Таблица 2. Гены и метаболические пути, ассоциированные с изменением продолжительности жизни у модельных организмов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Модельный организм | Гены/Метаболические пути | Характеристика |
| Дрожжи (*Saccharomyces cerevisiae*) | *RAS/ TOR/ SCH9*Сиртуины *Sir2* | На дрожжах впервые было показано, что ограничение калорийности замедляет процессы старения [26]. Считается, что ограничение калорийности оказывает свое воздействие через выcосоконсервативные сигнальные пути Ras-cAMP-PKA и TORC1-Sch9. Делеция генов *Ras, TOR, SCH9* приводила к снижению активности сигнальных путей и достоверному увеличению продолжительности жизни дрожжей [156].Имеются данные, что ограничение калорийности также опосредует эффект продления жизни благодаря влиянию сиртуина Sir2 [97]. |
| Нематода *(Caenorabtidis elegans*) | *daf-2/age-1/ pdk-1/ akt-1/ akt-2/ sgk-1/ daf-16/ daf-18/ LIN53*  | Решающую роль в продлении жизни играет ограничение калорийности питания (опосредованное Sir2 и ингибированием сигнального пути mTOR) и снижение активности сигнального пути инсулин/ IGF-1. Гены, экспрессия которых регулирует сигнальный каскад инсулин/ IGF-1 способны как увеличивать продолжительность жизни (мутации, приводящие к потере функции генов *daf-2, age-1, pdk-1, akt 1,2*), так и снижать (мутации в генах *sgk-1 daf-16, daf-18 и skn-1*) [28].Увеличение продолжительности жизни:- Повышенная экспрессия сигнального пути AMPK [27];- Активация HIF-1;- Инактивация гена *TGF-β* [28];- Активация экспресии *HSF-1* путем стабилизации актинового цитоскелета [30];- Инактивация гена *acn-1* (гомолога гена ангиотензин превращающего фермента) [157];- Снижение экспрессии генов метилтрансфераз H3K4 ASH-2, WDR-5 и SET-2 (в некоторых зародышевых линиях);Снижение продолжительности жизни:- Снижение активности гена LIN53 [158];- Инактивация *HSF-1*[30];Исследование Riera CE и др. указывает на особую роль поддержания протеостаза в регуляции процессов старения и долголетия у нематод. Показано, что в ходе жизнедеятельности клетки происходит накопление неправильно свернутых белков или несложенных белков, что в итоге приводит к стрессу эндоплазматического ретикулума. UPR (unfolded protein response) опосредуется тремя сигнальными путями, IRE1, PERK и ATF6 и способствует поддержанию протеастаза клеток. Активация UPR в нервной ткани способствовала увеличению продолжительности жизни у нематод [157]. |
| Плодовая мушка(*Drosophila Melanogaster*) | InR/ Chico, PI3K/ PTEN, Akt / PKB и FOXO/GADD45/JNK  | InR/ Chico, PI3K/ PTEN, Akt / PKB и FOXO являются компонентами сигнального пути инсулин/ IGF-1 и мутации этих генов, приводящие к подавлению сигнализации данного каскада, приводили к увеличению продолжительности жизни [28].Увеличение продолжительности жизни:- повышение экспресии *AMPK* [26];- ингибирование пути mTOR [26];- увеличение экспрессии гена *GADD45* [29];- сверхэкспрессия гена-гомолога *JNK* [29];- введение дополнительной копии гомолога *ATR*(система репарации днк) [28];-сверхэкспрессии генов *hsp70* (кодирующий белок теплового шока), *MnSOD* (продуцирующий супероксиддисмутазу) и *mei-41* (участвующий в репарации ДНК) [26];- активации гена *Atg8a* [29];Снижение продолжительности жизни:- сверхэкспрессия *TFAM* у самцов дрозофил [29]  |
| Домовая мышь (*Mus musculus*)  | TRPV1/ SIRT1/SIRT6/INSR/Pit-1/PROP-1/p66shc/Klotho/p53     | Увеличение продолжительности жизни:- Ограничение калорийности;- Нокаут ноцицептора TRPV1 [27];- Ингибирование пути mTOR [26];- Избыточная экспрессия *SIRT1* в головном мозге [27];- Избыточная экспрессия *SIRT6* увеличивает продолжительность жизни мышей-самцов [27];- Нокаут гена инсулинового рецептора [27];- Сверхэкспрессия *Klotho* [155];- Мутации гена *Pit-1* и *Prop-1* [155];- Нокаут гена *p66shc* [28];- Сверхэкспрессия гена *Atg5* [28];Уменьшение продолжительности жизни- Снижение экспресии *SIRT6* [30];- Нокаут гена *Klotho* [155];- Дефицитом ферментов, участвующих в восстановлении двухцепочечных разрывов, включая Ku70, Ku80, Xpf1, Xpd, Xrcc5, Wrn или Ercc2 [30];- Нокаут гена р53 [29];- Снижение экспрессии гена *PPARγ* [29];  |
| Ночница Брандта \* (*Myotis brandtii*)  | *Гены GHR* и *IGF1R**ATM/PRKDC/RAD50/ XRCC5/ TP53* - гены поддержания стабильности генома | У летучих мышей Брандта наблюдаются многочисленные мутации генов рецептора гормона роста (*GHR*) и рецептора к инсулиноподобному фактору роста 1( *IGF1R*), что приводит к нарушению передачи сигнала в метаболическом пути GH-IGF-1 и увеличению продолжительности жизни [27].  |
| Голый землекоп\* (*Heterocephalus glaber*)Слепышы\* (*Spalax sp)* | *CEBPG/ GTF2H2C/ RPA4/TINF2* - гены поддержания стабильности генома*HSP25/ HSP70/ HSP90* | Гены поддержания стабильности генома у Голого землекопа характеризуются повышенной копийностью в геноме.  Также геном данного вида характеризуется повышенной экспрессией генов, кодирующих белки-шапероны *HSP25* и *HSP70, HSP90.*Эти гены способствуют поддержанию протеастаза клетки и характерны для долгоживущих видов [27].   |
| Африканский саванный слон\*(*Loxodonta africana*) | ген *TP53* | В геноме представлено около 20 копий гена супрессора опухолевого роста TP53, что способствует активной элиминации клеток, подверженных раковому перерождению. Предполагается, что это лежит в основе долголетия данного вида [27]. |
| Домашняя собака(*Canis lupus familiaris*) | IGF-1 | Снижение уровня циркулирующего IGF-1 коррелирует с уменьшением размера тела собак и увеличением продолжительности жизни [27]. |
| Гренландский кит \* (*Balaena mysticetus*) | *ERCC1/ ERCC3/ PCNA* - гены репаративной системы | В данных генах репаративной системы ДНК обнаружены уникальные изменения нуклеотидной последовательности относительно иных китообразных, чья продолжительность жизни была достоверно ниже [27].   |
| Макака-резус  (*Macaca mulatta*)  |  SETD7/DPY30 | Повышение экспрессии гена глюкокортикоидного рецептора коррелирует с развитием возраст-ассоциированных заболеваний у макак-резус.Также характерно изменение эпигенетического профиля: с возрастом в мозге макак-резус повышается экспрессия генов метилтрансфераз *SETD7* и *DPY30,* что увеличивает транскрипционную активацию *H3K4me2*. Также с возрастом возрастает транскрипционная активация *H3K4me3* [26].   |
| Африканская рыбка нотобранх Фурцера / (*Nothobranchius furzeri*) |   |  Ограничение калорийности питания достоверно увеличивала продолжительность жизни модельного организма [159]. |