

УДК 616-092

Биоинформатический анализ генов и полиморфизмов, вовлеченных в старение и развитие заболеваний, ассоциированных с возрастом

Пахомов А.А.¹, Карпова Н.С.², Дмитренко О.П.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный университет имени П.Г. Демидова»

150003, Ярославль, ул. Советская, д. 14

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Целью работы было проведение биоинформатического анализа полиморфизмов генов, которые ассоциированы со старением и возраст-ассоциированными заболеваниями.

Материалы и методы. Анализ генов проводился с использованием информации, полученной из базы данных полно-геномных ассоциативных исследований GWAS Catalog. Для анализа белок-белковых взаимодействий (protein-protein interactions, PPI) использовалась база данных String-DB (версия 12.0).

Результаты. Выявлено 7676 уникальных генов, полиморфизмы которых связаны с развитием возраст-ассоциированных заболеваний. Выявлена ассоциация молекулярных функций ряда генов (HLA-DQB1, HLA-DQA1, HLA-DRB1, FTO, APOE, APOC1 и MAPT) и их белковых продуктов со старением и возраст-ассоциированными заболеваниями.

Ключевые слова: старение; биоинформатика; полиморфизмы; возраст-ассоциированные заболевания.

Для цитирования: Пахомов А.А., Карпова Н.С., Дмитренко О.П. Биоинформатический анализ генов и полиморфизмов, вовлеченных в старение и развитие заболеваний, ассоциированных с возрастом. *Патогенез*. 2024; 22(2): 72-75.

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.02.72-75

Для корреспонденции: Пахомов Алексей Александрович, e-mail: a.pahomov.work@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 07.06.2024.

Bioinformatic analysis of genes and polymorphisms involved in ageing and development of age-associated diseases

Pakhomov A.A.¹, Karpova N.S.², Dmitrenko O.P.²

¹ P.G. Demidov Yaroslavl' State University

Sovetskaya Str. 14, Yaroslavl' 14150003, Russian Federation

² Institute of General Pathology and Pathophysiology

Baltiyskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation

The aim of the study was to perform a bioinformatic analysis of gene's polymorphisms, associated with ageing and age-associated diseases.

Materials and methods. Analysis of genes was performed with the use of information, obtained from the database of genome-wide association studies GWAS Catalog. String-DB database (v. 12.0) was used for analysis of protein-protein interactions (PPI).

Results. 7676 unique genes have been identified, the polymorphisms of which are associated with the development of age-associated diseases. The association of molecular functions of a number of genes (HLA-DQB1, HLA-DQA1, HLA-DRB1, FTO, APOE, APOC1 and MAPT) and their protein products with aging and age-associated diseases has been revealed.

Key words: aging; bioinformatics; polymorphisms; age-associated diseases.

For citation: Pakhomov A.A., Karpova N.S., Dmitrenko O.P. [Bioinformatic analysis of genes and polymorphisms involved in ageing and development of age-associated diseases]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2024; 22(2): 72-75. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.02.72-75

For correspondence: Pakhomov Aleksey Aleksandrovich, e-mail: a.pahomov.work@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 07.06.2024.

Введение

На протяжении последнего столетия отмечается значительное увеличение продолжительности жизни. По оценкам ООН, население мира в возрасте 65 лет и старше с 1980 по 2021 год увеличилось втрое

– с 260 до 761 млн человек. Ожидается, что к 2050 году это количество увеличится более, чем в два раза и приблизится к 1,6 млрд. Каждый шестой человек в 2050 году будет в возрасте 65 лет и старше по сравнению с 2021 го-

дом, где данное соотношение оценивается, как 1 к 10 [1]. В каждой стране мира растет не только численность пожилых людей, но и их доля в составе населения. В 2020 г. численность населения в возрасте 60 лет и старше превысила численность детей в возрасте до 5 лет.

Старение – неизбежно возникающий, закономерно развивающийся разрушительный процесс ограничения адаптационных возможностей организма, увеличения вероятности смерти, сокращения продолжительности жизни, способствующий развитию возрастной патологии [2]. К наиболее распространенным заболеваниям у пожилых людей относятся сердечно-сосудистые заболевания, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хроническая обструктивная болезнь лёгких, диабет, потеря слуха, зрения, боли в спине и шее и остеоартрит [3]. В процессе старения повышается вероятность развития сразу нескольких подобных расстройств.

На сегодняшний день существует большое количество теорий старения, которые в большинстве своем рассматривают процессы старения на молекулярно-генетическом и клеточном уровнях. Основными из таких теорий являются: цитокиновая, свободнорадикальная, теломерная и клеточная. Цитокиновая теория связана с нарушением работы иммунной системы и развитием хронического воспаления из-за различных экзогенных и эндогенных факторов стресса [4]. Свободнорадикальная теория объединяет процессы образования и избыточного накопления в клетке активных форм кислорода, которые нарушают структуру и функции ДНК, липидов, белков и других метаболических процессов, что приводит к ускоренному старению клеток и тканей [5]. Теломерная теория основана на механизме укорочения теломер хромосом, и при достижении критического уровня приводит к дестабилизации хромосом и началу процессов репликативного старения клеток и опухолеобразования [6]. Клеточная теория базируется на том, что воздействие экзогенных и эндогенных факторов стресса приводит к остановке клеточных делений, что вызывает морфологические и биохимические перестройки клетки с образованием в них повышенного содержания секреторных факторов, связанных со старением – SASP (senescence-associated secretory phenotype) [7].

Существующие теории не могут полностью объяснить процесс старения, так как каждая теория базируется на специфических процессах и механизмах, которые не всегда напрямую взаимосвязаны. Также не всегда удается установить видимую закономерность между развитием процессов старения и заболеваний, связанных со старением. В этой связи **целью** данной работы было проведение биоинформатического анализа генов, полиморфизмы которых ассоциированы со старением и возраст-ассоциированными заболеваниями.

Материалы и методы исследования

Для проведения анализа была получена информация о генах, полиморфизмы которых ассоциированы со

старением и возраст-зависимыми заболеваниями, с использованием базы данных полногеномных ассоциативных исследований GWAS Catalog [8]. Для анализа было выбрано 14 фенотипов: старение и 13 возраст-ассоциированных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, сердечная недостаточность, атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, остеоартрит, остеопороз, хроническая обструктивная болезнь лёгких, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, возрастная макулярная дегенерация, возрастная потеря слуха (пресбиакузис), артериальная гипертензия).

Для анализа белок-белковых взаимодействий (protein-protein interactions, PPI) были отобраны гены, полиморфизмы которых ассоциированы с 5 и более патологиями. Анализ проводился с помощью базы данных String-DB (версия 12.0) [9]. Гены, не имеющие белковых продуктов (РНК-гены, псевдогены), были исключены из анализа. По каждому отдельному фенотипу был проведен отдельный PPI анализ. При анализе каждого фенотипа рассматривали как физические, так и полные PPI.

Результаты исследования

Анализ с использованием GWAS Catalog выявил 7676 уникальных генов, связанных с развитием возраст-ассоциированных заболеваний. Большинство анализируемых генов (70%) были ассоциированы только с одной патологией. С развитием пяти или более заболеваний было связано меньше 1% генов. При проведении PPI анализа генов, ассоциированных с 5 и более возраст-ассоциированными заболеваниями (включая старение) (**рис. 1**), взаимодействие анализируемых генов являлось статистически значимым ($p\text{-value} = 9.78e^{-12}$).

Анализ выявил физические взаимодействия для белков HLA-DQB1, HLA-DQA1, HLA-DRB1, FTO, APOE, APOC1 и MART1, которые отвечают за активность рецепторов главного комплекса гистосовместимости 2 класса (ГКГ II), связывание антигенов, пептидных антигенов, белков ГКГ II и липопротеиновых частиц. Гены, ответственные за синтез этих белков, ассоциированы с болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом 2 типа, хронической обструктивной болезнью лёгких, остеоартритом, неалкогольной жировой болезнью печени, возрастной потерей слуха и возрастной макулярной дегенерацией.

Поскольку изменение экспрессии анализируемых генов приводит к дезорганизации иммунной системы с последующим развитием системного хронического воспаления низкой степени и возраст-зависимых заболеваний, можно предположить, что молекулярные функции продуктов этих генов соотносятся с иммунологической гипотезой старения.

При проведении PPI анализов по каждому отдельному фенотипу было выяснено, что с иммунологиче-

Дальнейшие исследования будут направлены на поиск возможных путей взаимодействия белков, которые не были обнаружены в результате анализа в контексте иммунологической гипотезы. Также будет проведен дополнительный биоинформатический анализ для поиска связей между заболеваниями, ассоциированными с возрастом, и другими гипотезами старения.

Список литературы

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs. *World Social Report 2023: Leaving No One Behind in an Ageing World*. N.Y.: UN Headquarters, 2023. Report No. ST/ESA/379.
2. Фролькис В.В., Верхратский Н.С., Пугач Б.В. *Биология старения*. Л.: Наука, 1982. 618 с.
3. Зоткин Е.Г., Дыдыкина И.С., Лиля А.М. Воспалительная теория старения, возраст-ассоциированные заболевания и остеоартрит. *РМЖ*. 2020; 28(7): 33–38.
4. Fulop T., Larbi A., Pawelec G., Khalil A., Cohen A.A., Hirokawa K., Witkowski J.M., Franceschi C. Immunology of Aging: the Birth of Inflammaging. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2023; 64(2): 109–122. DOI: 10.1007/s12016-021-08899-6
5. Hajam Y.A., Rani R., Ganie S.Y., Sheikh T.A., Javaid D., Qadri S.S., Pramodh S., Alsulimani A., Alkhanani M.F., Harakeh S., Hussain A., Haque S., Reshi M.S. Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives. *Cells*. 2022; 11(3): 552. DOI: 10.3390/cells11030552
6. Razgonova M.P., Zakharenko A.M., Golokhvast K.S., Thanasoula M., Sarandi E., Nikolouzakis K., Fragkiadaki P., Tsoukalas D., Spandidos D.A., Tsatsakis A. Telomerase and telomeres in aging theory and chronographic aging theory (Review). *Mol. Med. Rep.* 2020; 22(3): 1679–1694. DOI: 10.3892/mmr.2020.11274
7. Herranz N., Gil J. Mechanisms and functions of cellular senescence. *J. Clin. Invest.* 2018; 128(4): 1238–1246. DOI: 10.1172/JCI95148
8. Sollis E., Mosaku A., Abid A., Buniello A., Cerezo M., Gil L., Groza T., Güneş O., Hall P., Hayhurst J., Ibrahim A., Ji Y., John S., Lewis E., MacArthur J.A.L., McMahon A., Osumi-Sutherland D., Panoutsopoulou K., Pendlington Z., Ramachandran S., Stefancsik R., Stewart J., Whetzel P., Wilson R., Hindorff L., Cunningham F., Lambert S.A., Inouye M., Parkinson H., Harris L.W. The NHGRI-EBI GWAS Catalog: knowledgebase and deposition resource. *Nucleic Acids Res.* 2023; 51(D1): D977–D985. DOI: 10.1093/nar/gkac1010

Сведения об авторах:

Пахомов Алексей Александрович — студент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный университет имени П.Г. Демидова»; <https://orcid.org/0009-0008-1221-5005>

Карпова Наталия Сергеевна — аспирант, младший научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0001-6391-4908>

Дмитренко Ольга Павловна — младший научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-2067-0971>

9. Szklarczyk D., Kirsch R., Koutrouli M., Nastou K., Mehryary F., Hachilif R., Gable A.L., Fang T., Doncheva N.T., Pyysalo S., Bork P., Jensen L.J., von Mering C. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Res.* 2023; 51(D1): D638–D646. DOI: 10.1093/nar/gkac1000

References

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs. *World Social Report 2023: Leaving No One Behind in an Ageing World*. N.Y.: UN Headquarters, 2023. Report No. ST/ESA/379.
2. Frolkis V.V., Verhratsky N.S., Pugach B.V. [*The biology of aging*]. Leningrad: Nauka, 1982. 618 p. (in Russian)
3. Zotkin E.G., Dydykina I.S., Lila A.M. [Inflammaging, age-related diseases and osteoarthritis]. *RMZh [RMJ]*. 2020; 28(7): 33–38. (in Russian)
4. Fulop T., Larbi A., Pawelec G., Khalil A., Cohen A.A., Hirokawa K., Witkowski J.M., Franceschi C. Immunology of Aging: the Birth of Inflammaging. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2023; 64(2): 109–122. DOI: 10.1007/s12016-021-08899-6
5. Hajam Y.A., Rani R., Ganie S.Y., Sheikh T.A., Javaid D., Qadri S.S., Pramodh S., Alsulimani A., Alkhanani M.F., Harakeh S., Hussain A., Haque S., Reshi M.S. Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives. *Cells*. 2022; 11(3): 552. DOI: 10.3390/cells11030552
6. Razgonova M.P., Zakharenko A.M., Golokhvast K.S., Thanasoula M., Sarandi E., Nikolouzakis K., Fragkiadaki P., Tsoukalas D., Spandidos D.A., Tsatsakis A. Telomerase and telomeres in aging theory and chronographic aging theory (Review). *Mol. Med. Rep.* 2020; 22(3): 1679–1694. DOI: 10.3892/mmr.2020.11274
7. Herranz N., Gil J. Mechanisms and functions of cellular senescence. *J. Clin. Invest.* 2018; 128(4): 1238–1246. DOI: 10.1172/JCI95148
8. Sollis E., Mosaku A., Abid A., Buniello A., Cerezo M., Gil L., Groza T., Güneş O., Hall P., Hayhurst J., Ibrahim A., Ji Y., John S., Lewis E., MacArthur J.A.L., McMahon A., Osumi-Sutherland D., Panoutsopoulou K., Pendlington Z., Ramachandran S., Stefancsik R., Stewart J., Whetzel P., Wilson R., Hindorff L., Cunningham F., Lambert S.A., Inouye M., Parkinson H., Harris L.W. The NHGRI-EBI GWAS Catalog: knowledgebase and deposition resource. *Nucleic Acids Res.* 2023; 51(D1): D977–D985. DOI: 10.1093/nar/gkac1010
9. Szklarczyk D., Kirsch R., Koutrouli M., Nastou K., Mehryary F., Hachilif R., Gable A.L., Fang T., Doncheva N.T., Pyysalo S., Bork P., Jensen L.J., von Mering C. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Res.* 2023; 51(D1): D638–D646. DOI: 10.1093/nar/gkac1000