

# МЕТА-АНАЛІЗ НАУКОВИХ І КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ HEALTHSPAN-ANTI-AGEING ЕФЕКТІВ БІОТЕХНОЛОГІЧНО ОТРИМУВАНИХ АМІНОКИСЛОТ ТА ЇХ ДЕРИВАТИВ

Боярський Б.О., Бондар А.О., Литвинов Г.С.  
КПІ ім. Ігоря Сікорського, boiarskyi.bohdan@iim.kpi.ua

## Abstract

*This article provides a brief review of literature data on the most common amino acids and their derivatives that have an antiaging effect on the human body. It also contains information about modern biotechnological methods of production of the amino acids in question, their therapeutic effect and the world's largest producers.*

**Keywords:** *amino acids, biotechnology, anti-aging, derivative.*

**Вступ.** Старіння населення світу створює серйозні проблеми як для промислово розвинутих країн, так і для країн, що розвиваються, через зміни в піраміді населення. Відсоток людей старше 60 років у всьому світі зростає, і, за прогнозами, до 2050 року він збільшиться майже вдвічі, з 12% у 2015 році до 22% [1]. Незважаючи на тривале прогнозоване збільшення старіння населення, очікувана тривалість життя та виживання геріатричного населення значно покращуються.

Найбільша частка проведених досліджень процесів старіння припадає на провідні лабораторії США, Канади, Китаю та Франції. Сам процес старіння знаменується дев'ятьма характерними ознаками: геномна нестабільність, стирання теломер, епігенетичні зміни, втрата протеостазу, дерегуляція сприйняття поживних речовин, мітохондріальна дисфункція, клітинне старіння, виснаження стовбурових клітин і зміна міжклітинного зв'язку [1].

Зміни, зумовлені старінням, знижують стабільність організму та роблять його більш вразливим до зовнішніх тригерів. Саме тому цей процес вважають одним з найбільших факторів ризику хронічних захворювань, включаючи рак, атеросклероз, серцево-судинні захворювання, інсульт, діабет, ниркову недостатність, неврологічні патології та інші.

Завдяки своїй значній ролі як фактору ризику захворювань, біологія старіння викликає значний інтерес серед дослідників, а питання забезпечення активного довголіття стає актуальним завданням сучасності.

Зростаюча кількість довгострокових досліджень синтетичних і природних сполук спрямована на доклінічне та клінічне з'ясування механізмів, що лежать в основі здоров'я та продовження життя. До таких нутрицевтиків відносять представників різноманітних класів сполук, включаючи мікроелементи, вітаміни, жирні кислоти, полісахариди, амінокислоти, пептиди, однак розглядається і клітинний рівень (пробіотики) [2]. Слід звернути увагу на питання індивідуалізованого підходу у рамках персоналізованої медицини для коригування ефективності споживання наведених нутрицевтиків відповідно до фізіологічних особливостей пацієнта. Загалом, мета вживання нутрицевтиків – ліквідація дефіциту есенціальних харчових речовин, підвищення імунітету та

резистентності організму, спрямована зміна метаболізму речовин, зв'язування та виведення ксенобіотиків і, як наслідок, профілактика хвороб цивілізації.

Молекулярно-генетичний механізм терапевтичних та антиейджингових ефектів часто включає наступні компоненти: модуляція сигнальних шляхів, що впливають на запалення і оксидативний стрес; регуляція генної експресії через епігенетичні механізми, які можуть змінювати активність генів, відповідальних за старіння; і покращення метаболічної функції на клітинному рівні. Дія на ці шляхи може сприяти зменшенню пошкоджень ДНК, покращенню відновлення тканин та оптимізації енергетичного метаболізму клітин [3].

Метою даної роботи є мета-аналіз наукових і клінічних досліджень healthspan-anti-aging ефектів біотехнологічно отримуваних амінокислот та їх дериватів.

**Матеріали та методи.** Проведено мета-аналіз провідних наукових джерел останніх років щодо властивостей найбільш використовуваних амінокислот, включаючи матеріали з журналів Ageing Research Reviews, The American Journal of Clinical Nutrition, Nature, British Medical Journal; матеріали, які публікувалися на сайтах Modern Healthspan, Phisionic, Reverse Aging Revolution; а також матеріали конференцій – Longevity Summit Dublin 2023, ARDD 2023, House of Longevity, Global Aging Consortium est. by Aviv Clinics, Health Aging and Longevity Conference (April 2022) та інші.

**Результати та обговорення.** У таблиці 1 представлено результат мета-аналізу найбільш використовуваних амінокислот з anti-aging ефектами.

**Таблиця 1. Біотехнологічні особливості найбільш використовуваних амінокислот**

Назва	Особливості технології	Терапевтичний ефект
Гліцин	Для мікробіологічного синтезу гліцину використовують штами <i>Corynebacterium glutamicum</i> , культивування проводиться при температурі 30°C і рН середовища 7,0-7,5, в умовах інтенсивної аерації [2].	Діє як попередник для глутатіону та креатину та як субстрат для ферменту гліцин N-метилтрансферази (GNMT), який бере участь у виведенні метіоніну, перетворюючи його на саркозин (подовження тривалості життя завдяки активації шляхів аутофагії) [2].
Бетаїн	Отримують культивуванням <i>Pseudomonas denitrificans</i> при 25°C з інтенсивним перемішуванням для забезпечення належної аерації. [4]	Знижує ризик захворювань печінки шляхом посилення ліпідного обміну та запобігання накопиченню жиру в печінці, покращує функцію мітохондрій і сприяє клітинному метилюванню[4] (уповільнення старіння на клітинному рівні).
Аргінін	У промислових масштабах L-аргінін одержують методом мікробіологічного синтезу за участю <i>Corinebacterium glutamicum</i> , <i>Corinebacterium crenatum</i> , <i>Escherichia coli</i> .	Зниження ризику серцево-судинних захворювань, поліпшення функції імунної системи, здатість знижувати симптоми еректильної дисфункції, здійснює позитивний вплив на гастроінтестинальні функції.

Продовження таблиці 1

Креатин	Отримують шляхом культивування <i>Corynebacterium glutamicum</i> (30°C, рН середовища 7,0-7,5, аерація) [5]. Оптимізація виробництва залучає вибір ефективних промоторів для підсилення експресії цільових генів.	Збільшує м'язову масу та силу, сприяє кращій щільності кісткової тканини та зменшенню ризику падінь, креатин може проявляти протизапальні властивості, потенційно корисні для боротьби з хронічним запаленням, пов'язаним зі старінням.
Таурин	Промислове отримання таурину в промислових масштабах досягається культивуванням на поживному середовищі мікроорганізмів роду <i>Escherichia</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Brevibacterium</i> [5].	Захищає клітини від пошкодження активними формами кисню, які накопичуються з віком. Здатність таурину підвищувати активність антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза [5], додатково підтверджує його роль в управлінні окислювальним стресом, потенційно затримуючи процеси старіння та пов'язані з ним захворювання.
Метіонін	Для синтезу метіоніну використовується бактерія <i>Corynebacterium glutamicum</i> , для підвищення виходу метіоніну застосовують генетичну інженерію [6].	Подовжує тривалість життя та покращує метаболічний стан шляхом зменшення окислювального стресу за рахунок зменшення виробництва активних форм кисню у мітохондріях і збільшення аутофагії та виробництва сірководню [6].
Триптофан	Триптофан одержують двома способами: мікробний синтез L-триптофану за допомогою мутантів <i>E. coli</i> й <i>A. aerogenes</i> , дефіцитних за тирозином й фенілаланіном та трансформація антранілової кислоти за допомогою ферментних систем дріжджів <i>Candida utilis</i> до L-триптофану [7].	Попередник кількох біологічно активних сполук, включаючи серотонін, мелатонін і кінуреніни, які мають різноманітну нейромодулюючу, нейрогормональну та антиоксидантну дію [7]. Метаболізм триптофану в ці сполуки підтримує його дію проти старіння, покращуючи як психологічне благополуччя, так і фізіологічне здоров'я завдяки антиоксидантним властивостям і регулюванню енергетичного обміну.

Обсяг світового ринку амінокислот досяг 11,4 мільйона тонн у 2023 році. У перспективі IMARC Group очікує, що ринок досягне 16,8 мільйона тонн до 2032 року, продемонструвавши темп зростання (CAGR) на 4,2% протягом 2024-2032 років [8]. Зростаюче використання амінокислот у розробці численних засобів по догляду за шкірою, дедалі ширше використання у якості дієтичних добавок, а також розширення використання методів генної інженерії є одними з основних факторів, що рухають ринок.

Азіатсько-Тихоокеанський регіон демонструє явне домінування, на нього припадає найбільша частка ринку амінокислот.

Деякі з ключових гравців на ринку антиейджингових амінокислот включають: AjinomotoCo., Inc.; Kyowa Hakko Bio. Co. Ltd.; Amino GmbH; Bill Barr & Company; Iris Biotech GmbH; Taiwan Amino Acids Co. Ltd.; BI Nutraceuticals; Sichuan Tongsheng Amino acid Co., Ltd [8].

Актуальними проблемами для дослідження і розв'язання у сфері anti-aging амінокислот є: клінічні випробування; дослідження побічних ефектів та біодоступності; висока вартість наукових програм; пошук продуцентів з підвищеним виходом цільового продукту; необхідність впровадження персоналізованого підходу; пошук шляхів оптимізації та удосконалення технологічних процесів.

**Висновки:** 1. Біотехнологічні підходи успішно застосовуються у вирішенні найактуальніших проблем сьогодення, зокрема задля забезпечення збереження здоров'я і активного довголіття людини. Переважна більшість амінокислот отримується саме біотехнологічним шляхом через покращену біосумісність та раціоналізовану економічну ефективність;

2. Актуальність використання амінокислот для забезпечення активного довголіття зумовлена постійним зростанням захворювань, дороговартісними лікарськими засобами та їх можливими негативними ефектами на здоров'я людей. У той же час у світі спостерігається зростання кількості наукових центрів, що досліджують проблеми старіння, публікуються статті присвячені розробці анти-ейджинг алгоритмів, проводяться наукові конференції;

3. Для підвищення ефективності інтеграції anti-aging методики необхідно запровадити персоналізовану медицину, враховувати добові норми споживання амінокислот та циркадіанні ритми.

### Список використаної літератури:

1. Lifespan: Why We Age – and Why We Don't Have To - by David A. Sinclair PhD (Author), Matthew D. LaPlante, Atria Books; Illustrated edition, 2019.
2. Martina D'Este, Merlin Alvarado-Morales, Irini Angelidaki. Amino acids production focusing on fermentation technologies - A review. *Biotechnology advances*, 2018, 36.1: 14-25. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2017.09.001> (date of access: 28.04.2024).
3. Petra Marešová, Hana Mohelská, Kamil Kuča, Economics Aspects of Ageing Population. *Procedia economics and finance*, 2015, 23: 534-538. URL: [https://doi.org/10.1016/S2212-5671\(15\)00492-X](https://doi.org/10.1016/S2212-5671(15)00492-X) (date of access: 01.05.2024).
4. Yuri Shkryl, et al. Betaine biosynthesis in a heterologous expression system based on the B12 producer *Pseudomonas denitrificans*. In: E3S Web of Conferences. EDP Sciences, 2020. p. 02047. URL: <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202022202047> (date of access: 01.05.2024).
5. WU, Guoyao. Important roles of dietary taurine, creatine, carnosine, anserine and 4-hydroxyproline in human nutrition and health. *Amino acids*, 2020, 52.3: 329-360. URL: <https://doi.org/10.1007/s00726-020-02823-6> (date of access: 26.04.2024).
6. Mohany, N. A. Microbial methionine transporters and biotechnological applications. *Applied microbiology and biotechnology*, 2021, 105.10: 3919-3929. URL: <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11307-w> (date of access: 02.05.2024).
7. Radwanski, Elaine R., and Robert L. Last. Tryptophan biosynthesis and metabolism: biochemical and molecular genetics. *The Plant Cell*, 1995, 7.7: 921. URL: <https://doi.org/10.1105%2Ftpc.7.7.921> (date of access: 01.05.2024).
8. Amino Acids Market Report by Type, Raw Material, Application, and Region 2024-2032. Market research report Imarcgroup. 2024. URL: <https://www.imarcgroup.com/amino-acid-technical-material-market-report> (date of access: 28.04.2024).