. Masoro, Steven N. Austad</i></p>	7703 Floyd Curl Drive San Antonio, TX 78229-3900 (210) 567-5625 masoro@aol.com.
177	 МАЙССНЕР, Алекс Alex Meissner <i>Стр. 207</i>	Институт стволовых клеток Гарварда (Harvard Stem Cell Institute), США	Клеточная биология, генетика	Метилирование ДНК и другие способы эпигенетического кодирования. Изучение механизма перепрограммирования клеток.	<p><i>In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. Wernig M, Meissner A, Foreman R, Brambrink T, Ku M, Hochedlinger K, Bernstein BE, Jaenisch R. Nature. 2007 Jul 19;448(7151):318-24.</i></p> <p><i>Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin. Hanna J, Wernig M, Markoulaki S, Sun CW, Meissner A, Cassady JP, Beard C, Brambrink T, Wu LC, Townes TM, Jaenisch R. Science. 2007 Dec 21;318(5858):1920-3.</i></p> <p><i>Genome-scale DNA methylation mapping of clinical samples at single-nucleotide resolution. Gu H, Bock C, Mikkelsen TS, Jäger N, Smith ZD, Tomazou E, Gnirke A, Lander ES, Meissner A. Nat Methods. 2010 Jan 10 (in press).</i></p>	42 Church Street Cambridge, MA 02138 (617) 496-4050 alexander_meissner@harvard.edu
178	 МАККЪЯРИНИ, Паоло Paolo Macchiarini <i>Стр. 213</i>	Отделение общей грудной хирургии, Барселонская клиническая больница (Hospital Clinico de Barcelona, Department of General Thoracic Surgery), Испания	Трансплантатология, клеточная биология, хирургия	Сосудистая хирургия, регенеративная медицина	<p><i>Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, Asnaghi MA, Rees LE, Cogan TA, Dodson A, Martorell J, Bellini S, Parnigotto PP, Dickinson SC, Hollander AP, Mantero S, Conconi MT, Birchall MA. Lancet. 2008 Dec 13;372(9655):2023-30.</i></p> <p><i>Structural and morphologic evaluation of a novel detergent-enzymatic tissue-engineered tracheal tubular matrix. Jungebluth P, Go T, Asnaghi A, Bellini S, Martorell J, Calore C, Urbani L, Ostertag H, Mantero S, Conconi MT, Macchiarini P. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009 Sep;138(3):586-93</i></p> <p><i>First human transplantation of a bioengineered airway tissue. Macchiarini P, Wallis T, Biancosino C, Mertsching H. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004 Oct;128(4):638-41</i></p>	University of Barcelona, c Villarroel 170, E-08036 Barcelona, Spain +34 932 279959 pmacchiarini@clinic.ub.es
179	 МАКЛИС, Джефри Jeffrey D. Macklis <i>Стр. 246</i>	Гарвардский университет (Harvard University), США	Нейробиология, регенерация тканей, клеточная терапия	Молекулярный контроль нейрогенеза и дифференцирования стволовых клеток во взрослом мозге, нервная трансплантация, регуляция функций нейронов.	<p><i>SOX6 controls dorsal progenitor identity and interneuron diversity during neocortical development. Azim E., Jabaudon D., Fame R.M., Macklis J.D. Nat. Neurosci. 2009 Oct;12(10):1238-1247.</i></p> <p><i>Neuronal subtype specification in the cerebral cortex. Molyneaux B.J., Arlotta P., Menezes J.R., Macklis J.D. Nat. Rev. Neurosci. 2007 Jun;8(6):427-437.</i></p> <p><i>Adult neurogenesis and cellular brain repair with neural progenitors, precursors and stem cells. Sohur US, Emsley JG, Mitchell BD, Macklis JD. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 2006; 361(1473):1477-1497.</i></p>	50 Blossom Street, EDR-410 Boston, MA 02114 (617) 724-0678 jeffrey_macklis@hms.harvard.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
180	 МАНАБЕ, Нобору Noboru Manabe <i>Стр. 152</i>	Отделение по исследованию животных Токийский университет (Research Unit for Animal Life Sciences, The University of Tokyo), Япония	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии, возрастные заболевания, связанные со старением	Клеточные и молекулярные механизмы образования фиброзов в животных моделях	<i>Transforming growth factor-beta1 mediated up-regulation of lysyl oxidase in the kidneys of hereditary nephrotic mouse with chronic renal fibrosis. Goto Y., Uchio-Yamada K. Anan S., Yamamoto Y., Ogura A., Manabe N. Virchows Arch. 2005 Nov;447(5):859-68.</i> <i>Aging exacerbates restraint stress-induced inhibition of antigen-specific antibody production in mice Ichihara Y, Okano M., Nishioka K., Manabe N., Ichihara N., Jitsunari F., Fujiwara T, Nishizaki K. Allergol. Int. 2009 Mar;58(1):119-24.</i>	3145 Ago, Ibaraki-Iwama 319-0206, Japan. (81)-299-45-8952 amanabe@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp
181	 МАНТЕРО, Сара Sara Mantero <i>Стр. 212</i>	Отделение биоинженерии Миланского Университета (Department of Bioengineering, Politecnico di Milano), Италия	Тканевая инженерия	Разработка биореакторов для регуляции дифференцировки клеток на специальных матриксах	<i>A double-chamber rotating bioreactor for the development of tissue-engineered hollow organs: from concept to clinical trial. Asnaghi M.A., Jungebluth P., Raimondi M.T., Dickinson S.C., Rees L.E., Go T., Cogan T.A., Dodson A., Parnigotto P.P., Hollander A.P., Birchall M.A., Conconi M.T., Macchiarini P., Mantero S. Biomaterials. 2009 Oct;30(29):5260-9.</i> <i>Rotating versus perfusion bioreactor for the culture of engineered vascular constructs based on hyaluronic acid. Arrighoni C., Chittò A., Mantero S., Remuzzi A. Biotechnol. Bioeng. 2008 Aug 1;100(5):988-97.</i>	Piazza Leonardo da Vinci 32, 20133 Milan, Italy +39 02 2399 3376 sara.mantero@polimi.it http://www.biomed.polimi.it/BioIntro/english/people/faculty/mantero.htm
182	 МАО, Зиксу Zixu Mao <i>Стр. 78</i>	Отделение фармакологии, Отделение нейрологии университета Эмори, Атланта (Department of Pharmacology, Department of Neurology, Emory University School of Medicine), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии	Белок MEF2 (myocyte enhancer factor 2),	<i>Regulation of neuronal survival factor MEF2D by chaperone-mediated autophagy. Yang Q., She H., Gearing M., Colla E., Lee M., Shacka J.J., Mao Z. Science. 2009 Jan 2;323(5910):124-7.</i> <i>Phosphorylation of neuronal survival factor MEF2D by glycogen synthase kinase 3{beta} in neuronal apoptosis. Wang X., She H., Mao Z. J. Biol. Chem. 2009 Sep 29;284(47):32619-26.</i> <i>The complexity in regulation of MEF2D by chaperone-mediated autophagy. Yang Q., Mao Z. Autophagy. 2009 Oct 15; 5(7):1073-4.</i>	505L Whitehead Building, 615 Michael Street, Atlanta, GA 30322-3090. (404)712-8581 zmao@pharm.emory.edu http://www.pharm.emory.edu/mao.html
183	 МАРГИСОН, Джеффри Geoffrey Marginson <i>Стр. 187</i>	Патерсоновский институт исследований рака, университет Манчестера (Paterson Institute for Cancer Research, University of Manchester) Великобритания	Регенерация тканей, клеточная терапия	Механизм влияния алкилирующих агентов на живые системы	<i>Equal potency of gammaretroviral and lentiviral SIN vectors for expression of O6-methylguanine-DNA methyltransferase in hematopoietic cells. Schambach A., Bohne J., Chandra S., Will E., Margison G. P., Williams D.A., Baum C. Mol. Ther. 2006;13(2):391-400.</i> <i>Sensitization of a human ovarian cancer cell line to temozolomide by simultaneous attenuation of the Bcl-2 antiapoptotic protein and DNA repair by O6-alkylguanine-alkyltransferase. DNA. Barvaux V.A., Lorigan P., Ranson M., Gillum A.M., McElhinney R. S., McMurry T. B.H., Margison G. P. Mol. Cancer Therap. 2004;3(10):1215-20.</i> <i>Lentivirus-mediated expression of mutant MGMT^{P140K} protects human CD34+ cells against the combined toxicity of O6-benzylguanine and 1,3-bis(2-chloroethyl)-nitrosourea or temozolomide. Chinnasamy D., Fairbairn L. J., Neuenfeldt J., Treisman J.S., Hanson J.P.; Margison G.P., Chinnasamy N. Hum. Gene Ther. 2004;15(8):758-69.</i>	Wilmslow Road, Withington, Manchester M20 4BX, UK +44 (161) 446 3156 gmargison@picr.man.ac.uk http://www.paterson.man.ac.uk/carcinogenesis/
184	 МАРКС, Пол Paul Marks <i>Стр. 112</i>	Клеточная биология, Слоан-Кеттеринг институт, Мемориальный Слоан-Кеттеринг центр рака, (Cell Biology, Sloan-Kettering Institute, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), США	Биология старения, молекулярная биология	Роль деацетилаз в деацетилировании гистонов и разработка их ингибиторов	<i>Suberylanilide hydroxamic acid, an inhibitor of histone deacetylase, suppresses the growth of prostate cancer cells in vitro and in vivo. Butler L.M., Agus D.B., Scher H.I., Higgins B., Rose A., Cordon-Cardo C., Thaler H.T., Rifkind R.A., Marks P.A., Richon V.M. Cancer Res. 2000 Sep 15;60(18):5165-70.</i> <i>Histone deacetylase inhibitors. Marks P.A., Richon V.M., Miller T., Kelly W.K. Adv. Cancer Res. 2004;137-168.</i> <i>Intrinsic apoptotic and thioredoxin pathways in human prostate cancer cell response to histone deacetylase inhibitor.</i> <i>Xu, W., Ngo, L., Perez, G., Dokmanovic, M., Marks, P.A. Proc. Natl. Acad Sci USA 103: 15540-15545, 2006.</i>	1275 York Avenue, New York, New York 10065, USA (212) 639-6568 marksp@mskcc.org http://www.mskcc.org/mskcc/html/10595.cfm

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
185	 МАРМОР-ШТЕЙН, Ронен Ronen Marmorstein <i>Стр. 107</i>	Институт Вистар, университет Пенсильвании (The Wistar Institute, University of Pennsylvania), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии	Механизмы генной экспрессии и их взаимодействие при старении и раке	<i>Structural basis for sirtuin function: What we know and what we don't.</i> Sanders B.D., Jackson B., Marmorstein R. <i>Biochim Biophys. Acta</i> (in press) <i>Identification and characterization of novel sirtuin inhibitor scaffolds.</i> Sanders B.D., Jackson B., Brent M., Taylor A.M., Dang W., Berger S.L., Schreiber S.L., Howitz K., Marmorstein R. <i>Bioorg. Med. Chem.</i> 2009; Oct 1;17(19):7031-41. <i>Human UBN1 is an ortholog of yeast Hpc2p and has an essential role in the HIRA/ASF1a chromatin-remodeling pathway in senescent cells.</i> Banumathy G., Somaiah N., Zhang R., Tang Y., Hoffmann J., Andrade M., Ceulemans H., Schultz D., Marmorstein R., Adams P.D. <i>Mol. Cell Biol.</i> 2009 Feb;29(3):758-70.	3601 Spruce Street, Philadelphia, PA 19104, USA (215) 898-5006 marmor@wistar.org http://www.wistar.org/Marmorstein/
186	 МАРТИН, Джордж George M. Martin <i>Стр. 238</i>	Университет Вашингтона (University of Washington), США	Молекулярная и клеточная биология	Молекулярные механизмы регуляции белкового обмена при старении, поиск мишеней для клеточной терапии старения	<i>Structural and functional characterization of a novel FE65 protein product up-regulated in cognitively impaired knockout mice.</i> Cool B.H., Žitnik G., Martin G.M., Hu Q. <i>J. Neurochem.</i> 2010 Jan;112(2):410-9. <i>Epigenetic gambling and epigenetic drift as an antagonistic pleiotropic mechanism of aging.</i> Martin G.M. <i>Aging Cell.</i> 2009 Dec;8(6):761-4. <i>Genetic determinants of human health span and life span: progress and new opportunities.</i> Martin G.M., Bergman A., Barzilai N. <i>PLoS Genet.</i> 2007 Jul;3(7):e125.	University of Washington Box 357470 Seattle, WA 98195, USA (206) 543-5088 gmmartin@u.washington.edu http://www.pathology.washington.edu/research/labs/Martin/
187	 МАХСУДИ, Надер Nader Maghsoudi <i>Стр. 45</i>	Отделение нейробиологии, Медицинский университет Шалид Бехешти (Shalid Beheshti University of Medical Sciences), Иран	Биотехнология, нейробиология	Механизмы цитотоксичности. Клеточные механизмы заболеваний	<i>Chitosan prevents oxidative stress-induced amyloid beta formation and cytotoxicity in NT2 neurons: involvement of transcription factors Nrf2 and NF-kappaB.</i> Khodaghali F, Eftekharzadeh B, Maghsoudi N, Rezaei PF. <i>Mol Cell Biochem.</i> 2009. Oct 21	Neuroscience Research Center Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Daneshjoo St., Evin, Tehran 1983963113, PO Box 19615-1178, Iran +98 (21) 2243 1624 Nmagsoudi@sbmu.ac.ir
188	 МЕДРАНО, Эстела Estela Medrano <i>Стр. 113</i>	Отделение молекулярной и клеточной биологии и дерматологии, Бэйлоровский колледж медицины (Department of Molecular & Cellular Biology and Dermatology, Baylor College of Medicine), США	Противоопухолевая терапия, молекулярная биология	Регуляция старения и рака меланоцитов человека	<i>Overexpression of histone deacetylase 1 confers resistance to sodium butyrate-mediated apoptosis in melanoma cells through a p53-mediated pathway.</i> Bandyopadhyay D., Mishra A., Medrano E.E. <i>Cancer Res.</i> 2004;64:7706-10. <i>The emerging role of epigenetics in cellular and organismal aging.</i> Bandyopadhyay D., Medrano E.E. <i>Exp. Gerontol.</i> 2003;38:1299-307. <i>HDAC1 cooperates with C/EBPalpha in the inhibition of liver proliferation in old mice.</i> Wang G.L., Salisbury E., Shi X., Timchenko L., Medrano E.E., Timchenko N.A. <i>J. Biol. Chem.</i> 2008; 283(38):26169-78.	Department of Molecular & Cellular Biology and Dermatology, Baylor College of Medicine, One Baylor Plaza, Houston, Texas 77030, USA (713) 791-1414 medrano@bcm.edu
189	 МЕЛДРУМ, Даниэл Daniel Meldrum <i>Стр. 191</i>	Центр хирургии, Отделение медицины университета Индианы (Department of Surgery, University of Indiana), США	Молекулярная биология, клеточные технологии, генетика	Роль фактора NFκB в пролиферации стволовых клеток.	<i>Human mesenchymal stem cells stimulated by TNF-alpha, LPS, or hypoxia produce growth factors by an NF kappa B- but not JNK-dependent mechanism.</i> Crisostomo PR, Wang Y, Markel TA, Wang M, Lahm T, Meldrum DR. <i>Am J Physiol Cell Physiol.</i> 2008 294(3):C675-82. Epub 2008 Jan 30. <i>Differential IL-6 and VEGF secretion in adult and neonatal mesenchymal stem cells: role of NFkB.</i> Novotny NM, Markel TA, Crisostomo PR, Meldrum DR. <i>Cytokine.</i> 2008 Aug;43(2):215-9. Epub 2008 Jul 14. <i>Proinflammatory cytokine effects on mesenchymal stem cell therapy for the ischemic heart.</i> Abarbanell AM, Coffey AC, Fehrenbacher JW, Beckman DJ, Herrmann JL, Weil B, Meldrum DR. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2009 Sep;88(3):1036-43.	545 Barnhill Drive, Emerson Hall 203, Indianapolis, IN 46202, USA (317) 274-5771 dmeldrum@iupui.edu http://www.ctsnet.org/home/dmeldrum

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
190	 МЕРКЛЕ, Ральф Ralph Merkle <i>Стр. 222</i>	Технологический институт Джорджии (Georgia Institute of Technology), США	Молекулярная нанотехнология и крионика	Восстановление пациентов после криоконсервации с помощью нанотехнологии	<i>A minimal toolset for positional diamond mechanosynthesis.</i> Freitas R.A. Jr., Merkle R.C. <i>J. Comput. Theor. Nanoscience</i> 2008;5:760–861 <i>A High-level ab initio studies of hydrogen abstraction from prototype hydrocarbon systems.</i> Temelso B., Sherrill C.D., Merkle R.C., Freitas R.A. Jr. <i>J Phys Chem.</i> 2006 Sep. 28;110(38):11160-73. <i>The technical feasibility of cryonics.</i> Merkle RC. <i>Med. Hypotheses.</i> 1992 Sep;39(1):6-16.	Georgia Institute of Technology, Atlanta, Georgia 30332-0400, USA (404) 385-4273 Merkle@cc.gatech.edu
191	 МЕСТРИЛ, Рубен Ruben Mestri <i>Стр. 120</i>	Институт сердечно-сосудистых заболеваний при медицинском центре университета Лойолы (The Cardiovascular Institute Loyola University), США	Молекулярная биология, клеточные технологии	Функции белков теплового шока (Hsp) в клетках млекопитающих	<i>HSP72 protects against obesity-induced insulin resistance.</i> Chung J., Nguyen A.K., Henstridge D.C., Holmes A.G., Chan M.H., Mesa J.L., Lancaster G.I., Southgate R.J., Bruce C.R., Duffy S.J., Horvath I., Mestri R., Watt M.J., Hooper P.L., Kingwell B.A., Vigh L., Hevener A., Febbraio M.A. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> 2008 Feb 5;105(5):1739-44. <i>Influence of PKC-alpha overexpression on HSP70 and cardioprotection.</i> Coaxum S.D., Griffin T.M., Martin J.L., Mestri R. <i>Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.</i> 2007 May;292(5):H2220-6. <i>Overexpression of HSP70 in mouse skeletal muscle protects against muscle damage and age-related muscle dysfunction.</i> McArdle A., Dillmann W.H., Mestri R., Faulkner J.A., Jackson M.J. <i>FASEB J.</i> 2004 Feb;18(2):355-7.	2160 S. Room 5227 First Ave, Bldg.110, Maywood, IL 60153, USA (708) 327-2395 rmestri@lumc.edu
192	 МИВЕЧИ, Нахид Nahid Mivechi <i>Стр. 121</i>	Медицинский колледж Джорджии (Medical College of Georgia), США	Молекулярная биология, клеточные технологии	Функции транскрипционных факторов (Hsf) и белков теплового шока (Hsp)	<i>Heat shock factor 1 deficiency via its downstream target gene alphaB-crystallin (Hspb5) impairs p53 degradation.</i> Jin X, Moskophidis D, Hu Y, Phillips A, Mivechi NF. <i>J Cell Biochem.</i> 2009 Jun 1;107(3):504-15. <i>Demyelination, astrogliosis, and accumulation of ubiquitinated proteins, hallmarks of CNS disease in hsf1-deficient mice.</i> Homma S, Jin X, Wang G, Tu N, Min J, Yanasak N, Mivechi NF. <i>J Neurosci.</i> 2007 Jul 25;27(30):7974-86. <i>Targeted disruption of hsf1 leads to lack of thermotolerance and defines tissue-specific regulation for stress-inducible Hsp molecular chaperones.</i> Zhang Y, Huang L, Zhang J, Moskophidis D, Mivechi NF. <i>J Cell Biochem.</i> 2002;86(2):376-93.	1410, Laney Walker Blvd, CN 3153 – 27A Augusta, GA 30912, USA (706) 721-8759 nmivechi@mail.mcg.edu
193	 МИН, Киунг-Тай Kyung-Tai Min <i>Стр. 112</i>	Центр биомолекулярной медицины им. Линды и Дж. Гиллов, университет Индианы (Gill Center for Biomolecular Medicine, University of Indiana), США	Молекулярная биология, биология старения	Молекулярные механизмы неврологических нарушений, синдрома Дауна и старения	<i>Sir2 mediates apoptosis through JNK-dependent pathway in Drosophila.</i> Griswold, A., Chang, K.T., Runko A., Knight M., Min K-T. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> 2008 <i>Individual histone deacetylases in [i]Drosophila modulate transcription of distinct genes</i> Cho, Y., Griswold A., Campbell C., Min K-T. <i>Genomics.</i> 2005;86:606-17 <i>Aberrant histone acetylation, altered transcription, and retinal degeneration in a Drosophila model of polyglutamine disease are rescued by CREB-binding protein.</i> Taylor, J.P., Taye, A.A., Campbell, C. Kazemi-Esfarjani, P., Fischbeck, K.H., and Min, K-T. <i>Genes & Development</i> 2003;17:1463-8.	702 North Walnut Grove Avenue, Jordan Hall 341, Bloomington, IN 47405, USA (812) 856-0962 kyumin@indiana.edu
194	 МИРОНОВ, Владимир Vladimir Mironov <i>Стр. 220</i>	Центр Биопечати Медицинского Университета Южной Каролины (MUSC Bioprinting Center Medical University of South Carolina), США	Клеточная и тканевая инженерия, технология биопечати	Изучение организации органов и тканей и межклеточных взаимодействий	<i>Organ printing: tissue spheroids as building blocks.</i> Mironov V, Visconti R.P., Kasyanov V, Forgacs G., Drake C.J., Markwald R.R. <i>Biomaterials.</i> 2009 Apr;30(12):2164-74 <i>Bioreactor-free tissue engineering: directed tissue assembly by centrifugal casting.</i> Mironov V, Kasyanov V, Markwald R.R., Prestwich G.D. <i>Expert Opin. Biol. Ther.</i> 2008 Feb;8(2):143-52 <i>Rapid biofabrication of tubular tissue constructs by centrifugal casting in a decellularized natural scaffold with laser-machined micropores.</i> Kasyanov V.A., Hodde J., Hiles M.C., Eisenberg C., Eisenberg L., De Castro L.E., Ozolanta I., Murovska M., Draughn R.A., Prestwich G.D., Markwald R.R., Mironov V. <i>J Mater. Sci. Mater. Med.</i> 2009 Jan;20(1):329-37 <i>Review: bioprinting: a beginning.</i> Mironov V, Reis N, Derby B. <i>Tissue Eng.</i> 2006 Apr;12(4):631-4	Bioprinting Research Center, Cardiovascular Developmental Biology Center, Department of Cell Biology and Anatomy, Medical University of South Carolina, 173 Ashley Ave., Charleston, SC 29425, USA. (843) 792 7630 mironovv@musc.edu http://organprint.missouri.edu/www/mironov.php

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
195	 МАКГИР, Патрик Patrick L. McGeer <i>Стр. 243</i>	Университет Британской Колумбии (University of British Columbia), Канада	Медицина, нейробиология	Нейродегенеративные заболевания и поиски веществ с противовоспалительными и нейропротекторными свойствами	<i>Neuroinflammation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a field in its infancy. McGeer E.G., McGeer P.L. J. Alzheimers Dis. 2010 Jan;19(1):355-61.</i> <i>Simple In Vitro Assays to Identify Amyloid-beta Aggregation Blockers for Alzheimer's Disease Therapy. Guo J.P., Yu S., McGeer P.L. J. Alzheimers Dis.</i> <i>Anti-inflammatory effects of antidepressants: possibilities for preventives against Alzheimer's disease. Hashioka S., McGeer P.L., Monji A., Kanba S. Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem. 2009 Mar;9(1):12-9.</i>	2255 Wesbrook Mall. Vancouver, BC Canada V6T1Z3 (604)-822-7377 mcgeerpl@interchange.ubc.ca http://www.protocol.gov.bc.ca/protocol/prgs/obc/2005/2005_McGeer.htm
196	 МОКАРСКИ, Эдвард Edward MocarSKI <i>Стр. 89</i>	Стэнфордский университет (Stanford University School of Medicine), США	Вирусология	Цитомегаловирусы и патогенез цитомегаловирусных инфекций.	<i>Contribution of GADD45 family members to cell death suppression by cellular Bcl-xL and cytomegalovirus vMIA Smith G.B., MocarSKI E.S. J. Virol. 2005 Dec;79(23):14923-32.</i> <i>Global analysis of host cell gene expression late during cytomegalovirus infection reveals extensive dysregulation of cell cycle gene expression and induction of Pseudomitosis independent of US28 function. Hertel L., MocarSKI E.S. J. Virol. 2004 Nov;78(21):11988-2011.</i>	Fairchild D347, Stanford, CA 94305-5124, USA (650) 723-6435 mocarSKI@stanford.edu
197	 МОННЬЕ, Винсент Vincent M. Monnier <i>Стр. 84</i>	Институт патологии Университет Кейс Вестерн Резерв (Institute of Pathology, Case Western Reserve University), Кливлэнд, США	Биохимия, клеточная терапия	Накопление продуктов гликозилирования при старении, поиск ферментов – разрушителей гликозилированных белков, восстанавливающих их нативную структуру	<i>Partial characterization of the molecular nature of collagen-linked fluorescence: role of diabetes and end-stage renal disease. Sell DR, Nemet I, Monnier VM. Arch Biochem Biophys. 2010 Jan 15;493(2):192-206.</i> <i>Mechanism of lysine oxidation in human lens crystallins during aging and in diabetes. Fan X, Zhang J, Theves M, Strauch C, Nemet I, Liu X, Qian J, Giblin FJ, Monnier VM. J Biol Chem. 2009 Dec 11;284(50):34618-27.</i> <i>Identification of glucose-derived cross-linking sites in ribonuclease A. Dai Z, Wang B, Sun G, Fan X, Anderson VE, Monnier VM. J Proteome Res. 2008 Jul;7(7):2756-68.</i>	Case Western Reserve University, 2103 Cornell Rd. WRB 5127 Cleveland, OH 44106-7288 (216) 368-6613 Vincent.Monnier@Case.edu
198	 МОРАНО, Кевин Kevin Morano <i>Стр. 120</i>	Медицинская школа университета Техаса в Хьюстоне (University of Texas-Houston Medical School), США	Молекулярная биология, клеточные технологии	Молекулярные механизмы ответа на тепловой шок, с использованием в качестве модельной системы пекарских дрожжей	<i>The Hsp110 protein chaperone Sse1 is required for yeast cell wall integrity and morphogenesis. Shaner L., Gibney P.A., Morano K.A. Curr. Genet. 2008;54:1-11.</i> <i>Structure of the Hsp110:Hsc70 nucleotide exchange machine. Schuermann J.P., Jiang J., Cuellar J., Llorca O., Wang L., Gimenez L.E., Jin S., Taylor A.B., Demeler B., Morano K.A., Hart P.J., Valpuesta J.M., Lafer E.M. Sousa R. Mol. Cell 2008;31:232-243.</i> <i>Rtr1 is the Saccharomyces cerevisiae homolog of a novel family of RNA polymerase II-binding proteins. Gibney P.A., Fries T., Bailer S.M., Morano K.A. Eukaryot. Cell 2008;7:938-948.</i>	6431 Fannin Street, MSB 1.190 Houston, Texas 77030, USA (713) 500-5890 kevin.a.morano@uth.tmc.edu http://www.uth.tmc.edu/bmb/faculty/Morano/Morano.html
199	 МОРЕЛ, Пенелопа Penelope Morel <i>Стр. 162</i>	Медицинский центр университета Питтсбурга (University of Pittsburgh Medical Center), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии, физиология	Аутоиммунные заболевания, изучения роли HLA развитии ревматоидного артрита и сахарного диабета типа 1	<i>Dendritic cells, T cell tolerance and therapy of adverse immune reactions. Morel P.A., Feili-Hariri M, Coates P.T., Thomson A.W. Clin. Exp. Immunol. 2003 Jul;133(1):1-10.</i> <i>Dendritic cell immunotherapy for autoimmune diabetes. Feili-Hariri M, Flores RR, Vasquez AC, Morel PA. Immunol Res. 2006;36(1-3):167-73. Review.</i> <i>In vivo imaging of autoimmune disease in model systems. Ahrens ET, Morel PA. Curr Top Dev Biol. 2005;70:215-38. Review.</i>	E1048 BSTWR, 200 Lothrop Street, Pittsburgh, PA 15261, USA (412) 624-0343 E-mail: morel@pitt.edu http://www.cvr.pitt.edu/personnel/view.asp?uid=morel
200	 МОРИМОТО, Ричард Richard I. Morimoto <i>Стр. 106, 122</i>	Северо-западный университет (Northwestern University), США	Молекулярная биология, клеточные технологии	Транскрипционная регуляция ответа на тепловой шок	<i>Proteotoxic stress and inducible chaperone networks in neurodegenerative disease and aging. Morimoto R.I. Genes Dev. 2008 Jun 1;22(11):1427-38.</i> <i>Regulation of the cellular heat shock response in Caenorhabditis elegans by thermosensory neurons. Prahlad V, Cornelius T, Morimoto R.I. Science. 2008 May 9;320(5877):811-4.</i> <i>Heat shock response modulators as therapeutic tools for diseases of protein conformation. Westerheide S.D., Morimoto R.I. J. Biol. Chem. 2005 Sept 30;280(39):33097-100.</i>	2205 Tech Drive; Hogan 2-100 Evanston, IL 60208-3500 (847) 491-3714 r-morimoto@northwestern.edu http://www.biochem.northwestern.edu/morimoto/index.html

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
201	 МОРРИСОН, Шон Sean Morrison <i>Стр. 191</i>	Медицинский институт Ховарда Хьюза при университете Мичигана (Howard Hughes Medical Institute, University of Michigan), США	Регенеративная медицина, нейробиология	Ниши стволовых клеток	<i>Stem cells and niches: mechanisms that promote stem cell maintenance throughout life. Morrison S.J., Spradling A.C. Cell. 2008 Feb 22;132(4):598-611.</i> <i>Diverse mechanisms regulate stem cell self-renewal. Molofsky A.V., Pardal R., Morrison S.J. Curr. Opin. Cell. Biol. 2004 Dec;16(6):700-7.</i> <i>Hmga2 promotes neural stem cell self-renewal in young but not old mice by reducing p16Ink4a and p19Arf Expression. Nishino J., Kim I. Chada K., Morrison S.J. Cell. 2008 Oct 17;135(2):227-39.</i>	5435 Life Sciences Institute 210 Washtenaw Avenue Ann Arbor, MI 48109-2216; USA (734) 647-6261 seanjm@med.umich.edu. http://www.lsi.umich.edu/facultyresearch/labs/morrison
202	 МОСКАЛЕВ, Алексей Alexey Moskaev <i>Стр. 257</i>	Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения РАН (Institute of Biology, Komi Science Center, Ural Branch RAS), Россия	Радиационная генетика и геронтология	Влияние малых доз радиационного облучения - с использованием дрозофилы в качестве модельной системы	<i>Москалев А.А. Влияние радиационного фактора на продолжительность жизни дрозофилы в зависимости от генотипа. Онтогенез. 2005. Т. 36. №5. С. 385.</i> <i>Москалев А.А., Яцкив А.С., Зайнуллин В.Г. Изменения продолжительности жизни у разных линий Drosophila melanogaster после облучения в малых дозах. Генетика. 2006. Т. 42. №4. С. 494-503.</i> <i>Москалев А.А., Шосталь О.А., Зайнуллин В.Г. Генетические аспекты влияния различных режимов освещения на продолжительность жизни дрозофилы. Успехи геронтол.-2006.-Вып. 18.-С. 55-58.</i>	Коммунистическая 28, Сыктывкар, 167982, Россия +7 (821) 243-0650 amoskaev@list.ru
203	 МОСКОВИЦ, Джейкоб Jackob Moskovitz <i>Стр. 60</i>	Кафедра фармакологии и токсикологии, Факультет фармацевтики, Университет Канзаса (Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, University of Kansas), США	Молекулярная биология, биология старения, клеточные технологии	Роль метионин-сульфоксид-редуктазной системы в антиоксидантной защите и клеточном старении	<i>Protein carbonyl and the methionine sulfoxide reductase system. Moskovitz J., Oien D.B. Antioxid. Redox Signal. 2010 Mar;12(3):405-15.</i> <i>Protein-carbonyl accumulation in the non-replicative senescence of the methionine sulfoxide reductase A (msrA) knockout yeast strain. Oien D., Moskovitz J. Amino Acids. 2007;32(4):603-6.</i> <i>Roles of methionine sulfoxide reductases in antioxidant defense, protein regulation and survival. Moskovitz J. Curr Pharm Des. 2005;11(11):1451-7.</i>	1251 Wescoe Hall Drive, 5064 Malott Hall, Lawrence, KS, 66045, USA. (785) 864-3536 moskovij@ku.edu http://www.pharmtox.pharm.ku.edu/index.php?page=content:moskovitz_lab
204	 МОУЗЛИ, Поуп Pope L. Moseley <i>Стр. 121</i>	Университет штата Нью-Мексико (New Mexico State University), США	Молекулярная биология, клеточные технологии	Роль клеточного ответа на тепловой шок в рамках целого организма	<i>Activation of heat-shock response by an adenovirus is essential for virus replication. Glotzer J. B., Saltik M., Chiocca S., Michou A. I., Moseley P.L., Cotten M. Nature 2000;407(6801):207-11.</i> <i>Aging reduces adaptive capacity and stress protein expression in the liver after heat stress. Hall D. M., Xu L., Drake V. J., Oberley L. W., Oberley T. D., Moseley P. L., Kregel K. C. J. Appl. Physiol. 2000;89: 749-59.</i> <i>Hyperthermia Enhances Cytomegalovirus Regulation of HIV-1 and TNF-α Gene Expression. Iwamoto G. K., Ainsworth A. M., Moseley P. L. Am. J. Physiol. 1999;277(5 Pt 1): L1051-6.</i>	Department of Internal, 9420 Eagle Rock Ave Ne Albuquerque, NM 87122, USA (505) 856-9142 pmoseley@salud.unm.edu http://www.lrrri.org/ScientistInfo.aspx?S=117
205	 МУРАБИТО, Джоанна Joanne Murabito <i>Стр.15</i>	Медицинская школа Бостонского университета (Boston University School of Medicine), США.	Системная биология	Исследования генетики старения с использованием данных больших лонгитюдных исследований	<i>Genetics of the Framingham Heart Study population. Govindaraju DR, Cupples LA, Kannel WB, O'Donnell CJ, Atwood LD, D'Agostino RB Sr, Fox CS, Larson M, Levy D, Murabito J, Vasan RS, Splansky GL, Wolf PA, Benjamin EJ. Adv Genet. 2008;62:33-65.</i> <i>Genetic correlates of longevity and selected age-related phenotypes: a genome-wide association study in the Framingham Study. Lunetta KL, D'Agostino RB Sr, Karasik D, Benjamin EJ, Guo CY, Govindaraju R, Kiel DP, Kelly-Hayes M, Massaro JM, Pencina MJ, Seshadri S, Murabito JM. BMC Med Genet. 2007 Sep 19;8 Suppl 1:S13.</i>	3 Mt. Wayte Avenue Framingham, MA 01702, USA (508) 935-3461 Murabito@bu.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
206	 МУСЛИН, Энтони Anthony J. Muslin <i>Стр. 116</i>	Центр Сердечно-сосудистых Исследований Вашингтонская Школа медицины в Сент-Луисе (Washington University School of Medicine at St. Louis), США	Медицина, кардиология	Сигнальные взаимодействия в сердечной мышце в стрессовых условиях (инфаркт миокарда, операции на сердце)	<i>MAPK signalling in cardiovascular health and disease: molecular mechanisms and therapeutic targets. Muslin AJ; 2008 Oct</i> <i>Requirement for p38 mitogen-activated protein kinase activity in neointima formation after vascular injury. Proctor BM, Jin X, Lupu TS, Muglia LJ, Semenkovich CF, Muslin AJ; 2008 Aug</i> <i>Role of p38alpha MAPK in cardiac apoptosis and remodeling after myocardial infarction. Ren J, Zhang S, Kovacs A, Wang Y, Muslin AJ; 2005 Apr</i>	Box 8086, 660 South Euclid Avenue, St. Louis, MO 63110, USA. (314) 747-3525 amuslin@dom.wustl.edu http://cardiology.wustl.edu/details.aspx?NavID=576
207	 МЭТТСОН, Марк Mark P. Mattson <i>Стр. 240</i>	Национальный Институт старения, (National Institute of Aging), США	Нейромедицина, неврология	Нейрональная пластичность и нейродегенеративные заболевания	<i>Notch: from neural development to neurological disorders. Lathia J.D., Mattson M.P., Cheng A. J. Neurochem. 2008 Dec;107(6):1471-81.</i> <i>Mitochondria in neuroplasticity and neurological disorders. Mattson M.P., Gleichmann M., Cheng A. Neuron. 2008 Dec 10;60(5):748-66.</i> <i>Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. Mattson M.P. Ann N Y Acad Sci. 2008 Nov;1144:97-112.</i>	05C214, 251 Bayview Boulevard, Suite 100, Baltimore, MD 21224-6825, USA (410) 558-8463 mattsonm@grc.nia.nih.gov
208	 МЮНЦ, Кристиан Christian Münz <i>Стр. 178</i>	Институт Экспериментальной иммунологии, Департамент патологии, Университетский Госпиталь Цюриха (Department of Pathology, University Hospital of Zurich), Швейцария	Противоопухолевые иммунотерапия и вакцины, вирусология	Иммунный контроль постоянных вирусных инфекций, в основном, вируса Эпштейн-Барра (EBV), терапия аутоиммунных заболеваний	<i>Regulatory NK-Cell Functions in Inflammation and Autoimmunity. Lünemann A., Lünemann J.D., Münz C. Mol. Med. 2009 Sep-Oct; 15(9-10):352-8.</i> <i>Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? Münz C., Lünemann J.D., Getts M.T., Miller S.D. Nat. Rev. Immunol. 2009 Apr;9(4):246-58.</i> <i>Priming of protective T cell responses against virus-induced tumors in mice with human immune system components. Strowig T., Gurer C., Ploss A. Liu Y.F., Arrey F., Sashihara J., Koo G., Rice C.M., Young J.W., Chadburn A., Cohen J.I., Münz C. J Exp Med. 2009; Jun 8;206(6):1423-34.</i>	Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich, Switzerland. + 41 (44) 635-3716 christian.muenz@usz.ch. http://www.researchportal.ch/unizh/a670.htm
209	 МЮНЦ, Геральд Gerald Münch <i>Стр. 149</i>	Центр сравнительной геномики университет Джеймса Кука (Comparative Genomics Centre, James Cook University), Австралия	Молекулярные механизмы модификации белков при старении, нейродегенеративные болезни	Болезнь Альцгеймера с акцентом на карбонильный стресс при старении и нейродегенеративных процессах	<i>Induction of novel cytokines and chemokines by advanced glycation endproducts determined with a cytometric bead array. Berbaum K., Shanmugam K., Stuchbury G., Wiede F., Körner H., Münch G. Cytokine. 2008 Mar;41(3):198-203</i> <i>The cognition-enhancing drug tenilsetam is an inhibitor of protein crosslinking by advanced glycosylation. Münch G., Taneli Y., Schraven E., Schindler U., Schinzel R., Palm D, Riederer P. J. Neural. Transm. Park Dis. Dement. Sect. 1994;8(3):193-208.</i>	Molecular Sciences Bldg 21, James Cook University, Townsville, 4811, Queensland, Australia +61 (7)-47814709 Gerald.Muench@jcu.edu.au
210	 НАБИ, Иван Роберт Ivan Robert Nabi <i>Стр. 179</i>	Департамент физиологии и клеточной биологии, университет Британской Колумбии (Department of Cellular and Physiological Sciences, University of British Columbia), Канада	Биохимия онкология, клеточная биология	Организация и свойства плазматической мембраны в норме и при патологии	<i>Caveolin-1 in tumor progression: the good, the bad and the ugly. Goetz J.G., Lajoie P., Wiseman S.M., Nabi I.R. Cancer Metastasis Rev. 2008 Dec;27(4):715-35.</i> <i>Metabolism, cell surface organization, and disease. Dennis J.W., Nabi I.R., Demetriou M. Cell. 2009 Dec 24;139(7):1229-41.</i>	2350 Health Sciences Mall, Vancouver, British Columbia V6T 1Z3, Canada (604) 822-7000 irnabi@interchange.ubc.ca http://www.cellphys.ubc.ca/faculty_pages/nabi.html
211	 НАМ, Мун Нам Mun H. Nahm <i>Стр. 175</i>	Школа медицины университета Алабамы в Бирмингеме (School of Medicine University of Alabama at Birmingham), США	Молекулярная иммунология,	Иммунный ответ и свойства вакцин против пневмококка	<i>Pneumococcal vaccination in older adults induces antibodies with low opsonic capacity and reduced antibody potency. Schenkman J., Park S., Nahm M.H. Vaccine. 2008 October 9; 26(43): 5521-6.</i> <i>Increase in the prevalence of the newly discovered pneumococcal serotype 6C in the nasopharynx after introduction of pneumococcal conjugate. Nahm M.H., Lin J., Finkelstein J.A., Pelton S.I. Vaccine. J. Infect. Dis. 2009 Feb 1;199(3):320-5.</i>	845 19th Street South (BBRB 614), Birmingham, Alabama 35294, USA (205) 934-0163 Nahm@uab.edu http://www.microbio.uab.edu/faculty/nahm/index.html

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
212	 НЕККЕРС, Леонард Leonard Neckers <i>Стр. 162</i>	Центр изучения рака, Национальный институт рака (Center for Cancer Research, National Cancer Institute), США	Молекулярная и клеточная биология, онкология	Разработка новых методов молекулярной терапии против рака на основе изучения свойств шаперонов	<i>HIF and fumarate hydratase in renal cancer. Sudarshan S., Linehan W.M., Neckers L. Br. J. Cancer. 2007 Feb 12;96(3):403-7.</i> <i>Impact of heat-shock protein 90 on cancer metastasis. Tsutsumi S., Beebe K., Neckers L.. Future Oncol. 2009 Jun;5(5):679-88.</i> <i>Inhibition of cancer invasion and metastasis by targeting the molecular chaperone heat-shock protein 90. Koga F., Kihara K., Neckers L. Anticancer Res. 2009 Mar;29(3):797-807.</i>	Building 10-Hatfield CRC, Room 1-5952, 10 Center Drive Rockville, MD 20892, USA (301) 496-5899 neckersl@mail.nih.gov
213	 НИКОЛИЧ-ЗУГИЧ, Янко Janko Nikolich-Zugich <i>Стр. 174</i>	Институт вакцин и генетической терапии (Vaccine and Gene Therapy Institute) США	Иммунология, вирусология	ИБиология цитотоксических Т-лимфоцитов при старении и инфекциях, старение иммунной системы и разработка методов коррекции старения	<i>Mice and flies and monkeys too: Caloric restriction rejuvenates the aging immune system of non-human primates. Nikolich-Zugich J., Messaoudi I. Exp. Gerontol. 2005;40:884.</i> <i>Delay of T cell senescence by caloric restriction. Messaoudi I., Warner J., Fischer M., Park B., Hill B., Mattison J., Lane M.A., Roth G.S., Ingram D.K., Picker L.J., Douek D.C., Mori M., Nikolich-Zugich J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006 Dec 19;103(51):19448-53.</i>	505 NW 185th Avenue, Beaverton, OR 97006, USA nikolich@ohsu.edu
214	 НИКОЛСОН, Джереми Jeremy Nicholson <i>Стр. 253</i>	Отдел хирургии и онкологии, Империял-колледж Лондона (Department of surgery and Cancer, Imperial college, London), Великобритания	Биохимия	Молекулярные физико-химические процессы в метаболизме и медицине	<i>Metabolic shifts due to long-term caloric restriction revealed in nonhuman primates. Rezzi S., Martin F.-P. J., Shanunmuganayagam D., Colman R. J., Nicholson J. K. Weindruch R. Exp. Gerontol. 2009;44(5):356-362.</i> <i>Coordinated multitissue transcriptional and plasma metabolomic profiles following acute caloric restriction in mice.</i> <i>Selman C., Karrison N.D., Cooray A., Piper M.D.W., Lingard S.J., Barton R.H., Schuster E.F., Blanc E., Gems D., Nicholson J.K., Thornton J.M., Partridge L., Withers D.J. Physiol. Genomics 2006;27: 187-200.</i>	Sir Alexander Fleming Building, Exhibition road, South Kensington, London SW7 2AZ, UK. +44 20 7594 3195 j.nicholson@imperial.ac.uk
215	 НИКСОН, Ральф Ralph Nixon <i>Стр. 75</i>	Институт психиатрии им. Н.С. Кляйна, Медицинская школа Нью-Йоркского университета Nathan S.Kline Institute, New York University Medical School), США	Клеточная биология, нейромедицина	Нейродегенеративные заболевания, связанные с накоплением белков в нейронах	<i>Aβ localization in abnormal endosomes: association with earliest Aβ elevation in AD and Down syndrome. Cataldo A.M., Petanceska S., Terio N.B., Peterhoff C.M., Durham R., Mercken M., Mehta P.D., Buxbaum J., Haroutunian V., Nixon R.A. Neurobiol. Aging 2004;25:1263-72.</i> <i>Inhibition of calpains improves memory and synaptic transmission in a mouse model of Alzheimer disease. Trinchese F., Fa M., Liu S., Zhang H, Hidalgo A., Schmidt S.D., Yamaguchi H., Yoshii N., Mathews P.M, Nixon R.A., Arancio O. J. Clin. Invest. 2008;118:2796-807.</i> <i>The neurofilament middle molecular weight subunit carboxyl terminal tail domains are essential for the radial growth and cytoskeletal architecture of axons but not for regulating neurofilament transport rate. Rao M.V., Campbell J, Yuan A., Kumar A., Gotow T, Uchiyama Y, Nixon R.A. J. Cell Biol. 2003;163:1021-31.</i>	140 Old Orangeburg Road Orangeburg, NY 10962, USA (845) 398-5423 Nixon@nki.rfmh.org
216	 НОБЛ, Марк Mark Noble <i>Стр. 201</i>	Институт стволовых клеток и регенеративной медицины университета Рочестера (Stem Cell and Regenerative Medicine Institute, University of Rochester), США	Клеточная биология	Различные аспекты биологии стволовых клеток, важные для развития медицинских подходов на основе их использования.	<i>Chemically diverse toxicants converge on Fyn and c-Cbl to disrupt precursor cell function. Li Z., Dong T., Proschel C., Noble M, PLoS Biol, 2007; 5(2), e35.</i> <i>Implications for CNS repair of redox modulation of cell survival, division and differentiation. Noble M., Curr. Alzheimer Res. 2006;3(1):37-47.</i> <i>Redox regulation of precursor cell function: insights and paradoxes. Noble M., Mayer-Pröschel M., Proschel C, Antioxid. Redox Signal. 2005;7(11-12):1456-67</i>	601 Elmwood Ave, Box 633, Rochester, NY 14642, USA (585) 273-1448 mark_noble@urmc.rochester.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
217	 НОРНБЕРГ, Агнета Agneta Nordberg <i>Стр. 144</i>	Кафедра нейробиологии, гигиены и социологии, Каролинский институт (Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institute), Швеция	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии, метаболизм	Роль холинэргической системы в развитии амилоидоза	<p><i>Different cholinesterase inhibitor effects on CSF cholinesterases in Alzheimer patients. Nordberg A., Darreh-Shori T., Peskind E., Soininen H., Mousavi M., Eagle G., Lane R. Curr. Alzheimer Res. 2009 Feb;6(1):4-14.</i></p> <p><i>Synergistic effect of apolipoprotein E epsilon4 and butyrylcholinesterase K-variant on progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. Lane R., Feldman H.H., Meyer J., He Y., Ferris S.H., Nordberg A., Darreh-Shori T., Soininen H., Pirtilä T., Farlow M.R., Sfikas N., Ballard C., Greig N.H. Pharmacogenetics Genomics 2008;18(4):289-98.</i></p> <p><i>Transgenic mice overexpressing human acetylcholinesterase and the Swedish amyloid precursor protein mutation: effect of nicotine treatment. Hedberg M.M., Svedberg M.M., Mustafiz T., Yu W.-F., Mousavi M., Guan Z.-Z., Unger C., Nordberg A. Neurosci. 2008 March 8;152(1):223-33.</i></p>	Karolinska University Hospital Huddinge, Geriatric Laboratory, Novum floor 4, S-141 86 Stockholm, Sweden +46 8585 854 67 agneta.k.nordberg@ki.se
218	 О`БРАЙЕН, Питер Peter O'Brien <i>Стр. 58</i>	Кафедра фармацевтических наук, факультет фармацевтики, университет Торонто, (Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Toronto), Канада	Молекулярная биология, биология старения, клеточные технологии, регенерация тканей	Оценка цитопротекторного действия фармакологических препаратов, витаминов группы В и биологически активных веществ при карбонильном и окислительном стрессах	<p><i>Cytoprotective mechanisms of carbonyl scavenging drugs in isolated rat hepatocytes. Mehta R., Wong L., O'Brien P.J. Chem Bio Interact. 2009 Mar 16;178(1-3):317-23.</i></p> <p><i>Hepatocyte cytotoxicity induced by hydroperoxide (oxidative stress model) or glyoxal (carbonylation model): prevention by bioactive nut extracts or catechins. Banach M.S., Dong Q., O'Brien P.J. Chem. Biol. Interact. 2009 Mar 16;178(1-3):324-31.</i></p> <p><i>Preventing cell death induced by carbonyl stress, oxidative stress or mitochondrial toxins with vitamin B anti-AGE agents. Mehta R., Shangari N., O'Brien P.J. Mol. Nutr. Food Res. 2008 Mar;52(3):379-85.</i></p>	Leslie Dan Faculty of Pharmacy University of Toronto 144 College Street Toronto, Ontario M5S 3M2. (416) 978-2716 peter.obrien@utoronto.ca http://www.pharmacy.utoronto.ca/graduate/faculty/obrien.jsp
219	 ОЖЕ-ГУИЛЛУ, Карин Corinne Augé-Gouillou <i>Стр. 101</i>	Университет Франсуа Рабле в Туре (Université François Rabelais de Tours), Франция	Молекулярная биология, клеточные технологии	Транспозон Mos1, его биологические свойства и возможности применения в биотехнологии	<p><i>Factors acting on Mos1 transposition efficiency. Sinzelle L., Jégot G., Brillet B., Rouleux-Bonnin F., Bigot Y., Augé-Gouillou C. BMC Mol Biol. 2008;9:106</i></p> <p><i>First mariner Mos1 transposase inhibitors. Bouchet N.; Bischerour J.; Germon S.; Guillard J.; Dubernet M.; Viaud-Massuard M. C.; Delelis O.; Ryabinin V.; Bigot Y.; Auge-Gouillou C. Minirev Med. Chem. 2009 Apr; 9(4):431-9.</i></p>	Université François Rabelais de Tours, GICC, UFR des Sciences & Techniques, Parc Grandmont, 37200 Tours, France +33 247 36 69 76 auge@univ-tours.fr
220	 ОКАНО, Теруо Teruo Okano <i>Стр. 215</i>	Институт передовой биомедицинской инженерии и науки (Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science), Япония	Тканевая инженерия	Применение биоматериалов в тканевой инженерии, доставка лекарств и генов	<p><i>Temperature-responsive intelligent interfaces for biomolecular separation and cell sheet engineering. Nagase Kyo, Kobayashi Jyo, Okano T. J. R. Soc. Interface. 2009 Jun 6;6 Suppl 3:S293-309.</i></p> <p><i>Cell sheet-based myocardial tissue engineering: new hope for damaged heart rescue. Shimizu T., Sekine H., Yamato M., Okano T. Curr. Pharm. Des. 2009;15(24):2807-14.</i></p> <p><i>Cell sheet engineering for heart tissue repair. Masuda S., Shimizu T., Yamato M., Okano T. Adv. Drug Deliv. Rev. 2008 Jan 14;60(2):277-85.</i></p>	TWIns, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku, Tokyo 162-8666, Japan +81 (3)3353-8111 Ext.30233 tokano@abmes.twmu.ac.jp http://www.pharmacy.utah.edu/pharmaceutics/people/contact/directory/adjunct_faculty/tokano.html
221	 ОЛДЕМ, Шон Sean Oldham <i>Стр. 115</i>	Борнем институт медицинских исследований (Burnham Institute for Medical Research), США	Биология старения, молекулярная биология, клеточные технологии, возрастные заболевания, связанные со старением	Диета, нутриенты, и экологически регулируемые гены в развитии ожирения, в старении и при раке	<p><i>Activated FOXO-mediated insulin resistance is blocked by reduction of TOR activity. Luong N., Davies C. R., Wessells R. J., Graham S. M., King M. T., Veech R., Bodmer R., Oldham S. M. Cell Metab. 2006;4:133-142.</i></p> <p><i>Drosophila aging. Shaw P., Ocorr K., Bodmer R., Oldham S.M. Exp. Gerontol. 2007;43(1):5-10.</i></p>	10901 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, USA (858)795-5234 soldham@burnham.org http://www.burnham.org/default.asp?contentID=230

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
222	 ОЛЬШАНСКИ, Джей Стюарт Stuart Jay Olshansky <i>Стр. 9</i>	Центр старения, Университет Чикаго (Center of Aging, University of Chicago), США	Системная биология, демография, философия	Демографические прогностические исследования	<i>New developments in the illegal provision of growth hormone for «anti-aging» and bodybuilding. Olshansky S Jay; Perls Thomas T. JAMA : the journal of the American Medical Association 2008;299(23):2792-4.</i> <i>The canary in the coal mine of coronary artery disease. Olshansky S Jay; Persky Victoria. Archives of internal medicine 2008;168(3):261.</i> <i>New model of health promotion and disease prevention for the 21st century. Butler Robert N; Miller Richard A; Perry Daniel; Carnes Bruce A; Williams T Franklin; Cassel Christine; Brody Jacob; Bernard Marie A; Partridge Linda; Kirkwood Thomas; Martin George M; Olshansky S Jay. BMJ (Clinical research ed.)2008</i>	University of Illinois at Chicago 1603 West Taylor Street Room 885 Chicago, Illinois 60612 1(312) 355-4668 sjayo@uic.edu
223	 ОРТОФТ, Гитте Gitte Ortoft <i>Стр. 153</i>	Университет Орхуса (University of Aarhus University of Aarhus), Дания	Тканеспецифические особенности старения	Причины возникновения возрастных патологий, связанных с изменением структуры коллагеновых волокон, в костной ткани, стенках сосудов и др.	<i>Reduced concentration of collagen reducible cross links in human trabecular bone with respect to age and osteoporosis.</i> <i>Oxlund H., Mosekilde L., ortoft G. Bone. 1996 Nov;19(5):479-84.</i> <i>Inhibition of cross-links in collagen is associated with reduced stiffness of the aorta in young rats. Brüel A., ortoft G., Oxlund H. Atherosclerosis. 1998 Sep;140(1):135-45.</i>	University of Aarhus, DK-8000 Aarhus C. +45 8949 5566 ortoft@dadlnet.dk
224	 ОСТАД, Стивен Steven N. Austad <i>Стр. 14</i>	Факультет клеточной и структурной биологии Центра наук о здоровье Университета Техаса (Department of Cellular & Structural Biology, University of Texas Health Science Center), США	Сравнительная биогеронтология, молекулярная, клеточная биология	Сравнительные исследования видов с различной продолжительностью жизни	<i>Advances in vertebrate aging research 2007. Austad, S. Aging Cell. 2008Mar;7(2):119-24.</i> <i>PohnB6F1: a cross of wild and domestic mice that is a new model of extended female reproductive life span.</i> <i>Flurkey K., Brandvain Y., Klebanov S., Austad S.N., Miller R.A., Yuan R., Harrison D.E. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2007 Nov;62(11):1187-98.</i> <i>Senescence in natural populations of mammals and birds. Brunet-Rossinni, A.K., Austad, S.N. (2006). In Handbook of the Biology of Aging, 6th Ed. Masoro, E.J. & Austad, S.N. (eds.). Academic Press, San Diego, CA. pp. 243-265. (ISBN 0-12-088387-2)</i>	7703 Floyd Curl Drive, San Antonio, TX 78229-3900, USA (210) 562-6011 AUSTAD@UTHSCSA.EDU http://www.uthscsa.edu/csb/faculty/austad.asp
225	 ОУСЛЕР, Мерри Merry Oursler <i>Стр. 87</i>	Отделение биохимии и молекулярной биологии, клиника Майо (Department of Biochemistry and Molecular Biology, Mayo Clinic), США.	Молекулярная биология, клеточные технологии, генетика	Роль трансформирующего фактора роста бета в развитии остеопороза	<i>TGF-beta coordinately activates TAK1/MEK/AKT/NFkB and SMAD pathways to promote osteoclast survival. Gingery A., Bradley E.W., Pederson L., Ruan Mю, Horwood N.J., Oursler M.J. Exp. Cell Res. 2008 Sep 10;314(15):2725-38.</i> <i>Regulation of bone formation by osteoclasts involves Wnt/BMP signaling and the chemokine sphingosine-1-phosphate. Pederson L., Ruan M., Westendorf J.J., Khosla S., Oursler M.J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008 Dec 30;105(52):20764-9.</i> <i>Pathway crosstalk between Ras/Raf and PI3K in promotion of M-CSF-induced MEK/ERK-mediated osteoclast survival. Bradley E.W., Ruan M.M., Vrable A., Oursler M.J. J Cell Biochem. 2008 Jul 1;104(4):1439-51.</i>	Mayo Clinic Cancer Center, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905, USA (507) 285-0712 oursler.merryjo@mayo.edu http://mayoresearch.mayo.edu/mayo/research/staff/oursler_mj.cfm
226	 ПАВЕЛЕК, Грэм Graham Pawelec <i>Стр. 169</i>	Университет Тюбингена (University of Tübingen), Германия	Иммунология и иммунотерапия рака	Влияние хронического антигенного стресса на нарушение иммунной регуляции Т-лимфоцитов при раке и старении	<i>Biomarkers of human immunosenescence: impact of cytomegalovirus infection. Derhovanessian E, Larbi A, Pawelec G. Curr Opin Immunol. 2009; 21:440-445.</i> <i>Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity. Larbi A, Franceschi C, Mazzatti D, Solana R, Wikby A, Pawelec G. Physiology. 2008; 23:64-74.</i> <i>Is immunosenescence infectious? Pawelec G, Akbar A, Caruso C, Effros R, Grubeck-Loebenstein B, Wikby A. Trends Immunol. 2004, 25:406-410.</i>	Waldhörnlestr. 22 D-72072 Tübingen Germany +49 (7071) 29-82805 graham.pawelec@uni-tuebingen.de
227	 ПАГЕОН, Герве Hervé Pigeon <i>Стр. 146</i>	Исследовательский центр Лореаль, Центр Чарльза Звяка (Life Sciences Research, L'Oréal, Centre Charles Zviak), США	Молекулярные механизмы модификации белков при старении	Роль аминогуанидина в предотвращении старения кожи	<i>Collagen glycation triggers the formation of aged skin in vitro. Pigeon H, Bakala H, Monnier VM, Asselineau D. Eur J Dermatol. 2007 Jan-Feb;17(1):12-20.</i>	90 Rue Du General Roguet, 92583 Clichy, France +33 (14) 756-7000 hpigeon@rd.loreal.com

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
228	 ПАЙК, Саймон Simon Pyke <i>Стр. 61</i>	Кафедра химии, Университет Аделаиды (Department of Chemistry, University of Adelaide), Австралия	Молекулярная биология, биология старения, клеточные технологии	Выявление цитопротекторного действия гидралазина от высокотоксичного альдегида акролеина	<i>Carbonyl-scavenging drugs & protection against carbonyl stress-associated cell injury. Burcham P.C., Kaminskas L.M., Tan D., Pyke S.M. Mini Rev Med Chem. 2008 Apr;8(4):319-30.</i> <i>Michael addition of acrolein to lysinyl and N-terminal residues of a model peptide: targets for cytoprotective hydrazino drugs. Kaminskas L.M., Pyke S.M., Burcham P.C. Rapid Commun Mass Spectrom. 2007;21(7):1155-64.</i> <i>Hydralazine inhibits rapid acrolein-induced protein oligomerization: role of aldehyde scavenging and adduct trapping in cross-link blocking and cytoprotection. Burcham P.C., Pyke S.M. Mol Pharmacol. 2006 Mar;69(3):1056-65.</i>	North Terrace Adelaide SA 5000, Australia +61 8 8303 5358 simon.pyke@adelaide.edu.au
229	 ПАНКРАТЗ, Майкл Michael Pankratz <i>Стр. 55</i>	Университет Бонна (University of Bonn), Германия	Клеточная и структурная биология	Обработка мозгом нервных сигналов, несущих информацию о питании, для последующего регулирования питания и метаболизма	<i>Starvation response in mouse liver shows strong correlation with life-span-prolonging processes. Bauer M, Hamm AC, Bonaus M, Jacob A, Jaekel J, Schorle H, Pankratz MJ, Katzenberger JD. Physiol Genomics. 2004 Apr 13;17(2):230-44.</i> <i>Linking nutrition to genomics. Bauer M, Hamm A, Pankratz MJ. Biol Chem. 2004 Jul;385(7):593-6.</i> <i>Opposing Effects of Dietary Protein and Sugar Regulate a Transcriptional Target of Drosophila Insulin-like Peptide Signaling. Buch S, Melcher C, Bauer M, Katzenberger J, Pankratz MJ. Cell Metab. 2008 Apr;7(4):321-32.</i>	Wegelerstraße 12 53115 Bonn, Germany. +49 (022) 873-3477 Michael.Pankratz@itg.fzk.de
230	ПАРК, ХТ HT Park <i>Стр. 232</i>	Отделение гинекологии, медицинский колледж Корейского университета (Department of Obstetrics and Gynecology, Korea University College of Medicine), Корея	Гинекология и эндокринология	Гормональные и физиологические изменения при менопаузе и метаболическом синдроме	<i>Calcium intake is inversely associated with metabolic syndrome in postmenopausal women: Korea National Health and Nutrition Survey, 2001 and 2005. Cho GJ, Park HT, Shin JH, Hur JY, Kim YT, Kim SH, Lee KW, Kim T. Menopause. 2009 Sep-Oct;16(5):992-7.</i> <i>The relationship between reproductive factors and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women: Korea National Health and Nutrition Survey 2005. Cho GJ, Park HT, Shin JH, Kim T, Hur JY, Kim YT, Lee KW, Kim SH. Menopause. 2009 Sep-Oct;16(5):998-1003.</i> <i>Calcium intake is inversely associated with metabolic syndrome in postmenopausal women: Korea National Health and Nutrition Survey, 2001 and 2005. Cho GJ, Park HT, Shin JH, Hur JY, Kim YT, Kim SH, Lee KW, Kim T. Menopause. 2009 Mar 18.</i>	Anam-dong Seongbuk-Gu, Seoul, 136-701 Korea +82 (2)3290-13003
231	 ПАРК, Санг Чул Sang Chul Park <i>Стр. 90</i>	Центр Исследований Старения и Апоптоза, Национальный Университет Сеула (Aging and Apoptosis Research Center, Seoul National University), Корея	Биохимия и молекулярная биология	Причины старения на клеточном уровне, механизмы вырождения и дисфункции органов	<i>Functional efficiency of the senescent cells: replace or restore? Park SC, Cho KA, Jang IS, Kim KT, Ryu SJ. Ann NY Acad Sci. 2004 Jun;1019:309-16.</i> <i>Senescent phenotype can be reversed by reduction of caveolin status. Cho KA, Ryu SJ, Park JS, Jang IS, Ahn JS, Kim KT, Park SC. J Biol Chem. 2003 Jul 25;278(30):27789-95</i> <i>Caveolin-1 as a prime modulator of aging: a new modality for phenotypic restoration? Cho KA, Park SC. Mech Ageing Dev. 2005 Jan;126(1):105-10</i>	Gwanak _ 599 Gwanak-ro, Gwanak-gu, Seoul 151-742, Korea (822) 880-4447 scpark@snu.ac.kr
232	 ПАРКС, Гриффит Griffith Parks <i>Стр. 165</i>	Отделение Микробиологии и Иммунологии, Школа медицины Университета Вэйк Форест (Microbiology and Immunology Department, Wake Forest University Medical School), США	Молекулярная биология, клеточные технологии, генетика	Восстановление антигенной активности клеток иммунной системы с нарушенной пролиферацией путем модуляции функциональности NFkB	<i>TLR-4 and -6 agonists reverse apoptosis and promote maturation of simian virus 5-infected human dendritic cells through NFkB-dependent pathways. Arimilli S, Johnson JB, Alexander-Miller MA, Parks GD. Virology. 2007 Aug 15; 365 (1):144-56.</i> <i>Role for the paramyxovirus genomic promoter in limiting host cell antiviral responses and cell killing. Manuse MJ, Parks GD. J Virol. 2009 Sep;83(18):9057-67.</i> <i>Differential mechanisms of complement-mediated neutralization of the closely related paramyxoviruses simian virus 5 and mumps virus. Johnson JB, Capraro GA, Parks GD. Virology. 2008 Jun 20;376(1):112-23.</i>	101 Milnor Pl, Winston Salem, NC, 27104-1836 (336) 716-9083 gparks@wfubmc.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
233	 ПАРТРИДЖ, Линда Linda Partridge <i>Стр. 100</i>	Институт здорового старения, Лондонский университетский колледж (Institute of healthy aging, London University College), Великобритания	Генетика, молекулярная биология, биология старения	Поиск генов, влияющих на процесс старения и стрессоустойчивости, гормезис, влияние ограничения калорийности питания	<i>Mechanisms of life span extension by rapamycin in the fruit fly Drosophila melanogaster.</i> Bjedov I, Toivonen JM, Kerr F, Slack C, Jacobson J, Foley A, Partridge L. <i>Cell Met.</i> 2010 Jan;11(1):35 – 46. <i>Amino acid imbalance and not resource reallocation explains extension of lifespan by dietary restriction in Drosophila.</i> Grandison RC, Piper MDW, Partridge L. <i>Nature.</i> 2009 Dec 24;462(7276):1061-4 <i>Some highlights of research on aging with invertebrates.</i> Partridge L. 2009. <i>Aging Cell.</i> 2009 Jun 25	Institute of Healthy Ageing, Darwin Building, Gower Street, London WC1E 6BT +44 (207) 679 2000 l.partridge@ucl.ac.uk
234	 ПАСТЕРКАМП, Жерард Gerard Pasterkamp <i>Стр. 91</i>	Лаборатория экспериментальной кардиологии, медицинский центр utrechtского университета (University Medical Center Utrecht, Experimental Cardiology Laboratory), Нидерланды	Медицина, кардиология	Механизмы артериальной окклюзии. Изучение возможности регенеративной медицины для реабилитации тканей после инфаркта	<i>Caveolin-1 influences vascular protease activity and is a potential stabilizing factor in human atherosclerotic disease.</i> Rodriguez-Feo JA, Hellings WE, Moll FL, De Vries JP, van Middelaar BJ, Algra A, Sluijter J, Velema E, van den Broek T, Sessa WC, De Kleijn DP, Pasterkamp G. <i>PLoS One.</i> 2008 Jul 2;3(7)	Utrecht University P.O Box 80125 3508 TC Utrecht The Netherlands + 31 (30) 250 71 55 g.pasterkamp@umcutrecht.nl
235	 ПАТЭЛЬ, Эмит Amit N. Patel <i>Стр. 200</i>	Институт регенеративной медицины МакГована (McGowan Institute for regenerative Medicine), США	Стволовые клетки, клеточная терапия	Клеточная терапия сердца	<i>Surgical stem cell therapy for advanced heart failure patients.</i> Bruckner BA, Ghodsizad A, Loebe M, Beyer E, Ramchandani M, Ruhparwar A, Karck M, Burchardt ER, Patel AN, Reardon M. <i>Methodist Debakey Cardiovasc J.</i> 2009;5 (2):13-7. <i>Stem cell therapy for the treatment of heart failure.</i> Patel AN, Genovese JA. <i>Curr Opin Cardiol.</i> 2007 Sep;22(5):464-70. <i>Surgical treatment for congestive heart failure with autologous adult stem cell transplantation: a prospective randomized study.</i> Patel AN, Geffner L, Vina RF, Saslavsky J, Urschel HC Jr, Kormos R, Benetti F. <i>J Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2005 Dec;130(6):1631-8. Epub 2005 Oct 26.	450 Technology Drive Suite 300 Pittsburgh, PA 15219-3110 (412) 648-6411 patelan@upmc.edu
236	 ПАУЛА-БАРБОСА, Мануэль Мария Manuel Maria Paula-Barbosa <i>Стр. 82</i>	Факультет анатомии, медицинская школа Порто, университет Порто (Department of Anatomy, Porto Medical School, University of Porto), Португалия	Физиология, клеточные технологии, регенерация тканей	Нейрофизиология, патологическая биохимия, токсикология	<i>Red wine, but not port wine, protects rat hippocampal dentate gyrus against ethanol-induced neuronal damage – relevance of the sugar content.</i> Carneiro A, Assunção M, De Freitas V, Paula-Barbosa MM, Andrade JP. <i>Alcohol Alcohol.</i> 2008 Jul-Aug;43(4):408-15. <i>Modulation of rat cerebellum oxidative status by prolonged red wine consumption.</i> Assunção M, Santos-Marques MJ, de Freitas V, Paula-Barbosa MM, Carvalho F. <i>Addict Biol.</i> 2008 Sep;13(3-4):337-44. <i>Flavonoids from grape seeds prevent increased alcohol-induced neuronal lipofuscin formation.</i> de Freitas V, da Silva Porto P, Assunção M, Cadete-Leite A, Andrade JP, Paula-Barbosa MM. <i>Alcohol Alcohol.</i> 2004 Jul-Aug;39(4):303-11.	Porto Medical School Praça de Gomes Teixeira 4050 Porto, Portugal +351 (22) 509-6808 mmpb@med.up.pt
237	 ПЕПЕ, Сальваторе Salvatore Pepe <i>Стр. 251</i>	Факультет медицины, университет Монаша (Faculty of Medicine, Monash University), Австралия	Биохимия	Клиническо-лабораторные исследования потенциальной роли ω-3-полиненасыщенных жирных кислот в предотвращении пост-хирургической фибрилляции предсердий	<i>Effect of dietary polyunsaturated fatty acids on age-related changes in cardiac mitochondrial membrane.</i> Pepe S., <i>Exp Gerontol.</i> 2005;40(8-9):751-8. <i>(n-3) Long Chain PUFA Dose-Dependently Increase Oxygen Utilization Efficiency and Inhibit Arrhythmias after Saturated Fat Feeding in Rats</i> <i>Salvatore Pepe, Peter L. McLennan, 2007, J. Nutr. 137:2377-2383. Dietary polyunsaturated fatty acids and age-related membrane changes in the heart.</i> Pepe S., <i>Ann NY Acad Sci.</i> 2007,1114:381-8.	13 Wellington Rd Clayton VIC 3168, Australia +61 (3) 9522-4352 spepe@unimelb.edu.au

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
238	 ФИГЕЙРЕДО-ПЕРЕЙРА, Мария Maria Figueiredo-Pereira <i>Стр. 70</i>	Кафедра биологии старения, хантерский колледж городского нью-йоркского университета (Hunter College of City University of New York), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии	Роль убиквитин-протеасомного сигнального пути в развитии старческих нейродегенеративных заболеваний	<i>Aging perturbs 26S proteasome assembly in Drosophila melanogaster.</i> Vernace VA, Arnaud L, Schmidt-Glenewinkel T, Figueiredo-Pereira ME. <i>FASEB J.</i> 2007 Sep;21(11):2672-82. <i>Aging and regulated protein degradation: who has the UPPER hand?</i> Vernace VA, Schmidt-Glenewinkel T, Figueiredo-Pereira ME. <i>Aging Cell.</i> 2007 Oct;6(5):599-606. Epub 2007 Aug 6	695 Park Avenue New York, NY 10065-5085. (212) 650-3565 pereira@genectr.hunter.cuny.edu http://sonhouse.hunter.cuny.edu/Pereira/
239	 ПЛАТ, Кэтрин Kathrin Plath <i>Стр. 207</i>	Калифорнийский университет в Лос Анджелесе (University of California, Los Angeles), США	Клеточная биология	Факторы, влияющие на состояние хроматина, и их роль в заболеваниях человека, роль некодирующих РНК в регуляции экспрессии	<i>Induced pluripotent stem cells and embryonic stem cells are distinguished by gene expression signatures.</i> Chin MH, Mason MJ, Xie W, Volinia S, Singer M, Peterson C, Ambartsumyan G, Aimiwu O, Richter L, Zhang J, Khvorostov I, Ott V, Grunstein M, Lavon N, Benvenisty N, Croce CM, Clark AT, Baxter T, Pyle AD, Teitell MA, Pelegriani M, Plath K, Lowry WE. <i>Cell Stem Cell.</i> 2009 Jul 2;5(1):111-23. <i>Directed differentiation of human-induced pluripotent stem cells generates active motor neurons.</i> Karumbayaram S, Novitsch BG, Patterson M, Umbach JA, Richter L, Lindgren A, Conway AE, Clark AT, Goldman SA, Plath K, Wiedau-Pazos M, Kornblum HI, Lowry WE. <i>Stem Cells.</i> 2009 Apr;27(4):806-11. <i>Derivation of primordial germ cells from human embryonic and induced pluripotent stem cells is significantly improved by coculture with human fetal gonadal cells.</i> Park TS, Galic Z, Conway AE, Lindgren A, van Handel BJ, Magnusson M, Richter L, Teitell MA, Mikkola HK, Lowry WE, Plath K, Clark AT. <i>Stem Cells.</i> 2009 Apr;27(4):783-95.	Department of Biological Chemistry UCLA School of Medicine PO Box 951737 Los Angeles, CA 90095 USA (310) 206-8688 kplath@mednet.ucla.edu
240	 ПОРТЕУС, Мэтью Matthew Porteus <i>Стр. 131</i>	Отдел гематологии и онкологии центра Симмонса по изучению рака (Children's – Hematology-Oncology Simmons Comprehensive Cancer Center, Dallas), США	Молекулярная биология, геновая инженерия	Направленная гомологическая рекомбинация, репарация двуцепочечных разрывов, серповидно-клеточная анемия, разработка методов генной терапии	<i>Mammalian Gene Targeting with Designed Zinc Finger Nucleases.</i> Porteus MH. <i>Mol Ther.</i> 2006 Feb;13(2):438-46 <i>Chimeric nucleases stimulate gene targeting in human cells.</i> Porteus MH, Baltimore D. <i>Science.</i> 2003 May 2;300(5620):763 <i>Efficient gene targeting mediated by adeno-associated virus and DNA double-strand breaks.</i> Porteus MH, Cathomen T, Weitzman MD, Baltimore D. <i>Mol Cell Biol.</i> 2003 May;23(10):3558-65.	5323 Harry Hines Blvd, Dallas, TX 75390-9063, USA (214) 648-3896 matthew.porteus@utsouthwestern.edu
241	 ПОСПЕЛОВ, Валерий Valerij Pospelov <i>Стр. 114</i>	Лаборатория молекулярных основ дифференцировки клетки, институт цитологии РАН (Institute of Cytology RAS), Россия	Биология старения, молекулярная биология, противоопухолевая терапия	Анти-пролиферативное действие ингибиторов гистон-деацетилазной (HDAC) активности	<i>Индукция программы ускоренного старения ингибитором гистон-деацетилазы бутиратом натрия в нормальных и трансформированных фибробластах крысы.</i> Ю.Г. Зубова, Т.В. Быкова, С.Г. Зубова, М.В. Абрамова, Н.Д. Аксенов, В.А. Поспелов, Т.В. Поспелова. <i>Цитология.</i> 2005. 47(12): 1055-1062. <i>Механизмы антипролиферативного действия ингибиторов гистон-деацетилазной активности на эмбриональные стволовые клетки мыши.</i> Чуйкин И.А., Лянгузова М.С., Поспелов В.А. <i>Цитология.</i> 2006 <i>G1/S arrest induced by histone deacetylase inhibitor sodium butyrate in E1A + Ras-transformed cells is mediated through down-regulation of E2F activity and stabilization of beta-catenin.</i> Abramova MV, Pospelova TV, Nikulenkova FP, Hollander CM, Fornace AJ Jr, Pospelov VA. <i>J Biol Chem.</i> 2006 Jul 28;281(30):21040-51.	Учреждение Российской Академии наук Институт цитологии РАН, Тихорецкий проспект 4, Санкт-Петербург 194064, Россия +7 (812) 297-18-16 Pospelov_v@mail.ru
242	 ПРОЛЛА, Томас Tomas Prolla <i>Стр. 57</i>	Университет Висконсин-Мэдисон (University of Wisconsin – Madison), США	Генетика, биология старения, физиология	Генерация животных моделей синдромов рака человека с использованием целевых генов мыши	<i>Gene expression profiling of aging in multiple mouse strains: identification of aging biomarkers and impact of dietary antioxidants.</i> Park SK, Kim K, Page GP, Allison DB, Weindruch R, Prolla TA. <i>Aging cell.</i> 2009 Aug;8(4):484-95. Epub 2009 Jun 25 <i>Short-term consumption of a resveratrol-containing nutraceutical mixture mimics gene expression of long-term caloric restriction in mouse heart.</i> Barger JL, Kayo T, Pugh TD, Prolla TA, Weindruch R. <i>Exp Gerontol.</i> 2008 Sep;43(9):859-66. <i>A low dose of dietary resveratrol partially mimics caloric restriction and retards aging parameters in mice.</i> Barger JL, Kayo T, Vann JM, Arias EB, Wang J, Hacker TA, Wang Y, Raederstorff D, Morrow JD, Leeuwenburgh C, Allison DB, Saupe KW, Cartee GD, Weindruch R, Prolla TA. <i>PLoS One.</i> 2008 Jun 4;3(6):e2264.	500 Lincoln Drive Madison, WI 53714 (608) 265-5204 taprolla@wisc.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
243	 ПРОМИСЛОУ, Дэниел Daniel Promislow <i>Стр. 26</i>	Факультет генетики Университета Джорджия в Афинах (Department of Genetics, University of Georgia, Athens), Греция	Эволюционная демография, эволюционное развитие старения	Эволюционная генетика старения, вариации проявления феномена старения в пределах одного вида, половой отбор и его роль в эволюции старения	<i>Quantitative evidence for conserved longevity pathways between divergent eukaryotic species.</i> Smith ED, Tsuchiya M, Fox LA, Dang N, Hu D, Kerr EO, Johnston ED, Tchao BN, Pak DN, Welton KL, Promislow DE, Thomas JH, Kaerberlein M, Kennedy BK. <i>Genome Res.</i> 2008 Apr;18(4):564-70. <i>Host ecology shapes geographical variation for resistance to bacterial infection in Drosophila melanogaster.</i> Corby-Harris V, Promislow DE. <i>J Anim Ecol.</i> 2008 Jul;77(4):768-76. <i>Age-specific changes in epistatic effects on mortality rate in Drosophila melanogaster.</i> Spencer CC, Promislow DE. <i>J Hered.</i> 2005 Sep-Oct;96(5):513-21.	120 East Green Street, Davison Life Sciences Building University of Georgia Athens, GA30602-7223 (706) 542-1715 promislow@uga.edu
244	 ПЭН, Вейонг Weihong Pan <i>Стр. 239</i>	Биомедицинский исследовательский центр Пеннингтон (Pennington Biomedical Research Center), США	Нейробиология	Регуляция транспорта цитокинов через гематоэнцефалический барьер, разработка методов доставки к мозгу необходимых веществ	<i>Melanocortin potentiates leptin-induced STAT3 signaling via MAPK pathway.</i> Zhang Y, Wu X, Kastin AJ, Hsueh H, Rosenblum CI, Pan W. <i>Journal of Neurochemistry.</i> 2009; 110:390-399. <i>Cessation of blood-to-brain influx of interleukin-15 during development of EAE.</i> Pan W, Hsueh H, Wu X, Kastin AJ. <i>Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.</i> 2009; 29:1568-1578. <i>Cerebral microvascular IL15 is a novel mediator of TNF action.</i> Pan W, Yu C, Hsueh H, Khan RS, Kastin AJ. <i>Journal of Neurochemistry.</i> 2009; 111:819-827.	6400 Perkins Road, Baton Rouge, LA 70808, USA (225) 763-2707 panw@pbrc.edu;
245	 РАБИНОВИЧ, Питер Peter Rabinovitch <i>Стр. 40</i>	Центр исследования рака им. Фреда Хутчинсона (Fred Hutchinson Cancer Research Center), США.	Биология старения, молекулярная биология	Повреждение ДНК и генетическая нестабильность при старении и неоплазии	<i>Chromosomal instability in ulcerative colitis is related to telomere shortening</i> O'Sullivan JN, Bronner MP, Brentnall TA, Finley JC, Shen WT, Emerson S, Emond MJ, Gollahon KA, Moskovitz AH, Crispin DA, Potter JD, Rabinovitch PS. <i>Nature Genetics.</i> 2002. 32(2), 280-4. <i>Pancolonic chromosomal instability precedes dysplasia and cancer in ulcerative colitis.</i> Rabinovitch PS, Dziadon S, Brentnall TA, Emond MJ, Crispin DA, Haggitt RC, Bronner MP, <i>Cancer Research.</i> 1999. 59(20), 5148-515	University of Washington Department of Pathology 1959 NE Pacific Avenue HSB K-081, Box 357470 Seattle, Washington 98195-7705 USA (206) 616-4135 petersr@u.washington.edu http://www.pathology.washington.edu/research/labs/rabinovitch/
246	 РАВКАН, Гэри Gary Ruvkun <i>Стр. 232</i>	Массачусетский центральный центральный госпиталь – исследовательский центр Симч (Department of Genetics, Massachusetts General Hospital – Simches Research Ctr.), США	Молекулярная биология, клеточные технологии	Механизм действия м-РНК и и-РНК	<i>DAF-16 target genes that control C. elegans life-span and metabolism.</i> S. S. Lee, S. Kennedy, A. C. Tolonen, G. Ruvkun. <i>Science.</i> 2003. 300, 644-647. <i>Ageing, life span, and senescence.</i> Leonard Guarente, Gary Ruvkun, Richard Amasino. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.</i> 1998. Vol. 95, No. 19. pp. 11034-11036.	Dept. of Molecular Biology – CPZN7250 185 Cambridge St. Boston, MA 02114 (617) 726-5959 ruvkun@moldbio.mgh.harvard.edu
247	 РАНДО, Томас Thomas Rando <i>Стр. 195</i>	Факультет неврологии, медицинская школа университета Стэнфорда. (Department of Neurology and Neurological Sciences Stanford University School of Medicine), США	Молекулярная биология	Старение стволовых клеток (сателлитных клеток) в мышце, влияние ниш стволовых клеток на этот процесс, возможность «омоложения» взрослых прогениторных клеток с помощью изменения их микроокружения благодаря рецепторному трансмембранному белку Notch	<i>Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment.</i> Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ, Girma ER, Weissman IL, Rando TA. <i>Nature.</i> 2005 Feb 17;433(7027):760-4. <i>Turning back time: reversing tissue pathology to enhance stem cell engraftment.</i> Rando TA. <i>Cell Stem Cell.</i> 2008 Sep 11;3(3):232-4. <i>Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis.</i> Brack AS, Conboy MJ, Roy S, Lee M, Kuo CJ, Keller C, Rando TA. <i>Science.</i> 2007 Aug 10;317(5839):807-10. PMID: 17690295	Department of Neurology Room A-343, Stanford University Medical Center Stanford, CA 94305-5235 USA 650-493-5000, ext. 63731, 63730, or 62073 rando@stanford.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
248	 РАТАЙЧЕК, Мариус Mariusz Ratajczak <i>Стр. 193</i>	Центр исследований рака Джеймса Грэхама Брауна (James Graham Brown Cancer Center), США	Регенеративная медицина	Биология и жизнедеятельность стволовых клеток с определённой программой дифференцировки	<p><i>Novel epigenetic mechanisms that control pluripotency and quiescence of adult bone marrow-derived Oct4(+) very small embryonic-like stem cells.</i> Shin DM, Żuba-Surma EK, Wu W, Ratajczak J, Wysoczynski M, Ratajczak MZ, Kucia M. <i>Leukemia</i>. 2009 Jul 30.</p> <p><i>Clinical evidence that very small embryonic-like stem cells are mobilized into peripheral blood in patients after stroke.</i> Paczkowska E, Kucia M, Koziarska D, Halasa M, Safranow K, Masiuk M, Karbicka A, Nowik M, Nowacki P, Ratajczak MZ, Machalinski B. <i>Stroke</i>. 2009 Apr;40(4):1237-44.</p> <p><i>Very small embryonic-like (VSEL) stem cells in adult organs and their potential role in rejuvenation of tissues and longevity.</i> Ratajczak MZ, Żuba-Surma EK, Shin DM, Ratajczak J, Kucia M. <i>Exp Gerontol</i>. 2008 Nov;43(11):1009-17. Epub 2008 Jun 14. Review.</p>	Developmental Biology Institute 500 South Floyd Street Louisville, KY 40202 (502)-852-1788 mzrta01@louisville.edu
249	 РАТНЕР, Бадди Buddy Ratner <i>Стр. 218</i>	Отдел инженерных биоматериалов, университет Вашингтона (University of Washington Engineered Biomaterials, Seattle, U.S.A.), США	Регенерация тканей, клеточная терапия, биоматериалы	Биоинтерфейсный синтез, модификация и характеристика Разработка ткани и регенеративная медицина Синтез и характеристика полимерных биоматериалов	<p><i>Surface characterization of extracellular matrix scaffolds.</i> Brown BN, Barnes CA, Kasick RT, Michel R, Gilbert TW, Beer-Stolz D, Castner DG, Ratner BD, Badylak SF. <i>Biomaterials</i>. 2010 Jan;31(3):428-37. Epub 2009 Oct 13.</p> <p><i>Plasma-deposited tetraglyme surfaces greatly reduce total blood protein adsorption, contact activation, platelet adhesion, platelet procoagulant activity, and thrombus deposition.</i> Cao L, Chang M, Lee CY, Castner DG, Sukavaneshvar S, Ratner BD, Horbett TA. <i>J Biomed Mater Res A</i>. 2007 Jun 15;81(4):827-37.</p> <p><i>Protein adsorption and clotting time of pHEMA hydrogels modified with C18 ligands to adsorb albumin selectively and reversibly.</i> Gonçalves IC, Martins MC, Barbosa MA, Ratner BD. <i>Biomaterials</i>. 2009 Oct;30(29):5541-51.</p>	Prof. Buddy D. Ratner, Director University of Washington Engineered Biomaterials Box 355061 University of Washington Seattle, WA 98195-1720 U.S.A. (206) 685-1005 ratner@uweb.engr.washington.edu http://www.uweb.engr.washington.edu
250	 РАТТАН, Суреш Suresh Rattan <i>Стр. 51, 257</i>	Лаборатория клеточного старения, отдел молекулярной биологии, университет Орхуса (Department of Molecular Biology University of Aarhus), Дания	Биология старения, клеточные технологии	Роль кинетина и зеатина в увеличении продолжительности жизни клеток человека	<p><i>Anti-inflammatory heat shock protein 70 genes are positively associated with human survival.</i> Singh, R., Kølvrå, S., Bross, P., Christensen, K., Bathum, L., Gregersen, N., Tan, Q. and Rattan, S.I.S. <i>Current Pharmaceutical Design</i>. 2010. 6: (issue 7)</p> <p><i>Gene therapy in aging.</i> Rattan, S.I.S. and Singh, R. <i>Gene Therapy</i>. 2009. 16: 3-9</p> <p><i>Hormetic interventions in aging.</i> Rattan, S.I.S.. <i>American Journal of Pharmacology and Toxicology</i>. 2008. 3: 30-43</p>	University of Aarhus Forskerparken DK-8000 Aarhus – C Denmark +45 (89) 42 50 34 rattan@imsb.au.dk http://www.sureshrattan.com/
251	 РЕДДЕЛЬ, Роджер Roger Reddel <i>Стр. 37</i>	Исследовательский институт детской медицины, госпиталь университета Сиднея (Children's Medical Research Institute, C24 – Westmead Hospital the University of Sydney, NSW 2006 Australia), Австралия	Молекулярная генетика	Способность раковых клеток к неограниченному делению	<p><i>Telomerase-negative immortalized human cells contain a novel type of promyelocytic leukemia (PML) body.</i> T.R. Yeager, A.A. Neumann, A. Englezou, L.I. Huschtscha, J.R. Noble, R.R. Reddel. <i>Cancer Res</i>. 1999. 59 4175-4179.</p> <p><i>Evidence for an alternative mechanism for maintaining telomere length in human tumors and tumor derived cell lines.</i> T.M. Bryan, A. Englezou, L. Dalla-Pozza, M.A. Dunham, R.R. Reddel. <i>Nat. Med</i>. 1997. 3 1271–1274.</p> <p><i>Alternative lengthening of telomeres is characterized by high rates of telomeric exchange.</i> J.A. Londono-Vallejo, H. Der-Sarkissian, L. Cazes, S. Bacchetti, R.R. Reddel. <i>Cancer Res</i>. 2004. 64. 2324-2327.</p>	Sydney Medical School Edward Ford Building, A27 The University of Sydney NSW 2006 AUSTRALIA +61 (2) 8865 2901 rredel@cmri.usyd.edu.au http://www.medfac.usyd.edu.au
252	 РЕДДЕХАЗЕ, Маттиас Matthias Reddehase <i>Стр. 176</i>	Институт Вирологии, Университет Й. Гутенберга (Institute for Virology, Johannes Gutenberg-University), Германия	Старение иммунной системы, инфекции	Патогенез, иммуногенность, латентное течение цитомегаловирусной инфекции у мышей. Влияние иммунитета на цитомегаловирусную инфекцию.	<p><i>CD8 T Cells Control Cytomegalovirus Latency by Epitope-Specific Sensing of Transcriptional Reactivation.</i> Simon CO, Holtappels R, Tervo HM, Böhm V, Däubner T, Oehrlein-Karpi SA, Kühnapfel B, Renzaho A, Strand D, Podlech J, Reddehase M J, Grzimek NK. <i>J Virol</i>. 2006 Nov;80(21):10436-56.</p> <p><i>Murine Model of Cytomegalovirus Latency and Reactivation.</i> Reddehase M J, Simon CO, Seckert CK, Lemmermann N, Grzimek NK. <i>Curr Top Microbiol Immunol</i>. 2008;325:315-31.</p> <p><i>CD8 T-cell-based immunotherapy of cytomegalovirus infection: "proof of concept" provided by the murine mode.</i> Holtappels R, Böhm V, Podlech J, Reddehase M J. <i>Med Microbiol Immunol</i>. 2008 Jun;197(2):125-34.</p>	Obere Zahlbacher Str. 67 (Hochhaus am Augustusplatz), 55131 Mainz, Germany +49 (0) 613-1390 Matthias.Reddehase@uni-mainz.de

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
253	 РЕДДИ, Банупракаш Bhanuprakash Reddy <i>Стр. 151</i>	Отдел биохимии, Национальный институт питания (Biochemistry Division, National Institute of Nutrition), Индия	Молекулярные механизмы модификации белков при старении	Имбирь, тмин и корица как ингибиторы гликирования	<i>Prevention of non-enzymic glycation of proteins by dietary agents: prospects for alleviating diabetic complications. Saraswat M, Reddy PY, Muthenna P, Reddy GB. Br J Nutr. 2009 Jun;101(11):1714-21.</i>	Jamai-Osmania PO, Hyderabad – 500 604, India +91 40 27008921 ext. 252 geereddy@yahoo.com
254	 РИВЕСТ, Серж Serge Rivest <i>Стр. 142</i>	Медицинский факультет, Университет Лавала (Faculty of Medicine, University Laval), Канада	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии, физиология	Участие иммунных реакций в развитии нейродегенеративных заболеваний, поиск путей их лечения	<i>The hematopoietic cytokine M-CSF as a cure for Alzheimer's disease. Boissonneault V, Rivest S. Med Sci (Paris). 2009 Aug-Sep;25(8-9):666-8.</i> <i>Powerful beneficial effects of macrophage colony-stimulating factor on beta-amyloid deposition and cognitive impairment in Alzheimer's disease. Boissonneault V, Filali M, Lessard M, Relton J, Wong G, Rivest S. Brain. 2009 Apr;132(Pt 4):1078-92</i>	G1K 7P4, Quebec, Canada (418) 656-4141, ext. 46236 serge.rivest@crchul.ulaval.ca
255	 РИКЛЕФС, Роберт Robert E. Ricklefs <i>Стр. 10</i>	Отдел биологии, Университета Миссури (Department of Biology, University of Missouri at St. Louis), США	Системная биология		<i>Insights from comparative analyses of aging in birds and mammals. Ricklefs RE. Aging Cell. 2009 Dec 23.</i> <i>Heritability of longevity in captive populations of nondomesticated mammals and birds. Ricklefs RE, Cadena CD. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2008 May;63(5):435-46.</i> <i>Lifespan is unrelated to investment in reproduction in populations of mammals and birds in captivity. Ricklefs RE, Cadena CD. Ecol Lett. 2007 Oct;10(10):867-72.</i>	8001 Natural Bridge Road, St. Louis, MO 63121-4499, USA (314) 516-5101 ricklefs@umsl.edu
256	 РИЧАРДСОН, Брюс Bruce Compton Richardson <i>Стр. 103</i>	Департамент внутренней медицины, Университет Мичигана (Department of Internal Medicine, University of Michigan), США	Медицина; иммунология	Эпигенетические механизмы, регулирующие структуру хроматина и экспрессию генов в Т-лимфоцитах (Т-клетки)	<i>Decreased ERK and JNK signaling contribute to gene overexpression in «senescent» CD4+CD28- T cells through epigenetic mechanisms. Chen Y, Gorelik GJ, Strickland FM, Richardson BC. J Leukoc Biol. 2010 Jan;87(1):137-45</i> <i>The MAPK signalling pathways and colorectal cancer. Fang JY, Richardson BC. Lancet Oncol. 2005 May;6(5):322-7</i>	Biomedical Science Research Building, 109 Zina Pitcher Place, Room 3007 Ann Arbor, MI 48109-2200 (734)936-5560 brichard@umich.edu
257	 РИЧАРДСОН, Эрлан Arlan Richardson <i>Стр. 52</i>	Центр изучения старения и долгожительства баршопы, Государственный университет Оклахомы (The Barshop Center for Longevity and Aging Studies, Oklahoma State University), США	Клеточная и структурная биология	Роль окислительного стресса в старении и возрастных болезнях, таких как рак, болезней Паркинсона и Альцгеймера и т. д.	<i>Effects of age and caloric restriction on lipid peroxidation: measurement of oxidative stress by F2-isoprostane levels</i> <i>Ward WF, Qi W, Van Remmen H, Zackert WE, Roberts LJ 2nd, Richardson A. (2005) J Gerontol A Biol Sci Med Sci. Jul;60(7):847-51.</i> <i>Caloric restriction and genomic stability. Ahmad R, Heydari, Archana Unnikrishnan, Lisa Ventrella Lucente and Arlan Richardson. Nucleic Acids Res. 2007 December; 35(22): 7485-7496.</i>	703 Floyd Curl Drive, San Antonio, Texas 78229, 210-567-7000, USA (210) 562-6140 richardsona@uthscsa.edu
258	 РОДРИГЕС, Анабель Annabelle Rodriguez <i>Стр. 233</i>	Медицинская школа университета Джона Хопкинса (The Johns Hopkins University School of Medicine), США	эндокринология	Диабет и метаболический синдром, поиск способов борьбы с этими заболеваниями	<i>Contribution of impaired glucose tolerance in subjects with the metabolic syndrome: Baltimore Longitudinal Study of Aging. Rodriguez A, Muller DC, Engelhardt M, Andres R. Metabolism. 2005 Apr;54(4):542-7.</i> <i>Aging, androgens, and the metabolic syndrome in a longitudinal study of aging. Rodriguez A, Muller DC, Metter EJ, Maggio M, Harman SM, Blackman MR, Andres R. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(9):3568-72.</i>	Johns Hopkins Bayview Medical Center, B Building, Suite 114, 4940 Eastern Avenue, Baltimore, Maryland 21224, USA. arodrig5@jhmi.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
259	 РОЗЕНБЕРГ, Стивен Steven Rosenberg <i>Стр. 167</i>	Национальный институт рака (National Cancer Institute, NCI), США	Противоопухолевые иммунотерапия и вакцины	Разработка метода использования ИЛ2 и иммунных клеток для иммунотерапии пациентов с меланомой	<p><i>Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, Morgan RA, Dudley ME. Nat Rev Cancer. 2008 Apr;8(4):299-308.</i></p> <p><i>Adoptively transferred effector cells derived from naive rather than central memory CD8+ T cells mediate superior antitumor immunity. Hinrichs CS, Borman ZA, Cassard L, Gattinoni L, Spolski R, Yu Z, Sanchez-Perez L, Muranski P, Kern SJ, Logun C, Palmer DC, Ji Y, Reger RN, Leonard WJ, Danner RL, Rosenberg SA, Restifo NP Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Oct 13;106(41):17469-74.</i></p> <p><i>Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. Ahmadzadeh M, Johnson LA, Heemskerk B, Wunderlich JR, Dudley ME, White DE, Rosenberg SA. Blood. 2009 Aug 20;114(8):1537-44.</i></p>	9000 Rockville Pike Bethesda, Maryland 20892, USA (301) 496-4000 sar@nih.gov
260	 РОЗЕНФЕЛЬДТ, Франклин Franklin Rosendeldt <i>Стр. 48</i>	Отдел хирургии сердца и торака, Альфред госпиталь (Department of Cardiothoracic Surgery Alfred Hospital), Австралия	Кардиология, биохимия	Возможности терапевтического применения коэнзима Q10 и других биологически активных веществ в стареющем сердце	<p><i>Coenzyme Q10 in cardiovascular disease. Salvatore Pepe, Silvana F. Marasco, Steven J. Haas, Freya L. Sheeran, Henry Krum and Franklin L. Rosenfeldt, Mitochondrion, V. 7, Supplement 1, 2007, Pages S154-S16</i></p> <p><i>Pre-operative preparation for cardiac surgery utilising a combination of metabolic, physical and mental therapy. Hadj A, Esmore D, Rowland M, Pepe S, Schneider L, Lewin J, Rosenfeldt F, Heart Lung Circ. 2006 Jun;15(3):172-81</i></p> <p><i>Response of the senescent heart to stress: clinical therapeutic strategies and quest for mitochondrial predictors of biological age. Rosenfeldt F, Miller F, Nagley P, Hadj A, Marasco S, Quick D, Sheeran F, Wozok M, Pepe S., Ann NY Acad Sci. 2004 Jun;1019:78-84.</i></p>	Commercial Rd PO Box 315 Pahran 3181, Australia f.rosenfeldt@alfred.org.au (03) 9522-4353
261	 РОУВАН, Дрю Drew Rowan <i>Стр. 158</i>	Медицинская школа, Институт молекулярной медицины университета Ньюкасл (The Medical School, Institute of Cellular Medicine), Великобритания	Биохимия	Молекулярные механизмы, лежащие в основе регулирования ферментативной активности и управления транскрипцией протеиновых генов в рамках исследования воспалительных процессов в суставе	<p><i>Synergistic Induction of Matrix Metalloproteinase 1 by Interleukin-1α and oncostatin M in Human Chondrocytes Involves Signal Transducer and Activator of Transcription and Activator Protein 1 Transcription Factors via a Novel Mechanism. J. B. Catterall;S. Carrere;P. J. Koshy;B. A. Degnan;W. D. Shingleton;C. E. Brinckerhoff;J. Rutter;T. E. Cawston;A. D. Rowan. Arthritis & Rheumatism 2001, 44(10), 2296-310.</i></p> <p><i>The Modulation of Matrix Metalloproteinase and ADAM Gene Expression in Human Chondrocytes by Interleukin-1 and Oncostatin M: A Time-Course Study Using Real-Time Quantitative Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction. Koshy, P.J, Lundy, C.J, Rowan, A.D, Porter, S, Edwards, D.R, Hogan, A, Clark, I.M. and Cawston, T.E. Arthritis & Rheumatism 2002, 46(4), 961-967.</i></p> <p><i>Oncostatin M in combination with tumour necrosis factor alpha induces a chondrocyte membrane-associated aggrecanase that is distinct from ADAMTS aggrecanase-1 or -2. Hui, W, Barksby, E, Young, D.A, Cawston, T.E, McKie, N, ROWAN, A.D. Ann Rheum Dis 2005, 64, 1624-1632.</i></p>	Framlington Place Newcastle upon Tyne NE2 4HH +44 (0)191 222 8821/7541 a.d.rowan@ncl.ac.uk
262	 РОТ, Джордж George Roth <i>Стр. 52</i>	Национальный институт старения (National Institute on Aging), США	Геронтология	Влияние калорической рестрикции на старение у приматов	<p><i>Mannoheptulose: glycolytic inhibitor and novel caloric restriction mimetic. Roth G., Hayek M., Massimino S., Davenport G., Arking R., Bartke A., Bonkov M., Ingram D. Experimental Biology (2009), New Orleans (April 19).</i></p> <p><i>Caloric restriction and caloric restriction mimetics: current status and promise for the future. Roth G. J Am Geriatr Soc. 2005 Sep;53(9 Suppl):S280-3.</i></p>	Dr George Roth National Institute on Aging, 5600 Nathan Shock Drive, Baltimore, MD 21224, USA (604) 463-4562 geor@vax.grc.nia.nih.gov
263	 РОУЗ, Майкл Michael R. Rose <i>Стр. 11</i>	Факультет биологических наук Калифорнийского университета (School of Biological Sciences University of California), США	Экспериментальная эволюция, генетика, общие вопросы старения	Воспроизведение процессов эволюции в лабораторных условиях, использование экспериментальной эволюции для создания оценки теорий старения	<p><i>Experimental Evolution. T. Garland & M.R. Rose, Eds. University of California Press, Berkeley. 2009.</i></p> <p><i>Evolution of ageing since Darwin. Rose Michael R; Burke Molly K; Shahrestani Parvin; Mueller Laurence D <. Journal of genetics 2008;87(4):363-71.</i></p> <p><i>The Long Tomorrow; How Advances in Evolutionary Biology Can Help Us Postpone Aging M.R. Rose. Oxford University Press, New York. 2005.</i></p>	Mail Code: 2525 Irvine, CA 92697, USA (949) 824-8121 mrrose@uci.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
264	 РУБИНШТЕЙН, Дэвид David Rubinsztein <i>Стр. 84</i>	Отделение генетики, Кембриджский университет (Department of Medical Genetics, University of Cambridge), Великобритания	Клеточная биология, биохимия	Патогенез заболеваний, вызванных увеличением числа тринуклеотидных повторов в определенных генах, приводящим к образованию внутри клетки токсичных агрегатов	<i>Novel targets for Huntington's disease in an mTOR-independent autophagy pathway. Nature Chemical Biology 4: 295–305 (2008).</i> <i>Small molecules enhance autophagy and reduce toxicity in Huntington's disease models. Sarkar S, Perlstein EO, Imarisio S, Pineau S, Cordenier A, Maglathin RL, Webster JA, Lewis TA, O'Kane CJ, Schreiber SL, Rubinsztein DC. Nature Chemical Biology 3:331-338 (2007).</i> <i>The roles of intracellular protein degradation pathways in neurodegeneration. Rubinsztein DC. Nature 443:780-786 (2006).</i>	Wellcome Trust/MRC Building Hills Road, Cambridge CB2 2XY, UK +(44) 01223 762608 dcr1000@hermes.cam.ac.uk
265	 РУДОЛЬФ, Карл Леннард, Karl Lenhard Rudolph <i>Стр. 182</i>	Отделение молекулярной медицины, университет Ульма (Department of Molecular, University of Ulm), Германия	Молекулярная биология, трансплантология, стволовые клетки	Молекулярные механизмы старения стволовых клеток Изменения теломер в различных физиологических состояниях.	<i>p53 deletion impairs clearance of chromosomal- unstable stem cells in aging telomere-dysfunctional mice. Begus-Nahrman Y, Lechel A, Obenauf AC, Nalapareddy K, Peit E, Hoffmann E, Schlaudraff F, Liss B, Schirmacher P, Kestler H, Danenberg E, Barker N, Clevers H, Speicher MR, Rudolph KL. Nat Genet 2009;41:1138-43</i> <i>Telomere dysfunction and DNA damage checkpoints in diseases and cancer of the gastrointestinal tract. Rudolph KL, Hartmann D, Opitz OG. Gastroenterology 2009;137:754-62.</i>	University of Ulm, Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm, Germany +49 (0)731/50-10 Lenhard.Rudolph@uni-ulm.de
266	 РУКЕР, Роберт Robert Rucker <i>Стр. 152</i>	Отделение изучения питания, Медицинская школа, Университет Калифорнии Дэвис (Department of Nutrition, School of Medicine, Davis University of California), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии, возрастные заболевания, связанные со старением	Идентификация типов коллагеновых и эластиновых шивок и их локализация	<i>Enzymatic and nonenzymatic cross-linking of collagen and elastin. Reiser K, McCormick RJ, Rucker RB. FASEB J. 1992 Apr;6(7):2439-49.</i> <i>Modulation of lysyl oxidase by dietary copper in rats. Rucker RB, Romero-Chapman N, Wong T, Lee J, Steinberg FM, McGee C, Clegg MS, Reiser K, Kosonen T, Uriu-Hare JY, Murphy J, Keen CL. J Nutr. 1996 Jan;126(1):51-60.</i>	Davis 3135 Meyer Hall One Shields Avenue . Davis, CA 95616-5270, USA (530) 752-4630 brucker@ucdavis.edu
267	 РЯЗАНОВ, Алексей Alexey Ryazanov <i>Стр. 31</i>	Отделение фармакологии Медицинской школы Роберта Вуда Джонсона (Department of Pharmacology, Robert Wood Johnson Medical School), США	Протеомика	Исследование альфакиназ, скрининг медицинских препаратов на эффект продления жизни мышей	<i>Autophagy regulates ageing in C. elegans. Hars ES, Qi H, Ryazanov AG, Jin S, Cai L, Hu C, Liu LF. Autophagy. 2007 Mar-Apr;3(2):93-5.</i> <i>A pharmacoproteomic approach implicates eukaryotic elongation factor 2 kinase in ER stress-induced cell death. Boyce M, Py BF, Ryazanov AG, Minden JS, Long K, Ma D, Yuan J. Cell Death Differ. 2008 Mar;15(3):589-99.</i> <i>Alpha-kinases: analysis of the family and comparison with conventional protein kinases. Drennan D, Ryazanov AG. Prog Biophys Mol Biol. 2004 May;85(1):1-32.</i>	Piscataway. NJ 08854, USA (732) 235-5526 ryazanag@umdnj.edu
268	 САВИНО, Вильсон Wilson Savino <i>Стр. 234</i>	Институт Освальдо Круза (Instituto Oswaldo Cruz), Бразилия	Иммунология	Способы предотвращения возрастной инволюции тимуса, взаимодействие эндокринной и иммунной систем	<i>Growth hormone modulates migration of developing T cells. Dardenne M, Smaniotto S, de Mello-Coelho V, Villa-Verde DM, Savino W. Ann N Y Acad Sci. 2009 Feb;1153:1-5.</i> <i>Network of bidirectional interactions between the neuroendocrine and immune systems. Preface. Savino W, Silva PO, Besedovsky H. Ann N Y Acad Sci. 2009;1153:xi.</i> <i>The impact of infectious diseases upon neuroendocrine circuits. Pérez AR, Bottasso O, Savino W. Neuroimmunomodulation. 2009.16(2):96-105.</i>	Brasil, 4365, Manguinhos Pavilhão Leônidas Deane, 5 andar CEP: 21045-900, Rio de Janeiro (21) 3865-8149 savino@fiocruz.br
269	 САВОЛЬДО, Барбара Barbara Savoldo <i>Стр. 171</i>	Онкологический центр клеточной и генной терапии, Бэйлорский колледж Медицины (Oncology Center for Cell and Gene Therapy, Baylor College of Medicine), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии, вирусология	Иммунотерапия нарушений, вызванными вирусами, иммунотерапевтических стратегий	<i>Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors: persistence and antitumor activity in individuals with neuroblastoma. Martin A Pule, Barbara Savoldo, G Doug Myers, Claudia Rossig, Heidi V Russell, Gianpietro Doti, M Helen Huls, Enli Liu, Adrian P Gee, Zhuyong Mei, Eric Yvon, Heidi L Weiss, Hao Liu, Cliona M Rooney, Helen E Heslop, and Malcolm K Brenner. Nat Med. 2008 November; 14(11): 1264–1270.</i>	One Baylor Plaza, N1002, Houston, TX 77030 (832) 824-4725 bsavoldo@bcm.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
270	 САЙКС, Меган Megan Sykes <i>Стр. 177</i>	Медицинская школа Гарварда (Harvard Medical School), США	Трансплантология	Трансплантация гемопоэтических клеток, реакция «трансплантат против хозяина» (Graft-versus-host disease, GVHD), индукция толерантности при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	<p><i>Manipulating the immune system for anti-tumor responses and transplant tolerance via mixed hematopoietic chimerism. Gibbons C, Sykes M. Immunol Rev. 2008 Jun;223:334-60.</i></p> <p><i>The role of antigen-presenting cells in triggering graft-versus-host disease and graft-versus-leukemia. Chakraverty R, Sykes M. Blood. 2007 Jul 1;110(1):9-17.</i></p> <p><i>Mechanisms of the antitumor responses and host-versus-graft reactions induced by recipient leukocyte infusions in mixed chimeras prepared with nonmyeloablative conditioning: a critical role for recipient CD4+ T cells and recipient leukocyte infusion-derived IFN-gamma-producing CD8+ T cells. Rubio MT, Saito TI, Kattleman K, Zhao G, Buchli J, Sykes M. J Immunol. 2005 Jul 15;175(2):665-76.</i></p>	MGH East, Bldg 149-5102 13th Street, Boston, MA 02129, USA (617) 726-4070 megan.sykes@tbrc.mgh.harvard.edu
271	 САКАКИ, Йошиюки Yoshiyuki Sakaki <i>Стр. 111</i>	Центр исследования генома человека, Институт медицинских наук, Университет Токио (Human Genome Center, Institute of Medical Science, University of Tokyo), Япония	Молекулярная биология	Функциональная геномика	<p><i>Identification of critical CpG sites for repression of L1 transcription by DNA methylation. Hata K, Sakaki Y. Gene. 1997 Apr 21;189(2):227-34.</i></p>	4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108, Japan +81 (35) 449-5622; sakaki@ims.u-tokyo.ac.jp
272	 САНЧОРАВАЛА, Вайшали Vaishali Sanchorawala <i>Стр. 141</i>	Отделение медицины, Медицинская школа Бостонского университета (Department of Medicine, Boston University School of Medicine), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии,	Медицинские подходы для лечения амилоидоза легких цепей	<p><i>Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem-cell transplantation. Sanchorawala V, Skinner M, Quillen K, Finn KT, Doros G, Seldin DC. Blood. 2007 Nov 15;110(10):3561-3.</i></p> <p><i>Successful treatment of AL amyloidosis with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in patients over age 65. Seldin DC, Anderson JJ, Skinner M, Malek K, Wright DG, Quillen K, Finn K, Oran B, Sanchorawala V. Blood. 2006 Dec 1;108(12):3945-7.</i></p> <p><i>Hepatic response after high-dose melphalan and stem cell transplantation in patients with AL amyloidosis associated liver disease. Girnius S, Seldin DC, Skinner M, Finn KT, Quillen K, Doros G, Sanchorawala V. Haematologica. 2009 Jul;94(7):1029-32.</i></p>	830 Harrison Avenue Moakley – 3 Boston, MA 02118 , USA (617) 638-6428 vaishali.sanchorawala@bmc.org
273	 САРКАР, Сован Sarkar Sovan <i>Стр. 78</i>	Отделение медицинской генетики, Кембриджский институт медицинских исследований (Cambridge Institute for Medical Research), Великобритания	Молекулярная биология	Молекулярные механизмы аутофагии у млекопитающих и идентификация активаторов аутофагии у млекопитающих	<p><i>Mammalian macroautophagy at a glance. Ravikumar B, Futter M, Jahreiss L, Korolchuk VI, Lichtenberg M, Luo S, Massey DC, Menzies FM, Narayanan U, Renna M, Jimenez-Sanchez M, Sarkar S, Underwood B, Winslow A, Rubinsztein DC. J Cell Sci (2009)[i]122(Pt 11):1707-11</i></p> <p><i>A rational mechanism for combination treatment of Huntington's disease using lithium and rapamycin. Sarkar S, Krishna G, Imarisio S, Saiki S, O'Kane CJ, Rubinsztein DC. Hum Mol Genet (2008)[i]17(2):170-8</i></p> <p><i>Small molecule enhancers of autophagy for neurodegenerative diseases. Sarkar S, Rubinsztein DC. Mol Biosyst (2008) 4(9):895-901</i></p>	Hills Road, Cambridge CB2 0XY, UK +44 (1223) 33-1139 ss457@cam.ac.uk
274	 САРМА, Диипак Deepak Sharma <i>Стр. 229</i>	Университет имени Джавахарлала Неру (Jawaharlal Nehru University), Индия	Эндокринология	Антивозрастные продукты и экстракты	<p><i>Na+ K(+)-ATPase activity in response to exogenous dehydroepiandrosterone administration in aging rat brain. Taha A, Mishra M, Baquer NZ, Sharma D. Indian J Exp Biol. 2008; 46(12):852-854.</i></p> <p><i>Effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) on monoamine oxidase activity, lipid peroxidation and lipofuscin accumulation in aging rat brain regions. Kumar P, Taha A, Sharma D, Kale RK, Baquer NZ. Biogerontology. 2008. 9(4):235-246.</i></p>	New Delhi 110067, India. +91 (11) 267-04508, +91 (11) 253-61769 sharmadeepak@mail.jnu.ac.in deepaksharma57in@yahoo.co.in

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
275	 САТО, Мамору Mamoru Satoh <i>Стр. 39</i>	Отдел кардиологии, Медицинская школа медицинского университета Ивате (Division of Cardiology and Memorial Heart Center, Iwate Medical University School of Medicine), Япония.	Генетика, молекулярная биология	Генетика предшественников эпителиальных клеток, изучение теломерных участков и их дисфункции, иммунный ответ и коронарная болезнь сердца	<i>Effect of intensive lipid-lowering therapy on telomere erosion in endothelial progenitor cells obtained from patients with coronary artery disease. Satoh M, Minami Y, Takahashi Y, Tabuchi T, Itoh T, Nakamura M. Clin Sci (Lond). 2009 May 1;116(11):827-35.</i>	Uchimaru 19-1, Morioka 020-8505, Iwate, Japan +81 (19) 651-5111 m_satoh@imu.ncvc.go.jp
276	 СЕЛА, Майкл Michael Sela <i>Стр. 176</i>	Научный институт Вайсмана (Weizmann Institute of Science), Израиль	Старение иммунной системы, аутоиммунные заболевания	Иммунология, генетический контроль иммунного ответа, разработка вакцин на основе синтетических полипептидов против аутоиммунных заболеваний.	<i>Therapeutic vaccines in autoimmunity. Sela M, Mozes E. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Oct 5;101</i> <i>Specific Th2 cells accumulate in the central nervous system of mice protected against experimental autoimmune encephalomyelitis by copolymer 1. Aharoni R, Teitelbaum D, Leitner O, Meshorer A, Sela M, Arnon R. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Oct 10;97(21):11472-7.</i> <i>Demyelination arrest and remyelination induced by glatiramer acetate treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. Aharoni R, Herschkovitz A, Eilam R, Blumberg-Hazan M, Sela M, Bruck W, Arnon R. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Aug 12;105(32):11358-63.</i>	P.O.Box 26, Rehovot 76100, Israel +972 (8) 934-2111 michael.sela@weizmann.ac.il
277	 СЕРВАНТЕС-ЛАУРЕАН, Даниель Daniel Cervantes-Laurean <i>Стр. 150</i>	Отделение химии и биохимии, Государственный университет Южной Дакоты (Chemistry and Biochemistry Department, South Dakota State University), США	Молекулярные механизмы модификации белков при старении, онкология, диабет	Дисфункция белков, вызванная окислительным стрессом при старении, диабете и раке	<i>Inhibition of advanced glycation end product formation on collagen by rutin and its metabolites. Daniel Cervantes-Laurean, Derek D. Schramm, Elaine L. Jacobson, Ihab Halaweish, Geza G. Bruckner, Gilbert A. Boissonneault. The Journal of Nutritional Biochemistry, Volume 17, Issue 8, August 2006, Pages 531-540</i> <i>Nuclear proteasome activation and degradation of carboxymethylated histones in human keratinocytes following glyoxal treatment. Daniel Cervantes-Laurean, Michael J. Roberts, Elaine L. Jacobson, Myron K. Jacobson. Free. Radical Biology and Medicine, Volume 38, Issue 6, 15 March 2005, Pages 786-795</i>	Box 2202, Brookings, SD 57007, USA (605) 688-6171 Daniel.Cervantes@sdstate.edu
278	 СЕТО, Эдвард Eduard Seto <i>Стр. 105</i>	Молекулярная онкология, Онкологический центр и исследовательский институт им. Х.Ли, Моффитт (H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute), США	Биология старения, молекулярная биология	Механизмы влияния HDAC на экспрессию генов	<i>Histone deacetylases and cancer. Oncogene. Glogak M, Seto E. 2007 Aug;26(37):5420-5432.</i> <i>Inhibition of histone deacetylase 6 acetylates and disrupts the chaperone function of heat shock protein 90: a novel basis for antileukemia activity of histone deacetylase inhibitors. Bali P, Pranpat M, Bradner J, Balasis M, Fiskus W, Guo F, Rocha K, Kumaraswamy S, Boyapalle S, Atadja P, Seto E, Bhalla K. J Biol Chem. 2005 Jul;280(29):26729-26734</i> <i>Histone deacetylase 3 (HDAC3) activity is regulated by interaction with protein serine/threonine phosphatase 4. Zhang X, Ozawa Y, Lee H, Wen Y, Tan T, Wadzinski B, Seto E. Genes Dev. 2005 Apr;19(7):827-839.</i>	12902 Magnolia Drive Tampa, FL 33612, USA (813) 745-6754 ed.seto@moffitt.org
279	 СЕФТОН, Майкл Michael Sefton <i>Стр. 217</i>	Центр Доннели клеточных и биомолекулярных исследований, Университет Торонто (Donnelly Centre for Cellular and Biomolecular Research, University of Toronto), Канада	Регенерация тканей, клеточная терапия	Клеточное инкапсулирование, ангиогенные материалы, воспаление	<i>Design criteria for a modular tissue-engineered construct. A.P. McGuigan and M. V. Sefton, Tissue Engineering 13(5): 1079-1089 (2007)</i> <i>A poly(butyl methacrylate-co-methacrylic acid) tissue engineering scaffold with proangiogenic potential in vivo. M.J. Butler and M.V. Sefton J. Biomed. Mater. Res. 82A: 265-273 (2007)</i> <i>The influence of biomaterials on endothelial cell thrombogenicity A.P. McGuigan and M. V. Sefton, Biomaterials 28:2547-2571(2007)</i>	164 College Street, Suite 407, Toronto, Ontario, Canada M5S 3G9 (416) 978-3088 michael.sefton@utoronto.ca

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
280	 СИМЕН, Тереза Teresa Seeman <i>Стр. 29</i>	Факультет Гериатрии, Отделение медицины, Университет Калифорнии (Division of Geriatrics, Department of Medicine, School of Medicine at UCLA), США	Метаболизм, нейробиология	Влияние социальных и психологических факторов на здоровье и старение человека. Роль изменений нейроэндокринной регуляции на старение.	<i>Combinations of biomarkers predictive of later life mortality. Gruenewald TL, Seeman TE, Ryff CD, Karlamangla AS, Singer BH. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Sep 19;103(38):14158-63.</i> <i>Psychological and metabolic stress: a recipe for accelerated cellular aging? Epel ES. Hormones (Athens). 2009 Jan-Mar;8(1):7-22.</i>	10945 Le Conte Avenue, Suite 2339 Los Angeles, CA 90095 (310) 825-8253 tseeman@mednet.ucla.edu
281	 СИММ, Андреас Andreas Simm <i>Стр. 30</i>	Университет имени Мартина Лютера Галле-Виттенберга, Халле (Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg), Германия	Метаболизм, молекулярная биология	Конечные продукты гликирования (AGE), как медиаторы патологических состояний; влияние AGE на старение	<i>Tissue Ageing: Do insights into molecular mechanisms of ageing lead to new therapeutic strategies? Simm A, Rando TA. Exp Gerontol. 2008 Jul;43(7):603-4. Epub 2008 May 25.</i> <i>Glycooxidation: The Menace of Diabetes and Aging. Vlassara H, Palace MR. Mt Sinai J Med. 2003 Sep;70(4):232-41.</i> <i>Ageing and glycooxidant stress. Peppas M, Uribarri J, Vlassara H. Hormones (Athens). 2008 Apr-Jun;7(2):123-32.</i>	Str. 18, 06112 Halle (Saale), Germany +49 (345) 557-1616 zmg@medizin.uni-halle.de
282	 СИНКЛЭР, Дэвид David Sinclair <i>Стр. 105</i>	Кафедра патологии, Медицинская школа Гарварда (Department of Pathology, Harvard Medical School), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии	Влияние генетической нестабильности на развитие механизмов старения и варианты их предупреждения с помощью низкомолекулярных веществ	<i>Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, Peshkin L, Price NL, Labinskyy N, Swindell WR, Kamara D, Minor RK, Perez E, Jamieson HA, Zhang Y, Dunn SR, Sharma K, Pleshko N, Woollett LA, Csiszar A, Ikeno Y, Le Couteur D, Elliott PJ, Becker KG, Navas P, Ingram DK, Wolf NS, Ungvari Z, Sinclair DA, de Cabo R. Cell Metab. 2008 Aug;8(2):157-68.</i> <i>The aging epigenome: damaged beyond repair? Sinclair DA, Oberdoerffer P. Ageing Res Rev. 2009 Jul;8(3):189-98.</i> <i>Biochemical characterization, localization, and tissue distribution of the longer form of mouse SIRT3. Jin L, Galonek H, Israelian K, Choy W, Morrison M, Xia Y, Wang X, Xu Y, Yang Y, Smith JJ, Hoffmann E, Carney DP, Perni RB, Jirousek MR, Bemis JE, Milne JC, Sinclair DA, Westphal CH. Protein Sci. 2009 Mar;18(3):514-25.</i> <i>SIRT1 redistribution on chromatin promotes genomic stability but alters gene expression during aging. Oberdoerffer P, Michan S, McVay M, Mostoslavsky R, Vann J, Park SK, Hartlerode A, Stegmuller J, Hafner A, Loerch P, Wright SM, Mills KD, Bonni A, Yankner BA, Scully R, Prolla TA, Alt FW, Sinclair DA. Cell. 2008 Nov 28;135(5):907-18.</i>	NRB-931, 77 Avenue Louis Pasteur, Boston, MA 02115, USA (617) 432-3931 david_sinclair@hms.harvard.edu
283	 СИСТОНЕН, Леа Lea Sistonen <i>Стр. 199</i>	Центр Биотехнологии города Турку (Turku Centre for Biotechnology), Финляндия	Молекулярная биология, клеточные технологии	Молекулярные механизмы, ответа клеток и целых организмов на тепловой стресс и другие факторы, нарушающие белковый гомеостаз	<i>Blomster H.A., Hietakangas V, Wu J., Kowonen P, Hautaniemi S. & Sistonen L. Novel proteomics strategy brings insight into the prevalence of SUMO-2 target sites. Mol. Cell. Proteomics 8: 1382-1390. 2009.</i> <i>Promoter ChIP-chip analysis in mouse testis reveals Y chromosome occupancy by HSF2. Åkerfelt M., Henriksson E., Laiho A., Vihervaara A., Rautoma K., Kotaja N. & Sistonen L.. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105: 11224-11229. 2008.</i> <i>Fever-like hyperthermia controls T lymphocyte persistence by inducing degradation of cellular FLIPshort. J. Immunol. Meinander A., Söderström T.S., Kaunisto A., Poukkula M., Sistonen L. & Eriksson J.E. 2007. 178: 3944-3953.</i>	P.O.Box 123, BioCity Street: Tykistökatu 6B Turku FIN-20521, Finland +358 (2) 333-8028 lea.sistonen@btk.fi

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
284	 СКАДЦЕН, Дэвид David Scadden <i>Стр. 198</i>	Институт стволовой клетки Гарварда (Harvard Stem Cell Institute), США	Клеточная биология и генетика	Биология гемопоэтических стволовых клеток, их микроокружения и влияния различных внешних факторов на клеточный цикл и самообновление	<p><i>Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. Calvi LM, Adams GB, Weibrecht KW, Weber JM, Olson DP, Knight MC, Martin RP, Schipani E, Divieti P, Bringham FR, Milner LA, Kronenberg HM, Scadden DT. Nature. 2003 Oct 23;425(6960):841-6.</i></p> <p><i>Osteopontin is a hematopoietic stem cell niche component that negatively regulates stem cell pool size. Stier S, Ko Y, Forkert R, Lutz C, Neuhaus T, Grünwald E, Cheng T, Dombkowski D, Calvi LM, Rittling SR, Scadden DT. J Exp Med. 2005 Jun 6;201(11):1781-91. Epub 2005 May 31.</i></p> <p><i>Aging of hematopoietic stem cells is regulated by the stem cell niche. Wagner W, Horn P, Bork S, Ho AD. Exp Gerontol. 2008 Nov;43(11):974-80. Epub 2008 Apr 22.</i></p>	CPZN – Room 4265A, 185, Cambridge Street, Boston, MA 02114, USA (617) 726-5615 scadden.david@mgh.harvard.edu
285	 СКУЛАЧЕВ, Владимир Vladimir Skulachev <i>Стр. 44</i>	НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского (Belozersky Physics Chemical Biology Research Institute), Россия	Биология старения, молекулярная биология	Геропротекторные свойства антиоксидантов. Проект «Ионы Скулачева»	<p><i>Functions of mitochondria: from intracellular power stations to mediators of a senescence program. Skulachev VP. Cell Mol Life Sci. 2009 Jun;66(11-12):1785-93.</i></p> <p><i>An attempt to prevent senescence: a mitochondrial approach. Skulachev VP, Anisimov VN, Antonenko YN, Bakeeva LE, Chernyak BV, Elichev VP, Filenko OF, Kalinina NI, Kapelko VI, Kolosova NG, Kopnin BP, Korshunova GA, Lichinitser MR, Obukhova LA, Pasyukova EG, Pisarenko OI, Roginsky VA, Ruuge EK, Senin II, Severina II, Skulachev MV, Spivak IM, Tashlitsky VN, Tkachuk VA, Vyssokikh MY, Yaguzhinsky LS, Zorov DB. Biochim Biophys Acta. 2009 May;1787(5):437-61.</i></p> <p><i>A biochemical approach to the problem of aging: «megaproject» on membrane-penetrating ions. The first results and prospects. Skulachev VP. Biochemistry (Mosc). 2007 Dec;72(12):1385-96.</i></p>	119992, г. Москва, Воробьевы Горы, МГУ, стр.40 +7 (495) 939-59-45 info@skq-project.ru
286	 СЛАУГЕН-ГАУПТ, Сьюзен Susan Slaughaupt <i>Стр. 79</i>	Центр изучения человеческой генетики Массачусетского Главного Госпиталя, Исследовательский центр Ричарда Б. Симчеца (Center for Human Genetic Research Massachusetts General Hospital, Richard B. Simchez), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии, фармакология	Свойства белка муколипин-1 (transient receptor potential mucolipin-1, TRPML1)	<p><i>Chaperone-mediated autophagy is defective in mucopolipidosis type IV. Venugopal B, Mesires NT, Kennedy JC, Curcio-Morelli C, Laplante JM, Dice JF, Slaughaupt SA. J Cell Physiol. 2009 May;219(2):344-53.</i></p> <p><i>Lysosomal exocytosis is impaired in mucopolipidosis type IV. LaPlante JM, Sun M, Falardeau J, Dai D, Brown EM, Slaughaupt SA, Vassilev PM. Mol Genet Metab. 2006 Dec;89(4):339-48.</i></p> <p><i>Functional links between mucolipin-1 and Ca²⁺-dependent membrane trafficking in mucopolipidosis IV. LaPlante JM, Ye CP, Quinn SJ, Goldin E, Brown EM, Slaughaupt SA, Vassilev PM. Biochem Biophys Res Commun. 2004 Oct 1;322(4):1384-91.</i></p> <p><i>The molecular basis of mucopolipidosis type IV. Slaughaupt SA. Curr Mol Med. 2002 Aug;2(5):445-50.</i></p>	CPZN-5254, 185 Cambridge Street, Boston, MA 02114, USA (617) 643-3091 slaughaupt@chgr.mgh.harvard.edu
287	 СЛЭК, Фрэнк Frank Slack <i>Стр. 113</i>	Факультет молекулярной и клеточной биологии, Йельский университет (Department of Molecular, Cellular and Developmental Biology, Yale University), США	Молекулярная биология	Роль микроРНК в регуляции, функционировании и процессе самообновления стволовых клеток	<p><i>Transcriptional (dys)regulation and aging in Caenorhabditis elegans. Pincus Z, Slack FJ. Genome Biol. 2008;9(9):233.</i></p> <p><i>let-7 microRNAs in development, stem cells and cancer. Büssing I, Slack FJ, Grosshans H. Trends Mol Med. 2008 Sep;14(9):400-9.</i></p> <p><i>miRNA modulation of the cellular stress response. Babar IA, Slack FJ, Weidhaas JB. Future Oncol. 2008 Apr;4(2):289-98.</i></p>	KBT 716, PO Box 208103, 266 Whitney Ave, New Haven, CT 06520. (203) 432 3492 frank.slack@yale.edu
288	 СПЕКТОР, Тим Tim Spector <i>Стр. 38</i>	Отдел исследования близнецов и генетической эпидемиологии, Королевский колледж Лондона (Department of Twin Research & Genetic Epidemiology, King's College London), Великобритания	Физиология, биология старения	Генетические особенности близнецов и различные заболевания с поправкой на возраст	<p><i>Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. Valdes, A. M.; Andrew, T.; Gardner, J. P.; Kimura, M.; Oelsner, E.; Cherkas, L. F.; Aviv, A.; Spector, T. D. Lancet 366:662–664; 2005.</i></p> <p><i>Homocysteine levels and leukocyte telomere length. Richards JB, Valdes AM, Gardner JP, Kato BS, Siva A, Kimura M, Lu X, Brown MJ, Aviv A, Spector TD. Atherosclerosis. 2008 Oct;200(2):271-7</i></p> <p><i>The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. Cherkas LF, Hunkin JL, Kato BS, Richards JB, Gardner JP, Surdulescu GL, Kimura M, Lu X, Spector TD, Aviv A. Arch Intern Med. 2008 Jan 28;168(2):154-8.</i></p>	St Thomas' Hospital Campus, 1st Floor South Wing Block 4, Westminster Bridge Road, London SE1 7EH +44 (0)20 7188-6765 victoria.vazquez@gstt.nhs.uk

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
289	 СПИНДЛЕР, Стивен Stephen Spindler <i>Стр. 56</i>	Отделение биохимии, Университет Калифорнии (Department of Biochemistry, University of California), США	Биохимия, молекулярная генетика, геронтология	Молекулярные основы старения, взаимодействие между питанием, здоровьем и длительностью жизни на молекулярном уровне	<i>Screening candidate longevity therapeutics using gene-expression arrays. Spindler SR., Mote PL. Gerontology 2007; 53(5): 306-21</i> <i>Identification of potential caloric restriction mimetics by microarray profiling. Dhabbi J., Mote P., Fahy G., Spindler S. Physiol Genomics (2005) Nov 17;23(3):343-50</i>	900 University Ave, Riverside, CA 92507, USA (951) 827-3553 spindler@ucr.ucr.edu
290	 СРИВАСТАВА, Ом Om Srivastava <i>Стр. 86</i>	Отделение изучения зрения, Университет Алабамы (Department of vision sciences, The University of Alabama at Birmingham), США	Офтальмология	Роль сшивок и агрегации фрагментов белка кристаллина при старении и развитии катаракты	<i>Crystallins in water soluble-high molecular weight protein fractions and water insoluble protein fractions in aging and cataractous human lenses. Harrington V, McCall S, Huynh S, Srivastava K, Srivastava OP. Mol Vis. 2004 Jul 19;10:476-89.</i> <i>Crosslinking of human lens 9 kDa gammaD-crystallin fragment in vitro and in vivo. Srivastava OP, Srivastava K. Mol Vis. 2003 Dec 8;9:644-56.</i> <i>Characterization of covalent multimers of crystallins in aging human lenses. Srivastava OP, Kirk MC, Srivastava K. J Biol Chem. 2004 Mar 19;279(12):10901-9.</i>	WORB 638, 1530 Third Avenue South, Birmingham, AL 35294-4390 (205) 975-7630 Srivasta@uab.edu
291	 СРИВАСТАВА, Прамод К. Pramod K. Srivastava <i>Стр. 67</i>	Центр иммунотерапии рака и инфекционных заболеваний, Медицинская школа, Университет Коннектикута (Center for Immunotherapy of Cancer and Infectious Diseases, University of Connecticut University of Connecticut School of Medical), США	Иммунология, противораковая терапия	Роль белков теплового шока в функционировании иммунной системы	<i>Heat shock proteins and their use as anticancer vaccines. Parmiani G, Testori A, Maio M, Castelli C, Rivoltini L, Pilla L, Belli F, Mazzaferro V, Coppa J, Patuzzo R, Sertoli MR, Hoos A, Srivastava PK, Santinami M. Clin Cancer Res. 2004 Dec 15;10(24):8142-6</i> <i>Treating human cancers with heat shock protein-peptide complexes: the road ahead. Srivastava PK, Callahan MK, Mauri MM. Expert Opin Biol Ther. 2009 Feb;9(2):179-86.</i> <i>New jobs for ancient chaperones. Srivastava PK. Sci Am. 2008 Jul;299(1):50-5.</i>	Farmington, CT 06030, USA (559) 782-5177 Srivastava@nso2.uhc.edu
292	 СТЕЛЦНЕР, Маттиас Matthias Stelzner <i>Стр. 216</i>	Организация ВА Григера по охране здоровья (VA Greater Los Angeles Healthcare System (GLA)), США	Стволовые клетки, трансплантология	Трансплантация стволовых клеток слизистой оболочки Кишечная генная терапия Биоинженерия кишечника	<i>Intestinal stem cell organoid transplantation generates neomucosa in dogs. Agopian VG, Chen DC, Avansino JR, Stelzner M. J Gastrointest Surg. 2009 May;13(5):971-82.</i> <i>Intestinal smooth muscle cell maintenance by basic fibroblast growth factor. Lee M, Wu BM, Stelzner M, Reichardt HM, Dunn JC. Tissue Eng Part A. 2008 Aug;14(8):1395-402.</i> <i>Comparison of polyester scaffolds for bioengineered intestinal mucosa. Chen DC, Avansino JR, Agopian VG, Hoagland VD, Woolman JD, Pan S, Ratner BD, Stelzner M. Cells Tissues Organs. 2006;184(3-4):154-65.</i>	11301 Wilshire Boulevard, Los Angeles, CA 90073 (310) 478-3711 Matthias.Stelzner@va.gov
293	 СТОЛЬЦИНГ, Александра Alexandra Stolzing <i>Стр. 202</i>	Институт клеточной терапии и иммунологии им. Фраунхофера (Fraunhofer Institute for Cell Therapy and Immunology), Германия	Клеточная биология	Старение клеток и разработка регенерационной терапии	<i>Degradation of glycosylated bovine serum albumin in microglial cells. Stolzing A, Widmer R, Jung T, Voss P, Grune T. Free Radic Biol Med. 40(6):1017-27 (2006).</i> <i>Tocopherol-mediated modulation of age-related changes in microglial cells: turnover of extracellular oxidized protein material. Stolzing A, Widmer R, Jung T, Voss P, Grune T. Free Radic Biol Med. 40(12):2126-35 (2006).</i> <i>Age-related impairment of mesenchymal progenitor cell function. Stolzing A, Scutt A. Aging Cell. 5(3):213-24 (2006).</i>	Perlickstraße 1, 04103 Leipzig, Germany +49 (0) 341 972-5811 Alexandra.Stolzing@izi.fraunhofer.de
294	 СТРЭИТ, Вольфганг Джейк Wolfgang Jake Streit <i>Стр. 242</i>	Отделение нейрофизиологии, Институт исследования мозга МакНайта, Университет Флориды (Department of Neuroscience, McKnight Brain Institute, University of Florida), США	Нейробиология	Роль микроглии при нейродегенеративных процессах, ее участие в иммунных реакциях и изменений микроглии при старении	<i>Microglial degeneration in the aging brain--bad news for neurons? Streit WJ, Miller KR, Lopes KO, Njie E. Front Biosci. 2008 May 1;13:3423-38.</i> <i>Microglial senescence: does the brain's immune system have an expiration date? Streit WJ. Trends Neurosci. 2006 Sep;29(9):506-10. Microglia in the aging brain.</i> <i>Role of microglia in the central nervous system's immune response. Streit WJ, Conde JR, Fendrick SE, Flanary BE, Mariani CL. Neurol Res. 2005 Oct;27(7):685-91.</i>	PO Box 100244, Gainesville, FL 32610-0244 (352) 392-3910 streit@mbi.ufl.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
295	 СТЭНИФОРС, Роза Rosie Staniforth <i>Стр. 143</i>	Кафедра молекулярной биологии и биотехнологии, Университет Шеффилда (Department of Molecular Biology and Biotechnology, Sheffield University), Великобритания	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии	Процесс сборки амилоидных фибрилл из "нормальных" белков на молекулярном уровне	<p><i>A method for the reversible trapping of proteins in non-native conformations. Milanese L, Jelinska C, Hunter CA, Hounslow AM, Staniforth RA, Waltho JP. Biochemistry. 2008 Dec 23;47(51):13620-34.</i></p> <p><i>Exclusion of the native alpha-helix from the amyloid fibrils of a mixed alpha/beta protein. Morgan GJ, Giannini S, Hounslow AM, Craven CJ, Zerovnik E, Turk V, Waltho JP, Staniforth RA. J Mol Biol. 2008 Jan 11;375(2):487-98.</i></p> <p><i>Essential role of proline isomerization in stefin B tetramer formation. Jenko Kokalj S, Guncar G, Stern I, Morgan G, Rabzelj S, Kenig M, Staniforth RA, Waltho JP, Zerovnik E, Turk D. J Mol Biol. 2007 Mar 9;366(5):1569-79.</i></p>	Firth Court, Western Bank, Sheffield S10 2TN, United Kingdom +44 (1) 14 222-2761 Staniforth@sheffield.ac.uk
296	 СУШИЛ, Джейн Sushil K. Jain <i>Стр. 150</i>	Педиатрическое отделение, Государственный университет Луизианы (Department of Pediatrics, Louisiana State University), США	Молекулярные механизмы модификации белков при старении, перекисное окисление липидов	Влияние пиридоксина и пиридоксамина на гликозилирование и ингибирование образования АФК, а также перекисного окисления липидов	<p><i>Pyridoxine and pyridoxamine inhibits superoxide radicals and prevents lipid peroxidation, protein glycosylation, and (Na+ + K+)-ATPase activity reduction in high glucose-treated human erythrocytes. Jain SK, Lim G. Free Rad Biol Med 2001;30(3):232-237</i></p>	1501 Kings Highway, Shreveport, LA 71103-4228, USA (318) 675-6086; sjain@lsuhsc.edu
297	 СУЭЙН, Сьюзен Susan Swain <i>Стр. 174</i>	Институт Трудо (Trudeau Institute), США	Старение иммунной системы	Механизмы Т-клеточной и В-клеточной дифференцировки, идентификация факторов, влияющих на этот процесс при вирусных инфекциях и во время старения	<p><i>Interleukin 2, but not other common gamma chain-binding cytokines, can reverse the defect in generation of CD4 effector T cells from naive T cells of aged mice. Haynes L, Linton PJ, Eaton SM, Tonkonogy SL, Swain SL. J Exp Med. 1999 Oct 4;190(7):1013-24.</i></p> <p><i>Cell immunosenescence: lessons learned from mouse models of aging. Maue AC, Yager EJ, Swain SL, Woodland DL, Blackman MA, Haynes L. Trends Immunol. 2009 Jul;30(7):301-5.</i></p> <p><i>Age-associated increase in lifespan of naive CD4 T cells contributes to T-cell homeostasis but facilitates development of functional defects. Tsukamoto H, Clise-Dwyer K, Huston GE, Duso DK, Buck AL, Johnson LL, Haynes L, Swain SL. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Oct 27;106(43):18333-8.</i></p>	154 Algonquin Avenue Saranac Lake, NY 12983 (518) 891-3080 sswain@trudeauinstitute.org
298	 ТАДДЕЙ, Франсуа François Taddei <i>Стр. 9</i>	Лаборатория Тамага, Центр INSERM (TamaRa Laboratory, INSERM), Франция	Эволюционная, клеточная биология, микробиология	Связи старения и репродукции, эксперименты по последовательному циклу размножения бактерий	<p><i>Horizontal Gene Transfer of the Secretome Drives the Evolution of Bacterial Cooperation and Virulence. Nogueira T, Rankin DJ, Touchon M, Taddei F, Brown SP, Rocha EP. Curr Biol. 2009 Sep 30.</i></p> <p><i>Effect of mutator P. aeruginosa on antibiotic resistance acquisition and respiratory function in cystic fibrosis. Ferroni A, Guillemot D, Moumille K, Bernede C, Le Bourgeois M, Waernessyckle S, Descamps P, Sermet-Gaudelus I, Lenoir G, Berche P, Taddei F. Pediatr Pulmonol. 2009 Aug;44(8):820-5.</i></p> <p><i>Modulation of aging profiles in isogenic populations of Caenorhabditis elegans by bacteria causing different extrinsic mortality rates. Baeriswyl S, Diard M, Mosser T, Leroy M, Manière X, Taddei F, Matic I. Biogerontology. 2009 May 15.</i></p>	U571 Inserm 24 Rue du Faubourg, Saint Jaccques, F 5014 Paris, France +33 (014) 441-2520 francois.taddei@inserm.fr
299	 ТАЛАЛАЙ, Пол Paul Talalay <i>Стр. 44</i>	Университет Джона Хопкинса (John Hopkins University), США	Фармакология, молекулярная биология	Хемопротекция против активных форм кислорода, вызывающих рак и поиск веществ, обладающих хемопротекторными свойствами	<p><i>Induction of phase 2 genes by sulforaphane protects retinal pigment epithelial from photooxidative damage. Gao X, Talalay P. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2004 101:10446-10451,</i></p> <p><i>Direct evidence that sulfhydryl groups of keap1 are the sensors regulating induction of phase 2 enzymes that protect against carcinogens and oxidants. Dinkova-Kostova, A.T., Holtzclaw, W.D., Cole, R.N., Itoh, K., Wakabayashi, N., Katoh, Y., Yamamoto, M., and Talalay, P. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002 99:11908-11913,</i></p>	3400 N Charles St, Baltimore, MD (410) 955-3499 ptalalay@jhmi.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
300	 ТАЛЛЕР, Сет Seth Thaller <i>Стр. 156</i>	Школа Медицины Миллера, Университет Майами Флорида (Miller School of Medicine, University of Miami), США	Пластическая и регенеративная хирургия, остеотомия, трансплантация костной ткани	Влияние эстрогена и табачного дыма на скорость старения кожи	<i>Estrogen deficiency and tobacco smoke exposure promote matrix metalloproteinase-13 activation in skin of aging B6 mice. Kassira N, Glassberg MK, Jones C, Pincus DJ, Elliot SJ, Fritz JR, Karl M, Thaller S. Ann Plast Surg. 2009 Sep;63(2):318-22.</i>	10555 W. Flagler Street, EC 3755, Miami, FL (305) 585-5285 sthaller@med.miami.edu
301	 ТАТАР, Марк Marc Tatar <i>Стр. 8</i>	Факультет экологии и эволюционной биологии, Университет Брауна (Faculty of Ecology and Evolutionary Biology, Brown University), США	Системная биология	Генетика, механизмы и эволюция старения	<i>Can we develop genetically tractable models to assess healthspan (rather than life span) in animal models? Tatar M. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009 Feb;64(2):161-3.</i> <i>Hormonal pleiotropy and the juvenile hormone regulation of Drosophila development and life history. Flatt T, Tu MP, Tatar M. Bioessays. 2005 Oct;27(10):999-1010.</i> <i>The aging baboon: comparative demography in a non-human primate. Bronikowski AM, Alberts SC, Altmann J, Packer C, Carey KD, Tatar M. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Jul 9;99(14):9591-5.</i>	80 Waterman Street, Box G-W, Brown University, Providence, RI 02912, USA (401) 863-3455 Marc_Tatar@brown.edu
302	 ТАУЭР, Джон John Tower <i>Стр. 27</i>	Университет Южной Калифорнии Лос Анджелеса (University of Southern California Los Angeles), США	Метаболизм, молекулярная биология	Старение и биология развития <i>Drosophila melanogaster</i> , репликация ДНК, передача сигнала в клетках.	<i>Transcriptional profiling of MnSOD-mediated lifespan extension in Drosophila reveals a species-general network of aging and metabolic genes. Curtis C, Landis GN, Folk D, Wehr NB, Hoe N, Waskar M, Abdueva D, Skvortsov D, Ford D, Luu A, Badrinath A, Levine RL, Bradley T J, Tavaré S, Tower J. Genome Biol. 2007;8(12):R262.</i> <i>Induced overexpression of mitochondrial Mn-superoxide dismutase extends the life span of adult Drosophila melanogaster. Sun J, Folk D, Bradley T J, Tower J. Genetics. 2002 Jun;161(2):661-72.</i>	699 Exposition Blvd Los Angeles, CA 90007 (213) 740-5384 jtower@usc.edu
303	 ТЕРЦИЧ, Андре Andre Terzic <i>Стр. 200</i>	Клиника Майо, Университет Миннесоты (Mayo Clinic; University of Minnesota), США	Регенеративная медицина	Регенерация ткани кардио-васкулярной системы	<i>Stem Cell Platforms for Regenerative Medicine. Nelson T J, Behfar A, Yamada S, Martinez-Fernandez A, Terzic A. Clin Transl Sci. 2009 Jun 1;2(3):222-227.</i> <i>Strategies for Therapeutic Repair: The «R» Regenerative Medicine Paradigm. Nelson T J, Behfar A, Terzic A. Clin Transl Sci. 2008 Sep 10;1(2):168-171.</i> <i>iPS Programmed Without c-MYC Yield Proficient Cardiogenesis for Functional Heart Chimerism. Martinez-Fernandez A, Nelson T J, Yamada S, Reyes S, Alekseev AE, Perez-Terzic C, Ikeda Y, Terzic A. Circ Res. 2009 Aug 20</i>	200 First Street SW, Rochester, Minnesota 55905, USA. 507-284-2747; terzic.andre@mayo.edu
304	 ТИССЕНБАУМ, Хайди Heidi Tissenbaum <i>Стр. 118</i>	Медицинская Школа Университета Массачусетса (University of Massachusetts Medical School), США	Генетика, геронтология	Молекулярные механизмы старения	<i>JNK regulates lifespan in Caenorhabditis elegans by modulating nuclear translocation of forkhead transcription factor/DAF-16 Oh SW, Mukhopadhyay A, Svrzikapa N, Jiang F, Davis RJ, Tissenbaum HA; Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Mar 22;102(12):4494-9</i> <i>Converging pathways in lifespan regulation. Narasimhan SD, Yen K, Tissenbaum HA; Curr Biol. 2009 Aug 11;19(15):R657-66.</i>	University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA 01605 (508) 856-5840 Heidi.Tissenbaum@umassmed.edu
305	 ТОМАН, Мэрилин Marilyn Thoman <i>Стр. 173</i>	Центр изучения рака Сиднея Киммеля (Sidney Kimmel Cancer Center), США	Старение иммунной системы	Иммунология, восстановление функций тимуса при старении.	<i>IL-7 gene therapy in aging restores early thymopoiesis without reversing involution. Phillips JA, Brondstetter TI, English CA, Lee HE, Virts EL, Thoman ML. J Immunol. 2004 Oct 15;173(8):4867-74.</i> <i>A Novel Approach to Thymic Rejuvenation in the Aged. Virts EL, Phillips JA, Thoman ML. Rejuvenation Res. 2006 Spring;9(1):134-42.</i> <i>Thymic Involution and Thymic Renewal. Frances T. Hakim, Handbook on Immunosenescence</i>	10836 Road to the Cure, San Diego, CA 92121, USA (858) 450-5990 mthoman@skcc.org

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
306	 ТОМПСОН, Джеймс James Thompson <i>Стр. 209</i>	Центр стволовых клеток и регенеративной медицины Университета Висконсина (University of Wisconsin Stem Cell and Regenerative Medicine Center), США	Клеточная биология, биология развития	Эмбриональные стволовые клетки, механизмы поддержания плюрипотентности и дифференцировки, изучение механизмов перепрограммирования	<p><i>Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts.</i> Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. <i>Science</i>. 1998 Nov 6;282(5391):1145-7.</p> <p><i>Human induced pluripotent stem cells free of vector and transgene sequences.</i> Yu J, Hu K, Smuga-Otto K, Tian S, Stewart R, Slukvin II, Thomson JA. <i>Science</i>. 2009 May 8;324(5928):797-801.</p> <p><i>Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient.</i> Ebert AD, Yu J, Rose FF Jr, Mattis VB, Lorson CL, Thomson JA, Svendsen CN. <i>Nature</i>. 2009 Jan 15;457(7227):277-80.</p>	Sue Gilbert 5009 WIMR 1111 Highland Ave. Madison, WI 53705 (608) 265-8668 thomson@primate.wisc.edu
307	 ТРАПШЕ, Тодд Todd Trappe <i>Стр. 145</i>	Государственный университет Бола (Ball State University), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии, возрастные заболевания, связанные со старением	Изменения в структуре, функциях и биохимии коллагена в соединительной ткани мышц в процессе старения	<p><i>Impact of sex and chronic resistance training on human patellar tendon dry mass, collagen content, and collagen cross-linking.</i></p> <p>Lemoine JK, Lee JD, Trappe TA. <i>Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol</i>. 2009 Jan;296(1):R119-24.</p> <p><i>Collagen, cross-linking, and advanced glycation end products in aging human skeletal muscle.</i> Haus JM, Carrithers JA, Trappe SW, Trappe TA. <i>J Appl Physiol</i>. 2007 Dec;103(6):2068-76</p>	2000 West University Avenue Muncie, IN 47306-0002 (765) 285-4456 ttrappe@bsu.edu
308	 ТРЕВИС, Габриель Gabriel Travis <i>Стр. 80</i>	Отделение офтальмологии, Школа медицины Университета Калифорнии в Лос Анжелесе (Department of Ophthalmology, University of California at Los Angeles School of Medicine), США	Физиология, клеточные технологии, регенерация тканей	Зрение позвоночных	<p><i>Accelerated accumulation of lipofuscin pigments in the RPE of a mouse model for ABCA4-mediated retinal dystrophies following Vitamin A supplementation.</i> Radu RA, Yuan Q, Hu J, Peng JH, Lloyd M, Nusinowitz S, Bok D, Travis GH. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i>. 2008 Sep;49(9):3821-9.</p> <p><i>Diseases caused by defects in the visual cycle: retinoids as potential therapeutic agents.</i> Travis GH, Golczak M, Moise AR, Palczewski K. <i>Annu Rev Pharmacol Toxicol</i>. 2007;47:469-512.</p> <p><i>Reductions in serum vitamin A arrest accumulation of toxic retinal fluorophores: a potential therapy for treatment of lipofuscin-based retinal disease.</i> Radu RA, Han Y, Bui TV, Nusinowitz S, Bok D, Lichter J, Widder K, Travis GH, Mata NL. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i>. 2005 Dec;46(12):4393-401.</p>	Office Jules Stein BH-667, UCLA School of Medicine Los Angeles, CA 90095, UNITED STATES (310) 267-2683 travis@jsei.ucla.edu
309	 ТУОХИМАА, Пентти Pentti Tuohimaa <i>Стр. 226</i>	Медицинская школа Университета Тампере (Medical School, University of Tampere), Финляндия	эндокринология	Регуляция метаболизма витамина D при старении	<p><i>Vitamin D, nervous system and aging.</i> Tuohimaa P, Keisala T, Minasyan A, Cachat J, Kalueff A. <i>Psychoneuroendocrinology</i>. 2009;34(1):278-286.</p> <p><i>Premature aging in vitamin D receptor mutant mice.</i> Keisala T, Minasyan A, Lou YR, Zou J, Kalueff AV, Pyykkö I, Tuohimaa P. <i>J Steroid Biochem Mol Biol</i>. 2009; 115(3-5):91-97.</p> <p><i>Vitamin D and aging.</i> Tuohimaa P. <i>J Steroid Biochem Mol Biol</i>. 2009; 114(1-2):78-84.</p>	Medical School, University of Tampere, 33014 Tampere, Finland +358 (3) 355-111 pentti.tuohimaa@uta.fi
310	 ТЮССО, Оливье Olivier Toussaint <i>Стр. 189</i>	Университет Намюра (University of Namur), Бельгия	Молекулярная токсикология и геронтология	Влияние окислительного стресса на клеточное старение	<p><i>Transcriptomic biomarkers of human ageing in peripheral blood mononuclear cell total RNA.</i> Vo TK, Godard P, de Saint-Hubert M, Morrhaye G, Bauwens E, Debaq-Chainiaux F, Glupczynski Y, Swine C, Geenen V, Martens HJ, Toussaint O. <i>Exp Gerontol</i>. 2009</p> <p><i>Protocols to detect senescence-associated beta-galactosidase (SA-beta-gal) activity, a biomarker of senescent cells in culture and in vivo.</i> Debaq-Chainiaux F, Erusalimsky JD, Campisi J, Toussaint O. <i>Nat Protoc</i>. 2009;4:1798-806.</p>	Rue de Bruxelles 61, B-5000 Namur, Belgium +33 (8) 172-4132 olivier.toussaint@fundp.ac.be

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
311	 УАТТ, Фиона Fiona Watt <i>Стр. 197</i>	Исследовательский центр канцерогенеза при Научном исследовательском институте Кэмбриджа, (Cancer Research Center, Cambridge Research Institute), Великобритания	Клеточная биология	Пролиферация, дифференцировка эпидермальных стволовых клеток и их потомков, механизмы и процессы, которые принимают участие в регуляции стволовых клеток	<i>Epidermal stem cells are retained in vivo throughout skin aging. Giangreco A, Qin M, Pintar JE, Watt FM. Aging Cell. 2008 Mar;7(2):250-9. Epub 2008 Jan 21.</i> <i>Human Skin Aging Is Associated with Reduced Expression of the Stem Cell Markers beta1 Integrin and MCSP. Giangreco A, Goldie SJ, Failla V, Saintigny G, Watt FM. J Invest Dermatol. 2009 Sep 24</i>	Li Ka Shing Centre, Robinson Way, Cambridge, CB2 0RE +44 (122) 340-4202 fiona.watt@cancer.org.uk
312	 УИЛЛИНГ, Элисон Alison E. Willing <i>Стр. 199</i>	Центр терапии старения и восстановления мозга, медицинский колледж университета южной Флориды (Center of Excellence for Aging & Brain Repair, University of South Florida College of Medicine), США	Регенерация тканей, клеточная терапия	Разработка новейших подходов клеточной терапии для лечения нарушения кровообращения, болезни Альцгеймера и амиотрофического латерального склероза	<i>Transplantation for Neural and Cardiovascular Ischemia Repair. Sanberg PR, Park DH, Kuzmin-Nichols N, Cruz E, Hossne NA Jr, Buffolo E, Willing AE. J Cell Mol Med., 2009</i> <i>Human Umbilical Cord Blood Cell. Park DH, Borlongan CV, Willing AE, Eve DJ, Sanberg PR. Cell Transplant. 2009</i> <i>Umbilical cord blood cells. Newcomb JD, Willing AE, Sanberg PR. Methods Mol Biol. 549:119-36, 2009</i>	12901 Bruce B. Downs Blvd, MDC 2, Tampa, FL 33612 (813) 974-3154 awilling@hsc.usf.edu
313	 УОЛТЕР, Кристи Christi A. Walter <i>Стр. 94</i>	Исследовательский центр здоровья Университета Техаса (University of Texas Health Science Center), США.	Клеточная и структурная биология	Возможности репарации модифицированных 8-оксо-2-дезоксогуанозиновых и метилированных оснований при старении	<i>Base excision repair, aging and health span. Xu G, Herzig M, Rotrekl V, Walter CA. Mech Ageing Dev. 2008 Jul-Aug;129(7-8):366-82.</i> <i>Base excision repair is limited by different proteins in male germ cell nuclear extracts prepared from young and old mice.</i> <i>Intano GW, McMahan CA, McCarrey JR, Walter RB, McKenna AE, Matsumoto Y, MacInnes MA, Chen DJ, Walter CA. Mol Cell Biol. 2002 Apr;22(7):2410-8.</i> <i>Mixed spermatogenic germ cell nuclear extracts exhibit high base excision repair activity. Intano GW, McMahan CA, Walter RB, McCarrey JR, Walter CA. Nucleic Acids Res. 2001 Mar 15;29(6):1366-72.</i>	7703 Floyd Curl Drive San Antonio, TX 78229-3900 (210) 567-3800 Walter@UTHSCSA.EDU
314	 ФАУТСЕТ, Джеймс James Fawcett <i>Стр. 249</i>	Кэмбриджский центр восстановления мозга, Университет Кэмбриджа (Cambridge Centre for Brain Repair, University of Cambridge), Великобритания	Нейробиология, регенерация тканей, клеточная терапия	Регенерация аксонов в центральной нервной системе, пластичность и восстановление нервной системы, распознавание травм ЦНС, протезирование периферических нервов	<i>Alpha-9 Integrin Promotes Neurite Outgrowth on Tenascin-C and Enhances Sensory Axon Regeneration. Andrews MR, Czvitkovich S, Dassie E, Vogelaar CF, Faissner A, Blits B, Gage FH, ffrench-Constant C, Fawcett JW. J Neurosci. 2009 Apr 29;29(17):5546-57.</i> <i>Loss of function genetic screens reveal MTGR1 as an intracellular repressor of beta1 integrin-dependent neurite outgrowth. Ossovskaya VS, Dolganov G, Basbaum AI. J Neurosci Methods. 2009 Mar 15</i> <i>Beta8 integrin regulates neurogenesis and neurovascular homeostasis in the adult brain. Mobley AK, Tchaicha JH, Shin J, Hossain MG, McCarty JH. J Cell Sci. 2009 Jun 1;122(Pt 11):1842-51.</i>	The Old Schools, Trinity Lane, Cambridge CB2 1TN, UK +44 (122) 333-7733 jf108@cam.ac.uk
315	 ФЕРРАРИ, Мауро Mauro Ferrari <i>Стр. 134</i>	Исследовательский центр здоровья Университета Техаса (University of Texas Health Science Center), США.	Нанотехнологии, онкология	Внедрение нанотехнологий в клиническую практику лечения рака, сердечнососудистых болезней, инфекционных заболеваний и диабета	<i>Nanoporous surfaces as harvesting agents for mass spectrometric analysis of peptides in human plasma. Gaspari, M. Ming-Cheng Cheng, M. Terracciano, R. Liu, X. Nijdam, A.J. Vaccari, L. di Fabrizio, E. Petricoin, E.F. Liotta, L.A., Cuda, G.Venuta, S. Ferrari, M. J Proteome Res. 2006; 5, p1261</i> <i>Antibiological barrier nanovector technology for cancer applications. Sakamoto J, Annapragada A, Decuzzi P, Ferrari M. Expert Opin Drug Deliv. 2007 Jul;4(4):359-69.</i> <i>Nanovector therapeutics. Ferrari M. Curr Opin Chem Biol. 2005 Aug;9(4):343-6.</i>	7703 Floyd Curl Drive San Antonio, TX 78229-3900 (713) 500-2444 Mauro.Ferrari@uth.tmc.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
316	 ФЕРРУЧЧИ, Луиджи Luigi Ferrucci <i>Стр. 30</i>	Национальный институт старения (National Institute on Aging), США	Метаболизм, гормональная терапия	Механизмы, связывающие старение с нетрудоспособностью и заболеваемостью. Эпидемиология старения.	<i>Interleukin-6 in Aging and Chronic Disease: A Magnificent Pathway. Maggio M, Guralnik JM, Longo DL, Ferrucci L. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006 Jun;61(6):575-84.</i> <i>Aging and Estrogen: Modulation of Inflammatory Responses After Injury. Gomez CR, Plckett TP, Kovacs EJ. Exp Gerontol. 2007 May;42(5):451-6.</i>	5600 Nathan Shock Drive Baltimore, MD 21224-6825 (41) 350-3936 ferruccilu@grc.nia.nih.gov
317	 ФИНКЕЛ, Торен Toren Finkel <i>Стр. 47</i>	Национальный институт сердца, легких и крови (National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI), США	Молекулярная биология	Клиническое применение стволовых клеток при заболеваниях, опосредуемых оксидантами или свободными радикалами, старении и сердечно-сосудистых заболеваниях	<i>Homocysteine accelerates endothelial cell senescence Dong Xu, Richard Neville and Toren Finkel, FEBS letters, 2000. Vol 470, Issue 1, 20-24</i> <i>Free Radicals and Senescence. Teng Lu and Toren Finkel, Exp Cell Res. 2008, 314(9), 1918-1922</i> <i>Mitochondrial signaling, TOR, and life span. Schieke SM, Finkel T., Biol Chem. 2006, 387(10-11),1357-61.</i>	10 Center Dr, Building 10- CRC 5-3330, MSC-1454 Bethesda, MD 20892 (301) 402 4081 finkelt@nih.gov
318	 ФИНЧ, Калев Caleb Finch <i>Стр. 241</i>	Университет Южной Калифорнии (University of Southern California), США	Генетика	Геномный контроль развития и старения млекопитающих, исследование влияний внешней среды на процессы старения и поиск методов снижения скорости старения	<i>Update on slow aging and negligible senescence--a mini-review. Finch CE. Gerontology. 2009;55(3):307-13.</i> <i>Next-generation sequencing in aging research: Emerging applications, problems, pitfalls and possible solutions. de Magalhães JP, Finch CE, Janssens G. Ageing Res Rev. 2009 Nov 10.</i> <i>Progesterone receptors: form and function in brain. Brinton RD, Thompson RF, Foy MR, Baudry M, Wang J, Finch CE, Morgan TE, Pike CJ, Mack WJ, Stanczyk FZ, Nilsen J. Front Neuroendocrinol. 2008 May;29(2):313-39.</i>	Andrus Gerontology Center Los Angeles, California 90089-0191 (213) 740-1756 cefinch@usc.edu
319	 ФОНТАНА, Луиджи Luigi Fontana <i>Стр. 254</i>	Школа Медицины Университета Вашингтона (University of Washington School of Medicine), США	Метаболизм, физиология	Потенциальная роль диеты и физических упражнений в задержании процесса старения	<i>The effects of caloric restriction- and exercise-induced weight loss on left ventricular diastolic function. Riordan Matt M; Weiss Edward P; Meyer Timothy E; Ehsani Ali A; Racette Susan B; Villareal Dennis T; Fontana Luigi; Holloszy John O; Kovacs Sándor J. American journal of physiology. Heart and circulatory physiology 2008;294(3):H1174-82.</i> <i>Calorie restriction or exercise: effects on coronary heart disease risk factors. A randomized, controlled trial. Fontana Luigi; Villareal Dennis T; Weiss Edward P; Racette Susan B; Steger-May Karen; Klein Samuel; Holloszy John O; American journal of physiology. Endocrinology and metabolism 2007;293(1):E197-202.</i> <i>Caloric restriction in humans. Holloszy John O; Fontana Luigi. Experimental gerontology 2007;42(8):709-12.</i>	660 S.Euclid Avenue – Campus Box 8113 St.Louis, MO 63110-1093 (314) 747-1485 lfontana@dom.wustl.edu
320	 ФОРБС, Жозефина Josephine Forbes <i>Стр. 145</i>	Бэйкерский исследовательский институт Сердца (Baker Heart Research Institute, Melbourne, Australia), Мельбурн, Австралия	Молекулярная биология	Поиск агентов, разрушающих конечные продукты гликирования белков	<i>Disparate effects on renal and oxidative parameters following RAGE deletion, AGE accumulation inhibition or dietary AGE control in diabetic nephropathy. Tan AL, Sourris KC, Harcourt BE, Thallas-Bonke V, Penfold S, Andrikopoulos S Phd, Thomas MC, O'Brien RC, Bierhaus A, Cooper ME, Forbes JM, Coughlan MT. Am J Physiol Renal Physiol. 2009 Dec 16.</i> <i>A new perspective on therapeutic inhibition of advanced glycation in diabetic microvascular complications: common downstream endpoints achieved through disparate therapeutic approaches? Sourris KC, Harcourt BE, Forbes JM. Am J Nephrol. 2009;30(4):323-35.</i>	P.O. Box 6492, St. Kilda Road, Central Melbourne, Victoria 8008, Australia +61-3-8532-1456 josephine.forbes@baker.edu.au
321	 ФОРГАЧ, Габор Forgacs Gabor <i>Стр. 214</i>	Отделение Физики Университета Миссури (Department of Physics, University of Missouri), США	Биофизика	Физические механизмы развития клеток с использованием моделирования	<i>Scaffold-free vascular tissue engineering using bioprinting. Norotte C, Marga FS, Niklason LE, Forgacs G. Biomaterials. 2009 Oct;30(30):5910-7</i> <i>Tissue engineering by self-assembly of cells printed into topologically defined structures. Jakob K, Norotte C, Damon B, Marga F, Neagu A, Besch-Williford CL, Kachurin A, Church KH, Park H, Mironov V, Markwald R, Vunjak-Novakovic G, Forgacs G. Tissue Eng Part A. 2008 Mar;14(3):413-21.</i> <i>Three-dimensional tissue constructs built by bioprinting. Jakob K, Damon B, Neagu A, Kachurin A, Forgacs G. Biorheology. 2006;43(3-4):509-13</i>	405 Lewis Hall, Columbia, MO 65211-4240 (573) 882 3036; forgacsg@missouri.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
322	 ФРАНКЛИН, Робин Robin Franklin <i>Стр. 243</i>	Кембриджский Университет (University of Cambridge), Великобритания.	Клеточная нейробиология	Процессы и способы регуляции ремиелинизации при старении, участия стволовых клеток в этих процессах	<i>Remyelination in the CNS: from biology to therapy. Franklin RJ, Ffrench-Constant C. Nat Rev Neurosci. 2008 Nov;9(11):839-55.</i> <i>Taking ageing into account in remyelination-based therapies for multiple sclerosis. Rist JM, Franklin RJ. J Neurol Sci. 2008 Nov 15;274(1-2):64-7.</i> <i>The biology of CNS remyelination: the key to therapeutic advances. Franklin RJ, Kotter MR. J Neurol. 2008 Mar;255 Suppl 1:19-25.</i>	Madingley Road, Cambridge, CB3 0ES, United Kingdom +44 (122) 3337-642 rjf1000@cam.ac.uk
323	 ФРАНЧЕСКИ, Клаудио Claudio Franceschi <i>Стр. 16</i>	Университет Болоньи (University of Bologna), Италия	Иммунология старения	Возрастные изменения Т-лимфоцитов человека	<i>The immune system in extreme longevity Sansoni P, Vescovini R, Fagnoni F, Biasini C, Zanni F, Zanlari L, Telera A, Lucchini G, Passeri G, Monti D, Franceschi C, Passeri M. Exp Gerontol. 2009; 43:61-65.</i> <i>Human longevity and 11p15.5: a study in 1321 centenarians Lescai F, Blanché H, Nebel A, Beekman M, Sahbatou M, Flachsbarth F, Slagboom E, Schreiber S, Sorbi S, Passarino G, Franceschi C. Eur J Hum Genet. 2009; 17: 1515-9.</i>	via S. Giacomo 12, I-40126, Bologna, Italy +39 (51) 209 4743 claudio.franceschi@unibo.it
324	 ФРАНЧ, Гарольд Август Harold August Franch Стр. 79	Клиника предотвращения образования почечного камня, Университет Эмори (Emory Kidney Stone Prevention Clinic, Emory University School of Medicine), США	Метаболизм, физиология, клеточные технологии	Влияние белкового метаболизма на развитие диабетической почечной гипертрофии	<i>Suppression of chaperone-mediated autophagy in the renal cortex during acute diabetes mellitus. Sooparb S, Price SR, Shaoguang J, Franch HA. Kidney Int. 2004 Jun;65(6):2135-44.</i> <i>Acidosis impairs insulin receptor substrate-1-associated phosphoinositide 3-kinase signaling in muscle cells: consequences on proteolysis. Franch HA, Raissi S, Wang X, Zheng B, Bailey JL, Price SR. Am J Physiol Renal Physiol. 2004 Oct;287(4):F700-6.</i> <i>Kidney growth during catabolic illness: what it does not destroy makes it grow stronger. Franch HA. J Ren Nutr. 2007 May;17(3):167-72.</i>	201 Dowman Drive, Atlanta, Georgia 30322 USA (404) 727-6123 hfranch@emory.edu
325	 ФРЕЙТАС, Роберт Robert A. Freitas Jr. <i>Стр. 136</i>	Институт молекулярного производства (Institute for Molecular Manufacturing), США	Молекулярная нанотехнология	Создание нанороботов и использование их в молекулярном производстве для восстановления тела на молекулярном уровне.	<i>Nanotechnology, nanomedicine and nanosurgery. Freitas RA Jr. Int J Surg. 2005;3(4):243-6. Epub 2005 Nov 28. No abstract available.</i> <i>Medical nanorobot architecture based on nanobioelectronics. Cavalcanti A, Shirinzadeh B, Freitas RA Jr, Kretly LC. Recent Pat Nanotechnol. 2007;1(1):1-10.</i>	555 Bryant Street, Suite 354 Palo Alto, CA 94301 USA (650) 917-1120 admin@imm.org
326	 ФРИГЕ, Бертран Bertrand Friguet <i>Стр. 65</i>	Лаборатория биохимии и клеточной биологии старения, Парижский Университет (Biochemistry and Cell Biology of Aging Laboratory, University of Paris), Франция	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии	Участие систем, осуществляющих модификации и функциональную поддержку белков в клетке, в процессе старения	<i>Algae extract-mediated stimulation and protection of proteasome activity within human keratinocytes exposed to UVA and UVB irradiation. Bulteau AL, Moreau M, Saunois A, Nizard C, Friguet B. Antioxid Redox Signal. 2006 Jan-Feb;8(1-2):136-43.</i> <i>The proteasome is an integral part of solar ultraviolet a radiation-induced gene expression. Catalgol B, Ziaja I, Breusing N, Jung T, Hoehn A, Alpertunga B, Schroeder P, Chondrogianni N, Gonos ES, Petropoulos I, Friguet B, Klotz LO, Krutmann J, Grune T. J Biol Chem. 2009 Aug 18.</i> <i>Proteasome function in aging and oxidative stress: implications in protein maintenance failure. Farout L, Friguet B. Antioxid Redox Signal. 2006 Jan-Feb;8(1-2):205-16.</i>	7 – Denis Diderot, CC 71282, Place Jussieu, 75251 Paris Cedex 05, France. bertrand.friguet@snv.jussieu.fr
327	 ФУРБЕР, Джон Д. John D. Furber <i>Стр. 22</i>	Компания «Легендарные фармацевтические средства» во Флориде (Legendary Pharmaceuticals Inc.), США	Системная биология старения, клеточные технологии	Терапевтическое воздействие на митохондрии, лизосомальный аппарат, ламин А (прогерин) и восстановление белков внеклеточного матрикса.	<i>Extracellular glycation crosslinks: prospects for removal. Furber JD. Rejuvenation Res. 2006 Summer;9(2):274-8.</i>	Legendary Pharmaceuticals PO Box 14200, Gainesville FL 32604-2200, Florida. (352) 271-8711 johnfurber@LegendaryPharma.com

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
328	 ФЭЙ, Грегори Gregory M. Fahy <i>Стр. 220</i>	Научно-исследовательская компания Медицина 21-го века (Twenty First Century Medicine, Inc.), США	Криобиология и геронтология	Криоконсервация целых органов методом витрификации.	<i>Cryoprotectant toxicity neutralization. Fahy GM. Cryobiology. 2009 Jun 6.</i> <i>Cryopreservation of rat precision-cut liver and kidney slices by rapid freezing and vitrification. de Graaf IA, Draaisma AL, Schoeman O, Fahy GM, Groothuis GM, Koster HJ. Cryobiology. 2007 Feb;54(1):1-12.</i>	14960 Hilton Drive Fontana, CA 92336-4026 (909) 466-8633 Research@21cm.com
329	 ХААС, Ральф Ralf Hass <i>Стр. 160</i>	Отделение биохимии и биологии рака, Высшая медицинская школа Ганновера (AG Biochemie und Tumorbiologie, Medizinische Hochschule Hannover), Германия	Регенеративная медицина, онкология	Внутриклеточные сигнальные каскады, которые участвуют в запуске программ сенесценции стволовых клеток	<i>Cellular senescence of human mammary epithelial cells (HMEC) is associated with an altered MMP-7/HB-EGF signaling and increased formation of elastin-like structures. Bertram C, Hass R. Mech Ageing Dev. 2009 Oct;130(10):657-69.</i> <i>Rejuvenation in distinct cell populations – What does it mean? Hass R. Exp Gerontol. 2009 Oct;44(10):634-8</i> <i>Retrodifferentiation--a mechanism for cellular regeneration? Hass R. Biol Chem. 2009 May-Jun;390(5-6):409-16.</i>	Carl-Neuberg-Str. 1, 30625, Hannover, Germany +49 (0511) 532-6070 hass.ralf@mh-hannover.de
330	 ХЕБЕР-КАЦ, Эллен Ellen Heber-Katz <i>Стр. 219</i>	Институт Вистара (The Wistar Institute), США	Генетика и молекулярная биология аутоиммунных заболеваний, заживления ран и регенерации	Поиск возможностей для регенерации тканей в человеке	<i>Genetic loci that regulate healing and regeneration in LG/J and SM/J mice. Blankenhorn EP, Bryan G, Kossenkov AV, Clark LD, Zhang XM, Chang C, Hornig W, Pletscher LS, Cheverud JM, Showe LC, Heber-Katz E. Mamm Genome. 2009 Nov-Dec;20(11-12):720-33.</i> <i>Altered CNS response to injury in the MRL/MpJ mouse. Hampton DW, Seitz A, Chen P, Heber-Katz E, Fawcett JW. Neuroscience. 2004;127(4):821-32.</i>	3601 Spruce Street, Philadelphia, PA, USA (215) 898-3710 heberkatz@wistar.org
331	 ХАГГ, Тэо Theo Hagg <i>Стр. 250</i>	Кентуккский Центр исследования травм спинного мозга, Институт Луисвилла (Kentucky Spinal Cord Injury Research Center, University of Louisville), США	Нейробиология, регенерация тканей, клеточная терапия	Использование небольших молекул-активаторов нейропротективных механизмов для лечения травм спинного мозга	<i>From Neurotransmitters to Neurotrophic Factors to Neurogenesis Hagg T. Neuroscientist. 2009 Feb;15(1):20-7.</i> <i>Ciliary neurotrophic factor mediates dopamine D2 receptor-induced neurogenesis in the adult mouse brain. Yang P, Arnold SA, Habas A, Hetman M, Hagg T. J Neurosci. 2008 Feb 27;28(9):2231-41.</i> <i>Comparison of the Maturation of the Adrenergic and Serotonergic Neurotransmitter Systems in the Brain: Implications for Differential Drug Effects on Juveniles and Adults Murrin LC, Sanders JD, Bylund DB. Biochem Pharmacol. 2007 Apr 15;73(8):1225-36.</i>	511 S. Floyd St., Louisville, KY 40292, USA (502) 852-8060 theo.hagg@louisville.edu
332	 ХАДСОН, Билли Billy Hudson <i>Стр. 149</i>	Отдел биохимии и молекулярной биологии, Медицинский центр Университета Канзаса (Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Kansas Medical Center), США	Молекулярные механизмы модификации белков при старении	Ингибирование пиридоксамином и пирофосфатом формирования гликилированных белков <i>in vitro</i>	<i>Thiamine Pyrophosphate and Pyridoxamine Inhibit the Formation of Antigenic Advanced Glycation End-Products: Comparison with Aminoguanidine. A. Ashley Booth, Raja G. Khalifah and Billy G. Hudson. Biochem Biophys Res Commun. 1996 Mar 7;220(1):113-9.</i> <i>Propagation of protein glycation damage involves modification of tryptophan residues via reactive oxygen species: inhibition by pyridoxamine Chetyrkin SV, Mathis ME, Ham AJ, Hachey DL, Hudson BG, Voziyan PA. Free Radic Biol Med. 2008 Apr 1;44(7):1276-85.</i>	3901 Rainbow Boulevard Kansas City, KS 66160, USA (913) 588-7008 bhudson@kumc.edu
333	 ХАРРИС, Рубен Reuben Harris <i>Стр. 93</i>	Институт молекулярной вирусологии, Университет Миннесоты (Institute for Molecular Virology, University of Minnesota), США	Молекулярная биология, клеточные технологии	Приобретенные и врожденные механизмы направленного мутагенеза	<i>Retroviral restriction by APOBEC proteins. Harris, R.S. & M.T. Liddament (2004) Nature Reviews Immunology, 4, 868-877.</i> <i>AID can restrict L1 retrotransposition suggesting a dual role in innate and adaptive immunity Donna A. MacDuff, Zachary L. Demorest and Reuben S. Harris. Nucleic Acids Research, 2009, Vol. 37, No. 6</i>	206 Church Street Southeast Minneapolis, MN 55455, USA (612) 624-0457 rsh@umn.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
334	 ХАРМАН, Митчелл Mitchell Harman <i>Стр. 234</i>	Институт исследования долголетия, (Kronos Longevity Research Institute), США	эндокринология	Способы влияния на процесс старения и развитие методов здорового старения Подбор методов гормональной терапии	<i>Tart cherry juice decreases oxidative stress in healthy older men and women. Traustadóttir T, Davies SS, Stock AA, Su Y, Heward CB, Roberts LJ 2nd, Harman SM. J Nutr. 2009; 139(10):1896-900.</i> <i>Growth hormone and sex steroid effects on serum glucose, insulin, and lipid concentrations in healthy older women and men. Münzer T, Harman SM, Sorkin JD, Blackman MR. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(10):3833-41.</i>	2390 E. Camelback Rd., Ste. 440 Phoenix, AZ 85016 (866) 840-1117 mitch.harman@kronosinstitute.org
335	 ХАРИСОН, Дэвид David E. Harrison <i>Стр. 119</i>	Лаборатории Джексона (The Jackson laboratory), США	Геронтология	Механизмы старения, стволовые клетки	<i>Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, Nadon NL, Wilkinson JE, Frenkel K, Carter CS, Pahor M, Javors MA, Fernandez E, Miller RA. Nature 2009 Jul 16;460(7253):392-5.</i>	600 Main Street, Bar Harbor, Maine 04609, USA (207) 288-6357 david.harrison@jax.org
336	 ХЕЙНЕС, Лаура Haynes Laura <i>Стр. 178</i>	Институт Трудье (Trudeau Institute), США	Иммунология, разработка вакцин	Влияние старения на иммунную систему	<i>The effect of age on the cognate function of CD4+ T cells Haynes L., Eaton S.M. Immunol Rev. 2005 June;205:220-228</i> <i>CD4+ T Cells and Immunosenescence – A Mini-Review Maue A.C., Haynes L., Gerontology 2009;55:491-495</i>	154 Algonquin Avenue, Saranac Lake, NY 12983, USA (518) 891-3080 lhaynes@trudeauinstitute.org
337	 ХИПКИС, Алан Alan Hipkiss <i>Стр. 59</i>	Отдел биомолекулярных наук, ГКТ медицинских наук (Biomolecular Sciences Division, GKT School of Biomedical Sciences), Великобритания	Молекулярные механизмы модификации белков при старении	Исследование карнозина	<i>Carnosine reacts with protein carbonyl groups: another possible role for the antiageing peptide? Hipkiss A, Brownson C. Biogerontology 20001:217-223</i> <i>Reaction of carnosine with aged proteins. Hipkiss AR, Brownson C, Bertani MF, Ruiz E, Ferro A. Annals NY Ac Sci 2002, 959:285-294</i>	Strand, London WC2R 2LS, England, United Kingdom. +44 (0)20 7836 5454 alan.hipkiss@kcl.ac.uk
338	 ХО, Эмили Emily Ho <i>Стр. 172</i>	Колледж здоровья и наук о человеке при университете Орегона (College of Health and Human Sciences, Oregon State University), США	Молекулярная биология	Воздействие цинка на функции иммунной системы	<i>Marginal zinc deficiency increases oxidative DNA damage in the prostate after chronic exercise. Song Y, Elias V, Loban A, Scrimgeour AG, Ho E. Free Radic Biol Med. 2009 Oct 28.</i> <i>Aging is associated with altered dendritic cells subset distribution and impaired proinflammatory cytokine production. Wong CP, Magnusson KR, Ho E. Exp Gerontol..</i>	344 Batcheller Hall, Corvallis, OR 97331-2405, USA (541) 737-9559 Emily.Ho@oregonstate.edu
339	 ХОВИТЦ, Конрад Conrad Howitz <i>Стр. 109</i>	Исследовательская лаборатория молекулярной биологии, компания БИОМОЛ (BIOMOL Research Laboratories, Inc), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии	Рекомбинантные ферменты и разработка систем для скрининга	<i>Design and synthesis of compounds that extend yeast replicative lifespan. ang H, Baur JA, Chen A, Miller C, Adams JK, Kisielewski A, Howitz KT, Zipkin RE, Sinclair DA. Aging Cell. 2007 Feb;6(1):35-43.</i> <i>Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, Wall NR, Hekking B, Kessler B, Howitz KT, Gorospe M, de Cabo R, Sinclair DA. Science. 2004 Jul 16;305(5682):390-2</i> <i>Small molecule activators of sirtuins extend Saccharomyces cerevisiae lifespan. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, Zipkin RE, Chung P, Kisielewski A, Zhang LL, Scherer B, Sinclair DA. Nature. 2003 Sep 11;425(6954):191-6.</i>	LP, 5120 Butler Pike, Plymouth Meeting, PA 19462, USA (610) 941-0430 howitzkt@biomol.com

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
340	 ХОЙМЕЙКЕРС, Ян Jan Hoeijmakers <i>Стр. 95</i>	Отдел генетики, Медицинский Центр Эразмус (Genetics Department, Medical Genetics Cluster at the Erasmus Medical Center), Роттердам, Нидерланды	Генная инженерия, молекулярная биология	Воздействия на репарацию ДНК и стабильность генома млекопитающих, механизма репарации путем вырезания нуклеотидов (NER)	<i>DNA double strand break repair: zooming in on the focus. van Gent DC, Hoeijmakers JH. Cell Cycle. 2009 Dec;8(23):3813-5.</i> <i>DNA damage, aging, and cancer. Hoeijmakers JH. N Engl J Med. 2009 Oct 8;361(15):1475-85.</i> <i>Sealing the gap between nuclear DNA damage and longevity. Schumacher B, Hoeijmakers JH, Garinis GA. Mol Cell Endocrinol. 2009 Feb 5;299(1):112-7.</i>	Erasmus MC, Dept of Cell Biology and Genetics, PO Box 2040, 3000 CA Rotterdam, The Netherlands + 31 10 4087199 j.hoeijmakers@erasmusmc.nl
341	 ХОКИНС, Филип Philip Hawkins <i>Стр. 143</i>	Национальный центр исследования амилоидоза, Колледж Лондона (National Amyloidosis Centre, University College of London), Великобритания	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии	Новые препараты, позволяющие бороться с амилоидозами различного происхождения	<i>Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, Tennent GA, Lachmann HJ, Gallimore JR, Lovat LB, Bartfai T, Alanine A, Hertel C, Hoffmann T, Jakob-Roetne R, Norcross RD, Kemp JA, Yamamura K, Suzuki M, Taylor GW, Murray S, Thompson D, Purvis A, Kolstoe S, Wood SP, Hawkins PN. Nature. 2002 May 16;417(6886):254-9.</i> <i>Molecular dissection of Alzheimer's disease neuropathology by depletion of serum amyloid P component. Kolstoe SE, Ridha BH, Bellotti V, Wang N, Robinson CV, Crutch SJ, Keir G, Kukkastenvahmas R, Gallimore JR, Hutchinson WL, Hawkins PN, Wood SP, Rossor MN, Pepys MB. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 May 5;106(18):7619-23.</i> <i>Novel pharmacological strategies in amyloidosis. Lachmann HJ, Hawkins PN. Nephron Clin Pract. 2003;94(4):c85-8.</i>	Rowland Hill Street, London NW3 2PF, UK +44 (20) 7433-2815 p.n.hawkins@rfc.ucl.ac.uk
342	 ХОЛЛАНДЕР, Энтони Anthony P. Hollander <i>Стр. 212</i>	Отделение Клеточной и Молекулярной Медицины, Группа Биологии Стволовых Клеток, Бристольский Университет (Department of Cellular and Molecular Medicine, Stem Cell Biology Group University of Bristol), Великобритания	Биология хрящей и артритов	Проблема восстановления хрящей при остеоартритах	<i>Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, Asnaghi MA, Rees LE, Cogan TA, Dodson A, Martorell J, Bellini S, Parnigotto PP, Dickinson SC, Hollander AP, Mantero S, Conconi MT, Birchall MA. Lancet. 2008 Dec 13;372(9655):2023-30.</i> <i>A double-chamber rotating bioreactor for the development of tissue-engineered hollow organs: from concept to clinical trial. Asnaghi MA, Jungebluth P, Raimondi MT, Dickinson SC, Rees LE, Go T, Cogan TA, Dodson A, Parnigotto PP, Hollander AP, Birchall MA, Conconi MT, Macchiarini P, Mantero S. Biomaterials. 2009 Oct;30(29):5260-9.</i> <i>Induction of cartilage integration by a chondrocyte/collagen-scaffold implant. Pabbruwe MB, Esfandiari E, Kafienah W, Tarlton JF, Hollander AP. Biomaterials. 2009 Sep;30(26):4277-86.</i>	Senate House, Tyndall Avenue, Bristol BS8 1TH, UK +44 (0)117 33 12403 a.hollander@bristol.ac.uk
343	 ХОЛЛОСЗИ, Джон John Holloszy <i>Стр. 254</i>	Вашингтонская Университетская Школа Медицины (Washington University School of Medicine), США	Метаболизм, физиология	Влияние ограничения калорийности на физиологию человека	<i>Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans Luigi Fontana, Edward P. Weiss, Dennis T. Villareal, Samuel Klein, and John O. Holloszy Aging Cell. 2008 October; 7 (5) : 681-687.</i> <i>Effects of 7 days of exercise training on insulin sensitivity and responsiveness in type 2 diabetes mellitus. Kirwan JP, Solomon TP, Wojta DM, Staten MA, Holloszy JO. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009 Jul;297(1):E151-6.</i> <i>Is "fat-induced" muscle insulin resistance rapidly reversible? Han DH, Hancock CR, Jung SR, Holloszy JO. Am. J. Physiol. Endocrinol. . Metab., 297:E236-E241, 2009.</i>	660 S. Euclid Ave., Campus Box 8113 C. St. Louis, MO 63110-1093 (314) 362-3506 jhollosz@wustl.edu
344	 ХОФМАН, Сандра Ли Sandra Lee Hofmann <i>Стр. 81</i>	Отделение внутренней медицины, Центр Хамона по исследованиям терапии рака, Университет Техаса (Department of Internal Medicine, Hamon Center for Therapeutic Oncology Research, University of Texas), США	Физиология, клеточные технологии, регенерация тканей, молекулярная биология	Посттрансляционные модификации белков липидами; нейрональный цероид-липофусциноз	<i>Thematic review series: lipid posttranslational modifications. Lysosomal metabolism of lipid-modified proteins. Lu JY, Hofmann SL. J Lipid Res. 2006 Jul;47(7):1352-7.</i> <i>Inefficient cleavage of palmitoyl-protein thioesterase (PPT) substrates by aminothiols: implications for treatment of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Lu JY, Hofmann SL. J Inherit Metab Dis. 2006 Feb;29(1):119-26.</i> <i>Functional biology of the neuronal ceroid lipofuscinoses (NCL) proteins. Kyttälä A, Lahtinen U, Braulke T, Hofmann SL. Biochim Biophys Acta. 2006 Oct;1762(10):920-33.</i>	5323 Harry Hines Blvd. Dallas, TX 75390-9003, USA (214) 648-4900 sandra.hofmann@utsouthwestern.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
345	 ХОЧЕД-ЛИНГЕР, Конрад Konrad Hochedlinger <i>Стр. 205</i>	Отделение стволовых клеток и регенеративной биологии, Центр исследования рака, Главный госпиталь Массачусетса (Department of Stem Cell and Regenerative Biology, Cancer Center, Massachusetts General Hospital), США	Стволовые клетки	Перепрограммирование соматических клеток	<i>Immortalization eliminates a roadblock during cellular reprogramming into iPS cells. Utikal J, Polo JM, Stadtfeld M, Maherali N, Kulalert W, Walsh RM, Khalil A, Rheinwald JG, Hochedlinger K. Nature. 2009 Aug 27;460(7259):1145-8.</i> <i>Tgfbeta signal inhibition cooperates in the induction of iPSCs and replaces Sox2 and cMyc. Maherali N, Hochedlinger K. Curr Biol. 2009 Nov 3;19(20):1718-23.</i> <i>Induced pluripotent stem cells and reprogramming: seeing the science through the hype. Belmonte JC, Ellis J, Hochedlinger K, Yamanaka S. Nat Rev Genet. 2009 Dec;10(12):878-83.</i>	Richard B. Simches Building, CPZN 4242, 185 Cambridge Street, USA (617) 643-2075 khochedlinger@helix.mgh.harvard.edu
346	 ХРАПКО, Константин Konstantin Khrapko <i>Стр. 99</i>	Отделение геронтологии, Медицинский Центр Бет Израэль Диконесс (Gerontology Division, Beth Israel Deaconess Medical Center), США	Генетика старения	Особенности старения митохондрий	<i>Quantitative analysis of somatic mitochondrial DNA mutations by single-cell single-molecule PCR. Kravtsov Y, Bodyak N, Myerow S, Nicholas A, Ebralidze K, Khrapko K. Methods Mol Biol. 2009;554:329-69.</i> <i>Do mtDNA deletions drive premature aging in mtDNA mutator mice? Kravtsov Y, Simon DK, Turnbull DM, Khrapko K. Aging Cell. 2009 Aug;8(4):502-6. Epub 2009 Apr 22.</i>	330 Brookline Ave; SL-201 Boston, MA 02215, USA (617) 632-0334 kkhrapko@bidmc.harvard.edu
347	 ЦАРЗУЭЛО, Антонио Antonio Zarzuelo <i>Стр. 57</i>	Университет Гранады (University of Granada), Испания	Фармакология	Влияние полифенолов на различные физиологические процессы, происходящие в организме	<i>Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats</i> <i>Rivera L., Moron R., Zarzuelo A., Galisteo M. Biochem Pharmacol. 2009 Mar 15; 77(6):1053-63</i>	Avenida del Hospicio S/N 18010 Granada, Spain (958) 243 025 zarzuelo@ugr.es
348	 ЦЕЗАР, Габриелла Gabriela G. Cezar <i>Стр. 193</i>	Центр стволовых клеток и регенеративной медицины университета Висконсин (University of Wisconsin Stem Cell & Regenerative Medicine Center), США	Регенеративная медицина	Метаболизм эмбриональных стволовых клеток человека	<i>Stemina biomarker discovery. Cezar GG, Donley EL. Regen Med. 2008 Sep;3(5):665-9.</i> <i>Embryonic stem cells in predictive cardiotoxicity: laser capture microscopy enables assay development. Chaudhary KW, Barrezueta NX, Bauchmann MB, Milici AJ, Beckius G, Stedman DB, Hambor JE, Blake WL, McNeish JD, Bahinski A, Cezar GG. Toxicol Sci. 2006 Mar;90(1):149-58.</i>	1675 Observatory Drive, Madison, WI 53706, USA (608) 265-8668 sggilber@wisc.edu
349	 ЦИПОЛЛОНИ, Франческо Francesco Cipollone <i>Стр. 155</i>	Центр Исследования Возрастных Изменений, Университет Габриэля (Aging Research Center, G. d'Annunzio University), Италия	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии, возрастные заболевания, связанные со старением	Риски заболевания сердечно-сосудистой системы, их генетическая детерминация	<i>High preprocedural non-HDL cholesterol is associated with enhanced oxidative stress and monocyte activation after coronary angioplasty: possible implications in restenosis.</i> <i>Cipollone F, Fazio M, Iezzi A, Pini B, Costantini F, De Cesare D, Paloscia L, Materazzo G, D'Annunzio E, Bucciarelli T, Vecchiet J, Chiarelli F, Cucurullo F, Mezzetti A. Heart. 2003 Jul;89(7):773-9.</i> <i>Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome. Vecchiet J, Cipollone F, Falasca K, Mezzetti A, Pizzigallo E, Bucciarelli T, De Laurentis S, Affaitati G, De Cesare D, Giamberardino MA. Neurosci Lett. 2003 Jan 2;335(3):151-4.</i>	Strada Colle dell'Ara 66100 Chieti, Chieti (Abruzzo), Italy (087) 156-2019 fcipollone@unich.it
350	 ЦУЙ, Чжен Zheng Cui <i>Стр. 188</i>	Отделение патологий, Школа медицины Университета Уэйк Форест (Department of Pathology, Wake Forest University School of Medicine), США	Иммунология, онкология	Устойчивость к раку	<i>Abnormal immunity and stem/progenitor cells in acquired aplastic anemia. Li JP, Zheng CL, Han ZC. Crit Rev Oncol Hematol. 2009 Dec 30</i> <i>Impact of sex, MHC, and age of recipients on the therapeutic effect of transferred leukocytes from cancer-resistant SR/CR mice. Stehle JR Jr, Blanks MJ, Riedlinger G, Kim-Shapiro JW, Sanders AM, Adams JM, Willingham MC, Cui Z. BMC Cancer. 2009 Sep 15;9:328.</i>	Medical Center Boulevard Winston-Salem, NC 27157, USA (336) 716-6185 zhengcui@wfubmc.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
351	 ЧАМБЕРС, Тимоти Timothy Chambers <i>Стр. 117</i>	Департамент Биохимии и Молекулярной Биологии, Университет Арказаса (Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Arkansas), США	Молекулярная биология; биохимия	Основные аспекты химиотерапии рака, особенно механизмы уничтожения защитных клеточных ответов и иммунизация к лекарствам.	<i>Inducible overexpression of c-Jun in MCF7 cells causes resistance to vinblastine via inhibition of drug-induced apoptosis and senescence at a step subsequent to mitotic arrest. Duan L, Sterba K, Kolomeichuk S, Kim H, Brown PH, Chambers TC. Biochem Pharmacol. 2007 Feb 15;73(4):481-90.</i> <i>Regulation of Bax by c-Jun NH2-terminal kinase and Bcl-xL in vinblastine-induced apoptosis. Chu R, Upreti M, Ding WX, Yin XM, Chambers TC. Biochem Pharmacol. 2009 Aug 1;78(3):241-8</i> <i>Role of mitogen-activated protein kinases in the response of tumor cells to chemotherapy. Fan M, Chambers TC. Drug Resist Updat. 2001 Aug;4(4):253-67.</i>	521 Jack Stephens Dr Little Rock, AR 72205-5524 (501) 686-5756 ChambersTimothyC@uams.edu
352	 ЧИНИ, Эдуардо Chini, Eduardo <i>Стр. 108</i>	Клиника Майо (Mayo Clinic), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии	Внутриклеточные сигнальные пути, регулирующие гомеостаз Ca ²⁺	<i>Regulation of SIRT1 mediated NAD dependent deacetylation: a novel role for the multifunctional enzyme CD38. Aksoy P, Escande C, White TA, Thompson M, Soares S, Benech JC, Chini EN. Biochem Biophys Res Commun. 2006 Oct 13;349(1):353-9.</i> <i>CD38 as a regulator of cellular NAD: a novel potential pharmacological target for metabolic conditions. Chini EN. Curr Pharm Des. 2009;15(1):57-63.</i> <i>NAADP as a second messenger: neither CD38 nor base-exchange reaction are necessary for in vivo generation of NAADP in myometrial cells. Soares S, Thompson M, White T, Isbell A, Yamasaki M, Prakash Y, Lund FE, Galione A, Chini EN. Am J Physiol Cell Physiol. 2007 Jan;292(1):C227-39.</i>	200 1st Street South West Rochester, MN 55905, USA (507) 255-5123 chini.eduardo@mayo.edu
353	 ЧУАНГ, Де-Мой De-Maw Chuang <i>Стр. 111</i>	Секция Молекулярной Нейробиологии, Национальный Институт Психического здоровья, (Molecular Neurobiology Section, National Institute of Mental Health), США	Клеточные технологии, фармакология, физиология	Механизмы и действие лекарств, стабилизирующих настроение; механизмы апоптоза и его применение в нейрорепсихиатрии и для лечения нервных заболеваний	<i>Histone deacetylase inhibitors up-regulate astrocyte GDNF and BDNF gene transcription and protect dopaminergic neurons. Wu XF, Chen PS, Dallas S, Wilson B, Block ML, Wang CC, Kinyamu H, Lu N, Gao X, Leng Y, Chuang D-M, Zhang WQ, Lu RB and Hong J-S. Int J Neuropsychopharmacol. 2008; 11, 1123-1134.</i> <i>Valproic acid and other histone deacetylase inhibitors induce microglial apoptosis and attenuate. Chen PS, Wang CC, Bortner CD, Peng GS, Wu X, Pang H, Lu RB, Gean PW, Chuang DM, Hong JS. Neuroscience. 2007 Oct 12;149(1):203-12</i> <i>lipopolysaccharide-induced dopaminergic neurotoxicity. Neuroscience. 2007 Oct 12;149(1):203-12.</i> <i>Ингибиторы деацетилаз гистонов проявляют противовоспалительный и нейропротекторный эффект в моделях удара на перманентно ишемических крысах Kim HJ, Rowe M, Ren M, Hong JS, Chen PS, Chuang DM. Histone deacetylase inhibitors exhibit anti-inflammatory and neuroprotective effects in a rat permanent ischemic model of stroke: multiple mechanisms of action. J Pharmacol Exp Ther. 2007 Jun;321(3):892-901.</i>	Building 10, Room 3D38 10 Center Drive MSC 1363 Bethesda, MD 20892-1363 (301) 496-4915 chuang@mail.nih.gov
354	 ШАРП, Пол Paul Sharpe <i>Стр. 218</i>	Стоматологический институт при королевском колледже Лондона (Dental Institute King's College London), Англия	Регенерация тканей, клеточная терапия	Молекулярный контроль развития зубов/тканевая инженерия.	<i>The LIM homeodomain transcription factors Lhx6 and Lhx7 are key regulators of mammalian dentition. Myrto Denaxa, Paul T. Sharpe and Vassilis Pachnis. Developmental Biology. 2009. vol. 333, no. 2, pp. 324-336.</i> <i>Dental stem cells for tooth regeneration and repair Andrea Mantesso DDS PhD & Paul Sharpe Expert Opinion on Biological Therapy. 2009vol. 9, no. 9, pp. 1143-1154.</i> <i>Scube1 is expressed during facial development in the mouse Guilheme M. Xavier, Paul T. Sharpe, Martyn T. Cobourne Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution. 2009 vol. 312, no. 5, pp. 518-524.</i>	Guy's Tower, Guy's Hospital, London SE1 9RT +44 (207) 188-1806 paul.sharpe@kcl.ac.uk
355	 ШАРПЛЕСС, Норман Norman E. Sharpless <i>Стр. 183</i>	Школа медицины при университете Северной Каролины (The University of North Carolina School of Medicine), США	Молекулярная онкология и онкотерапия	Новые антираковые терапии, изучение меланом и биомаркеров старения	<i>Expression of p16(INK4a) in peripheral blood T-cells is a biomarker of human aging. Liu Y, Sanoff HK, Cho H, Burd CE, Torrice C, Ibrahim JG, Thomas NE, Sharpless NE. Aging Cell. 2009;8:439-48.</i> <i>A quantitative model for age-dependent expression of the p16INK4a tumor suppressor. Tsygankov D, Liu Y, Sanoff HK, Sharpless NE, Elston TC. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106:16562-7.</i>	120 Mason Farm Road CB#7264 5000 D, Genetic Medicine Bldg., Chapel Hill, NC 27599-7264, USA (919) 966-1185 nes@med.unc.edu

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
356	 <p>ШЕНГ, Фу Fu Shang <i>Стр. 66</i></p>	Исследовательский центр питания человека и старения, Университет Тафтс (Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University), США	Иммунология, клеточная терапия	Окислительный стресс и воспаление при старении, деградацию белков и возможности интерлейкиновой терапии	<p><i>Proteasome inactivation promotes p38 mitogen-activated protein kinase-dependent phosphatidylinositol 3-kinase activation and increases interleukin-8 production in retinal pigment epithelial cells. Fernandes AF, Bian Q, Jiang JK, Thomas CJ, Taylor A, Pereira P, Shang F. Mol Biol Cell. 2009 Aug;20(16):3690-9.</i></p> <p><i>Sustained oxidative stress inhibits NF-kappaB activation partially via inactivating the proteasome. Wu M, Bian Q, Liu Y, Fernandes AF, Taylor A, Pereira P, Shang F. Free Radic Biol Med. 2009 Jan 1;46(1):62-9.</i></p> <p><i>Degradation of C-terminal truncated alpha A-crystallins by the ubiquitin-proteasome pathway. Zhang X, Dudek EJ, Liu B, Ding L, Fernandes AF, Liang JJ, Horwitz J, Taylor A, Shang F. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Sep;48(9):4200-8.</i></p>	711 Washington Street Boston, MA 02111-1524 (617) 556-3132 fu.shang@tufts.edu
357	 <p>ШИ, Лонни Lonnie Shea <i>Стр. 136</i></p>	Отделение химической инженерии, Северо-Западный Университет (Chemical Engineering Department, Northwestern University), США	Регенерация тканей	Создание микробиоокружения для клеток с целью изучения механизмов формирования тканей для их последующей регенерации	<p><i>Plasmid delivery in vivo from porous tissue-engineering scaffolds: transgene expression and cellular transfection. Jang JH, Rives CB, Shea LD. Mol Ther. 2005 Sep;12(3):475-83.</i></p> <p><i>Gene delivery from polymer scaffolds for tissue engineering. Jang JH, Houchin TL, Shea LD. Expert Rev Med Devices. 2004 Sep;1(1):127-38.</i></p> <p><i>Matrices and scaffolds for DNA delivery in tissue engineering. De Laporte L, Shea LD., Adv Drug Deliv Rev. 2007 May 30;59(4-5):292-307</i></p>	2145 Sheridan Rd., Tech E156 Evanston IL 60208 USA (847) 491-7043 l-shea@northwestern.edu
358	 <p>ШМАУС, Клаудиа Claudia Schmauss <i>Стр. 248</i></p>	Департамент психиатрии, Колумбийский университет (Department of Psychiatry, Columbia University), США	Нейробиология, регенерация тканей, клеточная терапия	Экспрессия и функции дофаминовых рецепторов	<p><i>Antidepressant drug-induced stimulation of mouse hippocampal neurogenesis is age-dependent and altered by early life stress. Navailles S, Hof PR, Schmauss C. J Comp Neurol. 2008 Aug 1;509(4):372-81.</i></p> <p><i>Implications of adult hippocampal neurogenesis in antidepressant action, Jessica E. Malberg Psychiatry Neurosci. 2004 May; 29(3): 196</i></p> <p><i>Hippocampal Neurogenesis, Depressive Disorders, and Antidepressant Therapy Eleni Paizanis, Michel Hamon, and Laurence Lanfumey Neural Plast. 2007; 2007: 73754.</i></p>	1214 Amsterdam Avenue New York, NY 10027-7003 (212) 939-7000 cs581@columbia.edu
359	 <p>ШМИДТ, Анна Мария Ann Marie Schmidt <i>Стр. 147</i></p>	Отделение хирургии, Медицинская школа Колумбийского Университета (Department of Surgery, Columbia University Medical Center), США	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии, возрастные заболевания, связанные со старением	AGEs и влияние их взаимодействий со специфическими рецепторами на развитие старческих заболеваний	<p><i>Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation. Ramasamy R, Vannucci SJ, Yan SS, Herold K, Yan SF, Schmidt AM. Glycobiology. 2005 Jul;15(7):16R-28R.</i></p> <p><i>RAGE: a novel biological and genetic marker for vascular disease. Kalea AZ, Schmidt AM, Hudson BI. Clin Sci (Lond). 2009 Apr;116(8):621-37.</i></p> <p><i>Tempering the wrath of RAGE: An emerging therapeutic strategy against diabetic complications, neurodegeneration, and inflammation. Yan SF, Du Yan S, Ramasamy R, Schmidt AM. Ann Med. 2009 Mar 25:1-15</i></p>	Room 17-501, 630 West 168th St., New York, NY 10032 (212) 305-6406 ams11@columbia.edu
360	 <p>ШМИТ, Клеменс Clemens A. Schmitt <i>Стр. 188</i></p>	Центр молекулярной медицины Макса Дельбрюка (Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine), Германия	Молекулярная онкология и онкотерапия	Антистрессовый ответ на развитие опухолей и раковой терапии	<p><i>Oncogene-induced senescence: putting the brakes on tumor development. Braig M, Schmitt CA. Cancer Res. 2006;66:2881-4.</i></p> <p><i>Cellular senescence and cancer treatment. Schmitt CA. Biochim Biophys Acta. 2007;1775:5-20.</i></p>	Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany +49 (30) 450-553 687 clemens.schmitt@charite.de

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
361	 <p>ШМУКЛЕР-РАЙС, Роберт Robert J. Shmookler-Reis <i>Стр. 100</i></p>	Отделение Геронтологии, Университет медицинских наук Арканзаса (Departments of Geriatrics, University of Arkansas for Medical Sciences), Литл-Рок, США	Генетика старения	Стрессоустойчивость, генетические вмешательства с целью продления жизни	<p><i>Caenorhabditis elegans PI3K mutants reveal novel genes underlying exceptional stress resistance and lifespan. Ayyadevara S, Tazearslan C, Bharill P, Alla R, Siegel E, Shmookler Reis RJ. Aging Cell. 2009 Dec;8(6):706-25</i></p> <p><i>Remarkable longevity and stress resistance of nematode PI3K-null mutants. Ayyadevara S, Alla R, Thaden JJ, Shmookler Reis RJ. Aging Cell. 2008 Jan;7(1):13-22.</i></p>	4301 W Markham St, Little Rock, AR 72205 (501) 257-5560 ReisRobertJS@uams.edu
362	 <p>ЭГГАН, Кевин Kevin Eggan <i>Стр. 206</i></p>	Гарвардский университет (Harvard University), США.	Клеточная биология	Разработка методик перепрограммирования клеток, изучение механизмов этого явления	<p><i>Epigenetic instability in ES cells and cloned mice. Humpherys D, Eggan K, Akutsu H, Hochedlinger K, Rideout WM 3rd, Biniszkiwicz D, Yanagimachi R, Jaenisch R. Science. 2001 Jul 6;293(5527):95-7.</i></p> <p><i>Reprogramming after chromosome transfer into mouse blastomeres. Egli D, Sandler VM, Shinohara ML, Cantor H, Eggan K. Curr Biol. 2009 Aug 25;19(16):1403-9.</i></p> <p><i>Targeted bisulfite sequencing reveals changes in DNA methylation associated with nuclear reprogramming. Deng J, Shoemaker R, Xie B, Gore A, LeProust EM, Antosiewicz-Bourget J, Egli D, Maherali N, Park IH, Yu J, Daley GQ, Eggan K, Hochedlinger K, Thomson J, Wang W, Gao Y, Zhang K. Nat Biotechnol. 2009 Apr;27(4):353-60.</i></p> <p><i>Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. Dimos JT, Rodolfa KT, Niakan KK, Weisenthal LM, Mitumoto H, Chung W, Croft GF, Saphier G, Leibel R, Golland R, Wichterle H, Henderson CE, Eggan K. Science. 2008 Aug 29;321(5893):1218-21.</i></p>	Sherman Fairchild Building, Rm 433 7 Divinity Avenue Cambridge, MA 02138, USA (617) 496-5611 eggan@scrub.harvard.edu
363	 <p>ЭЙМС, Брюс Bruce Ames <i>Стр. 50</i></p>	Калифорнийский университет (University of California), США	Молекулярная биология	Различные аспекты митохондриального метаболизма	<p><i>Mitochondrial decay in the brains of old rats: ameliorating effect of alpha-lipoic acid and acetyl-carnitine Long J., Tong L., Cotman C., Ames B., Liu J. Neurochem Res 2009 Apr; 34(4)755-63</i></p> <p><i>Delaying the mitochondrial decay of aging Ames B. Ann NY Acad Sci. 2004 Jun; 1019:406-11</i></p> <p><i>Delaying the mitochondrial decay of aging with acetylcarnitine Ames B., Liu J. Ann NY Acad Sci. 2004 Nov; 1033:108-16</i></p>	5700 Martin Luther King Jr Way, Oakland, California 94609, USA (510) 450-7625 bames@chori.org
364	 <p>ЭМСЛИ, Джэйсон Emsley Jason <i>Стр. 245</i></p>	Гарвардский университет (Harvard University), США	Клеточная нейробиология	Сигналы, направленные на дифференцирование нейронов, соединения нейронов, и выживание их отдельных типов.	<p><i>Proliferation and expression of progenitor and mature retinal phenotypes in the adult mammalian ciliary body after retinal ganglion cell injury. Nickerson PE, Emsley JG, Myers T, Clarke DB. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Nov;48(11):5266-75.</i></p> <p><i>Astroglial heterogeneity closely reflects the neuronal-defined anatomy of the adult murine CNS. Emsley JG, Macklis JD. Neuron Glia Biol. 2006 Aug;2(3):175-186.</i></p>	Edwards 410 (EDR 410), 50 Blossom Street, Boston MA 02114, USA jemsley@dal.ca
365	 <p>ЭНДРИУС, Уильям William Andrews <i>Стр. 41</i></p>	Биотехнологическая компания Сьерра (Sierra Sciences), США	Молекулярная биология, генетика, биотехнологии	Теломеразная активность, поддержание длины теломер, воздействие на длину теломер в клетках человека	<p><i>Telomerase Catalytic Subunit Homologs from Fission Yeast and Human. Nakamura TM, Morin GB, Chapman KB, Weinrich SL, Andrews WH, Lingner J, Harley CB, Cech TR. Science. 1997 Aug 15;277(5328):955-9.</i></p> <p><i>Telomerase expression Restores Dermal Integrity to in Vitro-Aged Fibroblasts in a Reconstituted Skin Model. Funk WD, Wang CK, Shelton DN, Harley CB, Pagon GD, Hoeffler WK. Exp Cell Res. 2000 Aug 1;258(2):270-8.</i></p>	250 S. Rock Blvd., 130 Reno, NV 89502, USA (775) 856-9500 ext.108 bandrews@sierrasci.com

№	Фамилия, Имя	Место работы	Отрасль	Основная тема исследований	Основные публикации по теме	Контакты
366	 ЭППЛЕ, Рассел Томас Russ Thomas Hepple <i>Стр. 68</i>	Факультет кинезиологии, Университет Калгари (Faculty of Kinesiology, University of Calgary), Канада	Генетика, молекулярная биология, клеточные технологии, биология старения	Причины сокращения скелетной мышечной массы, которое наблюдается при старении и развитии возрастных заболеваний	<i>Caloric restriction optimizes the proteasome pathway with aging in rat plantaris muscle: implications for sarcopenia. Hepple RT, Qin M, Nakamoto H, Goto S. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2008 Oct;295(4):R1231-7.</i> <i>Why eating less keeps mitochondria working in aged skeletal muscle. Hepple RT. Exerc Sport Sci Rev. 2009 Jan;37(1):23-8.</i> <i>Elevated caspase and AIF gene expression correlate with progression of sarcopenia during aging in male F344BN rats. Baker DJ, Hepple RT. Exp Gerontol. 2006 Nov;41(11):1149-56.</i>	Calgary, AB, Canada T2N 1N4 (403) 220-8549 hepple@ucalgary.ca
367	 ЭФРОС, Рита Rita Effros <i>Стр. 164, 166</i>	Отделение микробиологии и иммунологии, USLA медицинская школа, (Department of microbiology and immunology, USLA School of Medicine), США	Иммунология	Состояние теломер в клетках иммунной системы	<i>Resistance to apoptosis in human CD8+ T cells that reach replicative senescence after multiple rounds of antigen-specific proliferation. Spaulding C, Guo W, Effros RB. Experimental gerontology 1999; 34(5): 633-44</i> <i>The accumulation of non-replicative, non-functional, senescent T-cells with age is avoided in calorically restricted by an enhancement of T cell apoptosis. Spaulding CC., Walford RL., Effros RB. Mech Ageing Dev. 1997 Feb; 93(1-3): 25-33</i>	1147 Murphy Hall 405 Hilgard Ave, Los Angeles, CA 90095, USA (310) 825-0748 reffros@mednet.ucla.edu
368	 ЮНГ-ХИНЕС, Бритни Brittney Jung-Hynes <i>Стр. 228</i>	Университет Висконсина (University of Wisconsin), США	Фотобиология, молекулярная биология	Механизмы возникновения рака и защиты от раковых заболеваний, воздействие света на регуляторные процессы	<i>Sirt1 controls circadian clock circuitry and promotes cell survival: A connection with age-related neoplasms. Jung-Hynes B., Ahmad N. FASEB J. 2009; 23(9):2803-2809.</i> <i>Sirtuins, Melatonin and Circadian Rhythm: Building a Bridge between Aging and Cancer. Jung-Hynes B., Reiter R. Ahmad N. J. Pineal Research. 2009; 48:9-19.</i> <i>Role of sirtuin histone deacetylase SIRT1 in prostate cancer. A target for prostate cancer management via its inhibition. Jung-Hynes B, Nihal M, Zhong W, Ahmad N. J Biol Chem. 2009; 284(6):3823-3832</i>	B-25 Medical Sciences Center 1300 University Avenue Madison, WI 53706 (608) 263-5359 bdjung@wisc.edu
369	 ЯГИ, Такао Takao Yagi <i>Стр. 133</i>	Отдел биохимии исследовательского института Скриппса (The Scripps Research Institute Division of Biochemistry), США	Молекулярная биология, генная инженерия	Разработка терапии для компенсации дефекта комплекса I	<i>Molecular remedy of complex I defects: rotenone-insensitive internal NADH-quinone oxidoreductase of Saccharomyces cerevisiae mitochondria restores the NADH oxidase activity of complex I-deficient mammalian cells. Seo BB, Kitajima-Ihara T, Chan EK, Scheffler IE, Matsuno-Yagi A, Yagi T. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Aug 4;95(16):9167-71.</i> <i>Use of the NADH-quinone oxidoreductase (NDI1) gene of Saccharomyces cerevisiae as a possible cure for complex I defects in human cells. Seo BB, Wang J, Flotte TR, Yagi T, Matsuno-Yagi A. J Biol Chem. 2000 Dec 1;275(48):37774-8</i>	10550 N. Torrey Pines Rd. La Jolla, CA 92037, USA (858) 784-1000 yagi@scripps.edu
370	 ЯМАНАКА, Шинья Shinya Yamanaka <i>Стр. 203</i>	Киотский университет (Kyoto University), Япония	Клеточная биология	Получение плюрипотентных стволовых клеток, улучшение методик перепрограммирования, исследование потенциала использования перепрограммированных клеток в медицине	<i>Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. Nakagawa M, Koyanagi M, Tanabe K, Takahashi K, Ichisaka T, Aoi T, Okita K, Mochiduki Y, Takizawa N, Yamanaka S. Nat Biotechnol 26: 101-106, 2008.</i> <i>Generation of pluripotent stem cells from adult mouse liver and stomach cells. Aoi T, Yae K, Nakagawa M, Ichisaka T, Okita K, Takahashi K, Chiba T, Yamanaka S. Science 321: 699-702, 2008.</i> <i>Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors. Okita K, Nakagawa M, Hyenjong H, Ichisaka T, Yamanaka S. Science 322(5903): 949-953, 2008.</i>	53 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, JAPAN +81 (75) 751-3839 yamanaka@cira.kyoto-u.ac.jp

СОДЕРЖАНИЕ ОБЗОРА

Раздел 1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ СТАРЕНИЯ	5	Моделирование процессов старения клетки	23
Эволюция. Различия в продолжительности жизни между видами. Нестареющие виды	8	Стратегия исследования старения и внедрения полученных данных в жизнь	24
Инсулиновый сигналинг играет свою роль в эволюции старения	8	Стратегия достижения пренебрежимого старения инженерными методами	25
Существуют корреляции между продолжительностью жизни и различными физиологическими параметрами у рептилий	8	Старение является древнейшим феноменом эволюции	26
Увеличение продолжительности жизни в современном обществе неизбежно	9	Биомаркеры старения	27
Все известные жизненные стратегии проявляют неустойчивость к эффектам старения	9	В качестве биомаркера старения предложен «ген стресса» HSP-16.2	27
Быстрое развитие на ранних стадиях приводит к ускоренному старению	10	Свободные радикалы накапливаются при старении	27
Искусственная задержка репродукции у фруктовых мушек приводит к замедлению старения у следующих поколений	11	Уровень гормона роста снижается при старении	28
Явление старения имеет глубокие биодемографические последствия	12	Идентифицированы четыре белка, которые активируются при повреждении теломер и ассоциированы со старением	29
Установлена взаимосвязь между долгожительством у грызунов и эволюцией противораковых механизмов	13	Аллостатическая нагрузка может выступать в качестве комплекса биомаркеров старения	29
Изучение голого землекопа показало, что на выживаемость клетки и скорость старения могут влиять на изменения, происходящие вследствие денатурирования белков	14	Накопление AGE может рассматриваться как биомаркер старения и возраст зависимых заболеваний	30
Ведется поиск различий в клеточных и молекулярных механизмах, влияющих на скорость старения у различных видов	15	Уровень интерлейкина-6 повышается при старении	30
Различия в продолжительности жизни людей	15	Поиск геропротекторов	31
Ведется широкомасштабный поиск генов долголетия	15	Бигуаниды демонстрируют геропротекторные свойства	31
Ведется поиск биомаркеров долголетия и идентификация генов, ответственных за продолжительность жизни человека	16	Ведется скрининг медицинских препаратов на эффект продления жизни мышей	31
Изучаются долгожители, избежавшие заболевания онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями	16	Ведется скрининг химических веществ на эффект продления жизни мышей	32
Ведется поиск факторов долголетия, действующих на ранних этапах жизни человека	17	Раздел 3. ИЗУЧЕНИЕ СТАРЕНИЯ НА УРОВНЕ КЛЕТОК	33
Подтверждается роль ограничения калорийности питания и генов в долголетию человека	18	Регуляция клеточного цикла, роль репликативного старения	36.
Раздел 2. СИСТЕМНЫЕ ПОДХОДЫ В ИЗУЧЕНИИ СТАРЕНИЯ	19	Открытие защитного механизма хромосом было удостоено Нобелевской премии	36
Системная биология старения	22	Ингибитор протеин-киназы p38 предотвращает ускоренное старение клеток при синдроме Вернера	37
Создание схемы механизмов старения	22	Открыт механизм альтернативного удлинения теломер без участия теломеразы	37
Построение компьютерных моделей процессов старения на основании схемы Джона Фурбера	22	Курение и ожирение приводят к укорочению теломер	38
Анализ профилей экспрессии возраст-зависимых генов человека, мыши и крысы	23	Инфекция провоцирует укорочение теломер	38
		Участник белкового комплекса «шелтерин» TRF 1 поддерживает длину теломер	39
		Интенсивная терапия по снижению липидов в крови при ишемии замедляет укорочение теломер	39
		На длину теломер влияют возраст и факторы окружающей среды	40
		Хромосомная нестабильность при язвенном колите связана с укорочением теломер	40

Воздействие на длину теломер в клетках человека – возможный путь к победе над старением	41	Резвератрол может помочь в борьбе с метаболическим синдромом	57
Стрессы и их влияние на старение клеток	42	Синтез, модификация и деградация белков в процессе старения. Борьба с «клеточным мусором»	58
Окислительный стресс укорачивает теломерные концы и вызывает старение на молекулярном уровне	42	Аминогуанидин, пеницилламин и цистеин предотвращают карбонилирование белков	58
Физические упражнения стимулируют Nrf2 и NFkB и уменьшают последствия окислительного стресса при старении	43	Карнозин инактивирует карбонильные группы белков	59
Разработан SkQ1 – митохондриальный антиоксидант	44	Фермент MsrA влияет на количество карбонилированных белков в клетках	60
Сульфорафан активизирует фактор Nrf2, чем индуцирует экспрессию белков – защитников от канцерогенов и оксидантов	44	Эдаварон ингибирует карбонилирование белков с помощью механизма прямого захвата карбониллов	60
Хитозан обеспечивает защиту от активных форм кислорода в нейронах с помощью фактора Nrf2	45	Гидралазин инактивирует активные карбонилированные белки и защищает клетки от гибели	61
Колостринин регулирует оксидативный стресс и предотвращает старение	45	Карбонил-редуктаза может защищать нейроны человека от карбонильного стресса	61
Инсулин ингибирует фактор SKN-1 и снижает эффективность защиты клеток от активных форм кислорода	46	Капрофен и фенилбутазон обладают способностью ингибирования карбонил-редуктазы	62
Белок Ras индуцирует старение путем изменения внутриклеточного уровня активных форм кислорода	47	Адаптогены повышают концентрацию белков теплового шока	62
Терапия коэнзимом Q10 улучшает митохондриальную функцию и сократимость миокарда	48	Активные формы кислорода в физиологических концентрациях могут регулировать экспрессию и активность белков теплового шока	63
Глутатион проявляет антиоксидантные свойства в пигментном эпителии сетчатки	48	Перенос генов белков теплового шока снижает гибель нейронов у мышей с болезнью Паркинсона	63
Открыты три новые киназы, активирующие фактор SKN-1	49	Белки теплового шока могут защищать сосуды и способствовать процессу разрушения опухолей	64
При понижении уровня CoQ повышается экспрессия защитных генов и количество митохондриальной ДНК	49	Усиление экспрессии белков теплового шока отменяет ингибирование протеасомы	65
Разрабатываются методы генетической терапии заболеваний, вызванных мутациями в митохондриальной ДНК	50	Регуляция уровня экспрессии протеасомных субъединиц может препятствовать старению кожи человека	65
Ацетил-карнитин и альфа-липоевая кислота улучшают функционирование митохондрий	50	Стимуляция экспрессии субъединиц протеасомного комплекса увеличивает продолжительность жизни клеток	66
Ингибиторы протеасом с помощью фактора Nrf2 увеличивают защиту клеток от окислительного стресса	51	Блокирование ингибирования протеасомы может уменьшить синтез провоспалительных молекул	66
Манногептулоза выступает ингибитором гликолиза и миметиком ограничения калорийности питания	52	Белки теплового шока могут использоваться в лечении рака	67
Ограничение калорийности уменьшает окислительные повреждения ДНК	52	Ограничение калорий способствует осуществлению протеасомного сигнального пути при старении	68
Метаболизм NAD(+) и ограничение калорийности регулируют активность сиртуинов дрожжей	53	Механизмы развития атрофии зависят от типа мышечных волокон	69
Первым открытым миметиком ограничения калорийности была 2-деоксиглюкоза	54	Основные формы протеасомных субъединиц различаются у молодых и старых особей <i>Drosophila melanogaster</i>	70
При уменьшении потребления калорий активируется молекула AMPK – регулятор уровня энергии внутри клеток	54	EGCG способствует увеличению продолжительности жизни через стимуляцию синтеза стрессовых белков	70
Ограничение калорийности влияет на биогенетику протеасом в сердце	55	Изучение роли отдельных белков позволяет понять молекулярные основы шаперон зависимой аутофагии	71
Ограничение калорийности влияет на экспрессию генов	55	Управлением комплексом Atg4D-Atg4A позволит клеткам делать нужный выбор между аутофагией и апоптозом	72
Ограничение калорийности питания изменяет экспрессию генов быстро и обратимо	56	Введение рецептора LAMP2A позволило «омолодить» печень старых мышей	72
Краткосрочное потребление резвератрола имитирует в сердце мыши экспрессию генов долгосрочного ограничения калорийности	57	Блокировка генов аутофагии atg7 и atg12 сокращает жизнь нематодам	73

Лентивирусная генная терапия замедлила накопление липофусцина в сетчатке	74	Активация JNK-киназы при высокожировой диете провоцирует апоптоз клеток печени	87
Открыт белок beclin1 – основной активатор аутофагии	74	NFκB подавляет апоптоз и способствует выживанию раковых клеток	88
Активация аутофагии с помощью белка Atg8a продлевает жизнь дрозофилам	75	Цитомегаловирусы могут блокировать апоптоз в клетках	89
Болезнь Альцгеймера связана с нарушением работы эндосомно-лизосомной системы	75	Мембранный и внутриклеточный транспорт	90
При нарушениях аутофагии ограничение калорийности питания не влияет на продолжительность жизни нематод	76	Старение может быть остановлено уменьшением статуса кавеолина	90
Препарат рилузоль увеличивает синтез белков теплового шока	76	Кавеолин может стать мишенью для предотвращения возраст зависимых заболеваний	90
Корректировка работы аппарата шаперон зависимой аутофагии может стать способом лечения возраст зависимых заболеваний	77	Кавеолин восстанавливает жизнеспособность клеток путем подавления синтеза сурвивина	91
Фермент UCH-L1 способен разными способами влиять на работу аппарата шаперон зависимой аутофагии	77	На основе кавеолина-1 может быть создано лекарство от атеросклероза	91
Активация аутофагии с помощью репрессоров белка TOR может защитить нервную систему от дегенерации	78	Регуляция на уровне генома и эпигенома	92
Блокирование шаперон зависимой аутофагии белком альфа-синуклеином приводит к болезни Паркинсона – 78		C.elegans – идеальная модель изучения механизмов старения	92
Выявлена роль белка муколипин-1 в шаперон зависимой аутофагии	79	Ретротранспозоны ингибируют механизм, не связанный с дезаминированием	92
Нарушения в работе аппарата шаперон зависимой аутофагии могут быть причиной сахарного диабета	79	Различные формы аполипопротеинов защищают клетки от экзогенных ретровирусов и эндогенных ретроэлементов	93
Установлена взаимосвязь развития нейродегенеративных нарушений и дисфункции аппарата шаперон зависимой аутофагии	80	Фаза клеточного цикла влияет на ретротранспозицию	94
Витамин А влияет на развитие заболевания при некоторых формах наследственной слепоты	80	Репаративная активность ферментов старых клеток восстанавливается при добавлении ДНК-гликозилазы и ДНК-лигазы, полученных из клеток молодых особей	94
Разработан метод фермент-замещающей терапии для лечения заболеваний, затрагивающих центральную нервную систему	81	Репарация ДНК играет большую роль в контроле над процессами старения	95
Обнаружен низкомолекулярный активатор лизосомальных ферментов	81	Активность мобильных генетических элементов подавляется с помощью механизма РНК-сайленсинга	95
Ранняя генная терапия в 3 раза продлила жизнь мышам с лизосомальным заболеванием, затрагивающим нервную систему	82	Модификация эволюционно-консервативных генов может привести к продлению жизни	96
Флаванолы красного вина предотвращают накопление липофусцина	82	Ферменты, участвующие в репарации ДНК, ингибируют ретротранспозицию мобильных элементов	97
Выяснена роль трансклутаминазы в развитии болезни Альцгеймера	83	Открыты клеточные факторы – ингибиторы ретротранспозонов	97
Заместительная и генная терапия эффективна в случае нейрометаболических заболеваний	83	Мутации ДНК накапливаются при старении и являются тканеспецифичными	98
Индукторы аутофагии эффективны в отношении болезни Хантингтона	84	Белок Parp1 регулирует работу ключевых ферментов репарации ДНК	98
Фруктозил-лизин-оксидаза и фруктоза-лизин-3-фосфокиназа разрушают перекрестные сшивки	84	Источником мутаций в мтДНК могут быть клетки предшественники	99
Токсичные агрегаты супероксид дисмутазы связаны с нейродегенеративными заболеваниями	85	Мутации мтДНК вносят вклад в развитие саркопении	99
Метиленовый синий блокирует агрегацию тау-белка	85	Нематодам удалось продлить жизнь в 10 раз	100
Раскрыта роль белковых сшивок в старении хрусталика глаза и образовании катаракты	86	Изменение нескольких генов у круглых червей, дрозофил и мышей может значительно продлить их жизнь	100
Программируемая клеточная смерть (апоптоз)	87	Дрожжам удалось продлить жизнь в 10 раз	101
NFκB подавляет апоптоз и препятствует развитию остеопороза	87	Температурный фактор играет важную роль в транспозиции элемента MOS1	101
		Хеликаза RecQ уменьшает хромосомную нестабильность	102
		Введение в диету биотина положительно влияет на стабильность генома и замедляет процесс старения	103

Дефекты в сигнальных путях JNK ответственны за изменения экспрессии генов в Т-клетках	103	Выявлено нарушение функций MAPKs при множестве заболеваний	117
Метилирование аргинина регулирует длину и стабильность теломер	104	JNK регулирует продолжительность жизни путем модулирования ядерной транслокации фактора транскрипции DAF-16	118
Метилирование ДНК может быть причиной старения и образования опухолей	104	Рапамицин активирует аутофагию и продлевает жизнь мышам	119
Активность HDAC регулируется фосфорилированием	105	Факторы HSF1 и HSF2 образуют транскрипционно активные гетеротримеры	119
Фармакологические активаторы сиртуинов на основе резвератрола отодвигают проявление признаков старения	105	QЦеластрол обеспечивает защиту клеток во время стресса	120
Шапероны участвуют в поддержании белкового гомеостаза	106	Антибиотик радицикол обеспечивает защиту от ишемической болезни, активируя HSF1	120
Изучение структуры сиртуинов указывает на возможные пути их активации	107	Накопление белков теплового шока защищает организм от эндотоксинов	121
Витаминные предшественники молекулы НАД активируют сиртуины	107	Фактор HSF1 играет ключевую роль в развитии раковых опухолей у мышей, дефектных по гену p53	121
Многофункциональный фермент CD38 регулирует уровень НАД и активность сиртуинов	108	Регулировать активность HSF1 можно с помощью деацетилазы SIRT1	122
Метилирование мобильных элементов приводит к их инактивации	108	Ингибирование HSF1 может стать основой эффективной антираковой стратегии	123
Снятие ингибирования сиртуинов никотинамидом приводит к их активации	109	Доказано влияние активности DAF-16 (FOXO) на долголетие	124
Свойства натуральных активаторов сиртуинов могут быть улучшены с помощью искусственных модификаций	109	Доказано влияние цитокинов на активность FOXO	124
Деацетилаза Sir2, влияющая на продолжительность жизни, регулируется с помощью NAD	110	Обнаружен новый механизм регулирования FOXO	125
Чувствительность раковых клеток к действию ингибиторов HDAC может стать основой для антираковой терапии	110	Индукция апоптоза клеток фактором FOXO способствует долговечности целого организма	126
В транспозонах обнаружены нуклеотиды, метилирование которых влияет на подвижность элементов	111	Белок IκB-alpha блокирует функциональную активность NFκB	127
Применение ингибиторов HDAC уменьшает объем инфаркта мозга после инсульта	111	Экспрессия STAT3 определяет судьбу эмбриональных стволовых клеток	128
Вориностат ингибирует HDAC и подавляет рост опухолей в модельных организмах	112	Развитие болезни Альцгеймера зависит от функциональности NFκB	129
Ингибитор HDAC фенил бутират значительно увеличивает жизненный цикл у Drosophila	112	p53 и его сигнальные пути являются основной мишенью в терапии рака и ВИЧ	129
Снижение экспрессии белка Iip-14 увеличивает продолжительность жизни клеток человека	113	Сигнальные каскады p53 и NF-κB противостоят нейродегенеративным нарушениям	130
Деацетилазы гистонов Sir2, p300 и HDAC1 регулируют процессы рака и старения, модулируя хроматин	113	Активация мишеней p53 необходима для управления старением и апоптозом	130
Пищевые агенты могут выступать в роли ингибиторов HDAC	114		
Ингибиторы HDAC подавляют экспрессию ряда позитивных регуляторов клеточного цикла	114		
Сигнальные каскады	115	Возможные вмешательства во внутриклеточные процессы. Обзор технологий. Нанороботы	131
Сокращение функции mTOR защищает от снижения сердечной функции с возрастом и увеличивает продолжительность жизни	115	Цинко-пальчатые нуклеазы могут использоваться для манипулирования геномом млекопитающих	131
JNK-сигналинг отвечает за стрессоустойчивость и продолжительность жизни	116	Разрабатываются методы доставки пептидо-нуклеиновых кислот в митохондрии человека	132
Выявлена роль сигнальных каскадов MAPK в сердечно-сосудистых патологиях	116	Предложена идея молекулярных ассемблеров – устройств для «ремонта» живых организмов	132
Гиперэкспрессия c-Jun киназы повышает устойчивость раковых клеток к апоптозу и старению	117	Создан микросонд для фемтолазерной микрохирургии и получения двухфотонных изображений	133
		Трансфекция геном NDI1 открывает новые возможности для лечения митохондриальных заболеваний	133
		Разработаны методы направленной терапии раковых заболеваний с помощью нановекторов	134
		Нанотехнологии могут использоваться для восстановления гомеостаза организма	135

Разработаны тканеинженерные матрицы и конструкции для доставки генетического материала	136	Найдены пути регуляции лизил-оксидазы – катализатора образования внутри- и межмолекулярных сшивок	152
Созданы модели медицинских нанороботов	136	Процесс образования белковых сшивок зависит от содержания меди в организме	152
Раздел 4. ИЗУЧЕНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА И СТАРЕНИЯ ТКАНИ	137	Хелатирующие агенты могут способствовать замедлению старения хрусталика глаза	153
Внеклеточный матрикс и старение	140	Снижение количества дивалентных сшивок в коллагеновых волокнах вызывает остеопороз	153
Восстановление уровня фермента неприлизина предотвращает развитие болезни Альцгеймера	140	Дефицит магния активизирует ММП и приводит к деградации внеклеточной матрицы	154
Многофункциональный рецептор LR11 регулирует образование бета-амилоида	141	Светодиодная терапия снижает уровень ММП и активирует коллагеновый синтез – 155	155
Препарат мелфалан и трансплантация стволовых клеток вызывают ремиссию при AL-амилоидозе	141	Сниженная активность ЦОГ-2 подавляет синтез ММП и защищает атеросклеротические бляшки от разрыва	155
Клетки микроглии способствуют уменьшению количества отложений бета-амилоида в мозге	142	Дефицит эстрогена и табачный дым активируют ММП и ускоряют старение кожи	156
Ингибиторы связывания белка SAP с амилоидными фибриллами можно использовать для лечения амилоидозов	143	Ингибирующее действие ММП приводит к нарушению развития жировой ткани	157
Изоформы белка цистатина С формируют амилоид и участвуют в развитии ангиопатии	143	Накопление укороченной формы ламина А приводит к гипер-активации пути р53, клеточному старению и дисфункции стволовых клеток	157
Модификации белка транстиретина могут влиять на формирование амилоида	144	При сверхэкспрессии металлоэластазы у мышей развивается легочная эмфизема	158
Воздействие на никотиновые рецепторы может снижать уровень бета-амилоида	144	Терапия генистеином для профилактики рака простаты связана со снижением уровня MMP-2	158
Количество неэнзиматических сшивок при старении скелетной мускулатуры зависит от физической активности	145	Управление ММП позволяет контролировать процессе разрушения хрящевой ткани	159
Фармакологическое расщепление сшивок белка	145	Снижение активности металлопротеиназ напрямую связано со старением клеток и ткани в целом	160
Накопление продуктов неэнзиматического гликозилирования способствует развитию диабета, ночного апноэ и других возраст зависимых заболеваний	146	Иммунный ответ. Воспаление и инфекции. межклеточные взаимодействия	161
Аминогуанидин ингибирует гликирование и предотвращает старение кожи	146	Трансфекция миобластов геном cFLIP – ингибитором NF-каппаВ– активирует их дифференцировку	161
Продукты неэнзиматического гликозилирования влияют на развитие старческих заболеваний	147	При участии NFκB возможен переход от простой воспалительной реакции к раку	162
Генетическая регуляция рецептора конечных продуктов гликирования защищает от образования вредных белковых комплексов	147	Дендритные клетки могут выступать как терапевтический агент при аутоиммунных заболеваниях	162
Феноцилтиозолин способен разрывать поперечные сшивки между белками	148	Аспирин способен модулировать NFκB сигнальный путь дендритных клеток	163
Тенилсетам блокирует поперечные сшивки между амилоидными бляшками	149	Элиминацию сенесцентных нейтрофилов может вызывать TNF-зависимый апоптоз-индуцирующий лиганд (TRAIL)	163
Витамины В1 и В6 могут применяться для борьбы с осложнениями диабета и проявлениями старения	149	Нехватка калорий приводит к нормализации апоптоза Т-лимфоцитов у стареющих мышей	164
Рутин (Витамин Р) и его производные снижают уровень гликирования белков	150	Фохо3 модулирует функции стволовых клеток и контролирует увеличение иммунного ответа Т-клеток	164
Пиридоксин и пиридоксамин предотвращают гликозилирование белков и снижают уровень перекисного окисления липидов	150	Состояние стареющей иммунной системы можно улучшить путем избирательной элиминации CD28 клеток	165
Имбирь, тмин и корица могут использоваться как ингибиторы гликирования при диабете и старении	151	Модуляция сигнального пути NFκB восстанавливает антигенную активность иммунных клеток, пораженных вирусом	165
Таурин снижает уровень гликирования гемоглобина в эритроцитах	151		
Алагебриум разрывает поперечные сшивки и улучшает состояние сердца при диастолической недостаточности – 151			

Экспрессия трансгенной теломеразы восстанавливает иммунные свойства и пролиферативный потенциал стареющих Т-лимфоцитов и Т-клеток хронических больных вирусом иммунодефицита	166	Функциональная активность ММП снижается по мере развития опухоли	180
Контроль уровня инсулиноподобного фактора роста-1 поддерживает иммунный гомеостаз	166	Нарушение нормальной функции теломер и их укорочение способствует геномной нестабильности и ускоряет клеточное старение	181
Применение генетически модифицированных иммунных лимфоцитов помогает при лечении агрессивных раковых опухолей	167	Укорочение теломер существенно сокращает пролиферативный потенциал стволовых клеток пожилых людей	182
Пациентам, страдающим опухолями и иммунодефицитными состояниями, пересаживают Т-лимфоциты с улучшенными свойствами	168	Экспрессия опухолевого супрессора p16ink4a в периферических Т-лимфоцитах может служить в качестве биомаркера старения	183
Цитомегаловирусная инфекция способствует старению иммунитета	169	Дефицит опухолевого супрессора p53 приводит к резкому сокращению жизни мыши и существенно усиливает риск онкогенеза	184
Разнообразие иммунных классов В-лимфоцитов уменьшается по мере старения	170	Экспрессия теломеразы задерживает старение у мышей, устойчивых к раку	185
Старение иммунной системы сопровождается прогрессивным ростом CD8+Т-клеток, секретирующих провоспалительные цитокины (IFN- γ , TNF- α)	170	Высокая и тщательно контролируемая активность поли-ADP-рибозилирования может способствовать продлению жизни	186
Полиморфный вариант гена интерлейкина-6 связан с продолжительностью жизни в европейских популяциях	171	Кластерин модулирует влияние окислительного стресса на клеточное старение	187
Разрабатываются Т-клетки, обладающие повышенной антиопухолевой активностью	171	Антираковая терапия стимулирует развитие клеточного старения в опухолях-мишенях	188
Соотношение числа CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитов ассоциировано с риском смертности у пожилых людей	172	Открыт врожденный противораковый иммунный ответ у мышей	188
Добавление цинка в пищу улучшает производительность тимуса	172	Хроническое воздействие стресса на клетки вызывает индукцию биомаркеров клеточного старения	189
Омоложение тимуса возможно с помощью генно-инженерных клеток, секретирующих IL-7 in situ	173	Регенерация тканей и тканевая инженерия	190
Ограничение калорий увеличивает плотность клеток в коре и медулле тимуса	173	Воздействие инсулина объединяет эффекты режима питания и старения на поддержание герминальных стволовых клеток	190
Старение влияет на дифференцировку Т-клеток иммунной системы	174	NF κ B контролирует выработку многих факторов роста и необходим для нормальной пролиферации стволовых клеток	191
Калорическая рестрикция уменьшает содержание старых Т-клеток у долгоживущих приматов	174	Ведется поиск способов управления механизмами деления стволовых клеток	191
Вакцина против болезни Альцгеймера снижает уровень бета-амилоидного белка у обезьян	175	Создано искусственное микро-окружение для культивирования сателлитных клеток	192
При старении изменяется не общее количество, а качество антител	175	Открыт новый тип стволовых клеток с огромным потенциалом для регенеративной медицины	193
Сорахоне вызывает индукцию Th2 регуляторных клеток, секретирующих противовоспалительные и иммуносупрессивные цитокины	176	Обнаружены биомаркеры стволовых клеток	193
При старении снижается иммунная чувствительность к реактивации латентных цитомегаловирусов	176	Создана временная шкала поведения стволовых клеток в организме	194
Гемопоетический химеризм используется для создания противоопухолевого ответа и трансплантационной толерантности	177	Уменьшение регенеративной способности ткани с возрастом может быть обратимо	195
QCD4-клетки можно уничтожать с помощью антител к их маркерам	178	Активация MAPK/Notch показала возможность «омоложения» сателлитных клеток мышцы	196
QNK-клетки могут выступать как регулирующие при воспалении и аутоиммунных заболеваниях	178	Старение ниши влияет на пролиферативную активность эпидермальных стволовых клеток	197
Онкогенез и старение	179	Старение ниши влияет на пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток	197
Выборочное ингибирование JNK блокирует боль и препятствует росту раковой опухоли	179	Доказана ключевая роль остеобластов в регуляции гемопоетических стволовых клеток	198
Кавеолин-1 по-разному влияет на различные аспекты опухолевой прогрессии	179	Уменьшение уровня экспрессии рецептора фактора роста в нише нейрогенных стволовых клеток приводит к ухудшению нейрогенеза	198
«Выключение» гена кавеолина-3 защищает от рака молочной железы	180	Трофические эффекты стволовых клеток жировой ткани связаны с их секретомом и растворимыми факторами	199

Трансплантация моноцитов помогает восстановить ткани после нейральной или сердечно-сосудистой ишемии	199	Разрабатываются биополимеры как материалы микрокапсул для доставки лекарств в клетки	217
Терапия стволовыми клетками улучшает сердечную функцию и структуру миокарда	200	Ведутся работы по инженерному моделированию тканей сердца	218
Пренатальная терапия стволовыми клетками облегчает в будущем последствия инфаркта миокарда	200	С использованием стволовых клеток были выращены структуры зуба и связанных костей	218
Гистосовместимые стволовые клетки могут быть использованы для клеточной терапии	201	Мыши линии MRL способны к регенерации поврежденных тканей	219
Редокс-состояния являются центральным модулятором функции клеток-предшественников	201	Безреакторным способом получены прочные биоинженерные трубчатые конструкции	220
Возрастные изменения микроглии влияют на процессы нейродегенерации	202	Криоконсервация целых органов методом витрификации	220
Для возвращения клетки в плюрипотентное состояние достаточно четырех факторов	203	Сложные нейронные сети могут сохраняться при витрификации	221
Функционально дифференцированные макрофаги могут самообновляться при отсутствии транскрипционных факторов MafB/c-Maf	204	Витрификация позволяет успешно замораживать вены, артерии, хрящи, сердечные клапаны и целые яичники	221
Фибробласты удалось перепрограммировать в стволовые клетки, а затем получить из них клетки сердечной паренхимы	204	Функции организма после криоконсервации могут быть восстановлены с помощью нанотехнологий	222
iPS-клетки эффективны в лечении наследственных заболеваний и могут использовать в клеточной терапии	205	Химическая модификация известных соединений может стать основой для разработки эффективных криопротекторов	222
iPS могут быть получены на основе клеток людей любого возраста, в том числе и пожилых	206	Раздел 5. ИЗУЧЕНИЕ СТАРЕНИЯ НА УРОВНЕ ОРГАНИЗМА	223
iPS-клетки имеют некоторые эпигенетические отличия от истинных эмбриональных стволовых клеток	207	Эндокринная система (гормоны, биологические часы)	226
iPS-клетки могут быть дифференцированы в клетки самых разных тканей	207	Нарушение регуляции витамина D вызывает преждевременное старение	226
Для перепрограммирования клеток можно использовать химические соединения	208	Выявлена защитная роль цитокинов против злокачественного перерождения	227
iPS-клетки могут быть использованы для моделирования заболеваний человека	209	Уменьшение экспрессии кальбиндина в нейронах гипоталамуса ведет к нарушению циркадных ритмов	227
Используя кератиноциты, можно повысить эффективность перепрограммирования в 100 раз	209	Мелатонин и сиртуины SIRT1 играют роль в старении и развитии рака	228
Инженерными методами создано 22 типа тканей	210	Дегидроэпиандростерон уменьшает окислительный стресс в мозге мышей	229
Подготовлен хрящевой каркас для создания биоинженерной трахеи	211	Инсулин/IGF-1 сигнальный путь, взаимодействуя с сиртуинами, обеспечивает выживаемость нейронов	229
Приготовлены аутологичные хондроциты для создания биоинженерной трахеи	212	Уменьшение активности гормона роста может вести к продлению жизни	230
Разработан двухкамерный ротационный биореактор для создания биоинженерной трахеи	212	Снижение передачи инсулин/IGF1 сигналов замедляет нейродегенеративные процессы	230
Выполнена первая хирургическая операция по трансплантации биоинженерной трахеи человеку	213	Пониженный уровень инсулина снижает риск развития возрастных заболеваний	231
Для реконструкции бескаркасных кровеносных сосудов применен метод биопечати	214	Сигнальный путь инсулина управляет метаболизмом и долголетием	232
Для реконструкции поверхности глаза и восстановления сердечной ткани применена технология «клеточного листа»	215	Повышение уровня адипоцитокинов в плазме крови может служить биомаркером метаболического синдрома у женщин	232
Открыта новая перспектива в эволюционных и филогенетических вопросах регенерации	215	Уменьшение количества тестостерона может быть предиктором развития метаболического синдрома у мужчин	233
Трансплантация органелл стволовых клеток создает новую слизистую оболочку кишечника у собак	216	Возникновение метаболического синдрома связано с понижением уровня андрогенов у мужчин	233
		Эндокринная коррекция может замедлить процесс снижения иммунитета при старении	234
		Контролируемая гормональная терапия приводит к замедлению старения	234

Нервная система	235
Подавление избыточной активности CA3 зоны гиппокампа при старении приводит к улучшению памяти	235
Концентрация кальбиндин D-28k в нейронах изменяется с возрастом	236
Целостность проводящих путей мозга и наследственный полиморфизм ADRB2 являются предикторами когнитивно-сохранного старения	236
Разработка методов улучшения образования кровеносных сосудов в структурах мозга может предотвратить развитие болезни Паркинсона	237
Фруктовые полифенолы влияют на передачу сигналов и нейрогенез при старении мозга	237
Потенциальной мишенью для лечения болезни Альцгеймера является изоформа белка-адаптера FE65	238
Изучены нейропротекторные свойства экстракта Ginkgo biloba	238
Для доставки в мозг ферментов и нейротрофических белков необходимо преодолеть гематоэнцефалический барьер	239
Витамин E может применяться в терапии холинергической дегенерации и потери памяти	239
Регуляция активности белка p53 может иметь терапевтический эффект при нейродегенеративных заболеваниях	240
Выясняется роль прогестерона в старении мозга и развитии болезни Альцгеймера	241
Старение модулирует фенотип микроглии и ее реактивность в развитии нейродегенеративных процессов	242
Причиной возрастной дегенерации микроглии может быть накопление амилоида	42
Восстановление миелина в ЦНС может стать основой для разработки терапии нейродегенеративных заболеваний	243
Астроциты вырабатывают противовоспалительные и нейропротектирующие агенты	243
На формирование индивидуальных особенностей нейронов влияют перемещения мобильных генетических элементов	244
Разрабатываются методы функционального восстановления ЦНС путем направленного контроля дифференциации нейронных предшественников	245
SOX5 контролирует образование отдельных нейронных подтипов	246
Когнитивная и физическая активность индуцирует синаптогенез в новых клетках гиппокампа	246
Выявлена роль астроцитов в нейрогенезе	247
Биоразлагаемые гидрогели стимулируют нейрогенез в 3D культуре стволовых клеток	247
Стимуляция нейрогенеза антидепрессантами зависит от возраста	248
Периферическая стимуляция улучшает нейрогенез после ишемии	248
Интегрины регулируют нейрогенез и повышают рост аксонов	249
Фактор роста активин A необходим для восстановления после нейродегенерации	249
Нейрогенез можно стимулировать путем терапии агонистами D2-рецепторов	250

Внешние воздействия на организм и старение	251
Полиненасыщенные жирные кислоты влияют на возрастные изменения митохондриальных мембран сердечной мышцы	251
40-процентное снижение потребления метионина уменьшает образование свободных радикалов в митохондриях и увеличивает продолжительность жизни	252
Защитные компоненты чая помогают бороться с процессами старения мозга	252
Ограничение калорийности снижает риск метаболических нарушений у млекопитающих	253
Ограничение калорийности стимулирует накопление гликогена в скелетной мускулатуре	253
Ограничение калорийности значительно снижает риск атеросклероза и диабета	254
Ограничение калорийности снижает главные факторы риска коронарной сердечной болезни	254
Ограничение калорийности продлевает жизнь как умеренная форма стресса	255
Ограничение калорийности питания приводит к снижению содержания липидов в печени	255
Положительное влияние ограничения калорийности не связано с пропорцией потребляемых белков, жиров и углеводов	256
Мягкий стресс стимулирует синтез белков теплового шока	257
Гены hsp и hsf участвуют в адаптивном ответе на стресс	257
Количество повреждений ДНК влияет на выбор между выживанием клетки и апоптозом	258
Рентген-диагностика может являться антираковой терапией	259
Низкие концентрации антибактериальных препаратов вызывают эффект гормезиса у E.coli	259
БАЗА ДАННЫХ	
Ведущие ученые-исследователи механизмов старения и методов продления жизни	261

Руководитель проекта

Михаил БАТИН
Фонд «Наука за продление жизни»

Ответственный редактор

Ольга МАРТЫНЮК
Фонд «Наука за продление жизни»

Разработчики:

Леонид Гаврилов
PhD, Центр по проблемам старения
(Centre on Aging) при Университете Чикаго
(University of Chicago, USA)

Елена Кокурина
Фонд «Наука за продление жизни»

Мария Коноваленко
Фонд «Наука за продление жизни»

Екатерина Котельникова
к.ф.-м.н. Ariadne Genomics inc., ГосНИИ «Генетика»

Алексей Москалев
д.б.н., Институт биологии Коми научного центра
Уральского отделения РАН

Мария Томас
PhD, Институт клинической фармакологии
при госпитале Роберта Боша (Institute of clinical
pharmacology, Robert Bosch Hospital, Stuttgart,
Germany)

Дмитрий Чистяков
д.б.н., НИИ Генетики и селекции промышленных
микроорганизмов

Наталья Шемякина
к.б.н., Институт мозга человека РАН

Дизайн и верстка

Валерий Шаталов
Фонд «Наука за продление жизни»

Группа Росток

г. Москва, ул. Кржижановского, дом 14/3, офис 402.

+7 (495) 710-68-44

info@grostock.ru

<http://grostock.ru/>

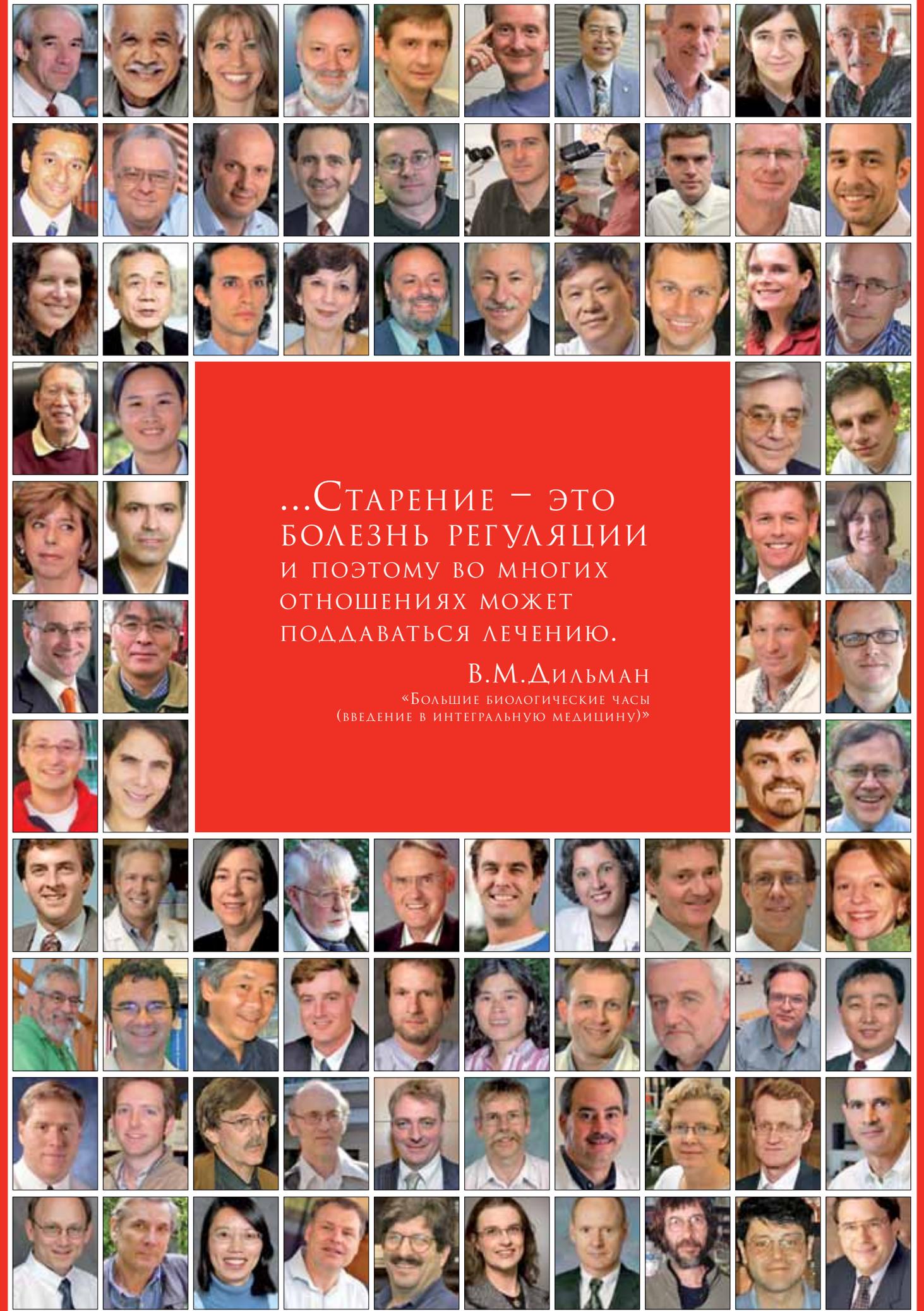
Фонд поддержки научных исследований
«Наука за продление жизни»

119071 Москва, Ленинский проспект, 15, оф.225

+7 (495) 748 69 37

longevity.foundation@gmail.com

<http://www.scienceagainstaging.com>



...СТАРЕНИЕ – ЭТО
БОЛЕЗЬ РЕГУЛЯЦИИ
И ПОЭТОМУ ВО МНОГИХ
ОТНОШЕНИЯХ МОЖЕТ
ПОДАВАТЬСЯ ЛЕЧЕНИЮ.

В.М.ДИЛЬМАН

«БОЛЬШИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЧАСЫ
(ВВЕДЕНИЕ В ИНТЕГРАЛЬНУЮ МЕДИЦИНУ)»