

**АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА 32454C>T  
ГЕНА *JAK1* С ДОЛГОЛЕТИЕМ**

**© С.Р. Казанцева<sup>2</sup>, В.В. Эрдман<sup>1</sup>, Т.Р. Насибуллин<sup>1</sup>, И.А. Туктарова<sup>1</sup>,  
О.Е. Мустафина<sup>1</sup>, Т.В. Викторова<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, г. Уфа, Россия*

*<sup>2</sup>Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия*

*С целью поиска генетических маркеров долголетия проведен анализ возрастной динамики частот генотипов по полиморфизму 32454C>T гена *JAK1* в этнической группе татар, сформированной из 1683 жителя Республики Башкортостан. Установлено, что среди мужчин старческого возраста повышены шансы обнаружения генотипа *JAK1*\*C/\*T и понижены шансы обнаружения генотипа *JAK1*\*T/T. У женщин, достигших старческого возраста, вероятность встречаемости аллеля *JAK1*\*C возрастает, а аллеля *JAK1*\*T – снижается.*

***Ключевые слова:** долголетие человека, старение, ген *JAK1*, генетический полиморфизм, анализ ассоциаций.*

**THE ANALYSIS OF ASSOCIATION BETWEEN *JAK1* GENE 32454C>T  
POLYMORPHIC LOCUS AND LONGEVITY**

**© S.R. Kazantceva<sup>2</sup>, V.V. Erdman<sup>1</sup>, T.R. Nasibullin<sup>1</sup>, I.A. Tuktarova<sup>1</sup>,  
O.E. Mustafina<sup>1</sup>, T.V. Viktorova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Institute of Biochemistry and Genetics, UFIC RAS, Ufa, Russia*

<sup>2</sup>*Bashkir State Medical University, Ufa, Russia*

**Abstract.** *In order to search the genetic markers of longevity, the analysis of age dynamics of genotype frequencies by 32454C>T polymorphism in JAK1 gene was carried out in Tatar ethnic group, formed of 1683 residents from the Republic of Bashkortostan. It was found that in aged males the chances to have JAK1\*C/\*T genotype were higher and the chances to have JAK1\*T/\*T genotype were lower. In aged females the probability of JAK1\*C allele observation was increased, and JAK1\*T allele – was decreased.*

**Keywords:** *human longevity, aging, JAK1 gene, genetic polymorphism, association analysis.*

Долголетие - сложное социально-биологическое явление, при котором человек доживает до возраста, значительно превосходящего средний популяционный показатель. Формирование фенотипа долгожителя возможно в условиях способности организма поддерживать гомеостаз. Поскольку организм находится в постоянном взаимодействии с окружающей средой, особое внимание при изучении молекулярных основ долголетия следует уделить системе сигнальной трансдукции. Эндогенный фон вступает во взаимодействия с экзогенными факторами, запуская каскад метаболических процессов. Наиболее просто организованным и консервативным в эволюционном плане механизмом трансдукции сигналов выступает JAK/STAT-опосредованный сигнальный путь.

Семейство белков Янус-киназ (JAK) состоит из четырех членов: JAK1, JAK2, JAK3, TYK2. Данные белки участвуют в процессах воспаления через передачу сигналов от цитокинов и интерферонов. Также существенная роль белков семейства JAK заключается в регуляции основных клеточных процессов, таких, как дифференциация, пролиферация, апоптоз [1].

Показано участие белков семейства JAK в формировании патологий, ограничивающих продолжительность жизни. Так, обнаружено, что изменение в экспрессии гена *JAK1* в раковых клетках может стимулировать сокращение некоторых из них, что может служить протективным механизмом в отношении опухолеобразования и метастазирования в другие части тела [2]. Также структурные изменения в гене *JAK1* вероятно ассоциированы с повышенным риском развития разного рода онкологических патологий, таких, как карцинома, меланома, рак толстой кишки, острые лейкозы [3].

**Цель исследования** заключалась в анализе возрастной динамики частот генотипов по 32454C>T полиморфизму гена *JAK1* в этнической группе татар.

#### **Материалы и методы**

Проведено анкетирование жителей республики Башкортостан (татар по этнической принадлежности) в соответствии с требованиями, установленными для биологических исследований человека. Все исследованные индивиды (1500 человек) были здоровы – в их анамнезе не наблюдались сердечно-сосудистые заболевания и патологии нервной системы. Вся группа включала лиц среднего возраста, пожилых людей, стариков и долгожителей.

ДНК выделяли из лимфоцитов периферической венозной крови путем фенольно-хлороформной экстракции. Аллельные варианты по 32454C>T полиморфизму гена *JAK1* идентифицировали методом ПЦР-ПДРФ и разделяли электрофоретически в 7% ПААГ.

Соответствие эмпирически полученного распределения частот генотипов теоретически ожидаемому оценивали по уравнению Харди-Вайнберга с применением компьютерной программы Arlequin (v.3.0). Изменения в частотах генотипов в различные возрастные периоды определяли методом бинарного логистического регрессионного анализа (SPSS v.21.0).

## Результаты и обсуждение

Аллели *JAK1*\*C и *JAK1*\*T по полиморфному локусу 32454C>T гена *JAK1* в популяции татар представлены с частотами 71.0% и 29.0% соответственно. Распределение генотипов *JAK1*\*C/C (53.1%), *JAK1*\*C/T (35.8%) и *JAK1*\*T/T (11.1%) находится в соответствии с теоретически ожидаемым по закону Харди-Вайнберга.

У мужчин на протяжении старческих лет жизни выявлена ассоциация полиморфного локуса 32454C>T с возрастом (табл. 1). В выборке мужчин старческого возраста наблюдается снижение частоты генотипа *JAK1*\*T/T (75-82 лет, P=0.046, OR=0.818) и повышение частоты генотипа *JAK1*\*C/T (74-80 лет, P=0.045, OR=1.201).

Таблица 1.

Результаты анализа ассоциаций полиморфизма 32454C>T гена *JAK1* с возрастом

Генотип	Возрастной период (годы)	P	OR (exp(B))	95% CI <sub>OR</sub>	
Мужчины					
*C/T	74-80	0.045	1.201	1.004	1.437
*T/T	75-82	0.046	0.818	0.672	0.997
Женщины					
*C/C	61-70	0.022	1.184	1.024	1.368
*C/T	69-80	0.017	1.098	1.017	1.186
*T/T	58-80	0.005	0.928	0.882	0.978

Примечание: P – показатель уровня значимости, OR – показатель odds ratio (соотношение шансов), B – коэффициент уравнения логистической регрессии, 95% CI<sub>OR</sub> – 95% доверительный интервал (95% confidence interval)

Среди женщин полиморфный локус 32454C>T гена *JAK1* также ассоциирован с возрастом: у носительниц *JAK1*\*C/C генотипа – в диапазоне 61-70 лет (P=0.022, OR=1.184), у носительниц *JAK1*\*C/T

генотипа – в диапазоне 69-80 лет ( $P=0.017$ ,  $OR=1.098$ ), у носительниц  $JAK1^*T/T$  генотипа – в диапазоне 58-80 лет ( $P=0.005$ ,  $OR=0.928$ ). Можно предположить, что шансы дожить до старческого возраста понижены у гомозиготных по аллелю  $JAK1^*T$  женщин. Носительницы аллеля  $JAK1^*C$ , наоборот, обладают более высокими шансами достичь восьмидесятилетия, то есть возраста, превышающего средний возраст продолжительности жизни в нашей стране.

### **Выводы**

Таким образом, в этнически однородной группе татар, жителей Республики Башкортостан, выявлена ассоциация полиморфного локуса  $32454C>T$  гена  $JAK1$  со старением. Среди мужчин старческого возраста шансы наблюдения генотипа  $JAK1^*C/T$  повышены, а шансы обнаружения генотипа  $JAK1^*T/T$  понижены. У достигших старческого возраста женщин вероятность встречаемости аллеля  $JAK1^*C$  возрастает, а аллеля  $JAK1^*T$  – снижается. Это может указывать на возможное участие  $32454C>T$  полиморфизма гена  $JAK1$  в выживаемости у людей, достигших старческого возраста.

**Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и АНА в рамках научного проекта № 19-54-40007; использовались образцы ДНК из коллекции биологических материалов человека ИБГ УФИЦ РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение №007-030164/2); работа проведена на оборудовании ЦКП "Биомика" и УНУ "КОДИНК" (ИБГ УФИЦ РАН).**

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Rawlings J.S., Rosler K.M., Harrison D.A. The JAK/STAT signaling pathway // Cell science at a glance. - 2004. - V.117. - P. 1281-1283. doi: 10.1242/jcs.00963.

2. Sanz-Moreno V., Gaggioli C., Yeo M. et al. ROCK and JAK1 Signaling Cooperate to Control Actomyosin Contractility in Tumor Cells and Stroma // *Cancer cell*. - 2011 - V. 20. - № 2. - P. 229-245. DOI:10.1016/j.ccr.2011.06.018.

3. Jeong E.G., Kim M. S., Nam H.K. et al. Somatic Mutations of JAK1 and JAK3 in Acute Leukemias and Solid Cancers// *Clinical cancer research*. - 2008. - V. 14. - № 12. - P. 3716-3721. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-07-4839.

## REFERENCES

1. Rawlings J.S., Rosler K.M., Harrison D.A. The JAK/STAT signaling pathway // *Cell science at a glance*. - 2004. - V.117. - P. 1281-1283. doi: 10.1242/jcs.00963.

2. Sanz-Moreno V., Gaggioli C., Yeo M. et al. ROCK and JAK1 Signaling Cooperate to Control Actomyosin Contractility in Tumor Cells and Stroma // *Cancer cell*. - 2011 - V. 20. - № 2. - P. 229-245. DOI:10.1016/j.ccr.2011.06.018.

3. Jeong E.G., Kim M. S., Nam H.K. et al. Somatic Mutations of JAK1 and JAK3 in Acute Leukemias and Solid Cancers// *Clinical cancer research*. - 2008. - V. 14. - № 12. - P. 3716-3721. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-07-4839.