

## ДЕДНЕТ

Омоложение, оздоровление всех органов и систем.

Факторы перепрограммирования зрелых и старых клеток в молодые – факторы плюрипотентности – тиазовивин, Oct4, Sox2, Klf4, H1-foo и факторы метилирования ДНК – DNMT-3, VIX-01294, D2Nep, S-аденозилметионин, витамин В6, В9 и В12, помещенные в мицеллу адресной доставки.

Это прорывное направление в медицине в области омоложения организма, оздоровления и продления жизни, это новая эра в истории человечества.

Каждый многоклеточный организм состоит из множества типов клеток, которые могут очень отличаться друг от друга, – например, красные клетки крови, эритроциты, с клетками костной ткани, остеобластами. Однако, генетическая информация, хранящаяся во всех соматических типах клеток – от клетки печени до нервной клетки, – абсолютно идентична.

В разных типах клеток экспрессируются разные гены. Т.е. хотя весь геном во всех клетках одинаков, но действующая рабочая часть генома в каждом типе клеток своя, и чем сильнее отличаются в двух клетках эти рабочие части генома, тем сильнее будут отличаться друг от друга сами клетки.

Почему разные типы клеток так отличаются по экспрессии генов? Как известно, каждый многоклеточный организм развивается из одной – единственной клетки – зиготы. При первых делениях зигота дает две почти одинаковые клетки, однако с каждым последующим делением различия между получающимися клетками увеличиваются. Причина этого в том, что разные клетки зародыша оказываются в разных условиях. Во-первых, зигота сама по себе несимметрична, и плотность различных веществ в разных ее участках отличается, поэтому при делении зиготы клетки, получившие в наследство тот или другой участок цитоплазмы, будут немного отличаться друг от друга. Во-вторых, на клетки в разных участках зародыша по-разному влияют определенные физические параметры, например, сила тяжести:

клетку в нижней части зародыша она будет тянуть в ту сторону, где нет других клеток, а клетку в верхней – наоборот, туда, где есть другие клетки. В-третьих, постепенно сами клетки начинают влиять друг на друга: выделяемые соседями вещества меняют метаболизм клетки, запускают или выключают в ней экспрессию определенных генов и таким образом определяют ее судьбу и т.д.

Итак, с каждым делением клетки все сильнее отличаются друг от друга и от зиготы, от которой они произошли. Постепенно клетки образуют три слоя – наружный (эктодерму), срединный (мезодерму) и внутренний (энтодерму). Затем клетки и в этих трех слоях начинают все сильнее отличаться друг от друга под влиянием соседних клеток и различных физических факторов и в конце концов образуют все органы и ткани организма. Таким образом и совершенно недифференцированной зиготы получают терминально дифференцированные (т.е. абсолютно специализированные) клетки.

Однако у дифференцированных клеток есть один большой недостаток: они не могут делиться. А поскольку все они рано или поздно стареют, то, если где-то в организме не будет неисчерпаемых ресурсов дифференцированных клеток, организм очень быстро износится и умрет.

И такой ресурс есть. Называется он стволовые клетки. Существование таких клеток постулировал и название для них придумал великий русский ученый Александр Максимов в 1908 году. Потомки стволовых клеток во взрослом организме постоянно обновляют ткани. Свое депо стволовых клеток существует у каждой ткани, даже у сердечной и нервной, о которых раньше считалось, что они не способны к восстановлению. Чем чаще обновляется ткань, тем больше у нее стволовых клеток: например, стволовых клеток кожи гораздо больше, чем нервных. Каждая ткань состоит из нескольких типов клеток, и стволовые клетки этой ткани могут дать начало любому из них, но не клеткам другой ткани. Например, стволовые клетки крови могут дать начало только клеткам крови, а нервным клеткам – не могут.

Стволовые клетки делятся постоянно, но очень редко; в случае, если ткань повреждена и нуждается в срочном восстановлении, они начинают делиться активней. Больше всего стволовых клеток у новорожденных младенцев; с возрастом их количество постепенно уменьшается, однако функционировать они продолжают даже в глубокой старости.

Самая универсальная стволовая клетка – зигота. Она дает начало всем типам клеток организма, а также – клеткам плаценты. Теми же свойствами обладают бластомеры – клетки, образовавшиеся при нескольких первых делениях зиготы. Из зиготы или бластомера можно вырастить целый организм. Такие клетки называются тотипотентными стволовыми клетками.

Чуть менее универсальны клетки, образующиеся при нескольких последующих зародышевых делениях. Они могут дать начало всем клеткам организма, но не плаценте, поэтому целый новый организм из одной такой клетки вырастить невозможно. Эти клетки называются плюрипотентными стволовыми клетками (ПСК).

Уже специализированы мультипотентные стволовые клетки – т.е. те, которые могут дать начало множеству клеточных типов, характерных для организма, но не всем. Мультипотентные клетки бывают более или менее потентными, т.е. могут давать начало большему или меньшему количеству типов клеток. К мультипотентным относятся и некоторые из стволовых клеток, активных во взрослом организме. Постепенная дифференцировка потомков мультипотентных клеток приводит к появлению олигопотентных (дающих начало только небольшому количеству типов клеток) и унипотентных (дающих начало только одному типу клеток).

Путь живого организма – это путь постепенной дифференцировки: все изменения в стволовых клетках приводят к уменьшению потентности, а то и полному ее исчезновению. Тотипотентные клетки превращаются в плюрипотентные, те – в мультипотентные, и т.д., и пути обратно, кажется, нет.

Но настоящий ученый как раз и должен искать путь там, где его, кажется нет. Собственно, поиск оказался успешным. Группа ученых за это открытие получила Нобелевскую премию. Нобелевские эксперименты проводились еще в 1962 году, в те полузабытые времена, когда никто не помышлял о секвенировании генома, знания о стволовых клетках помещались в годовой курс лекций, а знаменитой клеточной линии HeLa исполнилось всего 10 лет.

Ученые пытались найти ответ на вопрос, несет ли ядро дифференцированной клетки достаточно информации, чтобы дать начало новому организму. Мы знаем ответ, но 50 лет назад этот ответ был совершенно не очевиден.

Ученые сделали очень простую вещь – взяли и пересадили в яйцеклетку лягушки с разрушенным ядром ядро дифференцированной клетки эпителия кишечника головастика. Потребовалось довольно много экспериментов, но в результате исследователям удалось получить из такой химерной яйцеклетки здоровый головастик.

Это был огромный прорыв. Из результатов ученых следовало сразу множество выводов, главный из которых таков: дифференцировка – вещь обратимая. Даже ядро дифференцированной клетки, будучи помещено в подходящие условия способно дать начало новому организму. Открытие перевернуло все предыдущие представления о дифференцировке и стволовости и вызвало целый вал многочисленных исследований – от клонирования млекопитающих до работ современных ученых.

40 лет спустя другие ученые сделали еще более революционное и неслыханное. В 2006 году им удалось – безо всякой пересадки ядра – превратить вполне дифференцированный фибробласт (клетку кожи) в плюрипотентную стволовую клетку. Такие клетки получили название индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК).

Клетки различных типов отличаются друг от друга различной экспрессией тех или иных генов. Ученые сравнивали экспрессию генов в

дифференцированных и эмбриональных стволовых клетках. Они выделили несколько десятков генов, чья повышенная активность была характерна именно для стволовых клеток. Эти гены они активировали в дифференцированных клетках с помощью факторов, которые используются при изготовлении препарата ДЕДНЕТ, чтобы заставить эти клетки омолаживаться. После долгих экспериментов ученым удалось показать, что для перепрограммирования дифференцированной клетки в плюрипотентную стволовую достаточно повышения экспрессии всего четырех генов.

Ученые доказали, что образовавшиеся в организме плюрипотентные стволовые клетки могут обратно дифференцироваться в клетки различных тканей, например, нервной или ткани кишечника – т.е. отмотали дифференцировку назад, а потом снова вперед. Таким образом, ученые дали простой в использовании инструмент, с помощью которого можно сильно омолодить человека и вылечить большинство заболеваний – от поражения суставов и конечностей – до головного мозга. Это открытие буквально перевернуло научный мир.

Еще одна группа компонентов ДЕДНЕТ – вещества, улучшающие метилирование ДНК.

Метилирование ДНК является динамичным процессом, изменяющимся под влиянием факторов внутренней и внешней среды. Глобальное гипометилирование ДНК, сопровождаемое повышением экспрессии ряда генов, является характерным признаком старения организма. Задачей метилирования ДНК является омоложение и активация регенераторных процессов после воздействия каких-либо повреждающих факторов и болезней.

Метилирование представляет собой способ регулирования активности генов путем присоединения к цитозинным основаниям ДНК метильной группы.

Метилирование подавляет активность гена: синтез РНК и белка по такой матрице становится невозможным. Это своего рода заглушка, которую

организм использует, инактивируя те или иные гены, работа которых в данный момент ему не нужна или может представлять опасность.

В научных трудах по геронтологии часто встречается описание индивидуального развития организма лососевых рыб. И, как уже известно, молниеносно развивающееся сразу после нереста старение рыб этого вида сопровождается массивным демитилированием ДНК. Установлено, что с возрастом происходит общее снижение уровня метилирования ДНК. В ДНК, которую брали у эмбрионов и новорожденных, присутствует наибольшее количество метилированных цитозиновых оснований ДНК. Получается, что некоторые гены, которые были заглушены и молчали в детском и молодом возрасте, к старости начинают проявлять активность.

Так, довольно большая часть метилированного генома человека (до 90%) приходится на подвижные элементы ДНК – ретротранспозоны. Некоторые вирусные агенты, такие как аденовирус или вирусы гепатитов, попадая в наш организм, также могут блокироваться посредством метилирования. Характерный для человека ретротранспозон *Alu* из-за ослабления его метилирования в старости может начать перемещаться – создавать свои копии и вставлять их в различные точки генома, нарушая этим нормальную работу генов. Подобные неконтролируемые перемещения ретротранспозонов несут в себе немалую опасность и могут быть причиной серьезных патологий: сегодня с активностью демитилированных подвижных элементов ДНК связывают около 100 заболеваний.

Насколько большим может быть влияние демитилирования ДНК на продолжительность жизни, показали в своих работах ученые из Австралийского национального университета, Роберт Кухарски и его коллеги. В 2008 году опубликованы результаты их исследований о влиянии фермента ДНК-метилтрансферазы-3 (*DNMT-3*) на продолжительность пчелиной жизни. Долгое время оставалось загадкой, каким образом из генетически совершенно одинаковых личинок появляются две разные касты пчел – рабочие и королевы (матки).

Если рабочие пчелы живут всего несколько недель, то матки – несколько лет. Такая огромная разница в длине жизненного пути генетически одинаковых организмов является следствием особого питания: тех личинок, которым суждено стать королевами, дольше кормят маточным молочком. Молекулярные механизмы этого явления стали понятны, когда Кухарски и его команда искусственно уменьшили количество фермента DNMT-3 у личинок пчел. Этот фермент прикрепляет метильные группы к ДНК, подавляя экспрессию генов. Без DNMT-3 активность некоторых генов у личинок оказалась повышенной, и в итоге большинство из них превратилось в коротко живущих рабочих пчел. Расшифровка пчелиного эпигенома подтвердила это предположение: в ДНК пчеломаток было найдено значительно больше метильных групп, чем у рабочих пчел.

Как выяснилось, влияние эпигенома на продолжительность жизни чрезвычайно велико и у людей. Так, в 2013 году большая группа итальянских генетиков, возглавляемая Джованни Витале, опубликовала результаты работы, в ходе которой изучались возрастные изменения метилирования ДНК. Объектами исследования стали две группы женщин-ровесниц, жительниц Северной Италии. В одной группе были собраны пожилые итальянки, имевшие матерей-долгожительниц и отцов, проживших не менее 77 лет. К другой группе отнесли итальянок, родители которых умерли, прожив менее 70 лет. Распределив таким образом исследуемых, ученые поставили себе задачу сравнить, какие изменения на генном уровне могут лежать в основе долголетия. А также выяснить, существует ли явная преемственность в этом вопросе – передаются ли факторы долгожительства по наследству?

Результаты их работы превзошли все ожидания и показали следующее.

Снижение метилирования ДНК, характерное для пожилого возраста, происходило гораздо быстрее у итальянок, чьи родители не дожили до 70 лет, чем у их сверстниц имевших родителей-долгожителей. Исследователи обнаружили, что метилирование элемента Alu было значительно выше у

потомков долгожителей. Даже в старости люди, получившие в наследство от родителей хорошее здоровье, мало чем отличались на молекулярно-генетическом уровне от молодых людей. И такие потенциально опасные элементы генома, как ретротранспозоны, были у них надежно блокированы.

Понимание природы эпигенетики показало, что родители ответственны за здоровье своих детей гораздо в большей степени, чем это считалось ранее. Совсем недавно было показано, что такая привычная сегодня вещь, как лишний вес будущих родителей, может самым негативным образом сказаться на их потомстве. Известный американский генетик Рэнди Джиртл и его коллеги из университета Дьюка провели исследования ДНК лейкоцитов из пуповины крови младенцев, родившихся в госпитале при их университете. По словам ученых, анализ зафиксировал существенное снижение уровня метилирования гена инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF 2) у тех детей, чьи родители имели лишний вес. Они обнаружили у новорожденных, отцы которых страдали ожирением, значительное снижение метилирования IGF 2 в ДНК, извлеченной из лейкоцитов пуповинной крови. Понижение уровня метилирования IGF 2 связано с повышенным риском развития раковых заболеваний.

На основании вышеизложенного был создан препарат ДЕДНЕТ, который омолаживает соматические клетки и весь организм и усиливает метилирование ДНК, что является условием долголетия.