

УДК 575

DOI: 10.18522/2308-9709-2026-55-6

Изучение локусов, ассоциированных с долголетием по результатам полногеномных ассоциативных исследований (GWAS).

Столярова Т.П., Шкурат Т.П.

Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация

Целью данной работы является изучение локусов, ассоциированных с долголетием человека по результатам полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) в различных популяциях. Анализ крупных общегеномных ассоциативных исследований (GWAS) привел к выявлению некоторых генов, потенциально ассоциированных со старением. Проведенный анализ крупных полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) позволил подтвердить ассоциацию с продолжительностью жизни полиморфных вариантов в гене, кодирующем аполипопротеин E (*APOE*).

Ключевые слова: старение, продолжительность жизни, долголетие, полиморфизмы генов, мультифакториальные заболевания, метод полногеномных ассоциативных исследований GWAS, ген *APOE*.

Study of loci associated with longevity based on the results of genome-wide association studies (GWAS)

Stolyarova T.P.¹, Shkurat T.P.

¹Southern Federal University, 194/1 Stachki Avenue, Rostov on Don 344090, Russian Federation, tstoliarova@sfedu.ru

Abstract

The aim of this work is to study loci associated with human longevity based on the results of genome-wide association studies (GWAS) in various populations. The analysis of large-scale genome-wide association studies (GWAS) led to the identification of some genes potentially associated with aging. The analysis of large-scale genome-wide association studies (GWAS) allowed to confirm the association with life expectancy of polymorphic variants in the gene encoding apolipoprotein E (APOE).

Keywords: aging, life expectancy, gene polymorphisms, multifactorial diseases, GWAS method, APOE gene.

Введение

Под продолжительностью жизни подразумевается комплексная количественная характеристика, выступающая одной из составляющих понятия приспособленности, сформулированного Ч. Дарвином. Долголетие — социально-биологическое явление, характеризующееся доживанием человека до возраста, значительно превышающего среднюю продолжительность жизни для конкретной популяции или вида. Продолжительность жизни - количественный показатель индивидуального или среднего срока жизни, в то время, как долголетие - качественное явление, подразумевающее жизнь значительно дольше среднего уровня с сохранением хорошего самочувствия и активности. Изучение наследственной обусловленности долголетия и продление активного периода жизни – основополагающая проблема общей биологии, генетики и медицины, а также одно из приоритетных направлений научно-технологического развития, сформулированных в Указе Президента Российской Федерации от 18 июня 2024 г. № 529 «Об утверждении приоритетных направлений научно-технологического развития и перечня важнейших наукоемких технологий».

В условиях минимальной вероятности гибели организма от внешних воздействий, имманентным фактором, определяющим продолжительность жизни,

является скорость старения. Старение с точки зрения биологии рассматривается как многокомпонентное понятие, включающее в себя множество взаимосвязанных процессов, вследствие которых снижаются адаптивные возможности организма, а именно нарушение поддержания гомеостаза, угнетение регуляторных, регенерационных и репродуктивных функций, происходящие на всех уровнях организации – молекулярно-генетическом, клеточном, тканевом, органном и организменном в целом.

В настоящее время общепринятой является гипотеза старения, основанная на представлениях о существовании биологической программы постепенного угасания функциональной стабильности на всех вышеперечисленных уровнях, что обуславливает развитие возрастных заболеваний: опорно-двигательных, сердечно-сосудистых, онкологических и нейродегенеративных (Латыпова, Гаврилов, 2024;

Имеется ряд доказательств, что характер старения зависит от степени экспрессии определённых генов и её изменения вследствие эпигенетических воздействий, следовательно, он может быть подвержен коррекции (Pilling, e.a., 2016; 2017; Wright e.a., 2019 Бочавер, 2023).)

Анализ крупных общегеномных ассоциативных исследований (GWAS) даёт предпосылки к выявлению генов, ассоциированных со старением и долголетием.

Детальное изучение генетических и эпигенетических факторов старения может обеспечить теоретическую основу нового терапевтического подхода к данным заболеваниям, их коррекции и разработки санитарно-гигиенических и лечебных методов пролонгирования периода здорового и активного долголетия.

Целью настоящего исследования является изучение локусов, ассоциированных с долголетием по результатам полногеномных ассоциативных исследований (GWAS).

Материалы и методы

В работе были использованы следующие базы данных и инструменты.

База данных GWAS Catalog

(<https://www.ebi.ac.uk/gwas/search?query=longevity>) – информация об ассоциациях генов с различными состояниями организма, позволившая отследить уже известные ассоциации SNP с продолжительностью жизни база данных Open Genes; научные публикации на порталах PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar – источники актуальных настоящих момент научных знаний, позволившие изучить результаты последних исследований генетических вариантов, ассоциированных с долголетием.

С целью выделения действительно значимых полиморфных локусов, были применены следующие строгие критерии:

- 1) Уровень значимости ассоциации с долголетием ($p\text{-value}$) $\leq 5 \times 10^{-8}$: исключение случайных связей и выделение протективных аллелей, статистически значимо ассоциированных с долголетием.
- 2) Анализ полиморфных локусов в генах кодирующих белки.
- 3) Наличие информации о частоте протективных аллелей в различных популяциях: возможность оценить их распространенность и потенциальное влияние на долголетие.

Проведена функциональная аннотация генов по базам данным GO и KEGG, ассоциированных с долголетием по результатам GWAS исследований. Для анализа данных использовали скриптовый язык программирования R посредством интегрированной среды разработки (IDE) RStudio.

Результаты исследований

Современное изучение генетики долголетия человека началось с исследований генов-кандидатов, основанных на значимых физиологических системах и заболеваниях человека. Одно из самых ранних исследований продолжительности жизни человека на основе генов-кандидатов было проведено

Шахтером и соавторами (Schachter et al., 1994), которые смогли выявить связь между генетической изменчивостью локуса гена *APOE* с долголетием. До сегодняшнего дня это был наиболее реплицированный локус долголетия, и его связь была подтверждена во многих различных исследуемых популяциях. В этом локусе есть два основных генетических варианта, связанных с долголетием: *APOE ε2 (rs7412)*, который обогащен у долгоживущих людей, и *APOE ε4 (rs429358)*, который истощается у долгожителей. Было обнаружено, что полиморфизмы аполипопротеина А – *APOE* отличались у французских и немецких долгожителей и более молодых людей. Ген *APOE*, находящийся в 19-й хромосоме, кодирует белок аполипопротеин Е (АpoЕ). Белок АpoЕ – фермент, играющий важную роль в метаболизме липидов.

На следующем этапе исследования человеческого долголетия были сосредоточены на молекулярно-генетических основах долголетия путем тестирования полиморфизмов в генах, кодирующих белки, участвующие в путях, обнаруженных в модельных организмах и влияющих на ПЖ. Такие гены играют роль в митохондриальной функции, устойчивости к окислительному стрессу, метаболизме, репарации ДНК, контроле клеточного цикла, протеостазе, укорочении теломер и других функциях, которые потенциально могут влиять на процесс старения. Такие исследования случай-контроль определяют частоту генотипов полиморфизмов потенциальных генов-кандидатов и ищут аллели, обогащенные у долгоживущих людей. Как это обычно бывает при генетических исследованиях сложных полигенных состояний, многие из первоначальных ассоциаций-кандидатов не смогли реплицироваться в других популяциях или расовых группах. Часть проблемы заключается в том, что большое количество генетических вариантов с эффектами от малых до умеренных вносят свой вклад в фенотип долголетия. Проверка истинного варианта-кандидата потребует огромной статистической мощности и, следовательно, обследования очень больших когорт долгоживущих людей, что представляет собой проблему, учитывая редкость преобладания в популяции очень старых людей. Тем не менее,

перспективы имеются, так как прогнозируют рост числа долгожителей с нынешних 0,5 миллионов во всем мире до ~ 3,5 миллионов к 2050 году. (Morris et al., 2019; Мамчур, 2024; Латыпова, Гаврилов, 2024).

Для выявления генетических ассоциаций с продолжительностью жизни человека было проанализировано 57 полногеномных исследований (GWAS). В этих исследованиях использовался дискретный (т. е. случаи более старшего возраста по сравнению с более молодыми контрольными группами) или непрерывный фенотип (например, возраст смерти индивидуумов или их родителей). GWAS является одним из наиболее результативных методов для скрининга генов, ассоциированных с мультифакторными заболеваниями. Одним из достоинств GWAS является возможность выявления значимых полиморфных локусов, ассоциированных с заболеванием либо с определённым состоянием организма. Целый ряд таких исследований выявил совокупность полиморфных вариантов, связанных с более длительной продолжительностью жизни в различных популяциях.

Были исследованы все выявленные полиморфные локусы в различных GWAS исследованиях (табл. 1) и выявлены часто встречающиеся генетические варианты.

Таблица 1. — Гены, ассоциированные с долголетием по каталогу GWAS

Ген	Процесс	Ассоциация	rs	Число пациентов «случай-контроль» в GWAS исследованиях и происхождение пациентов
APOE (3 аллеля: APOE ε2, APOE ε3 и APOE ε4).	Кодирует белок, который участвует в обмене липидов в крови и холестерина в мозге	Долголетие	rs429358-T	14 746 Европа – случай + 25 483 Европа – контроль; 2 178 Восточная Азия - случай, 2 299 Восточная Азия – контроль; 177 афроамериканцев - случай, происхождения, 211 афроамериканцев - контроль.
			rs7412-T	14 746 Европа – случай + 25 483 Европа – контроль;

				2 178 Восточная Азия - случай, 2 299 Восточная Азия – контроль
			<i>rs429358-C</i>	1320 Европа – случай, 2899 Европа - контроль
<i>IL6</i>	Кодирует белок интерлейкин 6 (ИЛ-6), который участвует в развитии иммунного ответа, запуская острую фазу воспаления	Долголетие	<i>rs60589809-?</i>	1 339 Европа – случай, 40 934 Европа – контроль
			<i>rs2069837-A</i>	14 746 Европа – случай, 25 483 Европа – контроль; 2 178 Восточная Азия - случай, 2 299 Восточная Азия – контроль, 177 афроамериканцев - случай, происхождения, 211 афроамериканцев – контроль
<i>APOC1P1, APOC1</i>	Кодирует аполипопротеин C1 (апоС-I) человека	Долголетие	<i>rs4420638-?</i>	13 135 Европа – случай, 31 233 Европа – контроль
<i>LINC02227</i>	Кодирует длинную некодирующую РНК 2227	Долголетие	<i>rs2149954-T</i>	13 135 Европа – случай, 31 233 Европа – контроль
<i>MTHFD1</i>	Кодирует белок C-1-тетрагидрофолатсинтазу цитоплазматическую	Долголетие	<i>rs1950902-?</i>	564 мужчин китайского происхождения - случай, 1,614 женщин китайского происхождения - случай, 773 мужчин китайского происхождения - контроль, 1,526 женщин китайского происхождения – контроль
<i>KCNA1, KCNA5</i>	Кодирует потенциал-управляемый калиевый канал, который обеспечивает трансмембранный транспорт калия в возбудимых мембранах, в основном в мозге и центральной нервной системе, а также в почках. Способствует регуляции мембранного потенциала и нервной сигнализации, предотвращает	Долголетие	<i>rs1157755-?</i>	564 мужчин китайского происхождения - случай, 1,614 женщин китайского происхождения - случай, 773 мужчин китайского происхождения - контроль, 1,526 женщин китайского происхождения – контроль

	гипервозбудимость нейронов.			
<i>CSMD1</i>	Кодирует протеин, который является потенциальным супрессором опухоли.	Долголетие	<i>rs11136774-?</i>	564 мужчин китайского происхождения - случай, 1 614 женщин китайского происхождения - случай, 773 мужчин китайского происхождения - контроль, 1 526 женщин китайского происхождения – контроль.
<i>PKHD1</i>	Кодирует белок фиброцистина (полидуктина), который экспрессируется на ресничках эпителиальных клеток почечных канальцев и собирательных трубочек, а также желчных протоков печени.	Долголетие	<i>rs12199884-?</i>	564 мужчин китайского происхождения - случай, 1 614 женщин китайского происхождения - случай, 773 мужчин китайского происхождения - контроль, 1 526 женщин китайского происхождения – контроль.
<i>NUDT12, NIHCOLE</i>	Регуляция уровня NAD и NAD-зависимых процессов в пероксисомах, а также контроль соотношения NAD ⁺ /NADH в этой органелле путём расщепления пероксисомального NAD ⁺ (H) на NMN(H) и AMP	Долголетие	<i>rs79072042-?</i>	564 мужчин китайского происхождения - случай, 1 614 женщин китайского происхождения - случай, 773 мужчин китайского происхождения - контроль, 1 526 женщин китайского происхождения - контроль
<i>SYDE2, MIR4423</i>	Кодирует короткую некодирующую РНК 4423	Долголетие	<i>rs200536623-?</i>	564 мужчин китайского происхождения - случай, 1 614 женщин китайского происхождения - случай, 773 мужчин китайского происхождения - контроль, 1 526 женщин китайского происхождения - контроль
<i>SLC39A11</i>	Обеспечение трансмембранного транспорта ионов меди и цинка	Долголетие	<i>rs9894443-?</i>	564 мужчин китайского происхождения - случай, 1 614 женщин китайского происхождения - случай, 773 мужчин китайского происхождения - контроль, 1

				526 женщин китайского происхождения – контроль
<i>STK10</i>	Кодирует серин/треонин-протеинкиназы 10 — фермент, который участвует в различных внутриклеточных процессах, включая пролиферацию клеток, регуляцию апоптоза, перестройку цитоскелета и подвижность клеток	Долголетие	<i>rs73329622-?</i>	564 мужчин китайского происхождения - случай, 1 614 женщин китайского происхождения - случай, 773 мужчин китайского происхождения - контроль, 1 526 женщин китайского происхождения – контроль
<i>ZFP69B</i>	Способствует росту гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) путём усиления экспрессии TLX1 и TRAPPC9	Долголетие	<i>rs12568089-?</i>	564 мужчин китайского происхождения - случай, 1 614 женщин китайского происхождения - случай, 773 мужчин китайского происхождения - контроль, 1 526 женщин китайского происхождения – контроль
<i>PGGT1B</i>	Кодирует β-субъединицу геранилгеранилтрансферазы типа 1	Долголетие	<i>rs3805586-?</i>	564 мужчин китайского происхождения - случай, 1 614 женщин китайского происхождения - случай, 773 мужчин китайского происхождения - контроль, 1 526 женщин китайского происхождения – контроль
<i>TAFAI</i>	Кодирует белок, который экспрессируется преимущественно в определённых областях мозга и функционирует в качестве регулятора иммунных и нервных клеток (нейрокина)	Долголетие	<i>rs1027238-?</i>	564 мужчин китайского происхождения - случай, 1 614 женщин китайского происхождения - случай, 773 мужчин китайского происхождения - контроль, 1 526 женщин китайского происхождения – контроль
<i>FSTL5, MTHFD2P4</i>	Ассоциирован с риском развития тромбофилических состояний	Долголетие	<i>rs12711357-?</i>	564 мужчин китайского происхождения - случай, 1 614 женщин китайского происхождения - случай, 773 мужчин китайского происхождения – контроль

				происхождения - контроль, 1 526 женщин китайского происхождения – контроль
<i>NOTCH4, TSBP1-AS1</i>	Кодирует белок, который функционирует как рецептор для мембраносвязанных лигандов	Долголетие	<i>rs416352-?</i>	564 мужчин китайского происхождения - случай, 1 614 женщин китайского происхождения - случай, 773 мужчин китайского происхождения - контроль, 1 526 женщин китайского происхождения – контроль
<i>KIR3DX1, LAIR2</i>	Кодирует иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток	Долголетие	<i>rs73070152-?</i>	564 мужчин китайского происхождения - случай, 1 614 женщин китайского происхождения - случай, 773 мужчин китайского происхождения - контроль, 1 526 женщин китайского происхождения – контроль
<i>LINC02463, RN7SL865P</i>	Кодирует длинные некодирующие РНК в подполях гиппокампа энторинальной системы; влияет на жизнеспособность клеток в зависимости от типа клеток	Долголетие	<i>rs2161877-?</i>	564 мужчин китайского происхождения - случай, 1 614 женщин китайского происхождения - случай, 773 мужчин китайского происхождения - контроль, 1 526 женщин китайского происхождения – контроль
<i>EXTL2P1, RPS15AP14</i>	Способствует отложению протеогликанов и повреждающему нейровоспалению после демиелинизации	Долголетие	<i>rs4972778-?</i>	564 мужчин китайского происхождения - случай, 1 614 женщин китайского происхождения - случай, 773 мужчин китайского происхождения - контроль, 1 526 женщин китайского происхождения – контроль
<i>ANKRD11P1, CHMP4AP1</i>	Подавляет транскрипционную активацию генов-мишеней ядерных рецепторов путем включения деацетилазы в различные промоторы	Долголетие	<i>rs12472681-?</i>	564 мужчин китайского происхождения - случай, 1 614 женщин китайского происхождения - случай, 773 мужчин китайского происхождения - контроль, 1 526 женщин китайского происхождения – контроль
<i>PMF1, PMF1-BGLAP</i>	Кодирует белок – активатор транскрипции	Долголетие	<i>rs2758603-C</i>	3 484 Европа - случай, 25 483 Европа - контроль, 2 178 Восточная Азия - случай, 2

				299 Восточная Азия – контроль
<i>KALRN</i>	Кодирует белок калирин, который участвует в формировании дендритных шипиков	Долголетие	<i>rs3830412-A</i>	3 484 Европа - случай, 25 483 Европа - контроль, 2 178 Восточная Азия - случай, 2 299 Восточная Азия – контроль
<i>GPR78</i>	Кодирует белок, который принадлежит к семейству G-белок-связывающих рецепторов и передаёт внеклеточные сигналы через гетеротримерные G-белки.	Долголетие	<i>rs7676745-G</i>	11 262 Европа – случай, 25 483 Европа – контроль, 2 178 Восточная Азия - случай, 2 299 Восточная Азия – контроль, 177 афроамериканцев - случай, происхождения, 211 афроамериканцев - контроль
<i>CEP89</i>	Кодирует белок, необходимый для цилиогенеза	Долголетие	<i>rs62127362-G</i>	11 262 Европа – случай, 25 483 Европа – контроль, 2 178 Восточная Азия - случай, 2 299 Восточная Азия – контроль, 177 афроамериканцев - случай, происхождения, 211 афроамериканцев - контроль
<i>ECE1, PPP1R1P1</i>	Кодирует эндотелин-превращающий фермент 1 — мембраносвязанную металлопротеиназу, которая расщепляет белок большой эндотелин с образованием зрелой формы эндотелина-1	Долголетие	<i>rs12143832-T</i>	11 262 Европа – случай, 25 483 Европа – контроль, 2 178 Восточная Азия - случай, 2 299 Восточная Азия – контроль, 177 афроамериканцев - случай, происхождения, 211 афроамериканцев - контроль
<i>RPI</i>	Кодирует белок, который связан с микротрубочками фоторецепторных клеток сетчатки и необходим для правильной укладки диска внешнего сегмента	Долголетие	<i>rs35262860-GCT</i>	11 262 Европа – случай, 25 483 Европа – контроль, 2 178 Восточная Азия - случай, 2 299 Восточная Азия – контроль, 177 афроамериканцев - случай, происхождения, 211 афроамериканцев - контроль

<i>PRELID1P1, RPS4XP9</i>	Кодирует представителя семейства белков, значимых для позднего эмбриогенеза. Кодируемый белок локализован в митохондриях и может выполнять функцию цитопротектора, регулируя гибель и дифференцировку клеток	Долголетие	<i>rs1262476-A</i>	11 262 Европа – случай, 25 483 Европа – контроль, 2 178 Восточная Азия - случай, 2 299 Восточная Азия – контроль, 177 афроамериканцев - случай, происхождения, 211 афроамериканцев - контроль
<i>TOMM40</i>	Кодирует белок, который встроен во внешние мембраны митохондрий и необходим для перемещения белков в митохондрии	Долголетие	<i>rs2075650-?</i>	403 Европа - случай, 1 670 Европа – контроль
<i>RPS26P38, MINPP1</i>	Кодирует множественную инозитолполифосфатфосфатазу - фермент, который удаляет 3-фосфат из инозитолфосфатных субстратов	Долголетие	<i>rs9664222-C</i>	1 836 Европа – случай, 1 955 Европа – контроль
<i>APOC1P1, APOC1</i>	Кодирует аполипопротеин С1 — белковый компонент липопротеинов, который у человека входит в состав хиломикронов, липопротеинов очень низкой плотности и липопротеинов высокой плотности	Долголетие	<i>rs4420638-?</i>	763 Европа - случай, 1 058 Европа - контроль
<i>SAMK4</i>	Регулирует активность нескольких транскрипционных активаторов	Долголетие	<i>rs10491334-C</i>	410 Европа - случай, 553 Европа - контроль

	(CREB1, MEF2D, JUN и RORA) путём фосфорилирования. Эти активаторы играют ключевую роль в иммунном ответе, воспалении и консолидации памяти			
<i>U8, ALDH1B1</i>	Кодирует фермент альдегиддегидрогеназы X, который участвует в метаболизме этанола	Долголетие	<i>rs10973748-T</i>	320 Европа - случай, 2 899 Европа – контроль
<i>HMGB3P12, VENTXP4</i>	Гомеобокс-ген, кодирует ДНК-связывающий белок, участвующий в раннем эмбриональном развитии	Долголетие	<i>rs78043944-A</i>	320 Европа - случай, 2 899 Европа – контроль
<i>APBA2</i>	Кодирует белок-адаптер нейронов при болезни Альцгеймера	Долголетие	<i>rs77184423-G</i>	320 Европа - случай, 2 899 Европа – контроль
<i>TSTD3, PRDM13</i>	Кодирует белок, который экспрессируется в семенниках, простате и других тканях	Долголетие	<i>rs114658003-A</i>	320 Европа - случай, 2 899 Европа – контроль
<i>MYO5B</i>	Кодирует белок миозин VB, который играет важнейшую роль во внутриклеточном транспорте	Долголетие	<i>rs78441534-T</i>	320 Европа - случай, 2 899 Европа – контроль
<i>GRIK2, R3HDM2P2</i>	Кодирует субъединицу глутаматного ионного канала	Долголетие	<i>rs1416280-C</i>	6 036 Европа - случай, 3 757 Европа – контроль
<i>CADM2</i>	Кодирует молекулу адгезии, которая участвует в гомо- и гетерофильных взаимодействиях с	Долголетие	<i>rs9841144-?</i>	6 036 Европа - случай, 3 757 Европа – контроль

	другими членами семейства нектиннов, приводя к агрегации клеток			
<i>RGS7, Y_RNA</i>	Ускоряет гидролиз GTP на G-белках, определяя их быструю инактивацию и выступая внутриклеточным антагонистом передачи сигналов GPCR	Долголетие	<i>rs4611001-A</i>	6 036 Европа - случай, 3 757 Европа – контроль
<i>PFKM</i>	Кодирует одну из трёх белковых субъединиц фосфофруктокиназы. Эта субъединица участвует в катализе фосфорилирования фруктозо-6-фосфата до фруктозо-1,6-бисфосфата	Долголетие	<i>rs10875746-A</i>	6 036 Европа - случай, 3 757 Европа – контроль
<i>LIMCH1</i>	Кодирует одноимённый белок, который участвует в процессах адгезии, пролиферации и миграции клеток	Долголетие	<i>rs10007810-A</i>	6 036 Европа - случай, 3 757 Европа – контроль
<i>SYT16</i>	Служит прогностическим биомаркером и коррелирует с иммунными инфильтратами при глиоме	Долголетие	<i>rs2784505-G</i>	5 406 Европа – случай, 15 112 Европа – контроль
<i>CSRNP3</i>	Кодирует белок, который стимулирует развитие мышц (миогенез), играет роль в организации структуры миоцитов и принимает участие	Долголетие	<i>rs6432832-A</i>	7 729 Европа – случай, 16 121 Европа – контроль

	в механическом растяжении мышц			
<i>AKRIC3</i>	Кодирует фермент альдокеторедуктазу 1-го семейства, члена С3	Долголетие	<i>rs61856137-G</i>	2 178 Китай (ханьцы) - случай, 2 299 Китай (ханьцы) - контроль
<i>FAM13A</i>	Способствует формированию или восстановлению эпителиального барьера, увеличивая экспрессию β-катенина и E-кадгерина, что способствует образованию адгезивных соединений	Долголетие	<i>rs2704588-T</i>	2 178 Китай (ханьцы) - случай, 2 299 Китай (ханьцы) - контроль
<i>BEND4, SHISA3</i>	Обеспечивает активность связывания с ДНК	Долголетие	<i>rs1487614-C</i>	2 178 Китай (ханьцы) - случай, 2 299 Китай (ханьцы) - контроль
<i>ZFYVE28</i>	Действует как негативный регулятор сигнального пути рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)	Долголетие	<i>rs57681851-G</i>	2 178 Китай (ханьцы) - случай, 2 299 Китай (ханьцы) - контроль
<i>ASIC2</i>	Кодирует чувствительный к кислоте ионный канал 2 (ASIC2)	Долголетие	<i>rs7213812-C</i>	2 178 Китай (ханьцы) - случай, 2 299 Китай (ханьцы) - контроль

Как видно из таблицы полногеномные исследования проведенные в разных странах выявляют различные полиморфные локусы ассоциированные с долголетием. Пока долголетие нельзя объяснить несколькими распространенными генетическими вариантами с высокой пенетрантностью, а скорее множеством редких вариантов с потенциально небольшими эффектами, которые действуют синергически.

Проведенное полногеномное ассоциативное исследование фенотипов, ассоциированных с долголетием, у лиц европейского, восточноазиатского и

афроамериканского происхождения выявило *APOE*-локусы, генетически коррелирующие с заболеваниями, что, в свою очередь, может помочь идентифицировать фенотипы, которые могут быть использованы в качестве потенциальных биомаркеров долголетия в будущих генетических исследованиях. Генетический контекст, а также окружающая среда играют ключевую роль в регулировании влияния генетического варианта на продолжительность жизни. У современной медицины есть возможности для дальнейшего исследования дополнительных возможных редких вариантов и улучшения нашего понимания роли генетики в обеспечении долголетия человека. (Deelen et al., 2019; Smulders, Deelen, 2024).

На рисунке 1 показаны гены полиморфные локусы (протективные аллели) которых ассоциированы с долголетием и встречаются наиболее часто в различных популяциях.

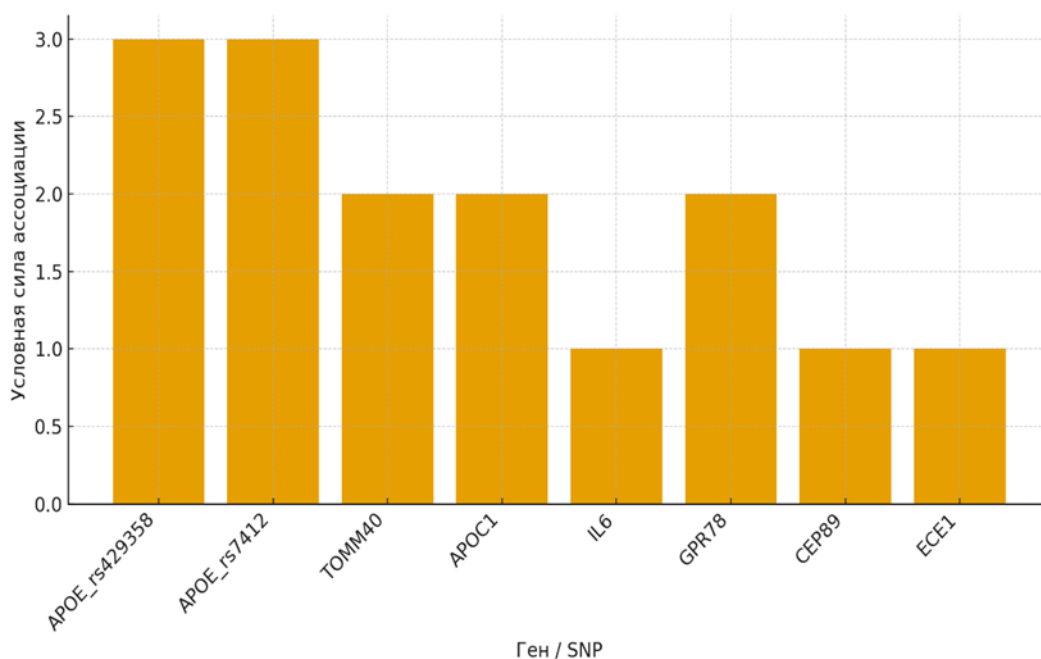


Рисунок 1. Гены протективные аллели, которых ассоциированы с долголетием и встречаются наиболее часто в различных популяциях мира.

Выявленные генетические варианты были в дальнейшем исследованы по функциональной значимости и составлены функциональная аннотация генов (GO), диаграмма функциональных связей этих генов и диаграмма анализа обогащения генов представлена на рис.2

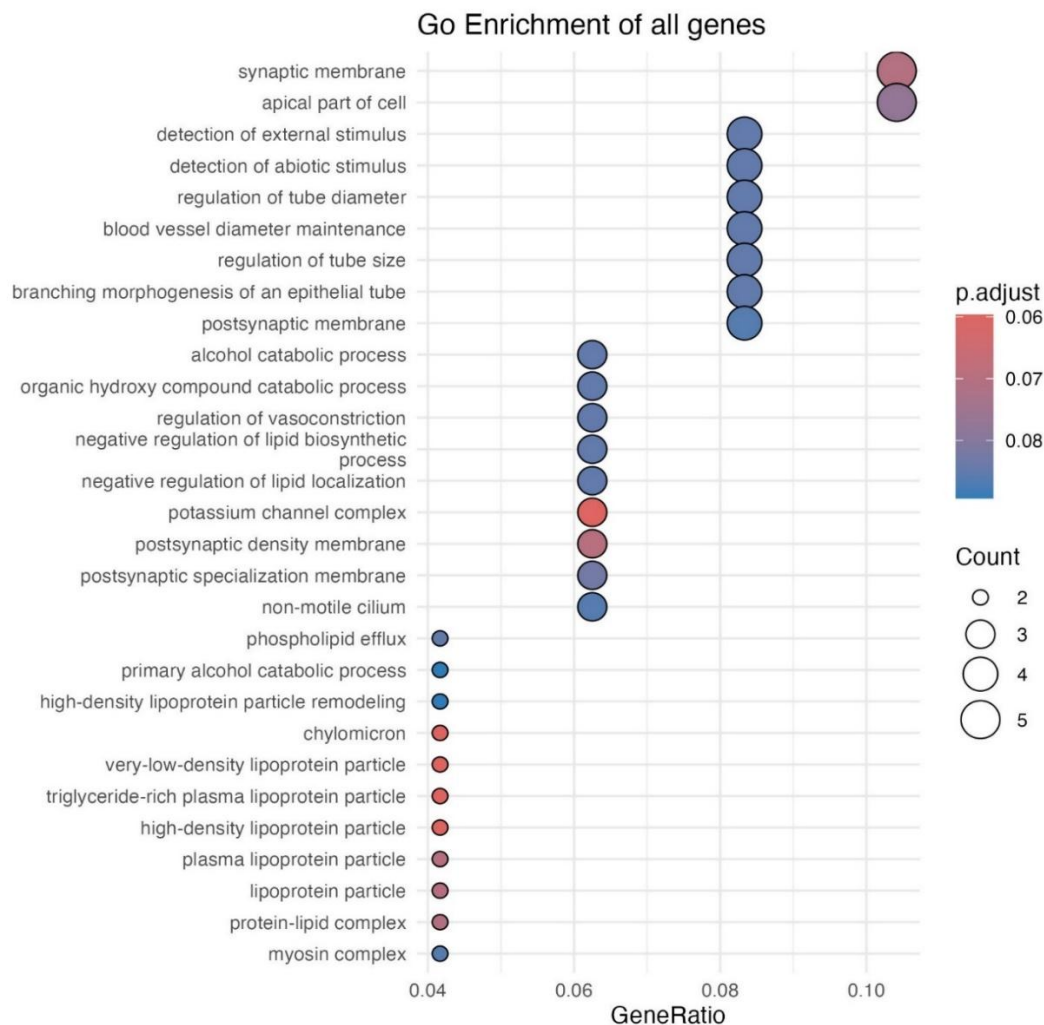


Рис. 2. — Функциональная аннотация генов (GO), ассоциированных с долголетием по результатам GWAS исследований.

На рис. 2 мы видим результаты анализа обогащения генов и взаимосвязь между генами и биологическими процессами. Здесь представлена классификация генов, ассоциированных с долголетием по их функциям.

На рис. 3 представлена диаграмма, которая является результатом анализа обогащения генов с использованием базы данных GO. Диаграмма показывает

функции наиболее значимых генов принимающих участие в биологических процессах ассоциированных с долголетием.

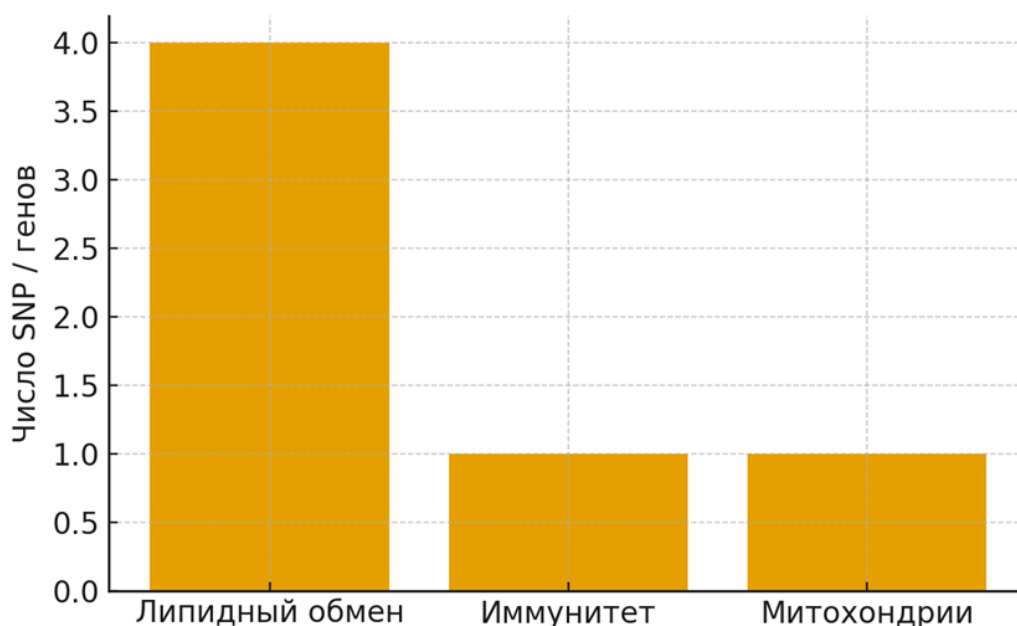


Рис. 3. Функциональные связи генов, ассоциированных с долголетием по результатам GWAS исследований и обогащенные по концепции GO.

На рисунке 4 представлен анализ обогащения генов с использованием базы данных KEGG (<https://www.kegg.jp>). Диаграмма используется для визуализации статистической значимости обогащения генов в определенных биологических процессах. Как видно протективные аллели ассоциированные с долголетием чаще всего относятся к генам которые принимают участие в липидном обмене, формировании иммунного ответа, работе митохондрий, а также рецепторы сигнальных путей и транскрипционный фактор FOXO, который принимает участие в формировании стрессоустойчивости (рис.4).

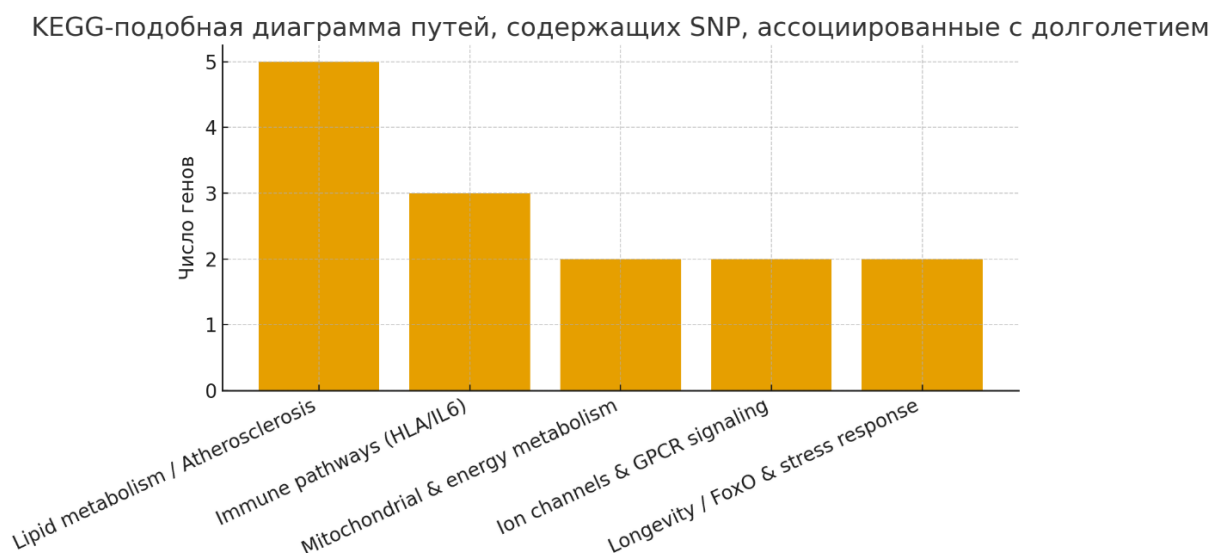


Рис. 4. — Диаграмма анализа обогащения генов с использованием базы данных KEGG

Проведенный полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) на основании источников, упоминающих 16066 европейцев, 2178 представителей Восточной Азии, 177 афроамериканцев – долгожителей, то есть 90+ лет (случай), и 8382 европейцев, 2999 представителей Восточной Азии и 211 афроамериканцев в возрасте от 18 до 75 лет (контроль) позволил не только подтвердить известную ассоциацию вариантов гена *APOE* с долголетием, но именно этот локус оказался единственным, показавшим общегеномную значимость ($P \leq 5 \times 10^{-8}$) в нескольких независимых метаанализах исследований GWAS. Вариант *APOE* $\epsilon 4$ показывает ассоциацию с более низким шансом долгожительства. Этот вариант реже встречается у долгожителей, тогда как вариант $\epsilon 2$ присутствует чаще. Аполипопротеин E – продукт гена *APOE* участвует в транспортировке холестерина и других липидов в клетки; в головном мозге эта функция важна для поддержания и восстановления мембран нервных клеток и синапсов. ApoE секретируется нейронами и глиальными клетками - астроцитами, микроглией, а также иммунокомпетентными клетками, включая лимфоциты, моноциты и макрофаги. Существует три полиморфизма аполипопротеина E ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$), которые

кодируются тремя разными аллелями гена. Полиморфизмы отличаются аминокислотной последовательностью в двух сайтах: 112-м (сайт А) и 158-м (сайт В), в которых происходят замены аминокислоты цистеин на аргинин. Вариант $\epsilon 2$ имеет цистеин как в положении 130 (cys130), так и 176(cys176). Вариант $\epsilon 3$ аллель гена характеризуется наличием аминокислоты цистеина в положении 130 и аргинина в положении 176 (cys130, arg176). Вариант $\epsilon 4$ имеет аргинин и в положении 130, и в 176 (arg130, arg176). Вариант $\epsilon 4$ (частота аллелей 6–37% в разных популяциях) представляет собой пример антагонистической плейотропии, при которой польза и вред зависят от жизненного этапа (Wintjens, R., e.a., 2016). Антагонистическая плейотропия может быть эволюционно законсервированным принципом старения. Со временем большая относительное уменьшение носителей аллеля $\epsilon 4$ вследствие смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в среднем и раннем возрасте может объяснить более высокую распространенность носителей $\epsilon 2$ в очень старом возрасте. Метаанализ данных по разным расовым группам обнаружил незначительно более высокую связь $\epsilon 2/\epsilon 2$ по сравнению с генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ с долголетием. В последующем тщательном метаанализе связь $\epsilon 2/\epsilon 2$ с продолжительностью жизни была значимой у европейцев, причем наиболее сильной она была в южноевропейском населении. Вариация по этнической принадлежности была предложена как указание на эффекты взаимодействия гена и среды или гена и гена (Satria, e.a., 2025; Wright e.a., 2019).

APOE находится в кластере *ТОММ40* (транслоказа наружной митохондриальной мембраны 40), *APOE*, *APOC1* (ген аполипопротеина С1) размером 20 т.п.н. – *ТОММ40/APOE/APOC1*. Все гены в этом кластере подвержены влиянию как группа. Предполагается, что вариант, ответственный за контрастирование фенотипов *APOE*, представляет собой G-аллель SNP *rs2075650*, расположенный в промоторе *ТОММ40*, который расположен выше *APOE* и *APOC1*. Аллель $\epsilon 4$ имеет репродуктивное преимущество и преимущество в выживании в более молодом возрасте из-за его ассоциации с более высокой женской фертильностью и когнитивными способностями у обоих полов в высокоинфекционной экваториальной

среде. Напротив, в современных постиндустриальных условиях с хорошими санитарными условиями изоформа $\epsilon 4$ связана с повышенным риском заболеваний, связанных со старением. Японцы в возрасте ≥ 105 лет демонстрируют чрезвычайно низкую частоту аллелей *APOE* $\epsilon 4$. Исследование канадцев в возрасте 85 лет, у которых никогда не диагностировали сердечно-сосудистые заболевания, слабоумие, диабет, рак или серьезное заболевание легких, выявило снижение распространенности аллеля *APOE* $\epsilon 4$ по сравнению со случайным контролем среднего возраста. Носители *APOE* $\epsilon 4$ показали большее истончение коры мозга. В среднем, люди с $\epsilon 4$ имеют более низкий уровень аполипопротеина Е и С-реактивного белка в плазме, что сопровождается более высоким уровнем холестерина в плазме, холестерина липопротеинов низкой плотности, аполипопротеина В, липопротеина (а), атеросклерозом и индексом массы тела. Это подвергает носителей $\epsilon 4$ повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний. Метаанализ показал, что по сравнению с генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ дикого типа генотипы $\epsilon 3/\epsilon 4$ и $\epsilon 4/\epsilon 4$ были связаны с повышенным риском ишемической болезни сердца на 22% и 45% соответственно, тогда как только у представителей европеоидной расы $\epsilon 2$ аллель был связан со снижением риска на 16%. Аллель $\epsilon 4$ уже давно ассоциируется с повышенным риском развития болезни Альцгеймера. Помимо бляшек β -амилоида и клубков τ -белка, здесь могут играть роль сердечно-сосудистые факторы риска из-за микрокровоизлияний в кровеносных сосудах головного мозга, что приводит к повреждению окружающей нервной ткани, что в конечном итоге проявляется как болезнь Альцгеймера у пожилых людей (Morris, 2019).

Ген *APOE* играет значительную роль в развитии когнитивных нарушений у долгоживущих взрослых. Результаты молекулярного моделирования показали, что полиморфизм *rs429358* (миссенс-замена С112R в белке *APOE*) изменяет подвижность белка и нарушает структуру липидсвязывающего домена, что может влиять на сродство *APOE* к липидам и снижать эффективность их транспорта (Gurinovich, 2021; Kashtanova et al., 2023).

Таким образом, генетическими вариантами, которые успешно воспроизводятся в независимых исследованиях и популяциях, являются варианты, расположенные в локусе *APOE*. Надежная идентификация дополнительных вариантов в настоящее время затруднена ограниченным числом долгоживущих людей доступных для генетических исследований.

Выводы

1. Проведенный анализ крупных полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) позволил выявить ассоциацию с продолжительностью жизни полиморфных вариантов в гене, кодирующем аполипопротеин E (*APOE*), который определяет, в частности, обмен липидов в центральной нервной системе.

2. С помощью данного анализа установлено, что полиморфизм *rs429358-C* чаще встречается у европейцев, а *rs429358-T* и *rs7412-T* – как у европейцев, так и у представителей Восточной Азии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности *FENW-2026-0030*.

Литература

1. Бочавер, К.А., Валеева, Ф.В., Ведунова, М.В. (2023) Функциональный возраст человека. Казань: ПИК «Идел Пресс», 217 с.

2. Латыпова, Я.А., Гаврилов, Д.С. (2024) Генетическая и эпигенетическая регуляция старения. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей IX Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов (17–18 апреля 2024 г.). Екатеринбург, 1, 387–390.

3. Мамчур, А.А., Каштанова, Д.А., Даниэль, В.В., Иванов, М.В., Зеленова, Е.А., Бруттан, М.В., Джуманиязова, И.Х., Маткава, Л.Р., Терехов, М.В., Румянцева, А.М., Грамматикати, К.С., Митрофанов, С.И., Юдин, В.С., Максютин, В.В., Маралова, Е.Д., Ивашечкин, А.А., Некрасова, А.И., Стражеско, И.Д., Макаров, В.В., Кескинов, А.А., Ткачева, О.Н., Юдин, С.М., Скворцова, В.И. (2024) Полногеномное исследование феномена долголетия в Российской Федерации. *Проблемы геронауки*, 4 (8), 218–222. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-218-222

4. Москалев, А.А. К вопросу о генетической обусловленности процессов старения (2008). *Успехи геронтологии*, 21 (3), 463–469.

6. Deelen, J., Evans, D.S., Arking, D.E., Tesi, N., Nygaard, M., Liu, X., Murabito, J.M. (2019) A meta-analysis of genome-wide association studies identifies multiple longevity genes. *Nature Communications*, 10, (1), 3669. DOI: 10.1038/s41467-019-11558-2.

7. Gurinovich, A., Zeyuan, S., Zhang, W., Federico, A., Monti, S., Andersen, S.L., Jennings, L.L., Glass, D.J., Barzilai, N., Millman, S., Perls, T.T., Sebastiani, P. (2021) Effect of longevity genetic variants on the molecular aging rate. *GeroScience*, 43, 1237–1251.

8. Kashtanova, D.A., Mamchur, A.A., Dzhumaniyazova, I.H., Ivanov, M.V., Erema, V.V., Zelenova, E.A., Yakovchik, A.Y., Gusakova, M.S., Rummyantseva, A.M., Terekhov, M.V., Matkava, L.R., Akopyan, A.A., Strazhesko, I.D., Yudin, V.S., Makarov, V.V., Kraevoy, S.A., Tkacheva, O.N., Yudin, S.M. (2023) Cognitive impairment in longliving adults: a genome-wide association study, polygenic risk score model and molecular modeling of the APOE protein. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1273825

9. Morris, B., Willcox, B., Donlon T. Genetic and epigenetic regulation of human aging and longevity (2019). *Biochim Biophys Acta Mol Basis*, 1865 (7), 1718–1744. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.08.039

10. Satria, R. D., Sukorini, U., Lesmana, M. H. S., Muhammad Irham, L., Adikusuma, W., Rahmawati, H., ... & Lin, C. F. (2025). Bioinformatic and genomic analysis identifies

C allele of APOE rs7412 as the most prominent variant limiting extreme human longevity. *Scientific Reports*, 15(1), 21688.

10. Schachter, F., Faure-Delanef, L., Guenot, F., Rouger, H., Froguel, P., Lesueur-Ginot, L., et al. (1994) Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci. *Nat Genet*, 6 (1), 29–32. DOI: 10.1038/ng0194-29

11. Smulders, L., Deelen, J. (2024) Genetics of human longevity: From variants to genes to pathways. *J. Intern Med*, 295, 416–435. DOI: 10.1111/joim.13740

12. Wintjens, R., Bozon, D., Belabbas, K., MBou, F., Girardet, J. P., Tounian, P., ... & Dufernez, F. (2016). Global molecular analysis and APOE mutations in a cohort of autosomal dominant hypercholesterolemia patients in France [S]. *Journal of lipid research*, 57(3), 482-491.

13. Wright KM, Rand KA, Kermany A, Noto K, Curtis D, Garrigan D, Slinkov D, Dorfman I, Granka JM, Byrnes J, Myres N, Ball CA, Ruby JG. A Prospective Analysis of Genetic Variants Associated with Human Lifespan. *G3 (Bethesda)*. 2019 Sep 4;9(9):2863-2878. doi: 10.1534/g3.119.400448.

Статья поступила в редакцию 1 февраля 2026 г.

Поступила после доработки 19 февраля 2026 г.

Принята к печати 15 марта 2026 г.

Received 1, February, 2026

Revised 19, February, 2026

Accepted 15, March, 2026