



**Международная академия методологии  
государственного управления**  
МОО

**Международное общественное движение  
«Созидание общества социальной справедливости»**  
МОО

# **Ученые назвали пять признаков того, что человек проживет долго**

**Профилактико-превентивный подход**

**Вып. 18.**

**Том 473(515)**

**Москва - 2020**

Научное, энциклопедическое  
многотомное издание  
**«Человек общество»**  
(1991 -2020)  
Основатель, научный редактор  
Комарова А.И.

*Для государственных и негосударственных органов, общественных организаций и объединений, государственных деятелей, политиков, ученых, специалистов-практиков, преподавателей высших и других образовательных учреждений , аспирантов, студентов ..., а также широкого круга читателей, интересующихся вопросами утверждения правового государства, созидания истинно человеческого общества - общества социальной справедливости в России, Украине и в Мире*

Ученые назвали пять признаков того, что человек проживет долго / Долголетие: его геном - взаимобусловленность «БИО» и «СОЦИО» в человеке. Гл. ред. Комарова А.И. Том 473 (515). Вып.18. М., 2020.

©Международная академия методологии государственного управления, МОО. 2020.

© Международное общественное движение «Созидание общества социальной справедливости», МОО. 2020.

**Настоящий Том 473(515) – это очередной выпуск 515 - томного Издания, который продолжает ДИАЛОГ – ОБРАЩЕНИЕ к социуму Планеты, государствам и народам - нашим современникам и будущим поколениям - созидателям ИСТИННО ЧЕЛОВЕЧНОГО ОБЩЕСТВА – ОБЩЕСТВА СОЦИАЛЬНОЙ СПРАВЕДЛИВОСТИ.**

**Основной из принципов нашей активности: «Прогрессивные идеи должны работать – звучать, как колокола, тиражироваться – пока не станут инициировать действия государственно-управленческого, политического, научного... АВАНГАРДА общества, миллионов народных масс».**

**А.Комарова**

**Комарова Алина Ивановна – ректор Международной академии методологии государственного управления (МОО), председатель Международного антикоррупционного комитета (МОО), руководитель Международного общественного движения «Созидание общества социальной справедливости» (МОО), руководитель Международного общественного объединения «АНТИПРАК» (МОО), академик Международной академии интегративной антропологии, академик Ноосферной общественной академии наук, доктор философских наук, юрист, профессор**



**«Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в РФ до 2025 года.**

**Распоряжение Правительства Российской Федерации от 05.02. 2016 г.:**

***«Итогом реализации Стратегии станет сформированная система мер, направленных на повышение благосостояния и социально-культурного развития граждан старшего поколения, укрепление их здоровья, повышение продолжительности жизни и активного долголетия».***

Этот Том 473(515). Вып 18. одной из рубрик  
**«Долголетие: его геном - взаимообусловленность  
«БИО» и «СОЦИО» в человеке»**

Энциклопедического Интернет-Издания  
**«ЧЕЛОВЕК И ОБЩЕСТВО»**,  
научный руководитель Комарова А.И.,  
которое действует с 1991 года (Москва-Киев).

<http://viperson.ru/articles/komarova-a-i-dolgoletie-ego-genom-vzaimoobuslovlennost-bio-i-sotsio-v-cheloveke-rubrika-entsiklopedicheskogo-internet-izdaniya-chelovek-i-obschestvo-m-2020>  
/ Комарова А.И. «Долголетие: его геном - взаимообусловленность «БИО» и «СОЦИО» в человеке» / Рубрика Энциклопедического Интернет-Издания «ЧЕЛОВЕК И ОБЩЕСТВО».М., 2020.

На 29.07.2020. у нас более **1 225 000** читателей.

Наша деятельность основана на объединении усилий и возможностей ученых и практиков по реализации профилактико-превентивного подхода, мониторинго-экспертных исследований, утверждения и развития принципа **ОБЩЕСТВЕННО-ГОСУДАРСТВЕННОГО ПАРТНЕРСТВА** в решении проблемы **ДОЛГОЛЕТИЯ**.

Напомним Интернет-адреса некоторых наших публикаций:

<http://viperson.ru/articles/kontseptsiya-politiki-aktivnogo-dolgoletiya-dolgoletie-ego-genom-vzaimoobuslovlennost-bio-i-sotsio-v-cheloveke-gl-red-komarova-a-i-tom-468-510-vyp-17-m-2020> / **КОНЦЕПЦИЯ ПОЛИТИКИ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ / Долголетие: его геном - взаимообусловленность «БИО» и «СОЦИО» в человеке. Гл. ред. Комарова А.И. Том 468 (510). Вып.17. М., 2020.**

<http://viperson.ru/articles/zabyt-pro-gipertoniyu-doktor-a-yu-shishonin-ch-1-dolgoletie-ego-genom-vzaimoobuslovlennost-bio-i-sotsio-v-cheloveke-gl-red-komarova-a-i-tom-466-508-vyp-16-m-2020> / **Забудь про гипертонию. Доктор А.Ю. Шишонин.Ч.1. / Долголетие: его геном - взаимообусловленность «БИО» и «СОЦИО» в человеке. Гл. ред. Комарова А.И. Том 466 (508). Вып.16. М., 2020.**

<http://viperson.ru/articles/kak-zhit-bolee-shestidesyati-dolgoj-polnochnoy-zhiznyu-dolgoletie-ego-genom-vzaimoobuslovlennost-bio-i-sotsio-v-cheloveke-gl-red-komarova-a-i-tom-428-470-vyp-15-m-2020> / **Как жить более шестидесяти долгой полноценной жизнью / Долголетие: его геном - взаимообусловленность «БИО» и «СОЦИО» в человеке. Гл. ред. Комарова А.И. Том 428 (470). Вып.15. М., 2020.**

<http://viperson.ru/articles/dorozhnaya-karta-k-dolgoletiyu-itogi-iii-foruma-sotsialnyh-innovatsiy-regionov-dolgoletie-ego-genom-vzaimoobuslovlennost-bio-i-sotsio-v-cheloveke-gl-red-komarova-a-i-tom-286-328-vyp-13> / **Дорожная карта к долголетию: Итоги III Форума социальных инноваций регионов / Долголетие: его геном - взаимообусловленность «БИО» и «СОЦИО» в человеке. Гл. ред. Комарова А.И. Том 286(328). Вып.13. М., 2020.**

<http://viperson.ru/articles/bolezn-altsgeymera-simptomy-i-lechenie-dolgoletie-ego-genom-vzaimoobuslovlennost-bio-i-sotsio-v-cheloveke-gl-red-komarova-a-i-tom-285-327-vyp-12-m-2020> /

[Болезнь Альцгеймера: симптомы и лечение / Долголетие: его геном - взаимообусловленность «БИО» и «СОЦИО» в человеке. Гл. ред. Комарова А.И. Том 285\(327\). Вып.12. М., 2020.](#)

<http://viperson.ru/articles/bolezn-altsgeymera-obshchemirovaya-zabolevaemost-k-2050-godu-mozhet-vyrasti-do-106-4-mln-chelovek-dolgoletie-ego-genom-vzaimoobuslovlennost-bio-i-sotsio-v-cheloveke-gl-red-komarova-a-i/> / Болезнь Альцгеймера: общемировая заболеваемость к 2050 году может вырасти до 106,4 млн.человек / Долголетие: его геном - взаимообусловленность «БИО» и «СОЦИО» в человеке. Гл. ред. Комарова А.И. Том 284(326). Вып.11. М., 2020.

<http://viperson.ru/articles/v-rossii-okolo-dvuh-mln-pozhilyh-s-boleznyu-altsgeymera-dolgoletie-ego-genom-vzaimoobuslovlennost-bio-i-sotsio-v-cheloveke-gl-red-komarova-a-i-tom-283-325-vyp-10-m-2020> / В России около двух млн. пожилых с болезнью Альцгеймера / Долголетие: его геном - взаимообусловленность «БИО» и «СОЦИО» в человеке. Гл. ред. Комарова А.И. Том 283(325). Вып.10. М., 2020.

<http://viperson.ru/articles/gerontologi-o-rannem-starenii-dolgoletie-ego-genom-vzaimoobuslovlennost-bio-i-sotsio-v-cheloveke-gl-red-komarova-a-i-tom-282-324-vyp-9-m-2020> / Геронтологи о раннем старении / Долголетие: его геном - взаимообусловленность «БИО» и «СОЦИО» в человеке. Гл. ред. Комарова А.И. Том 282(324). Вып.9. М., 2020.

<http://viperson.ru/articles/xviii-assambleya-zdorovaya-moskva-ch-6-dolgoletie-ego-genom-vzaimoobuslovlennost-bio-i-sotsio-v-cheloveke-vyp-8-gl-red-komarova-a-i-tom-244-286-m-2019> / XVIII Ассамблея «Здоровая Москва». Ч.6. / Долголетие: его геном - взаимообусловленность «БИО» и «СОЦИО» в человеке. Вып.8. Гл. ред. Комарова А.И. Том 244(286). М., 2019.

<http://viperson.ru/articles/xviii-assambleya-zdorovaya-moskva-ch-5-dolgoletie-ego-genom-vzaimoobuslovlennost-bio-i-sotsio-v-cheloveke-vyp-7-gl-red-komarova-a-i-tom-243-285-m-2019ok> / XVIII Ассамблея «Здоровая Москва». Ч.5. / Долголетие: его геном - взаимообусловленность «БИО» и «СОЦИО» в человеке. Вып.7. Гл. ред. Комарова А.И. Том 243(285). М., 2019.

<http://viperson.ru/articles/xviii-assambleya-zdorovaya-moskva-ch-4-dolgoletie-ego-genom-vzaimoobuslovlennost-bio-i-sotsio-v-cheloveke-vyp-6-gl-red-komarova-a-i-tom-242-284-m-2019> / XVIII Ассамблея «Здоровая Москва». Ч.4. / Долголетие: его геном - взаимообусловленность «БИО» и «СОЦИО» в человеке. Вып.6. Гл. ред. Комарова А.И. Том 242(284). М., 2019.

<http://viperson.ru/articles/xviii-assambleya-zdorovaya-moskva-ch-3-dolgoletie-ego-genom-vzaimoobuslovlennost-bio-i-sotsio-v-cheloveke-vyp-5-gl-red-komarova-a-i-tom-241-283-m-2019> / XVIII Ассамблея «Здоровая Москва». Ч.3. / Долголетие: его геном - взаимообусловленность «БИО» и «СОЦИО» в человеке. Вып.5. Гл. ред. Комарова А.И. Том 241(283). М., 2019

<http://viperson.ru/articles/xviii-assambleya-zdorovaya-moskva-ch-2-dolgoletie-ego-genom-vzaimoobuslovlennost-bio-i-sotsio-v-cheloveke-vyp-4-gl-red-komarova-a-i-tom-240-282-m-2019-5943> / XVIII Ассамблея «Здоровая Москва». Ч.2. / Долголетие: его геном - взаимообусловленность «БИО» и «СОЦИО» в человеке. Вып.4. Гл. ред. Комарова А.И. Том 240(282). М., 2019.

<http://viperson.ru/articles/programma-leninskoy-kommunisticheskoy-rabochey-partii-lkrp-proekt-kovalev-a-a-k-itogam-foruma-marksistov-rossiya-segodnya-kuda-vedut-nas-liberaly-30-11-2019-vyp-10-gl-red-komarova> / XVIII Ассамблея «Здоровая Москва». Ч.1. / Долголетие: его геном - взаимообусловленность «БИО» и «СОЦИО» в человеке. Вып.3. Гл.ред. Комарова А.И. Том 239(281). М., 2019.

\* \* \*

Ученые назвали пять признаков того, что человек проживет долго / Долголетие: его геном - взаимообусловленность «БИО» и «СОЦИО» в человеке. Гл. ред. Комарова А.И. Том 473 (515). Вып.18. М., 2020.

\* \* \*

## Ученые назвали пять признаков того, что человек проживет долго

29.07.2020

Сергей Мальгавко

Альфия Еникеева.

Исследователи установили, что гены, ответственные за метаболизм железа в организме, связаны с продолжительностью жизни. Кроме того, выявили участки генома, добавляющие человеку несколько лет. РИА Новости разбирается, чем еще выделяются потенциальные долгожители.

### Железное доказательство

Высокий уровень железа в крови сокращает жизнь, утверждают британские и немецкие исследователи. А если содержание этого микроэлемента в организме остается в пределах нормы, возрастные изменения, наоборот, замедляются.

Известно, что железо влияет на способность бороться с инфекциями. При многих возрастных заболеваниях, например болезни Паркинсона или поражениях печени, фиксируют слишком высокое или чересчур низкое количество этого микроэлемента. Поэтому ученые предположили, что метаболизм железа — важный фактор склонности к долголетию и состояния здоровья в преклонные годы.

Это подтверждает анализ огромного массива генетических данных, полученных из открытых международных баз. Оказалось, что участки ДНК, связанные с этими показателями, также влияют на метаболизм железа.

По словам авторов работы, их результаты объясняют, почему чрезмерное потребление красного мяса, богатого железом, коррелирует с риском возрастных заболеваний, в частности сердечно-сосудистых.

Исследователи не исключают, что препарат, регулирующий уровень железа в организме, мог бы не только добавить несколько лет жизни, но и обеспечить здоровую и активную старость.

28 ноября 2018.

### **Родительский подарок**

В 2015 году американские и итальянские специалисты, изучив данные восьмисот человек старше ста лет и пяти тысяч старше 90, выявили четыре гена долголетия: CDKN2B, связанный с регуляцией жизненных циклов клеток, SH2B3, ABO, определяющие группу крови, и один из генов HLA, отвечающий за распознавание иммунной системой клеток собственного организма.



Четыре года спустя международная команда исследователей [описала](#) уже 12 участков генома, различные варианты которых коррелировали с продолжительностью жизни. Главным образом это были области, формирующие предрасположенность к серьезным заболеваниям, в частности сердечно-сосудистым и диабету второго типа, а также болезням, которые возникают из-за курения. При этом гены, ассоциированные со злокачественными опухолями, не имеющими отношения к табачной зависимости, значимого влияния на продолжительность жизни не оказывают.

Кроме того, эффект тех или иных генетических вариаций меняется с возрастом. Одни представляют опасность для молодых, другие — только после 60-70 лет.



6 ноября 2018.

### **Половой вопрос**

Согласно сразу нескольким научным работам, продолжительность жизни сильно зависит от пола: самки практически всех видов млекопитающих в среднем живут дольше самцов.

В [эксперименте](#) исследователей Калифорнийского университета в [Сан-Франциско](#), искусственно выращивших мышей с классическим набором хромосом XX и XY, а также "трансгендерных" XY-самок и XX-самцов, раньше умирали грызуны с мужским хромосомным набором XY. Нормальные самки и "неправильные" XX-самцы жили значительно дольше.

Причем среди грызунов-долгожителей преобладали особи, у которых к женским хромосомам прилагались женские половые железы. По мнению авторов работы, это указывает на то, что в яичниках есть гормоны и другие сигнальные молекулы, продлевающие жизнь и замедляющие старение.

24 февраля 2019.

С этим [согласны](#) немецкие и датские ученые, проанализировавшие демографическую ситуацию в самые суровые времена — в период работорговли на острове [Тринидад](#), во время эпидемии кори в [Исландии](#) и голода в [Швеции](#), [Ирландии](#) и на [Украине](#). Выяснилось, что практически везде женщины в среднем жили дольше мужчин.

Как отмечают исследователи, представители сильного пола более уязвимы из-за тестостерона, способного нарушить работу иммунной системы. Женский половой гормон эстроген, наоборот, обладает противовоспалительным эффектом.

### **Кому всегда хорошо**

Согласно [работе](#) американских медиков, на продолжительность жизни влияет и мировоззрение человека. Изучив данные полутора тысяч мужчин и примерно 70 тысяч женщин, специалисты выяснили, что наиболее оптимистичные — это определялось специальным тестированием — как правило, живут на 11-15 процентов дольше.

Это можно [объяснить](#) тем, что неунывающие люди реже страдают сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями. Кроме того, они чаще придерживаются здорового образа жизни.



Еще один фактор, предполагают авторы работы, — уверенность оптимистов в своих силах. Они менее эмоционально реагируют на трудные ситуации и быстрее восстанавливаются после стресса.

18 декабря 2018.

### **Больше знаешь, дольше живешь**

Важен и уровень образования, точнее генетическая предрасположенность к нему, [считает](#) международный коллектив ученых. По разным данным, наследуемость этого признака оценивается от 20 (в молекулярно-генетических исследованиях) до 60 процентов (когда сравнивают успехи близнецов).

На основании информации о двухстах тысячах европейцев выяснили, что чем выше так называемый полигенный балл — совокупность генетических вариантов, по которым биологи определяют тягу к знаниям, тем дольше живет человек.

Впрочем, авторы работы отмечают, что выявленная корреляция лишь статистическая, а не причинно-следственная.

[https://ria.ru/20200729/1575070306.html?utm\\_campaign=riaelection2018\\_subscription&utm\\_source=newsletter&utm\\_medium=email&utm\\_content=29/07/2020](https://ria.ru/20200729/1575070306.html?utm_campaign=riaelection2018_subscription&utm_source=newsletter&utm_medium=email&utm_content=29/07/2020).

- [Опубликовано: 16 июля 2020 г.](#)

### **Многомерное геномное сканирование вовлекает новые локусы и метаболизм гемов в старение человека.**

- [Пол РНТ Тиммерс](#) ,
- [Джеймс Ф. Уилсон](#) ,
- [Питер К. Джоши](#) &
- [Йорис Дилен](#)

Фенотипы старения, такие как годы жизни в хорошем состоянии здоровья (продолжительность жизни), общее количество лет жизни (продолжительность жизни) и выживаемость до исключительной старости (долголетия), представляют интерес для всех нас, но требуют исключительно больших размеров выборки для генетического изучения. Здесь мы объединяем существующую сводную статистику по общему геному для охвата здоровья, продолжительности жизни родителей и продолжительности жизни в многомерной структуре, увеличивая статистическую мощность, и идентифицируем 10 геномных локусов, которые влияют на все три фенотипа, из которых пять (около *FOXO3* , *SLC4A7* , *LINC02513* , *ZW10* и *FGD6*) ранее не сообщалось о значении генома. Большинство из этих 10 локусов связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями,

а некоторые влияют на экспрессию генов, которые, как известно, изменяют свою активность с возрастом. В общей сложности мы включили 78 генов и обнаружили, что они обогащены для путей старения, ранее отмеченных в модельных организмах, таких как реакция на повреждение ДНК, апоптоз и гомеостаз. Наконец, мы определяем путь, достойный дальнейшего изучения: метаболизм гемов.

## Введение

Старение человека характеризуется прогрессирующим снижением способности поддерживать гомеостаз, что приводит к возникновению возрастных заболеваний и, в конечном итоге, к смерти. Тем не менее, между людьми существует много различий: некоторые испытывают хроническое заболевание на ранних стадиях и умирают до 60 лет, в то время как другие могут достигать исключительной старости, часто без болезней до последних нескольких лет жизни [1](#). Долгая и здоровая жизнь определяется многими различными факторами, включая образ жизни, окружающую среду, генетику и чистый шанс. Недавние оценки показывают, что генетические компоненты как продолжительности жизни человека (т. Е. Количества прожитых лет), так и продолжительности здорового образа жизни (количество лет, проведенных в добром здравии без заболеваний), составляют лишь около 10% [2](#) [3](#), что делает генетические исследования этих признаков сложными, так как шум имеет тенденцию затемнять эффекты, если размеры выборки не велики.

Однако при достаточно больших выборках исследования геномных ассоциаций (GWAS) признаков старения могут выявить гены и пути, вовлеченные в процесс старения человека. GWAS пытались определить локусы и пути, связанные с продолжительностью здоровья [3](#) [4](#), (родительская) продолжительность жизни [5](#) [6](#) [7](#) и выживаемость до исключительной старости (часто называемой продолжительностью жизни) [8](#) [9](#), с некоторым совпадением результатов. Многомерный анализ коррелированных признаков предлагает перспективу увеличения мощности [10](#), особенно в тех случаях, когда пробы не перекрываются, и может быть в состоянии идентифицировать варианты, влияющие на общий процесс старения.

Здесь мы оцениваем степень генетического перекрытия между опубликованными GWAS трех различных типов фенотипов старения - период здоровья, продолжительность жизни родителей и продолжительность жизни (определяемые как выживание до возраста, превышающего 90-й перцентиль) - и проводим многомерный метаанализ для выявления генетических варианты, связанные со здоровым старением. Впоследствии мы характеризуем половые и возрастные эффекты локусов, которые влияют на все три признака старения, и просматриваем сообщаемые связи с возрастными фенотипами и заболеваниями. Наконец, мы связываем наблюдаемый сигнал в этих локусах с экспрессией специфических генов, включая те, которые в настоящее время изучаются на модельных организмах, и выявляем пути, участвующие в здоровом старении.

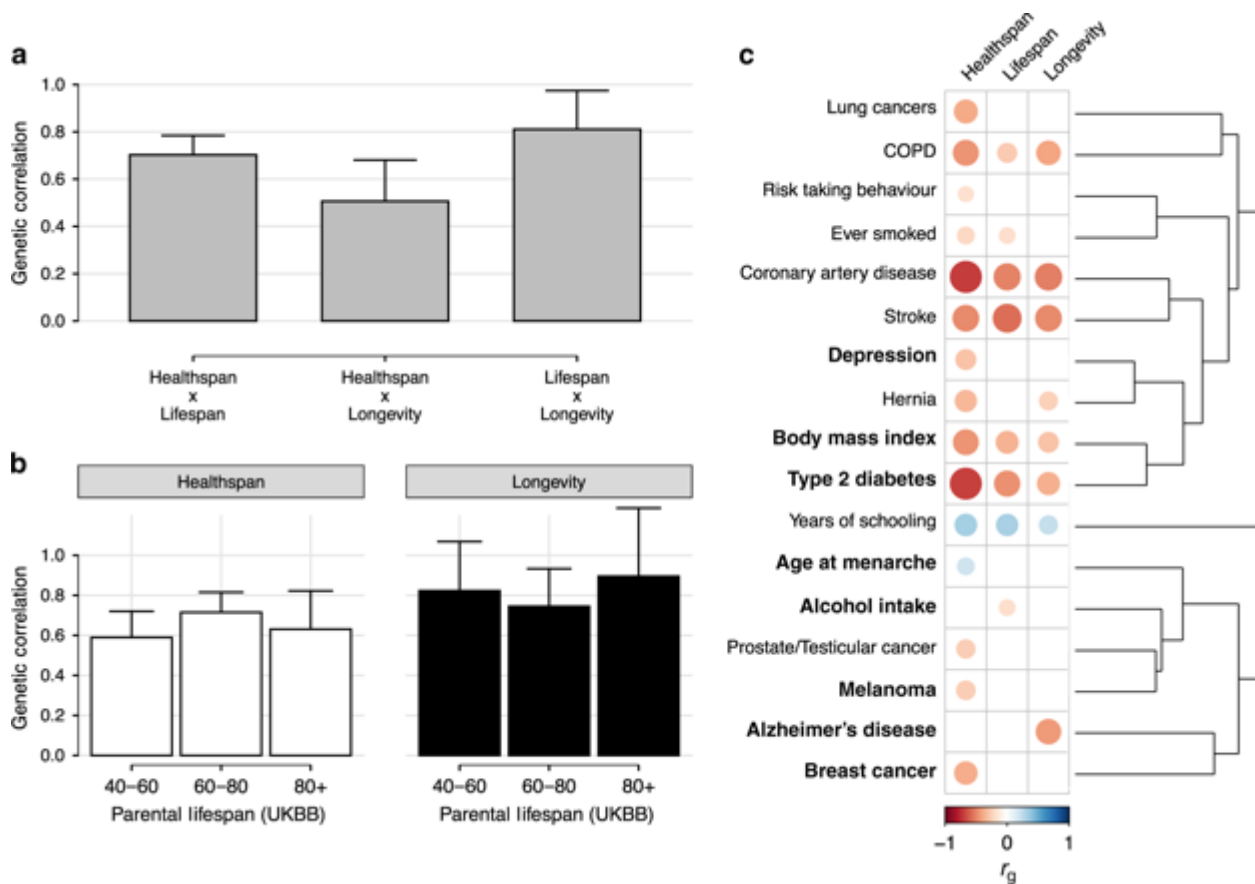
## Полученные результаты

### Генетические корреляции между признаками старения

Мы изучили три общедоступных GWAS с европейским происхождением: перекрывающиеся черты старения: продолжительность жизни ( $N = 300\,477$  человек, 28,3% больше не здоровы), продолжительность жизни родителей ( $N = 1\,012\,240$  родителей, 60% умерших) и продолжительность жизни ( $N_{\text{случаев}} = 11\,262$ ;  $N_{\text{контролирует}} = 25\,483$ ). Черты показывают существенные генетические корреляции ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ), несмотря на различия в демографических показателях возраста, определении черт и дизайне

исследования. Продолжительность жизни родителей сильно коррелирует как с периодом здоровья ( $r_g = 0,70$ ;  $SE = 0,04$ ), так и с продолжительностью жизни ( $r_g = 0,81$ ;  $SE = 0,08$ ), в то время как продолжительность жизни и продолжительность жизни показывают более слабую корреляцию друг с другом ( $r_g = 0,51$ ;  $SE = 0,09$ ) (рис. [1a](#)). Мы выполнили стратифицированную по возрасту GWAS продолжительности жизни родителей в британском биобанке, чтобы оценить, зависят ли генетические корреляции между признаками от возраста, но наши результаты не выявили четкой тенденции в корреляции между диапазоном продолжительности жизни / долголетия и стратифицированной по возрасту полосой продолжительности жизни родителей (рис. [1b](#)).

**Рис. 1: продолжительность жизни, продолжительность жизни родителей и продолжительность жизни тесно связаны между собой.**



Попарная генетическая корреляция между исследованиями человека старением. **b** Генетические корреляции возрастной продолжительности жизни родителей с продолжительностью здоровья и продолжительностью жизни. **c** Генетические корреляции ( $r_g$ ) старения черты с чертами, связанных с разработкой, поведения и болезней. Жирным шрифтом выделены признаки с гетерогенными корреляциями ( $P_{het} < 0,05$ ). Здесь показаны 17 признаков, которые имеют по крайней мере одну значимую ( $FDR < 5\%$ ) генетическую корреляцию с периодом здоровья, продолжительностью жизни родителей или продолжительностью жизни из 27 протестированных признаков. 17 признаков сгруппированы по евклидовой дистанции на основе их генетической корреляции со всеми протестированными признаками (всего 30). См. Дополнительные данные [1](#) полный список корреляций и дополнительную таблицу [1](#) для числа SNP, используемых для расчета каждой попарной корреляции. Пустые квадраты представляют корреляции, которые не прошли множественную тестовую коррекцию. Обратите внимание, что меньшее количество корреляций с продолжительностью жизни пройдет этот порог из-за меньшего размера

выборки этого GWAS. Столбики ошибок представляют 95% доверительные интервалы оценок корреляции. ХОБЛ: хроническая обструктивная болезнь легких.

### **Изображение в полном размере**

Затем мы проверили, могут ли различия в генетике признаков старения быть объяснены различиями в генетических корреляциях с 27 другими признаками. Мы находим, что все три признака старения показывают сходные корреляции ( $P < 0,05 / 81$ ;  $P_{\text{het}} > 0,05$ ) с ишемической болезнью сердца (диапазон здоровья  $r_g = -0,69$ ;  $SE = 0,07$  до продолжительности жизни родителей  $r_g = -0,49$ ;  $SE = 0,10$ ), инсульт (диапазон продолжительности жизни родителей  $r_g = -0,56$ ;  $SE = 0,11$  до периода здоровья  $r_g = -0,47$ ;  $SE = 0,06$ ), хроническая обструктивная болезнь легких (диапазон охвата здоровья  $r_g = -0,45$ ;  $SE = 0,04$  до продолжительности жизни родителей  $r_g = -0,26$ ;  $SE = 0,07$ ) и количество лет обучения в школе (диапазон долголетия  $r_g = 0,24$ ;  $SE = 0,04$  до периода здоровья  $r_g = 0,34$ ;  $SE = 0,03$ ). Тем не менее, мы также находим доказательства различий в корреляциях между признаками ( $P_{\text{het}} < 0,05$ ): объем работоспособности коррелирует с метаболическими особенностями (такими как диабет 2 типа) сильнее, чем в других исследованиях, и показывает отрицательные генетические корреляции с депрессией и раком, особенно меланома ( $r_g = -0,25$ ;  $SE = 0,05$ ), которые не наблюдались в других наборах данных. И наоборот, родительская продолжительность жизни коррелирует однозначно с потреблением алкоголя ( $r_g = -0,18$ ;  $SE = 0,06$ ) и долговечность показали уникальную корреляцию с болезнью Альцгеймера ( $r_g = -0,43$ ;  $SE = 0,11$ ). (Рис. [1c](#); Дополнительные данные [1](#)).

### **Многофакторный метаанализ генома**

Учитывая корреляции между чертами, объединенная MANOVA предлагает перспективу увеличения мощности. Поэтому мы выполнили мета-анализ GWAS периода здоровья, продолжительности жизни родителей и продолжительности жизни, который выявил 24 локуса по общегеномной значимости ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) (Рис. [2](#); Дополнительные данные [2](#); Полная сводная статистика по <https://doi.org/10.7488/ds/2793>). Объединенные статистические данные имели пересечение регрессии по шкале LD 1,064 ( $SE = 0,009$ ). Это предполагает ограниченную инфляцию из-за расслоения населения или родства, и, в соответствии с некоторыми предыдущими исследованиями [11](#), [12](#), мы не корректировали нашу статистику для этого перехвата. *APOE* локус содержал наиболее значительный многовариантный SNP ( $P < 1 \times 10^{-126}$ ), связанный со средним увеличением продолжительности жизни родителей на 12,7 месяца на аллель (95% ДИ: 11,4–14,0) и повышенным отношением шансов к достижению продолжительности жизни 1,66 (1,56–1,77). Тем не менее, отмечая, что <2% из выборки, полученной в ходе исследования состояния здоровья, страдали болезнью Альцгеймера, этот же аллель ассоциировался со средним увеличением объема здоровья всего лишь около 50 дней (2–98).

**Рис. 2. Двадцать четыре многомерных локуса, идентифицированных по общегеномной значимости.**

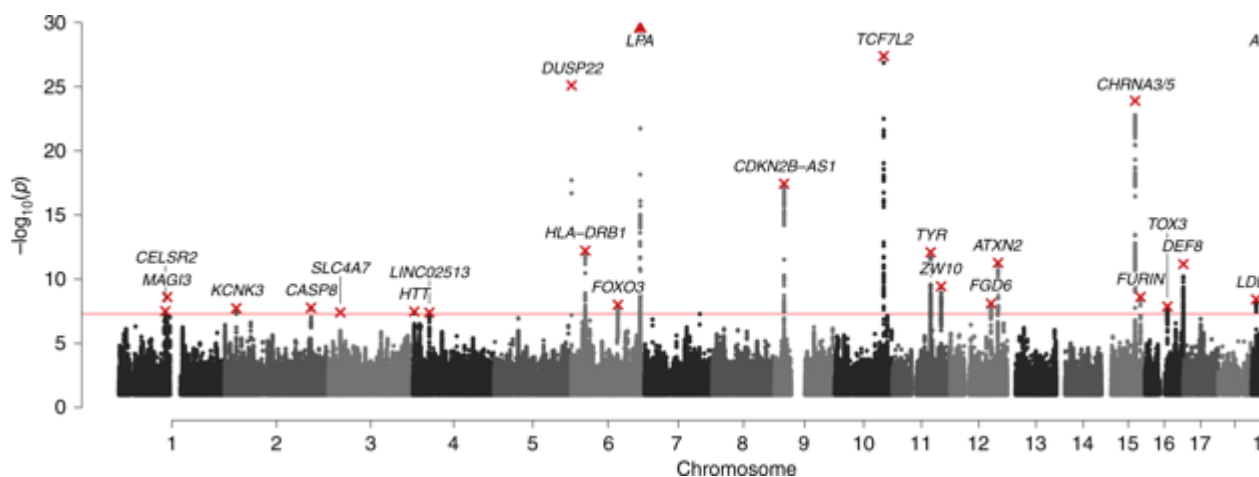


График Манхэттена, показывающий номинальную силу ассоциации  $-\log_{10}(P)$  (двусторонняя) на оси  $Y$  против хромосомного положения SNP на оси  $X$ , где нулевая гипотеза не связана с периодом здоровья, продолжительностью жизни родителей, и долголетие. Красная линия представляет порог значимости для всего генома ( $5 \times 10^{-8}$ ). Аннотированы ближайший ген (ы) к ведущему SNP (красным) каждого локуса.  $Y$ -Axis был ограничен на уровне  $5 \times 10^{-30}$  до разборчивости помощи; SNP, проходящие через этот предел, представлены в виде треугольников: *LPA*,  $P = 3,8 \times 10^{-30}$ , *APOE*,  $P = 9,6 \times 10^{-127}$ .

### **Изображение в полном размере**

Двадцать один из 24 многомерных GWAS-локусов, достигающих значимости для всего генома, имел направленно согласованные эффекты в трех исследованных наборах данных, а 18 были номинально значимыми ( $P < 0,05$ ) в двух или более наборах данных (дополнительная рис. 1). Поиск основных SNP и близких прокси в каталоге GWAS и PhenoScanner показал, что локусы, специфичные для диапазона здоровья (т. е.  $P < 0,05$  только в наборе данных о здоровье), были в основном связаны с раком кожи и метаболическими признаками, в то время как локусы, специфичные для продолжительности жизни родителей были связаны с курением и принятием риска (Дополнительные данные 3). Связи с этими фенотипами предполагают, что эти варианты влияют (поведение, ведущее к) на воздействие на окружающую среду и, таким образом, вероятно, отражают внешние процессы старения. Поскольку нас в первую очередь интересовали генетические вариации, влияющие на внутренний процесс старения, мы сосредоточили оставшуюся часть этого исследования на генетических вариантах, достигающих номинальной значимости во всех трех наборах данных, которые с меньшей вероятностью связаны с воздействием, связанным с исследованием или популяцией.

Десять локусов достигли номинальной значимости ( $P < 0,05$ ) во всех трех наборах данных GWAS (таблица 1). Пять из них представляют особый интерес, поскольку они не содержат значимых для всего генома SNP ни в одном отдельном наборе данных. Свинца многомерный SNP из этих локусов rs2643826 включают в себя (ближайший ген *SLC4A7*), rs17499404 (*LINC02513*), rs1159806 (*FOXO3*), rs61905747 (*ZW10*) и rs12830425 (*FGD6*) (Дополнительный фиг. 2 - 6). Ведущий SNP вблизи *FOXO3* находится в умеренном неравновесном сцеплении (LD) ( $r^2 > 0,4$ ) с rs2802292, известным кандидатом SNP из исследований долголетия<sup>13</sup>. Учитывая, что некоторые из локусов показывают значения  $P$  вблизи порога значимости для всего генома (т.е. *SLC4A7* и *LINC02513*), репликация этих локусов в больших независимых когортах, которые еще не были доступны для нас, является оправданной.



**Таблица 1 Десять локусов действуют по всем трем признакам старения, достигая номинального значения в каждом наборе данных.**

### Таблица в натуральную величину

Связи с полом, возрастом и возрастными заболеваниями

Затем мы проверили, проявляют ли локусы, представляющие интерес, различное влияние на продолжительность жизни родителей в зависимости от пола, используя сводные статистические данные GWAS родителей по полу, полученные из Timmers et al. [7](#). Мы находим доказательства полового диморфизма для аллеля ApoE ε4 ( $\beta_{\text{отцов}} = 0,08$ ,  $\beta_{\text{матерей}} = 0,13$ ,  $P_{\text{diff}} = 1,5 \times 10^{-6}$ ) и доказательств отсутствия полового диморфизма для свинцовых SNP вблизи *LINC02513*, *SLC4A7*, *LPA*, *TOX3* и *FOXO3* (<20% разница или  $P_{\text{diff}} > 0,50$ ). Для остальных локусов, рядом с *CDKN2B-AS1*, *ZW10*, *FGD6* и *LDLR*, оценки точек размера эффекта могут отличаться более чем на 20%, но нам понадобится больший размер выборки, чтобы можно было с уверенностью обнаружить эту разницу (дополнительная рис. [7](#)).

Посмотрев на те же SNP в нашей GWAS продолжительности жизни с *разбивкой по возрасту*, мы обнаружим, что все локусы, кроме *APOE* и *SLC4A7*, показывают тенденцию к снижению величины эффекта с возрастом родителей. Эта тенденция значима для локуса *APOE* ( $P_{\text{скорректирована}} = 0,01$ ), причем величина эффекта аллеля ε4 увеличивается на 32% (25–39%) при каждом 10-летнем увеличении выживаемости родителей. Хотя мы недостаточно сильны для подтверждения тенденций в отношении оставшихся локусов, мы находим, что в совокупности средний эффект защитных аллелей этих девяти локусов уменьшается на 24% (13–34%;  $P_{\text{скорректирован}} = 1 \times 10^{-4}$ ) для каждые 10 лет увеличение выживаемости родителей (дополнительная рис. [8](#)).

Мы также обнаружили, что интересующие локусы ранее были связаны на значительном уровне генома с несколькими возрастными заболеваниями и / или фенотипами. Продлевающий жизнь аллель большинства локусов связан со снижением фенотипов сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе SNP вблизи стареющих локусов *SLC4A7*, *FGD6* и *LINC02513*, обнаруженных в этом исследовании. Интересно, что защитные варианты вблизи *FOXO3* связаны со снижением метаболического синдрома, но также и со снижением когнитивных способностей. Увеличивающие продолжительность жизни SNP вблизи *APOE*, *FOXO3* и *FGD6* связаны с усилением мер дегенерации желтого пятна (дополнительная рис. [9](#); Дополнительные данные [3](#)).

### Гены и пути старения

Оценивая локусы, представляющие интерес для колокализации с локусами количественных признаков экспрессии генов (eQTL), мы находим убедительные доказательства ( $FDR_{\text{SMR}} < 5\%$ ;  $P_{\text{HEIDI}} > 1\%$ ; см. «Методы») колокализации eQTL с *цис*-действием для восьми из 10 локусов. Всего мы выделяем 27 уникальных генов, действующих в 32 тканях, особенно в цельной крови (12 генов) и большеберцовом нерве (7 генов) (Дополнительные данные [5](#)). В крови более высокие уровни экспрессии *BCL3* и *СКМ* (вблизи *APOE*); *СТС-510F12.2*, *ILF3*, *KANK2* и *PDE4A* (вблизи *LDLR*); *USP28* и *АНКК1* (около *ZW10*); и *CDKN2B* связаны с увеличением многовариантных признаков старения (т. е. улучшенной выживаемости), тогда как обратное справедливо для *EXOC3L2* (около *APOE*), *TTC12* (около *ZW10*) и *FOXO3*. Для многомерного сигнала вблизи *SLC4A7* мы находим колокализацию с экспрессией *NEK10* (печень); для сигнала около *LPA* мы находим колокализацию с

экспрессией *SLC22A1 / A3* (множественные ткани) и *MAP3K4* (гипофиз); и для сигнала около *FGD6* мы находим колокализацию с выражением Сам *FGD6* (жировой / артериальный). В том числе *транс* -Актерского eQTL из крови, сохраняя при этом один и тех же пороговых значений для Совместной локализации, мы дополнительно обнаруживаем более высоких уровни экспрессии *FOXO3B* colocalises с жизнью удлинителем сигнала вблизи *FOXO3* . Когда мы включаем гены , которые не могут быть проверены на гетерогенность ( $N_{eQTL} < 3$ ), мы идентифицируем один дополнительный *цис* - Актерского и 49 дополнительных *транс* - генов -Актерских (из которых 10 colocalise с сигналом вблизи *LINC02513* ) (таблица [2](#) ; дополнительные данные [5](#) ).

**Таблица 2 eQTL для 78 генов колокализуется с сигналом GWAS в 9 из 10 локусов, представляющих интерес.**

### **Таблица в натуральную величину**

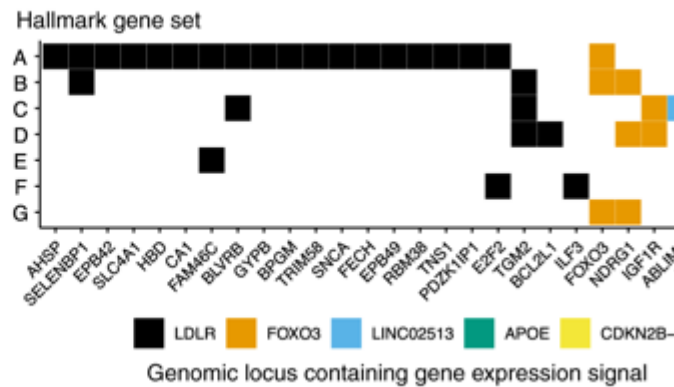
Для определения возрастной экспрессии идентифицированного *цис* - и *транс* - Актерского генов, мы провели просмотрные в наборе данных Петерс и др. [14](#) . Этот большой набор данных содержит ассоциации генов с возрастом в цельной крови, поэтому мы ограничились *цис* - и *транс* -Актерское генов , идентифицированных в наборах данных цельной крови. Мы обнаружили, что экспрессия *FOXO3* увеличивается с возрастом в этом наборе данных, что согласуется с выражением уменьшения продолжительности жизни (Дополнительные данные [6](#) ). Кроме того, один *цис* - (*ILF3* ) и две *транс* - гены -Актерских (*E2F2* и *PDZK1IP1* ) в локусе *LDLR* демонстрирует сходный эффект (то есть увеличение или уменьшение экспрессии с возрастом в сочетании с уменьшением или увеличением экспрессии, продлевающей жизнь, соответственно). Самые интересное, однако, кажется, *LINC02513* локус, который показал несколько *транс* - генов -Актерских быть сильно подавлен с возрастом, в то время как ведущая жизнью удлинителями выражения варианта увеличивается. *LEF1* , *CCR7* и *ABLIM1* даже принадлежат к наиболее сильно затронутым генам во всем транскриптомном наборе данных. Это указывает на то, что эта длинная межгенная небелковая кодирующая РНК может служить главным регулятором возрастной транскрипции в цельной крови.

Наконец, тестирование полного списка *цис* - и *транс* - генов -Актерских для набора генов обогащения в 50 клейме и 7350 биологических путях процесса, мы находим значительное обогащение ( $P_{регулируется} < 0,05$ ) в семи наборах генов отличительного признака и 32 биологических процессов. Наборы отличительных генов с наибольшим обогащением включают метаболизм гема, гипоксию и раннюю реакцию на эстрогены (рис. [3](#) ). Обогащенные биологические пути группируются в категории, включающие апоптотическую передачу сигналов, химический гомеостаз и развитие эритроцитов и миелоидных клеток, среди прочего (дополнительная рис. [10](#) ; дополнительные данные [7](#) ).

**Рис. 3: Семь характерных генных путей обогащены генами, связанными со старением.**



|   | Hallmark gene set           | <i>N</i> | <i>P</i>            | <i>P</i> <sub>adj</sub> |
|---|-----------------------------|----------|---------------------|-------------------------|
| A | Involved in haem metabolism | 19/198   | $2 \times 10^{-25}$ | $1 \times 10^{-24}$     |
| B | Upregulated during hypoxia  | 4/193    | $3 \times 10^{-4}$  | $2 \times 10^{-3}$      |
| C | Oestrogen response (early)  | 4/196    | $3 \times 10^{-4}$  | $2 \times 10^{-3}$      |
| D | Upregulated by IL2/STAT5    | 4/196    | $3 \times 10^{-4}$  | $2 \times 10^{-3}$      |
| E | Downregulated by KRAS       | 3/190    | $3 \times 10^{-3}$  | 0.0180                  |
| F | G2/M cell cycle progression | 3/195    | $3 \times 10^{-3}$  | 0.0198                  |
| G | Involved in p53 pathway     | 3/197    | $3 \times 10^{-3}$  | 0.0205                  |



*N* число генов, представляющих интерес против общего числа генов в наборе генов, для которых eQTL доступны. *P* Номинальное значение *P* гипергеометрического теста на обогащение (против 24 670 фоновых генов). *P*<sub>bonf</sub> Bonferroni - скорректированное значение *P* для тестирования семи отличительных путей (содержащих как минимум три гена). На рисунке показаны отдельные гены на оси *x*, а пути-метки перечислены на оси *y*, соответствующие порядку таблицы. Квадраты представляют присутствие гена в наборе генов.

### Изображение в полном размере

#### Менделевская рандомизация железных признаков

Мы предположили, что влияние метаболизма гемоглобина и химического гомеостаза на продолжительность жизни, продолжительность жизни родителей и продолжительность жизни могут быть опосредованы биодоступностью железа, и исследовали эту гипотезу, используя MR суммарной статистики GWAS по признакам, связанным с железом, то есть железо в сыворотке, log ferritin и трансферрин (процентное насыщение и абсолютные уровни) в сравнении с нашими результатами GWAS. В одномерной структуре MR мы находим свидетельство причинного эффекта для сывороточного железа (FDR <5%), которое, по-видимому, согласуется с допущениями MR и устойчиво к выбросам (дополнительная рис. 11; дополнительные таблицы 2 и 3.). Мы также находим некоторые доказательства влияния насыщения трансферрина. Тем не менее, эта ассоциация в первую очередь обусловлена хорошо известным локусом наследственного гемохроматоза и свидетельствует о нарушении предположения о плейотропии (т. Е. Ненулевой перехват MR-Egger). Поэтому мы проверили все железные признаки как воздействия одновременно в многомерном MR-анализе, с нашим GWAS в качестве результата, чтобы найти более надежные доказательства причинных эффектов (FDR <5%;  $\beta$ - перехват = 0,0012; 95% ДИ от -0,0005 до 0,0029) сыворотки. железа, уровни трансферрина и насыщение трансферрина. Эти эффекты не обусловлены только одним из локусов, в том числе наследственным локусом гемохроматоза, что подтверждается анализом «один-единственный» (Дополнительные данные 8.). Хотя единицы причинно-следственных связей одинаковы для разных воздействий (и имеют отношение к значениям *P*), их трудно интерпретировать. Поэтому мы повторили процедуру для отдельных характеристик компонентов: период здоровья, продолжительность жизни родителей и продолжительность жизни, признав, что уменьшение эффективного размера выборки, вероятно, приведет к недостаточным оценкам величины эффекта, хотя они дают ощущение направления и величины эффекта в измеримых единицах. (Таблица 3). Размеры многомерного эффекта MR кажутся больше, чем у одномерного MR, вероятно, из-за гомеостаза, то есть вариация одного воздействия обычно защищается другим. Например,

окислительное повреждение от сывороточного железа может быть в значительной степени предотвращено, когда металл связан с трансферрином.

**Таблица 3 Многовариантное MR-исследование показателей, связанных с железом, в отношении продолжительности здоровой жизни, продолжительности жизни родителей и продолжительности жизни показывает защитный эффект для трансферрина и вредный эффект для сывороточного железа.**

### Таблица в натуральную величину

#### Обсуждение

Генетические корреляции между общедоступным сроком службы, продолжительностью жизни родителей и продолжительностью жизни GWAS показывают, что эти черты составляют 50% или более от их основной генетики. Выполняя многомерный мета-анализ сводной статистики GWAS, мы выделяем 24 геномных региона, влияющих на один или несколько признаков. Десять регионов представляют особый интерес, так как они связаны со всеми тремя признаками старения и являются вероятными кандидатами для выявления внутренних процессов старения, а не внешних источников старения. Пять из представляющих интерес локусов не связаны на значительном для всего генома уровне в каком-либо отдельном наборе данных, включая область вблизи *FOXO3*, которая до сих пор была выделена только в исследованиях по изучению ассоциации генов-кандидатов (см. Sanese et al. [15](#).) и никогда не имеет общегеномного значения. Влияние локусов интереса на продолжительность жизни мужчин и женщин в основном одинаково, хотя их влияние на выживаемость может быть несколько более сильным в среднем возрасте (40–60 лет) по сравнению со старостью (> 80 лет). Аллель ApoE ε4 является исключительным в этом отношении, так как его эффект сильнее у женщин и увеличивается с возрастом, вероятно, из-за его хорошо известной связи с болезнью Альцгеймера [16](#). Мы находим эти локусы, представляющие интерес, колокализуя с экспрессией 28 *цис*-генов и 50 *транс*-генов, некоторые из которых, как известно, становятся дифференциально выраженными с увеличением возраста. Наконец, мы находим, что эти гены обогащены семью наборами генных признаков (в частности, метаболизм гемов) и 32 в значительной степени пересекающихся биологических путей (включая апоптоз и гомеостаз), и в соответствии с выделенными путями, мы находим причинную роль для уровней железа в здоровой жизни в рамках MR.

К интерпретации результатов MR следует относиться с некоторой осторожностью, и необходима прозрачность применяемого метода, а также анализ чувствительности [17](#). Таким образом, мы использовали взвешенный подход с использованием обратной дисперсии в установке MR с двумя выборками, используя независимую сводную статистику GWAS, чтобы обеспечить подтверждение для определения метаболизма гемов (см. Методы). Перекрытие выборки между GWAS, связанным с железом, и нашим исследованием составило <2,5%. Инструментальными переменными были независимые значимые по всему геному SNPs ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ), подтвержденные знаниями о биологической достоверности, так как они включали несколько переносчиков железа и наследственный локус гемохроматоза, последний из которых оказал наибольшее влияние на железо, в соответствии с ожиданиями [18](#). Причинный эффект железа дополнительно подтверждается двумя анализами чувствительности: один показывает отсутствие признаков плеiotропии (MR-Egger), а другой показывает, что наблюдаемый эффект является устойчивым к исключению выбросов (не учитывается).

Антагонистические теории плейотропии и гиперфункции старения предсказывают наличие генетических вариантов, важных для роста и развития в молодости, с вредными эффектами к концу репродуктивного окна [19](#) · [20](#) . Хотя мы не можем напрямую уловить генетическое воздействие на людей в возрасте до 40 лет из-за структуры исследования наших наборов данных, мы обнаружили, что вариант, продлевающий жизнь, близок к *FOXO3* связан с задержкой в возрасте при менархе и уменьшением внутрочерепного объема и когнитивных способностей. Таким образом, представляется, что существуют локусы, демонстрирующие антагонистические эффекты, хотя мы не можем определить, связано ли это с истинной плейотропией или со связью причинных вариантов внутри области LD. Если первое будет верным, это добавит к существующим доказательствам антагонистической плейотропии у людей, которая включает два недавних исследования, которые показали антагонистические плейотропные эффекты для генов, вовлеченных в ишемическую болезнь сердца [21](#) и старение [22](#), Однако почти все локусы, представляющие интерес, тесно связаны с фенотипами сердечно-сосудистой системы и клеток крови, без явных антагонистических эффектов, в соответствии с устоявшимися знаниями о том, что сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности и заболеваемости во всем мире [23](#) .

Ранее было показано, что некоторые из идентифицированных генов влияют на продолжительность жизни в экспериментах на модельных организмах. Например, нокауты ортологов *APOE* , *LDLR* , *CDKN2B* и *RBM38* у мышей сокращают их продолжительность жизни на [24](#) · [25](#) · [26](#) · [27](#) , тогда как нокаут *IGF1R* оказывает противоположный эффект [28](#) . Аналогично, избыточная экспрессия ортолога *FOXO3* у *Drosophila melanogaster* [29](#) и ортолога *SNCA* у *Caenorhabditis elegans* [30](#) показали, чтобы продлить свою продолжительность жизни. Многие из наших генов также обогащены путями, ранее связанными со старением у эукариотических модельных организмов, включая геномную стабильность, клеточное старение и восприятие питательных веществ [31](#) . Например, *FOXO3* и *IGF1R* являются хорошо известными игроками, модулирующими выживание в ответ на ограничение питания [32](#) , но мы также выделяем гены, участвующие в ответе на повреждение ДНК и апоптоз, такие как *CDKN2B* , *USP28* , *E2F2* и *BCL3*, В дополнение к признакам, обнаруженным в модельных организмах, наши результаты показывают, что обмен веществ гемоглобина может играть роль в старении человека. Этот путь включает гены, вовлеченные в процессинг гем и дифференцировку эритробластов [33](#) . Хотя обогащение в значительной степени обусловлено генами, связанными с локусом *LDLR* , гены, связанные с другими интересующими локусами (такими как *FOXO3* , *CDKN2B* , *LINC02513* ), участвуют в сходных биологических путях: миелоидной дифференцировке, гомеостазе эритроцитов и химическом гомеостазе.

Анализ путей имеет потенциальные ограничения из-за коррелятивного характера генов, используемых для тестирования на обогащение, что может привести к ошибкам типа 1 [34](#) . Однако сильный сигнал для метаболизма гемоглобина в сочетании с результатами МРТ позволяет предположить, что доказательства участия этого пути в старении человека достаточно надежны. С возрастом синтез гема снижается, а его дефицит приводит к накоплению железа, окислительному стрессу и митохондриальной дисфункции [35](#) . В свою очередь, накопление железа помогает патогенам поддерживать инфекцию [36](#) , что согласуется с известным увеличением восприимчивости к инфекции с возрастом [37 лет.](#) В головном мозге аномальный железный гомеостаз обычно наблюдается при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера и Паркинсона и

рассеянный склероз [38](#) . Концентрация ферритина в плазме, являющаяся показателем накопления железа, когда он не отрегулирован для уровней железа в плазме, была связана с преждевременной смертностью в обсервационных исследованиях [39](#) и была связана с заболеванием печени, остеоартритом и системным воспалением в исследованиях MR [40](#) · [41](#) .

Особая сила этого исследования - способность идентифицировать локусы, разделяемые несколькими признаками, без необходимости в дополнительном сборе образцов. Сравнивая силу многовариантной ассоциации в наших 10 локусах интереса с силой ассоциации в каждом отдельном GWAS, мы оцениваем, что объединенные статистические данные эквивалентны медианному увеличению размера выборки на 127% (95% ДИ: 52–728%; ~ 380 876 человек) для исследования Healthspan, 76% (23–146%; ~ 768 578 родителей) для исследования продолжительности жизни родителей и 415% (59–620%; ~ 46 726 случаев) для исследования продолжительности жизни. Это увеличение мощности особенно важно для последних, поскольку размер выборки GWAS для продолжительности жизни, вероятно, не улучшится в ближайшем будущем из-за ограниченной доступности данных о долгоживущих людях. Продемонстрировав преимущества совместного изучения трех признаков старения,[42](#) , для дальнейшего улучшения мощности.

Из ассоциации возрастных заболеваний и хорошо известных локусов старения *APOE* и *FOXO3* ясно, что мы в некоторой степени *фиксируем* процесс старения человека. Тем не менее, некоторые определения участвуют в определениях. С одной стороны, в настоящее время нет общепринятых стандартов для измерения объема здоровья [43](#) . Зенин и соавт. [3](#) определить диапазон здоровья на основе частоты восьми наиболее распространенных заболеваний, экспоненциально увеличивающейся в зависимости от возраста в их выборке. Таким образом, их черта в значительной степени зависит от характеристик британской группы биобанков, которые были в возрасте 40–69 лет, когда их завербовали в 2006–2010 годах, и две трети из которых еще не страдали возрастным заболеванием. Таким образом, локусы, оказывающие влияние на заболевания среднего возраста (рак и болезни сердца), вероятно, чрезмерно представлены в нашем анализе. Редкость болезни Альцгеймера в образце британского биобанка также объясняет ограниченную ассоциацию *APOE* в области здравоохранения GWAS, по сравнению с другими признаками старения. Точно так же продолжительность жизни родителей GWAS зависит от наиболее распространенных причин смерти в родительском поколении. Таким образом, наблюдаемые кардиометаболические ассоциации могут в некоторой степени отражать большое влияние этих заболеваний на смерть в Европе несколько десятилетий назад. Будущие исследования дополнительных когорт с более широкими возрастными диапазонами, частотой заболеваний и причинами смерти (включая лиц неевропейского происхождения) смогут показать, действительно ли локусы, общие для признаков старения, действительно независимы от характеристик когорты и отражают общее биологическое старение. механизмы.

Многофакторный анализ признаков не дает естественного комбинированного эффекта или направления эффекта. Колокализация eQTL с интересующими локусами требует указаний эффектов для проверки на неоднородность инструментов. Таким образом, мы использовали направление суммы баллов  $Z$  базовых признаков, чтобы назначить направление баллам  $Z$ , полученным из значений MANOVA  $P$ . Это хорошо работает для SNP с согласованным воздействием на признаки старения, но менее точно, когда SNP имеют гетерогенные или антагонистические эффекты. Например, SNP, связанный с увеличением срока службы здоровья и равным уменьшением продолжительности жизни родителей -

хотя, вероятно, редко - будет иметь большой Зоценка в MANOVA, но нет четкого направления эффекта. Это ограничение принесет некоторую неоднородность в колокационный анализ и, как результат, приведет к завышению статистики HEIDI. Кроме того, колокализация экспрессии генов ограничена количеством eQTL ткани (при недостаточной мощности некоторых тканей) и не отражает эффект вариации кодирования. Могут быть дополнительные гены с высоко тканеспецифическими эффектами или эффектами, зависящими от структуры или сплайсинга изоформ, которые мы не можем обнаружить.

Выделенные нами пути в основном связаны с биологическими процессами химического и клеточного гомеостаза и, следовательно, могут быть распространены на все популяции. Тем не менее, важно отметить, что все сводные статистические данные GWAS, использованные в нашем исследовании, были получены от лиц европейского происхождения, и необходима дополнительная последующая работа для проверки наших результатов у лиц из других этнических групп. Например, определенные характеристики популяции, такие как уровни ожирения и потребление мяса, могут влиять на биодоступность железа [44](#) и, следовательно, на относительную важность метаболизма гема при старении.

Другое ограничение заключается в том, что наш метаанализ, как и многие другие, ориентирован на выявление аддитивных генетических вариантов. Эволюционная теория старения предсказывает, что рецессивные варианты могут оказывать большее влияние на физическую форму [45](#), и этот прогноз подтверждается недавним исследованием взаимосвязи между рецессивными мутациями, связанными с гемохроматозом, и заболеваемостью [41](#). Исследования наследуемости продолжительности жизни показывают, что небольшое, но значительное количество фенотипических вариаций может быть объяснено эффектами доминирования [46](#), и поэтому в будущих исследованиях также следует попытаться изучить влияние рецессивных вариантов на признаки старения.

Важно отметить, что гены, которые мы выделили, демонстрируют естественные вариации в популяции людей, а некоторые из них демонстрируют измененные уровни экспрессии с увеличением возраста, что делает их хорошими кандидатами для терапевтического вмешательства. Тем не менее, колокализация экспрессии генов может быть вызвана скорее плейотропией, чем причинностью, и существует необходимость подтвердить влияние генетических вариантов в экспериментальных моделях, чтобы подтвердить их роль в этиологии заболевания. Например, мы нашли продлевающие жизнь варианты колокации со сниженной экспрессией *FOXO3* в крови, которая сама становится все более выраженной с увеличением возраста, но эксперименты показывают, что ген обладает многими защитными функциями, включая детоксикацию активных форм кислорода и восстановление повреждений ДНК [15](#). Наблюдаемая обратная связь между здоровой жизнью и экспрессией *FOXO3* может отражать, что у здоровых людей меньше окислительного повреждения и им требуется меньше *FOXO3* для смягчения этого повреждения.

В заключение, проблема изучения генетики старения у людей - низкой наследуемости и ограниченности выборок - может быть в некоторой степени преодолена путем объединения больших исследований тесно связанных фенотипов, которые охватывают элементы процесса старения. Сосредоточение внимания на совпадении между различными популяциями и возрастными признаками показало, что некоторые пути старения, обнаруженные у модельных организмов, также применимы к людям, и выделило



гены и пути у людей, которые теперь могут быть дополнительно протестированы на модельных организмах. Это исследование и последующая работа с генами, которые мы выдвинули на первый план, в конечном итоге приведут к терапевтическим целям, которые могут уменьшить бремя возрастных заболеваний, продлить здоровые годы жизни и увеличить шансы стать долгожителями без периоды заболеваемости.

## методы

### Источники данных

Мы загрузили три общедоступных набора сводной статистики по состоянию здоровья [47](https://doi.org/10.5281/zenodo.1302861) ( <https://doi.org/10.5281/zenodo.1302861> ), продолжительности жизни родителей [48](https://doi.org/10.7488/ds/2463) ( <https://doi.org/10.7488/ds/2463> ) и продолжительности жизни [9](https://www.longevitygenomics.org/downloads) ( <https://www.longevitygenomics.org/downloads> ), чье происхождение кратко описано здесь.

### при сохранении здоровья

Healthspan GWAS состоит из 300 477 неродственных лиц британского происхождения из британского Биобанка. Статистические данные были рассчитаны путем подбора моделей выживания Кокса-Гомперца с событиями, определенными как первая частота одного из семи заболеваний (любой рак, диабет, инфаркт миокарда, инсульт, хроническая обструктивная болезнь легких, деменция и застойная сердечная недостаточность) или самой смерти. Остатки мартингейла из этой модели затем регрессировали относительно доз, вмененных HRC. Из 84 949 человек, которые пережили какое-либо событие (и, следовательно, имели полный охват здоровья), 51,3% испытали событие рака, 18,0% - диагноз диабета и 17,1% - событие миокарда. Менее 5% людей испытали свое первое событие из-за одного из оставшихся заболеваний. См. Zenin et al. [3](#) для деталей. После удаления однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) с дублирующимися rsID (  $N = 19,386$  ) были получены сводные статистические данные для 5,429,268 общих ( $MAF \geq 0,05$ ) и 5860,562 редких ( $MAF < 0,05$ ) SNP.

### Продолжительность жизни родителей

Родительская продолжительность жизни GWAS состоит из неродственных лиц с европейским происхождением, которые сообщили о 512 047 матери и 500 193 отцовской жизни, из которых 60% были полными. Статистические данные для каждой участвующей когорты были рассчитаны путем подгонки моделей выживания Кокса к выживаемости отца и матери отдельно, с поправкой на предметный пол, по меньшей мере, 10 основных компонентов и ковариаты для конкретного исследования, такие как партия генотипирования и массив. Остатки мартингейла в моделях выживания регрессировали в зависимости от дозировки (вмененной HRC). Результаты по отцу и матери были объединены двумя разными способами: остатки отца и матери из британского Биобанка были объединены до регрессии, а сводная статистика по отцу и матери из других когорт была подвергнута мета-анализу с поправкой на фенотипическую корреляцию между родителями. См. Timmers et al. [7](#) для деталей. Сводная статистика была доступна для 5 526 246 распространенных ( $MAF \geq 0,05$ ) и 3559402 редких ( $MAF < 0,05$ ) SNP.

### Долголетие

GWAS долголетия состоит из неродственных лиц европейского происхождения, которые дожили до возраста, превышающего 90-й перцентиль выживаемости (  $N_{случаев} = 11,262$  ), или чей возраст при последнем посещении (или на момент смерти) был на уровне

или до 60-го перцентиля возраст ( $N_{\text{контролей}} = 25\,483$ ). Статистические данные для каждой участвующей когорты были рассчитаны с использованием логистической регрессии и 1000 G-фазы, вмененной в версию 3, с поправкой на клиническое место, известные семейные отношения и / или первые четыре основных компонента (если применимо) и впоследствии объединены с использованием метаанализ с фиксированным эффектом. Смотри Deelen et al. [9](#) для деталей. После удаления SNP с дублирующими идентификаторами ( $N = 17\,152$ ), суммарная статистика была доступна для 6 657 238 общих ( $MAF \geq 0,05$ ) и 2 181 962 редких ( $MAF < 0,05$ ) SNP.

### Возрастно-стратификационный анализ выживаемости

Мы провели серию дополнительных, GWAS, стратифицированных по возрасту, с использованием выборки из 325 614 неродственных лиц британского происхождения из британского Биобанка (как определено по геномному PCA и родству 3-й степени или ближе) [49](#), чтобы рассчитать эффекты, характерные для возрастной полосы. ОНП на продолжительность жизни родителей. Эти люди отвечали на вопросы, касающиеся их семейной истории, с помощью опросника с сенсорным экраном, включая их статус усыновления и возраст родителей или возраст в случае смерти. Контроль качества был выполнен в версии R 3.6.0, как в Timmers et al. [7](#), начиная с 409 692 лиц британского происхождения и исключая усыновленных, имели двух родителей, которые умерли до 40 лет или не предоставили информацию о возрасте родителей ( $N = 12\,406$ ; 3,0%). Кроме того, мы исключили лиц, которые отозвали свое согласие на участие по состоянию на 16 октября 2018 года, и всех, кроме одного, из каждой связанной группы лиц ( $N = 71\,672$ ; 17,5%). Связанные лица были исключены, так как смешанное моделирование не совсем понято в контексте метода родственных когорт [7](#). Оставшиеся 325 614 человек сообщили о 312 088 и 322 672 продолжительности жизни отца и матери, соответственно, из которых 67,7% были полными. Затем продолжительность жизни родителей была разделена на три возрастные группы: 40–60, 60–80 и 80–120, исключая родителей, умерших до начала этой возрастной группы, и рассматривая любого родителя, который выжил по крайней мере до конца возрастной группы, как жив (то есть подвергнут цензуре). Примерные описания каждой возрастной группы подробно описаны в дополнительной таблице [4](#). Используя выживаемость пакета R, модели пропорционального риска Кокса подбирались отдельно для каждого возрастного диапазона отца и матери - всего шесть комбинаций - с поправкой на субъектный пол, партию и группу генотипирования и первые 40 основных генетических компонентов.

$$h(x) = h_0(x) \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)$$

(1)

где  $h(x)$  - опасность родителя в возрасте  $x$ ,  $h_0(x)$  - базовая опасность, а  $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n$  - величины эффекта (натуральный логарифм отношения опасности), связанные с ковариатами  $X_1, X_2, \dots, X_n$ . Остатки Мартингейла в этих моделях были взяты [50](#), разделены на долю мертвых и масштабных эффектов в отношении рисков и удвоены для учета вменения родительского генотипа [5](#), а затем регрессированы против дозировки аллелей субъекта в аддитивной модели с использованием RegScan [51](#). Индивидуальные родительские статистические данные о продолжительности жизни были объединены с использованием метаанализа обратной дисперсии, надувая стандартные ошибки чтобы учесть корреляцию между родительскими фенотипами ( $r_p$ ),  $1 + r_p \sqrt{1 + r_p}$



## Генетический корреляционный анализ

Для оценки генетической корреляции между признаком старения GWAS, стратифицированной по возрасту продолжительности жизни родителей (как описано выше) и 27 GWAS европейского происхождения с признаками развития, поведения и заболевания использовалась регрессия LD-показателя [52](#) (дополнительная таблица [1](#)). В соответствии с рекомендациями [53](#), несовершенные вмененные ( $INFO < 0,9$ ) и низкочастотные ( $MAF < 0,05$ ) SNP, а также те, которые находятся в главном комплексе гистосовместимости, были отброшены до объединения сводной статистики с эталонной панелью HarMap3 для уменьшения статистического шума. В среднем 1 086 952 SNP (диапазон 866 405–1 181 238) были использованы для расчета генетических корреляций для набора сводных статистических данных, основанных на весах регрессии по шкале LD, полученных от европейских индивидуумов.

## Многомерное геномное сканирование

Сводные статистические данные о показателях здоровья, продолжительности жизни родителей и продолжительности жизни были мета-проанализированы с использованием MANOVA, при этом учитывались корреляции между исследованиями из-за (ограниченного) совпадения выборок и корреляции между признаками, как это реализовано в MultiABEL v1.1-6 [10](#). Корреляции были рассчитаны на основе суммарной статистики путем взятия корреляций в оценках эффекта из независимых SNP между исследованиями (60 338 SNP по умолчанию, предоставленных MultiABEL и распределенных между исследованиями). Эти оценки корреляции варьировались от 0,013 между периодом здоровья и продолжительностью жизни до 0,094 между периодом здоровья и продолжительностью жизни родителей, отражая небольшую степень совпадения выборки и / или фенотипической корреляции. Суммарная статистика ассоциации была рассчитана для 7 320 282 SNP, которые были распределены между исследованиями, из которых 5 278 109 были обычными ( $MAF \geq 0,05$ ) и 2 042 173 были редкими ( $MAF < 0,05$ ). Эти статистические данные представляют значимость каждого SNP, влияющего на один или несколько признаков, давая  $P$  значение против нулевой гипотезы, что размеры эффекта равны нулю во всех исследованиях. Метод не дает комбинированного эффекта.

Локусы определяли как области 500 т.п.н., фланкирующие значимый для всего генома SNP в равновесии сцепления ( $r^2 < 0,1$ ) с другими свинцовыми SNP. Для оценки инфляции в статистике GWAS использовалась регрессия по шкале LD, используя 1 138 687 SNP из MANOVA и веса LD из европейских выборок из проекта 1000 Genomes. Локусы со свинцовыми SNP, показывающие номинально значимый эффект ( $P < 0,05$ ) во всех трех наборах данных, считались более вероятными для выявления внутренних путей старения. Мы называем их локусами интереса на протяжении всего исследования.

## Поло- и возрастно-стратифицированный анализ

Ведущие ОНП интересующих локусов были найдены в статистике выживаемости отдельных отцов и матерей из Timmers et al. [7](#). Различия в родительских эффектах были протестированы с использованием  $(\beta_{\text{отцов}} - \beta_{\text{матерей}}) / \sqrt{SE_{\text{отцов}}^2 + SE_{\text{матерей}}^2}$ , где SE - стандартная ошибка оценки эффекта. Эта статистика соответствует распределению  $Z$ , предполагая, что ошибки в измеренных эффектах независимы.

Возрастные статистические данные о выживаемости были получены для тех же локусов из нашего GWAS со стратифицированной по возрасту продолжительностью жизни

родителей в британском биобанке. Для того чтобы стандартизировать эффекты для каждого локуса, мы выразили возрастной эффект как кратное изменение от неосуществленного эффекта в британском биобанке, увеличивая стандартные ошибки, используя расширение ряда Тейлора, чтобы учесть неопределенность в знаменателе:

$$\alpha = \beta_{\text{band}} \text{ а н д } \beta_{\text{all}} \text{ л- 1}$$

(2)

$$\frac{\alpha}{\beta_{\text{all}}} \text{ SE } \alpha \text{ знак равно } \frac{\beta_{\text{band}} \text{ а н д } \beta_{\text{all}} \text{ л} + \beta_{\text{band}} \text{ а н д } \beta_{\text{all}} \text{ л} (\beta_{\text{all}} \text{ л})^2}{\beta_{\text{band}} \text{ а н д } \beta_{\text{all}} \text{ л}^2 + \beta_{\text{band}} \text{ а н д } \beta_{\text{all}} \text{ л}^2 (\beta_{\text{all}} \text{ л})^2},$$

(3)

где  $\alpha$  - кратное изменение эффекта,  $\beta_{\text{band}}$  - оценка эффекта для полосы, зависящей от возраста,  $\beta_{\text{all}}$  - оценка без стратификации эффекта, а SE - стандартная ошибка соответствующих эффектов.

Это обеспечило относительное изменение величины эффекта в зависимости от возраста родителей. Затем мы вычислили медианную выживаемость по кривым выживаемости Каплана-Мейера для каждой возрастной полосы, что позволило нам разместить эффекты в шкале лет жизни. Для каждого локуса индивидуально, размеры эффекта возрастных полос были регрессированы к медианной выживаемости возрастной полосы, обратно пропорционально взвешенной дисперсией оценки эффекта (составляющей 10 статистических тестов). Коэффициенты локусов, недостаточно мощных для индивидуального выявления тренда ( $P > 0,05 / 10$ ), были подвергнуты мета-анализу, снова взвешены с помощью обратной величины их дисперсии, чтобы получить общую оценку. Анализ чувствительности, изучающий оценку коллективного тренда с использованием всех представляющих интерес локусов (а не только локусов с недостаточной мощностью), был выполнен с использованием пакета meta R и обнаружил существенную неоднородность ( $I^2 > 89\%$ ), управляемый *APOE*, который представлял почти 70% весов регрессии. Таким образом, значения  $P$  для возрастных эффектов, о которых сообщалось в основном тексте, были скорректированы по Бонферрони для 12 статистических тестов.

### Ассоциации с болезнями и признаками

Ведущие SNP из многомерного GWAS и близких прокси ( $r^2_{\text{EUR}} > 0,6$ ) были найдены в каталоге GWAS [54](#) и PhenoScanner [55](#) (по состоянию на 14 октября 2019 года). Были включены все общегеномные ассоциации, кроме триаллельных SNP, ассоциаций без размера эффекта и ассоциаций с продолжительностью жизни, продолжительностью жизни родителей, долголетием или приемом лекарств. Затем аналогичные признаки были сгруппированы с использованием приблизительного сопоставления строк - проверено вручную - сохраняя только самую сильную связь и самое короткое имя признака. Например, индекс массы тела, индекс массы тела у курильщиков и индекс массы тела у женщин старше 50 лет были сгруппированы и переименованы в индекс массы тела. Затем ассоциации были разделены на семь фенотипов болезней на основе ключевых слов и ручного лечения: сердечно-сосудистые, метаболические, психоневрологические, иммунные, связанные с курением, рак и возрастные. Сердечно-сосудистые фенотипы включали уровни липидов, сосудистые особенности и заболевания, связанные с сердцем; Метаболические фенотипы включали массу тела (жира) и гликемические признаки; Нейропсихиатрические фенотипы включали

нейродегенеративные заболевания и нарушения передачи сигналов головного мозга, такие как синдром беспокойных ног и эпилепсия; Связанные с иммунитетом фенотипы включали измерения иммунных клеток, а также воспалительные и аутоиммунные нарушения; Связанные с курением фенотипы включали в себя признаки курения и функции легких; Рак включал все новообразования и карциномы; Возрастные фенотипы включали признаки, обычно связанные с возрастом, такие как возраст в менопаузе, облысение у мужчин, возрастная дегенерация желтого пятна, потеря слуха и слабость. См. Дополнительные данные Связанные с иммунитетом фенотипы включали измерения иммунных клеток, а также воспалительные и аутоиммунные нарушения; Связанные с курением фенотипы включали в себя признаки курения и функции легких; Рак включал все новообразования и карциномы; Возрастные фенотипы включали признаки, обычно связанные с возрастом, такие как возраст в менопаузе, облысение у мужчин, возрастная дегенерация желтого пятна, потеря слуха и слабость. См. Дополнительные данные Связанные с иммунитетом фенотипы включали измерения иммунных клеток, а также воспалительные и аутоиммунные нарушения; Связанные с курением фенотипы включали в себя признаки курения и функции легких; Рак включал все новообразования и карциномы; Возрастные фенотипы включали признаки, обычно связанные с возрастом, такие как возраст в менопаузе, облысение у мужчин, возрастная дегенерация желтого пятна, потеря слуха и слабость. См. Дополнительные данные [9](#) для списка всех фенотипов в каждой категории.

### Анализ колокализации генной экспрессии

Для каждого интересующего локуса экспрессию гена тестировали на колокализацию с эффектами SNP в пределах 500 т.п.н. от ведущего SNP с использованием SMR-HEIDI [56](#) · [57](#) . Исследования экспрессии генов включали Westra ( *цис*- eQTL), CAGE ( *цис*- eQTL), Vosa ( *цис*- и *транс*- eQTL) и GTEx v7 [58](#) · [59](#) · [60](#) · [61](#) , причем последний с eQTL  $P < 10^{-5}$  только , Оценки эффектов SNP необходимы для SMR, но не представлены непосредственно в многомерном анализе. Вместо этого мы получили  $Z$  баллов из многомерного  $P$ ценности и подписал их на основе знака суммы основного здорового периода родителей продолжительность жизни, и долговечность  $Z$  баллов. Статистика HEIDI зависит от неоднородности между оценками воздействия. Поэтому мы пересчитали стандартные ошибки и величины эффекта на основе частоты аллеля и размера выборки, используя формулу 6 из Zhu et al. [56](#) . Для размера выборки мы использовали сумму эффективных выборок отдельных исследований (  $N = 709$  709) и провели тест чувствительности с использованием суммы всех выборок (независимо от их вклада в мощность исследования;  $N = 1\ 349\ 432$ ). Отличия в  $P$  между анализами были  $< 0,0006$ , т. е. не оказали практического влияния на результаты. Коррекция множественного тестирования Бенджамини-Хохберга применялась отдельно к каждому набору данных eQTL для учета количества протестированных генов. Определение оптимального порога для обрезки неоднородности является менее простым: Wu et al. [57](#) считают, что 5% слишком консервативны, особенно при использовании сводных данных и SNP с разными размерами выборки, и устанавливают порог в 1% для корректировки трех колокационных тестов. Мы применяем тот же порог, который все еще может быть консервативным в нашем исследовании, поскольку мы тестируем многие (хотя и частично перекрывающиеся) ткани, и мы ожидаем дополнительную гетерогенность из-за предполагаемых  $Z$ - оценок (см. Обсуждение).

### Анализ обогащения генной установки

Гены, локализуемые с интересующими локусами в *cis* или *trans* при FDR <5%, были протестированы на обогащение в 50 GO признаках и 7350 наборах биологических процессов из базы данных молекулярных сигнатур [33](#) с использованием процедуры, аналогичной Gene2Func в FUMA [62](#). Сначала мы перевели все уникальные символы генов из наборов данных eQTL в идентификаторы Entrez ( $N = 24\,670$ ), а также наборы генов биологических процессов GO и поднаборов, включающие только гены, для которых были доступны eQTL. Затем мы использовали гипергеометрический тест, чтобы оценить, были ли наши гены перепредставлены в каждом пути по сравнению со всеми генами с eQTL. Минимум три гена должны были присутствовать в наборе генов, чтобы его можно было проверить на обогащение. Семь отличительных наборов генов и 383 набора биологических процессов соответствовали этому требованию. Поправка Бонферрони была применена для учета множественного тестирования, отдельно для отличительных признаков и наборов биологических процессов. Сообщается о наборах генов с  $P_{\text{bonferroni}} < 5\%$ .

### Менделевский анализ рандомизации

Сводные статистические данные по насыщению сывороточного железа, ферритина, трансферрина и трансферрина были получены из Venyamin et al. [18](#) для использования в качестве экспозиций в анализе рандомизации Менделеева (MR). Одностороннее MR было выполнено с использованием пакета R TwoSampleMR [63](#), с инструментальными переменными, определенными как значимые SNP всего генома свинца ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ; по крайней мере, 1 Мб), разделенные между каждой чертой, связанной с железом, и нашим метаанализом ( $N_{\text{железо}} = 6$ ;  $N_{\text{ферритин}} = 5$ ;  $N_{\text{трансферрин}} = 11$ ;  $N_{\text{насыщение}} = 9$ ) Мы рассчитали оценки эффекта нашего многомерного мета-анализа, используя тот же метод, который описан для SMR-HEIDI. Для каждого признака, связанного с железом, выполнялись две обратные взвешенные дисперсии регрессии с признаком, связанным с железом, в качестве экспозиции, и предполагаемыми величинами многомерного эффекта в качестве результата: один без фиксированного перехвата для проверки на нарушение плейотропии (MR Egger) и один с перехватом установлен на ноль. Мы скорректировали значения  $P$  для множественного тестирования, используя метод Бенджамини-Хохберга с порогом FDR 5% для значимости. Мы также выполнили анализ «один на один», чтобы оценить, были ли наблюдаемые эффекты устойчивыми к выбросам.

Многофакторный MR был выполнен с использованием пакета R MendelianRandomization [64](#), который мог бы соответствовать модели случайных эффектов и обеспечивает оценку многомерного регрессионного перехвата, но в остальном идентичен TwoSampleMR. В качестве инструментальных переменных мы использовали те же SNP, связанные с признаками железа, что и раньше, сохраняя только SNP с самой сильной ассоциацией, если несколько ведущих SNP были расположены в одном и том же локусе 1 Мб ( $N = 15$ ) Мы установили модель со случайным эффектом и обратно-взвешенной дисперсией, с фиксированным перехватом и без него, с многовариантным признаком старения в качестве результата, и, как и прежде, выполнили анализ чувствительности с использованием метода «оставь один». Затем основной анализ был повторен с использованием тех же SNP и эффектов, которые были получены из исходных данных о продолжительности здоровой жизни, продолжительности жизни родителей и продолжительности жизни GWAS. Значения  $P$  были скорректированы для восьми тестов (четыре черты, с и без перехвата) с использованием метода Бенджамини-Хохберга.

### Отчетная сводка

Дополнительная информация о дизайне исследований доступна в [отчете о научных исследованиях природы](#), связанном с этой статьей.

### **Доступность данных**

Сводные статистические данные о показателях здоровья, продолжительности жизни родителей и продолжительности жизни GWAS доступны в OpenAIRE ( <https://doi.org/10.5281/zenodo.1302861> ), Edinburgh DataShare ( <https://doi.org/10.7488/ds/2463> ) и сайт геномики долголетия ( <https://www.longevitygenomics.org/downloads> ), соответственно. Сводные статистические данные GWAS, полученные в этом исследовании, доступны в Edinburgh DataShare с идентификатором <https://doi.org/10.7488/ds/2793> . Различные сводные статистические данные, используемые для расчета генетических корреляций, доступны в GeneAtlas ( <http://geneatlas.roslin.ed.ac.uk/> ), NealeLab ( <http://www.nealelab.is/uk-biobank/> ) или их соответствующие публикации. Списки ассоциаций SNP-признаков доступны в каталоге GWAS ( <https://www.ebi.ac.uk/gwas/> ) и PhenoScanner ( <http://www.phenoscanter.medschl.cam.ac.uk/> ). Наборы признаков и биологических процессов доступны в базе данных молекулярных сигнатур ( <https://www.gsea-msigdb.org/> ). Исходные данные для рисунков в этом исследовании доступны в дополнительных документах и по запросу от соответствующих авторов.

### **Наличие кода**

Статистический код доступен по адресу <https://github.com/PaulTimmers/NCOMMS-20-00614> .

### **Ссылки**

1. 1.

Себастиани, П. & Перлз, Т.Т. Генетика чрезвычайного долголетия: уроки изучения столетия в Новой Англии. *Фронт. Жене.* **3** , 277 (2012).

[PubMed](#) [ПабМед](#) [Централ](#) [Google Scholar](#)

2. 2.

Ruby JG et al. Оценки наследуемости продолжительности жизни человека значительно завышены благодаря ассортативному спариванию. *Генетика* **210** , 1109-1124 (2018).

[PubMed](#) [ПабМед](#) [Централ](#) [Google Scholar](#)

3. 3.

Зенин А. и др. Идентификация 12 генетических локусов, связанных со здоровьем человека. *Commun. Biol.* **2** , 41 (2019).

[PubMed](#) [ПабМед](#) [Централ](#) [Google Scholar](#)

4. 4.

Walter S. et al. Общенаучное исследование старения. *Neurobiol. Старение* **32** , e15-2109 (2011).

[Google Scholar](#)

5. 5.

Joshi, PK et al. Метаанализ всего генома связывает HLA-DQA1 / DRB1 и LPA и факторы образа жизни с долголетием человека. *Туземный Соттин.* **8**, 910 (2017).

[ОБЪЯВЛЕНИЯ PubMed ПабМед Централ Google Scholar](#)

6. 6.

Pilling, LC et al. Продолжительность жизни человека: 25 генетических локусов, связанных с 389 166 участниками британского биобанка. *Старение* **9**, 2504-2520 (2017).

[CAS PubMed ПабМед Централ Google Scholar](#)

7. 7.

Тиммерс, PRNJ и соавт. Геномика 1 миллиона продолжительности жизни родителей определяет новые пути и общие заболевания и определяет шансы на выживание. *eLife* **8**, e39856 (2019).

[PubMed ПабМед Централ Google Scholar](#)

8. 8.

Себастиани, П. и соавт. Четыре общегеномных исследования ассоциации выявили новые варианты крайней продолжительности жизни. *J. Gerontol. Многосерийный телефильм А* **17**, 6 (2017).

[Google Scholar](#)

9. 9.

Deelen, J. et al. Мета-анализ общегеномных ассоциативных исследований выявляет множественные гены долголетия. *Туземный Соттин.* **10**, 3669 (2019).

[ОБЪЯВЛЕНИЯ PubMed ПабМед Централ Google Scholar](#)

10. 10.

Shen X. и соавт. Многофакторное обнаружение и репликация пяти новых локусов, связанных с N-гликозилированием иммуноглобулина G. *Туземный Соттин.* **8**, 447 (2017).

[ОБЪЯВЛЕНИЯ PubMed ПабМед Централ Google Scholar](#)

11. 11.

Davies, G. et al. Исследование 300 486 человек выявило 148 независимых генетических локусов, влияющих на общую когнитивную функцию. *Туземный Соттин.* **9**, 1–16 (2018).

[Google Scholar](#)

12. 12.

Visconti, A. et al. Общегеномное исследование, проведенное среди 176 678 европейцев, выявило генетические локусы для реакции загара на солнце *Туземный Соттин.* **9**, 1–7 (2018).

[CAS Google Scholar](#)



13. 13.

Broer, L. et al. GWAS долговечности в консорциуме CHARGE подтверждает кандидатуру APOE и FOXO3. *J. Gerontol. - Сер. Биол. Sci. Med. Sci.* **70**, 110–118 (2015).

[CAS](#) [Google Scholar](#)

14. 14.

Питерс, MJ и соавт. Транскрипционный ландшафт возраста в периферической крови человека. *Туземный Соттип.* **6**, 8570 (2015).

[CAS](#) [PubMed](#) [ПабМед](#) [Централ](#) [Google Scholar](#)

15. 15.

Санезе, П., Форте, Г., Disciglio, В., Гросси, В. и Симоне, С. FOXO3 на пути к долголетию: уроки из SNP и центров хроматина. *Вычи. Struct. Biotechnol. J.* **17**, 737-745 (2019).

[CAS](#) [PubMed](#) [ПабМед](#) [Централ](#) [Google Scholar](#)

16. 16.

Strittmatter, WJ & Roses, AD Apolipoprotein E и болезнь Альцгеймера. *Proc. Natl Acad. Sci. США* **92**, 4725–4727 (1995).

[ОБЪЯВЛЕНИЯ](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

17. 17.

Burgess S. et al. Руководство по проведению менделевских рандомизированных исследований. *Wellcome Open Res.* **4**, 186 (2019).

[Google Scholar](#)

18. 18.

Benyamin В. et al. Новые локусы, влияющие на гомеостаз железа и их эффекты у лиц с риском развития гемохроматоза. *Туземный Общ.* **5**, 4926 (2014).

19. 19.

Уильямс, Г. К. Плейотропия, естественный отбор и эволюция старения. *Эволюция* **11**, 398–411 (1957).

[Google Scholar](#)

20. 20.

Благосклонный М.В. Отвечая на главный вопрос «Какова проксимальная причина старения?». *Старение* **4**, 861-877 (2012).

[PubMed](#) [ПабМед](#) [Централ](#) [Google Scholar](#)

21. 21.

Yuans, SG и соавт. Генетические локусы, связанные с ишемической болезнью сердца, свидетельствуют о селекции и антагонистической плейотропии. *PLoS Genet.* **13**, e1006328 (2017).



[PubMed](#) [ПабМед](#) [Централ](#) [Google Scholar](#)

22. 22.

Родригес, JA и соавт. Антагонистическая плейотропия и накопление мутаций влияют на старение и заболевание человека. *Туземный Ecol. Evol.* **1**, 0055 (2017).

[Google Scholar](#)

23. 23.

Институт Здоровья Метрики и Оценки. *Результаты Глобального исследования бремени болезней 2017* (ИНМЕ, 2018).

24. 24.

Ang, LS, Cruz, RP, Hendel, A. & Granville, DJ Apolipoprotein E, важный игрок в долголетию и возрастных заболеваниях. *Exp. Gerontol.* **43**, 615–622 (2008).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

25. 25.

Mejdani, M. et al. Длительное добавление витамина E снижает атеросклероз и смертность у мышей Ldlr - / -, но не при использовании диеты западного типа *Атеросклероз* **233**, 196–205 (2014).

[CAS](#) [PubMed](#) [ПабМед](#) [Централ](#) [Google Scholar](#)

26. 26.

Visel, A. et al. Целевая делеция интервала риска некодирующего заболевания коронарной артерии 9p21 у мышей. *Nature* **464**, 409–412 (2010).

[ОБЪЯВЛЕНИЯ](#) [CAS](#) [PubMed](#) [ПабМед](#) [Централ](#) [Google Scholar](#)

27. 27.

Zhang, J. et al. Мыши с дефицитом Rbm38, мишени из семейства p53, подвержены ускоренному старению и спонтанным опухолям. *Proc. Natl Acad. Sci. США* **111**, 18637–18642 (2014).

[ОБЪЯВЛЕНИЯ](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

28. 28.

Holzenberger, M. et al. Рецептор IGF-1 регулирует продолжительность жизни и устойчивость к окислительному стрессу у мышей. *Nature* **421**, 182–187 (2003).

[ОБЪЯВЛЕНИЯ](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

29. 29.

Giannakou, ME и соавт. Динамика действия dFOXO на смертность взрослых у дрозофилы. *Aging Cell* **6**, 429–438 (2007).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

30. 30.

Vartiainen, S., Aarnio, V., Lakso, M. & Wong, G. Увеличение продолжительности жизни у трансгенных *Caenorhabditis elegans*, сверхэкспрессирующих  $\alpha$ -синуклеин человека. *Exp. Gerontol.* **41**, 871–876 (2006).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

31. 31.

López-Otín, C. et al. Отличительные признаки старения. *Cell* **153**, 1194–1217 (2013).

[PubMed](#) [ПабМед Централ](#) [Google Scholar](#)

32. 32.

Кеньон, CJ Генетика старения. *Nature* **464**, 504–512 (2010).

[ОБЪЯВЛЕНИЯ](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

33. 33.

Либерзон, А. и соавт. Коллекция генов отличительных признаков базы данных молекулярных сигнатур. *Cell Syst.* **1**, 417–425 (2015).

[CAS](#) [PubMed](#) [ПабМед Централ](#) [Google Scholar](#)

34. 34.

Goeman, JJ & Bühlmann, P. Анализ данных экспрессии генов в терминах наборов генов: методологические вопросы. *Биоинформатика* **23**, 980–987 (2007).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

35. 35.

Атамна Х., Киллилея Д.В., Киллилея А.Н. и Эймс Б.Н. Дефицит гема может быть фактором митохондриального и нейронального распада старения. *Proc. Natl Acad. Sci. US A* **99**, 14807–14812 (2002).

[ОБЪЯВЛЕНИЯ](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

36. 36.

Вайнберг Э.Д. Наличие железа и заражение. *Biochimica et. Biophysica Acta - Gen. Subj.* **1790**, 600–605 (2009).

[CAS](#) [Google Scholar](#)

37. 37.

Гарднер И.Д. Влияние старения на восприимчивость к инфекции. *Clin. Infect. Дис.* **2**, 801–810 (1980).

[CAS](#) [Google Scholar](#)

38. 38.

Ward, RJ, Zucca, FA, Duyn, JH, Crichton, RR & Zecca, L. Роль железа в старении мозга и нейродегенеративных расстройствах. *Ланцет Нейрол.* **13**, 1045–1060 (2014).

[CAS](#) [PubMed](#) [ПабМед Централ](#) [Google Scholar](#)

39. 39.

Эллервик, К., Маротт, Дж. Л., Тибьберг-Хансен, А., Шнор, П. и Нордестгаард, Б. Г. Общая и специфическая смертность при умеренно и заметно повышенных концентрациях ферритина: общее популяционное исследование и метаанализ. *Clin. Химреагент* **60** , 1419–1428 (2014).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

40. 40.

Moen, IW, Bergholdt, НКМ, Mandrup-Poulsen, Т., Nordestgaard, BG & Ellervik, С. Повышенная концентрация ферритина в плазме и воспаление низкой степени тяжести - рандомизированное исследование Менделяна. *Clin. Химреагент* **64** , 374–385 (2018).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

41. 41.

Pilling, LC et al. Распространенные состояния, связанные с наследственными генетическими вариантами гемохроматоза: когортное исследование в британском биобанке. *BMJ* **364** , к5222 (2019).

[PubMed](#) [ПабМед](#) [Централ](#) [Google Scholar](#)

42. 42.

Аткинс, JL и соавт. Общегеномное исследование ассоциации индекса хрупкости выделяет синаптические пути старения. Препринт на <https://doi.org/10.1101/19007559> (2019).

43. 43.

Kaeberlein, М. Насколько здорова концепция здоровья? *GeroScience* **40** , 361–364 (2018).

[CAS](#) [PubMed](#) [ПабМед](#) [Централ](#) [Google Scholar](#)

44. 44.

Hurrell, R. & Egli, I. Биодоступность железа и эталонные значения в рационе. *Am. J. Clin. Nutr.* **91** , 1461S – 1467S (2010).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

45. 45.

Чарльзуорт Д. и Уиллис Дж. Х. Генетика инбредной депрессии. *Туземный Преподобный Генет.* **10** , 783–796 (2009).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

46. 46.

Karlanis, J. et al. Количественный анализ популяционных генеалогических деревьев с миллионами родственников. *Science* **360** , 171–175 (2018).

[ОБЪЯВЛЕНИЯ](#) [CAS](#) [PubMed](#) [ПабМед](#) [Централ](#) [Google Scholar](#)

47. 47.

Зенин А. и др. Сводная статистика по общечеловеческим ассоциациям за период здоровья человека (Версия 1). *Зенодо* , <https://doi.org/10.5281/zenodo.1302861> (2018).

48. 48.

Тиммерс, PRHJ и соавт. Геномика одного миллиона жизней родителей определяет новые пути и распространенные заболевания и определяет шансы на выживание. *Даташаре* , <https://doi.org/10.7488/ds/2463> (2019).

49. 49.

Wucroft, C. et al. Ресурс биобанка Великобритании с глубокими фенотипическими и геномными данными. *Nature* **562** , 203–209 (2018).

[ОБЪЯВЛЕНИЯ CAS PubMed ПабМед Централ Google Scholar](#)

50. 50.

Therneau, TM, Grambsch, PM & Fleming, TR Остатки на основе мартингейла для моделей выживания. *Биометрика* **77** , 147–160 (1990).

[MathSciNet МАТЕМАТИКА Google Scholar](#)

51. 51.

Haller, T. et al. RegScan: инструмент GWAS для быстрой оценки влияния аллелей на непрерывные признаки и их комбинации. *Кратко. Bioinform.* **16** , 39–44 (2013).

[PubMed ПабМед Централ Google Scholar](#)

52. 52.

Булик-Салливан, ВК и соавт. Оценка регрессии LD отличает смешивание от полигенности в исследованиях ассоциаций всего генома. *Туземный Жене.* **47** , 291 (2015).

[CAS PubMed ПабМед Централ Google Scholar](#)

53. 53.

Finucane, HK et al. Разделение наследуемости с помощью функциональных аннотаций с использованием сводной статистики ассоциаций по всему геному. *Туземный Жене.* **47** , 1228–1235 (2015).

[CAS PubMed ПабМед Централ Google Scholar](#)

54. 54.

Buniello, A. et al. NHGRI-EBI GWAS Каталог опубликованных исследований геномных ассоциаций, целевых массивов и сводных статистических данных 2019. *Nucleic Acids Res.* **47** , D1005-D1012 (2019).

[CAS Google Scholar](#)

55. 55.

Камат М.А. и соавт. PhenoScanner V2: расширенный инструмент для поиска ассоциаций генотип-фенотип человека. *Биоинформатика* **35** , 4851–4853 (2019).

[MathSciNet](#) [CAS](#) [PubMed](#) [ПабМед](#) [Централ](#) [Google Scholar](#)

56. 56.

Zhu, Z. et al. Интеграция сводных данных из исследований GWAS и eQTL позволяет прогнозировать сложные гены-мишени. *Туземный Жене*. **48**, 481–487 (2016).

[CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

57. 57.

Бу, Ю. и соавт. Интегративный анализ сводных данных omics выявляет предполагаемые механизмы, лежащие в основе сложных признаков. *Туземный Соттин*. **9**, 918 (2018).

[ОБЪЯВЛЕНИЯ](#) [PubMed](#) [ПабМед](#) [Централ](#) [Google Scholar](#)

58. 58.

Вестра, Х.-Ж. и другие. Систематическая идентификация транс-eQTL как предполагаемых драйверов известных ассоциаций болезней. *Туземный Жене*. **45**, 1238–1243 (2013).

[CAS](#) [PubMed](#) [ПабМед](#) [Централ](#) [Google Scholar](#)

59. 59.

Lloyd-Jones, LR et al. Генетическая архитектура экспрессии генов в периферической крови. *Ат. Дж. Хум. Генет.* **100**, 371 (2017).

[CAS](#) [PubMed](#) [ПабМед](#) [Централ](#) [Google Scholar](#)

60. 60.

Võsa, U. et al. Раскрытие полигенной архитектуры сложных признаков с помощью метаанализа eQTL крови. Препринт на <https://doi.org/10.1101/447367> (2018).

61. 61.

Консорциум GTEx. Генетическое влияние на экспрессию генов в тканях человека. *Природа* **550**, 204 (2017).

[ПабМед](#) [Централ](#) [Google Scholar](#)

62. 62.

Ватанабе К., Таскесен Е., Ван Боховен А. и Постхума Д. Функциональное картирование и аннотация генетических ассоциаций с FUMA. *Туземный Соттин*. **8**, 1826 (2017).

[ОБЪЯВЛЕНИЯ](#) [PubMed](#) [ПабМед](#) [Централ](#) [Google Scholar](#)

63. 63.

Немани, G. et al. Базовая платформа MR поддерживает систематический причинно-следственный вывод по всему феномену человека. *eLife* **7**, e34408 (2018).

64. 64.

Yavorska, OO & Burgess, S. MendelianRandomization: пакет R для выполнения менделевского рандомизированного анализа с использованием обобщенных данных. *Int. J. Epidemiol.* **46**, 1734–1739 (2017).

[PubMed](#) [ПабМед](#) [Централ](#) [Google Scholar](#)

[Скачать ссылки](#)

### **Подтверждения**

Мы хотели бы поблагодарить авторов многих GWAS, использованных в этой работе, для того, чтобы сделать их сводную статистику общедоступной. Мы также хотели бы отметить финансирование со стороны Совета медицинских исследований (PRHJT: MR / N013166 / 1, JFW: MC\_UU\_00007 / 10); Эдинбургский университет (PRHJT и PKJ); и Фонд Александра фон Гумбольдта (JD).

### **Информация об авторе**

#### **Автор отмечает**

1. Эти авторы внесли одинаковый вклад: Питер К. Джоши, Йорис Дилен.

#### **Принадлежность**

1. **Центр глобальных исследований в области здравоохранения, Институт Ашера, Эдинбургский университет, Эдинбург, Великобритания**

Пол RHJ Тиммерс, Джеймс Ф. Уилсон и Питер К. Джоши

2. **MRC Отдел генетики человека, Институт генетики и молекулярной медицины, Эдинбургский университет, Эдинбург, Великобритания**

Джеймс Ф. Уилсон

3. **Институт биологии старения Макса Планка, Кельн, Германия**

Йорис Дилен

4. **Молекулярная эпидемиология, Отделение биомедицинских наук, Медицинский центр Лейденского университета, Лейден, Нидерланды**

Йорис Дилен

#### **Взносы**

PRHJT: Концептуализация, Методология, Программное обеспечение, Валидация, Формальный анализ, Расследование, Написание - Подготовка оригинального проекта, Написание - Просмотр и редактирование, Визуализация. JFW: Наблюдение, написание - просмотр и редактирование. PKJ: концептуализация, надзор, администрирование проекта, валидация, написание - просмотр и редактирование. ДД: Концептуализация, Расследование, Написание - Подготовка оригинального проекта, Написание - Просмотр и редактирование.

#### **Корреспонденты**

Переписка с [Полом RHJ Тиммерсом](#) или [Питером К. Джоши](#) или [Йорис Дилен](#).

#### **Этические декларации**



## Конкурирующие интересы

Авторы заявляют об отсутствии конкурирующих интересов.

## Дополнительная информация

**Информация о рецензировании** *Nature Communications* благодарит Люка Пиллинга, Марка Пинезе и других анонимных рецензентов за их вклад в рецензирование этой работы. Отчеты о рецензировании доступны.

**Примечание издателя** Springer Nature остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованных картах и институциональной принадлежности.

## Права и разрешения

**Открытый доступ.** Эта статья лицензирована на условиях Международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0, которая разрешает использование, совместное использование, адаптацию, распространение и воспроизведение на любом носителе или в любом формате, при условии, что вы указали авторы оригинала и источник, предоставьте ссылку на лицензию Creative Commons .

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> .

<https://www.nature.com/articles/s41467-020-17312-3>.

\* \* \*