

А. А. Москалёв

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ГЕНЕТИКИ СТАРЕНИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

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

В аналитическом обзоре рассмотрено современное состояние генетики старения и продолжительности жизни в России и за рубежом. Выявлены ключевые звенья геномной регуляции старения. Выделены основные группы генов, определяющие долголетие организма, клеточное старение и наследственные синдромы преждевременного старения. Отмечены гены, которые могут служить биомаркерами старения. На основании анализа литературных источников предложен план исследований в области генетики продолжительности жизни человека, реализация которого позволит существенно продлить жизнь и улучшить ее качество.

Ключевые слова: гены долголетия, генетика продолжительности жизни, нематоды, дрозофилы, мыши, человек

Введение

Продолжительность жизни является комплексным количественным признаком, вносящим, наравне с репродукцией, основной вклад в дарвиновскую приспособленность. Выявление генетических механизмов ее формирования — фундаментальная проблема биологии развития, эволюционной генетики и молекулярной геронтологии. Среди множества факторов, ограничивающих продолжительность жизни организма, включая несчастные случаи, голод, хищничество и паразитизм, только старение является «имманентной» причиной. Старение в биологии — процесс постепенного угнетения основных функций организма, в том числе регенерационных и репродуктивных, вследствие чего организм становится менее приспособленным к условиям окружающей среды (теряет способность противостоять стрессам, болезням и травмам), что делает его гибель неизбежной. Даже в благоприятных лабораторных условиях старение проявляется у подавляющего большинства видов животных. Старение протекает с разными скоростями у разных видов; это, по всей видимости, указывает на то, что причиной старения является не только механический износ и подразумевает его генетически обусловленную компоненту. Таким образом, старение — комплексный процесс взаимодействия генов и среды, регулируемый стрес-

сом, метаболическими факторами и репродукцией, а также защитными системами на уровне клетки, ткани и организма (рис. 1). Геномная регуляция еще не доказывает того, что старение «запрограммировано». Изменение экспрессии генов, наблюдаемое при старении, может быть ответом на случайные повреждения (молекулярные ошибки, окислительный стресс) или отражать побочные плейотропные эффекты генов, контролирующих процессы роста, развития и метаболизма.

Гены продолжительности жизни

Как правило, при поиске «геронтогенов» (генов, контролирующих старение и продолжительность жизни) у модельных животных применяют фенотипический скрининг, который имеет целью выделение мутантных линий, характеризующихся свойствами, отражающими значительное изменение темпа старения [96]. Наиболее продуктивными подходами являются: поиск генов, выключение которых (loss of function) продлевает жизнь; анализ продолжительности жизни мутантов со сверхэкспрессией (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. Однако, изучая «геронтоген», мы можем повлиять не на механизмы самого старения, а на уровень метаболизма (путем снижения температуры тела или ограничения подвижности) или плодовитость [54]. Так или иначе, мы не можем заплатить слишком высокую цену за долгожительство — пожертвовать качеством жизни (снижением репродукции или подвижности).

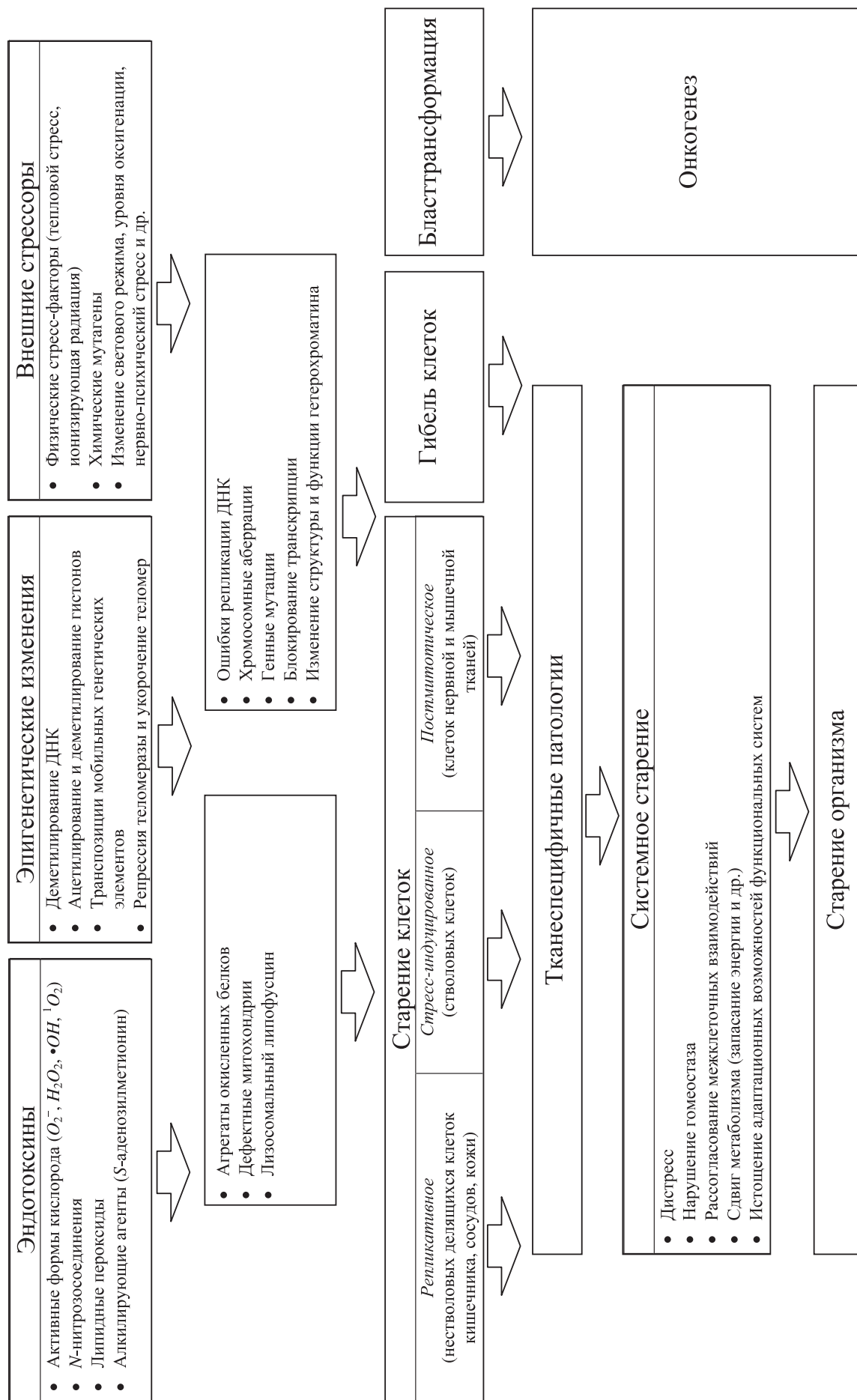


Рис. 1. Старение на разных уровнях организации биосистемы

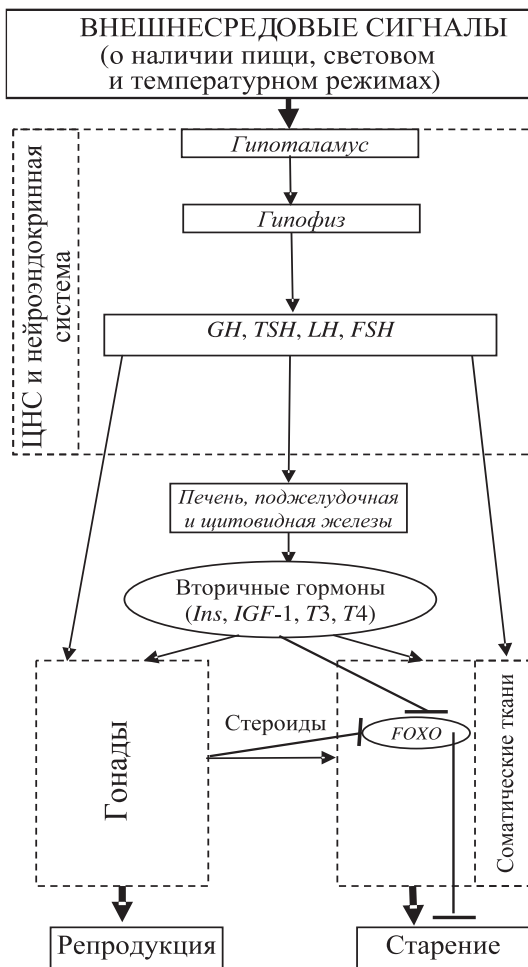


Рис. 2. Регуляция роста и старения внешнесредовыми сигналами посредством эндокринной регуляции

Поэтому любое увеличение продолжительности жизни должно сопровождаться контролем уровня метаболизма, физической активности и репродукции.

Данный подход активно развивается в последнее десятилетие и приносит существенные плоды: у разных модельных животных было выявлено несколько десятков генов, изменение активности которых замедляет скорость старения (см. обзоры [8, 9]). Рассмотрим основные их группы.

Факторы роста (GH, Ins, IGF-1). Такие пептидные гормоны, как гормон роста, инсулиновые пептиды, инсулиноподобный фактор роста-1, обеспечивая регуляцию роста клеток, развитие организма, его метаболизм и репродукцию, плеiotропно приводят к выключению транскрипционных факторов стресс-ответа, что способствует снижению продолжительности жизни модельных животных [39, 56, 62, 63, 107]. 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 гормональное стимулирование роста прекращается, но активируются белки, способствующие увеличению стрессоустойчивости клеток (рис. 2). Данный регуляторный путь консервативен в эволюции от беспозвоночных до млекопитающих.

Протеинкиназы (PI3K, PKB, SGK-1 и TOR). Факторы роста определяют судьбу клетки, запуская каскады киназ (рис. 3). Связывание ли-

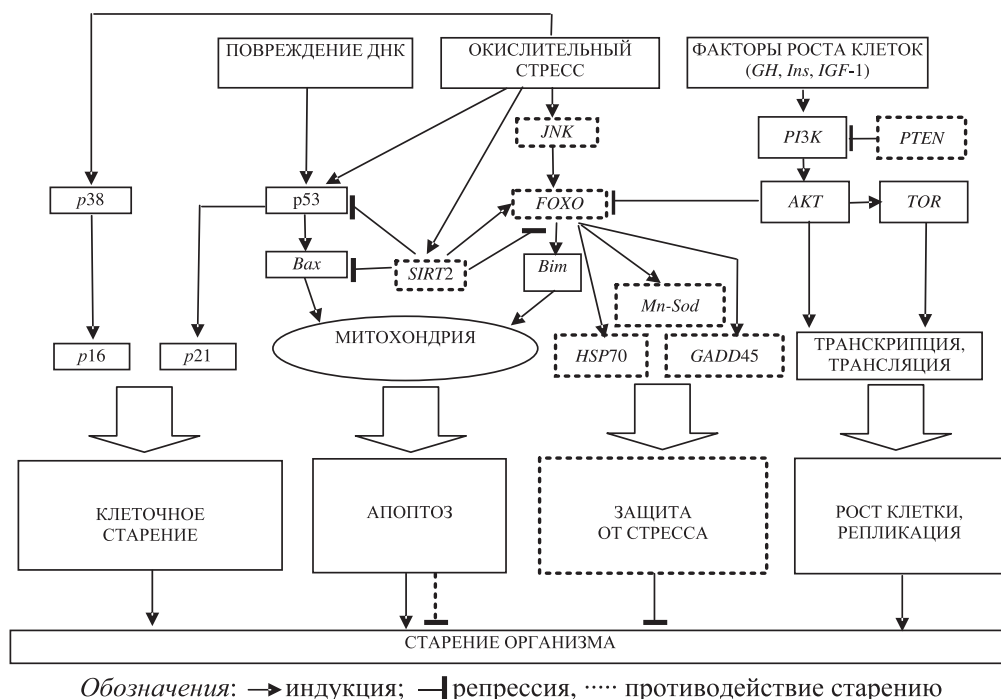


Рис. 3. Взаимодействие генов старения и долголетия

ганда с рецептором инсулина/*IGF-1* активирует фосфоинозитол-3-киназу (*PI3K*), что приводит к образованию низкомолекулярного посредника — фосфоинозитид-3,4,5-трифосфата. Главный эффектор *PI3K* — 3-фосфоинозитид-зависимая киназа 1 (*PKD-1*), в свою очередь, активирует (фосфорилирует) киназы *Akt/PKB* и *SGK-1*, что позволяет протекать нормальным ростовым процессам [22, 33]. Мутации генов перечисленных киназ или сверхэкспрессия фосфатазы *PTEN*, блокирующей каскад этих киназ, продлевают жизнь модельным животным [24, 60, 63, 84, 105]. Например, выключение гена *PI3K* у нематоды (*age-1*) вызывает продление жизни до 10 раз [18].

Семейство *TOR* киназ высоко консервативно от дрожжей до человека и участвует в регуляции многих клеточных процессов в присутствии достаточного количества питательных веществ (прежде всего, аминокислот): роста клетки, автофагии, биогенеза рибосом, трансляции, метаболизма углеводов и аминокислот, стресс-ответа, организации актинового цитоскелета [21]. Выключение функции компонентов *TOR*-каскада фосфорилирования продлевает жизнь модельным животным — нематодам и дрозофилам, что может быть связано с переключением программы развития и роста на программу поддержания жизнеспособности в условиях стресса, как и в случае с вышеописанным инсулин/*IGF-1* сигнализированием [61, 111].

Стресс-индуцируемые протеинкиназы (*JNK*, *MST-1*). *JNK*- и *MST-1*-зависимые каскады фосфорилирования выполняют эволюционно консервативную (у нематод, дрозофил, млекопитающих) функцию регуляции разных форм устойчивости к стрессам через активацию транскрипционных факторов *FOXO* и *HSF-1*. Как следствие, в результате сверхактивации *JNK* наблюдается увеличение продолжительности жизни [91, 114, 115].

Деацетилазы белков (*Sir2/SIRT1*, *Rpd3/HDAC*). Деацетилазы семейства *Sir2/SIRT1* (сиртуины) в ответ на стрессовые воздействия подавляют проапоптозную функцию транскрипционных факторов *p53* и *FOXO*, а также репрессируют гены, контролирующие участие эндоплазматической сети в стресс-ответе, способствуя выживаемости клетки и увеличению продолжительности жизни [99, 108, 112]. Другая деацетилаза, *Rpd3/HDAC*, напротив, способствует старению, а мутация ее гена продлевает жизнь [98].

Транскрипционные факторы, обеспечивающие устойчивость к стрессам (*FOXO*, *HSF-1*). Группа белков *FOXO* (см. рис. 3) играет ключевую

роль в ответе на разные виды стресса и регулирует широкий спектр реакций клетки — изменение метаболизма, задержку клеточного цикла, дифференциацию, апоптоз и старение, что и определяет роль *FOXO*-зависимых механизмов в детерминации продолжительности жизни. Активация инсулин/*IGF-1*-пути приводит к выключению транскрипторной функции *FOXO*, препятствуя его переходу из цитоплазмы в ядро [63, 72, 122]. При действии стрессоров инсулиновый путь инактивируется и дефосфорилированный транскрипционный фактор *FOXO* перемещается в ядро, что приводит к остановке роста клетки (через транскрипцию гена *p27* ингибитора циклинзависимых киназ) и увеличению устойчивости к стрессу, обуславливая повышение продолжительности жизни организма [45, 59, 63]. К *FOXO*-регулируемым относятся такие гены продолжительности жизни, как гены супероксиддисмутазы и каталазы [57, 66], аполипопротеина С-III [17], белков теплового шока [64, 71, 113] и белка репарации *GADD45* [47]. В условиях жесткого стресса *FOXO* активирует проапоптозный ген *bim* [31]. Сама по себе сверхактивация некоторых из этих генов (супероксиддисмутазы, каталазы и белков теплового шока) генно-инженерными методами способна приводить к увеличению продолжительности жизни модельных животных [88, 92].

Еще один транскрипционный фактор, *HSF-1*, индуцируется в ответ на тепловой шок и контролирует гены ответа на стресс, ответственные за увеличение продолжительности жизни, такие как гены малых белков теплового шока [58, 87]. *HSF-1* генетически взаимодействует с *FOXO*, по крайней мере у нематод [21].

Гормон *Klotho*. Мутация в гене *klotho* приводит к уменьшению, а сверхэкспрессия — к увеличению продолжительности жизни мышей [68, 69]. Кодированный данным геном пептидный гормон ингибирует эффекты инсулин/*IGF-1* пути, увеличивая устойчивость к окислительному стрессу на уровне клетки и организма [69, 118].

Адапторный белок *p66(Shc)*. У мышей с мутацией в гене *p66* наблюдается увеличение продолжительности жизни [83]. В норме этот ген, в ответ на *p53*-зависимую активацию, увеличивает выработку активных форм кислорода в клетке и вызывает ее апоптоз [110].

Помимо вышеперечисленных генов, к долгожительству модельных животных могут приводить: сверхэкспрессия генов репарации окисленных белков (метионин-*R*-сульфоксид редуктазы) [100], генов протеосомы [44, 120], автофагии [50, 82],

а также выключение ряда митохондриальных белков (например, субъединиц электронотранспортной цепи) и регуляторов функции рибосом [49]. Тогда как сверхактивация первой группы генов позволяет эффективнее утилизировать внутриклеточный «мусор», накапливающийся в постмитотических клетках с возрастом (липофусцин, агрегаты окисленных белков, дефектные митохондрии), ингибирование генов второй группы позволяет замедлить метаболизм, сэкономить энергетические ресурсы на процессы, обеспечивающие устойчивость к стрессам.

Гены клеточного старения

В середине XX в. Леонард Хейфлик обнаружил старение в культуре клеток [52]. Он выяснил, что фибробласты человека *in vitro* способны делиться ограниченное число раз (50 ± 10). Возникло предположение, что «митотические часы» находятся внутри каждой клетки, о чем свидетельствовало два наблюдения: нормальные фетальные человеческие фибробласты в культуре подвергаются только определенному числу удвоений популяции, а криогенно сохраненные клетки «помнят», сколько раз они делились до заморозки.

Теломераза. Еще в 1971 г. А. М. Оловников предсказал укорочение концов хромосом (теломер) в процессе клеточного деления и существование особого фермента, достраивающего теломеры [12]. Он постулировал роль укорочения теломер в обнаруженном Л. Хейфликом явлении репликативного старения. Существование фермента, получившего название «теломераза», было экспериментально доказано Э. Блекберн [48]. Более низкие концентрации теломеразы и меньшая длина теломер лимфоцитов периферической крови человека являются маркером повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний [35]. Поскольку реактивация теломеразы сопряжена с бласттрансформацией клетки, целесообразность сверхэкспрессии теломеразы для увеличения продолжительности жизни организма вызывала скепсис. Однако в группе М. Бласко удалось показать [109], что конститутивная сверхэкспрессия обратной транскриптазы (субъединицы теломеразы) у линий мышей с повышенной активностью ключевых супрессоров опухолей ($p53$, $p16$ и ARF) приводит к значительному увеличению медианной продолжительности жизни и замедлению старения (в частности, кожи и кишечника).

Факторы клеточного старения ($p53$, $p21$, $p38$, $p16$). Клеточное старение — генетическая программа необратимой остановки клеточного

цикла, блокирующая реакцию клетки на пролиферативные стимулы и факторы роста при наличии нерепарируемых повреждений ДНК [93]. Определяющую роль в этом процессе играет ген супрессора опухолей $p53$ (см. рис. 3). Его продукт экспрессируется повсеместно во всех типах клеток в виде неактивного, латентного транскрипционного фактора и активируется только тогда, когда клетка подвергается разным стрессам, таким как потеря теломер, повреждение ДНК, активация онкогенов и окислительный стресс [102, 116]. Несмотря на то, что в стареющих клетках (например, фибробластах) уровень белка $p53$ или его мРНК не увеличивается, возрастает степень его фосфорилирования и, следовательно, ДНК-связывающая активность. В результате, уровень основной мишени $p53$, белка $p21$, в стареющих клетках значительно повышен, причем он нарастает с числом клеточных делений [55]. Именно $p21$ отвечает за $p53$ -зависимую остановку клеточных делений. Каким образом $p53$ -зависимая индукция гена $p21$ приводит к клеточному старению? Белок $p21$ ингибирует ключевые регуляторы клеточного цикла — циклинзависимые киназы, а также блокирует репликацию ДНК, связываясь с ядерным антигеном пролиферирующих клеток ($PCNA$), что и обуславливает необратимость клеточного старения [77].

Кодируемые другим локусом ($INK4A-ARF$) белки $p16^{INK4A}$ и $p14^{ARF}$ (ARF) также представляют собой ключевые регуляторы клеточного старения [23]. Белок $p16$, как и $p21$, выступает в роли ингибитора циклинзависимых киназ [97]. Экспрессия $p16$ заметно увеличивается с возрастом практически во всех тканях [67]. Это результат активации белка митоген-активируемой протеинкиназы $p38$ в ответ на окислительный или генотоксический стресс, которая опосредованно повышает уровень экспрессии $p16$ [55]. Как оказалось, $p53$ играет определяющую роль не только при старении пролиферирующих клеток, но и постмитотических [20, 34]. По-видимому, здесь идет речь о $p53$ -зависимом апоптозе. Например, экспрессия доминантно-негативных, неспособных связываться с ДНК вариантов $p53$ в нейронах взрослых особей дрозофил приводит к продлению на 10–20 % медианной и максимальной продолжительности жизни [20]. Разные линии мышей ($p53^{+/m}$, $p44$, $pL53$ и $P^{+/+}$) с измененными (сверхактивными) формами $p53$ характеризуются ускоренным старением. Такие мыши имеют короткую продолжительность жизни и ускоренное развитие возрастзависимых патологий [26, 43, 78, 93]. Однако в ряде случаев

мышцы с добавочными копиями гена *p53*, находящимися под нормальным генетическим контролем экспрессии, характеризуются усиленным ответом на повреждение ДНК, низкой частотой рака, но не проявляют признаков ускоренного старения либо стареют медленнее [41, 80, 93].

Перепрограммирование дифференцированных клеток в стволовые клетки. Программа клеточного старения может быть активирована стрессом даже в клетках с активной теломеразой, какими являются стволовые клетки [94]. Поэтому убыль количества стволовых клеток является одной из причин возрастзависимого нарушения регенерационной способности организма. Одним из технологических способов решения данной проблемы может быть искусственное введение в организм взрослого человека так называемых эмбриональных стволовых клеток. Однако на пути такого подхода стоят этические проблемы и возможность отторжения чужих клеток при трансплантации. Более перспективным является перепрограммирование собственных дифференцированных клеток в подобие эмбриональных стволовых клеток. Перенос ядра дифференцированной клетки в эмбриональную стволовую клетку или искусственное слияние этих двух типов клеток приводят к возникновению плюрипотентных свойств у прежде дифференцированных клеток. На этом основании было выдвинуто предположение о наличии регуляторных белков, обуславливающих свойства стволовой клетки. Далее было показано, что опосредованное ретровирусом введение генов четырех транскрипционных факторов (*Oct4/Sox2/Klf4/c-Myc* или *Oct4/Sox2/Nanog/LIN28*) во взрослые дифференцированные клетки приводит к переходу их в состояние плюрипотентных стволовых клеток [106, 119]. Впоследствии аналогичный эффект удалось достичь экзогенным введением всего двух факторов — гена *Oct4* совместно с геном *Klf4* или *c-Myc* [65]. Появились данные, свидетельствующие о том, что опасную (способную привести к бласттрансформации) ретровирусную модификацию клеток возможно заменить на химическую стимуляцию [79, 104].

Генетические маркеры старения

Возможность оценить физиологический возраст индивидуума и спрогнозировать оставшееся время жизни на основе профиля экспрессии генов привлекает все большее внимание. Тем не менее, количество генов-кандидатов в данный момент

невелико. Это, прежде всего, гены, сопряженные с клеточным старением, такие как *p16* и митохондриальная β -галактозидаза [32, 67, 122]. В дальнейшем, с удешевлением и упрощением технологий полногеномного анализа дифференциальной экспрессии генов, в категорию биомаркеров перейдут все возрастзависимые гены, активность которых меняется при старении воспроизводимым образом.

Гены, экспрессия которых изменяется при старении. Современные молекулярно-генетические методы измерения активности определенных генов в соматических тканях показали, что процесс старения является периодом воспроизводимых динамических изменений. Уровень экспрессии одних генов возрастает, тогда как других — снижается. Важно подчеркнуть, что эти изменения не являются стохастическим нарушением гомеостаза, поскольку стереотипно воспроизводятся от животного к животному [53]. Скоординированное изменение экспрессии генов начинается в ранней зрелости, задолго до появления функциональных нарушений, например у человека в возрасте около 40 лет [76, 81]. У нематод, дрозофил и млекопитающих с возрастом репрессируются гены, отвечающие за репродуктивную функцию, гены компонентов митохондриальной дыхательной цепи, АТФ-синтазного комплекса и цикла Кребса, а также АТФ-зависимого активного транспорта ионов, питательных веществ и транмиттеров. Это приводит к снижению физиологической активности клеток (особенно нейронов и мышц), угнетению экскреции [46, 76, 81, 121, 123]. Кроме того, происходит сдвиг от метаболизма жиров к углеводному метаболизму [74]. Напротив, с возрастом отмечена сверхактивация генов воспаления, иммунного и стресс-ответа [27, 73, 76]. По-видимому, она связана с повышенной активностью транскрипционного фактора *p53* в ответ на окислительный стресс и повреждение ДНК [34].

Гены возрастзависимых заболеваний

Гены, мутации в которых изменяют продолжительность жизни, увеличивая риск заболеваний в молодости или зрелости. К ним следует отнести, например, гены, мутации в которых приводят к врожденным нарушениям функции сердца и диабету I типа. В естественных условиях они приводят к существенному снижению продолжительности жизни. По-видимому, изучение таких генов не способно пролить свет на причины старения [85]. Однако в том случае, если они ускоряют множество аспектов

старения, их можно отнести к истинным «геронтогенам» [25]. Например, это гены частичных прогерий (синдромов «ускоренного старения»).

Гены, мутации в которых вызывают частичные прогерии. Одним из подходов к изучению молекулярных основ старения человека является выяснение причин заболеваний преждевременного старения — так называемых частичных прогерий. В большинстве своем они моногенны, а значит, легко поддаются анализу. К недостаткам данного подхода относят тот факт, что иногда их симптомы лишь напоминают свойства нормального старения [101]. Определенные мутации у человека приводят к таким тяжелым заболеваниям, связанным с признаками преждевременного старения, как синдром Вернера, Кокейна, Дауна и Хатчинсона—Джилфорда, пигментная ксеродерма, анемия Фалькони, синдром Ротмунда—Томпсона, Блума, поломок Ниджмеджена (Nijmegen Breakage Syndrome), трихотиодистрофия и атаксия-телангиэктазия, врожденный дискератоз [28, 117]. Например, при синдроме Вернера аутомно-рецессивная мутация WRN приводит к нарушению функции особой ДНК-геликазы. В результате, вызывается нарушение репликации и репарации ДНК, экспрессии генов, ускоренное укорочение теломер и повышенная чувствительность к апоптозу [70, 95]. При синдроме Кокейна имеют место нарушения функции нескольких генов (*CSA*, *CSB*, *XPD* и *XPG*), обеспечивающих связанную с транскрипцией репарацию ДНК [51]. Ген *ATM*, мутирующий при аутомно-рецессивном заболевании атаксии-телеангиэктазии, участвует в распознавании поврежденной ДНК [19, 86]. Наконец, при синдроме Хатчинсона—Джилфорда отмечен дефект белка ядерной оболочки ламина А, что приводит к изменению структуры ядра, стабильности генома и нарушению экспрессии генов [36, 90]. Снижение уровня теломеразной активности в половых и стволовых клетках человека в случае мутации фермента, вовлеченного в метаболизм теломеразной РНК субъединицы (*hTR*), приводит к ускоренному укорочению теломер и синдрому преждевременного старения, известному как врожденный дискератоз (*dyskeratosis congenita*) [40]. Таким образом, все мутации генов, приводящие к частичным прогериям, связаны с нарушением стабильности генома и нормальной экспрессии генов.

Гены, влияющие на предрасположенность к возрастзависимым патологиям. Это большая группа генов, мутантные аллели которых предрасполагают к болезни Альцгеймера, атеросклерозу,

раку, дегенерации желтого пятна, диабету II типа, облысению, саркопении, старению иммунной системы. Данные локусы не регулируют весь процесс старения, а лишь отдельные его фенотипы. Разные аллели этих генов обуславливают, как скоро индивидуум поседет, польсеет, приобретет остеопороз, диабет или когнитивные нарушения [25, 85].

Естественные полиморфизмы, ассоциированные с изменением продолжительности жизни

Описанные выше исследования в области генетики продолжительности жизни и старения не помогли ответить на два важных вопроса: 1) участвуют ли «геронтогены», выявленные методами молекулярной генетики, в естественной вариации продолжительности жизни в популяциях; 2) полиморфизм каких генов является причиной внутривидового варьирования продолжительности жизни? На эти вопросы позволяет ответить исследовательский подход, получивший название «анализ локусов количественных признаков» (*QTL*). Анализ *QTL* у нематод, дрозофил и мышей привел к обнаружению десятков генов, вовлеченных в естественный полиморфизм продолжительности жизни, и подтвердил участие в естественном полиморфизме продолжительности жизни практически всех известных «геронтогенов» [38]. Анализ *QTL* позволил выявить и ряд новых генов, связанных с долгожительством. У дрозофил с помощью *QTL* была обнаружена причастность к старению генов дофа-декарбоксилазы (*Ddc*), а также генов *Shuttle craft (stc)* и *ms(2)35ci*. Ген *Ddc* кодирует фермент, необходимый для выработки дофамина и серотонина в ЦНС и гиподерме. Ген *stc*, экспрессируемый в мозге и яичниках мух, является гомологом человеческого гена *NF-X1*, кодирующего транскрипционный фактор РНК полимеразы II. О гене *ms(2)35Ci* известно только то, что это рецессивная аллель, в гомозиготе приводящая к стерильности самцов [30].

Видоспецифичные гены долгожительства

Исследования в данной области крайне малочисленны, хотя самих видов-долгожителей с так называемым «незначительным» (*negligible*) старением известно довольно много (см. обзор [37]). Определенный прорыв достигнут в исследованиях долгожительства маток медоносной пчелы, которые живут на порядок дольше рабочих особей. У маток была выявлена очень высокая активность гена

вителлогенина, желточного гликопротеина, синтезируемого в клетках жирового тела. Выделяясь в гемолимфу, белок вителлогенин поглощается развивающимися ооцитами. Тот факт, что вителлогенин защищает маток пчел от обработки паракватом, вызывающим образование активных форм кислорода, навел на мысль, что данный белок принимает на себя основной удар окислительного стресса, выступая в роли антиоксиданта и способствуя увеличению продолжительности жизни [29, 103].

Гены, вызывающие старение

Большинство геронтологов уверено в отсутствии специальных генов старения, поскольку селективные преимущества их появления в эволюции не очевидны [5]. Свидетельства «за» и «против» запрограммированности старения приведены во множестве обзоров (см., например, [42, 75]).

Исследования в области генетики продолжительности жизни в России

Изучение генетики продолжительности жизни в России имеет глубокие корни. Достаточно сказать, что ключевая теломерная гипотеза старения появилась на свет благодаря трудам А. М. Оловникова [12]. Оценка степени гомозиготности генотипа в связи с ожидаемой продолжительностью жизни людей была проведена акад. Ю. П. Алтуховым [1]. Исследования на модельных животных имеют определяющее значение при выявлении роли генотипических отличий в варьировании продолжительности жизни. В Институте цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск) получена линия быстро стареющих крыс OXYS. Исследования показали, что данные крысы являются полноценной моделью преждевременного старения и связанных с ним заболеваний [6, 7]. В этом же институте проводились эксперименты на дрозофилах долгоживущей линии *Indy* [3, 4]. Исследования коротко живущей линии мышей *SAM*, проводимые под руководством проф. А. А. Болдырева в МГУ и проф. В. Н. Анисимова в Институте онкологии им. проф. Н. Н. Петрова РАН (Санкт-Петербург), позволили выявить геронпротекторные свойства новых препаратов [14–16]. Исследования полиморфизмов, связанных с предрасположенностью к возрастзависимым заболеваниям человека, под руководством чл.-кор. РАН В. С. Баранова позволили подойти к решению задачи индивидуального генетического паспорта человека [2]. В Институте биохимии и генетики Уфимского

научного центра РАН изучается полиморфизм генов окислительного стресса в связи с долголетием этнических татар [13]. В лаборатории под руководством докт. биол. наук Е. Г. Пасюковой (Институт молекулярной генетики РАН, Москва) методом *QTL*-анализа осуществляется поиск новых «геронтогенов» у дрозофилы [30]. Одно из актуальных направлений геронтологии — экологическая генетика продолжительности жизни. В группе молекулярной радиобиологии и геронтологии Института биологии Коми НЦ УрО РАН (г. Сыктывкар) под руководством докт. биол. наук А. А. Москалёва исследуется роль генотипа при изменении продолжительности жизни в ответ на воздействие малых доз ионизирующей радиации и изменение светового режима [10, 11, 89].

Перспективы генетики старения и продолжительности жизни

Завершая обзор успехов генетики старения и продолжительности жизни, следует рассмотреть ближайшие и отдаленные перспективы данной области исследований. Ближайшими задачами являются дальнейшие исследования в области сравнительной генетики старения; поиск эффективных биомаркеров старения; выявление генетических механизмов действия замедляющих старение фармакологических препаратов и биодобавок; анализ полиморфизмов генов долгожительства и возрастзависимых заболеваний у человека; определение генных сетей, обуславливающих механизмы внешнесредового влияния на продолжительность жизни (энергетической ценности пищи, светового режима и др.). По-видимому, наибольшего эффекта увеличения продолжительности жизни возможно будет добиться одновременной регуляцией (генетическими и фармакологическими методами) сразу нескольких генных сетей, контролирующей продолжительность жизни.

Изучение механизмов функционирования «геронтогенов», проводимое на модельных животных, поможет обосновать подходы к увеличению продолжительности жизни человека, а также сделать ее более качественной, лишенной возрастзависимых патологий. Эта цель определяет перечисленные ниже практические задачи генетики продолжительности жизни, перекликающиеся с основными задачами геронтологии в целом.

Скрининг генов продолжительности жизни человека

- Составление базы данных генов продолжительности жизни животных, имеющих гены-ортологи у человека.

- Каталогизация локусов и аллельных вариантов генов, обеспечивающих семейное долгожительство у человека (90 лет и более).
- Каталогизация полиморфизмов, предрасполагающих к конкретным возрастзависимым заболеваниям.
- Создание базы данных, отражающей повсеместную и тканеспецифичную возрастзависимую динамику активности генов.
- Картирование воспроизводимых возрастзависимых эпигенетических изменений (метилирование ДНК, изменение гистоновых кодов) для каждого гена и регуляторного элемента различных тканей человека.

Скрининг генетических биомаркеров старения

Анализ экспрессии генов в отдельных тканях индивидуума на микрочипах для следующих целей:

- выявление латентных стадий старения, предшествующих явным функциональным нарушениям;
- прогноз ожидаемой продолжительности жизни (определение биологического возраста);
- выбор необходимых процедур коррекции возрастзависимого изменения экспрессии генов.

Регуляция генов продолжительности жизни человека

- Перепрограммирование геномов определенных типов дифференцированных клеток для возвращения им свойств плюрипотентных стволовых клеток *in vivo*.
- Создание технологических подходов для селекции и элиминации ослабленных (быстро стареющих) вариантов клеток и стимуляции компенсаторной пролиферации устойчивых вариантов.
- Реактивация теломеразы в клетках, склонных к репликативному старению, на фоне повышенной активности нормальных вариантов генов онкосупрессоров *p53*, *p16* или *ARF*.
- Отработка способов тканеспецифического введения определенных аллелей генов долгожительства (с помощью генетических векторов ретровирусной или иной природы).
- Коррекция неблагоприятных для долгожительства аллельных вариантов генов:
 - направленный мутагенез этих генов (например, индукция гипоморфных или доминантно-негативных соматических мутаций);
 - регуляция их энхансеров (в том числе тканеспецифичных);
 - РНК-интерференция их продуктов.
- Получение фармакологических регуляторов экспрессии генов продолжительности жизни.

- Поиск низкомолекулярных веществ, способных направленно модифицировать активность белков, кодируемых генами продолжительности жизни.
- Создание специфичных регуляторных пептидов для белков, кодируемых генами продолжительности жизни (индукция «синтетических мутаций»).
- Выработка технологических подходов для тканеспецифической регуляции экспрессии генов в целом (изменение степени метилирования ДНК, модификация гистонов, регуляция альтернативного сплайсинга и полиаденилирования, РНК-интерференция).
- Тканеспецифическое регулирование активности генов клеточного старения (*p21*, *p16*, *ARF*).
- Поиск методов коррекции возрастзависимого изменения экспрессии генов с помощью диеты, БАДов и оптимизации условий внешней среды (физической и психической нагрузки, светового и температурного режимов).

Таким образом, несмотря на то, что генетика старения и продолжительности жизни — молодое направление в науке (первые «геронтогены» были открыты у модельных животных в 90-х гг.), вполне вероятно, что уже в ближайшем будущем человек станет первостепенным источником информации о «геронтогенах», вытеснив другие объекты исследований на второй план. Практическое применение знаний генетики продолжительности жизни и старения является необходимым условием достижения здорового долголетия у человека.

Литература

1. Алтухов Ю. П. Гетерозиготность генома, скорость полового созревания и продолжительность жизни // Докл. РАН. 1996. Т. 348. № 6. С. 842–845.
2. Баранов В. С., Асеев М. В., Баранова Е. В. «Гены предрасположенности» и генетический паспорт // Природа. 1999. № 3. С. 17–27.
3. Булгакова Н. А., Трунова С. А., Омелянчук Л. В. Идентификация мутации *Indy^{p115}* гена *Na⁺-карбоксилат транспортера D. melanogaster* // Генетика. 2002. Т. 38. № 1. С. 41–45.
4. Булгакова Н. А., Трунова С. А., Омелянчук Л. В. Мутация *Indy^{p115}* увеличивает продолжительность жизни имаго *Drosophila melanogaster* в зависимости от пола и генетического окружения // Генетика. 2004. Т. 40. № 4. С. 482–489.
5. Гаврилов Л. А., Гаврилова Н. С. Биология продолжительности жизни. Количественные аспекты. М.: Наука, 1991.
6. Кемелева Е. А., Синицина О. И., Conlon К. А. и др. Окисление гуанина в ДНК печени и легких преждевременно стареющих крыс OXYS // Биохимия. 2006. Т. 71. № 6. С. 760–767.
7. Колосова Н. Г., Трофимова Н. А., Фурсова А. Ж. Разнонаправленное влияние антиоксидантов на тревожность крыс Вистар и OXYS // Бюл. экспер. биол. 2006. Т. 141. № 6. С. 59–62.
8. Москалёв А. А. К вопросу о генетической обусловленности процессов старения // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 3. С. 463–469.
9. Москалёв А. А. Старение и гены. СПб.: Наука, 2008.

10. Москалёв А. А., Зайнуллин В. Г. Возрастная динамика активности имаго после хронического облучения личинок у линий дрозофилы с нарушениями регуляции апоптоза // Генетика. 2004. Т. 40. № 2. С. 277–281.
11. Москалёв А. А., Шосталь О. А., Зайнуллин В. Г. Генетические аспекты влияния различных режимов освещения на продолжительность жизни дрозофилы // Успехи геронтол. 2006. Вып. 18. С. 55–58.
12. Оловников А. М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // Докл. АН СССР. 1971. Т. 201. № 6. С. 1496–1499.
13. Паук В. В., Туктарова И. А., Насибуллин Т. Р. и др. Полиморфизм 192Q/R гена параоксоназы 1 у стариков и долгожителей в этнической группе татар // Молекул. биол. 2007. Т. 41. № 4. С. 601–607.
14. Розенфельд С. В., Того Е. Ф., Михеев В. С. и др. Влияние эпителиона на частоту хромосомных повреждений у мышей SAM с ускоренным старением // Бюл. экспер. биол. 2002. Т. 133. С. 320–322.
15. Урываева И. В., Маршак Т. Л., Захидов С. Т. Микроядрешковые аберрации накапливаются с возрастом в клетках печени мышей линии SAM с ускоренным старением // Докл. РАН. 1999. Т. 368. С. 703–705.
16. Юнева М. О., Гусева И. В., Болдырев А. А. Линия мышей SAM как модель процесса старения, вызываемого активными формами кислорода // Успехи геронтол. 2000. Вып. 4. С. 147–152.
17. Altomonte J., Cong L., Harbaran S. et al. Foxo1 mediates insulin action on apoC-III and triglyceride metabolism // J. clin. Invest. 2004. Vol. 114. № 10. P. 1493–1503.
18. 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.
19. Baskaran R., Wood L. D., Whitaker L. L. et al. Ataxia telangiectasia mutant protein activates c-Abl tyrosine kinase in response to ionizing radiation // Nature. 1997. Vol. 387. № 6632. P. 516–519.
20. Bauer J. H., Poon P. C., Glatt-Deeley H. et al. Neuronal expression of p53 dominant-negative proteins in adult *Drosophila melanogaster* extends life span // Curr. Biol. 2005. Vol. 15. № 22. P. 2063–2068.
21. Baumeister R., Schaffitzel E., Hertweck M. Endocrine signaling in *Caenorhabditis elegans* controls stress response and longevity // J. Endocr. 2006. Vol. 190. № 2. P. 191–202.
22. Beckstead R. B., Thummel C. S. Indicted: worms caught using steroids // Cell. 2006. Vol. 124. № 6. P. 1137–1140.
23. Bracken A. P., Kleine-Kohlbrecher D., Dietrich N. et al. The Polycomb group proteins bind throughout the INK4A-ARF locus and are disassociated in senescent cells // Genes Dev. 2007. Vol. 21. № 5. P. 525–530.
24. Broughton S. J., Piper M. D., Ikeya T. et al. Longer lifespan, altered metabolism, and stress resistance in *Drosophila* from ablation of cells making insulin-like ligands // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102. № 8. P. 3105–3110.
25. 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.
26. Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors // Cell. 2005. Vol. 120. № 4. P. 513–522.
27. Cao L., Li W., Kim S. et al. Senescence, aging, and malignant transformation mediated by p53 in mice lacking the Brca1 full-length isoform // Genes Dev. 2003. Vol. 17. № 2. P. 201–213.
28. Carter T. A., Greenhall J. A., Yoshida S. et al. Mechanisms of aging in senescence-accelerated mice // Genome Biol. 2005. Vol. 6. № 6. P. R48.
29. Corona M., Velarde R. A., Remolina S. et al. Vitellogenin, juvenile hormone, insulin signaling, and queen honey bee longevity // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104. № 17. P. 7128–7133.
30. De Luca M., Roshina N. V., Geiger-Thornsberry G. L. et al. Dopa decarboxylase (Ddc) affects variation in *Drosophila* longevity // Nat. Genet. 2003. Vol. 34. № 4. P. 429–433.
31. Dijkers P. F., Birkenkamp K. U., Lam E. W. et al. FKHR-L1 can act as a critical effector of cell death induced by cytokine withdrawal: protein kinase B-enhanced cell survival through maintenance of mitochondrial integrity // J. Cell Biol. 2002. Vol. 156. № 3. P. 531–542.
32. Dimri G. P., 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. № 20. P. 9363–9367.
33. Dorman J. B., Albinder B., Shroyer T. et al. The age-1 and daf-2 genes function in a common pathway to control the lifespan of *Caenorhabditis elegans* // Genetics. 1995. Vol. 141. № 4. P. 1399–1406.
34. Edwards M. G., Anderson R. M., Yuan M. et al. Gene expression profiling of aging reveals activation of a p53-mediated transcriptional program // BMC Genomics. 2007. Vol. 8. № P. 80.
35. Epel E. S., Lin J., Wilhelm F. H. et al. Cell aging in relation to stress arousal and cardiovascular disease risk factors // Psychoneuroendocrinology. 2006. Vol. 31. № 3. P. 277–287.
36. Eriksson M., Brown W. T., Gordon L. B. et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome // Nature. 2003. Vol. 423. № 6937. P. 293–298.
37. Finch C. E. Variations in senescence and longevity include the possibility of negligible senescence // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 1998. Vol. 53. № 4. P. B235–239.
38. Flatt T. Assessing natural variation in genes affecting *Drosophila* lifespan // Mech. Aging Dev. 2004. Vol. 125. № 3. P. 155–159.
39. Flurkey K., Papaconstantinou J., Miller R. A. et al. Lifespan extension and delayed immune and collagen aging in mutant mice with defects in growth hormone production // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98. № 12. P. 6736–6741.
40. Franco S., Canela A., Klatt P. et al. Effectors of mammalian telomere dysfunction: a comparative transcriptome analysis using mouse models // Carcinogenesis. 2005. Vol. 26. № 9. P. 1613–1626.
41. Garcia-Cao I., Garcia-Cao M., Martin-Caballero J. et al. «Super p53» mice exhibit enhanced DNA damage response, are tumor resistant and age normally // EMBO J. 2002. Vol. 21. № 22. P. 6225–6235.
42. Gavrilov L. A., Gavrilova N. S. Evolutionary theories of aging and longevity // Scientific Wld J. 2002. Vol. 2. № P. 339–356.
43. Gentry A., Venkatachalam S. Complicating the role of p53 in aging // Aging Cell. 2005. Vol. 4. № 3. P. 157–160.
44. Ghazi A., Henis-Korenblit S., Kenyon C. Regulation of *Caenorhabditis elegans* lifespan by a proteasomal E3 ligase complex // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104. № 14. P. 5947–5952.
45. Giannakou M. E., Goss M., Junger M. A. et al. Long-lived *Drosophila* with overexpressed dFOXO in adult fat body // Science. 2004. Vol. 305. № 5682. P. 361.
46. Girardot F., Lasbleiz C., Monnier V. et al. Specific age-related signatures in *Drosophila* body parts transcriptome // BMC Genomics. 2006. Vol. 7. P. 69.
47. Greer E. L., Brunet A. FOXO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression // Oncogene. 2005. Vol. 24. № 50. P. 7410–7425.
48. Greider C. W., Blackburn E. H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts // Cell. 1985. Vol. 43. № 2 Pt 1. P. 405–413.
49. Hamilton B., Dong Y., Shindo M. et al. A systematic RNAi screen for longevity genes in *C. elegans* // Genes Dev. 2005. Vol. 19. № 13. P. 1544–1555.
50. Hansen M., Chandra A., Mitic L. L. et al. A role for autophagy in the extension of lifespan by dietary restriction in *C. elegans* // PLoS Genet. 2008. Vol. 4. № 2. P. e24.
51. Harada Y. N., Shiomi N., Koike M. et al. Postnatal growth failure, short life span, and early onset of cellular senescence

- and subsequent immortalization in mice lacking the xeroderma pigmentosum group G gene // *Molec. cell. Biol.* 1999. Vol. 19. № 3. P. 2366–2372.
52. *Hayflick L., Moorhead P. S.* The serial cultivation of human diploid cell strains // *Exp. Cell Res.* 1961. Vol. 25. №. P. 585–621.
53. *Helfand S. L., Inouye S. K.* Rejuvenating views of the ageing process // *Nat. Rev. Genetics.* 2002. Vol. 3. № 2. P. 149–153.
54. *Helfand S. L., Rogina B.* Genetics of aging in the fruit fly, *Drosophila melanogaster* // *Ann. Rev. Genetics.* 2003. Vol. 37.
55. *Herbig U., Sedivy J. M.* Regulation of growth arrest in senescence: telomere damage is not the end of the story // *Mech. Aging Dev.* 2006. Vol. 127. № 1. P.16–24.
56. *Holzenberger M., Dupont J., Ducos B. et al.* IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice // *Nature.* 2003. Vol. 421. № 6919. P. 182–187.
57. *Honda Y., Honda S.* The *daf-2* gene network for longevity regulates oxidative stress resistance and Mn-superoxide dismutase gene expression in *Caenorhabditis elegans* // *FASEB J.* 1999. Vol. 13. № 11. P. 1385–1393.
58. *Hsu A. L., Murphy C. T., Kenyon C.* Regulation of aging and age-related disease by DAF-16 and heat-shock factor // *Science.* 2003. Vol. 300. № 5622. P. 1142–1145.
59. *Hwangbo D. S., Gershman B., Tu M. P. et al.* *Drosophila* dFOXO controls lifespan and regulates insulin signalling in brain and fat body // *Nature.* 2004. Vol. 429. № 6991. P. 562–566.
60. *Johnson T. E.* Increased life-span of *age-1* mutants in *Caenorhabditis elegans* and lower Gompertz rate of aging // *Science.* 1990. Vol. 249. № 4971. P. 908–912.
61. *Kapahi P., Zid B. M., Harper T. et al.* Regulation of lifespan in *Drosophila* by modulation of genes in the TOR signaling pathway // *Curr. Biol.* 2004. Vol. 14. № 10. P. 885–890.
62. *Kappeler L., Filho Cde M., Dupont J. et al.* Brain IGF-1 receptors control mammalian growth and lifespan through a neuroendocrine mechanism // *PLoS Biol.* 2008. Vol. 6. № 10. P. e254.
63. *Kenyon C., Chang J., Gensch E. et al.* A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type // *Nature.* 1993. Vol. 366. № 6454. P. 461–464.
64. *Kim H. S., Skurk C., Maatz H. et al.* Akt/FOXO3a signaling modulates the endothelial stress response through regulation of heat shock protein 70 expression // *FASEB J.* 2005. Vol. 19. № 8. P. 1042–1044.
65. *Kim J. B., Zaehres H., Wu G. et al.* Pluripotent stem cells induced from adult neural stem cells by reprogramming with two factors // *Nature.* 2008. Vol. 454. № 7204. P. 646–650.
66. *Kops G. J., Dansen T. B., Polderman P. E. et al.* Forkhead transcription factor FOXO3a protects quiescent cells from oxidative stress // *Nature.* 2002. Vol. 419. № 6904. P. 316–321.
67. *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.
68. *Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H. et al.* Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing // *Nature.* 1997. Vol. 390. № 6655. P. 45–51.
69. *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.
70. *Kyng K. J., May A., Kolvraa S. et al.* Gene expression profiling in Werner syndrome closely resembles that of normal aging // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol. 100. № 21. P. 12259–12264.
71. *Lamitina S. T., Strange K.* Transcriptional targets of DAF-16 insulin signaling pathway protect *C. elegans* from extreme hypertonic stress // *Amer. J. Physiol Cell Physiol.* 2005. Vol. 288. № 2. P. C467–474.
72. *Larsen P. L., Albert P. S., Riddle D. L.* Genes that regulate both development and longevity in *Caenorhabditis elegans* // *Genetics.* 1995. Vol. 139. № 4. P. 1567–1583.
73. *Lee C. K., Weindruch R., Prolla T. A.* Gene-expression profile of the ageing brain in mice // *Nat. Genet.* 2000. Vol. 25. № 3. P. 294–297.
74. *Lee C. K., Allison D. B., Brand J. et al.* Transcriptional profiles associated with aging and middle age-onset caloric restriction in mouse hearts // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2002. Vol. 99. № 23. P. 14988–14993.
75. *Longo V. D., Mitteldorf J., Skulachev V. P.* Programmed and altruistic ageing // *Nat. Rev. Genet.* 2005. Vol. 6. № 11. P. 866–872.
76. *Lu T., Pan Y., Kao S. Y. et al.* Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain // *Nature.* 2004. Vol. 429. № 6994. P. 883–891.
77. *Macip S., Igarashi M., Fang L. et al.* Inhibition of p21-mediated ROS accumulation can rescue p21-induced senescence // *EMBO J.* 2002. Vol. 21. № 9. P. 2180–2188.
78. *Maier B., Gluba W., Bernier B. et al.* Modulation of mammalian life span by the short isoform of p53 // *Genes Dev.* 2004. Vol. 18. № 3. P. 306–319.
79. *Marson A., Foreman R., Chevalier B. et al.* Wnt signaling promotes reprogramming of somatic cells to pluripotency // *Cell Stem Cell.* 2008. Vol. 3. № 2. P. 132–135.
80. *Matheu A., Maraver A., Klatt P. et al.* Delayed ageing through damage protection by the *Arf/p53* pathway // *Nature.* 2007. Vol. 448. № 7151. P. 375–379.
81. *McCarroll S. A., Murphy C. T., Zou S. et al.* Comparing genomic expression patterns across species identifies shared transcriptional profile in aging // *Nat. Genet.* 2004. Vol. 36. № 2. P. 197–204.
82. *Melendez A., Talloczy Z., Seaman M. et al.* Autophagy genes are essential for dauer development and life-span extension in *C. elegans* // *Science.* 2003. Vol. 301. № 5638. P. 1387–1391.
83. *Migliaccio E., Giorgio M., Mele S. et al.* The p66shc adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals // *Nature.* 1999. Vol. 402. № 6759. P. 309–313.
84. *Mihaylova V. T., Borland C. Z., Manjarrez L. et al.* The PTEN tumor suppressor homolog in *Caenorhabditis elegans* regulates longevity and dauer formation in an insulin receptor-like signaling pathway // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 1999. Vol. 96. № 13. P. 7427–7432.
85. *Miller R. A.* A position paper on longevity genes // *Sci Aging Knowledge Environm.* 2001. Vol. 2001. № 9. P. vp6.
86. *Morgan S. E., Lovly C., Pandita T. K. et al.* Fragments of ATM which have dominant-negative or complementing activity // *Molec. cell. Biol.* 1997. Vol. 17. № 4. P. 2020–2029.
87. *Morley J. F., Morimoto R. I.* Regulation of longevity in *Caenorhabditis elegans* by heat shock factor and molecular chaperones // *Molec. cell. Biol.* 2004. Vol. 15. № 2. P. 657–664.
88. *Morrow G., Battistini S., Zhang P. et al.* Decreased lifespan in the absence of expression of the mitochondrial small heat shock protein *Hsp22* in *Drosophila* // *J. biol. Chem.* 2004. Vol. 279. № 42. P. 43382–43385.
89. *Moskalev A.* Radiation-induced life span alteration of *Drosophila* lines with genotype differences // *Biogerontology.* 2007. Vol. 8. № 5. P. 499–504.
90. *Mounkes L. C., Kozlov S., Hernandez L. et al.* A progeroid syndrome in mice is caused by defects in A-type lamins // *Nature.* 2003. Vol. 423. № 6937. P. 298–301.
91. *Oh S. W., Mukhopadhyay A., Svrzikapa N. et al.* JNK regulates lifespan in *Caenorhabditis elegans* by modulating nuclear translocation of forkhead transcription factor/DAF-16 // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2005. Vol. 102. № 12. P. 4494–4499.
92. *Orr W. C., Sohal R. S.* Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster* // *Science.* 1994. Vol. 263. № 5150. P. 1128–1130.
93. *Papazoglu C., Mills A. A.* p53: at the crossroad between cancer and ageing // *J. Path.* 2007. Vol. 211. № 2. P. 124–133.
94. *Pellicci P. G.* Do tumor-suppressive mechanisms contribute to organism aging by inducing stem cell senescence? // *J. clin. Invest.* 2004. Vol. 113. № 1. P. 4–7.
95. *Pennisi E.* Premature aging gene discovered // *Science.* 1996. Vol. 272. № 5259. P. 193–194.
96. *Poirier L., Seroude L.* Genetic approaches to study aging in *Drosophila melanogaster* // *AGE.* 2005. Vol. 27. № 3. P. 165–182.

97. Rheinwald J. G., Hahn W. C., Ramsey M. R. *et al.* A two-stage, p16(INK4A)- and p53-dependent keratinocyte senescence mechanism that limits replicative potential independent of telomere status // *Molec. cell. Biol.* 2002. Vol. 22. № 14. P. 5157–1572.
98. Rogina B., Helfand S. L., Frankel S. Longevity regulation by *Drosophila* Rpd3 deacetylase and caloric restriction // *Science*. 2002. Vol. 298. № 5599. P. 1745.
99. Rogina B., Helfand S. L. Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to caloric restriction // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2004. Vol. 101. № 45. P. 15998–16003.
100. Ruan H., Tang X. D., Chen M. L. *et al.* High-quality life extension by the enzyme peptide methionine sulfoxide reductase // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2002. Vol. 99. № 5. P. 2748–2753.
101. Scaffidi P., Gordon L., Misteli T. The cell nucleus and aging: tantalizing clues and hopeful promises // *PLoS Biol.* 2005. Vol. 3. № 11. P. e395.
102. Scaffidi P., Misteli T. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging // *Science*. 2006. Vol. 312. № 5776. P. 1059–1063.
103. Seehuus S. C., Norberg K., Gimsa U. *et al.* Reproductive protein protects functionally sterile honey bee workers from oxidative stress // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2006. Vol. 103. № 4. P. 962–967.
104. Shi Y., Despons C., Do J. T. *et al.* Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic fibroblasts by Oct4 and Klf4 with small-molecule compounds // *Cell Stem Cell*. 2008. Vol. 3. № 5. P. 568–574.
105. Solari F., Bourbon-Piffaut A., Masse I. *et al.* The human tumour suppressor PTEN regulates longevity and dauer formation in *Caenorhabditis elegans* // *Oncogene*. 2005. Vol. 24. № 1. P. 20–27.
106. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors // *Cell*. 2006. Vol. 126. № 4. P. 663–676.
107. 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.
108. Tissenbaum H. A., Guarente L. Increased dosage of a sir-2 gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans* // *Nature*. 2001. Vol. 410. № 6825. P. 227–230.
109. Tomas-Loba A., Flores I., Fernandez-Marcos P. J. *et al.* Telomerase reverse transcriptase delays aging in cancer-resistant mice // *Cell*. 2008. Vol. 135. № 4. P. 609–622.
110. Trinei M., Giorgio M., Cicalese A. *et al.* A p53-p66Shc signalling pathway controls intracellular redox status, levels of oxidation-damaged DNA and oxidative stress-induced apoptosis // *Oncogene*. 2002. Vol. 21. № 24. P. 3872–3878.
111. Vellai T., Takacs-Vellai K., Zhang Y. *et al.* Genetics: influence of TOR kinase on lifespan in *C. elegans* // *Nature*. 2003. Vol. 426. № 6967. P. 620.
112. Viswanathan M., Kim S. K., Berdichevsky A. *et al.* A role for SIR-2.1 regulation of ER stress response genes in determining *C. elegans* life span // *Dev. Cell*. 2005. Vol. 9. № 5. P. 605–615.
113. Walker G. A., Lithgow G. J. Lifespan extension in *C. elegans* by a molecular chaperone dependent upon insulin-like signals // *Aging Cell*. 2003. Vol. 2. № 2. P. 131–139.
114. Wang M. C., Bohmann D., Jasper H. JNK signaling confers tolerance to oxidative stress and extends lifespan in *Drosophila* // *Dev. Cell*. 2003. Vol. 5. № 5. P. 811–816.
115. Wang M. C., Bohmann D., Jasper H. JNK extends life span and limits growth by antagonizing cellular and organism-wide responses to insulin signaling // *Cell*. 2005. Vol. 121. № 1. P. 115–125.
116. Weinert B. T., Timiras P. S. Invited review: Theories of aging // *J. appl. Physiol.* 2003. Vol. 95. № 4. P. 1706–1716.
117. Woodruff R. C., Thompson J. N., Jr. The role of somatic and germline mutations in aging and a mutation interaction model of aging // *J. Anti Aging Med.* 2003. Vol. 6. № 1. P. 29–39.
118. 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.
119. Yu J., Vodyanik M. A., Smuga-Otto K. *et al.* Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells // *Science*. 2007. Vol. 318. № 5858. P. 1917–1920.
120. Yun C., Stanhill A., Yang Y. *et al.* Proteasomal adaptation to environmental stress links resistance to proteotoxicity with longevity in *Caenorhabditis elegans* // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2008. Vol. 105. № 19. P. 7094–7099.
121. 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. e115.
122. Zhang X., Gan L., Pan H. *et al.* Phosphorylation of serine 256 suppresses transactivation by FKHR (FOXO1) by multiple mechanisms. Direct and indirect effects on nuclear/cytoplasmic shuttling and DNA binding // *J. biol. Chem.* 2002. Vol. 277. № 47. P. 45276–45284.
123. Zou S., Meadows S., Sharp L. *et al.* Genome-wide study of aging and oxidative stress response in *Drosophila melanogaster* // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2000. Vol. 97. № 25. P. 13726–13731.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 1. P. 92–103

A. A. Moskalev

PROSPECTIVE TRENDS IN GENETICS OF AGING AND LONGEVITY

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

The current state in genetics of aging and longevity in Russia and abroad has been considered in the analytical review. The key parts of genome regulation of aging have been revealed. The major gene groups, which determine longevity, cell senescence and premature senescence syndromes, have been marked out. The genes, which may serve as aging biomarkers have been noted. Basing on literature data analyses the author has suggested the plan of future investigations in the field of genetics of human longevity, which realization will enable to extend the life span and to improve the quality of life.

Key words: longevity genes, genetics of longevity, nematodes, fruit flies, mice, human