



ОБРАЗОВАНИЕ В ОБЛАСТИ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Материалы докладов на VI научной школе молодых ученых

УДК 573.7.017.6+ 612.67/.68]+575

© А. А. Москалев

Институт биологии Коми НЦ
УрО РАН, г. Сыктывкар

✿ В обзоре рассмотрены основные группы генов, определяющих скорость старения и продолжительность жизни модельных животных и человека. Основное внимание уделено генам инсулин/IGF-1-, PI3K-, TOR-, MAPK-, NF-kB-, TGF- β -, WNT-сигнальных путей, генам стрессоустойчивости (шаперонам, генам антиоксидантной защиты, автофагии, протеасомальной деградации белков, репарации ДНК) и генам клеточного старения (*pRB*, *p21*, *p16*, *p53*). Рассмотрены группы генов, изменяющих свою активность при старении человека и эпигенетические механизмы возраст-зависимых изменений.

✿ **Ключевые слова:** гены долголетия; межклеточная сигнализация; эпигенетические изменения.

ГЕНЕТИКА И ЭПИГЕНЕТИКА СТАРЕНИЯ И ДОЛГОЛЕТИЯ

Старение — процесс постепенного угнетения основных функций организма (регенерационных, репродуктивных и др.), вследствие которого организм теряет способность поддерживать гомеостаз, противостоять стрессам, болезням и травмам. Потеря функций делает неизбежными возрастзависимые патологии, которые являются причинами смерти.

Традиционно старение рассматривается как механический износ и накопление ошибок. В рамках этой модели случайные ошибки и стресс, вызванный воздействием экологических факторов, приводят к нарушению метаболизма, усиленной выработке свободных радикалов и повреждению макромолекул в каждой клетке и ткани (рис. 1). В то же время известно, что умеренные дозы стрессоров способны стимулировать собственные защитные силы организма, тренируя его возможности справляться с более мощными стрессами (Gems, Partridge, 2008; Gaman et al., 2011). Существуют доказательства того, что изменение в результате воздействия факторов окружающей среды биологической компоненты смертности (то есть старение) зависит и от активности определенных генов, цитокинов и гормонов, а значит, может корректироваться и регулироваться (Москалев, 2008). Умеренные стрессы стимулируют экспрессию генов стрессоустойчивости, способствуя предотвращению или элиминации новых, в том числе и спонтанных повреждений, что замедляет старение (рис. 2). Длительные или жесткие воздействия стресс-факторов истощают компенсаторные механизмы и приводят к резкому увеличению числа повреждений и физиологических нарушений, что ускоряет старение организма (рис. 2).

Как правило, при поиске «геронтогенов» (генов, контролирующих старение и продолжительность жизни) у модельных животных применяют поиск мутантных линий, характеризующихся свойствами, отражающими значительное изменение темпа старения.

Наиболее продуктивными подходами являются: поиск генов, выключение которых (loss of function) продлевает жизнь; анализ продолжительности жизни мутантов со сверхактивацией (gain of function) гена кандидата. Фенотипами, оцениваемыми при этом, помимо самой длительности жизни, может быть скорость возникновения функциональных нарушений, связанных со старением (например, динамика поведенческих реакций и накопление липофусцина в клетках). Для ускорения темпов исследований могут быть применены стресс-факторы (обычно тепловой или окислительный шок), поскольку устойчивость к стрессу, как правило, связана с увеличением продолжительности жизни (Москалев, 2009).

У разных модельных животных было выявлено несколько сотен генов, изменение активности которых замедляет скорость старения. К сигнальным механизмам, задействованным в регуляции процессов старения и долголетия, относятся инсулин/IGF-1-, PI3K-, TOR-, MAPK-, NF-kB-, TGF- β -, WNT-сигнальные пути (Кепуон, 2010). При благоприятных условиях внешней среды результатом данной регуляции является перераспределение энергетических и пластических ресурсов клетки и организма от репаративных путей, обеспечивающих поддержание жизнеспособности, к процессам роста и размножения. Напротив, при неблагоприятных условиях

Поступила в редакцию 14.11.2012
Принята к публикации 07.12.2012



Рис. 1. Влияние внешнесредовых и генетических факторов на скорость старения и развитие возраст-зависимых заболеваний

гормональное стимулирование роста прекращается, но активируются белки, способствующие увеличению стрессоустойчивости клеток. Данный регуляторный путь консервативен в эволюции от беспозвоночных до млекопитающих.

Наиболее изучен в связи с генетикой старения инсулиноподобный путь сигнализации. Связывание инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) с рецептором инсулина/IGF-1 на внешней поверхности клетки активирует на внутренней мембране клетки фосфоинозитол-3-киназу (PI3K), что приводит к образованию низкомолекулярного посредника — фосфоинозитид-

3,4,5-трифосфата. Он связывается с другой киназой, которая называется 3-фосфоинозитид-зависимая киназа 1 (PDK-1) и, в свою очередь, активирует (фосфорилирует) киназы Akt/PKB и SGK-1, что позволяет протекать нормальным ростовым процессам в клетке. В то же время выключаются факторы стрессоустойчивости, такие как транскрипционный фактор FOXO (см. обзор Москалев, 2009).

У людей-долгожителей повышена чувствительность к инсулину при сохранении его низкого уровня в плазме крови (Cheng et al., 2005). Активность инсулиноподобного сигналинга и уровень экспрессии инсулиноподоб-



Рис. 2. Механизмы влияния стрессов разной величины на скорость старения и продолжительность жизни организма

ных пептидов снижены у долгоживущих нематод, мышей и людей (Bartke, 2008; Suh et al., 2008; Tazearslan et al., 2009; Parrella, Longo, 2010). Мыши-гетерозиготы и люди с мутацией гена рецептора IGF-1 имеют большую продолжительность жизни (Holzenberger et al., 2003; Suh et al., 2008). Мутации в генах субстратов 1 и 2 инсулинового рецептора приводят к увеличению продолжительности жизни дрозофил и мышей (Clancy et al., 2001; Taguchi et al., 2007; Selman et al., 2008). Мутации в генах киназ PI3K, АКТ/ПКВ, PDK сопровождаются увеличением продолжительности жизни животных (Puig, Tjian, 2005; Ayuadevara et al., 2008; Narasimhan et al., 2009). Напротив, активность фосфатаз PTEN, SHIP1 и SHIP2, противостоящих действию PI3K, способствует долголетию (Tazearslan et al., 2009). Инсулиноподобный сигналинг подавляет активность механизмов стресс-ответа, связанных с транскрипционным фактором FOXO. Активность FOXO и FOXO-зависимых генов (*PEPCK*, *Hsps*, *MnSod*) приводит к увеличению продолжительности жизни (Hanson, Nakimi, 2008; Tower, 2009). Еще один FOXO-зависимый ген — *GADD45*, при сверхэкспрессии также приводит к увеличению продолжительности жизни и стрессоустойчивости у дрозофил, а также ассоциирован со многими возраст-зависимыми патологиями у человека (Plyusnina et al., 2011; Moskalev et al., 2012; Moskalev et al., 2012).

Мутация в гене почечного гормона *klotho* приводит к уменьшению, а сверхэкспрессия — к увеличению продолжительности жизни мышей. *Klotho* ингибирует эффекты инсулин/IGF-1 пути, увеличивая устойчивость к окислительному стрессу на уровне клетки и организма, тем самым способствуя долголетию (Kurosu et al., 2005).

Долгоживущие дрозофилы со сниженной активностью инсулинового сигналинга характеризуются более высоким уровнем липидов (Broughton et al., 2005). С возрастом угасает жировой обмен, что приводит к возраст-зависимым заболеваниям, таким как метаболический синдром и атеросклероз. Дислипидемия связана с изменениями активности многих генов. Важную роль в возраст-зависимых заболеваниях и долголетию играют гормоны-регуляторы жирового обмена адипонектин (Atzmon et al., 2008), лептин (Naito et al., 2011), грелин (Albarran-Zeckler et al., 2011) и резистин (Gharibeh et al., 2010).

PPAR являются лиганд-индуцибельными транскрипционными факторами, которые принадлежат к надсемейству ядерных рецепторов гормонов. Связываясь с ретиноидным рецептором X в качестве партнера, они запускают транскрипцию генов, содержащих особую последовательность ДНК, которая называется PPRE (Peroxisome Proliferator Response Element). В качестве лигандов PPAR выступают жирные кислоты или их производные. PPARα экспрессируется в тканях, где требуется высокий уровень митохондриального окисления

жирных кислот, то есть в печени, почках, сердце, скелетных мышцах и стенке сосудов. Он активируется жирными кислотами, эйкозаноидами, 15-d-простагландином, окисленными жирными кислотами. Он регулирует экспрессию генов, способствующих окислению липидов и метаболизму липопротеинов (например, главного аполипопротеина высокой плотности Apo A-1). Таким образом, PPARα противодействует метаболическому синдрому и старению в целом (Schiff et al., 2012). Активируемый жирными кислотами в жировой ткани ядерный рецептор Pparg-2 (Nr1c3) является одним из генов долголетия млекопитающих (Argmann et al., 2009). Он играет ключевую роль в повышении чувствительности к инсулину, но при этом стимулирует адипогенез и участвует в неопластических процессах, таких как рак кишечника.

При старении снижается экспрессия ферментов липогенеза АТФ-цитрат лиазы и ацетил-КоА карбоксилазы (Nogalska et al., 2003), а также цитозольной фосфолипазы А2 и фосфолипазы С-γ1 (Utsuyama et al., 1997; Gentili et al., 2004). Напротив, сверхэкспрессия генов β-окисления жирных кислот приводит к продлению жизни *Drosophila melanogaster* (Lee et al., 2012).

Характерная черта столетних — крупные липопротеиновые частицы и большое количество липопротеинов высокой плотности (Atzmon et al., 2006). Со старением и долголетием ассоциированы гены белков, участвующих в транспорте триглицеридов, такие как аполипопротеин E4 (Bonomini et al., 2010) и аполипопротеин D (Muffat, Walker, 2010). Сверхэкспрессия у дрозофилы как человеческого ApoD, так и собственного гомолога GLaz приводит к увеличению продолжительности жизни (Walker et al., 2006; Muffat et al., 2008).

В ответ на снижение наличия питательных веществ метаболические системы организма перестраиваются на экономичный режим функционирования. NAD⁺-зависимые деацетилазы SIRT1, HDAC1, 3, 4 активируются при энергетическом голодании клетки; повышение их экспрессии продляет жизнь (Virtue, Vidal-Puig, 2008). AMPK, сенсор количества в клетке АМФ, способствует долголетию (Greer et al., 2009). Напротив, киназа TOR активируется при наличии аминокислот и ускоряет старение, ее ингибирование увеличивает продолжительность жизни мышей (Harrison et al., 2009). Нокаут гена *RSK3/S6* протеинкиназы, активируемой mTOR, продлевает жизнь мышам (Selman et al., 2009). Транскрипционный фактор PNA-4/FOXA опосредует эффекты ограничения калорийности питания и способствует увеличению продолжительности жизни нематод (Panowski et al., 2007).

Чрезмерно высокая активность биосинтеза белка в клетке цитотоксична и приводит к стрессу эндоплазматической сети (Brown, Naidoo, 2012). Снижение экспрессии факторов инициации трансляции eIF4E, eIF4G, eIF4E-VP продлевает жизнь червям и мышам (Hipkiss, 2007). С возрастом снижается активность систем утилизации

поврежденных и избыточных белков — протеасомы 20S C2 (Rodriguez et al., 2010), лизосомальной системы и автофагии (Cuervo, 2008). Сверхэкспрессия генов регуляторной субъединицы протеасомы (Tonoki et al., 2009) и белков автофагии (Simonsen et al., 2008) приводит к увеличению продолжительности жизни модельных животных. В регуляции продолжительности жизни задействованы некоторые E3-убиквитин лигазы (Li et al., 2007; Carrano et al., 2009). Наиболее подвержены окислительным повреждениям митохондриальные белки. Оверэкспрессия митохондриального шаперона Hsp22 у дрозофил привела к увеличению продолжительности жизни (Morrow et al., 2004), а сверхактивация митохондриальной протеазы LON увеличивала длительность жизни грибку *Podospora anserina* (Luce, Osiewacz, 2009).

Около 50 % белков, ассоциированных со старением и долголетием, участвуют в трансдукции сигналов (Wolfson et al., 2009). TGF- β сигналинг снижен у долгоживущих червей (Tazearslan et al., 2009). При старении мышц наблюдается патологическая активизация Wnt-сигналинга (Brack et al., 2007). У долгоживущих морских ежей с возрастом происходит повышение активности Notch-сигналинга (Loram, Vodnar, 2012). Выявлена роль в регуляции продолжительности жизни стресс-ответа, связанного с активностью киназ MAPK каскада. Различные малые ГТФазы инициируют MAPK сигналинг при стрессе и клеточном старении (DeNicola, Tuveson, 2009). Сверхэкспрессия p38MAPK продлевает жизнь дрозофилам (Vrailas-Mortimer et al., 2011). Активность киназ MEK1, MEK2, ERK1, ERK2 повышена в предшественниках В клеток старых мышей (King et al., 2007).

Повышенный уровень стресс-активируемой протеинкиназы SAPK/JNK вызывает увеличение продолжительности жизни дрозофил (Wang et al., 2003). Напротив, ингибирование киназы GSK3 вызывает клеточное старение (Kim et al., 2010).

Важную роль в процессах старения играют гены, регулирующие выработку свободных радикалов. Некоторые из этих генов способствуют дополнительной выработке свободных радикалов. Нокаут гена *p66Shc*, митохондриальной мишени p53 при ответе на окислительный стресс, приводит к увеличению продолжительности жизни мышей (Migliaccio et al., 1999). Нематоды с мутацией в гене *Clk-1*, контролирующем биосинтез компонента электронотранспортной цепи митохондрий и антиоксиданта убихинона, а также гетерозиготные по данному гену нокаутные мыши, живут дольше (Lapointe, Hekimi, 2008). Митохондриальные распрягающие белки UCP-1, -2, -3 снижают образование активных форм кислорода в митохондриях (Caldeira da Silva et al., 2008). Сенсоры окислительного стресса VDAC1 и VDAC3 влияют на продолжительность жизни разных видов животных (Messina et al., 2012).

Долголетию способствует увеличение активности ряда белков антиоксидантной защиты. MAPK-киназный каскад регулирует ответ клетки на окислительный стресс посредством активации транскрипционного фактора SKN-1. Активность SKN-1 повышена у долгоживущих нематод, мышей и мух (Tullet et al., 2008). Сверхэкспрессия у дрозофил генов пероксиредоксина II (*Jafracl1*) и пероксиредоксина 5 (*dPrx5*), контролирующих уровень в клетке пероксидов, приводит к увеличению продолжи-

Таблица 1

Процессы, в которых задействованы гены, изменяющие свою экспрессию при старении организма

Процесс	Участвующие гены
Дифференцировка клеток	<i>CLU, B2M, APOD, TFRC, LGALS3, GFAP, S100A6, S100A4, GADD45B, GADD45G, PTGS2, NOX4, COL3A1, UQCRQ</i>
Регуляция клеточного цикла	<i>PTGS2, DDIT3, GADD45A, GADD45B, GADD45G, CDKN1A, CDKN2A, SIRT1, PSMD11</i>
Межклеточная сигнализация	<i>C1QA, CLU, B2M, PCSK6, S100A6, CX3CL1, HLA-G, ADIPOR2, DERL1, TXNIP, PSMD11, SIRT1, CDKN2A, CDKN1B, ANXA5, PTGES3, TNFSF10, CCL2, LITAF, GBP2, COL3A1, EFEMP1, AGER, C3</i>
Ответ клетки на химические стимулы	<i>GBP2, COL3A1, COL1A1, HBA1, CLU, CALB1, CCL2, PTGS2, NOX4, ACSS2, DNMT3A, DNMT3B, DNMT1, LONP1, CAT, SOD2, GSTA1, MGST1, CLIC4, DERL1, ADIPOR2, HLA-G, CX3CL1, CTSS, B2M</i>
Ответ клетки на окислительный стресс	<i>HBA1, IL6, CAT, SOD2, SIRT1, MGST1, LONP1, CLU, COL1A1, PTGS2, DDIT3, TXNIP</i>
Ответ на гипоксию	<i>TFRC, CCL2, CX3CL1, SOD2, PTGS2, CAT, SIRT1, LONP1, NDRG1</i>
Ответ на повреждение ДНК	<i>CDKN1B, CDKN1A, PSMD11, GADD45A, NDRG1, SIRT1</i>
Регуляция воспалительного ответа	<i>C3, IL33, PTGS2, IL6, CXCL1, SERPING1, APOD, PPARG</i>
Регуляция процессов иммунной системы	<i>MSN, COL3A1, C1QA, C1QC, C1QB, SERPING1, HCST, CLU, APOD, CX3CL1, HLA-G, PPARG, CDKN1A, CDKN2A, SIRT1</i>
Ответ на цитокиновые стимулы	<i>GBP2, SIRT1, PTGS2, CCL2, CX3CL1, HLA-G, B2M, COL3A1</i>
Ответ на поранение	<i>LYZ, SERPING1, APOD, GFAP, CX3CL1, CCL2, COL1A1, TFRC, C3, COL3A1, COL1A1, SOD2, PTGS2, NOX4, ANXA5, CSORF13, KDM6B</i>

тельности жизни (Lee et al., 2009; Radyuk et al., 2009). Оверхэкспрессия Mn-SOD в ряде случаев увеличивает продолжительность жизни мух и мышей (Hu et al., 2007). Оверхэкспрессия Cu/Zn SOD в нейронах продляет жизнь дрозофилам (Phillips et al., 2000). Трансген митохондриальной каталазы замедляет возрастные изменения биомаркеров старения сердца грызунов (Dai et al., 2009).

Достаточно большое количество генов изменяет свою экспрессию при старении человека (рис. 3). Экспрессия части из этих генов уменьшается в связи с замедлением процессов роста и развития, активация других происходит в рамках провоспалительного и стресс-ответа, возникающих в результате накопления внутриклеточных и тканевых повреждений и ошибок. Приведенные на ри-

сунке 3 гены можно разделить на группы на основании тех процессов, в которых они задействованы (табл. 1). По-видимому, дерегуляция именно этих процессов играет основную роль в старении организма человека.

Одной из главных причин изменения экспрессии генов при старении является изменение их эпигенетической регуляции, к которой относится изменение степени метилирования регуляторных последовательностей ДНК, ковалентная модификация гистоновых белков и экспрессия регуляторных некодирующих РНК. В настоящее время активно развивается эпигенетическая теория старения, которая признает основополагающую роль неадаптивных эпигенетических изменений в старении. Установлено, что с возрастом происходит накопление эпимутаций —

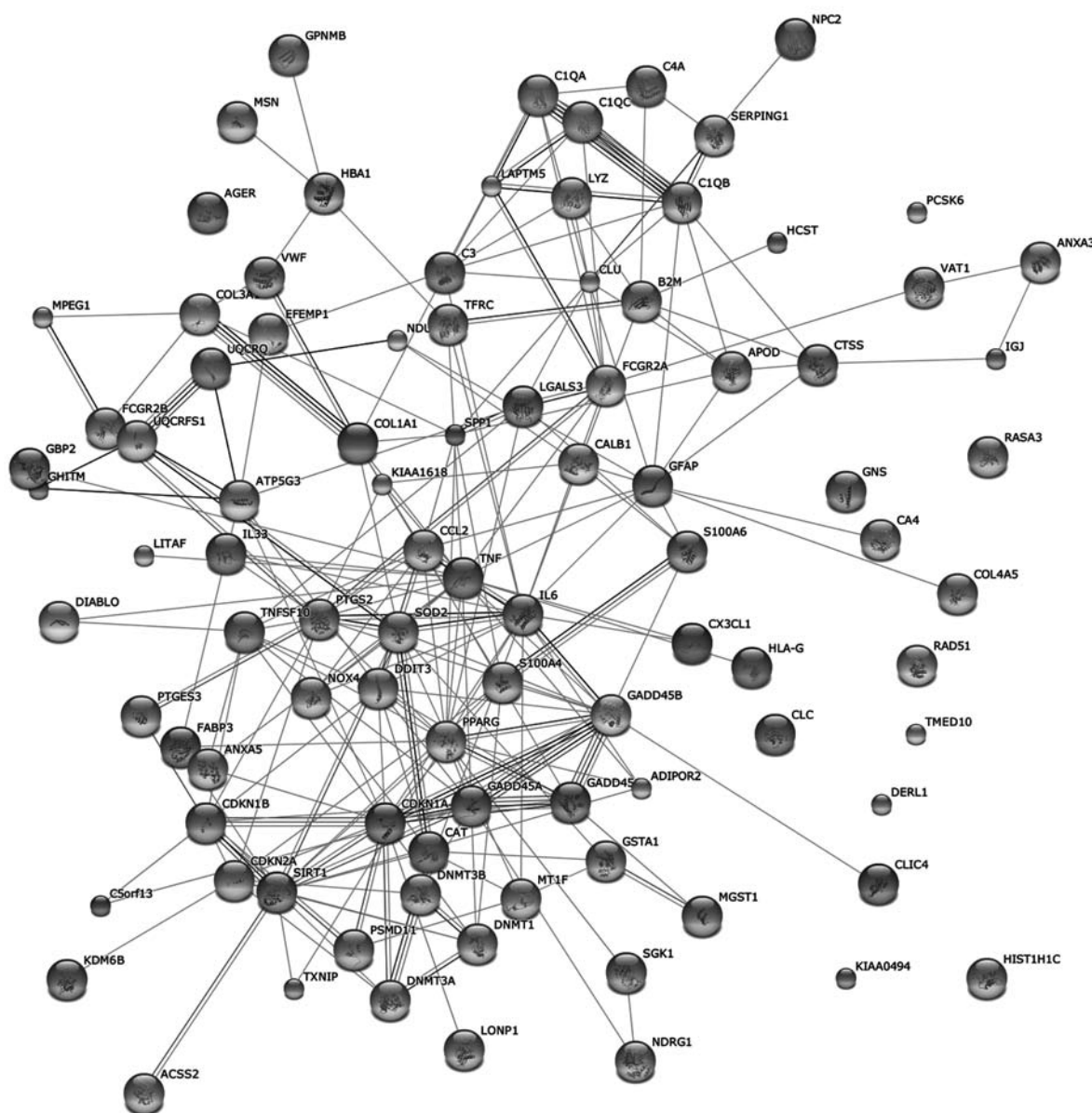


Рис. 3. Гены, изменяющие свою экспрессию при старении организма. Генная сеть выполнена на сайте <http://string-db.org> на основании списка генов-биомаркеров старения человека из базы данных GenAge: Human Genes Commonly Altered During Ageing (<http://genomics.senescence.info/genes/microarray.php>)

например, эпигенетически репрессированные гены становятся активными (Bennett-Baker et al., 2003; Salpea et al., 2012). Генетически идентичные близнецы в старости существенно различаются по паттернам метилирования геномов, что приводит к различиям в экспрессии их генов и продолжительности жизни (Fraga et al., 2005; Bell et al., 2012). Разброс эпигенетических маркеров увеличивается с возрастом между отдельными клетками одной и той же ткани одного организма (Anisimov et al., 2012). С возрастом происходит глобальное деметилирование повторяющихся последовательностей генома (в частности, в последовательностях мобильных генетических элементов) (Varbot et al., 2002) и локальное гиперметилирование помоторов генов рНК и других РНК-полимераза II транскрибируемых генов (Swishhelm et al., 1990; Machwe et al., 2000). Клеточное старение (перманентная остановка роста и деления клетки) сопровождается возникновением в ядре старение-ассоциированных участков гетерохроматина (SAHF), что обусловлено привлечением гетерохроматиновых белков и белка Rb к промоторам E2F-зависимых генов пролиферации, приводящим к репрессии генов-мишеней транскрипционного фактора E2F (Narita et al., 2003). При старении снижается активность метилтрансфераз DNMT1 и DNMT3a (Casillas et al., 2003), деацетилазы SIRT1 (Marton et al., 2010), увеличивается активность гистоновых деметилаз Jmjd3 (Jung et al., 2010) и Jarid1b (Nijwening et al., 2011), что приводит к неадаптивному изменению «эпигенетического ландшафта» клетки, изменению экспрессии генов, способствующему старению.

Таким образом, анализ имеющихся сведений об эволюционно-консервативной генетической регуляции старения и долгожительства позволил сформировать функциональную классификацию генов продолжительности жизни (Москалев, 2008):

1. «Регуляторы» продолжительности жизни. Переключатели онтогенетических программ (отвечают за восприятие и передачу внешнесредовых сигналов, синтез, рецепцию и трансдукцию гормонов инсулинового пути, вторичных липофильных гормонов). Большая часть из них способствует росту и размножению, но подавляет стрессоустойчивость. Некоторые, напротив, стимулируют устойчивость к стрессу (например, Klotho).
2. «Медиаторы» (киназы, деацетилазы белков, транскрипционные факторы). Под действием регуляторов они осуществляют переключение программ стрессоустойчивости в ответ на сигналы из окружающей среды (наличие пищи, перенаселение, условия температурного и светового режимов, облучение) или эндогенный окислительный стресс. Тканеспецифичным образом регулируют экспрессию разных эффекторных генов либо непосредственно активность или время жизни белков. Кроме того, «медиаторы» взаимодействуют между собой, подавляя или стимулируя эффекты друг друга.
3. «Эффекторы», гены стрессоустойчивости: гены белков теплового шока, антиоксидантной защиты, репарации белков и ДНК, компонентов протеасомы, гены кальпаинов, белков автофагии, врожденного иммунитета, детоксификации ксенобиотиков и регуляторов метаболизма. Сверхэкспрессия этих генов, как правило, увеличивает продолжительность жизни. Зачастую они действуют аддитивно, активируясь под действием отдельных «медиаторов» и увеличивая продолжительность жизни в условиях стресса. Ряд «медиаторов», напротив, подавляет их активность.
4. Гены жизнеспособности или гены «домашнего хозяйства». Функционируют повсеместно, на всех стадиях жизненного цикла и обеспечивают структуру клетки, дыхание, биосинтез аминокислот, липидов и нуклеотидов и т.д. Их мутации либо летальны, либо ведут к патологиям. В условиях стресса некоторые из них могут временно репрессироваться под действием «медиаторов», что позволяет сэкономить ресурсы для функционирования «генов-эффекторов» и увеличить продолжительность жизни.
5. Гены, участвующие в функционировании митохондрий. Это компоненты электронотранспортной цепи, цикла трикарбоновых кислот, рассорягающие белки, ген *clk-1* у нематод. Регулируют энергетический метаболизм, уровень свободных радикалов, а некоторые из них — апоптоз.
6. Гены-регуляторы клеточного старения и апоптоза (*p53*, *p21*, *p16*, *pRB*). Участвуют в предотвращении рака, регуляции клеточного цикла и гибели ненужных или вредных клеток в раннем онтогенезе и зрелости. Плейотропным побочным действием в старости является клеточное старение (репликативное или стрессиндуцированное) делящихся клеток или избыточная убыль постмитотических клеток.

Благодарности

Работа поддержана грантом Президиума РАН № 12-П-4-1005.

ЛИТЕРАТУРА

1. Москалев А.А. Старение и гены. Санкт-Петербург: Наука, 2008. 358 с.
2. Москалев А.А. Перспективные направления генетики старения и продолжительности жизни // Успехи геронтологии, 2009. — № 1. — С. 92–103.
3. Albarran-Zeckler R. G., Sun Y., Smith R. G., 2011. Physiological roles revealed by ghrelin and ghrelin receptor deficient mice // Peptides. Vol. 32. P. 2229–2235.
4. Anisimov V.N., Bartke A., Barzilai N. et al., 2012. The second international conference “genetics of aging and longevity” // Aging (Albany NY). Vol. 4. P. 305–317.

5. Argmann C., Dobrin R., Heikkinen S. et al., 2009. Ppargamma2 is a key driver of longevity in the mouse // PLoS Genet. Vol. 5. P. e1000752.
6. Atzmon G., Pollin T.I., Crandall J. et al., 2008. Adiponectin levels and genotype: a potential regulator of life span in humans // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. Vol. 63. P. 447–453.
7. Atzmon G., Rincon M., Schechter C.B. et al., 2006. Lipoprotein genotype and conserved pathway for exceptional longevity in humans // PLoS Biol. Vol. 4. P. e113.
8. Ayyadevara S., Alla R., Thaden J.J. et al., 2008. Remarkable longevity and stress resistance of nematode PI3K-null mutants // Aging Cell. Vol. 7. P. 13–22.
9. Barbot W., Dupressoir A., Lazar V. et al., 2002. Epigenetic regulation of an IAP retrotransposon in the aging mouse: progressive demethylation and de-silencing of the element by its repetitive induction // Nucleic Acids Res. Vol. 30. P. 2365–2373.
10. Bartke A., 2008. Insulin and aging // Cell Cycle. Vol. 7. P. 3338–3343.
11. Bell J. T., Tsai P. C., Yang T. P. et al., 2012. Epigenome-wide scans identify differentially methylated regions for age and age-related phenotypes in a healthy ageing population // PLoS Genet. Vol. 8. P. e1002629.
12. Bennett-Baker P. E., Wilkowski J., Burke D. T., 2003. Age-associated activation of epigenetically repressed genes in the mouse // Genetics. Vol. 165. P. 2055–2062.
13. Bonomini F., Filippini F., Hayek T. et al., 2010. Apolipoprotein E and its role in aging and survival // Exp. Gerontol. Vol. 45. P. 149–157.
14. Brack A. S., Conboy M. J., Roy S. et al., 2007. Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis // Science. Vol. 317. P. 807–810.
15. Broughton S. J., Piper M. D., Ikeya T. et al., 2005. Longer lifespan, altered metabolism, and stress resistance in *Drosophila* from ablation of cells making insulin-like ligands // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol. 102. P. 3105–3110.
16. Brown M. K., Naidoo N., 2012. The endoplasmic reticulum stress response in aging and age-related diseases // Front Physiol. Vol. 3. P. 263.
17. Caldeira da Silva C. C., Cerqueira F. M., Barbosa L. F. et al., 2008. Mild mitochondrial uncoupling in mice affects energy metabolism, redox balance and longevity // Aging Cell. Vol. 7. P. 552–560.
18. Carrano A. C., Liu Z., Dillin A. et al., 2009. A conserved ubiquitination pathway determines longevity in response to diet restriction // Nature. Vol. 460. P. 396–399.
19. Casillas M. A., Jr., Lopatina N., Andrews L. G. et al., 2003. Transcriptional control of the DNA methyltransferases is altered in aging and neoplastically-transformed human fibroblasts // Mol. Cell Biochem. Vol. 252. P. 33–43.
20. Cheng C. L., Gao T. Q., Wang Z. et al., 2005. Role of insulin/insulin-like growth factor 1 signaling pathway in longevity // World J. Gastroenterol. Vol. 11. P. 1891–1895.
21. Clancy D. J., Gems D., Harshman L. G. et al., 2001. Extension of life-span by loss of CHICO, a *Drosophila* insulin receptor substrate protein // Science. Vol. 292. P. 104–106.
22. Cuervo A. M., 2008. Autophagy and aging: keeping that old broom working // Trends Genet. Vol. 24. P. 604–612.
23. Dai D. F., Santana L. F., Vermulst M. et al., 2009. Overexpression of catalase targeted to mitochondria attenuates murine cardiac aging // Circulation. Vol. 119. P. 2789–2797.
24. DeNicola G. M., Tuveson D. A., 2009. RAS in cellular transformation and senescence // Eur. J. Cancer. Vol. 45 Suppl 1. P. 211–216.
25. Fraga M. F., Ballestar E., Paz M. F. et al., 2005. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol. 102. P. 10604–10609.
26. Gaman L., Stoian I., Atanasiu V., 2011. Can ageing be slowed?: Hormetic and redox perspectives // J. Med. Life. Vol. 4. P. 346–351.
27. Gems D., Partridge L., 2008. Stress-response hormesis and aging: “that which does not kill us makes us stronger” // Cell Metab. Vol. 7. P. 200–203.
28. Gentili C., Morelli S., de Boland A. R., 2004. PTH and phospholipase A2 in the aging process of intestinal cells // J. Cell Biochem. Vol. 93. P. 312–326.
29. Gharibeh M. Y., Al Tawallbeh G. M., Abboud M. M. et al., 2010. Correlation of plasma resistin with obesity and insulin resistance in type 2 diabetic patients // Diabetes Metab. Vol. 36. P. 443–449.
30. Greer E. L., Banko M. R., Brunet A., 2009. AMP-activated protein kinase and FoxO transcription factors in dietary restriction-induced longevity // Ann. NY Acad. Sci. Vol. 1170. P. 688–692.
31. Hanson R. W., Hakimi P., 2008. Born to run; the story of the PEPCK-Cmus mouse // Biochimie. Vol. 90. P. 838–842.
32. Harrison D. E., Strong R., Sharp Z. D. et al., 2009. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice // Nature. Vol. 460. P. 392–395.
33. Hipkiss A. R., 2007. On why decreasing protein synthesis can increase lifespan // Mech. Ageing Dev. Vol. 128. P. 412–414.
34. Holzenberger M., Dupont J., Ducos B. et al., 2003. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice // Nature. Vol. 421. P. 182–187.
35. Hu D., Cao P., Thiels E. et al., 2007. Hippocampal long-term potentiation, memory, and longevity in mice

- that overexpress mitochondrial superoxide dismutase // Neurobiol. Learn Mem. Vol. 87. P. 372–384.
36. Jung J. W., Lee S., Seo M. S. et al., 2010. Histone deacetylase controls adult stem cell aging by balancing the expression of polycomb genes and jumonji domain containing 3 // Cell Mol. Life Sci. Vol. 67. P. 1165–1176.
 37. Kenyon C. J., 2010. The genetics of ageing // Nature. Vol. 464. P. 504–512.
 38. Kim Y. M., Seo Y. H., Park C. B. et al., 2010. Roles of GSK3 in metabolic shift toward abnormal anabolism in cell senescence // Ann. NY Acad. Sci. Vol. 1201. P. 65–71.
 39. King A. M., Van der Put E., Blomberg B. B. et al., 2007. Accelerated Notch-dependent degradation of E47 proteins in aged B cell precursors is associated with increased ERK MAPK activation // J. Immunol. Vol. 178. P. 3521–3529.
 40. Kurosu H., Yamamoto M., Clark J. D. et al., 2005. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho // Science. Vol. 309. P. 1829–1833.
 41. Lapointe J., Hekimi S., 2008. Early mitochondrial dysfunction in long-lived Mclk1^{+/-} mice // J Biol Chem. Vol. 283. P. 26217–26227.
 42. Lee K. S., Iijima-Ando K., Iijima K. et al., 2009. JNK/FOXO-mediated neuronal expression of fly homologue of peroxiredoxin II reduces oxidative stress and extends life span // J. Biol. Chem. Vol. 284. P. 29454–29461.
 43. Lee S. H., Lee S. K., Paik D. et al., 2012. Overexpression of Fatty-Acid-beta-Oxidation-Related Genes Extends the Lifespan of *Drosophila melanogaster* // Oxid. Med. Cell Longev. Vol. 2012. P. 854502.
 44. Li W., Gao B., Lee S. M. et al., 2007. RLE-1, an E3 ubiquitin ligase, regulates *C. elegans* aging by catalyzing DAF-16 polyubiquitination // Dev. Cell. Vol. 12. P. 235–246.
 45. Loram J., Bodnar A., 2012. Age-related changes in gene expression in tissues of the sea urchin *Strongylocentrotus purpuratus* // Mech. Ageing Dev. Vol. 133. P. 338–347.
 46. Luce K., Osiewacz H. D., 2009. Increasing organismal healthspan by enhancing mitochondrial protein quality control // Nat. Cell Biol. Vol. 11. P. 852–858.
 47. Machwe A., Orren D. K., Bohr V. A., 2000. Accelerated methylation of ribosomal RNA genes during the cellular senescence of Werner syndrome fibroblasts // FASEB J. Vol. 14. P. 1715–1724.
 48. Marton O., Koltai E., Nyakas C. et al., 2010. Aging and exercise affect the level of protein acetylation and SIRT1 activity in cerebellum of male rats // Biogerontology. Vol. 11. P. 679–686.
 49. Messina A., Reina S., Guarino F. et al., 2012. VDAC isoforms in mammals // Biochim. Biophys. Acta. Vol. 1818. P. 1466–1476.
 50. Migliaccio E., Giorgio M., Mele S. et al., 1999. The p66shc adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals // Nature. Vol. 402. P. 309–313.
 51. Morrow G., Samson M., Michaud S. et al., 2004. Overexpression of the small mitochondrial Hsp22 extends *Drosophila* life span and increases resistance to oxidative stress // FASEB J. Vol. 18. P. 598–599.
 52. Moskalev A., Plyusnina E., Shaposhnikov M. et al., 2012. The role of D-GADD45 in oxidative, thermal and genotoxic stress resistance // Cell Cycle. Vol. 11. P. 4222–4241.
 53. Moskalev A. A., Smit-McBride Z., Shaposhnikov M. V. et al., 2012. Gadd45 proteins: relevance to aging, longevity and age-related pathologies // Ageing Res. Rev. Vol. 11. P. 51–66.
 54. Muffat J., Walker D. W., 2010. Apolipoprotein D: an overview of its role in aging and age-related diseases // Cell Cycle. Vol. 9. P. 269–273.
 55. Muffat J., Walker D. W., Benzer S., 2008. Human ApoD, an apolipoprotein up-regulated in neurodegenerative diseases, extends lifespan and increases stress resistance in *Drosophila* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol. 105. P. 7088–7093.
 56. Naito M., Fujikura J., Ebihara K. et al., 2011. Therapeutic impact of leptin on diabetes, diabetic complications, and longevity in insulin-deficient diabetic mice // Diabetes. Vol. 60. P. 2265–2273.
 57. Narasimhan S. D., Yen K., Tissenbaum H. A., 2009. Converging pathways in lifespan regulation // Curr. Biol. Vol. 19. P. R657–666.
 58. Narita M., Nunez S., Heard E. et al., 2003. Rb-mediated heterochromatin formation and silencing of E2F target genes during cellular senescence // Cell. Vol. 113. P. 703–716.
 59. Nijwening J. H., Geutjes E. J., Bernards R. et al., 2011. The histone demethylase Jarid1b (Kdm5b) is a novel component of the Rb pathway and associates with E2f-target genes in MEFs during senescence // PLoS One. Vol. 6. P. e25235.
 60. Nogalska A., Pankiewicz A., Goyke E. et al., 2003. The age-related inverse relationship between ob and lipogenic enzymes genes expression in rat white adipose tissue // Exp. Gerontol. Vol. 38. P. 415–422.
 61. Panowski S. H., Wolff S., Aguilaniu H. et al., 2007. PHA-4/Foxa mediates diet-restriction-induced longevity of *C. elegans* // Nature. Vol. 447. P. 550–555.
 62. Parrella E., Longo V. D., 2010. Insulin/IGF-I and related signaling pathways regulate aging in nondividing cells: from yeast to the mammalian brain // Scientific World Journal. Vol. 10. P. 161–177.
 63. Phillips J. P., Parkes T. L., Hilliker A. J., 2000. Targeted neuronal gene expression and longevity in *Drosophila* // Exp. Gerontol. Vol. 35. P. 1157–1164.
 64. Plyusnina E. N., Shaposhnikov M. V., Moskalev A. A., 2011. Increase of *Drosophila melanogaster* lifespan

- due to D-GADD45 overexpression in the nervous system // *Biogerontology*. Vol. 12. P. 211–226.
65. Puig O., Tjian R., 2005. Transcriptional feedback control of insulin receptor by dFOXO/FOXO1 // *Genes Dev*. Vol. 19. P. 2435–2446.
 66. Radyuk S.N., Michalak K., Klichko V.I. et al., 2009. Peroxiredoxin 5 confers protection against oxidative stress and apoptosis and also promotes longevity in *Drosophila* // *Biochem. J.* Vol. 419. P. 437–445.
 67. Rodriguez K.A., Gaczynska M., Osmulski P.A., 2010. Molecular mechanisms of proteasome plasticity in aging // *Mech. Ageing Dev*. Vol. 131. P. 144–155.
 68. Salpea P., Russanova V.R., Hirai T.H. et al., 2012. Postnatal development- and age-related changes in DNA-methylation patterns in the human genome // *Nucleic Acids Res*. Vol. 40. P. 6477–6494.
 69. Schiff M., Benit P., Jacobs H.T. et al., 2012. Therapies in inborn errors of oxidative metabolism // *Trends Endocrinol. Metab*. Vol. 23. P. 488–495.
 70. Selman C., Lingard S., Choudhury A.I. et al., 2008. Evidence for lifespan extension and delayed age-related biomarkers in insulin receptor substrate 1 null mice // *FASEB J*. Vol. 22. P. 807–818.
 71. Selman C., Tullet J.M., Wieser D. et al., 2009. Ribosomal protein S6 kinase 1 signaling regulates mammalian life span // *Science*. Vol. 326. P. 140–144.
 72. Simonsen A., Cumming R.C., Brech A. et al., 2008. Promoting basal levels of autophagy in the nervous system enhances longevity and oxidant resistance in adult *Drosophila* // *Autophagy*. Vol. 4. P. 176–184.
 73. Suh Y., Atzmon G., Cho M.O. et al., 2008. Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol. 105. P. 3438–3442.
 74. Swisshelm K., Distech C.M., Thorvaldsen J. et al., 1990. Age-related increase in methylation of ribosomal genes and inactivation of chromosome-specific rRNA gene clusters in mouse // *Mutat. Res*. Vol. 237. P. 131–146.
 75. Taguchi A., Wartschow L.M., White M.F., 2007. Brain IRS2 signaling coordinates life span and nutrient homeostasis // *Science*. Vol. 317. P. 369–372.
 76. Tazearlan C., Ayyadevara S., Bharill P. et al., 2009. Positive feedback between transcriptional and kinase suppression in nematodes with extraordinary longevity and stress resistance // *PLoS Genet*. Vol. 5. P. e1000452.
 77. Tonoki A., Kuranaga E., Tomioka T. et al., 2009. Genetic evidence linking age-dependent attenuation of the 26S proteasome with the aging process // *Mol. Cell Biol*. Vol. 29. P. 1095–1106.
 78. Tower J., 2009. Hsps and aging // *Trends Endocrinol Metab*. Vol. 20. P. 216–222.
 79. Tullet J.M., Hertweck M., An J.H. et al., 2008. Direct inhibition of the longevity-promoting factor SKN-1 by insulin-like signaling in *C. elegans* // *Cell*. Vol. 132. P. 1025–1038.
 80. Utsuyama M., Wakikawa A., Tamura T. et al., 1997. Impairment of signal transduction in T cells from old mice // *Mech. Ageing Dev*. Vol. 93. P. 131–144.
 81. Virtue S., Vidal-Puig A., 2008. It's not how fat you are, it's what you do with it that counts // *PLoS Biol*. Vol. 6. P. e237.
 82. Vrillas-Mortimer A., del Rivero T., Mukherjee S. et al., 2011. A muscle-specific p38 MAPK/Mef2/MnSOD pathway regulates stress, motor function, and life span in *Drosophila* // *Dev. Cell*. Vol. 21. P. 783–795.
 83. Walker D.W., Muffat J., Rundel C. et al., 2006. Overexpression of a *Drosophila* homolog of apolipoprotein D leads to increased stress resistance and extended lifespan // *Curr. Biol*. Vol. 16. P. 674–679.
 84. Wang M.C., Bohmann D., Jasper H., 2003. JNK signaling confers tolerance to oxidative stress and extends lifespan in *Drosophila* // *Dev. Cell*. Vol. 5. P. 811–816.
 85. Wolfson M., Budovsky A., Tacutu R. et al., 2009. The signaling hubs at the crossroad of longevity and age-related disease networks // *Int. J. Biochem. Cell Biol*. Vol. 41. P. 516–520.

GENETICS AND EPIGENETICS OF AGING AND LONGEVITY

Moskaljev A.A.

✳ **SUMMARY:** This review covers the main groups of genes that determine the rate of aging and longevity in model animals and humans. The focus is on genes of insulin/IGF-1, PI3K-, TOR-, MAPK-, NF- κ B-, TGF- β -, WNT-signaling pathways, stress resistance genes (chaperones, antioxidant genes, autophagy, proteasomal degradation, DNA repair) and genes of cellular senescence (pRB, p21, p16, p53). The groups of genes that alter their activity during human aging and epigenetic mechanisms of age-related changes are described.

✳ **KEY WORDS:** Longevity genes; intercellular signaling; epigenetic changes.

✳ Информация об авторе

Москалев Алексей Александрович — д. б. н., заведующий лабораторией молекулярной радиобиологии и геронтологии. Институт биологии Коми НЦ УрО РАН. Заведующий кафедрой экологии Сыктывкарского государственного университета. Заведующий лабораторией генетики старения и продолжительности жизни МФТИ. 167001, Республика Коми, Сыктывкар, Октябрьский пр., д. 55. E-mail: amoskalev@list.ru.

Moskalev Aleksey Aleksandrovich — Doctor of Biological Sciences. Institute of biology of Komi Science Center of Ural division of RAS. Syktyvkar State University. Head the laboratory of genetics of aging and life interval Moscow Institute of Physics and Technology Oktyabrskiy pr., 55, Syktyvkar, 167001, Russia. E-mail: amoskalev@list.ru.