



# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ



Saint Petersburg

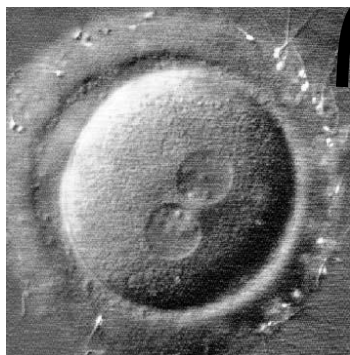
**В.С.БАРАНОВ**

**О.С.ГЛОТОВ**

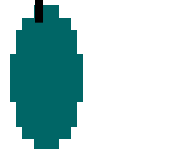
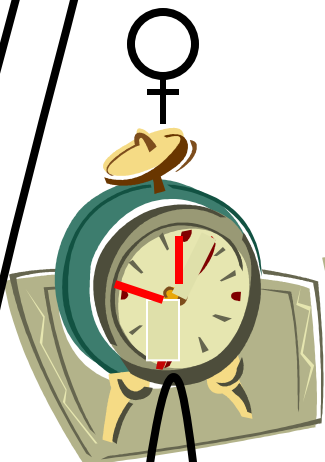
**ФГБУ «НИИ АГ им.Д.О.Отта  
СЗО РАМН**



# ЧАСЫ ЖИЗНИ



Life  clock



# **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

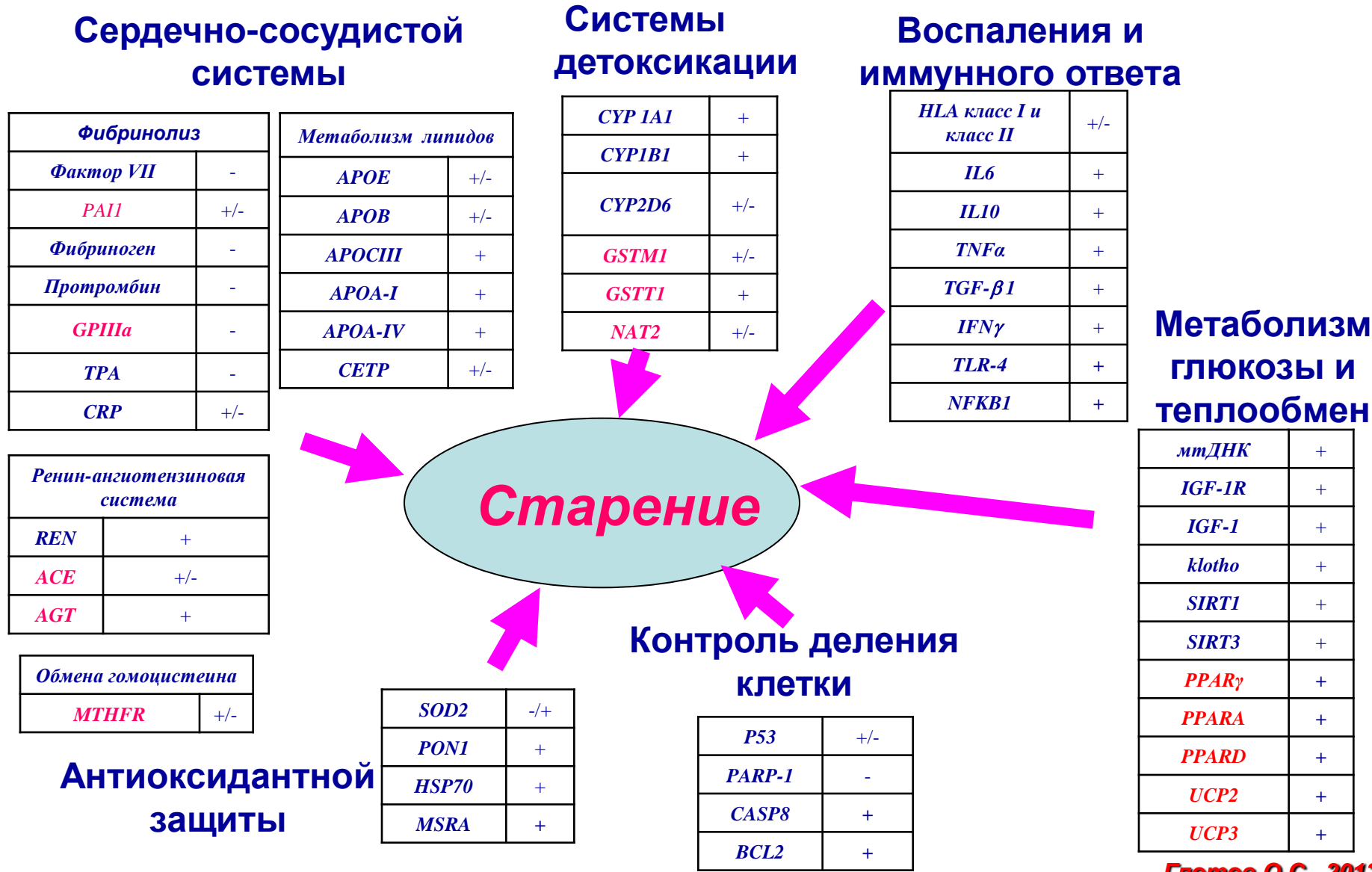
# Гены семейства Sirtuin - новые гены долголетия

- 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

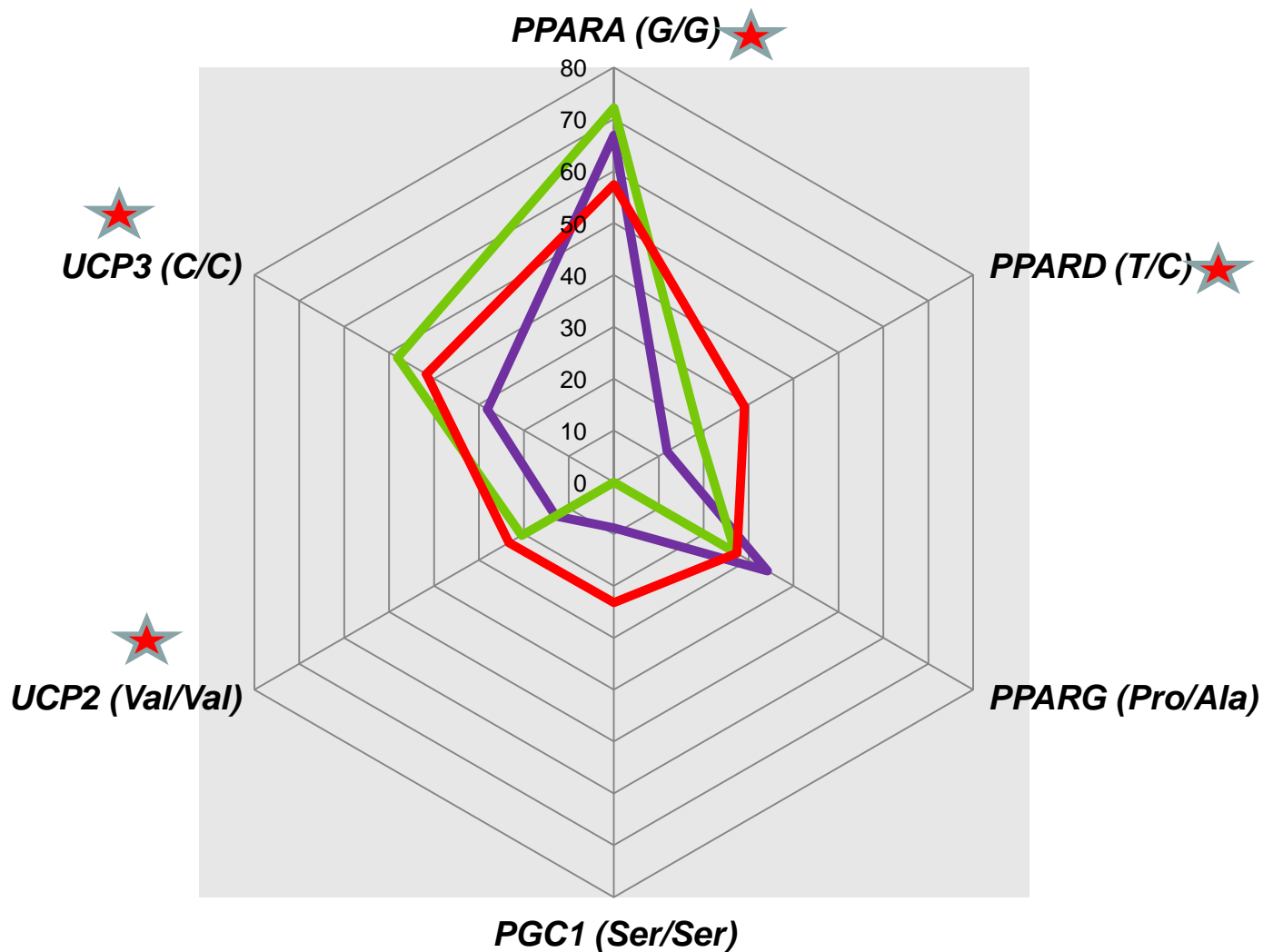


Изучение генов вовлеченных в  
обменные процессы  
***UCPs, PPARs и PGC-1***

# ГЕНЫ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА

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

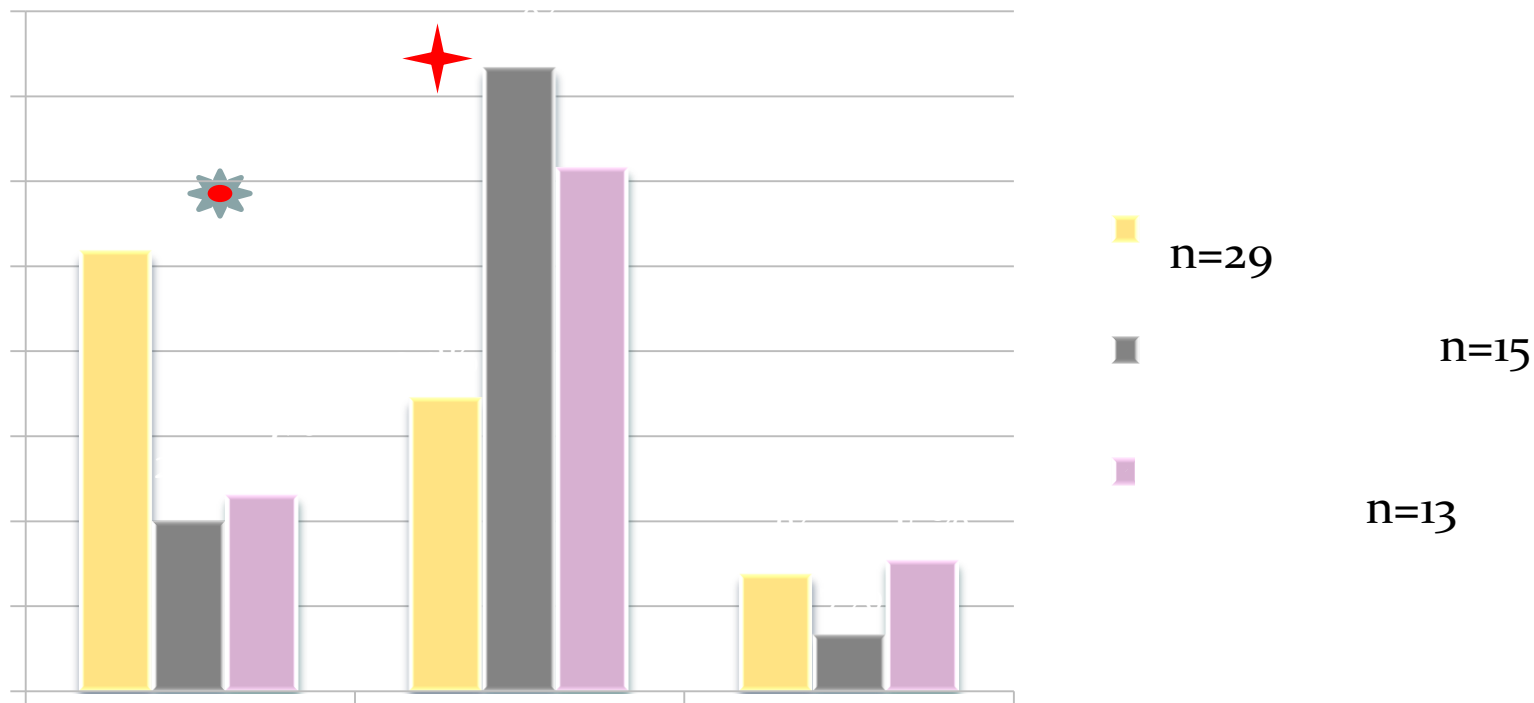
# Частоты генотипов и аллелей некоторых генов у блокадников, лиц среднего и старшего (69 лет возраста)



— 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**

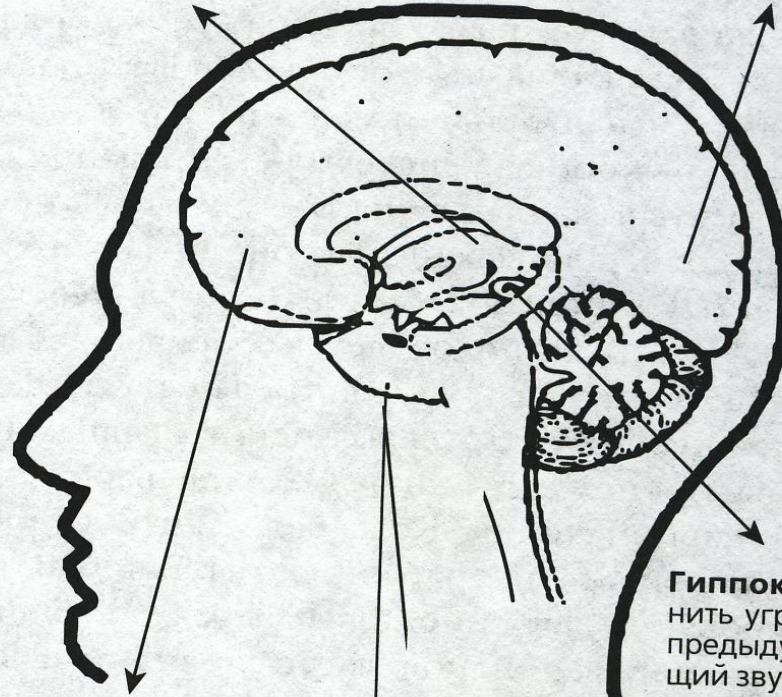
# ДРУГИЕ ФАКТОРЫ СТАРЕНИЯ

- 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)

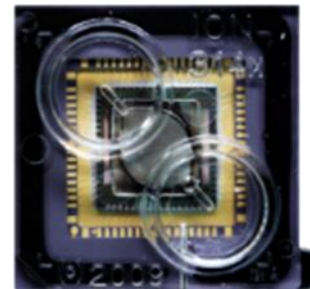


# ion torrent



by *life* technologies™

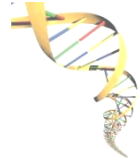
- Не требуется дорогостоящих и скоропортящихся флуоресцентных реактивов
- Невысокая цена прибора и запуска
- Компактность прибора
- Есть готовые панели



PGM – Personal Genome Machine

# Математические модели признаков человека.

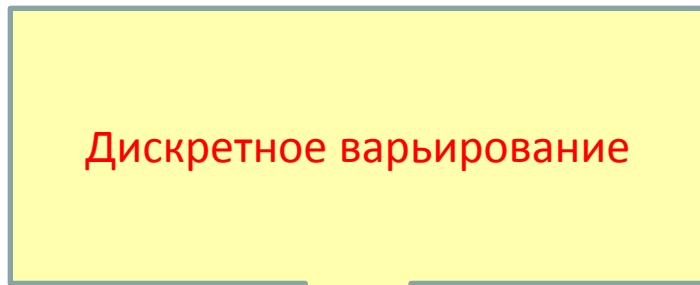




# Изменение в парадигме детерминации количественных и качественных признаков

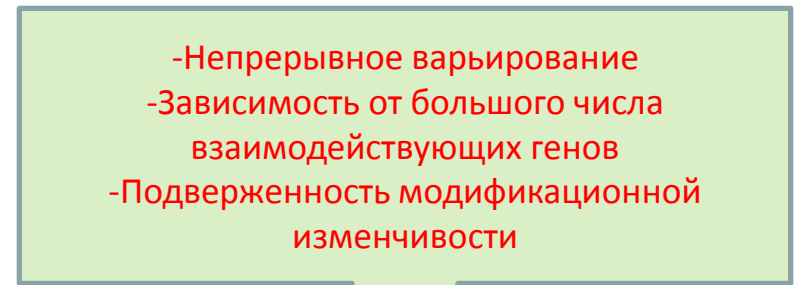
Было:

Качественные признаки



1 ген – 1 признак

Количественные признаки



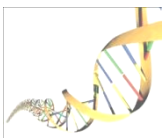
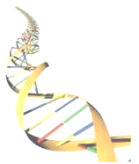
Много генов – 1 признак



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  $\beta_i$  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



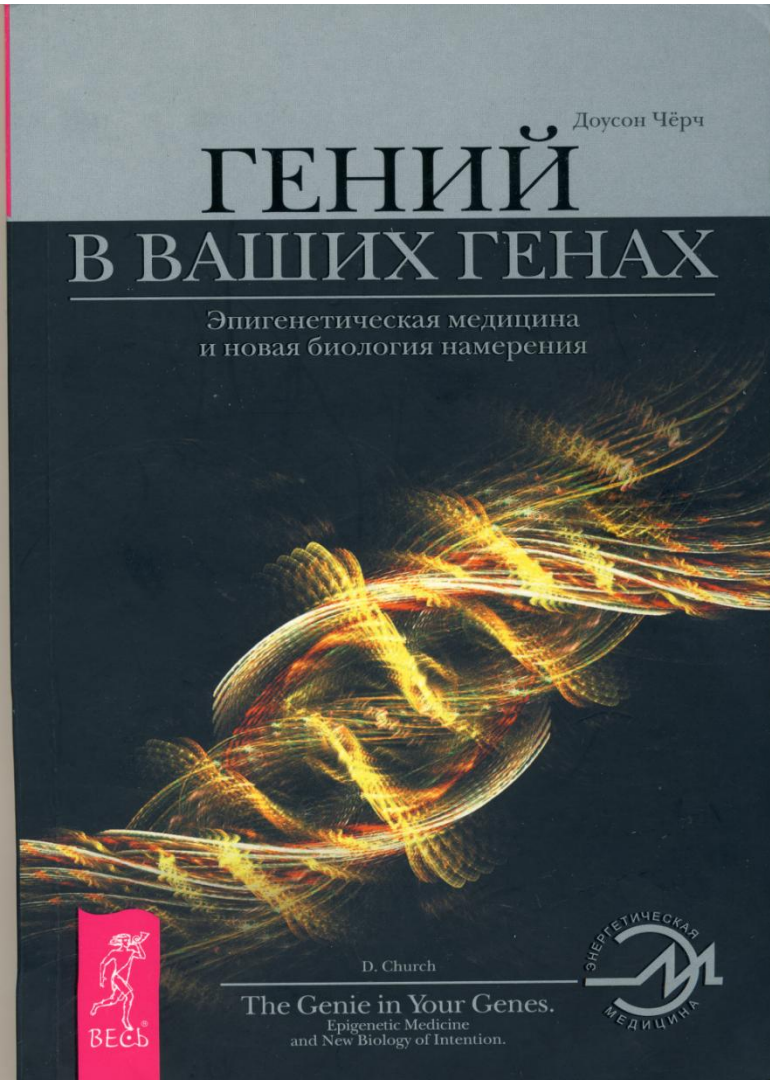
# ***ПУТИ БОРЬБЫ ЗА АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ***

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 –катехины) 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).