

Гены белков репарации ДНК и продолжительности жизни

Бабушкина Н.П., Постригань А.Е., Кучер А.Н.

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
634050, Томск, Набережная р. Ушайки, 10.

Гены белков репарации ДНК интересны с точки зрения их роли в формировании многофакторных заболеваний. Нами изучена изменчивость 8 SNP в 6 генах белков репарации ДНК в разных возрастных когортах жителей г. Томска. Для rs473297 в гене *MRE11* выявлены возраст-зависимые изменения частот аллелей и генотипов: для старшей возрастной когорты зарегистрированы различия по частотам аллелей и генотипов как с младшей когортой ($p=0,04$ и $p=0,047$ соответственно), так и с долгожителями ($p=0,02$ и $p=0,047$ соответственно). Аллель T rs473297 ассоциирован, с одной стороны, с долгожительством ($p=0,02$ за счет генотипов TT и GT), с другой – со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте до 55 лет (только генотипы TT, $p=0,03$). То есть, rs473297 в гене *MRE11* может быть вовлечен в определение продолжительности жизни через селективную выживаемость носителей разных генотипов, больных сложно-наследуемыми заболеваниями.

Ключевые слова: гены белков репарации ДНК, SNP, продолжительность жизни

Для цитирования: Бабушкина Н.П., Постригань А.Е., Кучер А.Н. Гены белков репарации ДНК и продолжительности жизни. *Медицинская генетика* 2020; 19(5): 99-100.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.99-100

Автор для корреспонденции: Бабушкина Н.П., e-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru

Финансирование. Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства науки и высшего образования № 075-00603-19-00.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Genes of DNA repair proteins and lifetime

Babushkina N.P., Postrikan A.E., Kucher A.N.

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
Ushayka Embankment, 10, Tomsk, 634050, Russia

Genes of DNA repair proteins are interesting from the point of view of involvement of formation of common diseases. We studied variability of 8 SNP in the six DNA repair proteins genes in different age cohorts of residents of Tomsk. For rs473297 (*MRE11*), age-dependent changes alleles and genotypes frequencies were identified: for the older age cohort of the population sample, differences in alleles and genotypes frequencies were recorded with both the younger cohort ($p=0.04$ and $p=0.047$, respectively) and long-livers ($p=0.02$ and $p=0.047$, respectively). Allele T rs473297 is associated, on the one hand - with longevity ($p=0.02$, due to genotypes TT and GT), on the other - with mortality from cardiac death under 55 years of age (only homozygotes TT, $p=0.03$). That is, rs473297 (*MRE11*) may be involved in determining lifetime through selective survival of carriers of different genotypes suffering from common diseases.

Keywords: genes of DNA repair proteins, SNP, lifetime.

For citation: Babushkina N. P., Postrikan A. E., Kucher A. N. Genes of DNA repair proteins and lifetime. *Medical genetics*. 2020; 19(5): 99-100. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.99-100

Corresponding author: Babushkina N.P., e-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru

Funding. The study was carried out within the framework of the State Task of the Ministry of Science and Higher Education No. 075-00603-19-00.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Гены белков систем репарации ДНК — новая группа генов-кандидатов многофакторных заболеваний, которые чаще привлекались к исследованию онкозаболеваний, а также чувствительности к радиации и химическим веществам.

Материалы и методы

Нами изучена изменчивость 8 SNP в 6 генах белков репарации ДНК (*TP53BP1* (rs560191), *NBN* (rs1805800,

rs709816), *MRE11* (rs473297), *ATM* (rs189037, rs1801516), *MLH1* (rs1799977), *PMS2* (rs1805321)) в разных возрастных когортах жителей г. Томска и нескольких выборках больных с многофакторными заболеваниями. Изучены 1232 образца ДНК: выборки долгожителей (Гер, $n=131$), больных туберкулезом легких (ТБ, $n=168$), аллергической бронхиальной астмой (БА, $n=161$), смешанной бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией (БААГ, $n=191$), ишемической болезнью сердца (ИБС, $n=180$), аутопсийного матери-

ала больных, умерших от заболеваний сердечно-сосудистой системы в возрасте до 55 лет (АутиБС, $n=59$), из популяционной выборки г. Томска ($n=386$). Более 95% обследованных — русские. Генотипировали с применением SNaPshot-анализа. Статистическую обработку данных проводили с использованием общепринятых методов.

Результаты и обсуждение

Группа долгожителей статистически значительно отличалась от популяционной выборки ни по одному из изученных маркеров, но зарегистрированы различия между долгожителями и группами пациентов (БА, ИБС) по ряду SNP (rs1805800 в гене *NBN*, rs1189037, rs1801516 в гене *ATM*); при этом, наиболее интересные результаты получены относительно rs473297 в гене *MRE11*. При сравнении двух возрастных когорт популяционной выборки — 22–47 лет (МК) и 48–74 года (СК) — и долгожителей (старше 90 лет) выявлены возраст-зависимые изменения частот аллелей и генотипов для rs473297 в гене *MRE11*: при сравнении МК и СК ($p=0,04$ для аллелей, $p=0,047$ для генотипов), СК и Гер ($p=0,02$ для аллелей, $p=0,047$ для генотипов). В группе МК на 12% чаще регистрировался генотип ТТ ($p=0,021$), генотипы GG и GT — соответственно на 6,4% и 5,6% реже; аллель G чаще встречается в СК ($p=0,04$). При практически равных частотах гетерозигот в СК (55,4%) и группе долгожителей (55,5%) они отличаются (хотя и не значимо) по частоте встречаемости гомозиготных генотипов: у долгожителей на 9,8% чаще встречается генотип ТТ и на 9,85% реже — генотип GG. На основании регистрируемой динамики частот генотипов в возрастных когортах МК, СК и Гер (для генотипа ТТ: 31,1–19,2–28,9; для генотипа GG: 19,9–25,5–15,6; для генотипа GT: 49,0–55,4–55,5) можно предположить, что из популяции происходит «вымывание» генотипа ТТ в среднем возрасте (от 40 до 55 лет) и генотипа GG в более старшем возрасте (между 55 и 90 годами) вследствие специфичности миграционных процессов или в результате селективной смертности.

Последнее предположение подтверждается тем, что в выборке аутопсийного материала умерших от сердечно-сосудистых катастроф частота генотипа ТТ выше, чем в МК на 4,2%, и статистически значимо выше в СК (на 16,2%, $p=0,04$). Частота гетерозигот в АутиБС, напротив, существенно ниже, чем и в младшей (на 9,8%), и в старшей (на 16,2%) возрастных когортах. Частота аллеля G в АутиБС близка к МК (разница <1%), но на 8% выше, чем в СК; частота генотипа GG, напротив, сходна между АутиБС

(25,49%) и СК (25,48%), но на 5,6% ниже в группе МК (19,9%). То есть, аллель T ассоциирован, с одной стороны, с долгожительством (за счет генотипов ТТ и GT) ($OR=1,5$ (1,1–2,1), $\chi^2=5,1$, $p=0,02$), с другой — со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (исключительно в гомозиготном состоянии) в возрасте до 55 лет (для ТТ $OR=2,3$ (1,1–4,9), $\chi^2=4,8$, $p=0,03$). Генотип GG наиболее часто (29,6%) регистрируется у больных БААГ, что выше, чем у долгожителей ($p=0,008$). Генотип GT в группе БААГ встречается реже, чем в Гер на 13,46% ($p=0,02$) и СК на 13,40% ($p=0,02$). Частота генотипа ТТ в группе БААГ (28,4%) близка к значениям, полученным у долгожителей (28,9%), и занимает промежуточное значение между частотами в выборках МК и СК. В целом, группа БААГ по частотам генотипов отличается от групп СК ($p=0,01$) и Гер ($p=0,04$). Известно, что у лиц старше 60 лет основным ведущим фактором в структуре смертности являются сердечно-сосудистые заболевания [1, 2]. Для индивидов из группы БААГ (средний возраст 61,8 лет) характерно сочетание заболеваний бронхо-легочной (бронхиальная астма) и сердечно-сосудистой (гипертензия) систем, а также ряда других сопутствующих патологий. Возможно, данное коморбидное состояние может снижать и качество, и продолжительность жизни, способствуя снижению частоты генотипа GG в группе долгожителей.

Вывод

Таким образом, в результате исследования выявлен SNP (rs473297 в гене *MRE11*), который может быть важным маркером долгожительства, вследствие селективной выживаемости носителей разных генотипов среди больных сложно-наследуемыми заболеваниями.

Литература

1. Практическая демография / Под. Ред. Проф. Рыбаковского Л.Л., Москва, центр социального прогнозирования, 2005.
2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Томской области в 2013 году», Томск, 2014

References

1. Prakticheskaya demografiya / Pod. Red. Prof. Rybakovskogo L.L., Moskva, centr social'nogo prognozirovaniya, 2005 [Practical demography / Under. Ed. Prof. Rybakovsky L.L., Moscow, Center for Social Forecasting, 2005]. (In Russ.)
2. Gosudarstvennyy doklad «O sostoyanii sanitarno-e'pidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Tomskoj oblasti v 2013 godu», Tomsk, 2014 [State report "On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Tomsk region in 2013", Tomsk, 2014]. (In Russ.)