

МУЛЬТИОМИКСНОЕ ОМОЛОЖЕНИЕ: НОВАЯ СТРАТЕГИЯ ПРОДЛЕНИЯ ЖИЗНИ

© 2024 г. О. Ю. Рыбина^а, *, Е. Г. Пасюкова^а

^аНациональный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, 123182 Россия

*e-mail: flybee@mail.ru

Поступила в редакцию 28.03.2024 г.

После доработки 17.04.2024 г.

Принята к публикации 17.04.2024 г.

В процессе старения происходит накопление нарушений, приводящих к снижению функций тканей и органов, увеличению риска возникновения различных заболеваний и повышению вероятности смерти. Появление возрастных фенотипов тесно связано с накоплением прогрессирующих согласованных изменений эпигенома, транскриптома, протеома, метаболома и микробиома. Зависимые от возраста модификации транскриптома, обусловленные изменением эпигенетической, транскрипционной, посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, приводят к накоплению возрастных изменений протеома и метаболома. В свою очередь, динамические изменения микробиоты в процессе старения также влияют на экспрессию генов и таким образом ведут к возрастным изменениям протеома и метаболома. Недавние исследования показали, что технологии, направленные на мультиомиксное омоложение, приводят к снижению возрастных проявлений и увеличению продолжительности жизни. Так, кратковременная индукция экспрессии факторов транскрипции, обеспечивающих репрограммирование соматических клеток в плюрипотентные стволовые клетки, сопровождается восстановлением паттерна метилирования ДНК и профиля экспрессии транскриптома, характерных для более молодых тканей, что приводит к увеличению продолжительности жизни. В настоящем обзоре мы обсуждаем существующие технологии мультиомиксного омоложения и перспективы их использования для продления жизни и улучшения ее качества.

Ключевые слова: старение, продолжительность жизни, мультиомиксные технологии, транскриптом, эпигеном, протеом, метаболом, микробиом

DOI: 10.31857/S0026898424050013, EDN: HUVYAW

ВВЕДЕНИЕ

Старение характеризуется постепенным ухудшением состояния организма на молекулярном, клеточном и системном уровнях: потерей протеостаза, изменением межклеточных взаимодействий, дисфункцией митохондрий, укорочением теломер и т.д. [1]. Эпигенетические и транскриптомные изменения, ассоциированные со старением, используются для построения “часов старения”, которые с определенной точностью могут предсказать биологический возраст [2, 3]. В то же время известно, что эпигенетические и транскриптомные изменения обратимы, и существует возможность повернуть вспять развитие признаков старения и фенотипически омолодить клетки.

Понятие “омоложение” тесно связано с понятием репрограммирование старения.

Репrogramмирование старения — это один из эффективных подходов к увеличению продолжительности жизни и снижению вредных фенотипических проявлений старения, основанный на использовании эктопической временной экспрессии в клетках факторов транскрипции, применяемых для репрограммирования соматических клеток в плюрипотентные стволовые клетки. Репrogramмирование старения приводит к омоложению эпигенома, а именно, к восстановлению паттерна метилирования ДНК и различных модификаций хроматина, характерных для более молодого возраста. Репrogramмирование старения обращает вспять возрастные изменения не только эпигенома, но и транскриптома, что указывает на существование связи между эпигенетическим и транскриптомным омоложением [4]. Например, в дермальных фибробластах репрограммирование снижает средний возраст

эпигенома и транскриптома примерно на 30 лет, улучшает продукцию коллагенов и медианную скорость миграции клеток [4]. Глобальный мультиомиксный эффект омоложения наблюдается в результате гетерохронного парабиоза [5], при котором хирургически сшитые старые и молодые мыши имеют общий кровоток. В результате такой манипуляции снижается эпигенетический возраст клеток крови и печени, а также омолаживаются их транскриптомы, что приводит к увеличению продолжительности жизни и здоровья мышей [5]. Более того, в ответ на однократную активацию факторов репрограммирования в ряде тканей стареющих мышей наблюдается омоложение на уровне метилирования ДНК, транскрипции, а также метаболома [6]. Омоложение метаболома и транскриптома также происходит при трансплантации микробиоты от молодых мышей старым, что приводит к снижению возрастных нарушений когнитивного поведения [7].

Приведенные примеры свидетельствуют о непосредственной взаимосвязи различных омиксных процессов в ходе индуцированного различными способами омоложения и позволяют предполагать, что такого рода вмешательства, благодаря комплексности воздействия, будут иметь заметное преимущество перед другими подходами, нацеленными на замедление старения и продление жизни.

В этом обзоре мы анализируем данные, касающиеся согласованной мультиомиксной регуляции в процессе старения, а также данные о мультиомиксном омоложении, достигнутом благодаря индукции эктопической экспрессии транскрипционных факторов и применению химических веществ. Мы также обсуждаем перспективы применения этих технологий для создания наиболее эффективной стратегии продления жизни и борьбы с возрастными нарушениями.

СОГЛАСОВАННАЯ МУЛЬТИОМИКСНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ

Эпигенетические модификации, в том числе, метилирование ДНК, модификации гистонов, динамически регулируют характер экспрессии генов и участвуют в поддержании идентичности клеток и их функций. Эпигенетические механизмы играют важную роль в адаптивной реакции клеток на сигналы окружающей среды на протяжении всей жизни организма [8]. Однако с возрастом эпигеном претерпевает глубокие изменения (рис. 1).

В процессе старения происходит уменьшение количества гетерохроматина, снижение уровня глобального метилирования ДНК и, в то

же время, усиление сайт-специфического метилирования ДНК, что приводит к изменению транскрипции генов, ведущему к нестабильности генома и активации мобильных элементов [8]. Возрастные изменения характера ацетилирования и метилирования гистонов, влияя на структуру хроматина, также вносят свой вклад в изменение транскрипции генов, приводящее к изменению протеома и метаболома, что способствует формированию возрастного фенотипа [8]. Кроме того, нарушение регуляции некодирующих РНК (нкРНК), включая микроРНК, длинные нкРНК и кольцевые РНК, появляющиеся в процессе старения, приводит к изменению экспрессии генов и клеточного гомеостаза, что еще больше способствует возрастным изменениям [9, 10]. В целом, зависимость от возраста модификация регуляции транскрипции приводит к различным интегральным изменениям на уровне транскриптома, таким как увеличение изменчивости транскриптов из-за накопления ошибок, усиление дисбаланса из-за снижения количества длинных транскриптов, увеличение транскрипции повторяющихся элементов генома и транскрипционного дрейфа [11–16] (рис. 1).

Сравнительный анализ транскриптомов в 17 различных органах и протеомов плазмы крови у мышей 10 различных возрастов показал, что изменения экспрессии генов тесно связаны с изменением количества соответствующих белков в плазме и со старением системного кровообращения [17]. Это является следствием различных возрастных изменений в согласованной возрастной регуляции транскрипционного и трансляционного аппарата, а также посттрансляционной модификации белков, ассоциированной с изменением скорости протеасомной деградации, синтеза, увеличением времени жизни белков и нарушением клеточного протеостаза [18–22] (рис. 1).

Глобальная количественная сравнительная оценка уровня метаболитов и белков у нематод молодого и старого возраста выявила снижение количества белков, участвующих в терминации транскрипции, деградации и поддержании стабильности мРНК, синтезе белка, функциях протеасом и рибосомных белков. Эти возрастные различия сопровождались изменением метаболизма S-аденозилметионина — важного донора метильных групп, предшественника в синтезе полиаминов, необходимых для регуляции экспрессии генов, а также уменьшением уровня S-аденозилметионинсинтетазы, участвующей в синтезе S-аденозилметионина. Другие изменения, связанные со старением, включали изменения в уровнях и составе свободных жирных кислот; снижение уровней NADP-зависимой изоцитратдегидрогеназы, участвующей в определении окислительно-восстановительного со-

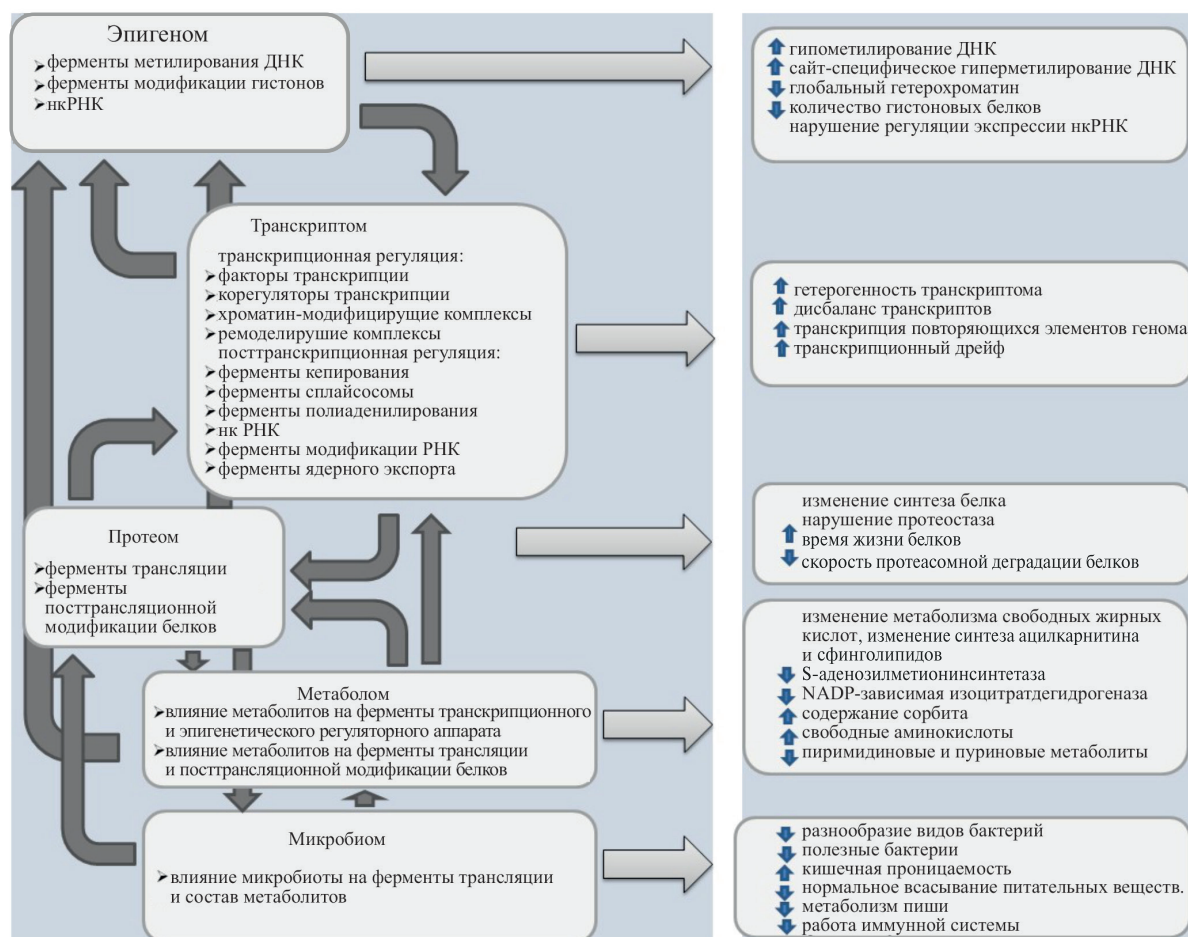


Рис. 1. Согласованная мультиомиксная регуляция в процессе старения.

стояния клеток; увеличение содержания сорбита; увеличение уровней свободных аминокислот и ассоциированное с этим признаком изменение объема клеток; снижение уровней пиримидиновых и пуриновых метаболитов, особенно азотистых оснований [23] (рис. 1). Изучение возрастного метаболизма у человека выявило изменения уровня аминокислот, жирных кислот, метаболизма нуклеотидов, также характерных для нематоды. Обнаружено также изменение синтеза ацилкарнитина и сфинголипидов, которые участвуют в регуляции основных клеточных процессов, таких как апоптоз, пролиферация и старение [24]. Таким образом, полученные данные позволяют сделать обоснованное предположение о значительной роли возрастных изменений метаболизма в регуляции экспрессии генов в процессе старения как на уровне транскрипции, так и на уровне трансляции.

Кроме того, немалый вклад в мультиомиксную регуляцию вносит микробиота. Известно, что с возрастом происходит потеря стабильности микробиоты кишечника, что приводит к развитию дисбиотического состояния, характеризующегося уменьшением разнообразия видов

и снижением количества полезных бактерий. В результате повышается кишечная проницаемость, нарушается нормальное всасывание питательных веществ, ухудшается переваривание пищи и снижается работа иммунной системы [25]. Растущее число исследований *in vivo* и *in vitro* демонстрирует, что кишечные микробы и сложные продукты их жизнедеятельности могут регулировать метаболические и иммунные функции хозяина через путь mTOR и приводить к их нарушениям в процессе старения [26, 27] (рис. 1).

Таким образом, приведенные примеры свидетельствуют о согласованной мультиомиксной регуляции, происходящей в ходе старения, что подтверждает сложность и взаимосвязанность различных механизмов, участвующих в этом процессе.

ГЕНЕТИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННОЕ МУЛЬТИОМИКСНОЕ ОМОЛОЖЕНИЕ

За последние несколько лет было показано, что эктопическая временная экспрессия факторов транскрипции, они же факторы репрог-

раммирования — Oct4, Sox2, Klf4, c-Мус и некоторых других — противодействует процессу старения путем комплексного мультиомиксного омоложения [6]. Эффекты факторов репрограммирования изучали преимущественно на культурах различных клеток, полученных от доноров разных видов и разного возраста. Показано [28], что экспрессия факторов Oct4, Sox2, Klf4, c-Мус, Lin28 и NANOG в эндотелиальных клетках и фибробластах человека, полученных от пожилых доноров, привела к репрограммированию клеточного возраста, причем возраст метилирования снизился примерно на 5 лет в эндотелиальных клетках и на 2 года в фибробластах. В результате экспрессии этих факторов улучшилось физиологическое состояние хондроцитов человека, полученных от пожилых доноров, уменьшились признаки воспаления и повысился их регенеративный потенциал, а в стволовых клетках скелетных мышц, полученных от старых мышей, наблюдалось не только физиологическое улучшение, но и восстановление способности к дифференцировке [28].

Наибольший интерес представляет вопрос о том, как факторы Oct4, Sox2, Klf4, c-Мус и другие влияют не на клетки, поддерживаемые в культуре, а на живые организмы — на молекулярном уровне и на уровне фенотипов старения. В ряде работ наблюдали эффекты “омоложения” при использовании факторов репрограммирования в отношении нервной системы и возрастного нарушения зрения. Так, согласно [29], временная экспрессия транскрипционных факторов Oct4, Sox2, Klf4 в ганглионарных клетках сетчатки мыши, восстанавливает “молодые” паттерны метилирования ДНК и транскриптома, способствует регенерации аксонов после травмы и обращает вспять потерю зрения у мышей с глаукомой и у старых мышей. Эта работа была дополнена исследованием эпигенетического омоложения в процессе продолжительной (в течение нескольких лет), циклической экспрессии факторов транскрипции Oct4, Sox2 и Klf4 в ганглионарных клетках сетчатки у мышей с глаукомой и старых мышей [30]. За два месяца экспрессии этих факторов репрограммирования нарушенное зрение мышей полностью восстановилось, однако вернулось к исходному в течение 4 недель после прекращения терапии. Очень важно, что у мышей с глаукомой, получавших терапию без перерывов в течение 21 месяца, не наблюдалось никаких побочных эффектов [30]. Примечательно, что недавно зрительная функция была впервые успешно восстановлена с помощью факторов Oct4, Sox2, Klf4 на модели неартериитической передней ишемической оптической нейропатии у нечеловекообразных приматов [31].

В работе по изучению циклической индукции факторов Oct4, Sox2, Klf4 и c-Мус в гиппокампе старых мышей показано снижение триметилирования H3K9, улучшение памяти и увеличение количества мигрирующих клеток, содержащих нейрогенные маркеры в зубчатой извилине гиппокампа, что может способствовать увеличению выживаемости новорожденных нейронов в процессе их созревания и повышению синаптической пластичности зрелых нейронов [32].

Описано влияние так называемых омолаживающих факторов на другие органы и ткани, а также на продолжительность жизни. Показано, что проведенной в раннем возрасте терапии, основанной на однократной индукции факторов Oct4, Sox2, Klf4 и c-Мус, достаточно, чтобы предотвратить ухудшение скелетно-мышечных функций у мышей [33]. Кроме того, у старых мышей, получавших эту терапию, улучшалась структура тканей почек, селезенки, кожи и легких, а продолжительность жизни увеличивалась на 15%, что связано с омоложением органоспецифических дифференциальных возрастных паттернов метилирования ДНК. Показано также, что циклическая индукция транскрипционных факторов Oct4, Sox2, Klf4 увеличивала среднюю продолжительность жизни мышей на 109%, улучшая при этом некоторые показатели здоровья, включая индекс хрупкости, у мышей старшего возраста [34].

Таким образом, можно ожидать, что генетически индуцированное мультиомиксное омоложение окажется перспективным для развития стратегий продления здоровой жизни. Однако очевидно, что это направление имеет ряд ограничений, связанных с малой изученностью вопроса и со сложностью применения генетического омолаживания у человека. Прежде всего следует отметить, что опубликованные работы касаются влияния на клеточные культуры и модельные организмы временной эктопической экспрессии одного незначительно варьирующего набора генетических факторов. Количество и разнообразие таких работ тоже пока невелико. На целый ряд вопросов пока нет ответов. Неясно, насколько и в каком направлении может быть расширен спектр используемых факторов, каким должен быть оптимальный выбор клеток-мишеней для их применения и соотношение полезных и вредных эффектов использования этих факторов омоложения, какие дополнительные меры необходимо предпринять для защиты клеток от одного из главных недостатков генетического омоложения — возможности потери клетками специализированных функций, необходимых для нормальной работы организма.

ХИМИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННОЕ МУЛЬТИОМИКСНОЕ ОМОЛОЖЕНИЕ

Альтернативный подход к мультиомиксному омоложению связан с использованием различных химических соединений для восстановления эпигенома, транскриптома, протеома, метаболома и микробиома до состояния, характерного для более раннего возраста.

Для химического репрограммирования используют различные малые молекулы, молекулярная масса которых не превышает 1000 г/моль и которые можно условно разделить на три основные категории: сигнальные, эпигенетические и метаболические модификаторы [35]; обычно используют комбинации веществ из разных категорий.

К сигнальным модификаторам относятся вещества, влияющие на работу сигнальных путей, например, рапамицин. Ингибирование с помощью рапамицина серин/треониновой протеинкиназы mTOR, входящей в состав комплексов mTORC1 и mTORC2, приводит к восстановлению транскрипции генов, экспрессия которых изменяется в процессе старения [36], что положительно влияет на синтез белка, аутофагию, а также на энергетический метаболизм [37]. Кроме того, антибиотические свойства рапамицина позволяют контролировать динамику микробиоты в организме, что также вносят вклад в регуляцию метаболома [38]. Такое согласованное мультиомиксное воздействие рапамицина положительно влияет на продолжительность жизни различных модельных организмов [37, 39].

Еще одно вещество, которое можно отнести к модификаторам передачи сигнала, — рифампицин. Рифампицин способен активировать сигнальный путь AMPK, который, в свою очередь, может ингибировать mTOR и, соответственно, влиять на множество процессов, приводящих к изменению экспрессии генома и увеличению продолжительности жизни модельных организмов [37]. Рифампицин это антибиотик, способный ингибировать бактериальную ДНК-зависимую РНК-полимеразу и влиять на динамику микробиоты [37]. Примечательно, что комбинации рапамицина и рифампицина синергически влияют на продолжительность жизни нематоды и дрозофилы [37].

Большинство эпигенетических модификаторов относится к ингибиторам метилтрансфераз или деацетилаз гистонов [35, 40]. Эти вещества способны модифицировать различные эпигенетические метки и тем самым влиять на транскриптом, протеом и, в конечном итоге, играть важную роль в регуляции метаболома. Протестирована способность нескольких комбинаций

различных эпигенетических регуляторов репрограммировать клетки, и на основании этого созданы эффективные коктейли, включающие такие компоненты, как бутират натрия, 5-азациитидин, трихостатин А, DZNep и вальпроевая кислота [35]. Коктейль на основе бутирата натрия, ингибитора гистондеацетилаз, является в настоящее время одним из самых эффективных коктейлей химического репрограммирования, который способен индуцировать статистически значимое снижение транскриптомного возраста как у человека, так и у мышей и положительно влиять на компартиментализацию стареющих клеток [41].

Наконец, метаболические модификаторы характеризуются способностью переключать метаболизм с окислительного фосфорилирования на гликолиз, главным образом, в результате ингибирования серин-треониновой протеинкиназы GSK3. К широко известным ингибиторам GSK3 относятся соединения лития, обязательно входящие в состав каждого коктейля, вызывающего эпигенетическую трансформацию [35], облегчающие и ускоряющие процесс репрограммирования [42].

Таким образом, использование химических веществ позволяет добиться частичного репрограммирования и омолаживания клеток путем восстановления эпигенома, транскриптома и других омиков без изменения их геномной идентичности [41], тем самым предлагая возможно более безопасную альтернативу методам генетических манипуляций. Однако следует иметь в виду, что все вещества, которые использовали для репрограммирования, обладают очень широким спектром действия на организм. Так, например, эпигенетические модификаторы, в соответствии с особенностями механизма своего действия, затрагивают экспрессию большей части генов и, следовательно, комплексно влияют на транскриптом, протеом и метаболом. Точно также нарушение работы сигнальных каскадов и модификация энергетического статуса организма приводят к системным изменениям многих показателей, включая продолжительность жизни. В то же время, генетическая индукция в ряде случаев может, по-видимому, обеспечивать большую избирательность воздействий и эффектов, хотя и в этом случае существенной остается проблема неспецифичности воздействия на состояние организма.

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ МУЛЬТИОМИКСНОГО ОМОЛОЖЕНИЯ

Технологии продления жизни и улучшения ее качества, направленные на мультиомиксное омоложение, в основе которого лежит согла-

сованное восстановление эпигенома, транскриптома, протеома, метаболома и микробиома до уровня, характерного для молодого организма, отличаются большой потенциальной эффективностью. В настоящий момент можно говорить о нескольких принципиально возможных и валидированных в опытах с модельными объектами технологиях мультиомиксного омоложения, таких как генетически и химически индуцированное омоложение и трансплантация (рис. 2). Развитие таких технологий требует проведения поиска оптимальных факторов омоложения и выработки методов их доставки в организм. Кроме того, множество других вопросов, связанных с возможным практическим применением этих подходов, остается пока без ответа. В каком возрасте стоит начинать использование омолаживающих факторов? Какие ткани являются оптимальными мишенями для их воздействия? Какой должна быть интенсивность, продолжительность и периодичность воздействия? Возможности практического использования подобных подходов для омоложения человека пока неочевидны. Тем не менее, хочется верить, что дальнейшая работа, позволит выработать конкретные практические рекомендации, касающиеся технологий мультиомиксного омоложения.

Сам термин мультиомиксное омоложение предполагает, что для его индукции используются факторы, оказывающие комплексное системное воздействие на организм. Действительно, замедление старения и продление жизни связаны с взаимозависимым изменением работы многих тканей и органов, основанной на кардинальной модификации многочисленных молекулярных и клеточных механизмов. В связи с этим именно комплексные воздействия представляются адекватными в том случае, когда необходимо увеличить продолжительность здо-

ровой жизни. Все транскрипционные факторы, эктопическая экспрессия которых индуцировала омоложение, и все вещества, используемые для репрограммирования, обладают очень широким спектром действия на организм, что и делает столь привлекательным их применение для продления жизни. В то же время очевидно, что такое широкое воздействие может иметь нежелательные или даже вредные эффекты [41, 43].

Так, например, эктопическая активация факторов генетического репрограммирования в соматических клетках ведет к формированию профиля экспрессии генов, характерного для эмбриональных стволовых клеток, где эти факторы активны в естественных условиях. Это может приводить к развитию такого нецелевого эффекта, как потеря клеточной идентичности. Но, даже сохраняя свою идентичность благодаря кратковременности активации факторов, соматические клетки приобретают признаки, свойственные эмбриональным стволовым клеткам. В частности, клетки становятся способными к интенсивному делению и регенерации. Насколько полезным окажется такое свойство для клеток разного типа? Возможно, эти качества важны для тканей со сниженной способностью к регенерации, например, для зрительных нервов и мышц, или тканей, чья высокая пролиферативная активность снижается в старости, например кишечного эпителия. В этом контексте очень важным представляется вопрос о выборе эффективных и безопасных клеточных и тканевых мишеней для воздействия омолаживающими факторами. Отметим, что потенциальная возможность выбора мишени считается преимуществом генетических методов. При этом неясно, не приведет ли приобретенная репрограммированными клетками способность к интенсивному делению к увеличению вероятности появления новообразований. Способность генетических факторов индуцировать развитие неопластических изменений в перепрограммированных клетках может оказаться серьезным недостатком для их использования [44]. Кроме того, геномная интеграция, которой способствует использование вирусов в качестве систем доставки омолаживающих факторов, также может спровоцировать развитие опухолей [45]. Все сказанное подчеркивает важность дальнейшего изучения методов и эффектов использования факторов генетического репрограммирования *in vivo*, а также указывает на необходимость поиска новых факторов для определения более безопасных и эффективных способов снижения клеточного возраста. В настоящее время одними из перспективных считаются некоторые ранее охарактеризованные транскрипционные факторы. Например, показано, что циклическая экспрессия укорочен-

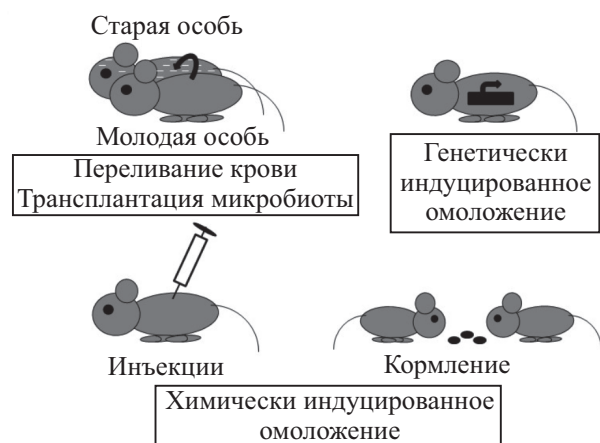


Рис. 2. Технологии мультиомиксного омоложения.

ной версии FOXM1 задерживает естественное старение у мышей [46]. Показано также, что высококонсервативные комплексы, модифицирующие хроматин, в частности, белки группы Polycomb, участвующие в контроле продолжительности жизни других модельных организмов [47–49], влияют на процесс эпигенетического репрограммирования клеток [50]. Кроме того, особо перспективным для репрограммирования представляется использование белков семейства спираль-петля-спираль и гомеодоменсодержащих транскрипционных факторов. Так, например, изменение экспрессии ортолога *Lxh3/4* у дрозофилы влияет на проявление различных маркеров старения и продолжительность жизни [51–53], а временная экспрессия гомеодоменсодержащего транскрипционного фактора *Msx1* восстанавливает в старых миогенных клетках мышей профиль экспрессии генов, характерный для более молодого возраста [54]. Можно ожидать, что использование для индукции омоложения более высокоспециализированных транскрипционных факторов позволит избежать появления нежелательных неспецифических эффектов.

Не менее важным представляется расширение спектра и состава коктейлей химических индукторов репрограммирования и омоложения. Возможность комбинировать вещества для получения наибольшего эффекта в отношении мультиомиксного омоложения и увеличения продолжительности жизни является одним из преимуществ химически индуцированного репрограммирования. Чем больше химических агентов и их комбинаций будет найдено и протестировано, тем больше вероятность найти оптимальные методы омоложения. Среди новых особо перспективных веществ можно назвать радицикол (монорден), обращающий вспять изменения транскриптома и эффективно увеличивающий продолжительность жизни нематоды [55], и фукоксантин, который, влияя на экспрессию генов, приводит к значительному увеличению продолжительности жизни дрозофилы [56].

В настоящее время для индукции мультиомиксного омоложения в качестве триггера используют, главным образом, генетические и химические воздействия на эпигеном, которые приводят к восстановлению эпигенетических меток, характерных для молодого возраста. Направленное изменение микробиома также может инициировать мультиомиксное омоложение. Большой теоретический и практический интерес представляет дальнейшее изучение молекулярных и клеточных основ процессов, которые определяют закономерности трансформаций, происходящих на уровне эпигенома и микробиома, транскриптома, протеома и метаболома,

в последующие изменения. Сложность таких исследований усугубляется неоднозначностью переходов на любом этапе, они включают также петли обратной связи. Вместе с тем, важным представляется поиск агентов, вызывающих омоложение непосредственно протеома и метаболома. Не исключено, что совместное использование агентов различной направленности позволит увеличить эффективность и повысить безопасность потенциальных методов омоложения, в связи с чем изучение взаимной мультиомиксной регуляции необходимо для создания новых подходов к продлению здоровой жизни на основе комбинированной терапии.

Работа проведена в рамках выполнения государственного задания НИЦ “Курчатовский институт”.

Работа выполнена без использования людей и животных в качестве объектов исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. (2023) Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. **186**, 243–278.
2. Horvath S. (2013) DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol.* **14**, R115.
3. Meyer D.H., Schumacher B. (2021) BiT age: a transcriptome-based aging clock near the theoretical limit of accuracy. *Aging Cell*. **20**, e13320.
4. Gill D., Parry A., Santos F., Okkenhaug H., Todd C.D., Hernando-Herraez I., Stubbs T.M., Milagré I., Reik W. (2022) Multi-omic rejuvenation of human cells by maturation phase transient reprogramming. *eLife*. **11**, e71624.
5. Zhang B., Lee D.E., Trapp A., Tyshkovskiy A., Lu A.T., Bareja A., Kerepesi C., McKay L.K., Shindyapina A.V., Dmitriev S.E., Baht G.S., Horvath S., Gladyshev V.N., White J.P. (2023) Multi-omic rejuvenation and life span extension on exposure to youthful circulation. *Nat. Aging*. **3**, 948–964.
6. Chondronasiou D., Gill D., Mosteiro L., Urdinguio R.G., Berenguer-Llargo A., Aguilera M., Durand S., Aprahamian F., Nirmalathasan N., Abad M., Martin-Herranz D.E., Stephan-Otto Attolini C., Prats N., Kroemer G., Fraga M.F., Reik W., Serrano M. (2022) Multi-omic rejuvenation of naturally aged tissues by a single cycle of transient reprogramming. *Aging Cell*. **21**, e13578.
7. Boehme M., Guzzetta K.E., Bastiaanssen T.F.S., van de Wouw M., Moloney G.M., Gual-Grau A., Spichak S., Olavarria-Ramírez L., Fitzgerald P., Morillas E., Ritz N.L., Jaggar M., Cowan C.S.M., Crispie F., Donoso F., Halitzki E., Neto M.C., Sichert M., Golubeva A.V., Fitzgerald R.S., Claesson M.J.,

- Cotter P.D., O'Leary O.F., Dinan T.G., Cryan J.F. (2021) Microbiota from young mice counteracts selective age-associated behavioral deficits. *Nat. Aging*. **1**, 666–676.
8. Kane A.E., Sinclair D.A. (2019) Epigenetic changes during aging and their reprogramming potential. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **54**, 61–83.
9. Kabacik S., Lowe D., Fransen L., Leonard M., Ang S.L., Whiteman C., Corsi S., Cohen H., Felton S., Bali R., Horvath S., Raj K. (2022) The relationship between epigenetic age and the hallmarks of aging in human cells. *Nat. Aging*. **2**, 484–493.
10. Wang K., Liu H., Hu Q., Wang L., Liu J., Zheng Z., Zhang W., Ren J., Zhu F., Liu G.H. (2022) Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases. *Signal. Transduct. Target. Ther.* **7**, 374.
11. Viñuela A., Brown A.A., Buil A., Tsai P.-C., Davies M.N., Bell J.T., Dermitzakis E.T., Spector T.D., Small K.S. (2018) Age-dependent changes in mean and variance of gene expression across tissues in a twin cohort. *Hum. Mol. Genet.* **27**, 732–741.
12. Martinez-Jimenez C.P., Eling N., Chen H.C., Vallejos C.A., Kolodziejczyk A.A., Connor F., Stojic L., Rayner T.F., Stubbington M.J.T., Teichmann S.A., de la Roche M., Marioni J.C., Odom D.T. (2017) Aging increases cell-to-cell transcriptional variability upon immune stimulation. *Science*. **355**, 1433–1436.
13. Stoeger T., Grant R.A., McQuattie-Pimentel A.C., Anekalla K.R., Liu S.S., Tejedor-Navarro H., Singer B.D., Abdala-Valencia H., Schwake M., Tetreault M.P., Perlman H., Balch W.E., Chandel N.S., Ridge K.M., Sznajder J.I., Morimoto R.I., Misharin A.V., Budinger G.R.S., Nunes Amaral L.A. (2022) Aging is associated with a systemic length-associated transcriptome imbalance. *Nat. Aging*. **2**, 1191–1206.
14. LaRocca T.J., Cavalier A.N., Wahl D. (2020) Repetitive elements as a transcriptomic marker of aging: evidence in multiple datasets and models. *Aging Cell*. **19**, e13167.
15. Li C.-L., Pu M., Wang W., Chaturvedi A., Emerson F.J., Lee S.S. (2021) Region-specific H3K9me3 gain in aged somatic tissues in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genet.* **17**, e1009432.
16. Rangaraju S., Solis G.M., Thompson R.C., Gomez-Amaro R.L., Kurian L., Encalada S.E., Niculescu A.B., Salomon D.R., Petrascheck M. (2015) Suppression of transcriptional drift extends *C. elegans* lifespan by postponing the onset of mortality. *Elife*. **4**, e08833.
17. Schaum N., Lehallier B., Hahn O., Pálovics R., Hosseinzadeh S., Lee S.E., Sit R., Lee D.P., Losada P.M., Zardeneta M.E., Fehlmann T., Webber J.T., McGeever A., Calcuttawala K., Zhang H., Berdnik D., Mathur V., Tan W., Zee A., Tan M.; Tabula Muris Consortium; Pisco A.O., Karkanias J., Neff N.F., Keller A., Darmanis S., Quake S.R., Wyss-Coray T. (2020) Aging hallmarks exhibit organ-specific temporal signatures. *Nature*. **583**, 596–602.
18. Vernace V.A., Schmidt-Glenewinkel T., Figueiredo-Pereira M.E. (2007) Aging and regulated protein degradation: who has the UPper hand? *Aging Cell*. **6**, 599–606.
19. Kim H.S., Pickering A.M. (2023) Protein translation paradox: implications in translational regulation of aging. *Front. Cell. Dev. Biol.* **11**, 1129281.
20. Miller B.F., Baehr L.M., Musci R.V., Reid J.J., Peelor F.F., Hamilton K.L., Bodine S.C. (2019) Muscle-specific changes in protein synthesis with aging and reloading after disuse atrophy. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. **10**, 1195–1209.
21. Labbadia J., Morimoto R.I. (2015) The biology of proteostasis in aging and disease. *Annu. Rev. Biochem.* **84**, 435–464.
22. Anisimova A.S., Alexandrov A.I., Makarova N.E., Gladyshev V.N., Dmitriev S.E. (2018) Protein synthesis and quality control in aging. *Aging* (Albany NY). **10**, 4269–4288.
23. Copes N., Edwards C., Chaput D., Saifee M., Barjuca I., Nelson D., Paraggio A., Saad P., Lipps D., Stevens S.M. Jr., Bradshaw P.C. (2015) Metabolome and proteome changes with aging in *Caenorhabditis elegans*. *Exp. Gerontol.* **72**, 67–84.
24. Johnson L.C., Parker K., Aguirre B.F., Nemkov T.G., D'Alessandro A., Johnson S.A., Seals D.R., Martens C.R. (2019) The plasma metabolome as a predictor of biological aging in humans. *GeroScience*. **41**, 895–906.
25. Donati Zeppa S., Agostini D., Ferrini F., Gervasi M., Barbieri E., Bartolacci A., Piccoli G., Saltarelli R., Sestili P., Stocchi V. (2022) Interventions on gut microbiota for healthy aging. *Cells*. **12**, 34.
26. Gao Y., Tian T. (2023) mTOR signaling pathway and gut microbiota in various disorders: mechanisms and potential drugs in pharmacotherapy. *Int. J. Mol. Sci.* **24**, 11811.
27. Huang K., Liu X., Zhang Z., Wang T., Xu H., Li Q., Jia Y., Huang L., Kim P., Zhou X. (2023) AgeAnnoMO: a knowledgebase of multi-omics annotation for animal aging. *Nucl. Acids Res.* **52**, D822–D834.
28. Sarkar T.J., Quarta M., Mukherjee S., Colville A., Paine P., Doan L., Tran C.M., Chu C.R., Horvath S., Qi L.S., Bhutani N., Rando T.A., Sebastiao V. (2020) Transient non-integrative expression of nuclear reprogramming factors promotes multifaceted amelioration of aging in human cells. *Nat. Commun.* **11**, 1545.
29. Lu Y., Brommer B., Tian X., Krishnan A., Meer M., Wang C., Vera D.L., Zeng Q., Yu D., Bonkowski M.S., Yang J.H., Zhou S., Hoffmann E.M., Karg M.M., Schultz M.B., Kane A.E., Davidsohn N., Korobkina E., Chwalek K., Rajman L.A., Church G.M., Hochedlinger K., Gladyshev V.N., Horvath S., Levine M.E., Gregory-Ksander M.S., Ksander B.R., He Z., Sinclair D.A. (2020) Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. *Nature*. **588**, 124–129.
30. Karg M.M., Lu Y.R., Refaian N., Cameron J., Hoffmann E., Hoppe C., Shirahama S., Shah M.,

- Krasniqi D., Krishnan A., Shrestha M., Guo Y., Cermak J.M., Walthier M., Broniowska K., Rosenzweig-Lipson S., Gregory-Ksander M., Sinclair D.A., Ksander B.R. (2023) Sustained vision recovery by *OSK* gene therapy in a mouse model of glaucoma. *Cell Reprogram.* **25**, 288–299.
31. Ksander B., Shah M., Krasniqi D., Gregory-Ksander M., S., Rosenzweig-Lipson S., Broniowska K., Walthier M., Mannick J., Cermak J., Karg M., Shira-hama S., Refaian N., Lu Y., Lawrence M., Rizzo J. F., Sinclair D. (2023) Epigenetic reprogramming – a novel gene therapy that restores vision loss in a nonhuman primate model of NAION. *Investigative Ophthalmol. Visual Sci.* **64**, 474.
32. Rodríguez-Matellán A., Alcazar N., Hernández F., Serrano M., Ávila J. (2020) *In vivo* reprogramming ameliorates aging features in *dentate gyrus* cells and improves memory in mice. *Stem Cell Repts.* **15**, 1056–1066.
33. Alle Q., Le Borgne E., Bensadoun P., Lemey C., Béchir N., Gabanou M., Estermann F., Bertrand-Gaday C., Pessemesse L., Toupet K., Desprat R., Vialaret J., Hirtz C., Noël D., Jorgensen C., Casas F., Milhavel O., Lemaitre J.M. (2022) A single short reprogramming early in life initiates and propagates an epigenetically related mechanism improving fitness and promoting an increased healthy lifespan. *Aging Cell.* **21**, e13714.
34. Macip C.C., Hasan R., Hoznek V., Kim J., Lu Y.R., Metzger L.E., Sethna S., Davidsohn N. (2024) Gene therapy-mediated partial reprogramming extends lifespan and reverses age-related changes in aged mice. *Cell Reprogram.* **26**, 24–32.
35. Knyazer A., Bunu G., Toren D., Mracica T.B., Seggev Y., Wolfson M., Muradian K.K., Tacutu R., Fraifeld V.E. (2021) Small molecules for cell reprogramming: a systems biology analysis. *Aging* (Albany NY). **13**, 25739–25762.
36. Dobson A.J., He X., Blanc E., Bolukbasi E., Feseha Y., Yang M., Piper M.D.W. (2018) Tissue-specific transcriptome profiling of *Drosophila* reveals roles for GATA transcription factors in longevity by dietary restriction. *NPJ Aging Mech. Dis.* **4**, 5.
37. Rybina O.Y., Symonenko A.V., Pasyukova E.G. (2023) Compound combinations targeting longevity: challenges and perspectives. *Ageing Res. Rev.* **85**, 101851.
38. Tucci P., Porta G., Agostini M., Antonov A., Garabadiu A.V., Melino G., Willis A.E. (2013) Rapamycin regulates biochemical metabolites. *Cell Cycle.* **12**, 2454–2467.
39. Nacarelli T., Azar A., Altinok O., Orynbayeva Z., Sell C. (2018) Rapamycin increases oxidative metabolism and enhances metabolic flexibility in human cardiac fibroblasts. *GeroScience.* **40**, 243–256.
40. Pasyukova E.G., Symonenko A.V., Rybina O.Y., Vaiserman A.M. (2021) Epigenetic enzymes: a role in aging and prospects for pharmacological targeting. *Ageing Res. Rev.* **67**, 101312.
41. Yang J.H., Petty C.A., Dixon-McDougall T., Lopez M.V., Tyshkovskiy A., Maybury-Lewis S., Tian X., Ibrahim N., Chen Z., Griffin P.T., Arnold M., Li J., Martinez O.A., Behn A., Rogers-Hammond R., Angeli S., Gladyshev V.N., Sinclair D.A. (2023) Chemically induced reprogramming to reverse cellular aging. *Aging* (Albany NY). **15**, 5966–5989.
42. Wang Q., Xu X., Li J., Liu J., Gu H., Zhang R., Chen J., Kuang Y., Fei J., Jiang C., Wang P., Pei D., Ding S., Xie X. (2011) Lithium, an anti-psychotic drug, greatly enhances the generation of induced pluripotent stem cells. *Cell Res.* **21**, 1424–1435.
43. Rilo-Alvarez H., Ledo A.M., Vidal A., Garcia-Fuentes M. (2021) Delivery of transcription factors as modulators of cell differentiation. *Drug. Deliv. Transl. Res.* **11**, 426–444.
44. Taguchi J., Shibata H., Kabata M., Kato M., Fukuda K., Tanaka A., Ohta S., Ukai T., Mitsunaga K., Yamada Y., Nagaoka S.I., Yamazawa S., Ohnishi K., Woltjen K., Ushiku T., Ozawa M., Saitou M., Shinkai Y., Yamamoto T., Yamada Y. (2021) DMRT1-mediated reprogramming drives development of cancer resembling human germ cell tumors with features of totipotency. *Nat. Commun.* **12**, 5041.
45. Wuputra K., Ku C.-C., Wu D.-C., Lin Y.-C., Saito S., Yokoyama K.K. (2020) Prevention of tumor risk associated with the reprogramming of human pluripotent stem cells. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **39**, 100.
46. Ribeiro R., Macedo J.C., Costa M., Ustiyan V., Shindyapina A.V., Tyshkovskiy A., Gomes R.N., Castro J.P., Kalin T.V., Vasques-Nóvoa F., Nascimento D.S., Dmitriev S.E., Gladyshev V.N., Kalinichenko V.V., Logarinho E. (2022) *In vivo* cyclic induction of the FOXM1 transcription factor delays natural and progeroid aging phenotypes and extends healthspan. *Nat. Aging.* **2**, 397–411.
47. Siebold A.P., Banerjee R., Tie F., Kiss D.L., Moskowitz J., Harte P.J. (2010) Polycomb Repressive Complex 2 and Trithorax modulate *Drosophila* longevity and stress resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **107**, 169–174.
48. Rybina O.Y., Rozovsky Y.M., Veselkina E.R., Pasyukova E.G. (2018) Polycomb/Trithorax group-dependent regulation of the neuronal gene *Lim3* involved in *Drosophila* lifespan control. *Biochim. Biophys. Acta – Gene Regul. Mech.* **1861**, 451–462.
49. Moskalev A.A., Shaposhnikov M.V., Zemskaya N.V., Koval L.A., Schegoleva E.V., Guvatova Z.G., Krasnov G.S., Solovov I.A., Sheptyakov M.A., Zhavoronkov A., Kudryavtseva A.V. (2019) Transcriptome analysis of long-lived *Drosophila melanogaster* E(z) mutants sheds light on the molecular mechanisms of longevity. *Sci. Rep.* **9**, 9151.
50. Singh P.B., Zhakupova A. (2022) Age reprogramming: cell rejuvenation by partial reprogramming. *Development.* **149**, dev200755.
51. Rybina O.Y., Pasyukova E.G. (2010) A naturally occurring polymorphism at *Drosophila melanogaster* *Lim3* locus, a homolog of human LHX3/4, affects

- Lim3* transcription and fly lifespan. *PLoS One*. **5**, e12621.
52. Rybina O.Y., Sarantseva S.V., Veselkina E.R., Bolshakova O.I., Symonenko A.V., Kremontsova A.V., Ryabova E.V., Roshina N.V., Pasyukova E.G. (2017) Tissue-specific transcription of the neuronal gene *Lim3* affects *Drosophila melanogaster* lifespan and locomotion. *Biogerontology*. **18**, 739–757.
 53. Rybina O.Y., Schelkunov M.I., Veselkina E.R., Sarantseva S.V., Kremontsova A.V., Vysokikh M.Y., Melentev P.A., Volodina M.A., Pasyukova E.G. (2019) Knockdown of the neuronal gene *Lim3* at the early stages of development affects mitochondrial function and lifespan in *Drosophila*. *Mech. Ageing Dev.* **181**, 29–41.
 54. Pereira B., Correia F.P., Alves I.A., Costa M., Gam-eiro M., Martins A.P., Saraiva J.A. (2024) Epigenetic reprogramming as a key to reverse ageing and increase longevity. *Ageing Res. Rev.* **95**, 102204.
 55. Janssens G.E., Lin X.-X., Millan-Ariño L., Kavšek A., Sen I., Seinstra R.I., Stroustrup N., Nollen E.A.A., Riedel C.G. (2019) Transcriptomics-based screening identifies pharmacological inhibition of Hsp90 as a means to defer aging. *Cell Rep.* **27**, 467–480.e6.
 56. Moskalev A., Shaposhnikov M., Zemskaya N., Belyi A., Dobrovolskaya E., Patova A., Gumatova Z., Lukyanova E., Snezhkina A., Kudryavtseva A. (2018) Transcriptome analysis reveals mechanisms of geroprotective effects of fucoxanthin in *Drosophila*. *BMC Genomics*. **19**, 77.

Multi-Omic Rejuvenation: a New Strategy for Lifespan Extension

O. Y. Rybina^{1, *}, E. G. Pasyukova¹

¹National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, 123182 Russia

*e-mail: flybee@mail.ru

Various age-related disorders accumulate during aging, causing a decline in tissue and organ function, raising the risk of disease development, and leading to death. Age-related phenotypes are tightly related to an increase in coordinated, progressive changes in the transcriptome, proteome, metabolome, microbiome, and epigenome. Age-dependent modifications of the transcriptome, caused by changes in epigenetic, transcriptional, and post-transcriptional regulation of gene expression, lead to the accumulation of age-related changes in the proteome and metabolome. In turn, dynamic changes in the microbiota during aging also affect gene expression and thus lead to age-related changes in the proteome and metabolome. Recent studies have shown that multi-omics rejuvenation technologies decrease age-related disorders and extend longevity. For example, the short-term induction of the expression of transcription factors that ensure the reprogramming of somatic cells into pluripotent stem cells is accompanied by the restoration of the DNA methylation pattern and transcriptome expression profile characteristic of younger tissues, resulting in an increased lifespan. In this review, we discuss existing multi-omics rejuvenation technologies and the prospects for extending and improving life.

Keywords: aging, lifespan, multi-omics technologies, transcriptome, epigenome, proteome, metabolome, microbiome