



YAŞLANMANIN GENETİK VE EPİGENETİK DÜZENLENMESİ

Yaşlılıkta Moleküler, Fizyolojik ve Bilişsel Mekanizmalar
TIP 5001

Doç. Dr. Güvem GÜMÜŞ AKAY
guvemakay@gmail.com

Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D.
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Disiplinlerarası Sinirbilimleri A.D.
Beyin Araştırmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi

Yaşlanma



- Fizyolojik fonksiyonları etkileyen ve moleküllerde, hücrelerde ve dokularda canlının yaşamı boyunca hasar birikimidir.
- Bir organizmanın stres koşullarında homeostazi sürdürme kapasitesini azaltır ve birçok hastalık için daha büyük bir risk oluşturur.
- Yaşlanan dokularda, hücresel seviyede
 - ✓ Senesens
 - ✓ DNA ve protein hasarı birikmesi
 - ✓ DNA'da meydana gelen epigenetik değişiklikler sonucunda gen ifadesi ve hücre işlevlerinin değişimi

İnsan Ömrünün Kalıtılabilirliği

Ömür, sağlık ve çevrenin birçok yönünü tek bir nihai nicelikte bütünleştiren bir fenotiptir.

15–40%

5.3 million aile ağacı,
13 milyon kişi: %16





Genom

Epigenom



2 yıl



15 yıl



50 yıl

Genetik Faktörler

Uzun ömrün genetiği

Aday gen çalışmaları

İmmün sistem:

HLA polimorfizmleri



Uzun ömrün genetiği

Aday gen alışmaları

Kardiyovasküler sistem:

APOE ve *ACE* polimorfizmleri



Model Organizmalar

Yolak yaklaşımı

Model organizmalarda bulunan yolaklarda yer alan proteinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmlerin insanlarda araştırılması

Mitokondriyal fonksiyon

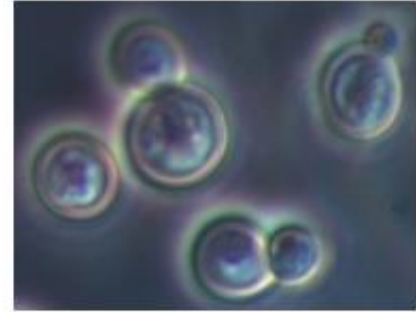
Oksidatif stres direnci

DNA tamiri

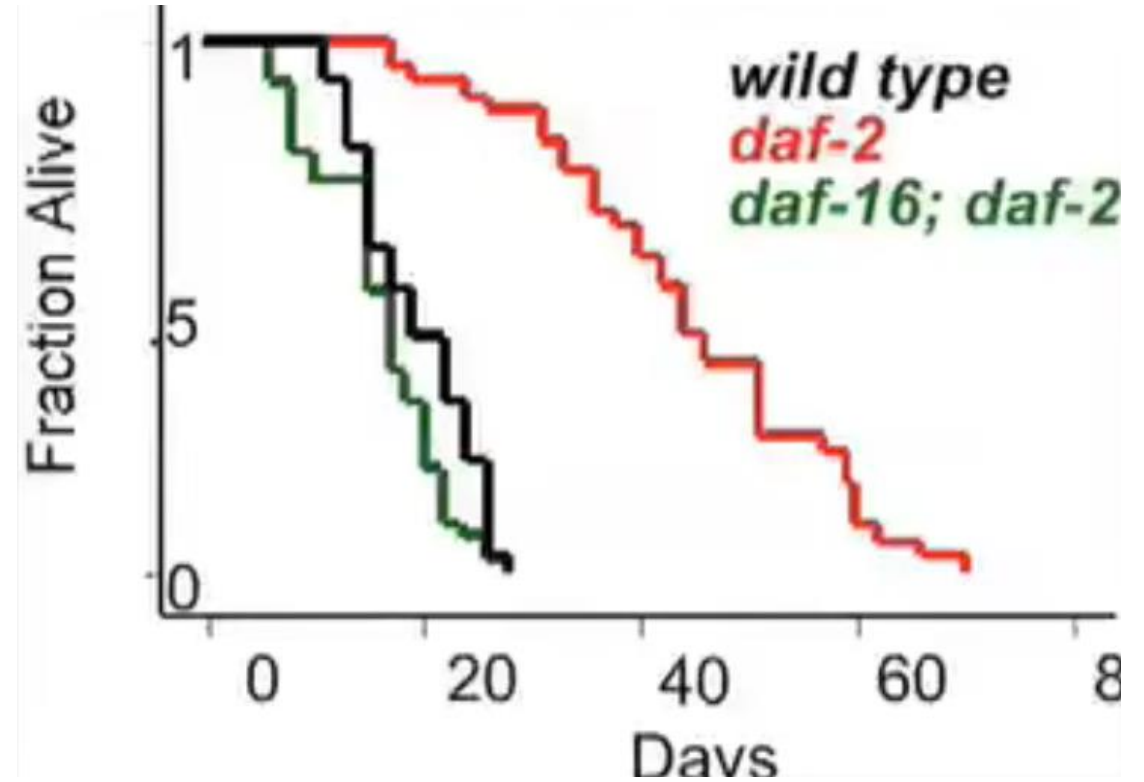
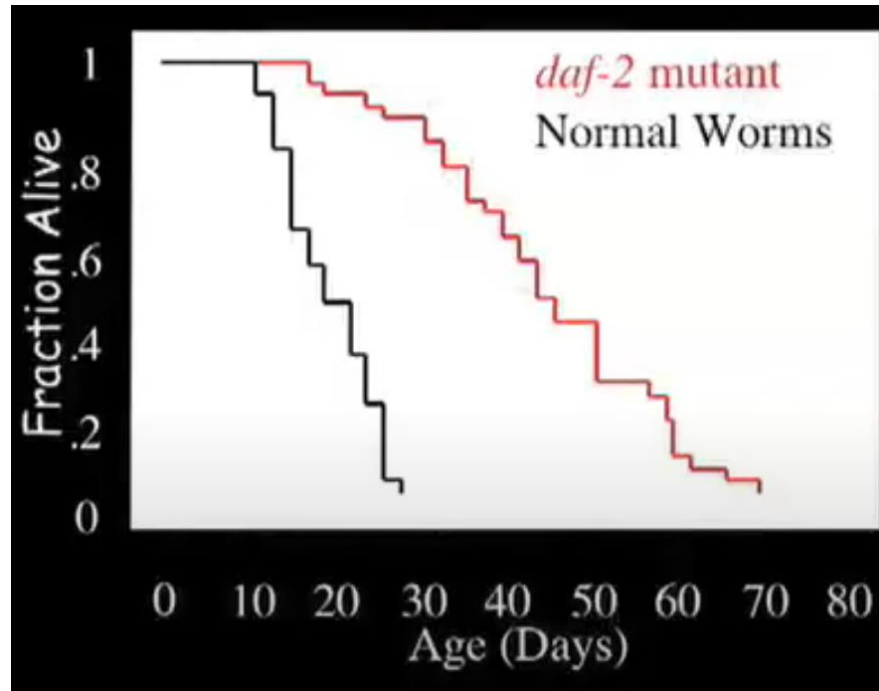
Hücre döngüsü kontrolü

Proteostaz

Telomer kısalması



C. elegans'da ömür uzatan mutasyonlar

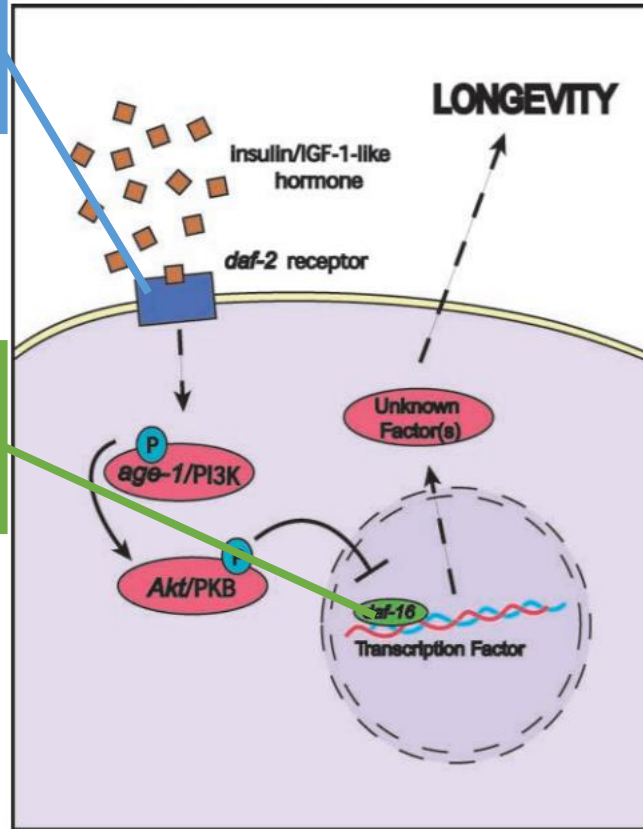


İnsülin/IGF-1 sinyal iletim yolağı mutantları

- *daf-2* ve *daf-16* mutantları uzun yaşıyor

Insulin/IGF-1
reseptörü

FOXO



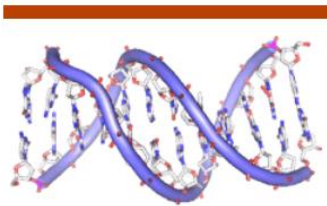
Yaşlanma ve uzun ömür kompleks poligenik süreçlerdir

- Replike edilemeyen sonuçlar
 - Çok sayıda küçük veya ılımlı etkili genetik varyantlar
 - Çok geniş kohortlar gerekli
 - Varyantlar arası non-lineer epistatik etkileşimler, çevresel faktörlerle etkileşimler vb.
- GenAge veri tabanı: >300 yaşlanma-ilişkili gen
- LongevityMap veritabanı: >500 insan genetik ilişki çalışma

Yaşlanma ve uzun ömür kompleks poligenik özelliklerdir

GenAge: The Ageing Gene Database

at the [Human Ageing Genomic Resources](#)



GenAge: The Ageing Gene Database

- Human
- Human Microarray
- Models
- Statistics
- Release notes
- Help
- Downloads

GenAge Database of Ageing-Related Genes

Welcome to GenAge, the benchmark database of genes related to ageing. GenAge is divided into genes related to longevity and/or ageing in [model organisms](#) (yeast, worms, flies, mice, etc.) and ageing-related [human genes](#). The section on [human ageing-related genes](#) includes the few genes directly [related to ageing in humans](#) plus the best candidate genes obtained from [model organisms](#). [Human genes](#) are thus considerably better annotated and include more information. GenAge is manually curated by experts to ensure high-quality content.

Search human genes



Search Human Genes

Search model organism genes



Search Genes in Models

■ GenAge

A curated database of candidate human ageing-related genes and genes associated with longevity and/or ageing in model organisms.

■ LongevityMap

Database of human genetic variants associated with longevity.

Gene Expression

Projects focused on gene expression profiling of ageing and of dietary manipulations of ageing, such as caloric restriction.

Cancer

Studies focused on cancer, in particular using genomics and bioinformatics approaches.

■ GenDR

A curated database of genes associated with dietary restriction in model organisms either from genetic manipulation experiments or gene expression profiling.

■ CellAge

Database of human genes associated with cellular senescence.

Genomes


Information on developing genomic resources and methods for studying long-lived species.

Software

Software for ageing research, including the Ageing Research Computational Tools (ARCT) perl toolkit.

Yaşlanma ve uzun ömür kompleks poligenik süreçlerdir

LongevityMap: Human Longevity Genetic Variants



Build 3 (24/06/2017)

LongevityMap search

Search chromosomes only

- Search
- Bibliography
- Database Statistics

Submit a variant to the database

- Help
- Citation
- Download

LongevityMap: Genetic association studies of longevity

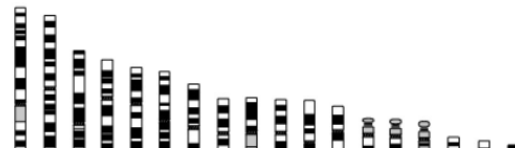
Welcome to the LongevityMap, a database of human genetic variants associated with longevity. Negative results are also included in the LongevityMap to provide visitors with as much information as possible regarding each gene and variant previously studied in context of longevity. As such, the LongevityMap serves as a repository of genetic association studies of longevity and reflects our current knowledge of the genetics of human longevity.

Finding Entries

[Searching](#) the LongevityMap can be done by gene or genetic variant (e.g., refSNP number). You can enter one or more words from the gene's name or use the gene's [HGNC symbol](#). Note that the [search](#) is case insensitive. It is also possible to search for a specific cytogenetic location but for this you need to tick the box below.

Search chromosomal location only

Entries in chromosomes:



Uzun ömürle ilişkili en çok replike edilen ve öne çıkan **aday genler**:

APOE

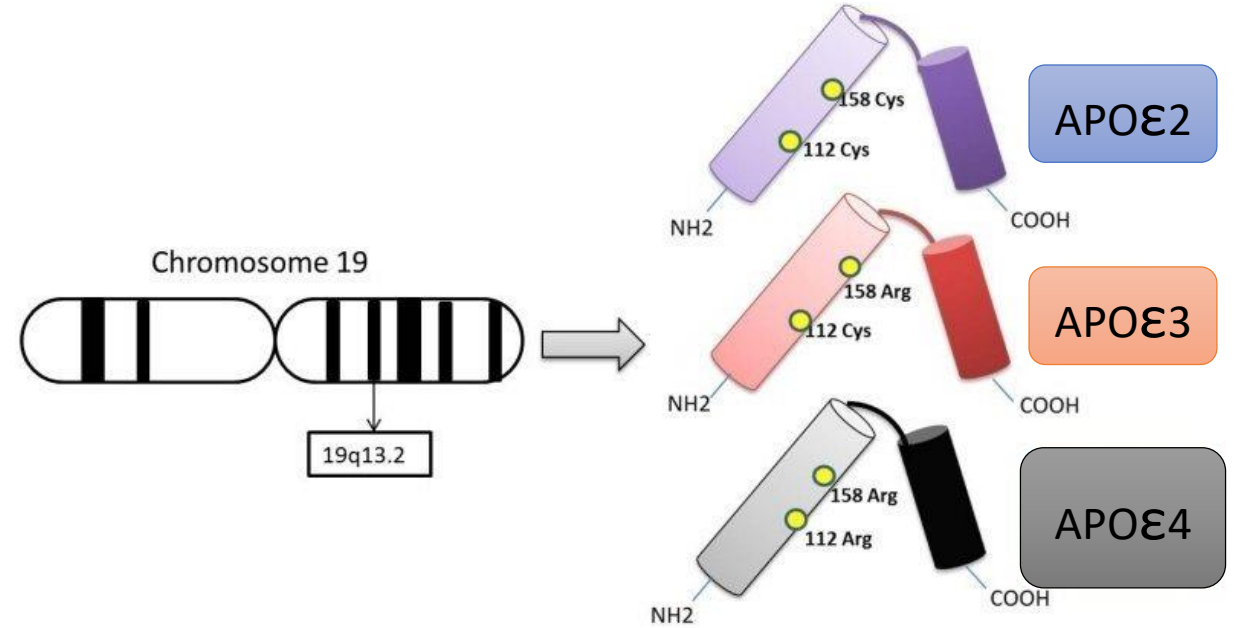
FOXO3

Sirtuinler

Telomer genleri

Uzun ömürle ilişkili en çok replike edilen ve öne çıkan aday genler: **APOE**

- $\epsilon 4$: düşük plazma APOE ve CRP seviyesi
- Yüksek plazma kolesterol, LDL-C, ateroskleroz ve artmış BKİ
- Yüksek kardiyovasküler hastalık riski
- Yüksek Alzheimer Hastalığı riski



Uzun ömürle ilişkili en çok replike edilen ve öne çıkan aday genler: **APOE**

Meta analiz: Xu ve ark. Biomed Res Int (2016) 3912175

- $\epsilon 3/\epsilon 3$ ile karşılaştırıldığında; $\epsilon 3/\epsilon 4$ ve $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotipleri artmış koroner kalp hastalığı riski ile ilişkilidir.
 - $\epsilon 3/\epsilon 4$: %22; $\epsilon 4/\epsilon 4$: %45
 - $\epsilon 2$ aleli: Riskte %16 azalma
- Bazı araştırmacılar, APOE'nin uzun ömür geni olmaktan çok, bir "kırılganlık geni" olduğunu düşünmektedir.
 - $\epsilon 4$ aleli taşıyıcılarında göreceli olarak orta ve erken yaşlılıkta kardiyovasküler mortalitenin artmış olmasının bir sonucu olarak, çok ileri yaşlarda $\epsilon 2$ sıklığının yüksek bulunuyor olabilir.

Uzun ömürle ilişkili en çok replike edilen ve öne çıkan aday genler: **FOXO3**

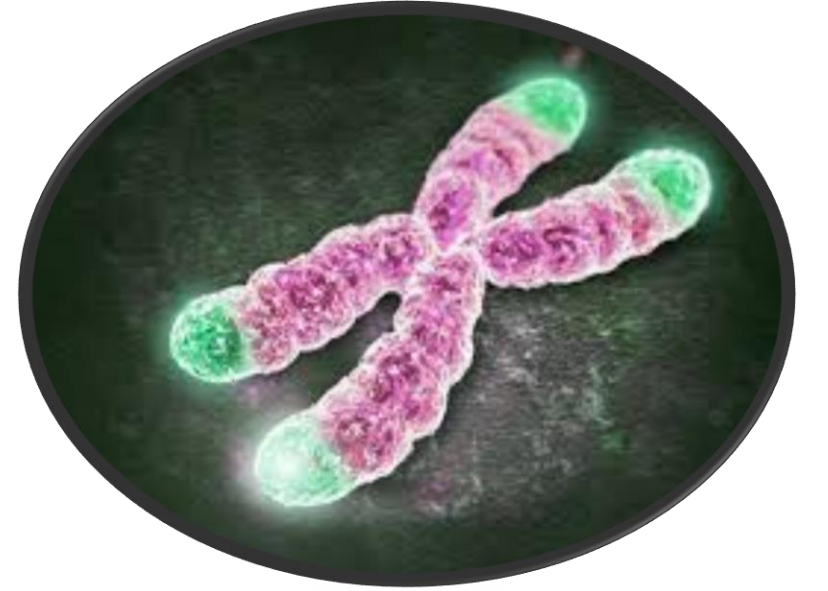
- The forkhead/winged helix box, group O
- Transkripsiyon faktörleri
- İnsülin/insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF-1) aracılı sinyal iletim yolağı (IIS)'nin önemli bileşenlerinin gen ifadesi için gereklidirler.
- IIS yolağının uzun ömürle ilişkisi ilk olarak *C. elegans*'daki mutasyon çalışmaları ile ortaya konmuş ve diğer model organizmalarda da replike edilmiştir.

Uzun ömürle ilişkili öne çıkan diğer aday genler: *Sirtuinler*

- 7 üyesi vardır (*SIRT1-7*).
- NAD⁺-bağımlı olarak post-translasyonel modifikasyon
- Metabolik ve nöronal yolların düzenlenmesi
- Artmış sirtuin seviyeleri yaşa bağlı-metabolik disfonksiyon ve kanser riskini azaltarak uzun ömürle ilişkili

Uzun ömürle ilişkili öne çıkan diğer aday genler: *Telomer ilişkili genleri*

- *TERT* polimorfizmleri: Askenazi Yahudileri ve çocuklarında
- *TERC* polimorfizmleri
- *OBFC1* geninin 3'-UTR'sinde lokalize varyantlar

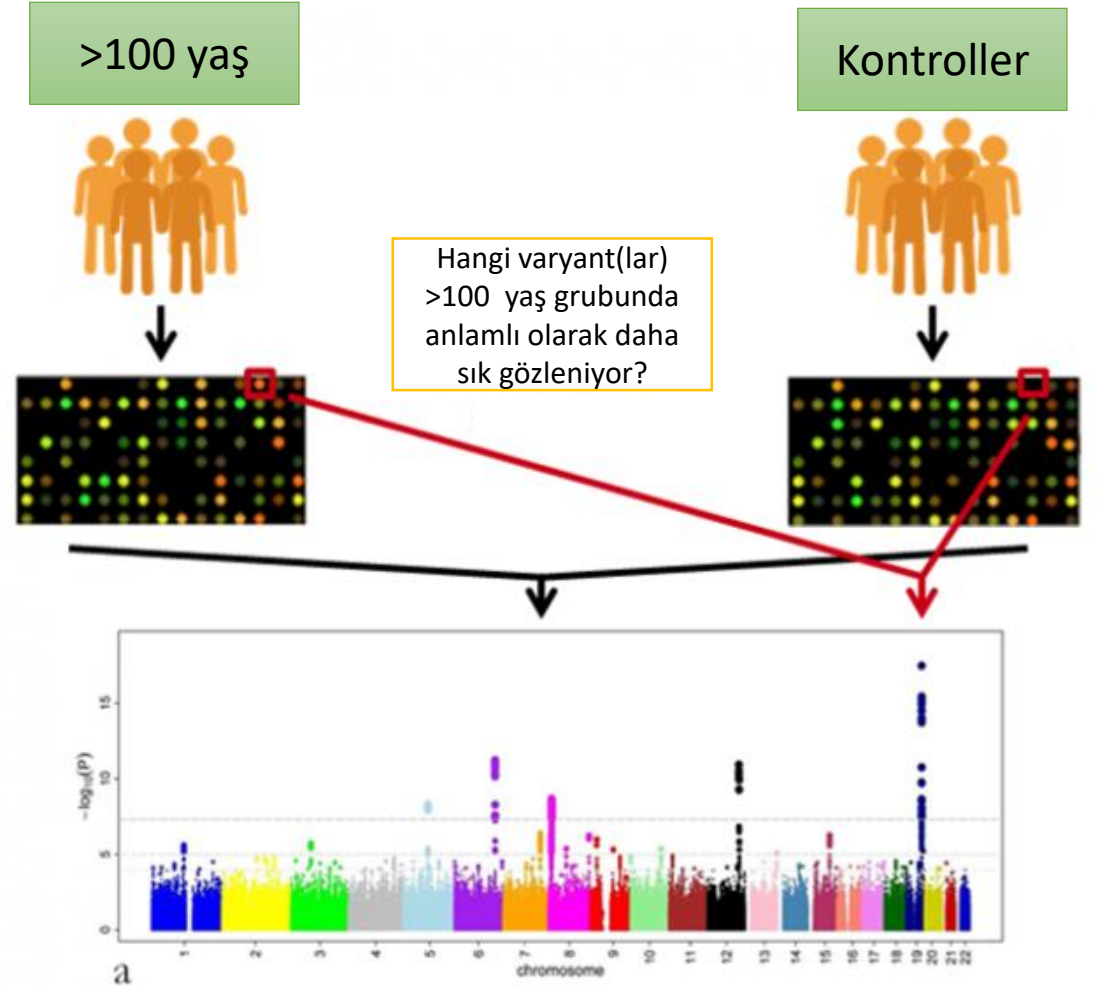


Uzun ömrün genetiği

GWAS

(Genom boyu ilişki çalışmaları)

$P < 5 \times 10^{-8}$



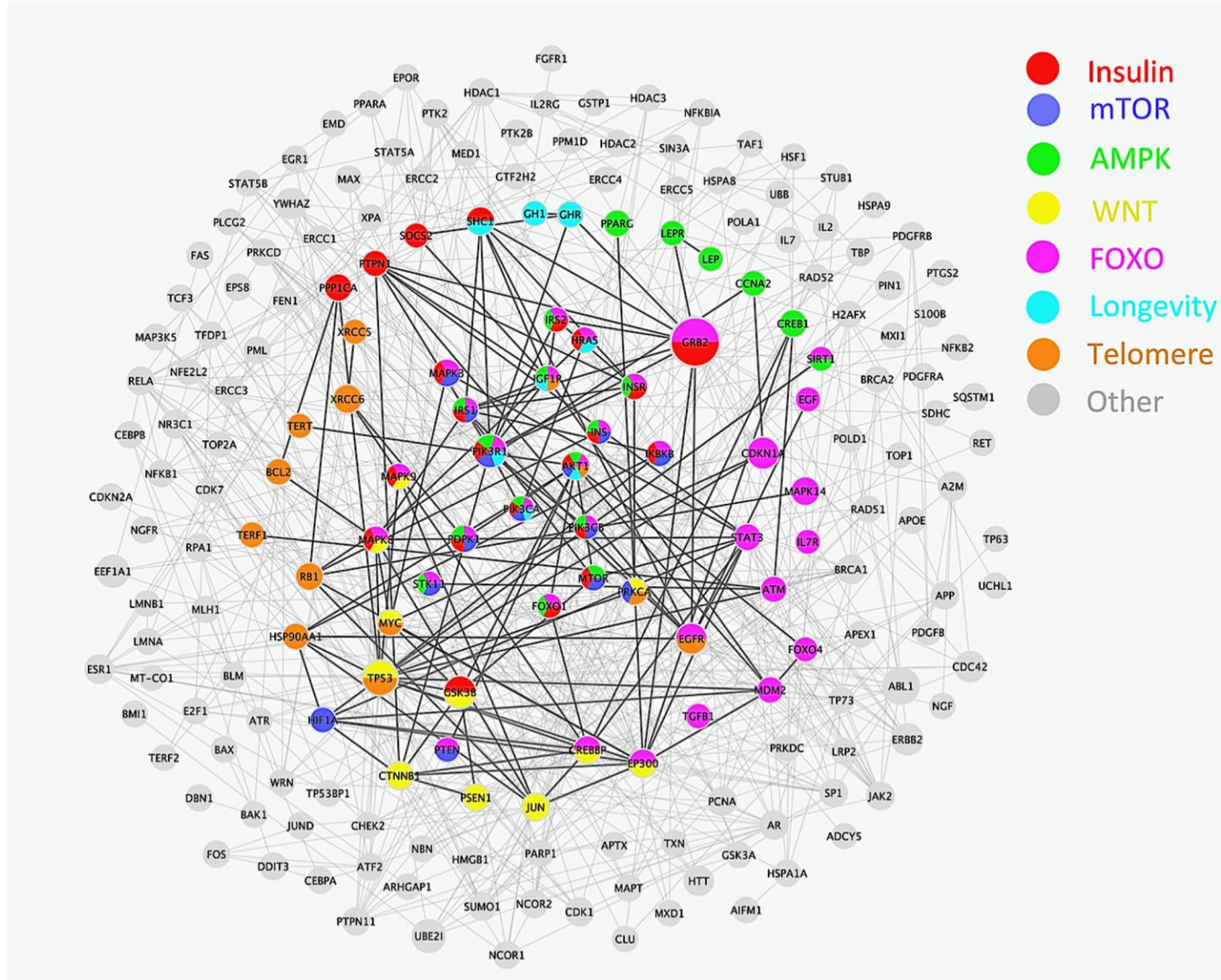
GWAS'da öne çıkan uzun ömürle ilişkilendirilmiş genler (1)

Gene symbol	Function(s) of encoded protein
<i>ANKRD20A9P</i>	Pseudogene; no known function.
<i>AP5Z1</i>	Subunit 5 of adaptor-related protein complex; facilitates vesicle-mediated intracellular sorting and trafficking of selected transmembrane cargo proteins.
<i>ATXN2</i>	Autoimmune disease and blood traits.
<i>B3GALT1</i>	β -1,3-Glucotransferase; transfers glucose to O-linked fucosylglycans on thrombospondin type-1 repeats of several proteins.
<i>BEND3</i>	Associates with chromatin remodeling complexes to modulate gene expression and heterochromatin organization.
<i>BMP4</i>	TGF- β superfamily member; involved in embryonic development.
<i>BMP5</i>	TGF- β superfamily member; embryonic and disease development; injury response.
<i>C9orf62</i>	Encodes a protein of unknown function.
<i>C20orf187</i>	Encodes a protein of unknown function.
<i>CAPN9</i>	Digestive tract functions; is associated with gastric cancer.
<i>C1ORF</i>	Encodes a protein of unknown function.
<i>CDKN2B-AS1</i>	lncRNA (ANRIL) that is in a region associated with CAD, type 2 diabetes, cancer. Regulates neighboring tumor suppressor genes <i>CDKN2A</i> and <i>CDKNSB</i> . Removal of <i>CDKN2A</i> -expressing senescent cells rescued aging phenotypes in mice. Causal mechanism suggested by countering lower ANRIL expression seen in atherosclerosis.
<i>CHRNA3/5</i>	α -3/5 neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit; ligand-gated ion channel; frailty gene; associated with COPD.
<i>CHRNA4</i>	Encodes α -4 neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit;
<i>CYP2A6</i>	Member of the cytochrome P450 mixed-function oxidase system; metabolism of xenobiotics; oxidation of nicotine and cotinine.
<i>DBC1</i>	Negative regulator of SIRT1 and cellular stress response.
<i>EBF1</i>	Controls expression of key proteins required for B cell differentiation, signal transduction and function.
<i>EGLN2</i>	Control of mitochondrial function, hypoxia tolerance and apoptosis in cardiac and skeletal muscle; breast cancer.
<i>ELOVL6</i>	Long-chain fatty acid elongase; important role in energy metabolism and insulin sensitivity.
<i>EPHX2</i>	Hydrolase involved in lipid metabolism. Polymorphisms are associated with coronary calcification.
<i>EXOC3L2</i>	Interacts with EXOC4 exocyst complex component; targeting exocyst vesicles to the cell membrane; upregulated by VEGF-A.
<i>FOXO3</i>	Transcription factor regulating stress resistance, DNA repair, etc.
<i>FPGT</i>	Fucose-1-phosphate guanylyltransferase; involved in salvage. Pathway to reutilize L-fucose from glycoprotein & glycolipid turnover.
<i>FURIN</i>	Widely-expressed membrane-bound protease essential for regulatory and effector T-cell function. Involved in atherosclerosis. Polymorphisms are associated with blood pressure.
<i>HLA-DRB1</i>	Central role in immune system by presenting peptides derived from extracellular proteins.
<i>HLA-DQA1</i>	Central role in immune system by presenting peptides derived from extracellular proteins.
<i>IL6</i>	Interleukin 6; pro-inflammatory cytokine and anti-inflammatory myokine; role in innate immunity.
<i>KLF6</i>	Regulates macrophage inflammatory gene expression by modulating function of NF κ B and PPAR- γ .
<i>LPA</i>	Lipoprotein(a); phospholipid derivate; signaling; enhances coagulation; risk factor for CAD.
<i>LYST</i>	Intracellular protein trafficking from secretory lysosomes.
<i>MAP3K4</i>	Cell differentiation and survival, apoptosis, innate immune response and oxidative stress response.

GWAS'da öne çıkan uzun ömürle ilişkilendirilmiş genler (2)

Gene symbol	Function(s) of encoded protein
<i>MARK4</i>	Regulation of microtubule dynamics; messenger in Wnt-signaling pathway; oxidative stress and inflammation.
<i>MC2R</i>	Encodes the adrenocorticotropin (ACTH) receptor crucial to cortisol-mediated stress response important in aging. Defects lead to subclinical Cushing's syndrome, impaired blood glucose regulation and immune system dysfunction.
<i>MDN1</i>	Encodes midasin, a nuclear chaperone required for maturation and export of pre-60s ribosomal subunits. Is upregulated in aging brain possibly for repair and replacement of compromised macromolecules.
<i>MICA</i>	MHC class I polypeptide-related sequence A precursor; antibody formation; regulated by heat shock stress pathway.
<i>MICB</i>	Heavily glycosylated protein; ligand for NKG2D type II receptor; binding activates cytosolic response of natural killer cells.
<i>NBPF5</i>	Neuroblastoma breakpoint family member 5; members have roles in developmental and neurogenetic disorders, as well as cancers.
<i>NBPF6</i>	Neuroblastoma breakpoint family member 6; members have roles in developmental and neurogenetic disorders, as well as cancers.
<i>PARK2</i>	Parkin; component of multiprotein E3 ubiquitin ligase complex, which is part of the ubiquitin proteasome targeting proteins for destruction.
<i>PLG</i>	Plasminogen; plasmin precursor; degrades fibrin clots.
<i>PROX2</i>	Transcription factor; gene ontology suggests involvement in cardiac muscle and neuron differentiation.
<i>PSORS1C3</i>	Psoriasis susceptibility 1 candidate 3 (non-protein coding); is a lncRNA expressed in stem cells and cancer cell lines.
<i>RBMXL1</i>	A RNA binding protein. Other such proteins have been implication in cellular senescence and neurodegeneration.
<i>SEMA6D</i>	Semaphorin 6D; stop signal for dorsal root ganglion neurons.
<i>SH2B3</i>	Encodes lymphocyte adaptor protein, LNK, having a key role in linking vascular and renal inflammation to hypertension. CAD, blood pressure, TNF- α , cell counts, colorectal cancer
<i>SMAD7</i>	Belongs to TGF β superfamily; inhibitor of TGF β receptor type I and signaling; binds other intracellular proteins; cancer cell growth.
<i>TMT2</i>	Binds calcium uptake pump SERCA2B and carbohydrate chaperone calnexin; role in calcium homeostasis.
<i>TNNI3K</i>	MAP kinase kinase kinase family member; cardiac remodeling.
<i>TOMM40/APOE/APOC1</i>	Cognitive functions; mitochondrial structure and function; HDL and VLDL metabolism.
<i>TOP2B</i>	DNA topoisomerase II β ; DNA breakage and rejoining; gene regulation.
<i>TOX</i>	DNA binding; T-cell development.
<i>TLR4</i>	Toll-like receptor family member; intracellular signaling pathway NF- κ B and inflammatory cytokine production; innate immune system activation.
<i>USP2-AS1</i>	USP antisense RNA 1; is activated by MYC.
<i>USP42</i>	Ubiquitin-specific peptidase 42; ubiquitin-proteasome dependent proteolysis.
<i>ZW10</i>	Centromere/kinetochore protein; functions in spindle checkpoint; chromosomal segregation.

Yaşlanma ile ilişkili genlerin sistem-seviyesinde analizi: Gerontom



Sağlıklı yaşlanma ile ilişkili genler

✓ Sağlıklı yaşlanma, çok uzun yaşamaktan farklı bir fenotip

✓ UK; N=1354

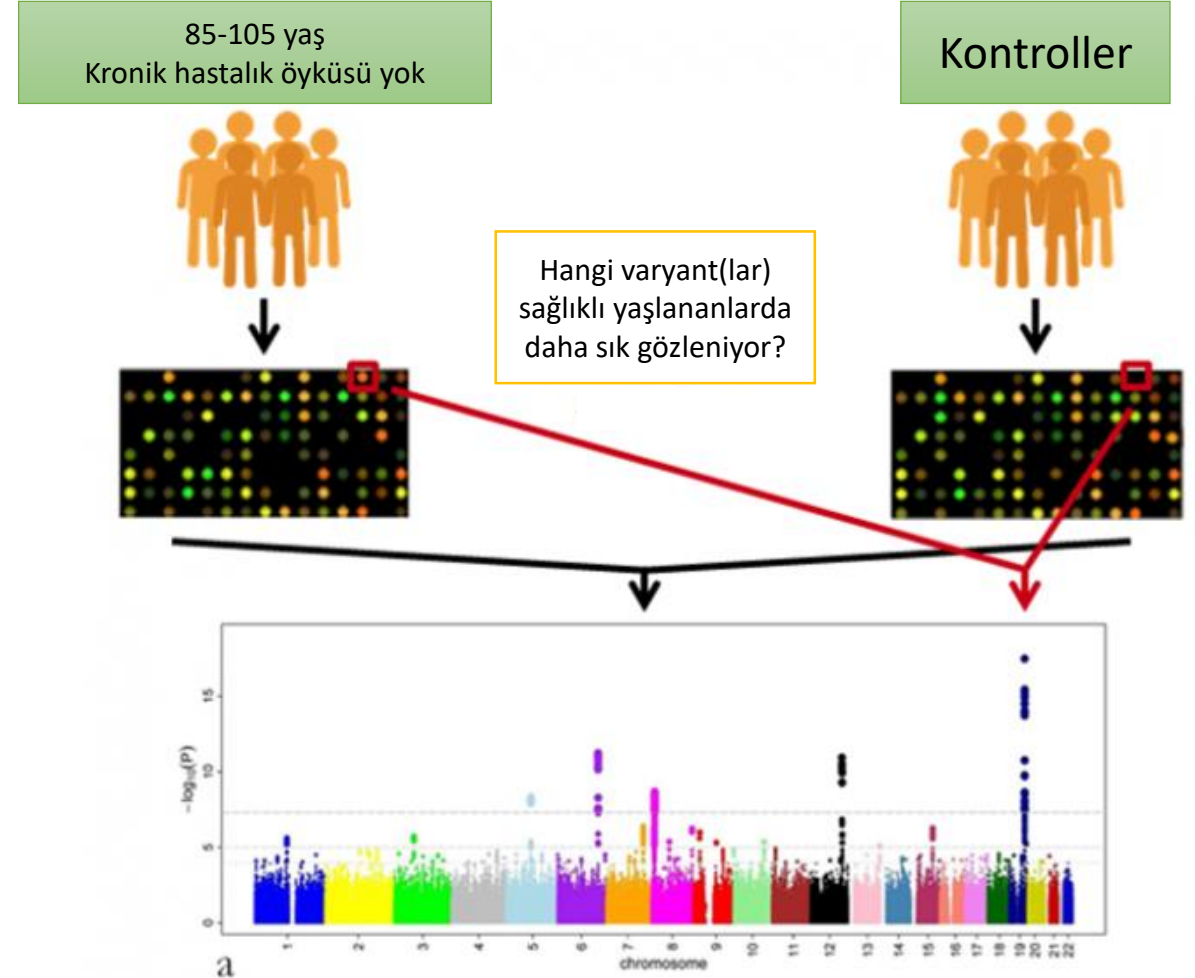
85-105 yaş aralığında kronik hastalık öyküsü bulunmayan gönüllüler (wellderly) ve kontroller

Tüm genom dizileme

Genom boyu anlamlılık sınırına ulaşan lokus yok

Öne çıkanlar; bilişsel işlevler ilişkili varyantlar: *MHC* lokus, *SLC22A4*, *KCNE4*; *FOXO3*, *APOE*

✓ Sağlıklı yaşam tarzı



Epigenetik Faktoren

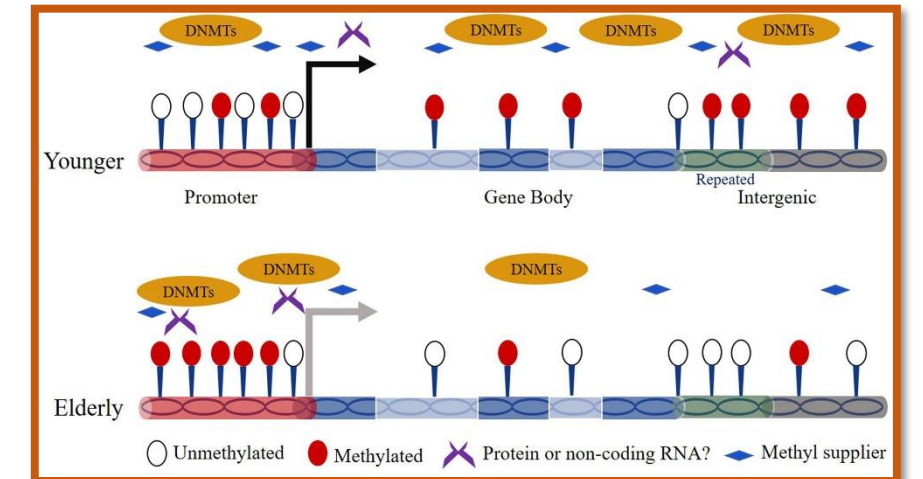
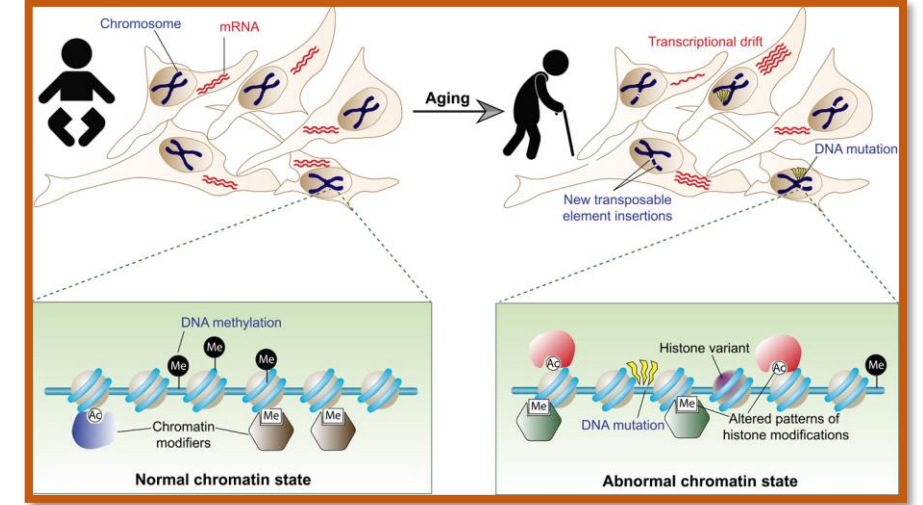
Epigenetik

- Conrad Hal Waddington (1905-1975)
- DNA'daki diziye özgü değişikliklere atfedilemeyen kalıtsal özellikleri tanımlamak için kullanılmıştır.
- **Kromatin biyolojisi**
- DNA aracılı tüm süreçlerin düzenlenmesinde yönlendirici rol üstlenir
 - Replikasyon
 - Transkripsiyon
 - Tamir



DNA metilasyonu ve Yaşlanma

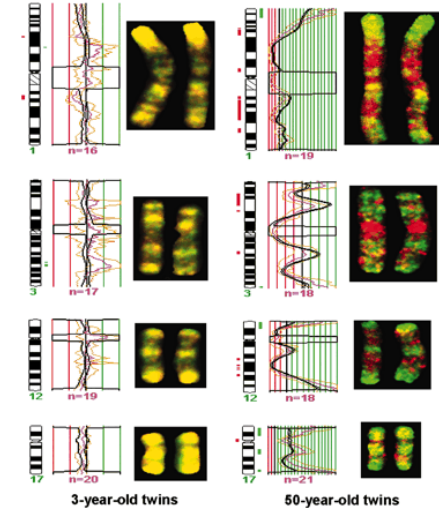
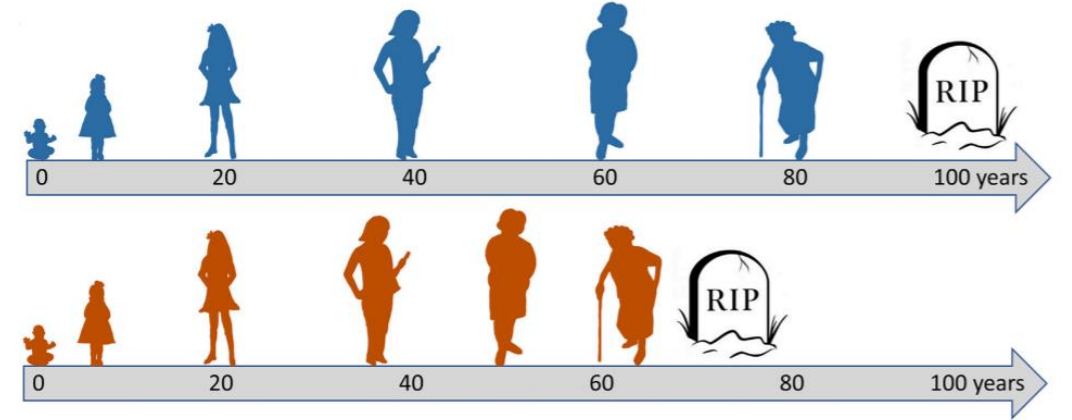
- ✓ Telomer boyu gibi yaşlanma için bir biyobelirteçtir.
- ✓ «Epigenetik saatler»
- ✓ Yaşlanma ile birlikte;
 - ✓ Lökositlerde global bir hipometilasyon
 - ✓ Spesifik bazı promotör bölgelerinde hipermetilasyon



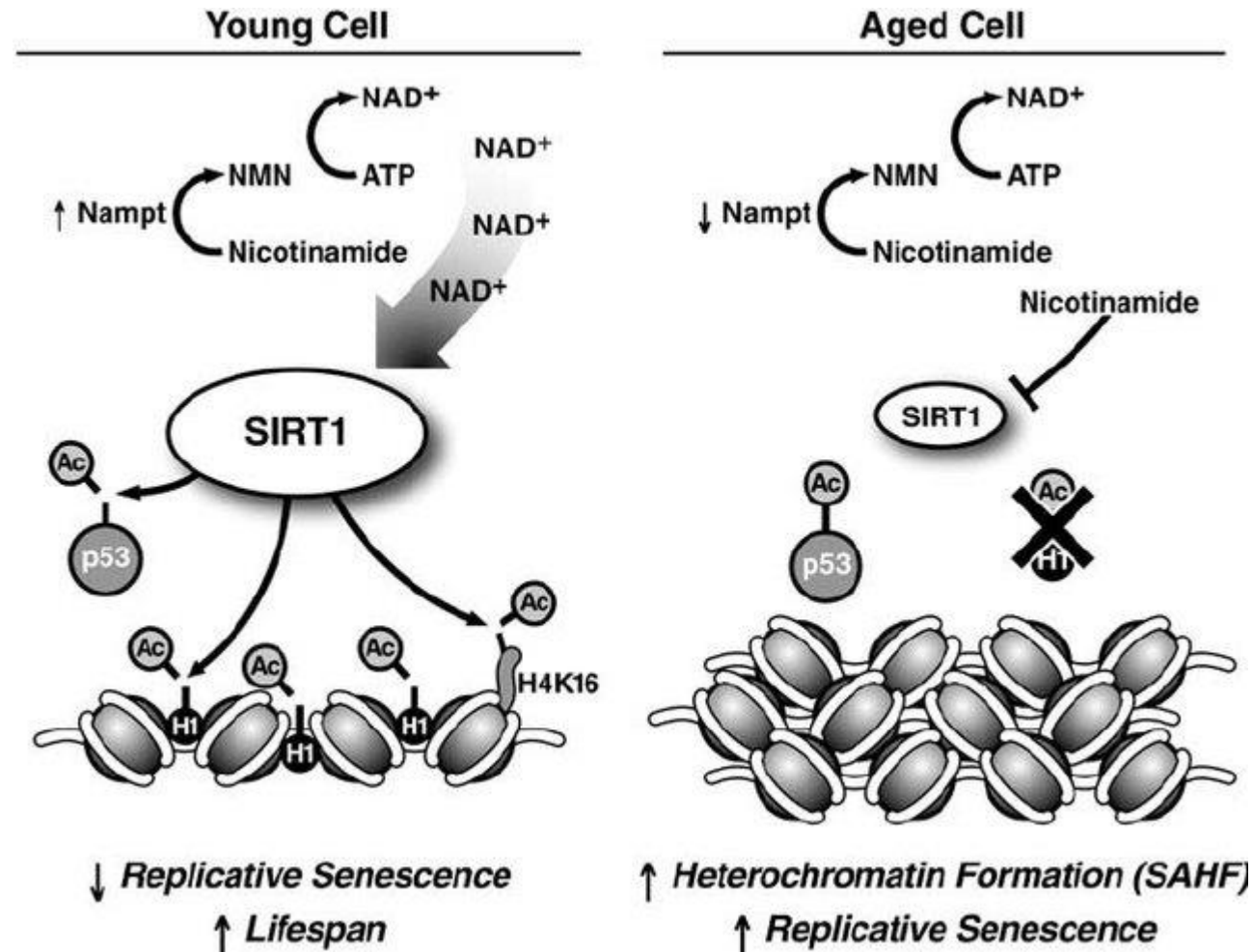
Metilasyon saatleri

✓ Metilasyon desenlerine bakarak biyolojik yaş değişik hata oranlarıyla tahmin edilebilmektedir.

✓ Monozigotik ikiz çalışmaları



Kromatin modifikasyonları ve Yaşlanma: **SIRT1**



Kromatin modifikasyonları ve Yaşlanma: **H3K4me3** ve **H3K27me3**

- Yaşlanma ile birlikte metilasyonda azalma
- CR, rapamycin hipometilasyonu engelliyerek yaşam süresini uzatıyor
- Yaşlanma ile birlikte H3K27me3 seviyesinde global bir azalma
- H3K27me3 seviyesini artıran uygulamalar yaşam süresini uzatıyor

