



ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ



Saint Petersburg

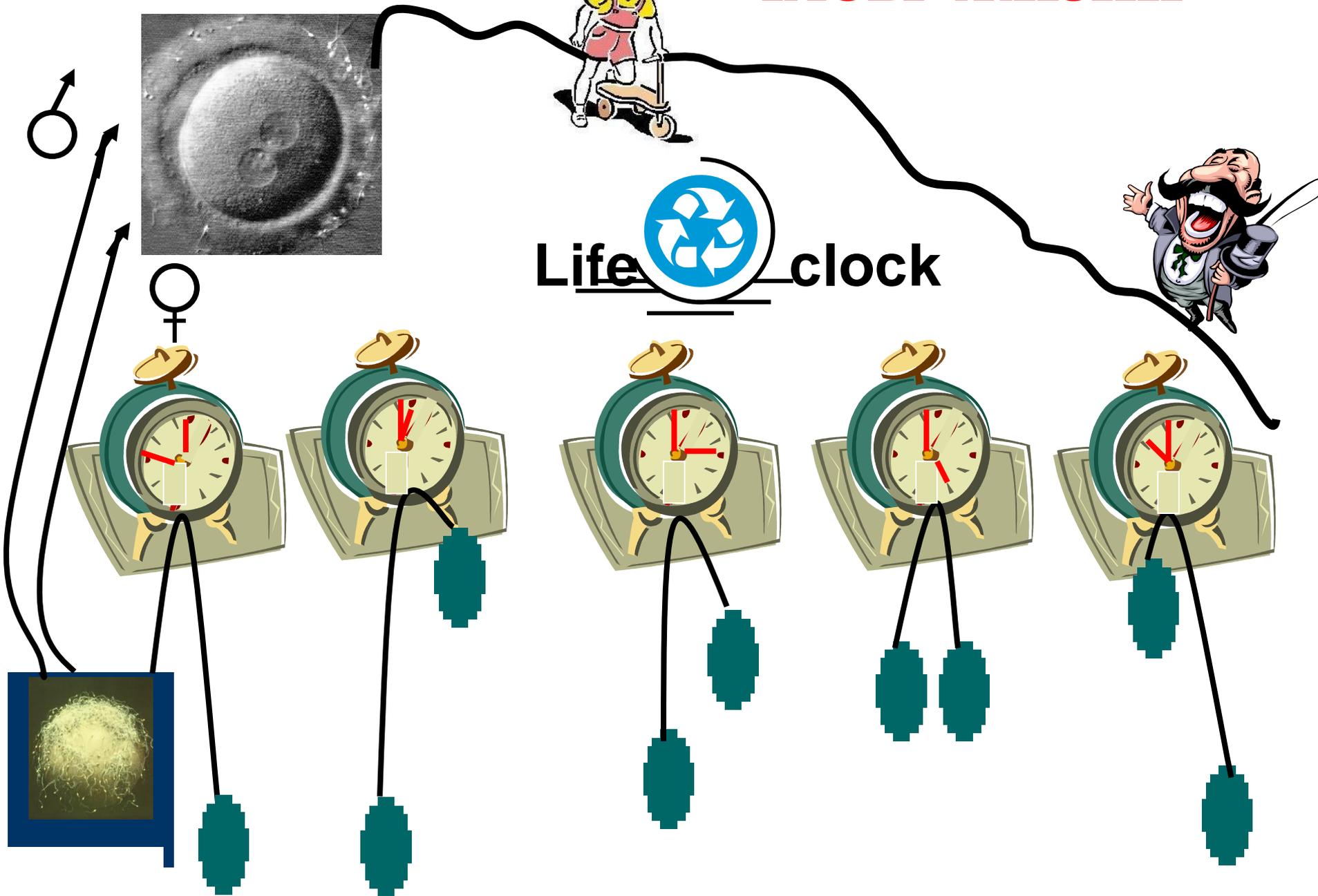
В.С.БАРАНОВ

О.С.ГЛОТОВ

**ФГБУ «НИИ АГ им.Д.О.Отта
СЗО РАМН**



ЧАСЫ ЖИЗНИ



ОСНОВНЫЕ ТИПЫ «ГЕНОВ СТАРЕНИЯ» (Age Regulated Genes)

1. Гены «биологических часов»
2. Гены «слабого звена»

ГЕНЫ «БИОЛОГИЧЕСКИХ ЧАСОВ»

ГЕНЫ	ВИДЫ/ удлинение жизни в %	ГЕНЫ /МИШЕНИ
FOXO 1-4	человек, мышь +100%	IGF1, rIGF1
Klotho	человек, мышь +31%	IGF1, Vit D
GH(гормон роста)	человек, мышь, крыса +10-150%	рецепторы, гормоны, ростовые факторы
Prop1 (Pou1F1)	человек, мышь +42%	Стимуляция гипофиза
Clock (CaO)	человек, аскарида +30%	Ubiquitin CoQ
CAT	человек, мышь (+15%)	Перекиси, свободные радикалы
P68Shc	человек, мышь +27%	RAS
SIR2(SIRT1)	человек, аскарида, дрозофила, дрожжи (+30%)	Выживаемость клеток, реакция на стресс

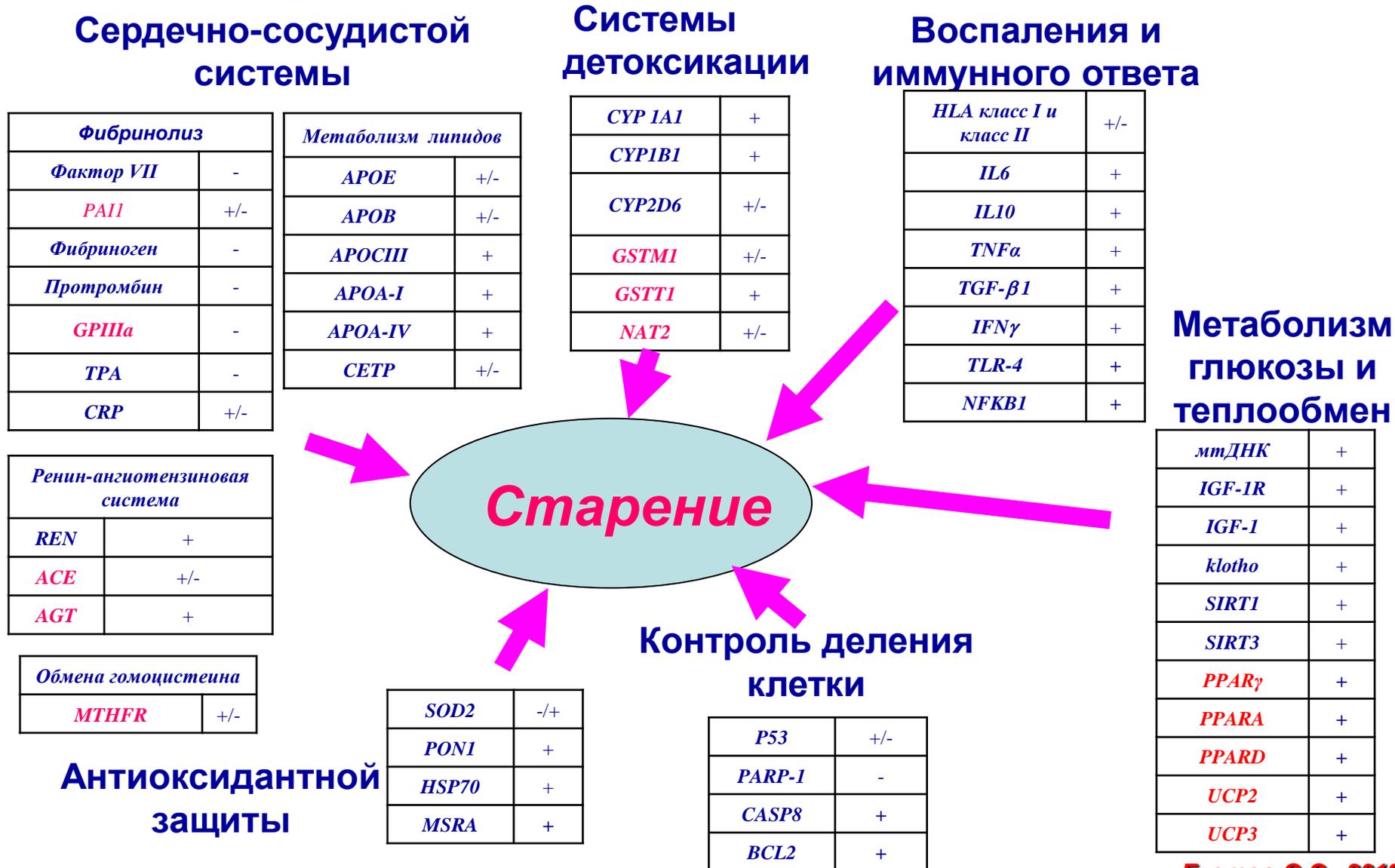
Гены семейства Sirtuin - новые гены долголетия

1. Повышение стабильности, репарации ДНК (Ku70, MyoD),
2. Координация реакции на стресс,
3. Активация репаративных процессов,
4. Повышение скорости энергообмена,
5. Ацетилирование гистонов H2, H4, H1 (P300),
6. **Активируют** факторы транскрипции (ФТ):
p53-ФТ апоптоза,
PGC1- дыхание и развитие мышц, рост клеток,
NCoR-метаболизм жиров **подавляет** реакции воспаления NF-kB-ФТ

2013 г.

- Активация сиртуиновых генов удлинняет жизнь мышей
- Голодание и снижение калорийности питания активируют сиртуиновые гены

Гены, ассоциированные с МФЗ, процессами старения и долголетия



Изученные гены, полиморфизм которых ассоциирован с мультифакториальными заболеваниями и долголетием

Ген, локализация	Полиморфизм	Ассоциация с заболеванием у лиц старше 69 лет	Аллель, генотип	Ассоциация с долголетием	Аллель, генотип
<i>NOS3</i>	Полиморфный сайт в 27 п.о. 4/5 в 4 интроне	ИНСД, катаракта	4/4+5/5	-	-
<i>ACE</i>	del/ins 287 п.н. в 16 интроне	-	-	Снижается с 75 лет	I/I, I
<i>AGTR1</i>	A1166C (замена A→C)	катаракта	A/C	-	-
<i>MTHFR</i>	C677T (замена C→T)	ИБС	C/-	-	-
<i>GPIIa</i>	C1565T (замена C→T)	ИНСД	A2/A2	Снижается у мужчин (до 90 лет) Возрастает	A2 A1/A1
<i>PAI-1</i>	4 и 5 гуанинов в -675 положении промоторной области	катаракта	4G/4G+5G/5G	-	-
<i>AGT</i>	M235T (замена T→C)	ОНМК	M/M	-	-
<i>GSTM1</i>	Del/n	ИБС	0/0	Возрастает у мужчин (до 90 лет)	0/0
<i>GSTT1</i>	Del/n	-	-	Возрастает у мужчин (до 90 лет)	0/0
<i>NAT2</i>	S1, S2, S3	ИБС	N/S	Снижается (до 75 лет)	S, S/S
<i>IGF-1</i>	CA повторы в промоторной области	ГБ ; ИБС	20/- ; 19/-	Возрастает (после 69 лет)	20/-
	G1444A (замена G→A)	ОНМК	A/A	Возрастает у женщин (старше 69 лет)	G/G
<i>CYP2C9</i>	1075A>C	-	-	Снижается	C

Жители Блокадного Ленинграда



Долголетие и энергетический обмен

Изучение старения
и долголетия



Возможность
продления жизни



Ограничение
калорийности питания
(группа **Блокадников**)



Особенности
энергетического
обмена

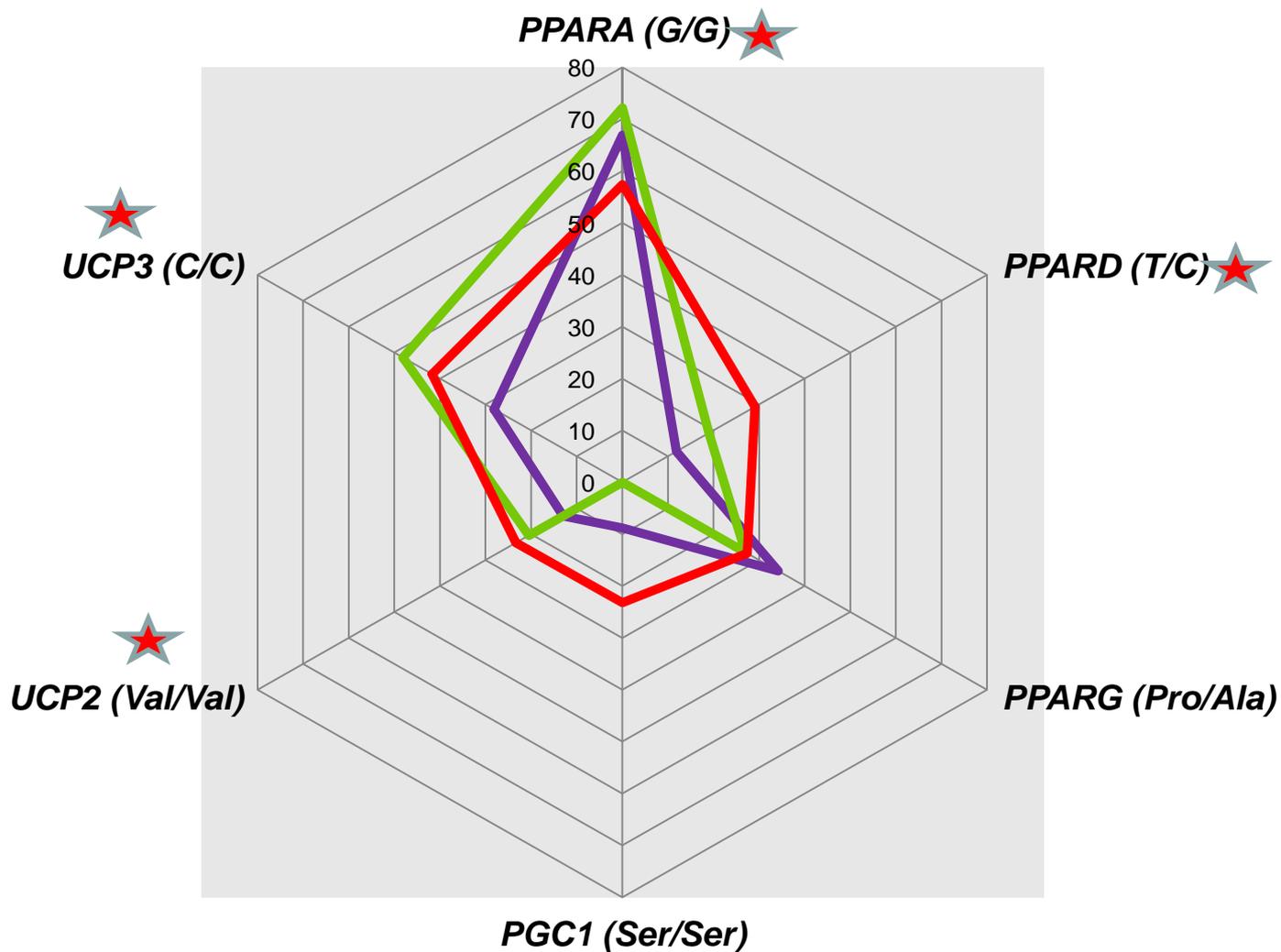


Изучение генов вовлеченных в
обменные процессы
UCPs, PPARs и PGC-1

ГЕНЫ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА

Гены	Функции продуктов	Ассоциации с болезнями
UCP2 Ala55Val	Терморегуляции, связь с процессами аккумуляции жиров и рассеиванием энергии в виде тепла	Val аллель – повышенный риск развития СД2 и ожирения , что связано с понижением рассеивания энергии в виде тепла и экономизацией энергетических ресурсов (Yu et al., 2005; Ахметов и др., 2007)
UCP3 -55 C>T	Терморегуляция, участие в процессах митохондриального биогенеза, транспорт жирных кислот	T аллель – атеросклероз и СД2 (Meirhaeghe et al., 2000; Ахметов, 2007)
PPARA 2528 G>C	Регуляция обмена липидов, глюкозы и энергетического гомеостаза, а также веса тела посредством контроля экспрессии генов, вовлеченных в пероксисомальное и митохондриальное окисление, транспорт жирных кислот, синтез липопротеинов, катаболизм триглицеридов и обмен факторов воспаления	C аллель – СД2 , ожирение , дислипидемия, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца, гипертрофия миокарда (Diouadi et al, 1998)
PPARD 294 T>C	Регуляции генов, вовлеченных в транспорт и окисление жирных кислот, обмен холестерина, окислительный метаболизм, митохондриальное дыхание и термогенез	T аллель – ожирение , дислипидемия, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца (Stefan et al, 2007)
PPARG Pro12Ala	Регуляции генов, связанных с аккумуляцией жира (синтез триглицеридов), дифференцировкой адипоцитов и миобластов, чувствительностью к инсулину, активностью остеобластов и остеокластов (регуляция роста)	Ala аллель – ожирение , дислипидемия, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда (Hegele et al, 2000)
PGC-1 Gly482Ser	Коактиватор многих ядерных рецепторов (транскрипционных факторов), таких как PPAR α , PPAR γ , α и β рецепторов эстрогена и минералокортикоидов	Ser аллель - повышенный риск развития ожирения и СД2 , со сниженным показателем максимального потребления кислорода, и, соответственно, с низкой физической работоспособностью. (Muller et al, 2002)

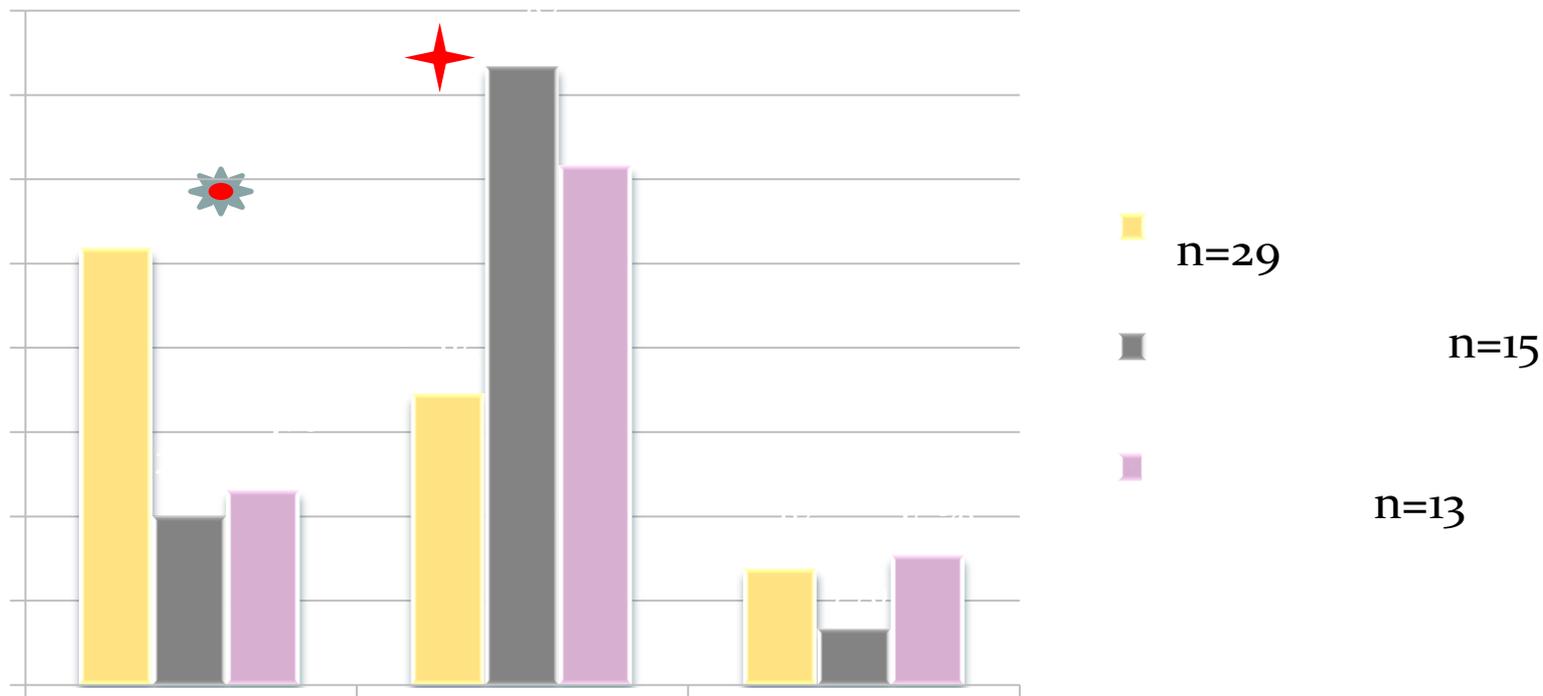
Частоты генотипов и аллелей некоторых генов у блокадников, лиц среднего и старшего (69 лет возраста)



— лица среднего возраста — блокадники — лица старше 69 лет

Примечание: ★ - выявлены достоверные отличия между группами

Частоты сочетанного генотипа по гену *UCP2* (*Val/Val*) и *UCP3* у блокадников, лиц среднего возраста и у лиц старше 69 лет



достоверные отличия, $p=0,04$



достоверные отличия, $p=0,01$

Сочетание генотипов *Val/Val* (*UCP2*) и *C/T* (*UCP3*) благоприятно для выживания в условиях длительного ограничения калорийности питания в период блокады

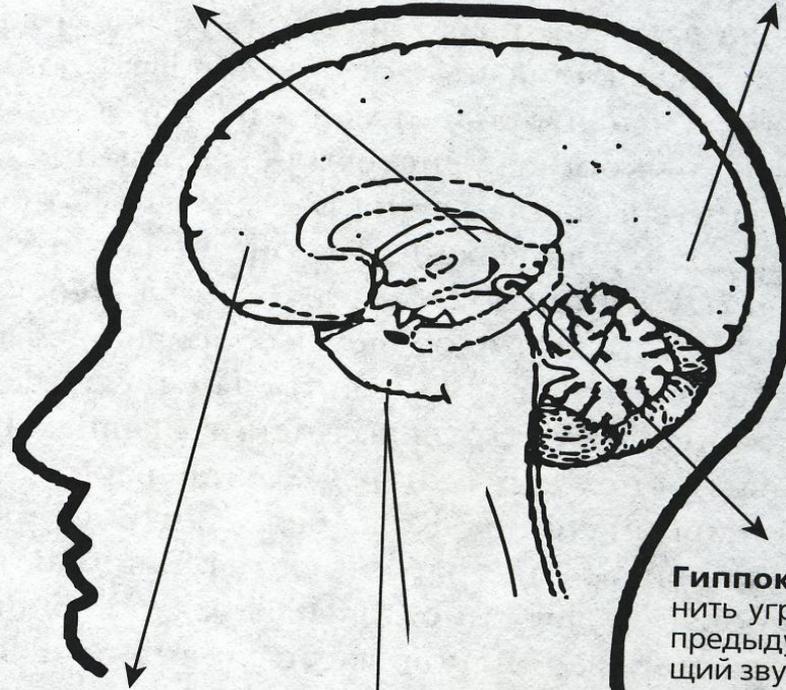
ДРУГИЕ ФАКТОРЫ СТАРЕНИЯ

- Анализ 1 000 человек >90лет и 1 200 контроля позволил выявить 281 ген, варианты которых позволяют с вероятностью 60% определить доживет ли человек до 100 лет (Sebastiani P. Science,2012);
- Пищевые добавки (ТА-65), способствующие удлинению теломер, требуют проверки Судебные случаи – рак простаты (Dunning, 2012);
- Теломеразный Тест (определение длины теломер) как индикатор долгожительства поставлен под сомнение.

HYPOTHALAMUS AS A COMMAND CENTER FOR AGING IN HUMAN (G. Zhang et al. Nature 2013)

Таламус: проводит информацию от глаз и ушей в другие части головного мозга для дальнейшей обработки.

Чувствительная (сенсорная) кора: отделяет угрозу от ложной тревоги. Был ли раздавшийся звук выстрелом или хлопком в цилиндре двигателя проезжавшей машины?



Предлобная (префронтальная) кора: останавливает амигдалу (миндалину), если изначальная угроза оказалась незначительной.

Гиппокамп: помогает оценить угрозу, сопоставляя ее с предыдущим опытом. Пугающий звук, который вы слышите в том месте, которое считаете безопасным, гораздо меньше настораживает вас.

Амигдала (миндалина): система быстрого реагирования головного мозга. Если она включилась, то приводит тело в состояние повышенной бдительности.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ СТАРЕНИЯ

- Эпигенетические изменения в генах хромосом-модифицирующего комплекса H3K4me3 увеличивают продолжительность жизни мух и червей на 30%, которая наследуется в 4х поколениях (Greer et al. Nature, 2011).
- Существенные различия в метелировании 1252 промоторов у детей, родившихся в семьях разного достатка, разного соц.уровн, условий жизни (Power Cr. Int.J.Epidem, 2011).

ГЕНЫ ДОЛГОЖИТЕЛЬНОСТИ, УСТАНОВЛЕННЫЕ МЕТОДОМ GWAS

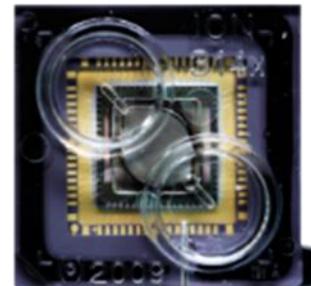
- **ОСТЕОПОРОЗ**- *ALDH7A1* (9 962 инд.), *COMT* (2 979), + 20 генов МПКТ (19 195 инд. в мета-анализ)
- **АЛЬЦГЕЙМЕР** – *APOE*, *CLU*, *PICALM* (16 000 инд.)
- **ДИАБЕТ тип II** – *FTO*, *TSC7L2* ($p < 10^{-48}$) *CDKAL1*
- **СКЛЕРОЗ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ** – *SKN2A*, *CDKN2B*, *MTHFD1L* (4 500 инд.)
- **РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ** – *FGFR2* ($p < 10^{-79}$), *TNRC9*, *MAP3K1*, *ISP1*.
- **РАК ПРОСТАТЫ**- *TSC2*
- **ДОЛГОЖИТЕЛЬНОСТЬ** – *TERC* (9 492 инд. РНК комп. теломеразного комплекса; аллель С - на 3,5 года $p > 10^{-14}$), *DEAF1*, *KRTAP5*, *TSPAN32* (1321 centenarians). *PPF1A2*, *MSRA*, *MROS*, *SOF* (1860 инд)

ion torrent



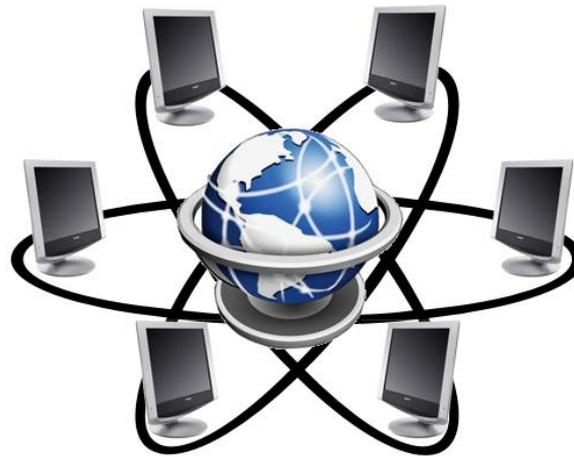
by *life* technologies™

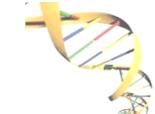
- Не требуется дорогостоящих и скоропортящихся флуоресцентных реактивов
- Невысокая цена прибора и запуска
- Компактность прибора
- Есть готовые панели



PGM – Personal Genome Machine

Математические модели признаков человека.





Изменение в парадигме детерминации количественных и качественных признаков

Было:

Качественные признаки

Дискретное варьирование

1 ген – 1 признак

Количественные признаки

-Непрерывное варьирование
-Зависимость от большого числа взаимодействующих генов
-Подверженность модификационной изменчивости

Много генов – 1 признак

Сегодня:

Много генов, эпигенов – 1 признак

Полигенная изменчивость



Построение модели предсказания признака на основе генетических маркеров с помощью метода линейной регрессии

Допустим, у нас есть переменная Y , значения которой мы хотим предсказывать и переменные $x_i=(x_1... x_n)$, от которых (как мы предполагаем) зависит переменная. Тогда линейная модель для переменной Y будет иметь вид –

$$Y = \beta_0 + \sum \beta_i x_i = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n$$

Функция Y корректирует свое значение от настоящего состояния спортсмена!!!

где β_i это соответствующие коэффициенты при переменных x_i .
Эти коэффициенты можно получить при подгонке модели по данным обучающей выборки (набору значений Y и соответствующим им значениям x_i).

X_1 к примеру липидограмма или уровень инсулина в крови
Сегодня $X_1 = 1$, завтра $X_1 = 3$, через неделю $X_1 = 5$.

Перспективы и пути выхода

Врач-клиницист



Врач-генетик



наследственный анамнез (анкета)
Данные клинично-инструментального
обследования



результаты
молекулярно-генетического
исследования

анализ структурных
полиморфизмов генов
(данные GWAS, case-control)



анализ межгенных
взаимодействий
(интегрированный подсчет риска)

комплексная оценка всех
данных обследования пациента

- заключение по результатам генетического тестирования
- индивидуальная программа профилактики и лечения
- информация для пациента

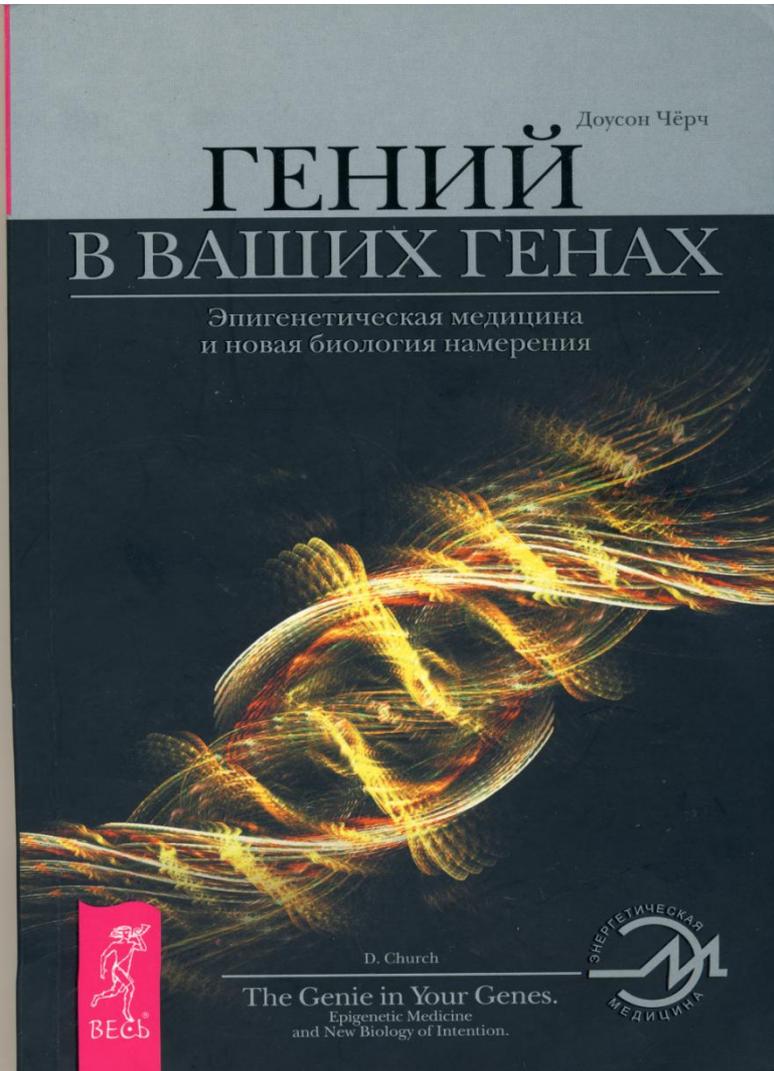
ПУТИ БОРЬБЫ ЗА АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ

1. Модуляция активности генов долголетия-геропротекторы (адаптогены, гормоны)
биологически активные пептиды (цитокины)
2. Нейтрализация эндотоксинов
(антиоксиданты, хелатные агенты, комплексоны)
3. Досимптоматическая профилактика частых мультифакториальных болезней путем создания условий «непроявления» функционально неполноценных аллелей - «Жить в гармонии со своими генами»

Нутриенты защитного действия

1. **Ненасыщенные жирные кислоты (OMEGA-3)** – замена животных жиров на растительные – профилактика болезней липидного обмена - ССЗ
2. **Витамины** – фолиевая кислота (Т677С -10% населения Европы – гомозиготны по неблагоприятному Т-аллелю)
3. **Алкоголь** – в дозе 50 мл крепкого напитка или бокала вина (лучше красного - резвератрол) снижают вероятность инфаркта на 30-40%
4. **Ликопен** (помидоры) – снижает риск рака простаты
5. **Молочные продукты** повышают риск рака простаты, но благоприятны при гипертонии (повышенное содержание ионов кальция)
6. **Углеводы (зерно, каши)** – профилактика диабета и КБС. **У. фруктов** уменьшают риск рака, снижают давление и уровень калия, проф. ССЗ
7. **Зеленый чай** (полибифенолы- антиоксиданты –катехиныны антионкогенный эффект - стимуляция гена P27 (онкосупрессор) и подавление активности циклинов Cyclin D, Cyclin E, CDK-4, CDK-1
8. **Чеснок** – органические сульфиды DAS, DADS, DATS, блок онкогенов активация генов апоптоза 9Вах, Caspase, PARP), активация антиоксидантов
9. **Гранатовый сок**- блок циклинов, активация онкосупрессоров

ГЕНОМ + ЭПИГЕНОМ = АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ



**Баранова Елена Владиславовна
профессор, президент Европейского
института персонализированной
медицины и здоровья**

**«К АКТИВНОМУ ДОЛГОЛЕТИЮ
ВМЕСТЕ С ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНОЙ ! »**

ВЫВОДЫ

1. Старение как генетически запрограммированный процесс, включает общее снижение функциональной активности транскриптома и выраженные нарушения отдельных органов и тканей, обусловленные неблагоприятными аллельными вариантами генов соответствующих генных сетей.
2. Геномный анализ экспрессионных профилей с помощью биочипов позволяет выявить гены «старения» - Aging Regulated Genes –AGE.
3. Медицина Антистарения (МА) – научно-практическое направление, цель которого продлить активное долголетие человека.
4. Задачи МА - создание оптимальных условий для сохранения и работы генома (1), профилактика и досимптоматическая диагностика и мультифакториальных заболеваний (2).