

А. А. Москалёв

К ВОПРОСУ О ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ОБУСЛОВЛЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ

Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, Республика Коми, 167982 Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28;
e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru

Старение организма — комплексный процесс, однако в рамках нового раздела геронтологии — генетики продолжительности жизни и старения — удалось вычленить его эволюционно-консервативный генетический компонент. Среди наиболее перспективных проблем, рассматриваемых в данном разделе, можно выделить поиск генов долгожительства у модельных объектов, выяснение механизмов влияния на скорость старения внешней среды (качества пищи, светового и температурного режимов, радиации), выявление маркеров биологического возраста и, наконец, генов, обуславливающих исключительное долгожительство у человека и негенетических методов вмешательства в процессы старения. Наиболее впечатляющие результаты принес поиск геронтогенов. У дрожжевых клеток и червя нематоды известны мутации, увеличивающие максимальное время жизни в 10 раз, у плодовой мушки и мышей — почти в два раза. Тем не менее, гены регулируют скорость старения лишь косвенно, контролируя устойчивость организма к повреждению в результате экзогенных и эндогенных стрессов.

Ключевые слова: гены долгожительства, регуляция старения, модельные объекты

Старение — многопричинный разрушительный процесс, вызываемый комплексом регуляторных и стохастических факторов и определяемый генетически детерминированной биологической организацией живой системы [4]. Однако насколько велик вклад в старение генетической составляющей? Известно много разнообразных вариантов старения. Скорость старения различается между разными тканями и органами; между особями одного вида; между разными видами внутри таксона (у бурозубок и гренландского кита, у почвенных и паразитических видов нематод, свободноживущих и социальных насекомых); между видами разных таксонов (от дрожжей до сосны долговечной). В связи с этим выделяют виды с медленными (у некоторых губок, деревьев, глубоководных рыб, черепашек), постепенными (у человека) или внезапными (у лососей) возрастзависимыми изменениями [17]. Существуют практически нестареющие виды и виды с «отрицательным» старением (когда пло-

довитость и размеры с возрастом увеличиваются) [17, 49].

На фоне такого разнообразия вариантов закономерно возникает вопрос: есть ли в природе место для генетической обусловленности продолжительности жизни? Первые ответы на него были предложены теоретиками-эволюционистами Медаваром, Вильямсом и Кирквудом [29, 38, 39, 53]. Эволюционные теории старения предполагают не менее трех классов «геронтогенов».

1. Согласно теории отработанной сомы (disposable soma theory), старение вызывается накоплением соматических повреждений, которым противостоят системы соматического поддержания, такие как антиоксидантная защита, репарация ДНК и белков, конкурирующие за энергетические ресурсы с половой системой. Таким образом, постулируется существование генов обеспечения долгожительства (longevity assurance genes), основная функция которых — поддерживать выживание организма путем репарации соматических клеток. Потеря генов обеспечения долгожительства ускоряет проявление фенотипов старения и уменьшает продолжительность жизни [50].

2. Антагонистическая теория постулирует плейотропные гены старения. Их задача — усилить репродуктивный успех в молодости, несмотря на отсроченные негативные эффекты. Их мутации способны продлевать жизнь ценой снижения репродукции [50].

3. Теория накопления мутаций постулирует аллели с небольшими вредными эффектами, не проявляющимися до старости и, таким образом, избегающие давления естественного отбора [35].

Несмотря на теоретическую основу, экспериментальных успехов в данной области геронтологии до последнего времени добиться не удавалось. Из селекционных исследований на дрозофиле и сравнения долгожительства близнецов у человека было известно лишь то, что наследуемость продол-

жительности жизни, как правило, не превышает 30 %, что соответствует наследованию полигенного количественного признака (наподобие роста или веса).

До середины 1990-х гг. XX в. в геронтологии доминировала концепция износа, пассивного снижения функционирования с возрастом: гипотеза катастрофы ошибок, свободнорадикальная теория, гипотеза соматического мутагенеза [1]. Последние достижения молекулярной генетики, клинической эпидемиологии и демографии подготовили почву для смены парадигмы. Экспериментальные исследования, проведенные на модельных организмах (дрожжах, нематодах, дрозофилах, грызунах), показали реальную возможность увеличения стрессоустойчивости и продления активной жизни в результате гипоморфных мутаций, делеций или сверхэкспрессии отдельных генов. Как оказалось, многие регуляторные пути, контролирующие продолжительность жизни модельных животных (от дрожжей до грызунов), являются эволюционно консервативными. Картирование некоторых локусов исключительного долгожительства у человека подтвердило эту точку зрения. Становится очевидным, что небольшое количество регуляторных генов может непосредственно контролировать продолжительность жизни через регуляцию стрессоустойчивости в ответ на внутренние и внешние стимулы и стрессы [21].

На данном этапе детально изучено старение на молекулярном (модификации ДНК, белков и липидов) и клеточном уровне (репликативное и стрессиндуцированное), роль генетической нестабильности и дерегуляции апоптоза (тканеспецифическое снижение/увеличение чувствительности к его индукции) в возрастных патологиях. В результате, намечался переход от представлений о пассивном накоплении ошибок к регуляторным эпигенетическим изменениям, влияющим на экспрессию генов (повреждение промоторов генов, деметилирование ДНК и гистонов, компенсаторный стресс-ответ). В целом, эти эпигенетические процессы выглядят направленными, поскольку воспроизводятся от индивидуума к индивидууму (хотя и с поправкой на биологический возраст) и зачастую предшествуют возрастным проявлениям нарушения функций.

С точки зрения генетики продолжительности жизни и старения, перспективной задачей является поиск [11]:

— эволюционно консервативных генов долгожительства у модельных объектов;

— механизмов внешнесредового влияния (калорийности пищи, светового и температурного режима и др.);

— биомаркеров старения у млекопитающих (с целью определения биологического возраста);

— полиморфизмов генов долгожительства и возрастзависимых заболеваний у человека;

— негенетических методов вмешательства в процессы старения (лекарств) и генетических механизмов их действия.

Поиск эволюционно консервативных генов долгожительства. Новый этап в исследованиях генетики продолжительности жизни начался в конце 1980-х, когда были обнаружены мутации, способные продлевать жизнь. Долгоживущая линия и связанная с ней мутация была впервые выявлена у нематоды *Caenorhabditis elegans*. Так был открыт ген *age-1*, кодирующий компонент фосфоинозитол-3-киназного (PI3K) каскада. Затем было показано увеличение продолжительности жизни нематод в результате мутации инсулиноподобного рецептора *daf-2*, контролирующего PI3K [19, 24, 28, 30]. Дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* стали следующим организмом, у которого были выявлены гены долгожительства [27]. Как выяснилось позже, эти гены (например, *Sir2*) высоко консервативны в эволюции от дрожжей до человека [16]. Наконец, в 1998 г. был открыт *methuselah (mth)*, первый «геронтоген» (ген, мутация в котором продлевает жизнь) у дрозофилы [34]. В следующем году были опубликованы результаты, свидетельствующие об увеличении продолжительности жизни мышей с мутацией в гене *p66* [40].

Таким образом, при выяснении роли генов в регуляции старения неопределимую роль сыграли модельные генетические организмы (дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*, нематода *Caenorhabditis elegans*, дрозофила *Drosophila melanogaster*, грызуны *Mus musculus*). В общей сложности, на данный момент у этих объектов удалось выявить около ста консервативных в эволюции генов, мутации в которых существенно изменяют длительность жизни. В табл. 1 представлены наиболее консервативные гены, участвующие в регуляции долгожительства у разных модельных объектов.

Анализируя таблицу, можно сделать вывод, что подавление активности генов, участвующих в росте и делении клетки, способствует долгожительству. В свою очередь, выключение генов, играющих регуляторную или эффекторную роль в стресс-ответе, ускоряет старение. Их сверхактивация, напротив, может вести к долголетию. Данная закономерность

Эволюционно-консервативные гены, регулирующие долгожительство

Функции	Группа генов	ПЖ мутанта	Дрожжи	Нематода	Дрозофила	Мышь	Человек
Метаболизм	ГТФ-связывающие белки и ассоциированные с ними рецепторы плазматической мембраны	+	<i>Ras2, Gpr1</i>	<i>tkr-1</i>	<i>mth</i>	?	<i>Rras2, GPR1, TACR1</i>
Клеточное дыхание	Митохондриальные белки	+	<i>Idh2</i>	<i>K04G7.4, nuo-5, cchl-1, clk-1, isp-1</i>	?	?	<i>IDH3A, NDUFA10, NDUFS1, HCCS, COQ7, UQCRCF1</i>
Регуляция экспрессии генов	Деацетилаза гистонов <i>RPD3/HDAC</i>	+	<i>Rpd3</i>	?	<i>Rpd3</i>	<i>HDAC</i>	<i>HDAC2</i>
Сигналинг, рост и деление клетки	Рецептор инсулина	+	?	<i>daf-2</i>	<i>InR</i>	<i>InR, IGF-1R</i>	<i>InR, IGF-1R</i>
	Протеинкиназа <i>TOR</i>	+	<i>Tor1</i>	<i>let-363</i>	<i>dTOR</i>	<i>TOR</i>	<i>TOR</i>
	Серин/треониновые протеинкиназы <i>PKB</i> и <i>SGK-1</i>	+	<i>Sch9</i>	<i>Akt1, Akt2, sgk-1</i>	<i>dAkt, Sgk-1</i>	<i>Akt (PKB), SGK-1</i>	<i>Akt (PKB), SGK-1</i>
	Фосфоинозитол-3-киназа	+	?	<i>age-1</i>	<i>dPI3K</i>	<i>PI3K</i>	<i>PI3K</i>
	Фосфатаза <i>PTEN</i>	-	?	<i>daf-18</i>	<i>dPTEN</i>	<i>PTEN</i>	<i>PTEN</i>
Регуляция экспрессии антистрессовых белков	Деацетилазы гистонов сиртуины	-	<i>Sir2p</i>	<i>sir-2.1</i>	<i>dSir2</i>	<i>SIRT1</i>	<i>SIRT1</i>
	Протеинкиназа <i>JNK</i>	-	?	<i>jnk-1</i>	<i>JNK</i>	<i>JNK</i>	<i>JNK</i>
	Протеинкиназа <i>MST-1</i>	-	<i>Ste20</i>	<i>cst-1</i>	?	<i>MST1</i>	<i>MST1</i>
	Транскрипционный фактор <i>Nrf2/SKN-1</i>	-	?	<i>SKN-1</i>	?	<i>Nrf2</i>	<i>NF-E2</i>
	Транскрипционный фактор <i>FOXO</i>	-	?	<i>daf-16</i>	<i>dFOXO</i>	<i>FOXO1, 3, 4 u 6</i>	<i>FOXO1, 3, 4 u 6</i>
Эффекторы стресс-ответа	Транскрипционный фактор <i>HSF-1</i>	-	?	<i>hsf-1</i>	<i>HSF-1</i>	<i>HSF</i>	<i>HSF</i>
	Супероксиддисмутазы (защита от оксидативного стресса)	-	<i>Sod1, Sod2</i>	?	<i>Sod1, Sod2</i>	<i>Sod1, Sod2</i>	<i>Sod1, Sod2</i>
	Метионин- <i>R</i> -сульфоксид редуктазы <i>MsrA</i> (репарация окисленных белков)	-	<i>MsrA</i>	?	<i>MsrA</i>	<i>MsrA</i>	<i>MSRA</i>
	Белки теплового шока (репарация белков)	-	?	<i>hsp4, hsp6, hsp16</i>	<i>hsp22, hsp23, hsp26, hsp27, hsp68, hsp70</i>	?	<i>Hsp90β, Hsp70-1</i>

Примечание. ПЖ — продолжительность жизни; «+» — делеция приводит к долгожительству; «-» — делеция сокращает жизнь, а сверхэкспрессия увеличивает ее; ? — участие этой группы генов в старении у данного объекта не изучено

эволюционно консервативна от одноклеточных дрожжей до млекопитающих. Наличие ортологов данных генов у человека настраивает на оптимизм относительно замедления старения людей (см., например, обзор [2]).

Анализ имеющихся сведений об эволюционно-консервативной генетической регуляции старения и долгожительства позволил сформировать функ-

циональную классификацию генов продолжительности жизни.

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 ро-

сту 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 протеосомы, гены кальпаинов, белков автофагии, врожденного иммунитета, детоксификации ксенобиотиков и регуляторов метаболизма. В определенном смысле это гены антистарения, и их сверхэкспрессия, 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. Обычные гены «домашнего хозяйства» (*housekeeping genes*). Функционируют повсеместно, на всех стадиях жизненного цикла и обеспечивают структуру клетки, биосинтез аминокислот, липидов и нуклеотидов, гликолиз, цикл трикарбоновых кислот 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, расслаивающие 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 стресс-индуцированное) делирующихся клеток или избыточная убыль постмитотических клеток.

Наибольший интерес представляют гены, мутации в которых увеличивают продолжительность жизни. Сочетание мутаций и внешнесредовых воздействий позволило существенно продлить жизнь у разных модельных объектов (табл. 2).

Таблица 2

Эффект продления максимального времени жизни

Объект	Ген	Эффект	Ссылка
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>ras2</i> , <i>sch9</i>	10 раз	[52]
<i>Caenorhabditis elegans</i>	<i>age-1</i>	10 раз	[6]
<i>Drosophila melanogaster</i>	<i>Inr</i> , <i>Indy</i>	2 раза	[44, 47]
<i>Mus musculus</i>	<i>Ghr</i>	1,7 раза	[7]

У данного направления исследования имеется большой потенциал развития. Например, ряд генов долгожительства дрожжей не исследован с точки зрения продолжительности жизни у многоклеточных животных. Перспективным, на наш взгляд, является анализ долголетия делеционных и гипоморфных мутантов по генам гексакиназы, АМФ-активируемой серин/треониновой протеинкиназы, аденилатциклазы, G белков (*ras2*), протеинкиназы PKA, ферментов синтеза церамидов. В этот же ряд можно поставить сверхэкспрессию генов компонентов протеосомы и репарации ДНК (например, *GADD45*).

Многие механизмы старения могут быть идентичны у разных видов благодаря тому, что все эукариоты функционально схожи между собой. Тем не менее, стоит различать частные («приватные») и общие («публичные») гены старения [35]. В то время как первые являются видоспецифичными, вторые — консервативными в эволюции. Несмотря на то, что консервативных в эволюции генов стрессоустойчивости немного (по нашей классификации, их следует отнести к «регуляторам» и «медиаторам»), они контролируют большое количество видоспецифичных «эффекторных» генов продолжительности жизни. Данное предположение получило экспериментальное подтверждение при межвидовом сравнении генов, меняющих свою экспрессию у долгоживущих инсулиновых мутантов нематод, дрозофил и мышей [37]. Несмотря на то, что конкретные «эффекторные» гены долгожительства видоспецифичны, их классы (гены де-

токсификации и репарации, белки теплового шока) также консервативны в эволюции.

Поиск механизмов внешнесредового влияния. Тщательный генетический, демографический и физиологический анализ мутантов-долгожителей показал непосредственную регуляторную связь между долгожительством, стрессоустойчивостью и условиями существования индивидуума. В ответ на внешнесредовые стимулы (обилие пищи, обонятельные и вкусовые сигналы) инсулиновый сигналинг в нервной ткани запускает каскад реакций, в том числе опосредованный вторичными гормонами, приводящий к активному росту и развитию организма, готовности репродуктивной системы к размножению. Однако при этом происходит подавление транскрипционных факторов семейства *FOXO*, контролирующих стресс-ответ (синтез белков теплового шока, митохондриальной супероксиддисмутазы, ферментов репарации ДНК, состав липопротеинов). В результате, ускоряются процессы старения и снижается продолжительность жизни. В условиях неблагоприятной внешней среды (температурный стресс, перенаселение, голодание) инсулиновый и *TOR* сигналинг подавляются, угнетаются процессы роста и размножения [9, 25]. Одновременно индуцируются параллельные пути — *SIRT* и *JNK*, в результате чего реактивируется *FOXO*, позволяя увеличить общую стрессоустойчивость организма и продолжительность жизни. Таким образом, мобилизуются все возможности организма, происходит продление жизни для переживания неблагоприятных условий, чтобы позже приступить к размножению [20, 41]. Данный механизм имеет место не только у примитивных животных, но, по-видимому, и у млекопитающих. Например, пептидный гормон *Klotho*, мутация в гене которого приводит к уменьшению продолжительности жизни мышей, является одним из позитивных регуляторов *FOXO* и контролирует окислительный стресс [32, 54].

Поиск биомаркеров старения. На примере мышей были разработаны некоторые маркеры старения, предсказывающие оставшуюся продолжительность жизни и физиологический возраст. Среди них — изменение уровня *CD4* лимфоцитов и экспрессии генов клеточного цикла, таких как *p16^{INK4a}* [31, 55]. Регулятор старения *p16* экспрессируется многими, но не всеми, стареющими клетками. Однако надо иметь в виду, что он также синтезируется некоторыми опухолевыми клетками, особенно потерявшими функциональный *pRB* [12]. Еще один биомаркер — старение-ассоциированная

β-галактозидаза. В образцах кожи человека с возрастом ее экспрессия увеличивается как в фибробластах, так и в кератиноцитах [15]. Ее накопление является результатом увеличения числа лизосом в стареющей клетке (*β*-галактозидаза — лизосомальный фермент) [33]. При изучении преждевременного старения клеток, индуцированного онкогенами, были идентифицированы еще три белка, впоследствии позволившие успешно маркировать стареющие клетки: *DEC1*, *p15* и *DCR2*. Их функция при старении не ясна [12]. В дальнейшем в категорию биомаркеров могут перейти выявляемые методом экспрессионных микрочипов возрастзависимые гены, активность которых меняется при старении, что позволит оценивать физиологический возраст вне зависимости от хронологического [43].

Поиск полиморфизмов у человека. Исследование полиморфизмов позволяет ответить на важный вопрос: участвуют ли «геронтогены», выявленные методами молекулярной генетики, в естественной вариации продолжительности жизни в популяциях? Наиболее успешно метод был применен у нематод и дрозофил [46]. Оказалось, что многие известные гены продолжительности жизни в виде разных аллелей действительно влияют на продолжительность жизни. Эти данные перекидывают необходимый мостик между молекулярной генетикой и эволюционной генетикой старения [18]. Данный подход получил развитие и при изучении старения у человека [3]. Наиболее плодотворным объектом исследования в этой связи являются столетние индивидуумы. Во-первых, они обычно поддерживают хорошее здоровье до очень старого возраста, даже вне зависимости от образа жизни. Столетние индивидуумы часто избавлены от сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера, сахарного диабета и рака. Во-вторых, их потомки наследуют устойчивость ко многим причинам смертности. Среди них на 50 % менее распространены вышеперечисленные заболевания. Вероятность наследования долголетия в семьях долгожителей возрастает в 4–17 раз, что предполагает, скорее, генетические, чем внешнесредовые предпосылки к исключительному долголетию [5, 11]. Кровные родственники столетних индивидуумов характеризуются четырехкратным увеличением вероятности дожить до 91 года, тогда как кровные родственники 95-летних имеют в 2,3 раза больше шансов дожить до этого возраста [45].

Изучение генов чрезвычайно старых здоровых индивидуумов с точки зрения генетики старения очень плодотворно, поскольку они «насыщены»

генами долгожительства и являются генетически гомогенными в большей степени, чем остальная популяция. Однако они представляют собой недостаточно большую выборку, к тому же отсутствует контрольная когорта [26]. За последние десять лет в различных популяциях среди столетних индивидуумов неоднократно были предприняты попытки найти гены долгожительства. На данную роль у человека претендуют *PON1*, *IGF-1*, *PAPR-1*, цитокины, ферменты антиоксидантной защиты (*Sod*), элементы метаболизма липидов. Среди столетних особо выделяются три генотипа: аллель гена *СЕТР* (*СЕТР VV*), аполипопротеина *С-3* (*АРОС-3 СС*) и делеция в гене адипонектина (*ADIPOQ*). Важно отметить, что *АРОС-3* находится под транскрипционным контролем *FOXO-1*, ортологи которого контролируют долгожительство у всех генетических моделей [35]. Характерная черта столетних — крупные липопротеиновые частицы и большое количество липопротеинов высокой плотности [5]. Столетние индивидуумы сохраняют чувствительность к инсулину и устойчивость к оксидативному стрессу, в отличие от тех, кто не доживает до 90 лет [13]. В результате многих усилий установлены локусы долгожительства людей, многие из которых уже известны геронтологам, работающим с модельными животными. У женщин определяющую роль в долговечности играют четыре локуса: *АРОЕ*, *HSP90β*, *HSP70-1* и *mtDNA*. У мужчин их пять: *АРОА4*, *АРОА1*, *SIRT3*, *ТН* и *АРОЕ* [42].

Поиск негенетических методов регуляции старения. Таким образом, в последние несколько лет достигнуты значительные успехи в осмыслении генетических механизмов старения и долгожительства, благодаря чему наметились мишени для фармакологической коррекции старения и возрастзависимых заболеваний у человека:

— стимулятор сиртуинов резвератрол умеренно увеличивает продолжительность жизни у дрожжей, нематод, дрозофил и рыб [14, 25, 48, 51]. Однако есть ряд работ, проведенных на дрожжах, нематодах и дрозофилах, где эффект резвератрола отсутствует [8, 25];

— ингибитор *TOR* рапамицин подавляет возрастзависимые изменения у человека [10];

— пептид-ингибитор секретиноподобных рецепторов, связанных с G белками (*GPCRs*) класса *B* у дрозофилы, увеличивает продолжительность жизни [23, 36].

Таким образом, гены играют важную роль как в детерминации продолжительности жизни, так и в

процессе старения. Однако это не означает обязательного присутствия в геноме локусов, непосредственно управляющих старением, наподобие эмбрионального развития [22]. Вышеназванные гены детерминируют возможные адаптационные ответы клетки на внешнесредовые и эндогенные стрессы, противостоящие повреждению биоструктур и косвенно задающие скорость старения.

Литература

1. Анисимов В. Н. Физиологические функции эпифиза (геронтологический аспект) // Рос. физиол. журн. 1997. Т. 83. № 8. С. 1–13.
2. Баранов В. С., Баранова Е. В. Генетические аспекты старения // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 2. С. 26–34.
3. Глотов О. С., Баранов В. С. Генетический полиморфизм и старение // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 2. С. 35–55.
4. Фролькис В. В. Адаптационно-регуляторная теория возрастного развития // Изв. АН. Сер. биол. 1992. № 4. С. 631–634.
5. Atzmon G., Rincon M., Schechter C. B. et al. Lipoprotein genotype and conserved pathway for exceptional longevity in humans // PLoS Biol. 2006. Vol. 4. № 4. P. 562–569.
6. Ayyadevara S., Alla R., Thaden J. J. et al. Remarkable longevity and stress resistance of nematode PI3K-null mutants // Aging Cell. 2008. Vol. 7. № 1. P. 13–22.
7. Bartke A. J., Wright J. C., Mattison J. A. et al. Extending the lifespan of long-lived mice // Nature. 2001. Vol. 414. № 6862. P. 412.
8. Bass T. M., Weinkove D., Houthoofd K. et al. Effects of resveratrol on lifespan in *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans* // Mech. Aging Devel. 2007. Vol. 128. P. 546–552.
9. Baumeister R., Schaffitzel E., Hertweck M. Endocrine signaling in *Caenorhabditis elegans* controls stress response and longevity // J. Endocr. 2006. Vol. 190. P. 191–202.
10. Blagosklonny M. V. Aging and immortality. Quasi-programmed senescence and its pharmacologic inhibition // Cell Cycle. 2006. Vol. 5. № 18. P. 2087–2102.
11. Butler R. N., Austad S. N., Barzilai N. et al. Longevity genes: from primitive organisms to humans // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2003. Vol. 58. № 7. P. 581–584.
12. Campisi J., D'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells // Nature Rev. 2007. Vol. 8. P. 729–740.
13. Cheng C.-L., Gao T.-Q., Wang Z., Li D.-D. Role of insulin/insulin-like growth factor 1 signaling pathway in longevity // Wld J. Gastroent. 2005. Vol. 11. № 13. P. 1891–1895.
14. Cohen H. Y., Miller C., Bitterman K. J. et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase // Science. 2004. Vol. 305. P. 390–392.
15. Dimri G., Lee X., Basile G. et al. A Biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin *in vivo* // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1995. Vol. 92. P. 9363–9367.
16. Fabrizio P., Gattazzo C., Battistella L. et al. Sir2 blocks extreme life-span extension // Cell. 2005. Vol. 123. P. 655–667.
17. Finch C. E. Variations in senescence and longevity include the possibility of negligible senescence // J. Geront. Biol. Sci. 1998. Vol. 53A. P. 235–239.
18. Flatt T. Assessing natural variation in genes affecting *Drosophila* lifespan // Mech. Aging Devel. 2004. Vol. 125. P. 155–159.
19. Friedman D. B., Johnson T. E. A mutation in the *age-1* gene in *Caenorhabditis elegans* lengthens life and reduces hermaphrodite fertility // Genetics. 1988. Vol. 118. P. 75–86.
20. Guarente L., Kenyon C. Genetic pathways that regulate aging in model organisms // Nature. 2000. Vol. 409. P. 255–262.

21. Helfand S. L., Inouye S. K. Rejuvenating views of the ageing process // *Nat. Rev. Genet.* 2002. Vol. 3. P. 149–153.
22. Helfand S. L., Rogina B. Genetics of aging in the fruit fly, *Drosophila melanogaster* // *Ann. Rev. Genet.* 2003. Vol. 37. P. 329–348.
23. Ja W. W., West A. P., Delker S. L. et al. Extension of *Drosophila melanogaster* life span with a GPCR peptide inhibitor // *Nature chem. biol.* 2007. Vol. 3. № 7. P. 415–419.
24. Johnson T. E. Increased life-span of *age-1* mutants in *Caenorhabditis elegans* and lower Gompertz rate of aging // *Science.* 1990. Vol. 249. P. 908–912.
25. Kaeberlein M., McDonagh T., Heltweg B. et al. Substrate-specific activation of sirtuins by resveratrol // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. № 17. P. 17038–17045.
26. Karasik D., Demissie S., Cupples A., Kiel D. P. Disentangling the genetic determinants of human aging: biological age as an alternative to the use of survival measures // *J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2005. Vol. 60. № 5. P. 574–587.
27. Kennedy B. K., Austriaco N. R., Zhang J., Guarente L. Mutation in the silencing gene SIR4 can delay aging in *S. cerevisiae* // *Cell.* 1995. Vol. 80. № 3. P. 485–496.
28. Kenyon C., Chang J., Gensch E. et al. *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type // *Nature.* 1993. Vol. 366. № 6454. P. 461–464.
29. Kirkwood T. B. Evolution of ageing // *Nature.* 1977. Vol. 270. P. 301–304.
30. Klass M., Hirsh D. I. Non-ageing developmental variant of *Caenorhabditis elegans* // *Nature.* 1976. Vol. 260. № 5551. P. 523–525.
31. Krishnamurthy J., Torrice C., Ramsey M. R. et al. Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging // *J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 114. № 9. P. 1299–1307.
32. Kurosu H., Yamamoto M., Clark J. D. et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho // *Science.* 2005. Vol. 309. № 5742. P. 1829–1833.
33. Kurz D. J. Telomere biology in cardiovascular disease // *Kardiovas. Med.* 2004. Vol. 7. P. 433–442.
34. Lin Y. J., Seroude L., Benzer S. Extended life-span and stress resistance in the *Drosophila* mutant *methuselah* // *Science.* 1998. Vol. 282. № 5390. P. 943–946.
35. Martin G. M., Austad S. N., Johnson T. E. Genetic analysis of ageing: role of oxidative damage and environmental stresses // *Nat. Genet.* 1996. Vol. 13. № 1. P. 25–34.
36. McGarrigle D., Huang X-Y. Methuselah antagonist extends life span // *Nature chem. biol.* 2007. Vol. 3. № 7. P. 371–372.
37. McElwee J. J., Schuster E., Blanc E. et al. Evolutionarily conservation of regulated longevity assurance mechanisms // *Genome Biol.* 2007. Vol. 8. № 7. P. 132.
38. Medawar P. B. Old age and natural death // *Modern Quarterly.* 1946. Vol. 2. P. 30–49.
39. Medawar P. B. An unsolved problem of biology. London: H. C. Lewis & Co LTD, 1952.
40. Migliaccio E., Giorgio M., Mele S. et al. The p66^{shc} adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals // *Nature.* 1999. Vol. 402. P. 309–313.
41. Partridge L., Gems D., Withers D. J. Sex and death: what is the connection? // *Cell.* 2005. Vol. 120. P. 461–472.
42. Passarino G., Montesanto A., Dato S. et al. Sex and age specificity of susceptibility genes modulating survival at old age // *Hum. Hered.* 2006. Vol. 62. P. 213–220.
43. Rodwell G. E. J., Sonu R., Zahn J. M. et al. A Transcriptional profile of aging in the human kidney // *PLoS Biol.* 2004. Vol. 2. № 12. P. 2191–2201.
44. Rogina B., Reenan R. A., Nilsen S. P., Helfand S. L. Extended life-span conferred by cotransporter gene mutations in *Drosophila* // *Science.* 2000. Vol. 290. № 5499. P. 2137–2140.
45. Schoenmaker M., Craen A. J. D., Meijer P. H. D. et al. Evidence of genetic enrichment for exceptional survival using a family approach: the Leiden longevity study // *Europ. J. Hum. Genet.* 2006. Vol. 14. P. 79–84.
46. Shmookler Reis R. J., Kang P., Ayyadevara S. Quantitative trait loci define genes and pathways underlying genetic variation in longevity // *Exp. Geront.* 2006. Vol. 41. № 10. P. 1046–1054.
47. Tatar M., Kopelman A., Epstein D. et al. A mutant *Drosophila* insulin receptor homolog that extends life-span and impairs neuroendocrine function // *Science.* 2001. Vol. 292. № 5514. P. 107–110.
48. Valenzano D. R., Terzibasi E., Genade T. et al. Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate // *Curr. Biol.* 2006. Vol. 16. P. 296–300.
49. Vaupel J. W., Baudisch A., Dolling M. et al. *The case for negative senescence* // *Theoretical Population Biol.* 2004. Vol. 65. P. 339–351.
50. Vijg J., Suh Y. Genetics of longevity and aging // *Ann. Rev. Med.* 2005. Vol. 56. P. 193–212.
51. Viswanathan M., Kim S. K., Berdichevsky A., Guarente L. A Role for SIR-2.1 regulation of ER stress response genes in determining *C. elegans* life span // *Developmental cell.* 2005. Vol. 9. P. 605–615.
52. Wei M., Fabrizio P., Hu J. et al. Life span extension by calorie restriction depends on Rim15 and transcription factors downstream of Ras/PKA, Tor, and Sch9 // *PLoS Genet.* 2008. Vol. 4. № 1. P. 13.
53. Williams G. C. Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence // *Evolution.* 1957. Vol. 11. P. 398–411.
54. Yamamoto M., Clark J. D., Pastor J. V. et al. Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone Klotho // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. № 45. P. 38029–38034.
55. Zahn J. M., Sonu R., Vogel H. et al. Transcriptional profiling of aging in human muscle reveals a common aging signature // *PLoS Genet.* 2006. Vol. 2. № 7. P. 1058–1069.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 3. P. 463–469

A. A. Moskalev

ABOUT GENETIC DETERMINANTS OF AGING PATHWAYS

Institute of Biology of Komi Science Center, Ural division of RAS, 28 Kommunisticheskaya ul., 167982 Syktyvkar, Russia; e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru

Aging of organism is a complex process, however it is succeeded to mark out of new evolution-conservative genetic component of longevity and aging. Among the most perspective problems, connecting with this component, there are search of longevity genes in model animals, investigations of mechanisms of environment influence on aging speed (meal quality, light and temperature regimes, irradiation and hypergravity), revealing of aging biomarkers and genes, determined exceptional centenarians in human, and non-genetics methods of aging correction. The most impressive results observed in gerontogene search. In yeast and nematodes there are mutations, which increase maximum lifespan on 10 times, in *Drosophila* and mice – about 2 times. Nevertheless, genes regulated the aging speed by indirection, controlling organism resistance to damages by exogenous and endogenous stresses.

Key words: longevity genes, aging regulation, model animals