

УДК: 575.164

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СТАРЕНИЯ

Латыпова Яна Альбертовна, Гаврилов Денис Сергеевич

Кафедра медицинской биологии и генетики

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Старение - неизбежный результат жизни, характеризующийся прогрессирующим снижением функций тканей и органов. Расшифровка признаков старения представляет собой возможность выявления потенциальных мишеней, поддающихся медикаментозному лечению, для замедления процесса старения. **Цель исследования** - изучить молекулярные механизмы генетической и эпигенетической регуляции старения для понимания их влияния на процессы старения. **Материал и методы.** В рамках работы проведен ретроспективный анализ эпигенетических механизмов регуляции старения. **Результаты.** Анализ крупных общегеномных ассоциативных исследований (GWAS) привел к выявлению потенциальных биологических маркеров и мишеней, связанных со старением. **Выводы.** Выявлены потенциальные биологические маркеры и мишени, связанные со старением, включая гены, такие как APOE, LPA, VCAM1, а также пути, такие как инсулин/IGF и mTOR.

Ключевые слова: старение; генетика; эпигенетика; гены старения; молекулярные механизмы старения.

GENETIC AND EPIGENETIC REGULATION OF AGING

Latypova Yana Albertovna, Gavrillov Denis Sergeevich

Department of Medical Biology and Genetics

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia.

Abstract

Introduction. Aging is an inevitable result of life, characterized by a progressive decrease in the functions of tissues and organs. Decoding the signs of aging is an opportunity to identify potential targets amenable to drug treatment to slow down the aging process. **The aim of the study** is to study the molecular mechanisms of genetic and epigenetic regulation of aging in order to understand their effect on aging processes. **Material and methods.** As part of the work, a retrospective analysis of the epigenetic mechanisms of aging regulation was carried out. **Results.** The analysis of large genome-wide association studies (GWAS) has led to the identification of potential biological markers and targets associated with aging. **Conclusion.** Potential biological markers and targets associated with aging have been identified, including genes such as APOE, LPA, VCAM1, as well as pathways such as insulin/IGF and mTOR.

Keywords: aging; genetics; epigenetics; aging genes; molecular mechanisms of aging.

ВВЕДЕНИЕ

Современное представление о старении основано на гипотезе о биологической программе, основанной на потере функциональной стабильности на молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровнях. Этот процесс сопровождается развитием возрастных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, опорно-двигательные, нейродегенеративные и онкологические заболевания. Исследования биологии старения сосредоточены как на изучении первичных механизмов старения и биологических факторов, определяющих продолжительность жизни, так и на выявлении биохимических путей и генетических детерминант старения и долголетия. Это важно для поиска мишеней для терапевтической коррекции возрастных изменений (заболеваний), а также для разработки профилактических мер по продлению периода здоровой жизнедеятельности человека. Учитывая связь между старением, генетическими и эпигенетическими изменениями, а также обратимую природу эпигенетических механизмов, точное понимание этих факторов может обеспечить потенциальный терапевтический подход к возрастному спаду и заболеваниям.

Цель исследования – изучить молекулярные механизмы генетической и эпигенетической регуляции старения для понимания их влияния на процессы старения и разработки потенциальных стратегий для улучшения здоровья в старших возрастных группах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках работы проведен ретроспективный анализ эпигенетических механизмов регуляции старения, включая изменения в метилировании ДНК, модификации гистонов и микроархитектуре хроматина. Исследование старения на моделях животных с разными

генетическими изменениями, такими как мыши с мутациями генов долголетия и млекопитающие с модифицированными генами, связанными с процессами старения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ крупных общегеномных ассоциативных исследований (GWAS) привел к выявлению потенциальных биологических маркеров и мишеней, связанных со старением: было обнаружено 27 областей генов, связанных со старением, и некоторые из них расположены близко к гену, кодирующему аполипопротеин E (APOE). ApoE секретируется астроцитами, микроглией, нейронами, а также иммунокомпетентными клетками, включая лимфоциты, моноциты и макрофаги. Согласно данным последних лет, этот белок, помимо участия в обмене липидов в ЦНС, имеет эндотелиотропные функции (индуцирует синтез NO-синтазы, уменьшает адгезию моноцитов к эндотелию), а также оказывает иммуномодулирующее действие: подавляет воспалительную активацию фагоцитов и антиген-стимулированную пролиферацию Т-клеток. Недавние исследования также продемонстрировали, что уровни белка APOE повышаются в различных моделях старения стволовых клеток человека, стимулирующих клеточное старение путем регулирования стабильности гетерохроматина [1,2].

Согласно полученным данным, было обнаружено, что в группе с полиморфным вариантом $\epsilon 3/\epsilon 4$ не встретился ни один долгожитель. Распространенность этого аллеля в популяциях невелика, часто его связывают с рисками развития гипертонии, увеличенного количества холестерина и другими заболеваниями, т.е. по своей природе он является неблагоприятным. В свою очередь аллель $\epsilon 2/\epsilon 3$ проявляет самые благоприятные свойства, в нашей выборке он также встречался редко, но в половине наблюдений был отмечен у долгожителей. Как и следовало ожидать, самый распространенный аллель $\epsilon 3/\epsilon 3$ встречается у представителей всех темпов старения, в нашей выборке в 49% случаев он был отмечен у долгожителей [3-5].

Липид-свободный ApoA1, секретированный клетками, может функционально взаимодействовать с АТФ-связывающим кассетным транспортером ABCA1, который осуществляет отток холестерина и фосфолипидов из клеток. ApoA1 в дисковидных ЛВП активизирует фермент ЛХАТ, которая этерифицирует свободный ХС. Так происходит преобразование формы частиц ЛВП от дисковидной до сферической. ApoA1 также взаимодействует с классом В фагоцитарных рецепторов I типа (SR-BI), которые находятся в печени и стероидогенных тканях, поглощающих ЛВП, тем самым способствуя оттоку ХС от тканей, снижая риск развития раннего атеросклероза [6, 7].

Было обнаружено, что экспрессия мутантного аполипопротеина(a)1 (LPA1) и молекулы клеточной адгезии 1 (VCAM1) ограничивают продолжительность здоровой жизни, LPA1 играет важную роль в свертывании крови и увеличивает риск развития атеросклероза. VCAM1 в основном обнаруживается на поверхности эндотелиальных клеток сосудов, и высокие уровни данной молекулы также могут приводить к воспалению кровеносных сосудов [8-10].

Накапливающиеся данные о беспозвоночных и позвоночных организмах, тканях и системах *in vitro* связывают старение с эпигенетическими механизмами. У млекопитающих в процессе старения происходят глобальные и локальные изменения в метилировании ДНК в геноме [12-14].

Метилирование ДНК происходит на цитозинах в динуклеотидах CpG с образованием 5-метилцитозина (5-mC), и 60-90% сайтов CpG в геноме млекопитающих метилированы. ДНК-метилтрансферазы (DNMTS), а именно DNMT1, DNMT3A и DNMT3B, добавляют метильные группы к нуклеотидам, что приводит к подавлению экспрессии генов. Экспрессия DNMT1 снижается с возрастом, что приводит к снижению метилирования ДНК. Напротив, экспрессия DNMT3A и DNMT3B увеличивается с возрастом и способствует этилированию островков CpG *de novo* в клетках млекопитающих [15]. Метилирование ДНК может быть удалено ферментами транслокации ten-eleven (TET). В клинических исследованиях пожилых пациентов мутации TET2 или DNMT3A увеличивают экспрессию провоспалительных цитокинов [16,17].

Метилирование ДНК, как правило, уменьшается с возрастом в определенных тканях человека и мышцы или клеточных культурах. Снижение уровня 5-mC от молодых к старым мышцам также наблюдается в различных органах, таких как головной мозг, печень и слизистая оболочка тонкого кишечника, а потеря 5-mC ухудшает физиологическую функцию клеток [18]. Однако в других типах клеток человека при старении не наблюдается заметного изменения уровня метилирования по всему геному, например, клетки эпидермиса, сердца, кровь и почки. Эти различия в метилировании ДНК могут быть обусловлены тканевой специфичностью. С другой стороны, многие гены имеют тенденцию к гиперметилированию в CpG-островках. Большой метаанализ CpG-островков, связанных со старением, продемонстрировал, что гиперметилирование CpG-островков сохраняется в 59 тканях, включая кровь, печень, мышцы, кожу, мозг, данные были получены от 128 видов млекопитающих [19, 20]. Уровень метилирования CpG-сайта с возрастом является надежным биомаркером для прогнозирования хронологического возраста. Исследователи разработали методы оценки возраста, называемые эпигенетическими часами, на основе этих уровней метилирования ДНК млекопитающих [11].

ОБСУЖДЕНИЕ

Самая ранняя модель может оценить возраст человека и предсказать риск заболеваний, связанных со старением, но показывает низкую точность, объясняя только 73% возрастных различий. С тех пор сообщалось о множественных эпигенетических часах с более высокой точностью и более широкими перспективами применения в исследованиях старения [20]. Из них, часы первого поколения — это эпигенетические часы Хорвата и эпигенетические часы Ханнума. Эпигенетические часы Хорвата — это мультитканевой предиктор, основанный на 353 участках CpG для оценки возраста большинства тканей и типов клеток и широко используемый в исследованиях старения и рака. Эпигенетические часы Ханнума могут измерять и сравнивать темпы старения человека и обеспечивают количественное определение заболеваний, связанных со старением, используя 71 CpG-маркер из ДНК крови. Таким образом, для прогнозирования хронологического возраста были разработаны различные методы, которые могут быть использованы для оценки эффективности вмешательства в процесс старения.

ВЫВОДЫ

1. Из проведенного анализа крупных общегеномных ассоциативных исследований (GWAS) следует, что выявлены потенциальные биологические маркеры и мишени, связанные со старением. Важное место среди них занимает ген, кодирующий аполипопротеин E (APOE), который проявляет не только обмен липидов в центральной нервной системе, но и имеет иммуномодулирующее и эндотелиотропное действие. Интересно, что полиморфные варианты этого гена, особенно $\epsilon 4$, связаны с ускоренным старением и рисками развития различных заболеваний. В анализе также выявлено, что в группе с полиморфным вариантом $\epsilon 3/\epsilon 4$ не встречалось долгожителей, что подтверждает связь этого аллеля с неблагоприятными свойствами и рисками заболеваний. С другой стороны, аллель $\epsilon 2/\epsilon 3$ проявляет благоприятные свойства и чаще встречается у долгожителей.

2. Ген APOE4, ускоряющий старение, изменяет транспорт рецепторов клеточной поверхности и взаимодействует с соседними генами на хромосоме 19, что модифицирует нейродегенерацию и метаболизм. Кроме того, белок LPA и молекула VCAM1 также ограничивают продолжительность здоровой жизни и увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

3. У млекопитающих происходят глобальные и локальные изменения в метилировании ДНК, потеря гистонов, а также глобальное ремоделирование хроматина. Метилирование ДНК, особенно на сайтах CpG, является важным аспектом эпигенетической регуляции старения. Изучение этого процесса позволяет не только предсказывать хронологический возраст, но и выявлять риск возникновения заболеваний.

4. Важную роль в эпигенетической регуляции старения играют также изменения в гистонах и ремоделирование хроматина. Эти процессы влияют на экспрессию генов и

стабильность генома, что непосредственно связано с процессом старения организма. Такие механизмы, как регуляция ферментов, участвующих в метилировании ДНК, и влияние на структуру хроматина, представляют собой потенциальные точки воздействия для разработки стратегий замедления старения и улучшения качества жизни.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Jie Zhang. New Insights into the Genetics and Epigenetics of Aging Plasticity / Z. Jie, W. Shixiao, L. Baohua // *Genes*. - 2023. - № 14. - P. 329-330
2. Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases / W. Kang, L. Huicong, H. Qincao [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. - 2022. - № 7. - 374-377 p.
3. Epigenetic regulation of aging/ Sandra Rodríguez-Rodero, Luis Fernández-Morera, Agustín F. // *Discovery Medicine*. -2010. - № 10. - P. 225-233.
4. Лапшина, Н.Е. Темпы старения мужчин и женщин старше 60 лет в связи с морфофункциональными и некоторыми генетическими особенностями: специальность 03.03.02 «антропология» по биологическим наукам» – диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Н.Е. Лапшина. – Москва, 2014. – 110 с.
5. Duan R Epigenetic clock: A promising biomarker and practical tool in aging/ Duan R, Fu Q, Sun Y, Li Q. // *Ageing Res Rev*. -2022. - № 81. - P. 345-348.
6. Li A. Epigenetic aging: Biological age prediction and informing a mechanistic theory of aging./ Li A, Koch Z, Ideker T.// *J Intern Med*. - 2022. - № 292(5). - P. 733-744.
7. Клиническое значение аполипептидов А и В / Чумакова Г. А., Гриценко О. В., Веселовская Н. Г. [и др.] // КВТиП. – 2019. – №6. – с. 3-5.
8. Muñoz-Lorente, M.A. Mice with hyper-long telomeres show less metabolic aging and longer lifespans / M.A Muñoz-Lorente, A.C. Cano-Martin, M.A. Blasco // *Nat. Commun*. - 2019. - № 10. - P. 47-53.
9. la Torre A. Epigenetic Mechanisms of Aging and Aging-Associated Diseases./ la Torre A, Lo Vecchio F, Greco A.// *Cells*. -2023. - №12(8). - 1163 p.
10. Zhang W. The ageing epigenome and its rejuvenation/ Zhang W, Qu J, Liu GH, Belmonte JCI.// *Nat Rev Mol Cell Biol*. -2020. - № 21(3). - P. 137-150.
11. The molecular foundations of longevity: genes, epigenetics, and prospects of innovative medicine/ Sabriuly Kuat Minbayeva, Nazira Umbetali, Assem Bakytgani Aibota. [et al.]// *InterConf*. - 2023. - P. 276-284.
12. Morris BJ. Genetic and epigenetic regulation of human aging and longevity/ Morris BJ., Willcox BJ, Donlon TA.// *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. - 2019. - №1865(7). - P. 1718-1744.
13. Lion Fritsche. Epidemiology, Genetics and Epigenetics of Biological Aging: One or More Aging Systems?/ Lion Fritsche. // *Healthy ageing and longevity*. - 2023. - № 11. - P. 115-142.
14. Stephanie Lin. Epigenetics, DNA damage, and aging./ Stephanie Lin, Dinghui Yang, Adam Jon Lebowitz// *Journal of Clinical Investigation*. - 2022. - № 132(16). - P. 223-228.
15. Mendelian randomization of genetically independent aging phenotypes identifies LPA and VCAM1 as biological targets for human aging / P.R.Timmers, E.S. Tiys, S. Sakae [et al.] // *Nat. Aging*. - 2022.- No 2. - P. 19-30.
16. Michael Diamond. Genetics and epigenetics/ Michael Diamond// *Discovery Medicine*. - 2023. -№ 34. -P. 159-166.
17. Cavalli G. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease/ Cavalli G, Heard E. // *Nature*. -2019. - № 571. - P. 489-499.
18. Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases/ T. Annamaria, L. Filomena // *Cells*. - 2023.- № 12. - P. 1163-1167.
19. Tammen SA. Epigenetics: the link between nature and nurture/ Tammen SA, Friso S, Choi SW. // *Mol Aspects Med*. -2013. - № 34(4). - P. 753-764.
20. Epigenetics and aging/ S. Anjali, B. Sharad, D. Ashish [et al.] // *Global journal for research analysis*. - 2020. - № 4. - P. 1-3.

Сведения об авторах

Я.А. Латыпова*- студент лечебно-профилактического факультета

Д.С. Гаврилов – ассистент кафедры медицинской биологии и генетики

Information about the authors

Ya.A. Latypova*- Student of General Medicine Faculty

D.S. Gavrilov - Assistant of the Department of Medical Biology and Genetics

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

janalatupova@yandex.ru