

Роль генов ферментов метаболизма свободных радикалов и токсичных соединений в старении и долголетию

Эрдман В.В.¹, Насибуллин Т.Р.¹, Туктарова И.А.¹, Викторова Т.В.², Матуа А.З.³, Мустафина О.Е.¹

- 1 — Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук 450054, г. Уфа, Проспект Октября, д. 71
- 2 — ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3
- 3 — Научно-исследовательский институт экспериментальной патологии и терапии Академии наук Абхазии 384900, Абхазия, г. Сухум, гора Трапезия, д. 17

В связи увеличением числа лиц преклонного возраста в структуре населения развитых стран особенную актуальность приобретает идентификация биологических и средовых факторов, способствующих сохранению физической и умственной активности людей данной возрастной группы. На выборке 767 башкир в возрасте от 1 до 105 лет, жителей Республики Башкортостан, методом ПЦР проведен анализ ассоциаций полиморфных локусов семи генов, кодирующих ферменты метаболизма токсичных соединений и свободных радикалов, с возрастом. В старческой группе частота аллеля *MSRA**C выше относительно таковой среди лиц в возрасте 1–60 лет ($p=0,036$); шансы достижения старческого возраста повышаются у носителей генотипа *MSRA**C/C в возрастном диапазоне 28–75 лет ($OR=1,048$, $p=0,038$). Выявлено снижение шансов обнаружения генотипа *CAT**C/C в возрастном диапазоне до 70 лет ($OR=0,979$, $p=0,028$). Генотип *NAT2**G/G среди долгожителей встречается с большей частотой, чем в группе лиц среднего возраста ($p=0,04$). Частота аллеля *SOD1**A и генотипа *SOD1**A/A выше среди долгожителей в сравнении с лицами старческого возраста ($p=0,05$). Полиморфные локусы генов *SOD1*, *CAT*, *MSRA* и *NAT2* можно рассматривать как потенциальные фармакогенетические маркеры при выборе терапии у лиц старческого возраста.

Ключевые слова: долголетие, старение, антиоксидантная защита, метаболизм ксенобиотиков, генетический полиморфизм

Для цитирования: Эрдман В.В., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А., Викторова Т.В., Матуа А.З., Мустафина О.Е. Роль генов ферментов метаболизма свободных радикалов и токсичных соединений в старении и долголетию. *Медицинская генетика* 2020; 19(5): 103-105.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.103-105

Автор для корреспонденции: Эрдман Вера Викторовна, e-mail: danivera@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и АНА в рамках научного проекта № 19-54-40007, НИР по госзаданию № АААА-А16-116020350031-4; биологический материал (ДНК) для исследования взят из коллекции биологических материалов человека ИБГ УФИЦ РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение №007-030164/2); работа проведена с использованием оборудования ЦКП «Биомика» и УНУ «КОДИНК» (ИБГ УФИЦ РАН).

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020.

The role of the genes of the enzymes of free radical and toxic compounds metabolism in aging and longevity

Erdman V.V.¹, Nasibullin T.R.¹, Tuktarova I.A.¹, Viktorova T.V.², Matua A.Z.³, Mustafina O.E.¹

- 1 — Institute of Biochemistry and Genetics - Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences 71, October prospect, Ufa, 450054, Russia
- 2 — Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation 3, Lenina Street, Ufa, 450008, Russia
- 3 — Research Institute of Experimental Pathology and Therapy of the Academy of Sciences of Abkhazia 17, Mountain Trapeze, Sukhum, Abkhazia, 384900, Russia

Owing to the increase of the number of elderly people among the population of the developed countries, the identification of biological and environmental factors contributing to the preservation of their physical and mental activity is of great importance. On the sample of 767 Bashkirs aged from 1 to 105 years old, residents of the Republic of Bashkortostan, the analysis of associations between polymorphic loci of seven genes of the enzymes of free radical and toxic compounds metabolism and the age was performed using PCR method. The frequency of the *MSRA**C allele is higher in the group of aging people than in the group of the people aged 1–60 years ($p=0,036$); the chances of reaching the senile age are increased among carriers of the *MSRA**C/C genotype in the age range of 28–75 years ($OR=1,048$, $p=0,038$). A decrease of the chances of detecting the *CAT**C/C genotype was revealed

in the age range up to 70 years ($OR=0,979$, $p=0,028$). The *NAT2**G/G genotype occurs with a higher frequency among centenarians than in the group of middle-aged people ($p=0,04$). The frequencies of the *SOD1**A allele and the *SOD1**A/A genotype are higher among centenarians compared with people of senile age ($p=0,05$). Polymorphic loci of the *SOD1*, *CAT*, *MSRA* and *NAT2* genes can be considered as potential pharmacogenetic markers in the choice of therapy for elderly people.

Keywords: longevity, aging, antioxidant defense, xenobiotic metabolism, genetic polymorphism

For citation: Erdman V.V., Nasibullin T.R., Tuktarova I.A., Viktorova T.V., Matua A.Z., Mustafina O.E. The role of the genes of the enzymes of free radical and toxic compounds metabolism in aging and longevity. *Medical genetics*. 2020; 19(5): 103-105. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.103-105

Corresponding author: Erdman Vera Viktorovna, e-mail: danivera@mail.ru

Funding. The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research and the Abkhazian Academy of Sciences (project No. 19-54-40007), Government research № AAAA-A16-116020350031-4; biological material (DNA) for research is taken from the collection of human biological materials IBG UFIC RAS, supported by the program of bioresource collections of the Federal Agency of Scientific Organizations of Russia (agreement No. 007-030164/2); the work was done using the equipment of the Center for collective use «Biomika» and the unique scientific installation «KODINK» (IBG UFIC RAS).

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020.

Среди населения развитых стран растет число лиц преклонного возраста. В связи с этим особенную актуальность приобретает идентификация биологических и средовых факторов, способствующих сохранению физической и умственной активности людей данной возрастной группы. Различные эндогенные и экзогенные вещества и токсичные продукты метаболизма, в том числе свободные радикалы, разрушают клеточные структуры, запуская каскад реакций множества сигнальных путей, приводящих к старению [1]. Следовательно, одним из детерминирующих продолжительность жизни и долголетие факторов может выступать эффективность работы систем антиоксидантной защиты (АОЗ) и метаболизма ксенобиотиков (МК). Белковые продукты генов метаболизма свободных радикалов и токсичных соединений обладают плеiotропными эффектами и занимают ключевые позиции в регуляции процессов, которые играют важную роль в реализации механизмов старения: свободнорадикальных, воспалительных, аутоиммунных, апоптотических [2,3]. Обнаружены ассоциации аллельных вариантов этих генов с онкологическими, сердечно-сосудистыми, нейродегенеративными заболеваниями [4, 5].

Цель работы заключалась в исследовании роли генов метаболизма свободных радикалов и токсичных соединений в старении и долголетии. Для реализации поставленной цели был проведен анализ ассоциаций полиморфных локусов генов, кодирующих ферменты метаболизма свободных радикалов и токсичных соединений, с возрастом.

Материалы и методы

Выборка сформирована из 767 неродственных между собой здоровых индивидов в возрасте

от 1 до 105 лет, башкир, жителей Республики Башкортостан. Возрастная дифференциация осуществлялась с учетом антропометрических, биохимических и физиологических особенностей онтогенеза. От всех участников исследования было получено информированное добровольное согласие на использование биологического материала в планируемом исследовании.

ДНК получали из 6–8 мл цельной венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Идентификацию аллельных вариантов генов *SOD1*, *CAT*, *MSRA*, *NQO1*, *NAT2*, *ABCB1* и *MTHFR* проводили методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом или с использованием аллель-специфичных праймеров. Статистический анализ результатов исследования проводили в программах SPSS (V. 21.0) и GENEPOP. Заключение о наличии ассоциаций полиморфных маркеров с возрастом основывалось на результатах анализа данных попарного сравнения частот генотипов/аллелей в двух контрастных возрастных группах с помощью точного критерия Фишера, а также с помощью метода бинарной логистической регрессии.

Результаты

В старческой группе наблюдается возрастание частоты аллеля *MSRA**C относительно таковой среди лиц в возрасте 1–60 лет (35,76 против 27,19%, $p=0,036$). Методом логистической регрессии установлено, что шансы достижения старческого возраста повышаются у носителей генотипа *MSRA**C/C в возрастном диапазоне 28–75 лет ($OR=1,048$, $p=0,038$, CIOR 1,003–1,095). Выявлено снижение шансов обнаружения генотипа *CAT**C/C в возрастном диапазоне до 70 лет ($OR=0,979$, $p=0,028$, CIOR 0,961–0,998). Частота генотипа *NAT2**A/A в группе долгожителей практически в два раза ниже, чем среди лиц зрелого возраста.

та (25,93% и 48,96% соответственно), однако данные различия не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$). Генотип *NAT2**G/G среди долгожителей встречается с большей частотой, чем в группе лиц среднего возраста (18,52 против 11,46%, $p = 0,04$). При показателе статистической значимости p , равном 0,05, частота аллеля *SOD1**A и генотипа *SOD1**A/A выше среди долгожителей (96,55 и 93,1% соответственно), в сравнении с лицами старческого возраста (88,19 и 77,39% соответственно).

Выводы

Для достижения старческого возраста у башкир значимыми являются генотипы *MSRA**C/C и *CAT**C/C. С долголетием в этнической группе башкир оказались ассоциированы генотипы *SOD1**A/A и *NAT2**A/A (на уровне тенденции), а также генотип *NAT2**G/G. Поллиморфные локусы генов *SOD1*, *CAT*, *MSRA* и *NAT2* таким образом можно рассматривать как потенциальные фармакогенетические маркеры при выборе тера-

пии у лиц старческого возраста. Кроме того, результаты данного исследования могут свидетельствовать о значимости генов ферментов метаболизма токсичных соединений и свободных радикалов для достижения долголетия.

Литература/References

1. Harman D. Origin and evolution of the free radical theory of aging: a brief personal history, 1954–2009. *Biogerontology*. 2009;10(6): 773–781.
2. Pesch B., Düsing R., Rabstein S. et al. Polymorphic metabolic susceptibility genes and longevity: a study in octogenarians. *Toxicology letters*. 2004;151(1):283–290.
3. Rodríguez-Rodero S., Fernández-Morera J.L., Menéndez-Torre E. et al. Aging genetics and aging. *Aging and disease*. 2011;2(3):186–195.
4. Kopp T.I., Vogel U., Dragsted L.O. et al. Association between single nucleotide polymorphisms in the antioxidant genes *CAT*, *GR* and *SOD1*, erythrocyte enzyme activities, dietary and life style factors and breast cancer risk in a Danish, prospective cohort study. *Oncotarget*. 2017;8(38):62984–62997.
5. Fletcher N.M., Belotte J., Saed M.G. et al. Specific point mutations in key redox enzymes are associated with chemoresistance in epithelial ovarian cancer. *Free Radical Biology and Medicine*. 2017; 102:122–132.