

The genetics of aging

Генетика старения

Что значит «старение»?

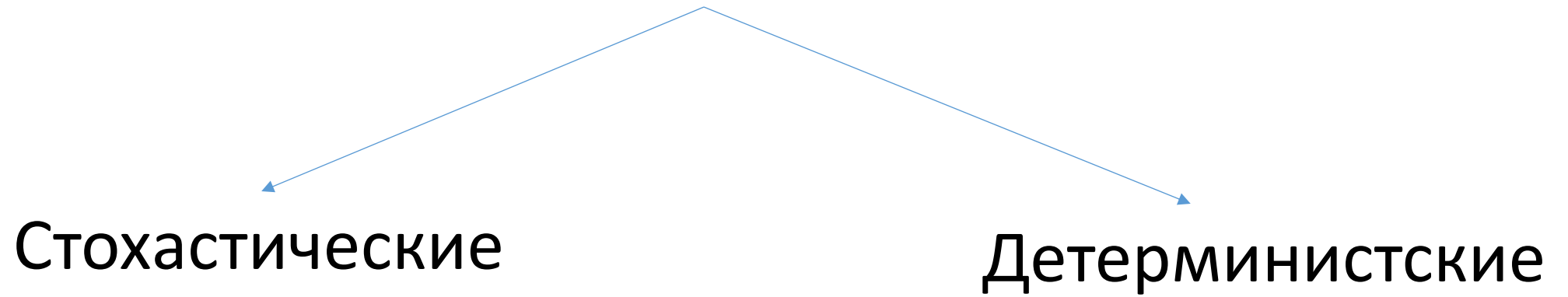
Старение – изменения, наблюдающиеся в течении жизни организма (не обязательно неблагоприятные)

В англоязычной литературе:

Aging – все изменения (нормальное старение)

Senescence - неблагоприятные (патологическое старение)

Теории старения

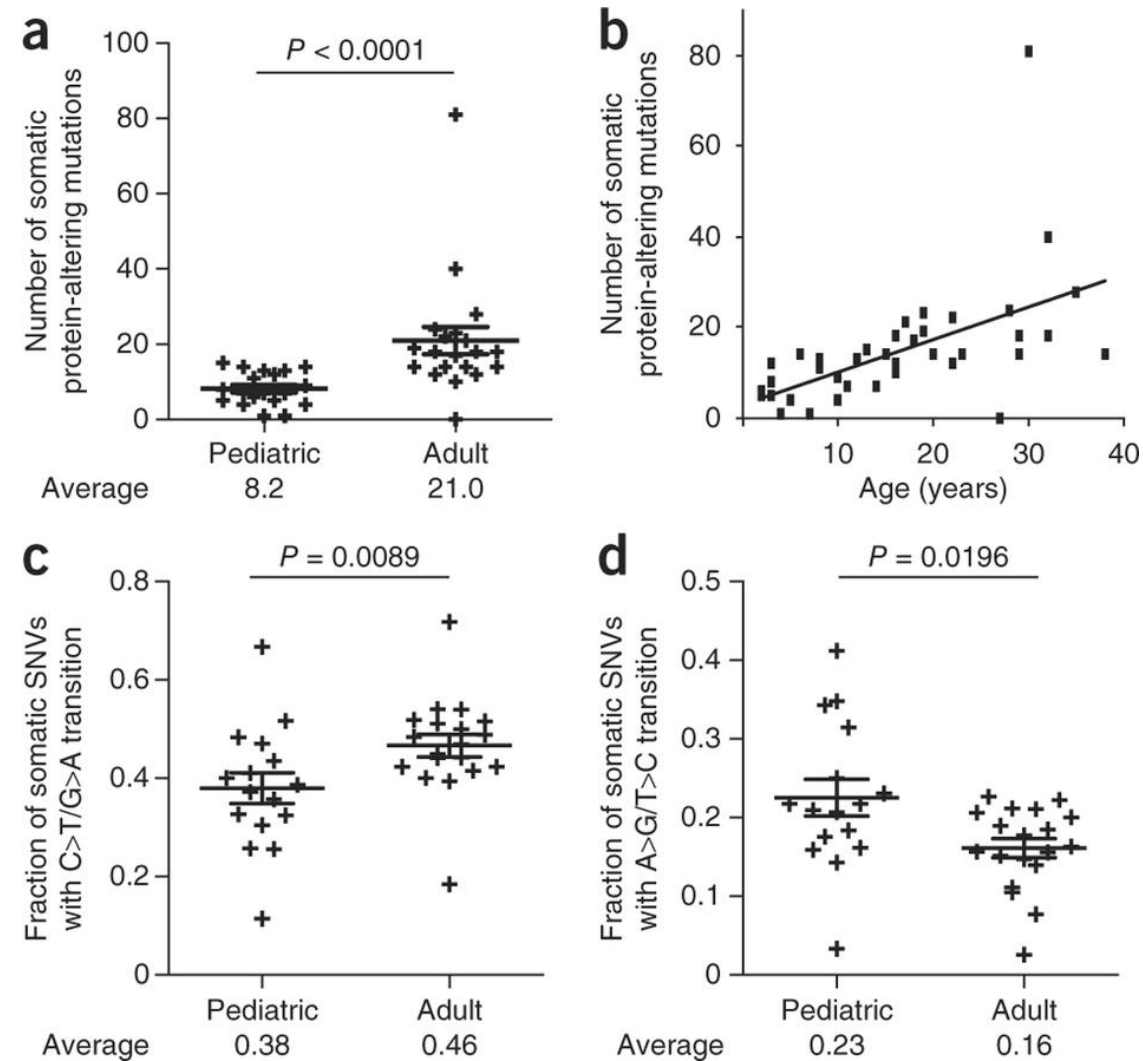


Стохастические теории старения

Теория	Основные положения	Современное состояние
Стохастические теории		
Теория соматических мутаций	Соматические мутации нарушают генетическую информацию и уменьшают функцию клеток	Современные данные поддерживают теорию
Катастрофа ошибок	Ошибки процессов транскрипции и/или трансляции уменьшают эффективность клеток	Оригинальная теория отвергнута, но модификации теории плодотворны
Повреждения ДНК, репарация ДНК	Повреждения ДНК постоянно репарируются различными механизмами. Эффективность репарации положительно коррелирует с продолжительностью жизни и уменьшается с возрастом	Современные данные поддерживают теорию
Повреждения белков	Конформационные нарушения белков и ферментов (перекрестные сшивки) повреждают функцию клетки	Подтверждены
Перекрестные сшивки	Химические перекрестные сшивки важных макромолекул (например, коллагена) приводят к нарушениям функции клеток и тканей	»

Молекулярные теории старения

Теория соматических мутаций

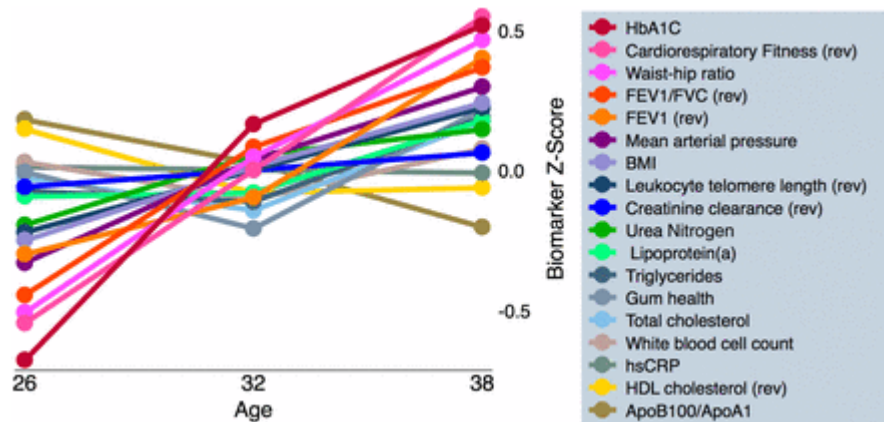


Детерминистические модели старения – есть ли «часы» биологического возраста?

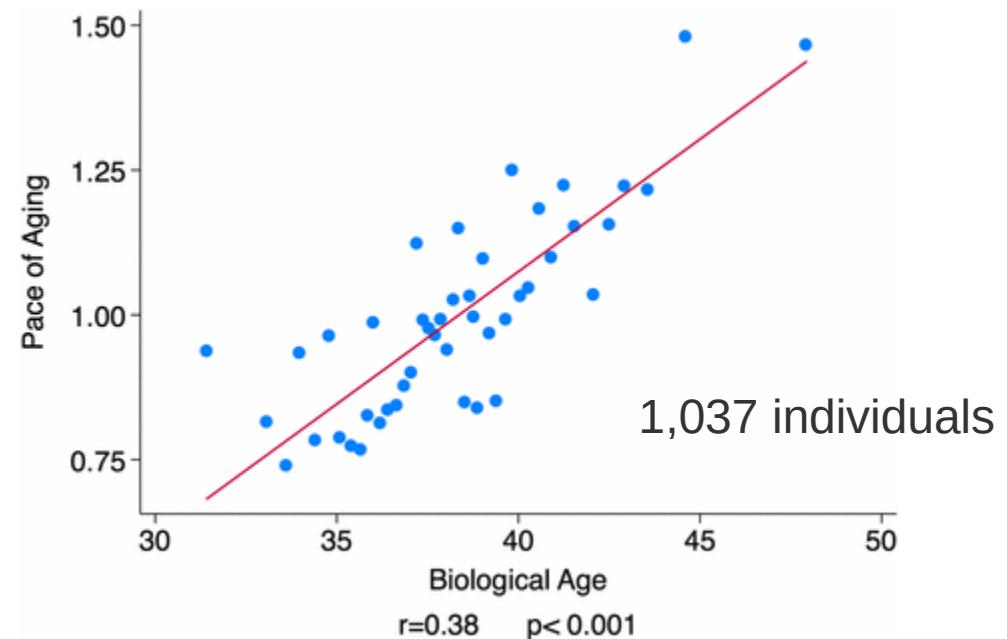
↑ > Current Issue > vol. 112 no. 30 > Daniel W. Belsky, E4104–E4110, doi: 10.1073/pnas.1506264112



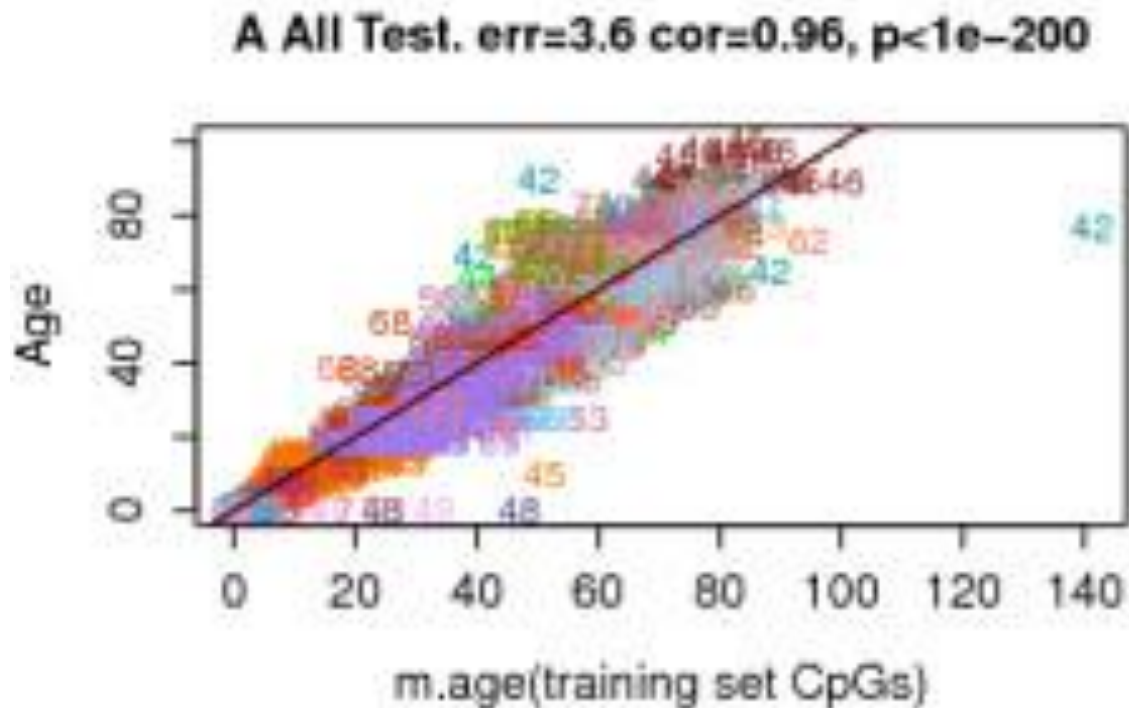
Quantification of biological aging in young adults



9,000 NHANES individuals



Детерминистические модели старения – есть ли «часы» биологического возраста?



Определение биологического возраста
по анализу метилирования 360 CpG островков

Теории старения

Иммунологическая теория старения

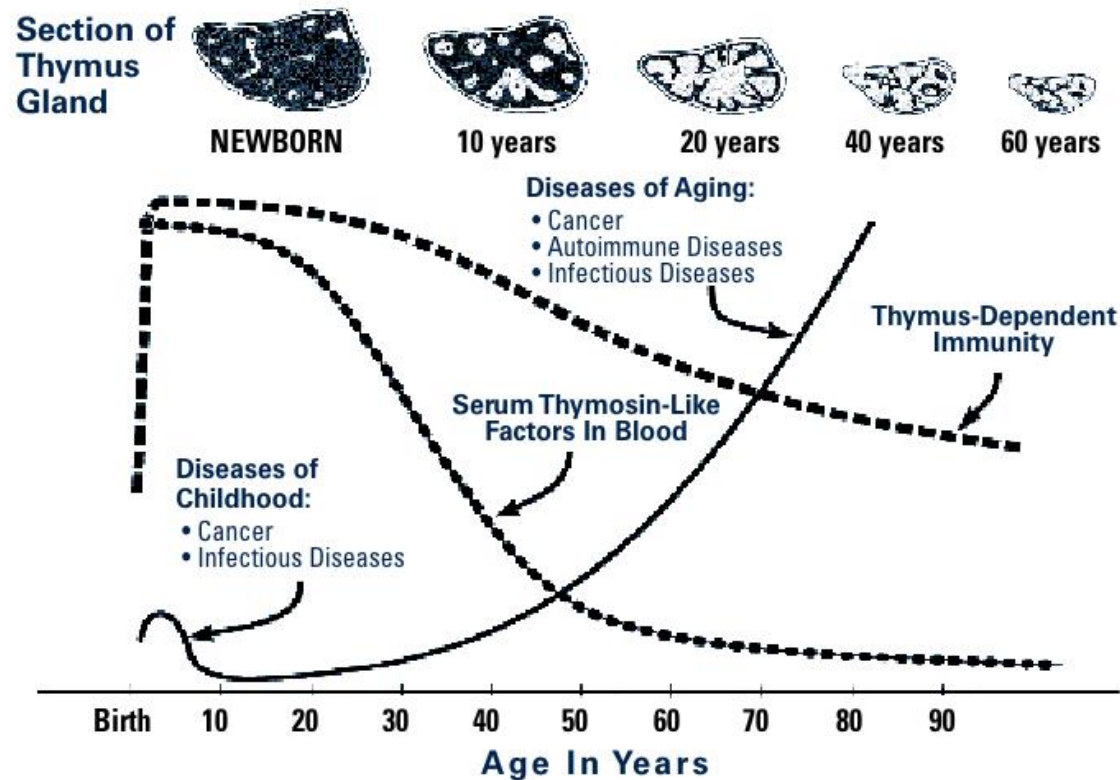
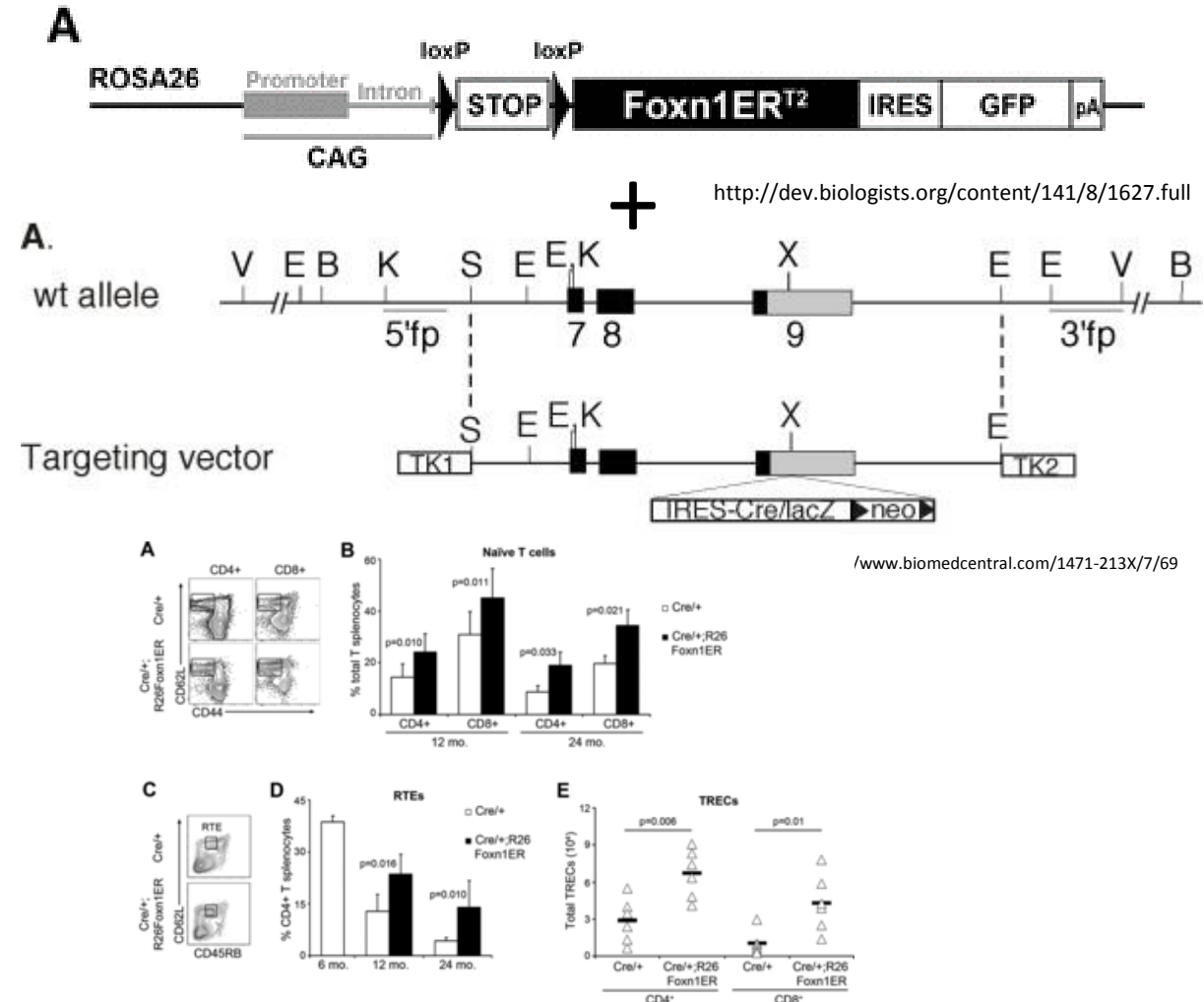


Fig. 2 Involution of the thymus gland with age is accompanied by decreases in serum thymic hormone activity and thymus-dependent immunity. As these decline, diseases of aging increase (Goldstein, et al, 1979).



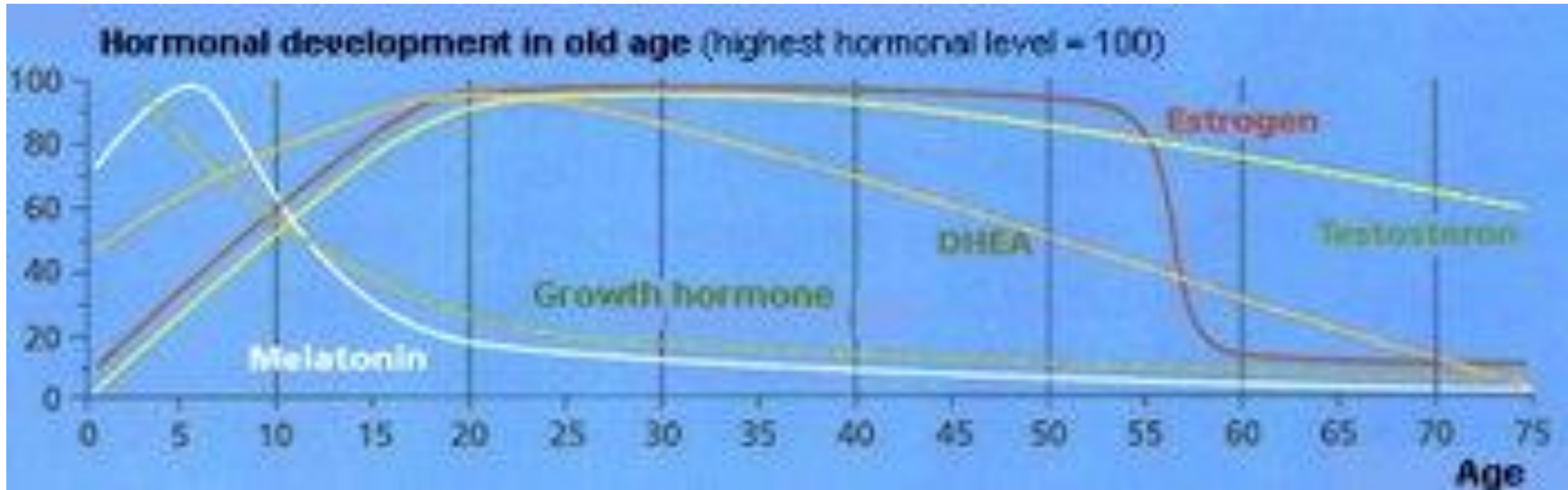
Теории старения

Иммунологическая теория старения

Почему происходит изменение
экспрессии FoxN1 и деградация тимуса?

Теории старения

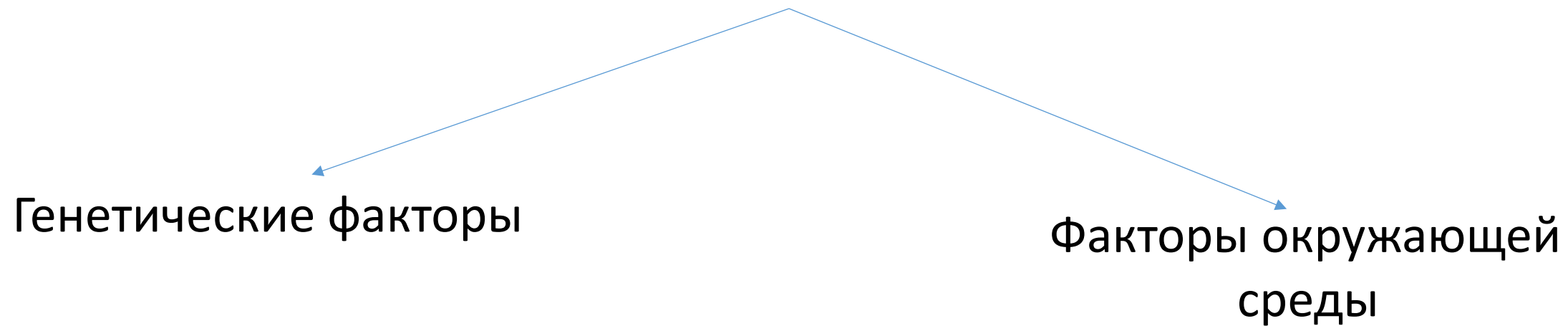
Нейроэндокринная теория старения



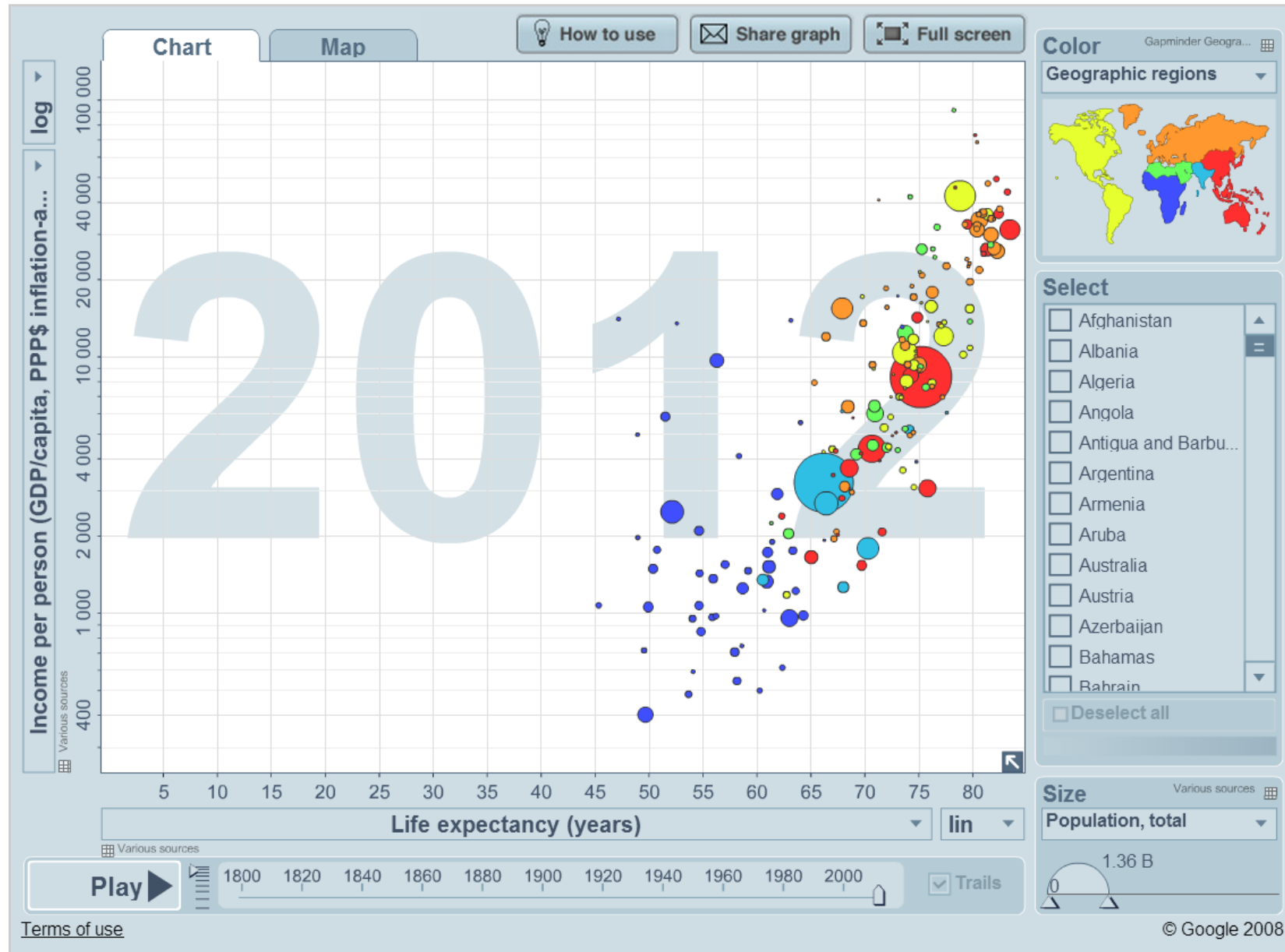
Теории старения

- Существуют стохастические и детерминистские теории. В стохастических часто трудно прослеживается причинно-следственная связь со старением (старение – это причина или следствие изменений?), в детерминистских не ясно, что является «часами».

Старение



Факторы окружающей среды



Факторы окружающей среды / Генетические факторы

Ожидаемая продолжительность жизни в различных странах мира

Table 1. Life expectancy at birth among men and women in 2012 in the 10 top-ranked countries

Men			Women		
Rank	Country	Life expectancy	Rank	Country	Life expectancy
1	Iceland	81.2	1	Japan	87.0
2	Switzerland	80.7	2	Spain	85.1
3	Australia	80.5	3	Switzerland	85.1
4	Israel	80.2	4	Singapore	85.1
5	Singapore	80.2	5	Italy	85.0
6	New Zealand	80.2	6	France	84.9
7	Italy	80.2	7	Australia	84.6
8	Japan	80.0	8	Republic of Korea	84.6
9	Sweden	80.0	9	Luxembourg	84.1
10	Luxembourg	79.7	10	Portugal	84.0

Countries with a population below 250 000 are omitted due to uncertainty in life-expectancy estimates.

Список по данным ВОЗ 2012

112

[Россия](#)

66,7

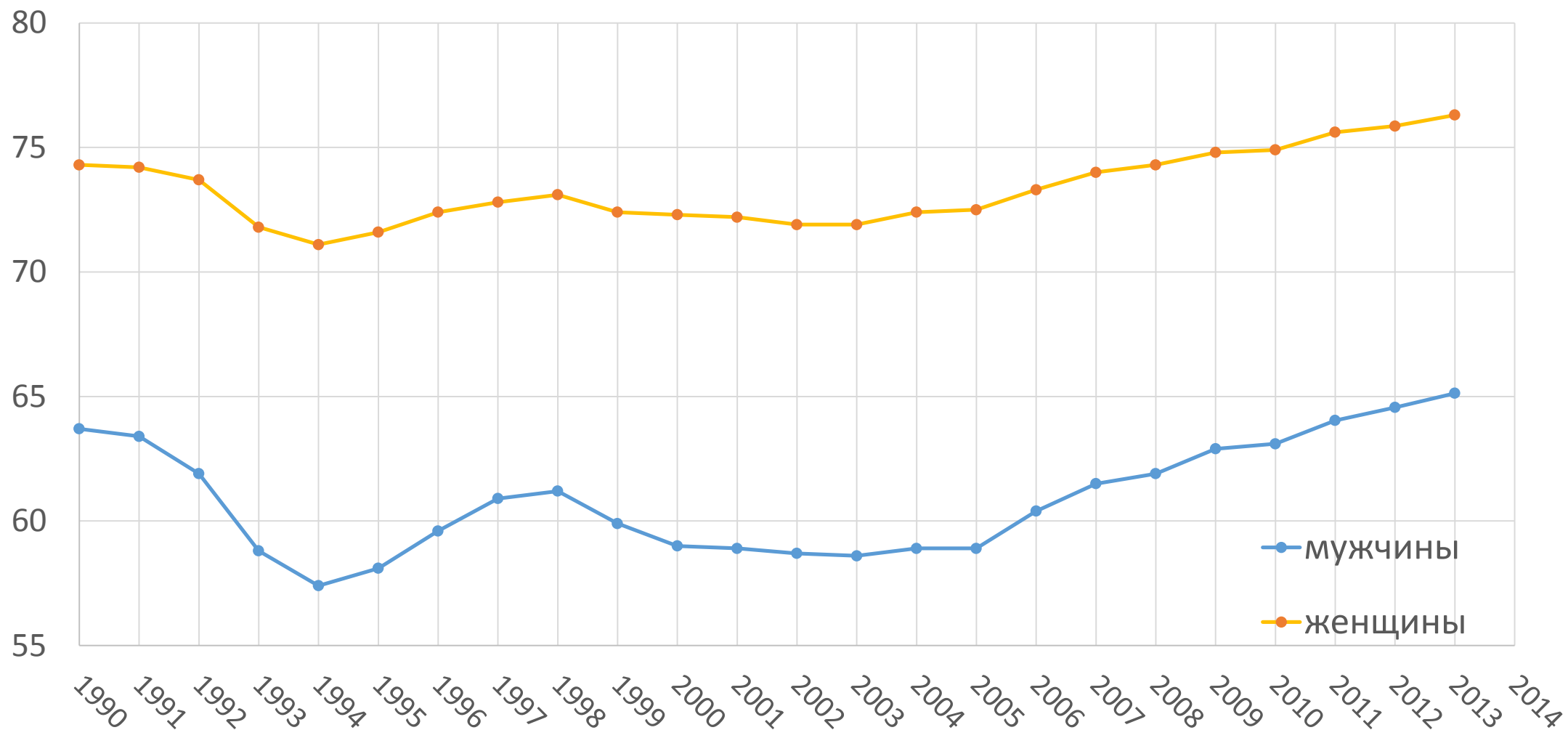
59,5

74,3

Список по данным ООН (2005—2011)

Факторы окружающей среды / Генетические факторы

Ожидаемая продолжительность жизни в РФ



Генетические факторы

Максимум 35% вариабельности в общей смертности обусловлено генетическими факторами, тогда как все остальные различия связаны с факторами окружающей среды.



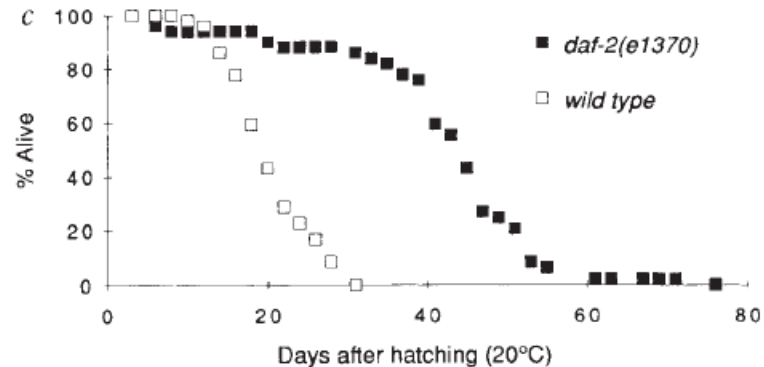
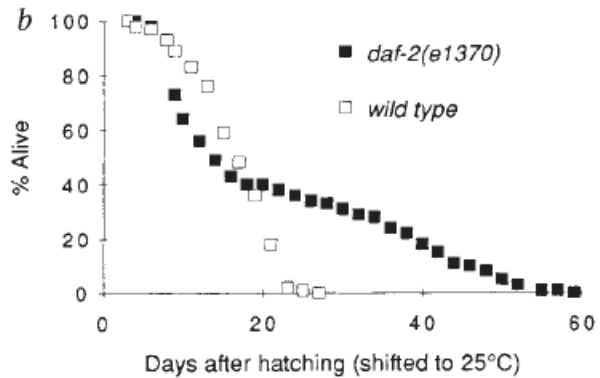
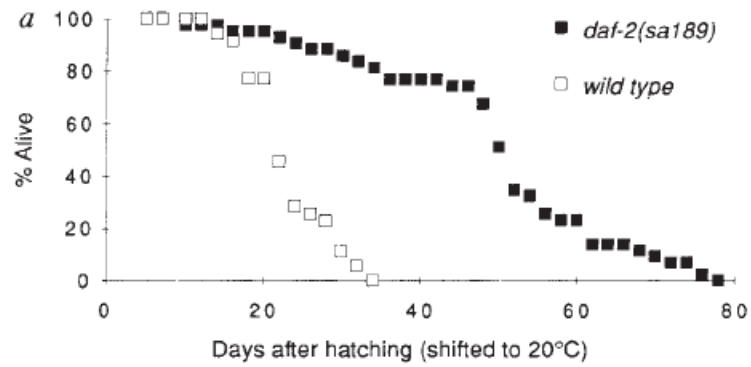
Jeanne Calment, 122 года, 5 месяцев и 14 дней

- в течение 95 лет курила, бросив лишь в 117-летнем возрасте после операции
- съедала около 1 кг шоколада в неделю и регулярно употребляла вино
- «Жанна получила возможность не работать. В основном её жизнь вращалась вокруг тенниса, езды на велосипеде, плавания, катания на роликах, игры на фортепиано и посещения опер»
- Среди 68 родственников Жанны многие прожили больше среднего, хотя лишь она достигла 100-летнего возраста
- Брат Жанны Франсуа, который был старше её на 10 лет, так же, как и младшая сестра, оказался долгожителем. Брат умер в возрасте 97 лет

Генетические факторы - более 90% сходства геномов

	Maximum life span (years)
Orangutan (<i>Pongosp.</i>)	58.7
Gorilla (<i>Gorilla</i> sp.)	54
Bonobo (<i>P. paniscus</i>)	50.0
Chimpanzee (<i>P. troglodytes</i>)	53.4
Modern human (<i>H. sapiens</i>)	85-122

Генетические механизмы контроля старения



- Insulin/IGF-1 pathway

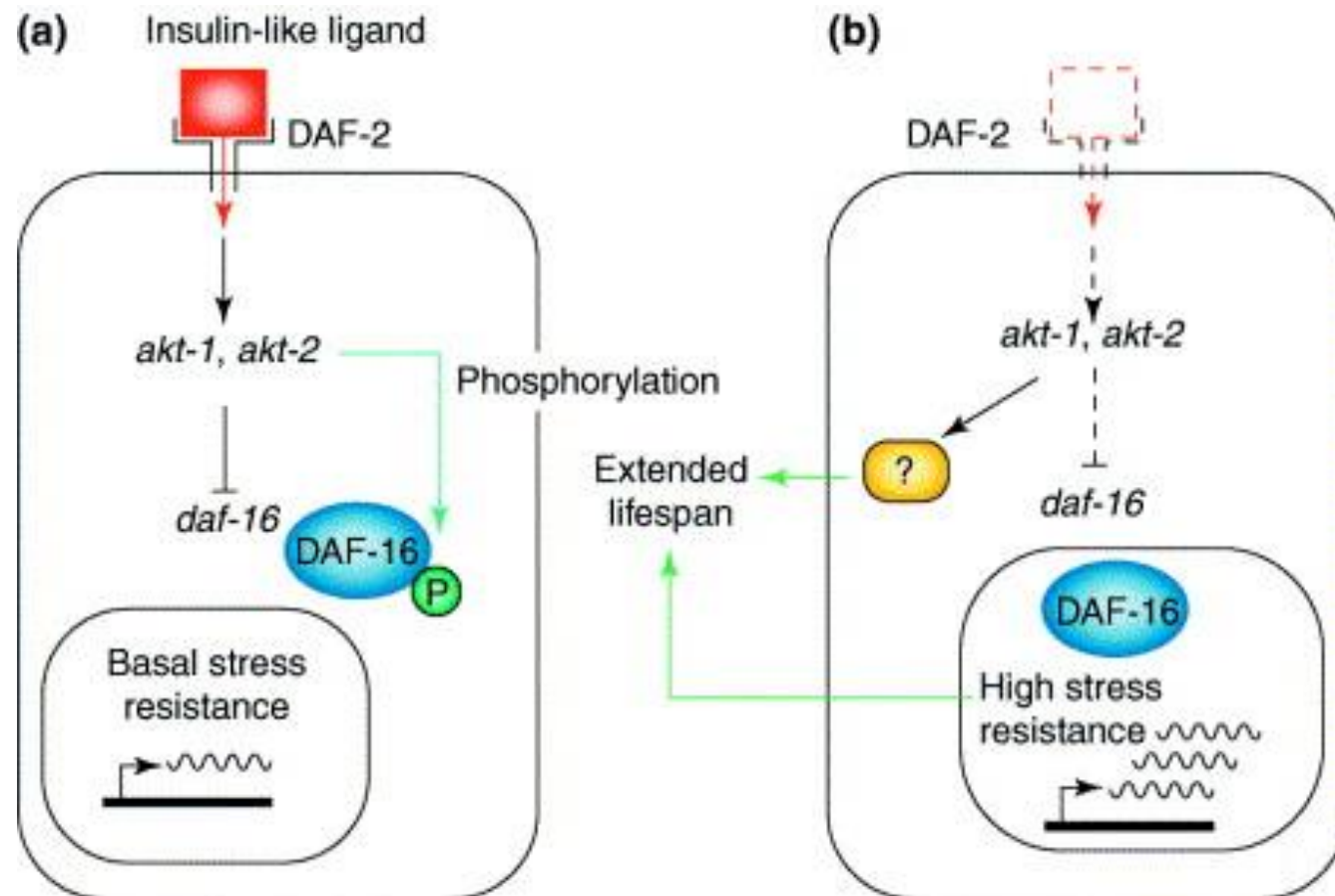
A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type

**Cynthia Kenyon, Jean Chang, Erln Gensch,
Adam Rudner & Ramon Tabtlang**

Department of Biochemistry and Biophysics, University of California at
San Francisco, San Francisco, California 94143-0554, USA

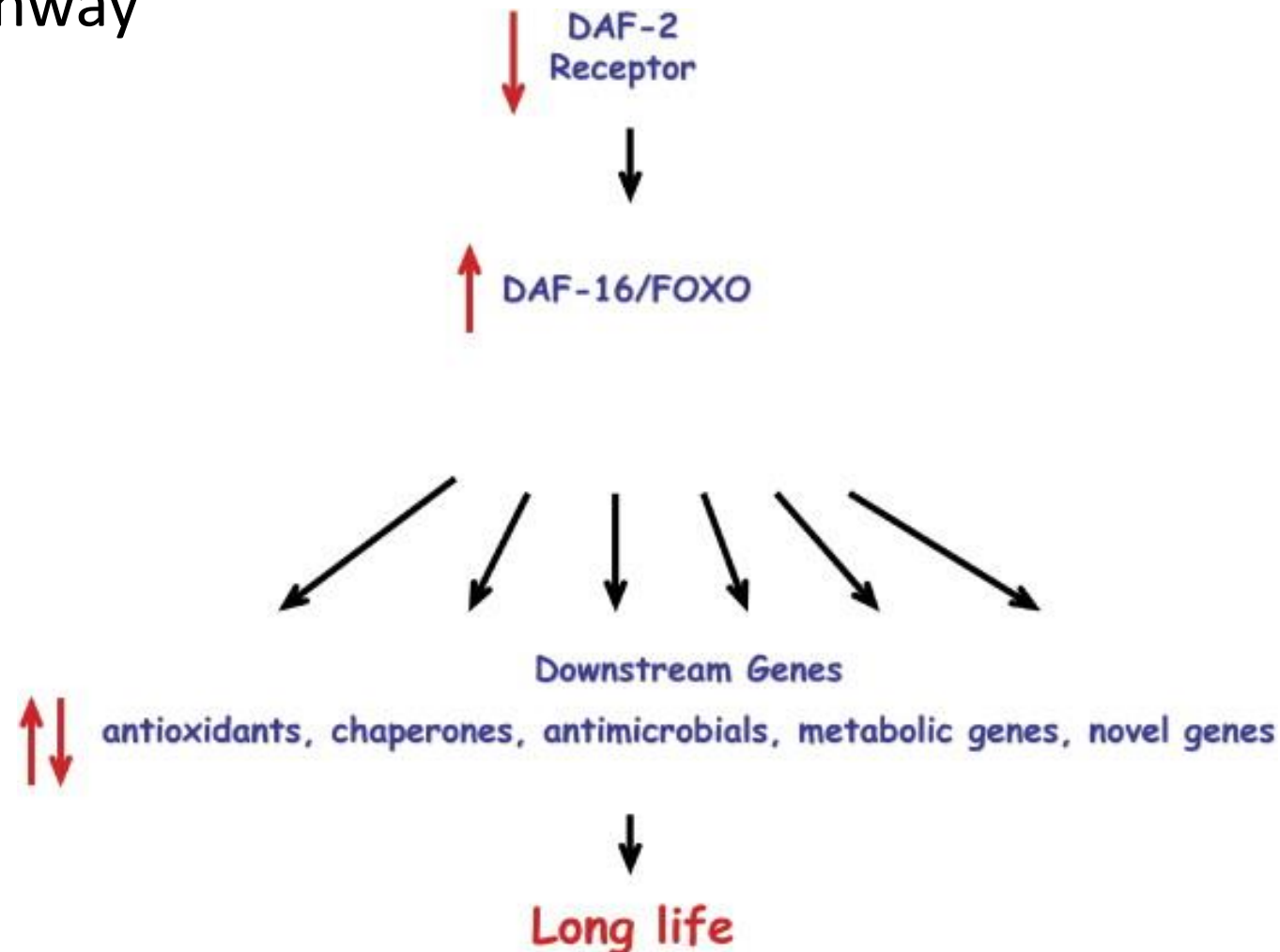
Генетические механизмы контроля старения

- Insulin/IGF-1 pathway



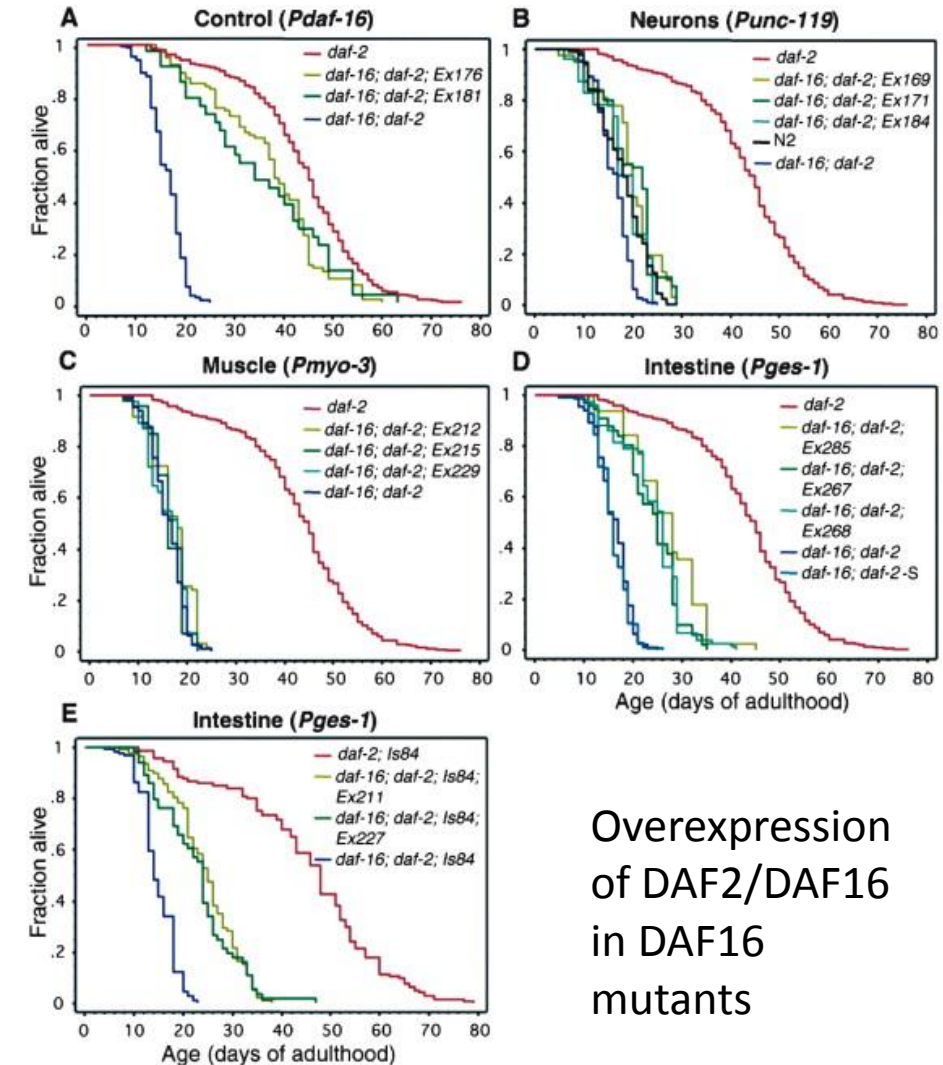
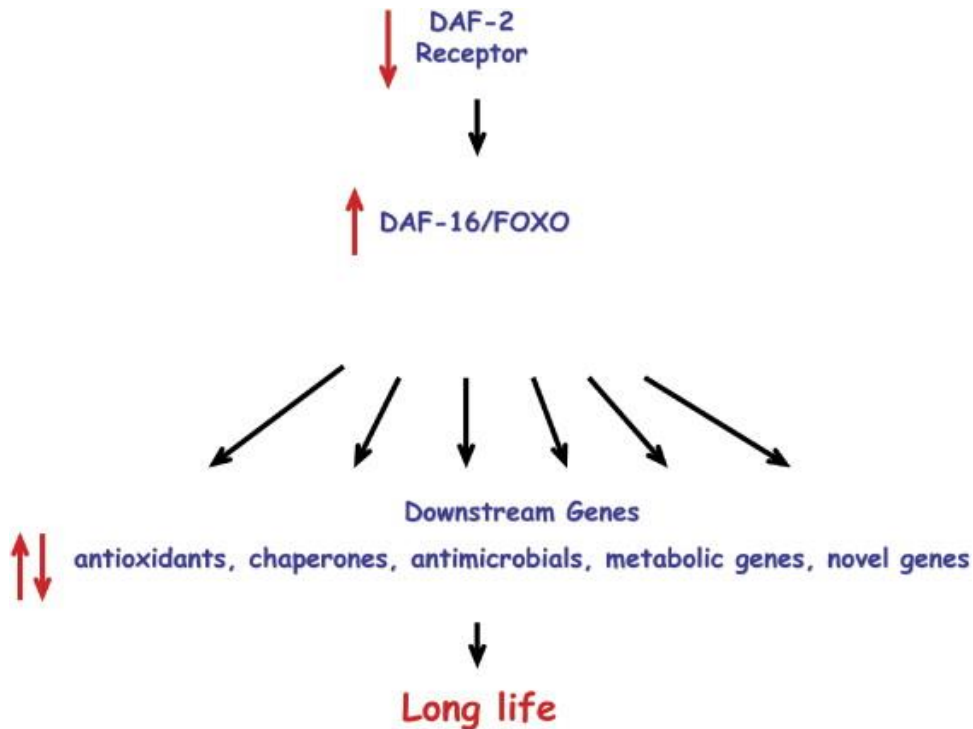
Генетические механизмы контроля старения

- Insulin/IGF-1 pathway



Генетические механизмы контроля старения

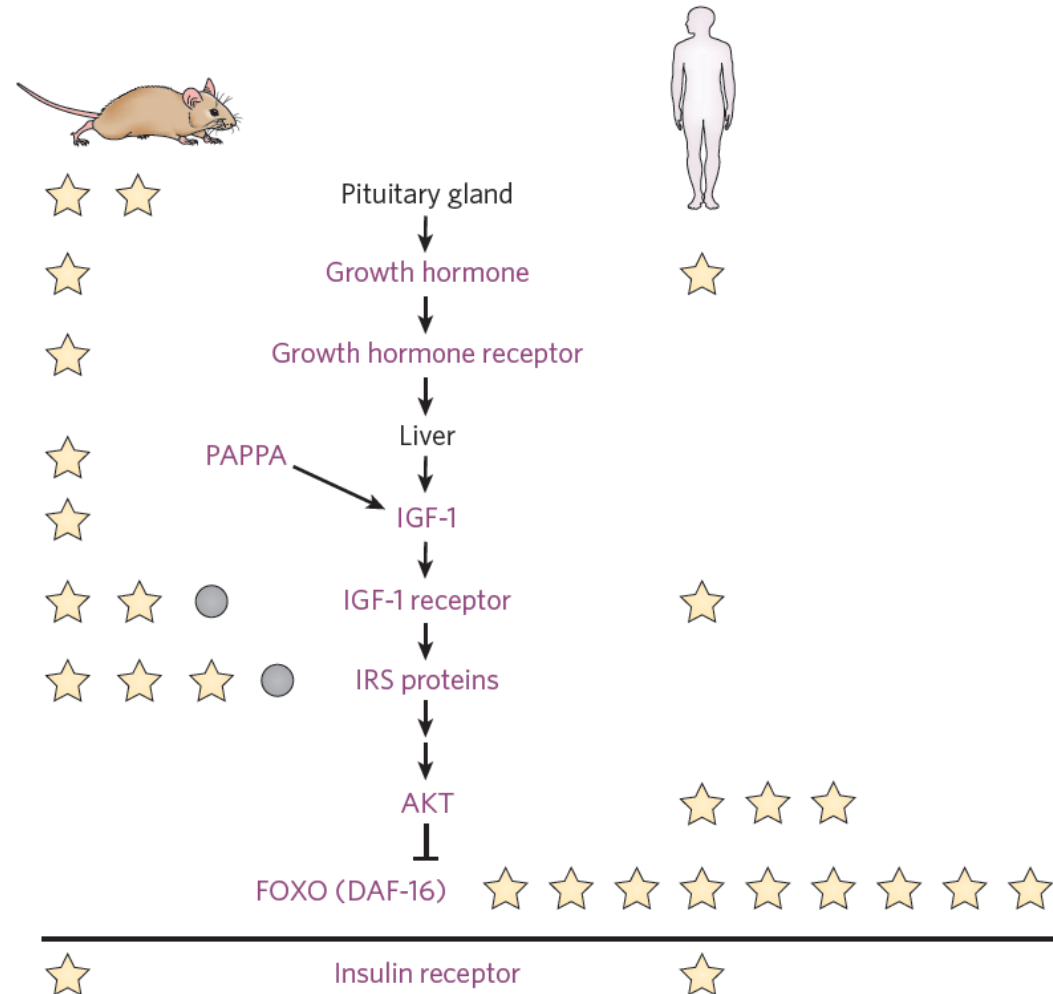
- Insulin/IGF-1 pathway



Генетические механизмы контроля старения

- Insulin/IGF-1 pathway

Эволюционная
консервативность



Генетические механизмы контроля старения

- Insulin/IGF-1 pathway

Гипотеза – путь
Insulin/IGF-1 -
сенсор питания

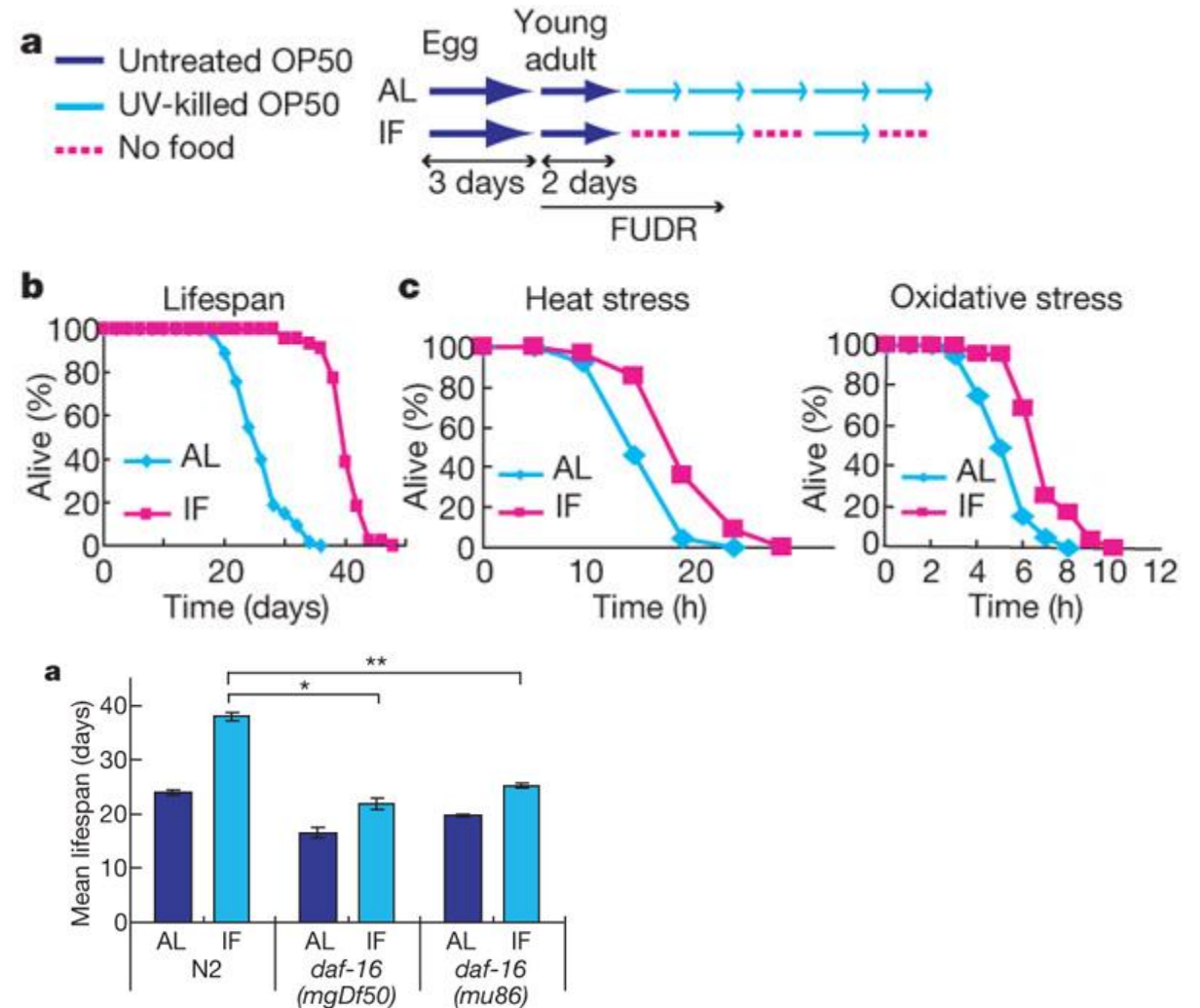
Проверка:

1. Ограничение питания увеличивает продолжительность жизни
2. Это увеличение продолжительности жизни зависит от пути Insulin/IGF-1
3. Наблюдается сходство в экспрессии генов Insulin/IGF-1 пути при ограничении питания

Генетические механизмы контроля старения

- Insulin/IGF-1 pathway

Роль – сенсор питания



Signalling through RHEB-1 mediates intermittent fasting-induced longevity in *C. elegans*

Генетические механизмы контроля старения

- Insulin/IGF-1 pathway

Роль – сенсор
питания

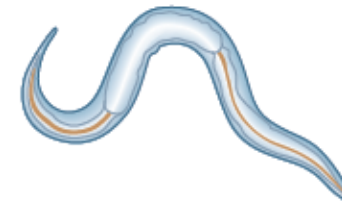
Нехватка питательных веществ



«Надо переждать...»



Увеличение
продолжительности жизни



Food limitation
starting in
middle age

↑ AMP kinase



DAF-16

Every-other-day
feeding

↓ Insulin/IGF-1
signaling



DAF-16

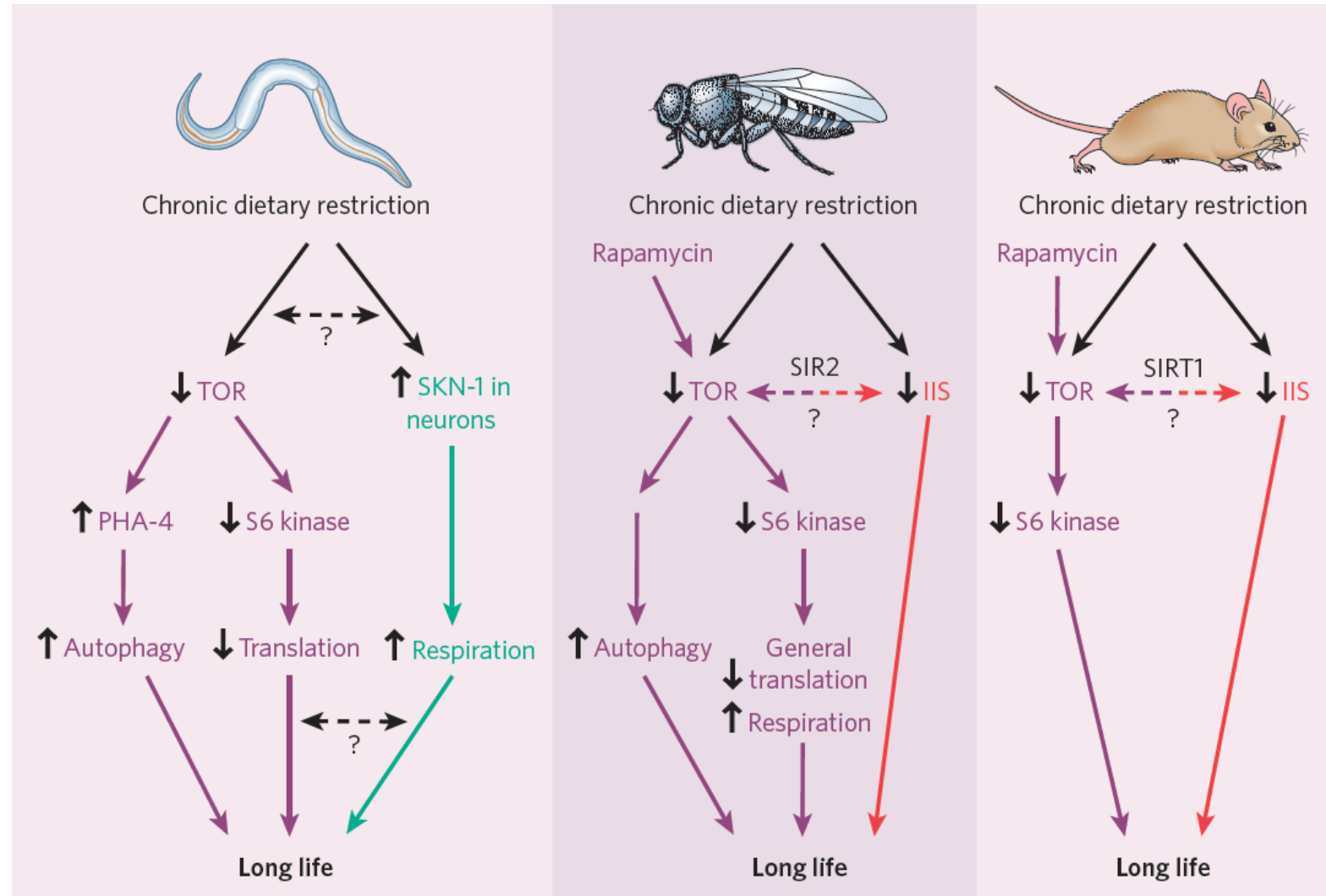
Long life



Генетические механизмы контроля старения

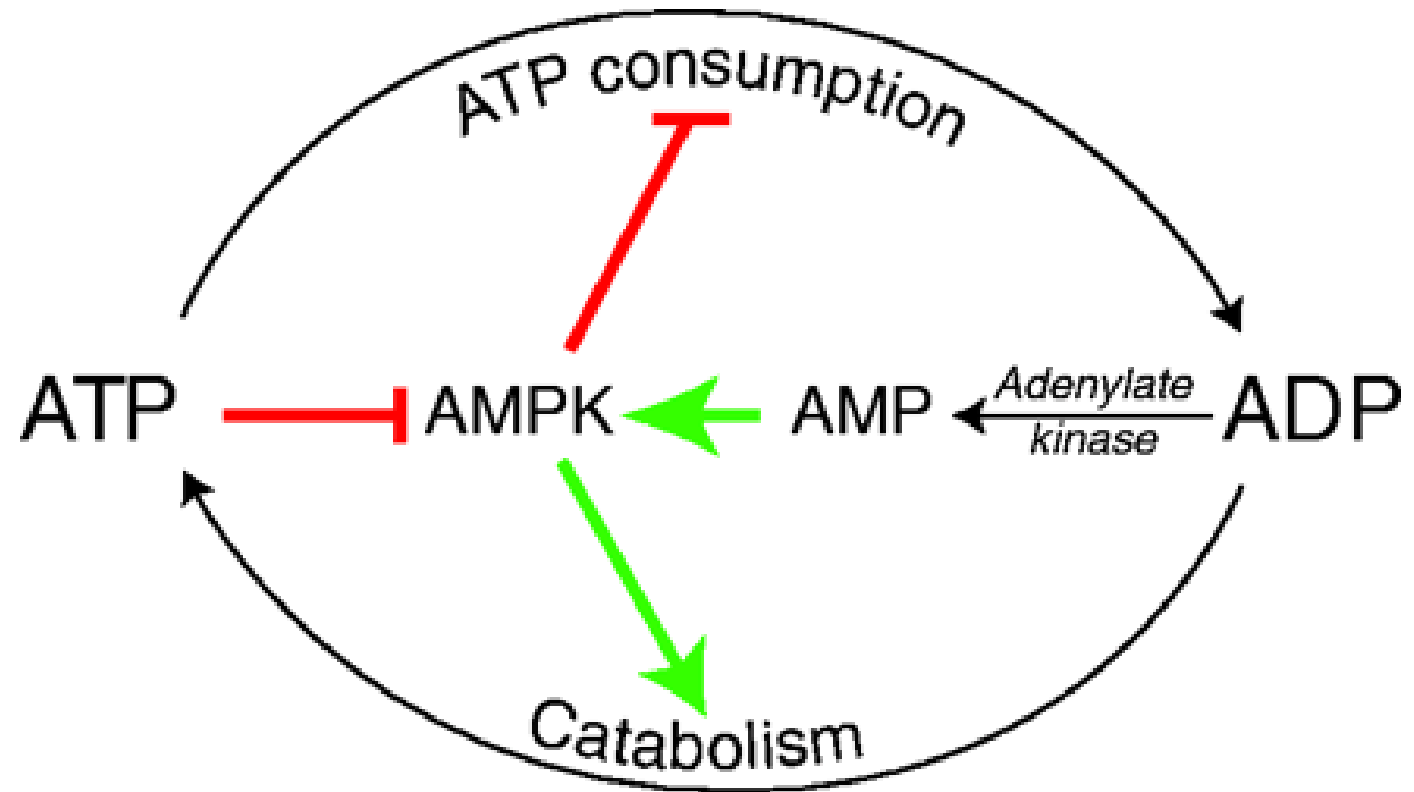
- Tor signaling

Роль – сенсор
питания
(аминок-т)



Генетические механизмы контроля старения

- AMP kinase cascade



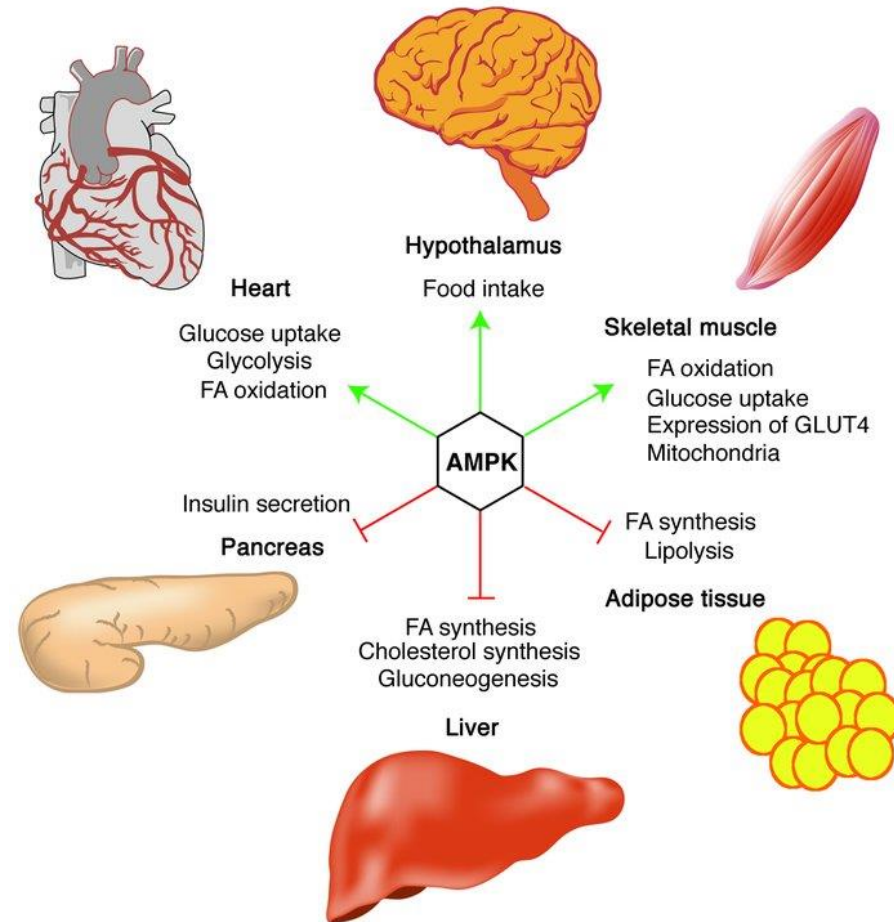
Генетические механизмы контроля старения

- AMP kinase cascade

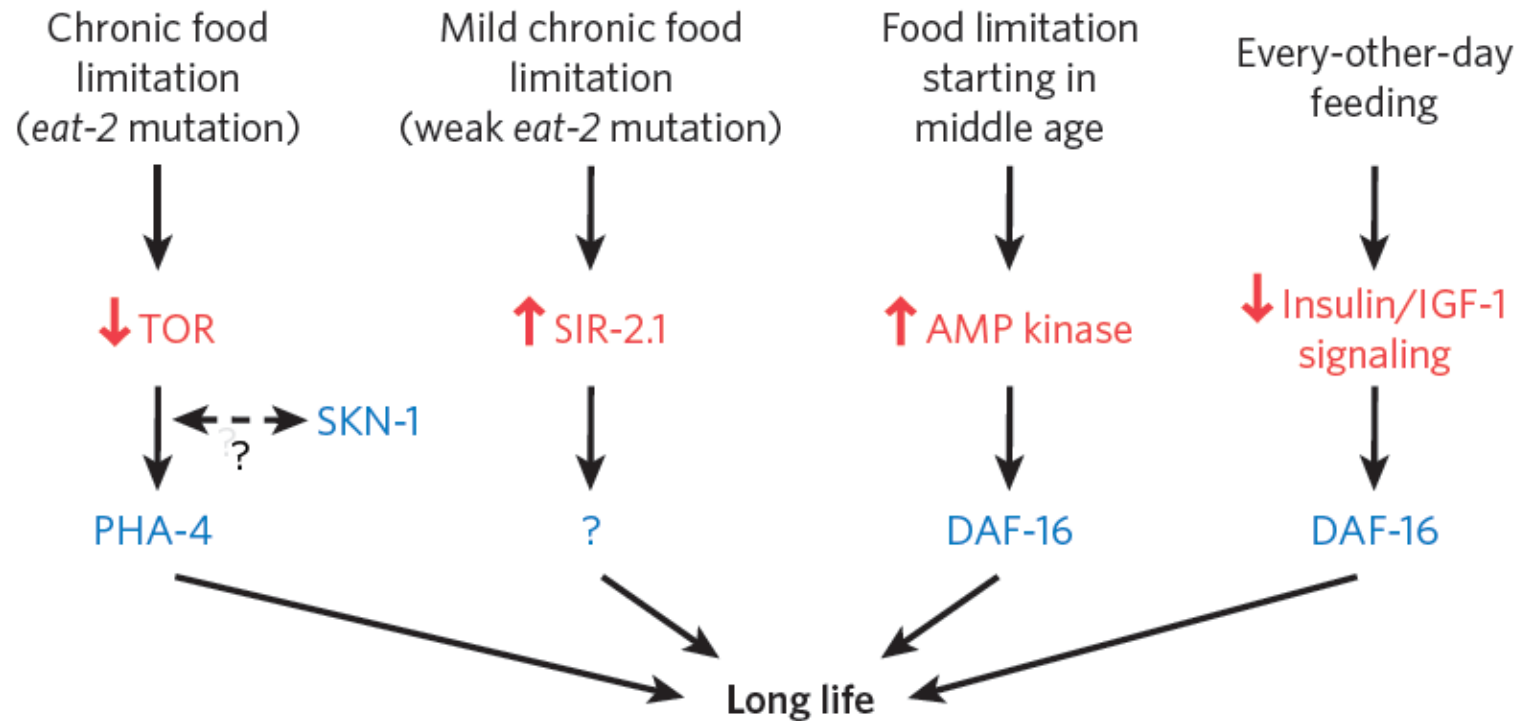
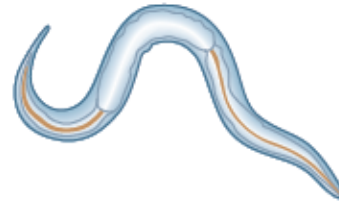
AMP kinase
overexpression



Extends lifespan



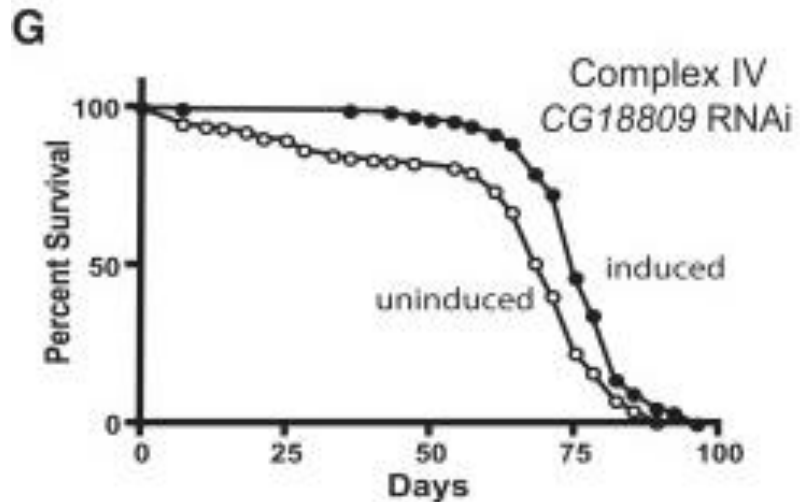
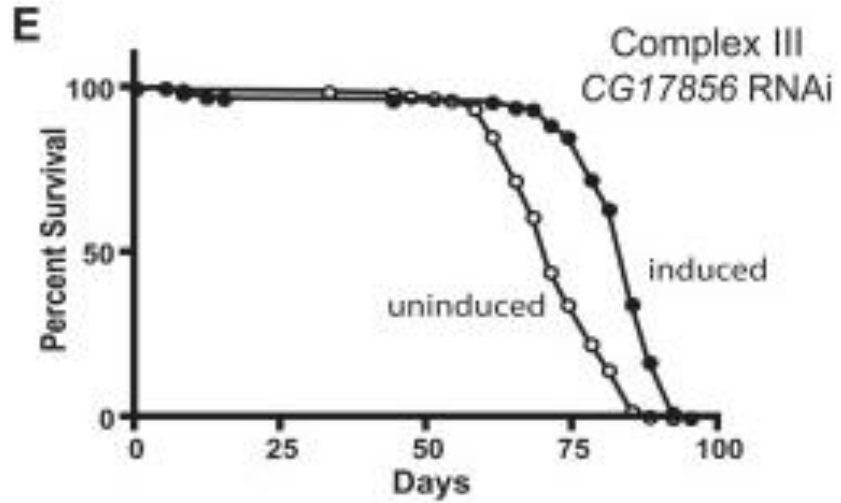
Генетические механизмы контроля старения



Противоречия существующих механизмов

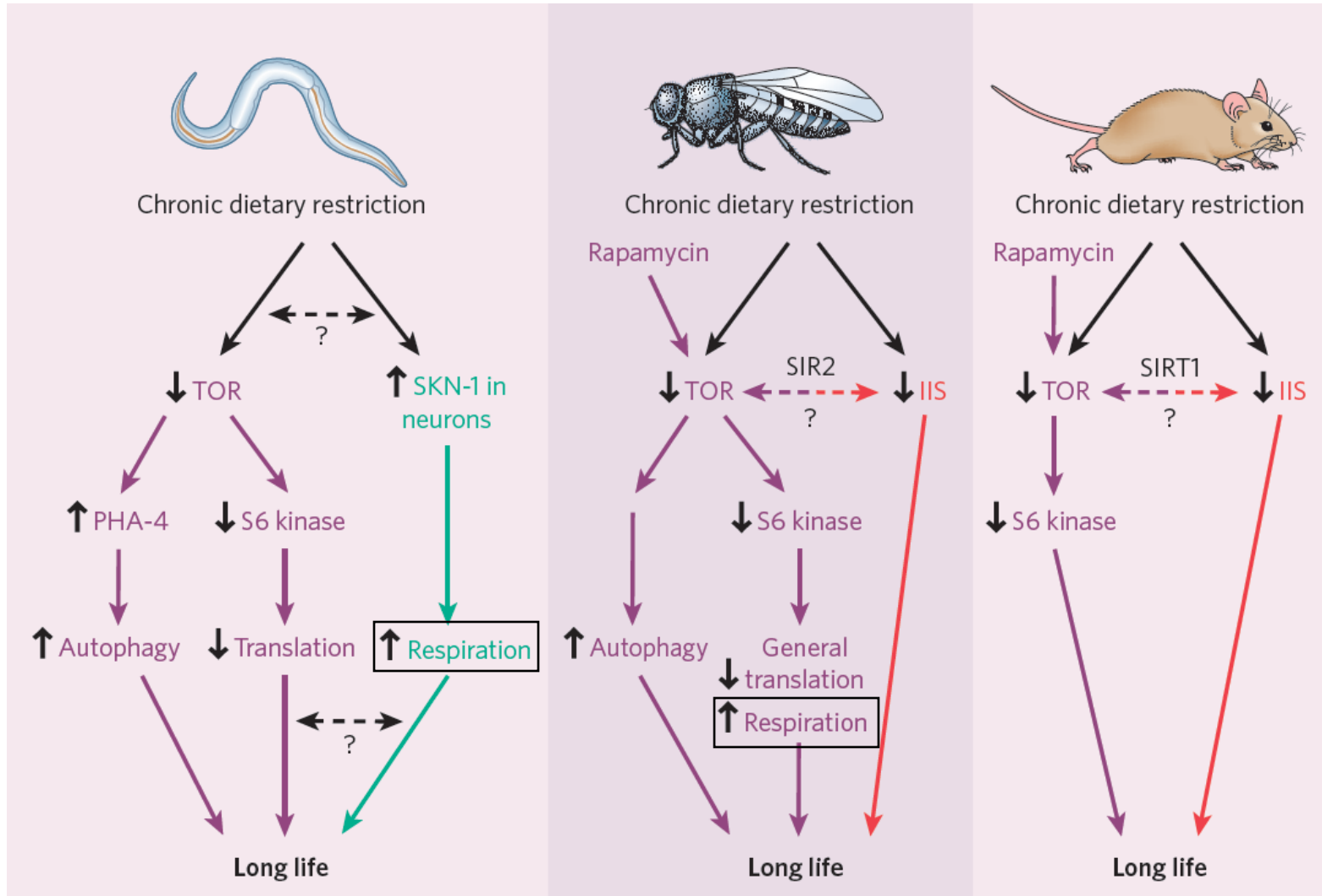
Дыхание – хорошо или *плохо*?

Дыхание – хорошо или *плохо*?



Показано для *C. elegans*, дрожжей,
дрозофилы, мыши

Дыхание – хорошо или плохо?



Влияет ли ограничение питания на продолжительность жизни людей?

	кКал/день		Ожидаемая ПЖ, лет М / Ж
США	3770		75 / 80
Европа	3314	- 17%	77 / 83
Япония	2761	- 27%	79 / 86
Окинава	1500-1800	- 50%	максимум столетних

Какие ещё факторы влияют на продолжительность жизни у людей?

1. Генетические факторы

Прогерии и сегментарные прогероидные синдромы у человека
(Hasty et al., 2003; Vijg, Calder, 2004, с изменениями)

Синдром	Частота	Характер наследования	СПЖ, лет	Гены	Мишень (дефект) в геноме
Синдром Хатчинсона—Гилфорда	$<1/1 \cdot 10^6$	<i>De novo</i>	~13	<i>Ламин А и С</i>	Стабильность ядра и транскрипции?
Синдром Вернера	$<1/1 \cdot 10^5$	Аутосомально-рецессивный	~50	<i>WRN</i>	ДНК-геликаза (RecQ), экзонуклеаза
Синдром Ротмунда—Томсона	$<1/1 \cdot 10^5$	Тот же	Нормальная?	?	ДНК-геликаза (RecQ)
Синдром Кокейна	$<1/1 \cdot 10^5$	»	~20	<i>CSA, ERCC6, ERCC2, ERCC5</i>	Репарация ДНК
Трихотриодистрофия	$<1/1 \cdot 10^5$	»	~10	?	Репарация ДНК, транскрипция оснований
Атаксия—телангиоэктазия	$<1/6 \cdot 10^4$	»	~20	<i>ATM</i>	Повреждение ДНК сигнальной протеин киназы
Синдром Дауна	$<1/1 \cdot 10^3$	<i>De novo</i>	~60	<i>DCR</i>	Антиоксидантная защита?

Какие ещё факторы влияют на продолжительность жизни у людей?

1. Генетические факторы

Ген	Полиморфизм (аллель)	Ассоциированное заболевание	Ассоциация с долголетием
Метаболизм липидов			
<i>APOE</i>	E2, E3, E4	БА,* ССЗ	+/-
<i>APOB</i>	3' APOB-VNTR	Коронарная артериальная гипертензия	+/-
<i>APOCIII</i>	SstI (C)	ИНСД	+
<i>APOA-I</i>	MspI (муж.)	ССЗ	+
<i>APOA-IV</i>	HincII	ССЗ	+
<i>CETP</i>	I405V	ССЗ	+/-
Передача сигнала инсулина, метаболизм углеводов			
<i>APOCIII</i>	T-455 C	СД-2	+
<i>IGF-1R</i>	G/A	СД-2, метаболический синдром	+
<i>IGF-1</i>	CA повторы	То же	+
<i>TH-INS-FokI</i>		СД-2	-
<i>PI3KCB</i>	T-C 359 pb	СД-2	+
<i>YTHDF2</i>		СД-2	+
Энергетический обмен			
<i>Klotho</i>	G-395A, C1818T	Атеросклероз, остеопения	+
<i>SIRT3</i>	G477T (муж.) VNTR (муж.)	Нарушение обмена веществ	+
<i>mtDNA</i>	Гаплотип J (муж.) C150E	Митохондриальные болезни, ИНСД, КАБ, болезнь Паркинсона? БА?	+
<i>PPARγ</i>	Pro/Ala	Ожирение	+

Ген	Полиморфизм (аллель)	Ассоциированное заболевание	Ассоциация с долголетием
Ренин-ангиотензиновая система			
<i>REN</i>	10 аллель	ЭГ, ССЗ	+
<i>ACE</i>	I/D	ИМ, БА, ИНСД, ИБС, инсульт	+/-
<i>AGT</i>	T235	ЭГ, ССЗ	+
Обмен гомоцистеина			
<i>MTHFR</i>	C/T	Метилирование гомоцистеина	+/-
Свертывание крови			
<i>Фактор VII</i>	R/Q353, -323ins10	ИМ, тромбоэмболия	-
<i>RAII</i>	4G/5G	То же	+/-
<i>Фибриноген</i>	-455G/A	Коронарная артериальная гипертензия	-
<i>Протромбин</i>	20210G/A	ИМ	-
<i>GPIIIa</i>	A1/A2	ССЗ	-
<i>GP2b3a</i>		ССЗ	-
<i>TPA</i>	Intron 8 ins311	ИМ? Инсульт	-
<i>CRP</i>	-1059G/C	ССЗ	-/+
Антиоксидантная защита			
<i>SOD2</i>	T/C 401	?	-
<i>PON1 (пара-оксоназа I)</i>	Arg192, M55	ССЗ	+
<i>HSP70 A1A</i>	T247 C	Снижение устойчивости к стрессу	+
<i>HSP70 A1B</i>	A1267G		+
<i>HS PAIL</i>	-110A C		+
Гены «внешней среды», метаболизм ксенобиотиков			
<i>CYP 1A1</i>	T461N, 3801T > C	Рак, лейкозы	+
<i>CYP1B1</i>	432L	Рак, гормональные нарушения	+
<i>CYP2D6</i>	3(A4637 del)	Болезнь Паркинсона, рак	+/-
	4(G1934Atrans)		
<i>GSTM1</i>	0/0	Рак, бронхиальная астма, привычное невынашивание	+/-
<i>GSTT1</i>	0/0	То же	+
<i>NAT2</i>	C481T, G590A, G857A, G191A	Рак, эндометриоз	+/-
Гены-онкосупрессоры			
<i>P53</i>	Arg72Pro	Рак, апоптоз	+/-
<i>CLU/Apo J</i>		Рак, апоптоз, клеточный гомеостаз	+

Какие ещё факторы влияют на продолжительность жизни у людей?

2. Профессиональные риски

Comparative mortality rates, by profession, in Switzerland (average = 100)Comparative mortality rates, by profession, in Switzerland

OCCUPATIONAL CATEGORY	OCCUPATIONAL GROUP	COMPARATIVE MORTALITY
Agriculture	Occupations in forestry	148.6
	Other occupations in the construction industry	151.2
Construction	Construction and building construction labourers	148.3
	Stone, earth and glass processing	125.4
Textile, paper andchemical industries	Textile manufacture	122.9
Wood processing	Other occupations in the wood-processing industry	134.7
Metal and machinery industry	Watch making	129.2
	Technicians	75.4
Technical professions	Machine operators, auxiliary technical occupations	74.8
	Communications	77.4
Transport and Communications	Accountants	61.6
	Architects, engineers	75.7
Commerce	Medical doctors	63.2
	Teaching, education	62.5
	Clergy/Religious professionals	59.8

Какие ещё факторы влияют на продолжительность жизни у людей?

2. Профессиональные риски

**Увеличение ожидаемой продолжительности жизни
по сравнению с ПЖ населения**

у элитных спортсменов :

Бегуны на длинные дистанции и лыжники	+ 2,8- 5,7 лет
Игровые виды (футбол, хоккей, баскетбол)	+ 4,0 года
Силовые виды (штанга, бокс, реслинг)	+ 1, 6 года



Какие ещё факторы влияют на продолжительность жизни у людей?

3. Образ жизни

5 факторов риска преждевременной смерти у женщин в США:

Курение: > 1-14 сигарет в день

Индекс веса тела: > 25

Низкая физическая активность < 30 минут в день

Диета с избытком жира и с низким уровнем потребления фруктов и овощей, орехов, сои, рыбы, волокон, полиненасыщенных жирных кислот

Потребление алкоголя 0 и > 15 грамм в день

Эволюционные аспекты биологии продолжительности жизни

- **Проблема:** увеличение продолжительности жизни не является адаптивным
- Вероятно, выживаемость после размножения является косвенным результатом работы генов, адаптивный эффект которых был необходим в «юности»

Species	Maximum life span (years)	Age at weaning (years)	Age at last birth (years)
Orangutan (<i>Pongosp.</i>)	58.7	7.0	41
Gorilla (<i>Gorilla</i> sp.)	54	4.1	42
Bonobo (<i>P. paniscus</i>)	50.0+		
Chimpanzee (<i>P. troglodytes</i>)	53.4	4.5	42
Modern human (<i>H. sapiens</i>)	85-122	2.8	45

Эволюционные аспекты биологии продолжительности жизни

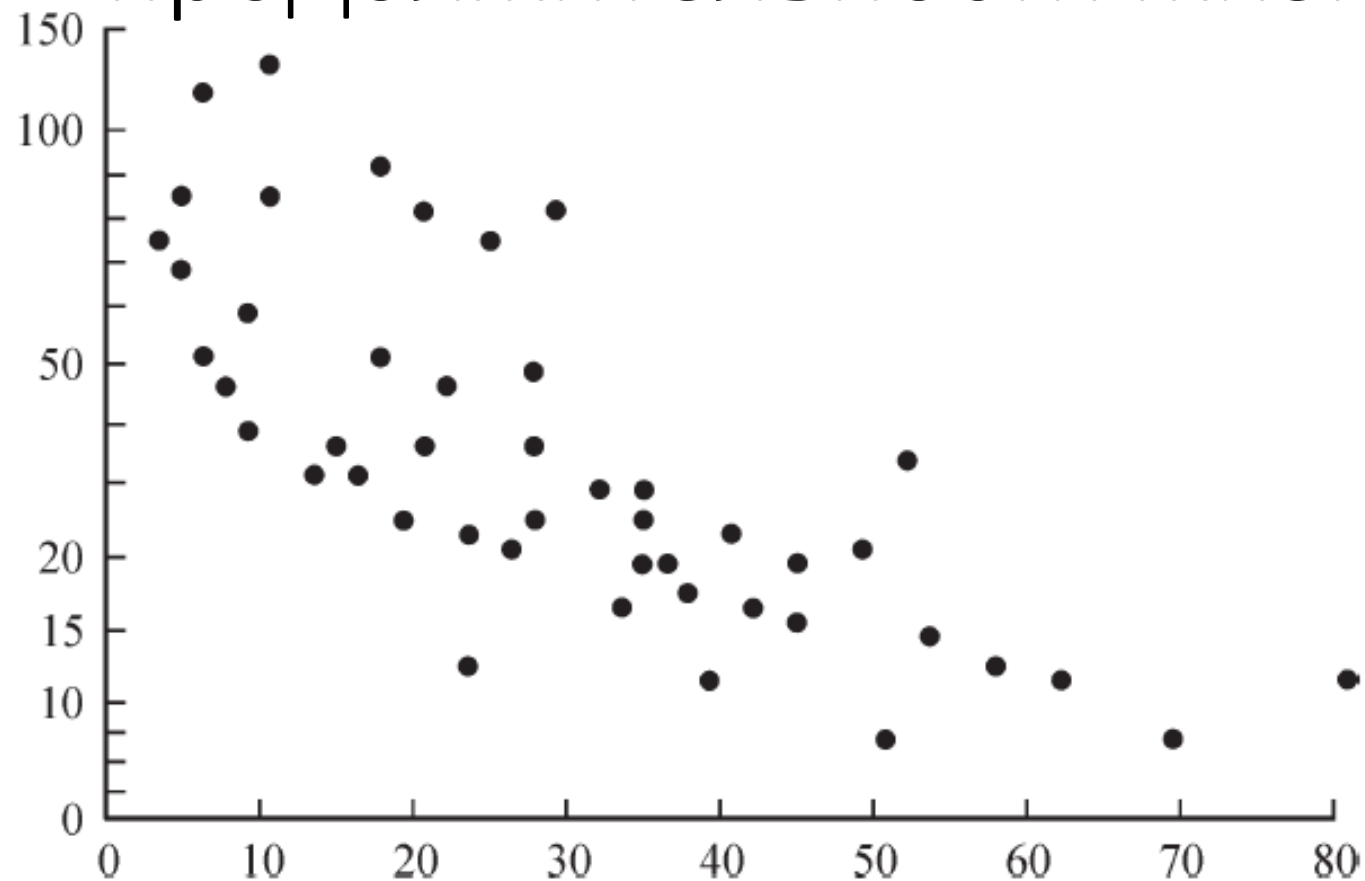


Рис. 3.1. Зависимость между репродуктивным потенциалом и долгожительством у 47 видов млекопитающих.

По оси абсцисс — продолжительность жизни, годы; *по оси ординат* — потенциальное число потомков, log.

Эволюционные аспекты биологии продолжительности жизни

Гены

Private

- Не оказывают роли в раннем возрасте, но влияют на

выживаемость в позднем

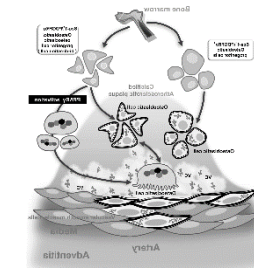
Примеры: мутации, ассоциируемые с наследственными формами Альцгеймера, болезни Хантингтона

Public

- Гены антагонистичной плейотропности

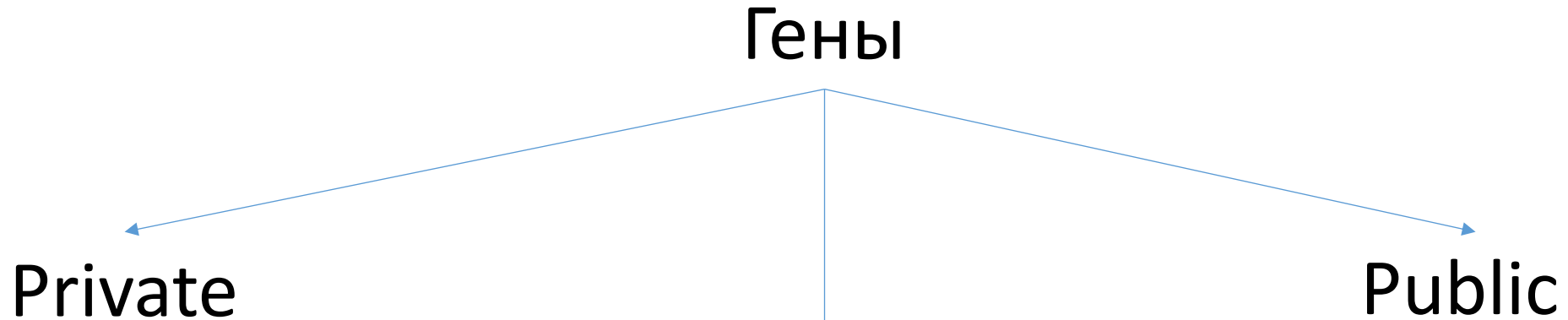
Примеры:

1. Накопление Ca^{2+} в костях → накопление Ca^{2+} в артериях



Эволюционные аспекты биологии продолжительности жизни

Гены



Private

- Не оказывают роли в раннем возрасте, но влияют на выживаемость в позднем

Примеры: мутации, ассоциируемые с наследственными формами Альцгеймера, болезни Хантингтона

Public

- Гены антагонистичной плейотропности

Примеры:

2. Ген p53 – апоптоз или рак?

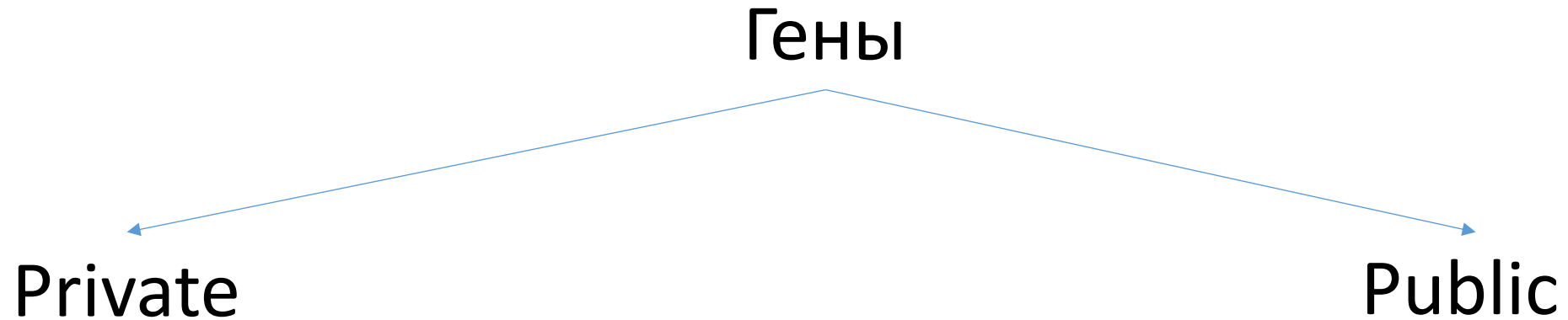
Активность гена p53 в молодости →

Снижение риска онкологии →

Увеличение количества клеток сердечной мышцы и мозга →

Увеличение риска инфаркта и дегенеративных заболеваний цнс

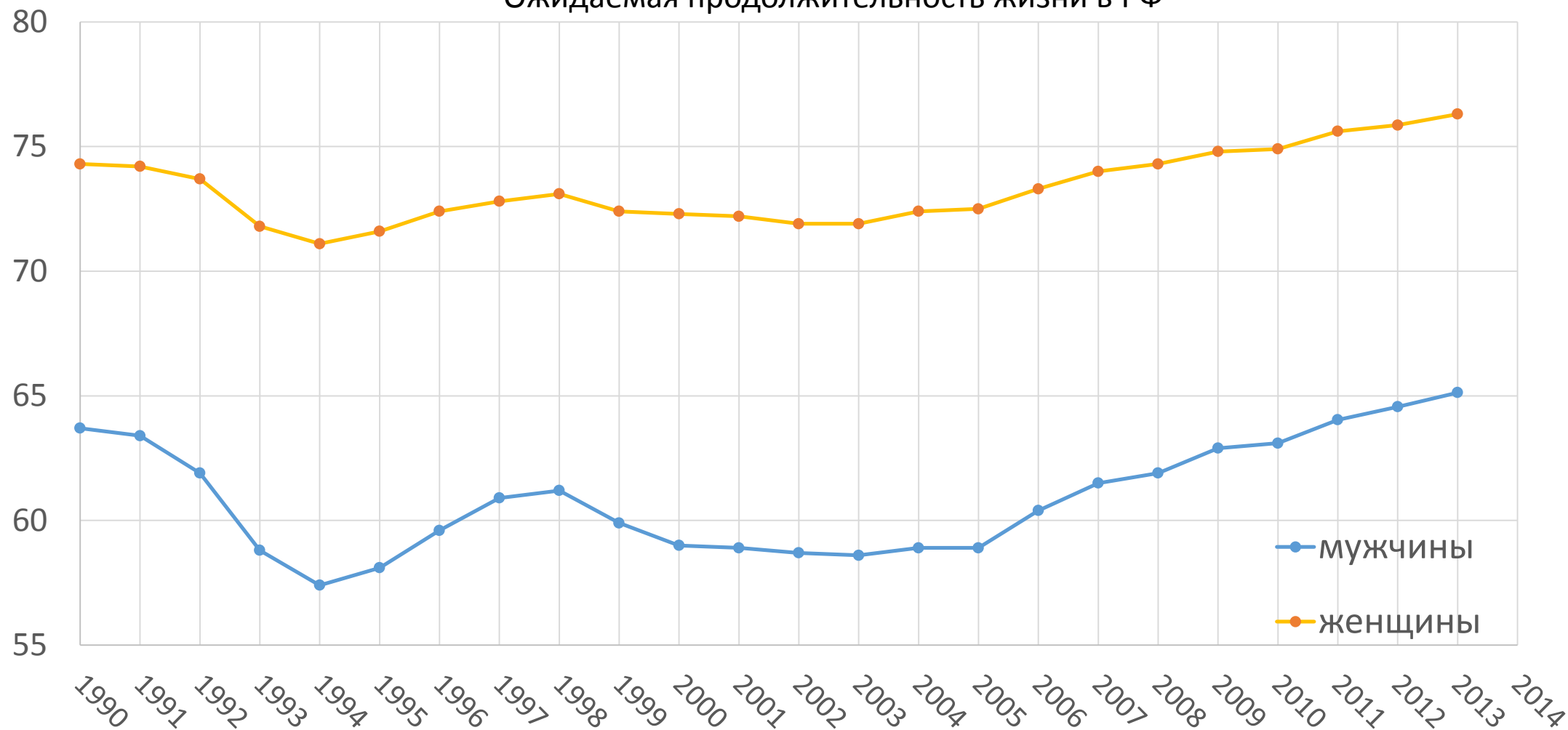
Эволюционные аспекты биологии продолжительности жизни



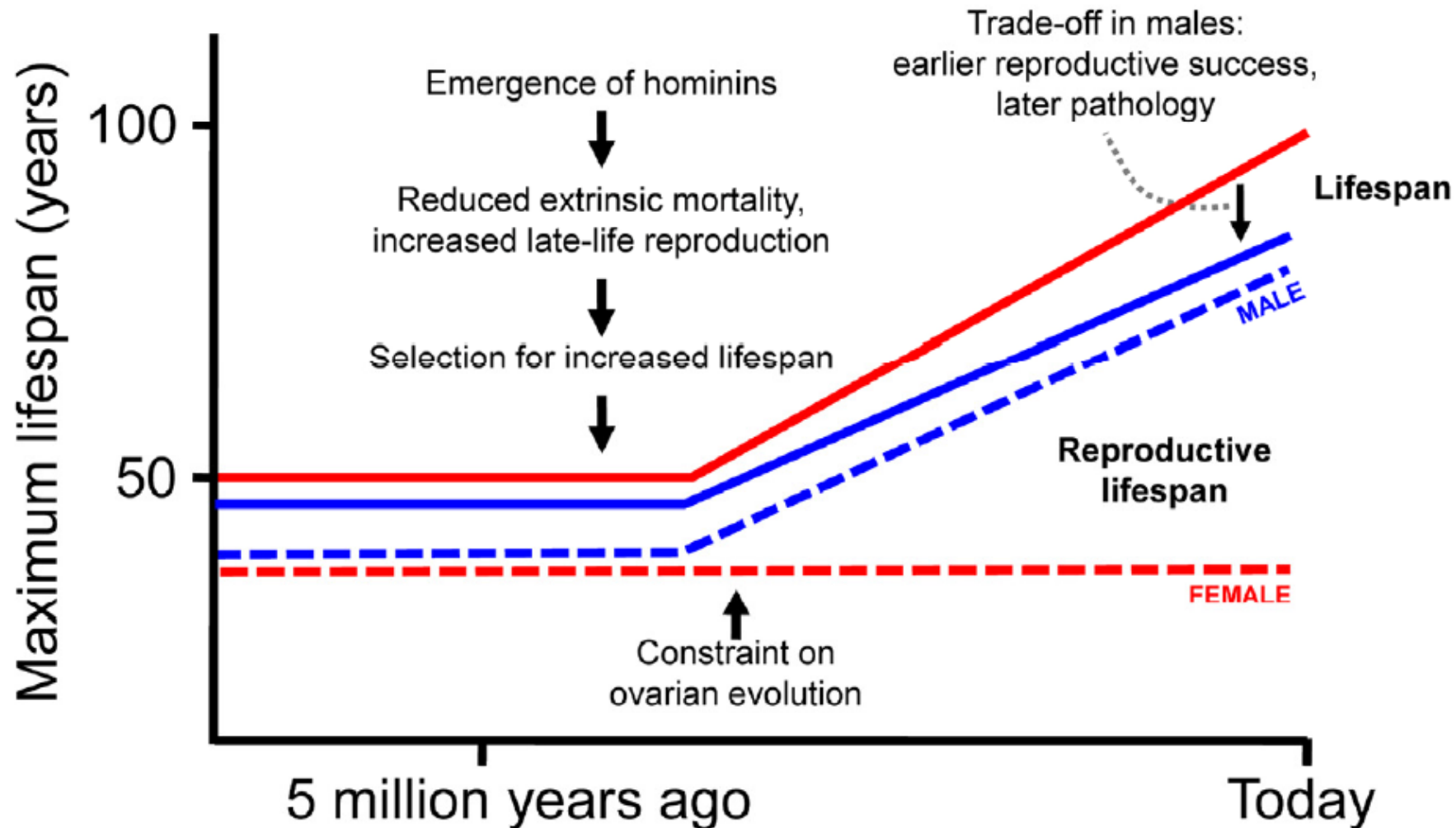
**Таким образом, с эволюционной точки зрения
старение это плата за повышение адаптивности в
молодости**

Эволюционные аспекты биологии продолжительности жизни

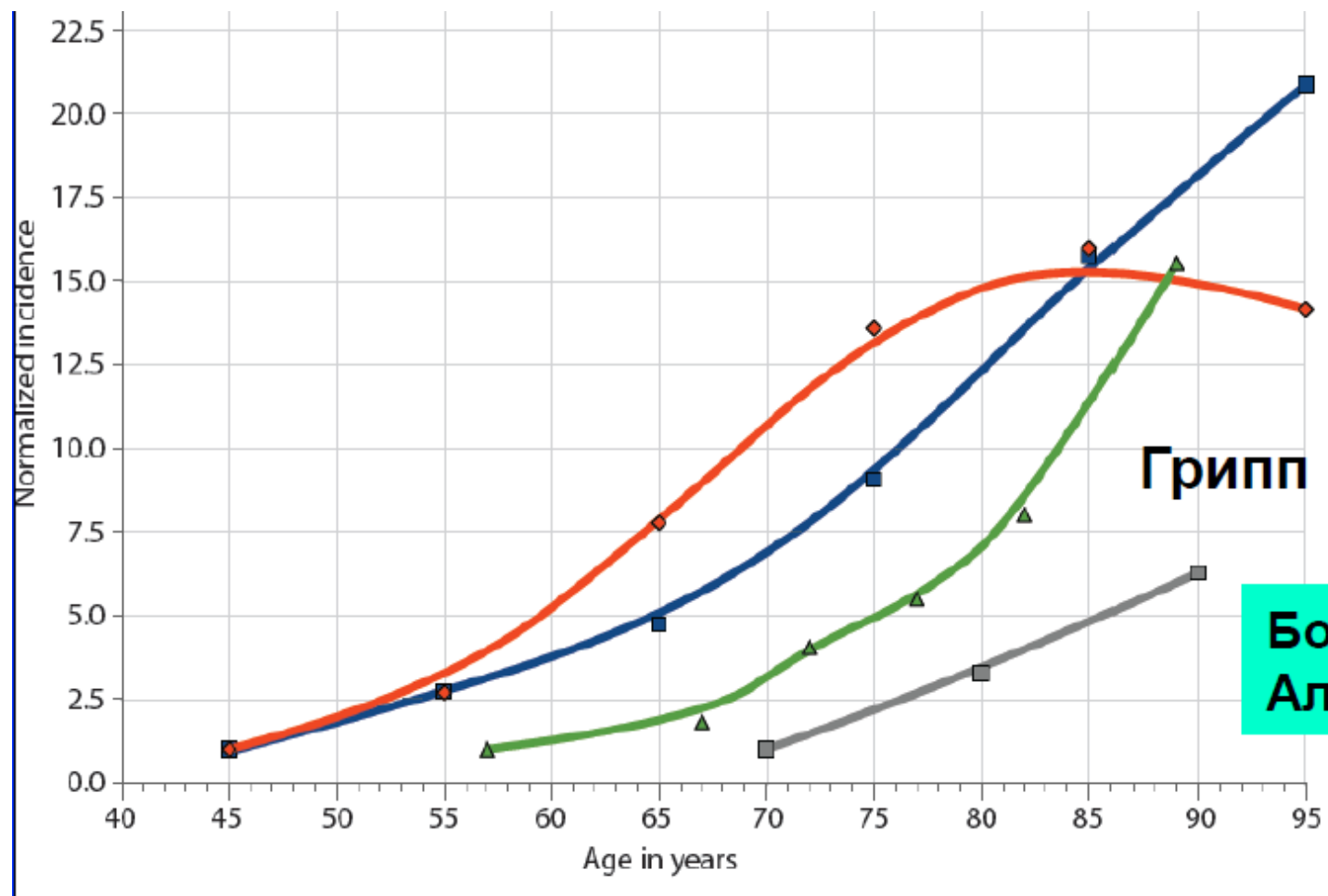
Ожидаемая продолжительность жизни в РФ



Эволюционные аспекты биологии продолжительности жизни



Есть ли у нас таблетка от старости?



**Сердечно-сосудистые
заболевания**

Рак

Грипп

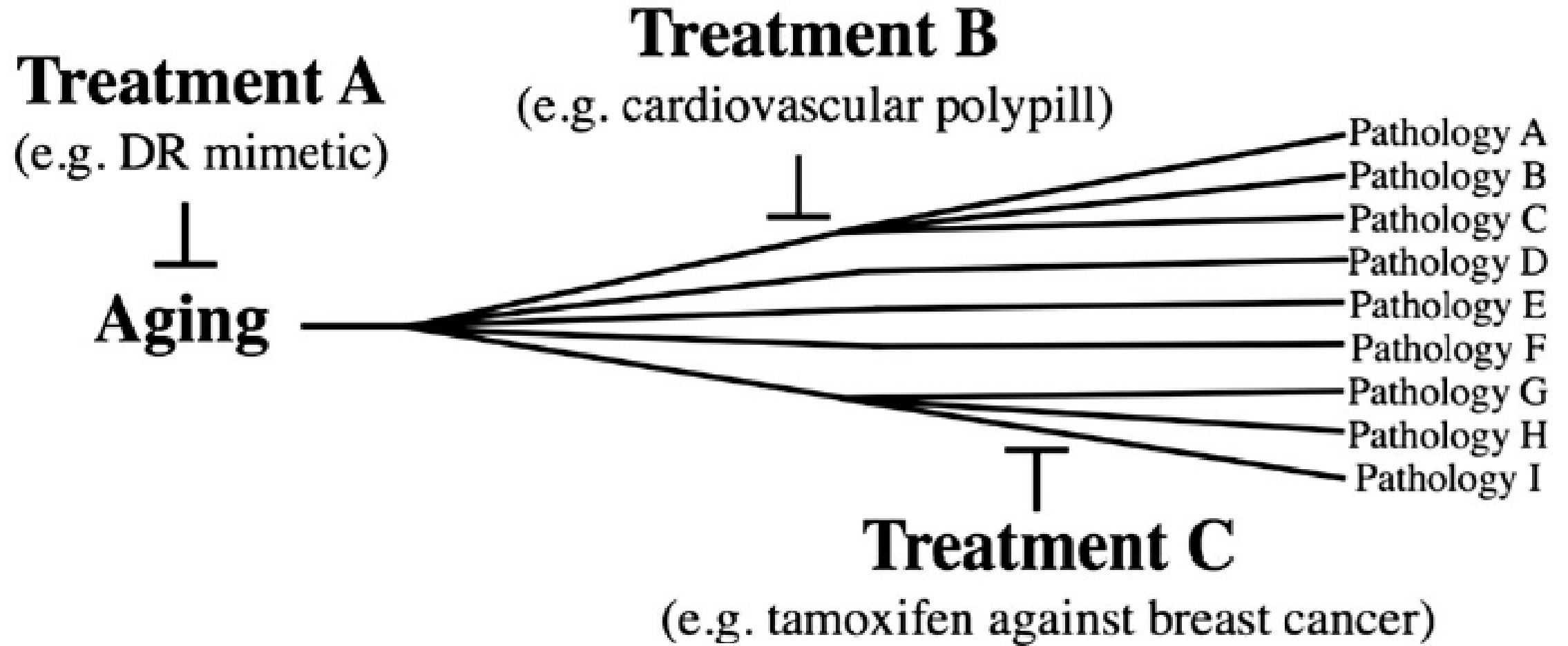
**Болезнь
Альцгеймера**

Есть ли у нас таблетка от старости?

Ожидаемое увеличение продолжительности жизни при устранении одной из причин смертности

	При рождении	в 65 лет
Сердечно-сосудистые заболевания	10.9	10.0
Заболевания сердца	5.9	4.9
Инсульт	1.3	1.2
Рак	2.3	1.2
Несчастные случаи	1.2	0.2
Грипп и пневмония	0.5	0.2
Инфекционные заболевания	0.2	0.2
Диабет	0.2	0.2

Есть ли у нас таблетка от старости?



What is an anti-aging treatment?

David Gems

Institute of Healthy Ageing, and Genetics, Evolution and Environment, University College London, Gower Street, London WC1E 6BT, United Kingdom

Литература

На русском языке:

В. Н. Анисимов, «Молекулярные и физиологические механизмы старения»

В зарубежной литературе:

David Gems – статьи и обзоры