

КАРНОЗИН КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ «СРЕДСТВО» ПРОТИВ СТАРЕНИЯ

© 2000 г. С. Галлант¹, М. Семенова², М. Юнева³

¹ *Zoetic Neurosciences' Ltd., 4 Ivester Court,
Wing Road, Leighton Buzzard, Beds, LU7 7NW, Great Britain:
fax: 44-1525-85-0109, E-mail: steven.gallant@dial.pipex.com*

² *Кафедра эмбриологии Биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова,
119899 Москва: электронная почта: msemenova@soil.msu.ru*

³ *Международный центр биотехнологии и
Центр молекулярной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова (Кафедра биохимии),
119899 Москва; факс: (095)939-1398, электронная почта:
MYuneva@genebee.msu.su*

Показано, что природный дипептид карнозин обладает свойствами, замедляющими процесс старения при использовании его в качестве компонента, входящего в ежедневную диету животных. Карнозин улучшал внешний вид животных и поддерживал их физиологическое состояние на хорошем уровне. Таким образом, животные, содержащиеся на диете, включающей карнозин, характеризовались более удовлетворительным состоянием по сравнению с животными, его не получавшими или получавшими смесь р-аланина и L-гистидина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: старение, активные формы кислорода, карнозин, гликирование белков.

Многие качества карнозина, более полно описанные в настоящем выпуске журнала, привели к мысли, что данное вещество может представлять терапевтическую ценность, особенно по отношению к процессу старения. Мы были особенно вдохновлены первопроходческой работой МакФарланда и Холлидея, где было показано, а позже и подтверждено, что эндогенный дипептид карнозин не только способен омолаживать культуры человеческих клеток, но и оказывает влияние на формирование долгоживущих клонов, «влияя на более ранние события во время серийной субкультуры». Работа Канты с соавт., также показавшего геронтологическое действие карнозина, заставила нас проверить его действие *in vivo* на мелких млекопитающих. Для начальных экспериментов мы выбрали мышей линии SAM, так как животные этой линии характеризуются меньшей продолжительностью жизни и, кроме того, существует большое количество литературных источников, описывающих эту линию. Повышенное образование радикалов в тканях этих животных может вызывать ускорение процесса старения. Детали наших экспериментов подробнее уже описаны в предыдущих публикациях. Проведенные эксперименты показали, что карнозин при ежедневной дозировке 100 мг на 1кг массы тела увеличивает среднюю продолжительность жизни животных на 20%, однако не оказывает влияния на максимальную продолжительность жизни.

Различные качества карнозина, описанные в настоящем выпуске журнала, и многообразные литературные данные позволяют считать его идеальным кандидатом на роль природного «геропротектора» - агента, способного отсрочить или предотвратить некоторые изменения, связанные с процессом старения.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные линий SAMP1 и SAMR1 содержались в стандартных условиях на сбалансированной диете. Показано, что в возрасте 10 месяцев у животных линии SAMP1 в отличие от животных линии SAMR1 уже начинают накапливаться старческие признаки. Это особенно отражается на их внешнем виде и поведении. Максимальная продолжительность жизни животных линии SAMP1 составляет в среднем всего 15 месяцев, в то время как SAMR1 живут максимально до 24 месяцев. В возрасте 2 месяцев животные линии SAMP1 обоих полов были случайным образом разбиты на три группы, по 80 животных каждая. Одна из экспериментальных групп получала карнозин вместе с

питьевой водой (100 мг на 1 кг массы тела в день). Другая экспериментальная группа получала смесь β -аланина и L-гистидина (компоненты смешивались в том же молярном соотношении, в каком они содержатся в карнозине). Для описания внешнего вида и поведения животных использовали стандартную систему Grading Score System (GSS), представленную ранее.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Предполагается, что процесс старения и зависящие от него патологии могут быть связаны с увеличенной продукцией активных форм кислорода (АФК). Следовательно, для лечения этих патологий логичным является использование веществ - ловушек АФК. Действительно, многие синтетические перехватчики АФК, такие как N-терт-бутил- α -фенилнитрон и лазароиды, используются в терапии инсультов. Тем не менее многие из них обладают побочным действием, а следовательно, и ограничениями в использовании. Действительно, синтетические перехватчики АФК обладают значительной способностью защищать мозг, в то же время их действие сопровождается нежелательными побочными эффектами или другими ограничениями вследствие их ксенобиотической природы. По этой причине перспективен поиск природных компонентов, которые способны защитить мозг и могут использоваться не только в чрезвычайных ситуациях, но и для профилактики заболеваний. Карнозин может быть одним из таких протекторов. Наши эксперименты с мышами линии SAMPI также могут служить этому подтверждением.

Если животные линии SAMPI содержались на диете с карнозином, максимальная продолжительность их жизни почти не увеличивалась, в то время как средняя продолжительность жизни оказывалась значительно больше; при этом большее количество животных доживало до более старшего возраста. В дополнение к этому оказалось, что внешний вид животных, получавших карнозин, был намного более удовлетворительным. Согласно характеристике данных животных, проведенной по стандартной системе, можно сказать, что эти животные становятся более устойчивыми к процессу старения (таблица). По некоторым параметрам мы не наблюдали различий между животными, принимавшими и не принимавшими карнозин, в то время как другие параметры (периофтальмические воспаления, гладкость шерсти, подвижность, наличие кожных язв и лордокифоза) демонстрировали сильное защитное действие карнозина. В наших экспериментах мы контролировали массу подопытных животных и отмечали, что она была одинакова у животных обеих групп. Таким образом, мы не можем сказать, что какие-то ограничения в диете сыграли роль в эффекте карнозина. В наших ранее опубликованных работах также было показано влияние карнозина на некоторые биохимические параметры Мембраны мозга мышей, получавших карнозин, характеризовались более низким начальным уровнем малонового диальдегида (на 35%), а также его уровнем после 90 мин индукции процесса перекисного окисления в системе железа и аскорбата (на 30%). Моноаминоксидаза мозга у мышей, получавших карнозин, характеризовалась снижением активности на 44% по сравнению с мышами контрольной линии, что может свидетельствовать о создании условий, в которых в тканях мозга могло бы генерироваться меньше токсических соединений.

Тем не менее эти факты не могут служить полным объяснением действия карнозина, так как другие перехватчики кислорода не обладают способностью омолаживать человеческие фибробласты. Некоторые эксперименты, проводимые в разных лабораториях, показывают, что одной из мишеней, на которые направлено действие карнозина, может быть ДНК. Икеда и соавторы продемонстрировали, что карнозин вызывал экспрессию гена белка виментина в фибробластах 3Y, крыс, что приводило к увеличению выживаемости клеток. Этот белок играет, по-видимому, главную роль в

поддержании структуры и целостности клетки. В экспериментах Жилле и соавторов карнозин значительно сокращал частоту клеточных aberrаций и число хромосомных aberrаций в культуре клеток китайского хомячка, подвергнутых гипероксии. В наших экспериментах глутаматные рецепторы NMDA типа характеризовались большим уровнем связывания глутамата в мозге мышей, принимавших карнозин (этот факт согласуется с положительными изменениями в поведении животных этой группы (таблица)). Все это свидетельствует о том, что действие карнозина действительно может быть нацелено на клеточную ДНК и вызывать экспрессию определенных генов.

Морфологическая и физиологическая характеристики мышей линии SAMP1 (л = 36) в возрасте 10 месяцев, получавших и не получавших карнозин (используемые критерии оценены с помощью стандартной системы Grading Score System (GSS) [4]; данные в таблице представлены в виде % животных в группе, обладающих данным признаком)

Оцениваемые параметры	Без карнозина	В присутствии карнозина
Кожа и волосяной покров		
потеря волос	91 ± 1	92 ± 2
потеря блеска	95 ± 1	56 ± 7*
шероховатость кожи	73 ± 2	78 ± 2
кожные язвы	36 ± 3	14 ± 2*
Глаза		
помутнение роговицы	48 ± 2	45 ± 2
периофтальмические воспаления	92 ± 1	78 ± 2*
Лордокифоз	83 ± 3	72 ± 3*
Поведение		
подвижность	9 ± 2	58 ± 4*
пассивное избегание	17 ± 2	23 ± 1*
Масса, г	29,0 ± 0,6	28,0 ± 0,7

* $p < 0,05$ (среднее значение ± стандартное отклонение).

Более того, А. Хипкис считает в своем обзоре, опубликованном в настоящем выпуске журнала, что карнозин, являясь потенциальным антигликирующим агентом, может препятствовать отрицательному действию карбониллов белков, взаимодействуя с ними и формируя аддукты, что в свою очередь может также предотвращать их взаимодействие с рецепторами конечных продуктов гликирования белков (AGE-Receptors) или может изменять клеточный ответ, модулируя передачу сигнала и последующую генерацию АФК.

Известно, что карнозин расщепляется до β-аланина и L-гистидина, и, так как они оба являются биологически активными молекулами, эти соединения могли бы играть определенную роль в геропротекторном действии карнозина. Тем не менее, согласно данным, полученным в наших экспериментах, у животных, получавших смесь этих соединений, не наблюдалось значительного воздействия на среднюю продолжительность жизни. Диета также не влияла на внешний вид животных, в отличие от того эффекта, который обеспечивался карнозином. Анализ этих данных показывает, что карнозин, вероятно, действует как истинный протектор с антиоксидантными свойствами, а не анаболик, тем более, что масса животных, получавших карнозин, не отличалась от таковой у контрольных животных (таблица).

В любом случае, вопрос: «Как может такая маленькая молекула обладать таким глубоким эффектом?» - остается без ответа, хотя мы надеемся, что рано или поздно сумеем найти объяснение в результате развивающегося научного сотрудничества. Авторы особенно признательны А. Болдыреву, возглавлявшему весь проект и посвятившему много времени и энергии его осуществлению. Мы также благодарны сотрудникам МГУ и Института неврологии РАМН, принимавшим участие в этом проекте. Свою персональную благодарность Стивен Галлант приносит Полу Михаэльсу за его помощь в начале работы над проектом. Мы искренне благодарны всем, кто принимал участие в работе, и кого мы, к сожалению, здесь не можем перечислить. Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 00-04-48767).