

В настоящее время не вызывает сомнений наличие генетической составляющей в определении продолжительности жизни (ПЖ). По-видимому, причины и механизмы старения консервативны у многих животных, поэтому поиски путей увеличения общей продолжительности жизни человека и ее активного периода ведутся в области сравнительной и эволюционной молекулярной генетики. Крайне интересны и эксперименты по генетическому вмешательству на более близких к человеку организмах – дрозофиле и мыши, которые могут привести к увеличению ПЖ (средней или максимальной). На этих модельных объектах можно проводить полное (нокаут) или частичное (делеция) удаление генов, мутировать их, а также сверх-активировать работу генов или подавлять ее (оверэкспрессия и РНК-интерференция, соответственно).

В ПРИВЕДЕННОЙ ниже таблице систематизированы научные работы, в которых в результате экспериментальных генетических вмешательств была установлена взаимосвязь между генетическим изменением конкретного гена и увеличением продолжительности жизни модельного объекта. Некоторые из авторов этих работ выступают с докладами на конференции «Генетика старения и продолжительности жизни»: Дэвид Гемс, Роберт Шмуклер Рис, Алексей Москалев, Анджей Бартке, Холли Браун-Берг, Мартин Хольценбергер, Бланка Рогина и др. Гены, связанные с определением продолжительности жизни, можно разбить на функциональные группы, которые хорошо согласуются с процессами, составляющими старение организма:

- окислительный стресс (гены белков дыхательной цепи митохондрий и цикла трикарбоновых кислот, регуляторы окислительно-восстановительного потенциала),
 - температурный стресс (гены белков теплового шока),
 - накопление побочных продуктов метаболизма и поврежденных молекул и органелл (аутофагия),
 - ограничение питания и гормональная регуляция (гены инсулинового сигналинга и жирового обмена),
 - укорочение теломер и ошибок в ДНК, – генный сайленсинг (регуляторы транскрипции, эпигенетической модификации, репарации и поддержания длины теломер),
- а также изменение гормонального фона (некоторые гены из группы «разное»). Уже было показано, что только совместная

Сравнительная молекулярная генетика: поиск генов долгожительства у модельных объектов и человека

оверэкспрессия генов Sod1 и Cat у дрозофилы приводит к увеличению ПЖ (Orr and Sohal, 1994). По-видимому, многие пары генов, только совокупное изменение которых увеличивает ПЖ, еще предстоит выяснить. Также крайне интересно узнать, можно ли еще больше увеличить ПЖ, совместно изменяя гены, каждый из которых в отдельности вызывает долгожительство. Причем, интересны сочетания как генов, продукты которых связаны метаболическими или сигнальными путями, так и несвязанных, относившихся к разным группам. Первое системное исследование в этом направлении проводится на модели дрозофилы в Институте молекулярной генетики РАН под руководством Елены Пасюковой (ИМГ РАН, Москва), которая также является участником будущей конференции. Остается надеяться, что подобные исследования будут проведены и на модели млекопитающего.

Анализ данных, приведенных в таблице, позволяет заметить, что в ряде случаев связь между функцией гена и увеличением ПЖ очень консервативна: гены, связанные с долгожительством у дрозофилы, модулируют продолжительность жизни и у мышей, а также **некоторые гены долгожительства у модельных животных имеют полиморфизм, ассоциированный с долгожительством у человека**. Число таких соответствий, по-видимому, недооценено из-за отсутствия данных об одном или двух из генов-гомологов в связке человек-мышь-дрозофила. Восполнение недостающих данных несомненно является одним из приоритетных направлений дальнейших исследований.

Анализ изменения экспрессии приведенных в таблице генов мыши и человека с возрастом не выявляет очевидных закономерностей. Возрастные изменения экспрессии этих генов часто незначительны (1-10%) и могут иметь тканеспецифичный характер, причем в разных тканях одного организма

может наблюдаться как увеличение, так и уменьшение уровня экспрессии одного и того же гена (Digital ageing atlas, данные в таблице не приведены).

Многокомпонентный и комплексный характер старения диктует необходимость изучения на следующем этапе взаимодействий между разными генами, в т.ч. методами классической генетики.

Можно предположить, что гены, изменяющие ПЖ в экспериментах на модельных животных, являющиеся узловыми, мастер-генами, небольшие изменения в работе которых с возрастом приводят к существенным изменениям генов-эффекторов. В связи с этим сочетание биоинформатического и экспериментального изучения сетей генных взаимодействий позволит выявить гены-эффекторы, продукты которых возможно будут являться надежными биомаркерами старения (определения биологического возраста или изношенности организма). На предстоящей конференции запланированы выступления ведущих ученых Анатолия Яшина (США), специалиста в области анализа популяционных многофакторных генетических данных, и Вадима Фрайфельда (Израиль), специалиста в области построения и анализа генетических сетей, связанных с долгожительством и возраст-зависимыми заболеваниями, доклады которых посвящены последним достижениям в области системной биологии и генетики старения.

Источником данных о генетике долгожительства у человека являются исследования, направленные на выявление вариантов генов (полиморфизмов), ассоциированных с долгожительством. Этим занимаются сразу несколько международных проектов, например, проекты New England Centenarian

Study и GENetics of Healthy Aging, GEHA, лидеры которых Томас Перл и Клаудио Франчески будут принимать участие в предстоящей конференции в Москве. Ряд уже известных полиморфизмов человека, ассоциированных с долгожительством, приведен в таблице.

Людам всегда хотелось жить как можно дольше. Мы не выбираем себе родителей (генотип) и не вправе допускать экспериментов и генетических манипуляций на эмбрионах, но весьма обнадёживают возможности применения методов генной терапии в отдельных органах или тканях, например, модулирование экспрессии генов долголетия генетическими методами в определенном типе клеток или ткани. Нам видится, что для приближения реального воплощения такой возможности необходимо развить следующие направления:

- 1) вести поиск новых генов долголетия или их сочетаний, которые обладают максимальными эффектами увеличения ПЖ при минимальных побочных эффектах. Новые кандидаты хорошо выявляются при сравнении эффекта гомологов у различных модельных объектов;
- 2) добиваться воспроизведения эффекта увеличения ПЖ на модельных животных более тонкими изменениями по сравнению с нокаутированием гена, например, небольшими заменами или делециями в значимом районе;
- 3) изучать возрастную зависимость экспрессии генов-регуляторов и их мишеней в конкретной ткани, а также обращать внимание на роль ткане-специфичных изменений при генетических вмешательствах на модельных животных и при исследовании полиморфизмов у человека.

ПОЯСНЕНИЯ К ТАБЛИЦЕ:

ПЖср и ПЖмакс – продолжительность жизни средняя и максимальная соответственно.

Гены и полиморфизмы, ассоциированные с изменением продолжительности жизни

ЧЕЛОВЕК		МЫШЬ		ДРОЗОФИЛА	
Ген человека	Описание	Ассоциация одного из вариантов гена с долгожительством (ссылка)	Эффекты генетического воздействия на гомолог гена у мыши на ПЖ (характер воздействия, ссылка)	Гомолог у дрозофилы	Эффекты генетического воздействия на гомолог гена у дрозофилы на ПЖ (характер воздействия, ссылка)
ИНСУЛИНОВЫЙ СИГНАЛИНГ					
IRS1	субстрат инсулинового рецептора	Не установлено	↑ПЖср на 18–35%, замедление старения (нокаут, Selman et al., 2007)	chico	↑ПЖср у гомозигот на 48%, у гетерозигот на 36% (мутация, Clancy et al., 2001)
IRS2	субстрат инсулинового рецептора	Не установлено	↑ПЖмакс на 18%, избыточный вес, гиперинсулинемия (нокаут, Taguchi et al., 2007)	-	-
IGF1R	рецептор инсулин-подобного фактора роста1 (IGF1)	Не установлено	↑ПЖср на 26% (отсутствие одной копии гена, Holzenberger et al., 2003)	InR	↑ПЖмакс на 85% у самок, снижение возрастной смертности у самцов, нарликовость (мутация, Tatar et al., 2001)
IGF1	инсулин-подобный фактор роста, запускает клеточный сигналинг, связанный с ростом и дифференцировкой	Не установлено	↑ПЖср на 23%, на ↑ПЖ макс не влияет (оверэкспрессия в сердце, Li et al., 2007)	-	-
INSR	инсулиновый рецептор	долгожительство (Kojima et al., 2004)	↑ПЖср и ↑ПЖмакс на 18% (делеция в жировой ткани, Bluher et al., 2003)	-	-
GHR	рецептор гормона роста	Не установлено	↑ПЖср на 40–50%, уменьшение размера (нокаут, Coschigano et al., 2003)	-	-
GHRHR	рецептор GHRH	Не установлено	↑ПЖср и макс на 20%, уменьшение размера (нокаут, Flurkey et al., 2001)	-	-
GH1	белок семейства гормонов роста	долгожительство, индекс массы тела (Heemst et al., 2005)	Не установлено	-	-
IGF2	инсулиноподобный фактор роста2, соматомединА	долгожительство (Stressman et al., 2005)	Не установлено	-	-
PAPPA	секретируемая металлопротеиназа, разрезает IGF1 связывающие белки	Не установлено	↑ПЖср и ↑ПЖ макс на 30–40%, уменьшает вероятность рака при отсутствии эндокринных нарушений и усвоения пищи (делеция, Conover and Bale, 2007)	-	-

Продолжение. Начало см. на стр. 6

ЧЕЛОВЕК			МЫШЬ	ДРОЗОФИЛА	
Ген человека	Описание	Ассоциация одного из вариантов гена с долгожительством (ссылка)	Эффекты генетического воздействия на гомолог гена у мыши на ПЖ (характер воздействия, ссылка)	Гомолог у дрозофилы	Эффекты генетического воздействия на гомолог гена у дрозофилы на ПЖ (характер воздействия, ссылка)
POU1F1	транскрипционный фактор, развитие гипофиза, регуляция гормона роста	Не установлено	↑ПЖср и ↑ПЖмакс на 40% (нокаут, <i>Flurkey et al., 2001</i>)	-	-
PROP1	транскрипционный фактор с гомеодоменом, предвзвешивает Pit1	Не установлено	↑ПЖмакс на 1 год, уменьшение размера (нокаут, <i>Brown-Borg et al., 1996</i>)	-	-
KL	Klotho, эффектор инсулинового сигналинга	долгожительность, индекс массы тела (<i>Arking et al., 2002</i>)	Не установлено	CG9701	Не установлено
ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНАВИТЕЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ					
CAT	каталаза, защита от перекиси водорода	Не установлено	↑ПЖ на 20% (оверэкспрессия в митохондриях, <i>Wu et al., 2007</i>)	Cat	↑ПЖср на 30%, увеличение активного периода у коротко живущих линий (оверэкспрессия совместно с <i>Sod1, Orr and Sohal, 1994</i>)
GCLC	катализирует образование глутатиона	Не установлено	Не установлено	Gclc	↑ПЖмакс на 50% (оверэкспрессия, <i>Orr et al., 2005</i>)
GCLM	катализирует образование глутатиона	Не установлено	Не установлено	Gclm	↑ПЖср на 24% (оверэкспрессия, <i>Orr et al., 2005</i>)
MSRA	метионин-сульфоксид редуктаза, репарация белков, инактивированных окислением	Не установлено	↓ПЖмакс на 40% (делеция, <i>Moskovitz et al., 2001</i>)	MSRA	↑ПЖср на 70%, устойчивость к окислительному стрессу увеличение активного периода и репродуктивной способности (оверэкспрессия в нервной системе, <i>Ruan et al., 2002</i>)
GSR	поддерживает высокий уровень восстановленного глутатиона в цитозоле	Не установлено	Не установлено	GSR	↑ПЖср и устойчивости к окислительному стрессу, но только при гипероксии (оверэкспрессия, <i>Mockett et al., 1999</i>)
SOD1	супероксиддисмутаза, удаление радикалов	Не установлено	Не установлено	Sod1	↑ПЖср на 30%, увеличение активного периода (оверэкспрессия совместно с каталазой, <i>Orr and Sohal, 1994</i>)
SOD2	супероксиддисмутаза, удаление радикалов	Не установлено	↑ПЖмакс на 10% (оверэкспрессия, <i>Hu et al., 2007</i>)	Sod2	↓ПЖср и увеличение чувствительности к окислительному стрессу (<i>РНК-интерференция, Kirby et al., 2002</i>)
TXN	тиоредоксин, обратимое окисление сульфидных связей, супрессор роста	Не установлено	↑ПЖ макс на 35% (оверэкспрессия, <i>Mitsui et al., 2002</i>)	Trx-2	↓ПЖмакс на 25%, увеличение чувствительности к окислительному стрессу (мутация, <i>Svensson et al., 2007</i>)
GPX4	защита липидов от окисления, глутатион пероксидаза	Не установлено	↑ПЖср на 7% (отсутствие одной копии гена, <i>Ran et al., 2007</i>)	TrxT	↑ПЖср на 15%, увеличение локомоторной активности (оверэкспрессия в нейронах, <i>Umeda-Kameyama et al., 2007</i>)
SHC1	регуляция внутриклеточного редокс потенциала, передача сигнала, апоптоз	долгожительность (<i>Yashin et al., 2006</i>)	↑ПЖмакс 30% (нокаут, <i>Migliaccio et al., 1999</i>)	-	-
GSTT1	глутатион-трансфераза	долгожительность (<i>Taioli et al., 2001</i>)	Не установлено	CG1681	Не установлено
ДЫХАТЕЛЬНАЯ ЦЕПЬ МИТОХОНДРИЙ, ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ					
SLC25A30	белок наружной мембраны митохондрий, мембранный транспорт	Не установлено	Не установлено	Bmcp	↑ПЖср и макс на 10-30% на низкокалорийной диете, уменьшение фертильности, хуже набирают вес на высококалорийной диете (нокаут, <i>Sanchez-Blanco et al., 2006</i>)
SLC13A2	Na-зависимый переносчик цитрата	Не установлено	Не установлено	Indy	↑ПЖср на 87-92%, ↑ПЖмакс на 45% у гетерозигот, ↑ПЖср на 10-20% у гомозигот (мутация с потерей функции, <i>Rogina et al., 2000</i>)
UCP2	митохондриальный транспортный белок, протекание протонов через внутреннюю мембрану	Не установлено	↑ПЖср на 12% у самцов и на 20% у самок (оверэкспрессия в нейронах, <i>Conti et al., 2006</i>)	UCP2	↑ПЖср на 10-30% (оверэкспрессия в нервной системе, <i>Fridell et al., 2005</i>)
COQ7	биосинтез коэнзима Q	Не установлено	↑ПЖмакс на 15-30% (отсутствие одной копии гена, <i>Liu et al., 2005</i>)	COQ7	Не установлено
SURF1	белок внутренней митохондриальной мембраны, синтез цитохром-оксидазы C	Не установлено	↑ПЖмакс на 20% (нокаут, <i>Dell'Agnello et al., 2007</i>)	Surf1	↑ПЖмакс на 20-30% (<i>РНК-интерференция в ЦНС, Zordan et al., 2006</i>)
КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ					
FLNC	филамин, у человека возможно участвует в сокращении мышц, у дрозофилы участвует в цитокинезе	Не установлено	Не установлено	cher	↑ПЖср на 7-9% (оверэкспрессия, <i>Landis et al., 2003</i>)
TP53	регулятор клеточного цикла, апоптоз, репарация ДНК	Не установлено	Не установлено	p53	↑ПЖср на 58% у самок и на 32% у самцов (экспрессия доминант-негативной формы в нейронах, <i>Bauer et al., 2005</i>)
GADD45A, GADD45B, GADD45G	стресс-ответ, арест клеточного цикла, апоптоз, репарация ДНК, сенесценс	Не установлено	Не установлено	GADD45	↑ПЖмакс 5-54% (оверэкспрессия в нервной системе, <i>Plyusnina et al., 2011</i>)
CDKN1A	контроль клеточного цикла, ингибитор циклин зависимой киназы	Не установлено	↑ПЖмакс у мышей с нарушенной теломерной функцией, увеличение способности к пролиферации стволовых кровяных клеток (делеция, <i>Choudhury et al., 2007</i>)	-	-
РЕГУЛЯТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ, ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ, РЕПАРАЦИЯ ДНК, ПОДДЕРЖАНИЕ ТЕЛОМЕР					
DNMT2	метилирование ДНК	Не установлено	Не установлено	Dnmt2	↑ПЖмакс на 16-58% (оверэкспрессия, <i>Lin et al., 2005</i>)
FOXO3	регулятор транскрипции	Не установлено	Не установлено	foxo	↑ПЖмакс на 20% (оверэкспрессия, <i>Hwangbo et al., 2004</i>)
OVOL1	регулятор транскрипции, поддержание клеток зародышевого пути и гаметогенеза у самок	Не установлено	Не установлено	ovo	↑ПЖср самок на 20% (доминантная мутация, <i>Sgro and Partridge, 1999</i>)
HDAC2	регулятор транскрипции, деацетилирование гистонов, сайленсинг	Не установлено	Не установлено	Rpd3	↑ПЖср на 33% у самцов и 52% у самок (мутация, <i>Rogina et al., 2002</i>)
TERT	элонгация теломер	Не установлено	Увеличение риска рака, но небольшое ↑ПЖср на 10% за счет снижения некоторых возраст-зависимых заболеваний (оверэкспрессия, <i>Gonzalez-Suarez et al., 2005</i>)	-	-
MLH1	возможно участвует в репарации ДНК	долгожительность (<i>Kim et al., 2006</i>)	Не установлено	Mlh1	Не установлено
LHX3	регулятор транскрипции	Не установлено	Не установлено	Lim3	↑ПЖ до 25% (полиморфизм, <i>Rybina and Pasyukova, 2010</i>)

Продолжение. Начало см. на стр. 6-7

ЧЕЛОВЕК			МЫШЬ	ДРОЗОФИЛА	
Ген человека	Описание	Ассоциация одного из вариантов гена с долгожительством (ссылка)	Эффекты генетического воздействия на гомолог гена у мыши на ПЖ (характер воздействия, ссылка)	Гомолог у дрозофилы	Эффекты генетического воздействия на гомолог гена у дрозофилы (характер воздействия, ссылка)
БЕЛКИ ТЕПЛООВОГО ШОКА					
-	у дрозофилы ответ на тепловой шок	-	-	Hsp23	↑ПЖср на 30% (оверэкспрессия, Morrow et al., 2004)
-	у дрозофилы ответ на тепловой шок	-	-	Hsp26	↑ПЖср на 30%, увеличение стрессоустойчивости (оверэкспрессия, Wang et al., 2004)
HSPB1	организация актина, ответ на стресс	Не установлено	Не установлено	Hsp27	↑ПЖср на 30% (оверэкспрессия, Wang et al., 2004)
-	у дрозофилы ответ на тепловой шок	-	-	hsp68	↑ПЖмакс на 40% (оверэкспрессия, Wang et al., 2003)
HSPA1A, HSPA1B	шаперон	Долгожительство у женщин, также HSPA1L – у обоих полов (Altomare et al., 2003, Singh et al., 2006)	Не установлено	hsp70	ПЖ (оверэкспрессия, Tatar et al., 1997)
АУТОФАГИЯ					
GABARAP	белок ассоциированный с GABA(A) рецептором	Не установлено	Не установлено	Atg8a	↓ПЖмакс на 45%, гиперчувствительность к окислительному стрессу (мутация, Simonsen et al., 2008) ↑ПЖмакс на 56%, увеличение устойчивости к окислительному стрессу (оверэкспрессия в мозге, Simonsen et al., 2008)
ЖИРОВОЙ ОБМЕН					
PCYT1A	жировой обмен (катализирует превращение фосфохолина в CDP-холин)	Не установлено	Не установлено	CCT1	↑ПЖср на 6-8% (оверэкспрессия, Landis et al., 2003)
-	у дрозофилы: митохондриальный белок, метаболизм липидов	-	-	egm	↑ПЖмакс на 10%, увеличение устойчивости к окислительному стрессу (нокаут, Mourikis et al., 2006)
APOD	метаболизм липидов (переносчик липидов)	Не установлено	Не установлено	GLaz	↑ПЖср на 29%, ↑ПЖср на 30-60% при голодании (оверэкспрессия, Walker et al., 2006)
CEBPA	фактор транскрипции, регуляция метаболизма жирных кислот	Не установлено	↑ПЖмакс на 20% (замещение CEBPA на CEBPB, Chiu et al., 2004)	CG7839	Не установлено
APOA1	транспорт холестерина из тканей в печень	Долгожительство (Garasto et al., 2003)	Не установлено	-	-
APOA4	компонент HDL и хиломикрон	Долгожительство (Pepe et al., 1998)	Не установлено	-	-
APOB	главный компонент хиломикрон, сигнал для узнавания при их интернализации	Долгожительство (de Benedictis et al., 1997)	Не установлено	CG15828	Не установлено
APOC3	ингибитор липаз	Долгожительство, индекс массы тела (Louhija et al., 1994, Anisimov et al., 2001, Atzmon et al., 2006)	Не установлено	-	-
APOE	связывание, интернализация и катаболизм липопротеиновых частиц	Долгожительство (Eggersen et al., 1993, Schachter et al., 1994, Louhija et al., 1994, Kervinen et al., 1994, Blanche et al., 2001, Wang et al., 2001, Frisoni et al., 2001, Shabalina et al., 2003, Mayila et al., 2005, Seripa et al., 2006, Stakias et al., 2007)	Не установлено	-	-
PPARG	регулятор транскрипции, дифференцировка жировых клеток	Долгожительство, индекс массы тела (Baerieri et al., 2004)	↑ПЖср (мутация, Heikkinen et al., 2009)	Eip75B	Не установлено
CEPT	перенос нерастворимых эфиров холестерина	Долгожительство (Barzilai et al., 2003)	Не установлено	-	-
ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА В КЛЕТКЕ					
PIC4CB	фосфатидил-инозитол киназа	Не установлено	Не установлено	Fwd	↑ПЖср на 7-9% (оверэкспрессия, Landis et al., 2003)
PDE4D	cAMP фосфодигстераза	Не установлено	Не установлено	dnc	↑ПЖмакс на 70% (мутация, Tong et al., 2007)
RPS6KB1	TOR сигнальный путь	Не установлено	Не установлено	S6k	↑ПЖмакс 25% (доминант-негативная мутация, Kapahi et al., 2004)
-	у дрозофилы: рецептор, ассоциированный с G-белком	-	-	mth	↑ПЖср на 35 %, увеличение устойчивости к стрессу (мутация, Lin et al., 1998)
PRKACB	cAMP-зависимая протеин киназа 1	Не установлено	Не установлено	Pka-C1	↑ПЖмакс на 30% (оверэкспрессия, Tong et al., 2007)
ADCY5	аденилат-циклаза 5, синтез cAMP, клеточный сигналинг	Не установлено	↑ПЖср на 30% и ПЖмакс на 12%, снижает возрастную хрупкость костей (нокаут, Yan et al., 2007)	CG42513, isoform B	Не установлено
MTOR	TOR сигнальный путь	Не установлено	Не установлено	Tor	↑ПЖмакс на 30% (мутация доминант-негативная, Kapahi et al., 2004)
AKAP10	передача сигнала в клетке, взаимодействует с регуляторной субъединицей протеинкиназы A (PKA), определяет ее локализацию в клетке	Долгожительство (Kammerer et al., 2003)	Не установлено	pkaap	Не установлено
TSC2	опухолевый супрессор, взаимодействие с GTP-ase	Не установлено	Не установлено	glg	↑ПЖмакс на 50% (оверэкспрессия, Kapahi et al., 2004)
TSC1	действует в комплексе с TSC2	Не установлено	Не установлено	Tsc1	↑ПЖмакс на 30% (оверэкспрессия, Kapahi et al., 2004)
МЕЖКЛЕТочная КОММУНИКАЦИЯ					
ITGB1	бета-интегрин, клеточная адгезия и межклеточное взаимодействие	Не установлено	Не установлено	mys	↑ПЖср на 20%, увеличение активного периода (мутация, Goddeeris et al., 2003)
ITGB3	бета-интегрин, клеточная адгезия и межклеточное взаимодействие	Долгожительство (Hessner et al., 2001)	Не установлено	-	-
ВОСПАЛЕНИЕ, ИММУННАЯ СИСТЕМА					
IFNG	интерферон гамма, противовирусный, противоопухолевый	Долгожительство (Lio et al., 2002)	Не установлено	-	-
IL6	цитокин воспаления, созревание В-клеток	Долгожительство (Bonafe et al., 2001, Christiansen et al., 2004, Hume et al., 2005)	Не установлено	-	-

ЧЕЛОВЕК			МЫШЬ	ДРОЗОФИЛА	
Ген человека	Описание	Ассоциация одного из вариантов гена с долгожительством (ссылка)	Эффекты генетического воздействия на гомолог гена у мыши на ПЖ (характер воздействия, ссылка)	Гомолог у дрозофилы	Эффекты генетического воздействия на гомолог гена у дрозофилы на ПЖ (характер воздействия, ссылка)
IL10	цитокин широкого спектра действия	Долгожительность (Lio et al., 2002, 2003, Okayama et al., 2005)	Не установлено	-	-
TNF	фактор некроза опухолей, провоспалительный цитокин с широким спектром действия	Долгожительность (Soto-Vega et al., 2005)	Не установлено	-	-
ДРУГОЕ					
-	у дрозофилы: биосинтез экдизона	-	-	DTS-3	↑ПЖмакс на 42% у гетерозиготных самок (мутация, Simon et al., 2003)
NR1H3	ядерный рецептор, у дрозофилы: рецептор экдизона	Не установлено	Не установлено	EcR	↑ПЖмакс на 40%-50% (мутация, Tatar et al., 2003)
EEF1A	белковый синтез, связывание тРНК с рибосомами	Не установлено	Не установлено	Ef1alpha 48D	↑ПЖмакс на 18%-41% (оверэкспрессия, Shepherd et al., 1989)
-	у дрозофилы: опухолевый супрессор	-	-	NF1	↑ПЖ ср и макс на 50-60%, увеличение мит дыхания, уменьшение активных форм кислорода, увеличение плодовитости (оверэкспрессия, Tong et al., 2007)
-	у дрозофилы: обонятельный рецептор	-	-	Or83b	↑ПЖ ср на 56% и ПЖмакс на 30% (мутация с потерей функции, Liebert et al., 2007)
PCMT1	репарация белков, деградация поврежденных белков	Не установлено	Не установлено	Pcmt	↑ПЖ ср на 32-39% при 29 С но не при 25 С (оверэкспрессия, Chavous et al., 2001)
SH3MD2	неизвестна	Не установлено	Не установлено	POSH	↑ПЖ ср на 14% (оверэкспрессия в нервной ткани, Seong et al., 2001)
-	неизвестна	-	-	puc	↑ПЖмакс, увеличение устойчивости к окислительному стрессу (мутация с потерей функции, Wang et al., 2003)
-	неизвестна	-	-	Rdh	↑ПЖ ср на 6-8% (оверэкспрессия, Landis et al., 2003)
SIRT1	деацетилирование белков, в т ч р53, сайленсинг	Не установлено	Не установлено	Sir2	↑ПЖ ср на 57% (оверэкспрессия, Rogina et al., 2004)
GLIS2	неизвестна	Не установлено	Не установлено	sug	↑ПЖ ср на 5-9% (оверэкспрессия, Landis et al., 2003)
-	лиганд GPCR	-	-	sun	↑ПЖ, увеличение устойчивости к окислительному стрессу (мутация, Svejic et al., 2004)
ATP6V1H	субъединица АТФ-азного протонного насоса	Не установлено	Не установлено	VhaSFD	↑ПЖ ср на 5-10% (оверэкспрессия, Landis et al., 2003)
PCK1	глюконеогенез	Не установлено	↑ПЖмакс на 50%, увеличение числа митохондрий (оверэкспрессия в скелетных мышцах, Hakimi et al., 2007)	CG10924	Не установлено
PLAU	протейназа, конвертирует плазминоген в плазмин	Не установлено	↑ПЖ на 20%, уменьшение потребления пищи и веса (на 20%) (оверэкспрессия в мозге, Miskin et al., 1999)	-	-
AGRP	гипоталамический контроль пищевого поведения	Не установлено	↑ПЖ ср на 20% (нокаут, Redmann and Argypopoulos, 2006)	-	-
ACE	превращает ангиотензин I в ангиотензин II, контроль кровяного давления	Долгожительность (Rahmutula et al., 2002, Da Cruz et al., 2003, Fredericsen et al., 2003, Shabalina et al., 2003, Forero et al., 2006, Serpa et al., 2006)	Не установлено	-	-
AGT	контроль кровяного давления	Долгожительность (Tan et al., 2001)	Не установлено	-	-
CPB2	карбонсипептидаза	Долгожительность (Reiner et al., 2005)	Не установлено	CG3097	Не установлено
F7	фактор свертывания крови	Долгожительность (Tan et al., 2001)	Не установлено	-	-
HFE	связывает трансферриновый рецептор, обмен железа	Долгожительность (Lio et al., 2002)	Не установлено	-	-
HLA-DRB1	комплекс гистосовместимости	Долгожительность (Akisaka et al., 1997, Ivanova et al., 1998)	Не установлено	-	-
HLA-DQA1	комплекс гистосовместимости	Долгожительность (Akisaka et al., 1997)	Не установлено	-	-
HLA-DQB1	комплекс гистосовместимости	Долгожительность (Akisaka et al., 1997)	Не установлено	-	-
HMOX1	гем оксигеназа	Долгожительность, индекс массы тела (Yamaya et al., 2003)	Не установлено	Ho	Не установлено
MTR	метилтрансфераза, биосинтез метионина	Долгожительность (Linnebank et al., 2005)	Не установлено	-	-
NR3C1	Транскрипционный фактор, глюкокортикоидный рецептор, взаимодействует с белками теплового шока	Долгожительность (van Rossum et al., 2004)	Не установлено	Hr83	Не установлено
PON1	Параоксаназа, гидролиз различных токсических метаболитов	Долгожительность (Xia et al., 2003, Campo et al., 2004, Rea et al., 2004)	Не установлено	-	-
SERPINE1	ингибитор фибринолиза	Долгожительность (Mannucci et al., 1997, Listi et al., 2006)	Не установлено	-	-
SIRT3	деацетилаза белков, активатор некоторых митохондриальных белков, регулятор уровня АТФ	Долгожительность, индекс массы тела (Rose et al., 2003)	Не установлено	-	-
SLC6A4	нервно-синаптическая передача	Долгожительность (Gondo et al., 2005)	Не установлено	SerT	Не установлено
TGFB1	цитокин с широким спектром действия	Долгожительность (Carlier et al., 2004)	Не установлено	-	-
TH	синтез катехоламинов (допамина)	Долгожительность (de Benedictis et al., 1998, Tan et al., 2002)	Не установлено	ple	Не установлено
YTHDF2	функция не ясна	Долгожительность (Cardelli et al., 2006)	Не установлено	CG6422	Не установлено