МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПУТИ СТАРЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ БИОХИМИЧЕСКОГО ПРОДЛЕНИЯ ЖИЗНИ (ОБЗОРНАЯ ЛИТЕРАТУРА)

Солиев Содикбек Шерзод угли – студент
Исаева Эльмина Руслановна – студентка
Зоирова Муниса Дилмурод кизи – студентка
Тўрабоева Ситора Эргаш кизи – студентка
Нематова Муниса Хуршидовна – студентка
Каримов Улуғбек Рустамович – студент
Валиев Аббосхон Алиевич – студент
Иброхимов Мухаммадали Абдухалил угли-студент
Турдимуратов Русланбек Эркебаевич – студент
Абдивохидов Камронбек Акмалович – студент
Нишонова Юлдуз Хатамовна – Ph.D., доцент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Старение представляет собой многоуровневый биологический процесс, включающий нарушение клеточного метаболизма, накопление повреждений макромолекул и снижение регуляции генов. В статье рассмотрены ключевые молекулярные пути старения — mTOR, AMPK, SIRT, а также роль теломер, митохондрий, эпигенетических изменений и сенесцентных клеток. Особое внимание уделено биохимическим стратегиям продления жизни: ингибиторам mTOR, активаторам AMPK, NAD^+-прекурсорам, сенолитикам, эпигенетическим и клеточным технологиям. Также анализируются современные направления исследований, включающие применение искусственного интеллекта, терапию стволовыми клетками и комбинированные фармакологические подходы. Представленный обзор помогает понять связь молекулярных механизмов старения с возможными методами профилактики возрастных заболеваний и продления жизни.*

Ключевые слова*: старение, mTOR, AMPK, сиртуины, теломеры, митохондриальная дисфункция, эпигенетика, сенесцентные клетки, SASP, NAD^+, метформин, рапамицин, сенолитики, микробиом, факторы Яманаки, биохимическое продление жизни.*

MOLECULAR PATHWAYS OF AGING AND PROSPECTS FOR BIOCHEMICAL LIFE EXTENSION (LITERATURE REVIEW)

Soliyev Sodikbek Sherzod ugli – student
Isayeva Elmina Ruslanovna – student
Zoirova Munisa Dilmurod kizi – student
Turaboyeva Sitora Ergash kizi – student
Nematova Munisa Khurshidovna – student
Karimov Ulugbek Rustamovich – student
Valiyev Abboskhon Aliyevich – student
Ibrokhimov Muhammadali Abdukhalil ugli – student
Turdimuratov Ruslanbek Erkebayevich – student
Abdivokhidov Kamronbek Akmalovich – student
Nishonova Yulduz Khatamovna – Ph.D., associate professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Aging is a complex, multi-level biological process involving the accumulation of molecular damage, metabolic decline, and impaired gene regulation. This article reviews the key molecular pathways associated with aging, including mTOR, AMPK, and sirtuins, as well as the roles of telomere shortening, mitochondrial dysfunction, epigenetic alterations, and cellular senescence. Special attention is given to biochemical strategies for lifespan extension, such as mTOR inhibitors, AMPK activators, NAD^+ precursors, senolytics, and emerging epigenetic and regenerative approaches. Recent advances, including artificial intelligence–based molecule discovery, stem-cell therapies, and combined pharmacological interventions, are also discussed. This review highlights how understanding the molecular mechanisms of aging enables the development of strategies aimed at preventing age-related diseases and promoting healthy longevity.*

Keywords: *aging, mTOR pathway, AMPK, sirtuins, telomeres, mitochondrial dysfunction, epigenetics, cellular senescence, SASP, NAD^+, metformin, rapamycin, senolytics, microbiome, Yamanaka factors, biochemical life extension.*

QARISHNING MOLEKULYAR YO‘LLARI VA HAYOTNI BIOKIMYOVIY UZAYTIRISH ISTIQBOLLARI (ADABIYOTLAR SHARHI)

Soliyev Sodiqbek Sherzod o‘g‘li – talaba
Isayeva Elmina Ruslanovna – talaba
Zoirova Munisa Dilmurod qizi – talaba
To‘raboyeva Sitora Ergash qizi – talaba
Nematova Munisa Xurshidovna – talaba
Karimov Ulugbek Rustamovich – talaba
Valiyev Abbosxon Aliyevich – talaba
Ibroximov Muhammadali Abduxalil o‘g‘li – talaba
Turdimuratov Ruslanbek Erkebayevich – talaba
Abdivoxidov Kamronbek Akmalovich – talaba
Nishonova Yulduz Xatamovna – Ph.D., dotsent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Keksayish — bu hujayra darajasida boshlanadigan, ko‘p bosqichli murakkab jarayon bo‘lib, molekulyar zararlanishning to‘planishi, metabolik faollikning pasayishi va genlarning tartibga solinishining buzilishi bilan kechadi. Ushbu maqolada keksayishning asosiy molekulyar yo‘llari — mTOR, AMPK va sirtuinlar, shuningdek telomerlarning qisqarishi, mitoxondriyal disfunksiya, epigenetik o‘zgarishlar va hujayra senessensiyasi kabi omillar ko‘rib chiqiladi. Hayot davomiyligini uzaytirishga qaratilgan biokimyoviy strategiyalar — mTOR ingibitorlari, AMPK aktivatorlari, NAD^+ prekursorlari, senolitik dorilar hamda yangi epigenetik va regenerativ yondashuvlar tahlil qilinadi. Zamonaviy tadqiqotlar, jumladan sun’iy intellekt orqali molekulalar qidiruvi, ildiz hujayralar terapiyasi va kombinatsiyalangan farmakologik usullar ham muhokama qilinadi. Keltirilgan sharh keksayishning molekulyar mexanizmlarini chuqur tushunish orqali yoshga bog‘liq kasalliklarning oldini olish va sog‘lom uzoq umr ko‘rishni ta’minlashga yo‘naltirilgan strategiyalarni ishlab chiqishga yordam beradi.*

Kalit so‘zlar*: keksayish; mTOR yo‘li, AMPK, sirtuinlar, telomerlar, mitoxondrial disfunksiya, epigenetika, hujayra senessensiyasi, SASP, NAD^+, metformin, rapamitsin, senolitiklar, mikrobiom, Yamanaka omillari, biokimyoviy hayotni uzaytirish.*

Введение.

Старение — это сложный, многоуровневый процесс, затрагивающий все системы организма. С биохимической точки зрения, оно связано с накоплением клеточных повреждений, снижением энергетического обмена и нарушением регуляции генов [4].

Современная наука стремится понять, какие молекулярные механизмы запускают старение, чтобы найти способы его замедлить или предотвратить. Основные исследуемые пути — mTOR, AMPK, SIRT, теломерный и митохондриальный механизмы [2].

Путь mTOR контролирует рост клеток, синтез белков и энергетический обмен. При переизбытке питательных веществ и энергии mTOR активируется, что ускоряет деление клеток и расход ресурсов. Однако при хронической активации mTOR клетки быстрее «изнашиваются» и теряют способность к регенерации. Исследования показали, что ингибиторы mTOR, например рапамицин, способны продлить жизнь животных и снизить риск возрастных заболеваний. Также mTOR связан с аутофагией — процессом очищения клеток от повреждённых компонентов. При его подавлении аутофагия активируется, что способствует «омоложению» клеток [5].

AMPK активируется, когда в клетке снижается уровень энергии (АТФ). Этот фермент помогает клетке «перейти в режим экономии», усиливая расщепление жиров и углеводов [15].

Кроме того, AMPK стимулирует аутофагию и снижает воспаление, защищая клетки от возрастных повреждений.

Препараты вроде метформина, применяемые при диабете, также активируют AMPK и показывают потенциал в продлении жизни.

Сиртуины — ферменты, зависящие от уровня никотинамидадениндинуклеотида (NAD^+). Они регулируют экспрессию генов, участвующих в репарации ДНК, метаболизме и стрессоустойчивости.

Активность сиртуинов падает с возрастом, что ведёт к повреждению ДНК и клеточному старению. Натуральные соединения, такие как ресвератрол (встречается в винограде), могут активировать SIRT1, улучшая работу митохондрий и повышая продолжительность жизни в экспериментах. С возрастом количество свободных радикалов (активных форм кислорода) увеличивается, а антиоксидантные системы ослабевают [7].

Это приводит к повреждению ДНК, белков и липидов — ключевым признакам клеточного старения [8].

Антиоксиданты, такие как глутатион, витамин Е, коэнзим Q10, помогают уменьшить эти повреждения [3].

Теломеры — это концевые участки хромосом, защищающие ДНК от разрушения. При каждом делении клетки они укорачиваются, что в итоге приводит к потере способности клетки делиться [1].

Фермент теломераза может частично восстанавливать теломеры, но её активность снижается с возрастом.

Некоторые эксперименты показали, что активация теломеразы у животных увеличивает продолжительность жизни.

Рапамицин — ингибитор mTOR, продлевающий жизнь у животных.

Метформин — активатор AMPK, снижает воспаление и окислительный стресс. NMN и NR (никотинамид мононуклеотид и рибозид) — повышают уровень NAD^+, активируя сиртуины. Пищевые и поведенческие стратегии:

Калорийное ограничение и интервальное голодание активируют AMPK и SIRT1. Диеты с высоким содержанием антиоксидантов (овощи, ягоды, орехи) защищают клетки от окислительного стресса[5].

Новые направления:

Эпигенетическая терапия — восстановление метилирования ДНК.

Терапия стволовыми клетками для обновления тканей.

Использование ИИ для поиска новых биохимических соединений против старения. Современные исследования показывают, что с возрастом митохондрии теряют эффективность, что приводит к снижению выработки АТФ и накоплению реактивных форм кислорода (ROS) [14]. Это создаёт «порочный круг» окислительного стресса и повреждения митохондриальной ДНК, ускоряя старение. Активация митофагии (удаления повреждённых митохондрий) с помощью AMPK и сиртуинов улучшает клеточный метаболизм и может продлить жизнь [4].

С возрастом наблюдаются изменения в метилировании ДНК, модификации гистонов и структуре хроматина. Эти процессы регулируются ферментами, такими как sirtuins (особенно SIRT1 и SIRT6), которые поддерживают стабильность генома. Потеря эпигенетического контроля ускоряет клеточное старение. Использование эпигенетических препаратов (например, активаторов SIRT6 или ингибиторов HDAC) исследуется как способ «перепрограммирования» старых клеток [8]. Клеточное старение (сенесценция) — это состояние, при котором клетки перестают делиться, но продолжают выделять воспалительные факторы, называемые SASP (senescence-associated secretory phenotype). SASP способствует хроническому воспалению, которое ускоряет старение тканей [6]. Новые препараты — сенолитики (например, дазатиниб и кверцетин) — избирательно уничтожают стареющие клетки и продлевают жизнь животных. Помимо mTOR, путь инсулин/IGF-1 тесно связан с продолжительностью жизни. Снижение активности IGF-1-сигнала увеличивает продолжительность жизни у разных видов, включая мышей и червей. Метформин и калорийное ограничение частично действуют через подавление этого пути, снижая риск метаболических и онкологических заболеваний. Кишечный микробиом влияет на системное воспаление, обмен веществ и работу иммунной системы [9]. Изменения микробиоты с возрастом связаны с ускорением старения, а восстановление микробного баланса пробиотиками и пребиотиками улучшает здоровье и долголетие у животных.

Последние исследования показывают, что частичное клеточное перепрограммирование с помощью факторов Яманаки (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc) может «омолаживать» клетки без потери их функции. Эта технология потенциально позволит восстанавливать органы и ткани при старении [10].

NAD^+-прекурсоры (NMN, NR): повышают активность сиртуинов, улучшают митохондриальную функцию и обмен веществ) [11]. Сеноморфики: соединения, которые подавляют воспалительный SASP без уничтожения клеток. Ингибиторы mTOR нового поколения: рапамицин и аналоги (эверолимус, темсиролимус) изучаются для применения у человека в малых дозах [12].

Дисрегуляция межклеточной коммуникации.с возрастом нарушается передача сигналов между клетками (гормоны, цитокины, нейромедиаторы)[13]. Это приводит к снижению адаптации организма нарушению иммунного ответа усилению воспаления. Особенно важна роль SASP, который влияет не только на сами клетки, но и на окружающие ткани, ускоряя системное старение [16]. Нарушение чувствительности к питательным веществам с возрастом изменяется восприятие клетками сигналов о наличии питательных веществ (nutrient sensing). Ключевые последствия гиперактивация, анаболических путей, снижение стрессоустойчивости, ускорение старения. Этот процесс связан не только с mTOR и AMPK, но и с путями insulin/IGF-1, FOXO-транскрипционные факторы. Роль кальциевого гомеостаза нарушение обмена кальция в клетке — важный, но часто недооценённый механизм старения [19]. С возрастом нарушается работа кальциевых каналов, происходит перегрузка митохондрий Ca^{2+}, активируются процессы апоптоза. Это особенно важно для нейронов (нейродегенерация), мышечных клеток [20]. Гликозилирование и AGE-продукты с возрастом увеличивается образование конечных продуктов гликирования (AGEs). Они повреждают белки и ДНК снижают эластичность тканей усиливают воспаление. AGEs играют ключевую роль в диабете, атеросклерозе, старении кожи [18]. Липидный обмен и старение мембран изменения липидного состава

клеточных мембран приводят к снижению текучести мембран, нарушению работы рецепторов, ухудшению передачи сигналов. Особенно важна роль перекисного окисления липидов. Иммунное старение (иммуносенесценция) с возрастом иммунная система теряет эффективность снижается функция Т- и В-лимфоцитов, ухудшается ответ на инфекции, увеличивается риск опухолей [17]. Это объясняет, почему пожилые люди более уязвимы к инфекциям. Роль циркадных ритмов в старении нарушение биологических часов ускоряет старение. С возрастом снижается выработка мелатонина, нарушается сон, ухудшается метаболизм.

Заключение:

Современная молекулярная биология предоставляет всё более детальное понимание механизмов старения. Дисфункция митохондрий, снижение активности сиртуинов, хроническая активация mTOR, эпигенетические нарушения и накопление сенесцентных клеток формируют основу возрастных изменений. Исследования показывают, что вмешательство в эти пути — с помощью фармакологических препаратов (рапамицин, метформин, NMN/NR), диетических стратегий (интервальное голодание, ограничение калорий), а также новых методов (сенолитики, эпигенетическое перепрограммирование, факторы Яманаки) — может замедлить старение на клеточном уровне. Перспективы будущих исследований связаны с комбинированными подходами и использованием ИИ для поиска новых молекул. Комплексное воздействие на mTOR, AMPK, SIRT, эпигенетические и митохондриальные механизмы открывает путь к созданию эффективных биохимических технологий продления жизни и профилактики возрастных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baker D. J. et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing. Nature. 2016.
2. Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer. Annual Review of Physiology. 2013.
3. Childs B. G. et al. Senescent cells and senolytics: the path to rejuvenation. Science. 2017.
4. Fontana L., Partridge L., Longo V. D. Extending healthy lifespan. Science. 2010.
5. Franceschi C., Garagnani P., Parini P. et al. Inflammaging and ‘Garb-aging’. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2017.
6. He C., Klionsky D. J. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy. Annual Review of Genetics. 2009.
7. Horvath S. DNA methylation age of human tissues. Genome Biology. 2013.
8. Kennedy B. K. et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. Cell. 2014.
9. Longo V., Panda S. Fasting, circadian rhythms, and aging. Cell Metabolism. 2016.
10. López-Otín C., Blasco M. A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The Hallmarks of Aging. Cell. 2013.
11. Madeo F. et al. Caloric restriction and autophagy in aging. Cell Metabolism. 2019.
12. Mattson M. P., Longo V. D., Harvie M. Impact of intermittent fasting. Ageing Research Reviews. 2017.
13. Omidian Z., Hafizi S. AMPK pathway in aging and diseases. Journal of Molecular Endocrinology. 2020.
14. Rando T. A. Stem cells, ageing and the quest for immortality. Nature. 2006.
15. Rubinsztein D. C. et al. Autophagy and aging. Cell. 2011.
16. Saxton R. A., Sabatini D. M. mTOR signaling in growth, metabolism, and aging. Cell. 2017.
17. Sebastián C., Mostoslavsky R. The role of sirtuins in aging and metabolic disease. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2014.
18. Sinclair D. A., LaPlante M. D. Lifespan: Why We Age—and Why We Don’t Have To. Atria Books, 2019.
19. Vijg J., Suh Y. Genome instability and aging. Annual Review of Physiology. 2013.
20. Zhang W., Qu J., Liu G.-H., Belmonte J. C. I. The ageing epigenome and rejuvenation. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2020.