

Генетика старения и долголетия

А.А. Москалев^{1, 2, 3, 4}✉, Е.Н. Прошкина^{1, 2}, А.А. Белый^{1, 2}, И.А. Соловьев^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, Сыктывкар, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина», Сыктывкар, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Долгопрудный, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, Москва, Россия

Продолжительность жизни является комплексным количественным признаком, вносящим определяющий вклад в дарвиновскую приспособленность. Раскрытие генетической природы долгожительства – фундаментальная проблема эволюции онтогенеза, эволюционной генетики и молекулярной геронтологии. В оптимальных условиях существования продолжительность жизни определяется скоростью старения. В свою очередь, феномен старения состоит из взаимосвязанных процессов, происходящих на организменном, тканевом, клеточном, молекулярно-генетическом уровнях. Они включают дерегуляцию процессов поддержания гомеостаза, метаболических реакций и передачи внутри- и межклеточных сигналов, накопление неспособных к делению клеток, поврежденных органелл и макромолекул, эпигенетические изменения и генетическую нестабильность. Задачей настоящего обзора является обобщение имеющихся сведений об основных генетических детерминантах продолжительности жизни и старения. Рассмотрены гены и сигнальные каскады, влияющие на скорость старения через регуляцию стресс-ответа, обмена веществ, роста клеток и организма, поддержание целостности генома и протеома, качественного и количественного состава митохондрий, воспалительного ответа, апоптоза и селекции жизнеспособных клеток, а также циркадных ритмов. Перераспределение энергетических ресурсов между процессами роста и самоподдержания жизнеспособности может запустить либо отключить «программу долгожительства», обеспечивая повышенную устойчивость к стрессам и замедленное старение организма. На основании анализа геропротекторного потенциала регуляции активности рассматриваемых генов были выделены возможные подходы для замедления старения и достижения здорового долголетия. К ним отнесены восстановление гетерохроматина; подавление ретротранспозиций; устранение клеток с анеуплоидией; восстановление кислотности лизосом; удлинение теломер; подавление хронического воспаления; устранение перекрестных сшивок белков; элиминация сенесцентных клеток; восстановление уровней НАД⁺; ингибирование mTOR, S6K, TGF- β , AT1; контролируемая активация генов «программы долгожительства» *FOXO*, *AMPK*, *PGC1 α* , *NRF2*.

Ключевые слова: продолжительность жизни; старение; гены долголетия; программа долголетия.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Москалев А.А., Прошкина Е.Н., Белый А.А., Соловьев И.А. Генетика старения и долголетия. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016;20(4):426-440. DOI 10.18699/VJ16.171

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Moskalev A.A., Proshkina E.N., Belyi A.A., Solovyev I.A. Genetics of aging and longevity. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2016;20(4):426-440. DOI 10.18699/VJ16.171

REVIEW

Received 19.04.2016 г.

Accepted for publication 22.04.2016 г.

© AUTHORS, 2016

Genetics of aging and longevity

A.A. Moskalev^{1, 2, 3, 4}✉, E.N. Proshkina^{1, 2},
A.A. Belyi^{1, 2}, I.A. Solovyev^{1, 2}

¹ Institute of Biology Komi SC UrB RAS, Syktyvkar, Russia

² Syktyvkar State University, Syktyvkar, Russia

³ Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia

⁴ Vavilov Institute of General Genetics RAS, Moscow, Russia

Lifespan is a complex quantitative characteristic that makes a significant contribution to the Darwinian adaptiveness. The disclosure of the genetic structure of longevity is a fundamental problem of the evolution of ontogeny, evolutionary genetics and molecular gerontology. Under optimal conditions, the lifespan is determined by the aging rate. The aging process is made up of interrelated processes that take place at the organismal, tissue, cellular, molecular and genetic levels. These include deregulation processes of homeostasis maintenance, metabolic reactions and sending intra- and intercellular signals, accumulation of senescent cells, damaged organelles and macromolecules, epigenetic changes and genetic instability. The objective of this review is to summarize the available information about underlying genetic determinants of longevity and aging. Genes and signaling pathways that regulate stress response, metabolism, growth of cells and organism, maintaining of genome and proteome integrity, qualitative and quantitative mitochondria composition, inflammatory response, apoptosis and selection of viable cells, as well as circadian rhythms were considered. The redistribution of energy resources from one pathway to the other can induce or inhibit the "longevity program", providing increased vitality and aging slowdown. Based on the analysis of geroprotective potential of examined genes' regulation, main targets have been identified to slowdown aging and achieve healthy longevity. These trends include heterochromatin recovery, retrotransposition suppression, aneuploidy elimination; restoring the acidity of lysosomes; telomere elongation; suppression of chronic inflammation; elimination of protein cross-links; elimination of senescent cells; recovery of NAD⁺ levels; inhibition of mTOR, S6K, TGF- β , AT1; controlled activation of the "longevity program" genes *FOXO*, *AMPK*, *PGC1 α* , *NRF2*.

Key words: lifespan; aging; longevity genes; longevity program.

Продолжительность жизни, т. е. способность поддерживать жизнеспособность организма длительное время, является комплексным количественным признаком, вносящим определяющий вклад в дарвиновскую приспособленность. Раскрытие генетической структуры долгожительства – фундаментальная проблема эволюции онтогенеза, эволюционной генетики и молекулярной геронтологии (Москалев, 2008).

В оптимальных для жизнедеятельности условиях существования продолжительность жизни определяется скоростью старения. В свою очередь, феномен старения состоит из взаимосвязанных механизмов на различных биологических уровнях. Организменный уровень проявления старения включает в себя неспособность поддерживать постоянство внутренней среды организма, функциональные расстройства и увеличение восприимчивости к возрастным заболеваниям, приводящим к смерти (Zhang et al., 2015). Эти преобразования часто связаны с изменением количества клеток и качественного состава тканей, нарушением межклеточной сигнализации и активности систем ответа на стресс и метаболические изменения.

На тканевом уровне наблюдается хроническое воспаление, которое выступает драйвером многих возраст-зависимых заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых и нейродегенеративных. Нарушается регуляция метаболизма в результате отклонения от нормы механизмов сигнализации, связанных с реагированием на присутствие в среде макронутриентов. Как будет показано дальше, у стареющего организма изменяется регуляция метаболических путей, ассоциированных с инсулин/инсулиноподобным фактором роста (IGF)-1, сиртуинами, 5'-AMP-активируемой протеинкиназой (AMPK) и мишенью рапамицина (mTOR) (Zhang et al., 2015).

Нарушение работы клеток – еще один уровень, на котором происходит старение. С возрастом увеличивается количество неспособных к делению (сенесцентных) клеток; усиливается образование активных форм кислорода в результате снижения активности митохондриальной дыхательной цепи и антиокислительных ферментов; запускается ответ на денатурацию белков в эндоплазматической сети, а также наблюдается неспособность клеток утилизировать поврежденные белки и поддерживать протеостаз при помощи лизосом и протеасом (Tomaru et al., 2012).

На молекулярном уровне старение проявляется неспособностью клетки полностью восстановить поврежденные макромолекулы. При старении накапливаются поврежденные участки ДНК (Maslov et al., 2013), генные и хромосомные мутации, укорачиваются теломеры (Codd et al., 2013), аккумулируются эпигенетические модификации ДНК и гистонов (Hannum et al., 2013), приводящие к перестройкам хроматина (Chen et al., 2014). При этом происходят гетерохроматинизация важных для жизнедеятельности клеткой участков хромосом (SAHF, старение-ассоциированный гетерохроматин) (Corpet, Stucki, 2014) и дегетерохроматинизация повторяющихся последовательностей генома, ведущая к генетической нестабильности (Tsurumi, Li, 2012).

Регуляция стресс-ответа

Существует множество свидетельств того, что стрессоустойчивость связана с долголетием. Например, двухстворчатый моллюск *Arctica islandica*, отдельные особи которого доживают до 507 лет, обладает высокой степенью стрессоустойчивости (Ungvari et al., 2011). Фибробласты голого землекопа, живущего более 30 лет грызуна, в несколько раз устойчивее к генотоксикантам и ксенобиотикам, чем аналогичные клетки мышей, живущих 2,5 года (Lewis et al., 2012). Напротив, короткоживущие мутанты модельных организмов имеют сниженную устойчивость к неблагоприятным факторам среды (Vermeulen et al., 2005). Селекция линий дрозофил на устойчивость к одному из стресс-факторов (например, голоданию) приводит к повышению устойчивости к другим стресс-факторам и увеличению продолжительности жизни (Harshman et al., 1999).

По всей видимости, взаимообусловленность этих двух явлений возникла в эволюции в рамках формирования генетической «программы долгожительства» (Moskalev et al., 2014). Благодаря ей в условиях воздействий стресс-факторов организм переходит в режим поддержания жизнеспособности. При этом животные повышают свою стрессоустойчивость и приостанавливают рост и репродукцию. В качестве побочного эффекта происходит замедление процессов старения, что позволяет удлинить продолжительность жизни, чтобы пережить неблагоприятные условия среды и затем приступить к размножению. Запустить «программу долгожительства» возможно искусственным путем, вызывая мутации в генах, при благоприятных условиях окружающей среды, подавляющих ее реализацию. Гормоны оси GH/IGF-1 и контролируемые ими сигнальные каскады (рецептор IGF-1 и его субстраты, киназы PI3K, AKT, mTOR, S6K) в благоприятных условиях окружающей среды обеспечивают процессы роста и размножения организма, подавляя при этом энергозатратные процессы стрессоустойчивости. Другим путем индукции этой программы является активация генов стресс-ответа, многие из которых играют ключевую роль в реализации долгожительства. К ним можно отнести гены, кодирующие факторы транскрипции FOXO, NRF2, HIF-1, киназу JNK, сиртуины и ряд других белков.

Сверхактивация FOXO связана с увеличением продолжительности жизни и стрессоустойчивостью модельных животных (Argon, Gidalevitz, 2015). Полиморфизмы в генах, кодирующих FOXO1a и FOXO3a у человека, также ассоциированы с долголетием (Tan et al., 2013). Более того, аллель *G* полиморфизма *rs2802292* способен снизить старческую смертность, связанную с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (Willcox et al., 2016). В благоприятных условиях существования активность FOXO в клетке подавлена сигнальным каскадом, запускаемым гормоном роста и IGF-1. Однако в стрессовых условиях FOXO индуцируется и вызывает экспрессию генов клеточной защиты, таких как ген белка теплового шока *Hsp70* (Hsu et al., 2003), ген репарации ДНК *GADD45* (Tran et al., 2002), гены аутофагии *LC3B*, *Gabarrap11* и *Atg12* (Cheong et al., 2015), лизосомальный ген *Lamp1*, гены убиквитин-протеасомальной деградации белков (Demontis, Perrimon,

2010). Реализация функций FOXO происходит с участием многих других генов, ассоциированных с долголетием, например *AMPK*, *PGC1 α* , *P53*, *LKB1*, *SIRT1*, *SIRT6*, *NRF1*, *ULK1*, *SREBP1*, *HIF1*, которые задействованы в биогенезе митохондрий, гликолизе, окислении жирных кислот и митофагии, митогормезисе (Fang et al., 2016).

Ядерный фактор NRF2 – транскрипционный регулятор более 500 генов, главным образом отвечающий за антиоксидантную защиту клеток, детоксикацию ксенобиотиков и токсичных металлов (Pall, Levine, 2015). Установлено, что сверхэкспрессия гомолога *NRF2* повышает выживаемость дрозофил в условиях окислительного стресса, тогда как РНК-интерференция, напротив, делает мух более чувствительными к действию прооксиданта параквата (Sykiotis, Bohmann, 2008). Мутация гена *Keap1*, кодирующего его негативный регулятор, вызвала увеличение продолжительности жизни животных (Sykiotis, Bohmann, 2008). Кроме того, сравнение долгоживущего голого землекопа с девятью другими видами грызунов показало, что активность компонентов сигнального пути NRF2 положительно коррелирует с максимальной продолжительностью жизни. При этом для его негативного регулятора *Keap1* показана обратная тенденция (Lewis et al., 2015). Активация NRF2 наблюдается при применении эффективных средств для профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек, легких, печени, метаболических и аутоиммунных расстройств, хронического воспаления, эпилепсии, предупреждения образования злокачественных опухолей (Pall, Levine, 2015).

Транскрипционный фактор HIF-1 индуцируется в ответ на гипоксию и регулирует экспрессию генов антигипоксических факторов, стимулируя рост сосудов и тромбоцитов, транспортную функцию крови, сдвиг в сторону анаэробного метаболизма за счет снижения потребления митохондриями кислорода, а также контроля транспорта глюкозы и гликолиза. На модели нематод было показано, что активация HIF-1 при искусственно сниженном уровне активности митохондрий (Khan et al., 2013), а также сверхэкспрессия *HIF-1* генетическими методами или в условиях гипоксии продлевают жизнь (Lee et al., 2010a; Leiser, Kaeberlein, 2010).

Сиртуины – семейство никотинамид аденин динуклеотид (NAD⁺)-зависимых ферментов, обладающих деацетилазной и АДФ-рибозилтрансферазной активностью (Smith et al., 2000). С точки зрения детерминации долголетия наибольший интерес представляют SIRT1 и его гомолог у беспозвоночных животных и дрожжей Sir2. Активность деацетилазы SIRT1 индуцируется при увеличении внутриклеточного соотношения NAD⁺/NADH и в ответ на окислительный стресс. Например, его гомолог Sir2 ответственен за положительный эффект ограничения калорий на продолжительность жизни у таких организмов, как дрожжи, нематоды и мухи (Chen, Guarente, 2007). SIRT1 у млекопитающих является ключевым регулятором физиологических процессов, связанных с возраст-зависимыми заболеваниями, в частности сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, нейродегенеративными расстройствами и раком (Cha, Kim, 2013; Chang, Guarente, 2014;

Herskovits, Guarente, 2014), и играет важную роль в таких процессах, как апоптоз (Cohen et al., 2004) и различные стресс-реакции (Brooks, Gu, 2009). Умеренная сверхэкспрессия *SIRT1* у мышей во всем теле и в головном мозге приводит к уменьшению количества маркеров старения и опухолевых заболеваний (Herranz et al., 2010; Satoh et al., 2013). Положительные эффекты на продолжительность жизни и состояние здоровья животных оказывают и другие представители семейства сиртуинов. Деацетилаза SIRT6 стимулирует активность различных белков репарации ДНК в ответ на стресс (Mao et al., 2011). Она подавляет генетическую нестабильность, связанную с активизацией ретротранспозона LINE-1 (Van Meter et al., 2014). У мышей с мутацией *SIRT6* в некоторых тканях наблюдали признаки ускоренного старения (Mostoslavsky et al., 2006), а самцы со сверхэкспрессией *SIRT6* жили дольше контрольных животных (Kanfi et al., 2012).

JNK – это эволюционно консервативная протеинкиназа, активируемая в ответ на стрессоры. С одной стороны, JNK индуцирует гены, обеспечивающие защиту клетки от негативных воздействий путем активации факторов транскрипции FOXO и AP-1, а с другой – влияет на клеточный метаболизм, рост и деление через инсулиновый/IGF-1 сигнальный путь (Biteau et al., 2011). Нарушение регуляции JNK приводит к развитию нейродегенеративных заболеваний, метаболических расстройств и рака (Biteau et al., 2011). В экспериментах на дрозофилах показано, что особи со сверхэкспрессией гомолога гена *JNK* в нервной системе обладают повышенной продолжительностью жизни и устойчивостью к индуктору окислительного стресса – параквату (Wang et al., 2003). В то же время мутанты и мухи с РНК-интерференцией *JNK*, напротив, мало живут и более чувствительны к стресс-факторам (Biteau et al., 2010). У нематод с повышенной активностью *KGB-1* (гомолог *JNK*) было показано увеличение продолжительности жизни и устойчивости к тяжелым металлам (Oh et al., 2005). Однако позже было обнаружено, что данный эффект проявляется только у развивающихся животных, а сверхактивация *KGB-1* у взрослых червей оказывает негативное действие, снижая продолжительность жизни и стрессоустойчивость (Twumasi-Boateng et al., 2012). В исследованиях на других модельных объектах также показано отрицательное действие активности *JNK*. Нокаут *JNK* с помощью РНК-интерференции у коловраток *Brachionus manjavacas* приводил к увеличению продолжительности жизни (Snell et al., 2014). В исследованиях на мышцах JNK1 был описан как белок, провоцирующий фиброз звездчатых клеток печени (Zhao et al., 2014), а нокаут *JNK3* улучшал состояние животных при мышечной атрофии спинного мозга (Genabai et al., 2015).

Регуляция метаболизма и старение

Гормон роста, или соматотропин (GH), и инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) вызывают множество плейотропных эффектов (Anisimov, Bartke, 2013). Основная физиологическая функция этих гормонов состоит в стимуляции роста. Гормон-рецепторный комплекс GH/GHR, обладающий тирозинкиназной активностью, в клетках печени активирует путь JAK/STAT, стимулиру-

ющий экспрессию IGF-1. Циркулирующий в крови фактор роста IGF-1 взаимодействует с рецептором IGF-1R на поверхности клеток периферических тканей. Рецепторы трансдуцируют сигнал к белкам IRS, передающим далее сигнал на киназы PI3K, АКТ/ПКВ и mTOR (Junnilla et al., 2013). В последнем случае активируется киназа S6K, которая вызывает интенсификацию метаболизма и роста клеток (Junnilla et al., 2013). С другой стороны, как уже упоминалось, происходит деактивация энергозатратного процесса поддержания стрессоустойчивости клеток. Нарушение описанных эффектов IGF-1 различными методами продлевает жизнь, в том числе у дрожжей, нематод, насекомых (Kenyon et al., 1993; Tatar et al., 2001) и мышей (Ding et al., 2013). Исследования человеческих популяций с подавлением GH/IGF-1 сигнального пути привели к похожим выводам (Le Bourg, 2016).

Сигнальный путь трансформирующего ростового фактора бета (TGF β) вовлечен во многие клеточные процессы, такие как рост, дифференциация, апоптоз, поддержание гомеостаза (Aschneq, Downey, 2016). Рецепторы TGF β фосфорилируют транскрипционные факторы SMAD, которые регулируют экспрессию генов-мишеней, таких как *FOXO3*, *TERT*, *MYC*, *CDKN2B*, *CDKN1A*, *APP*, *TNC*, *MET* (Weiss, Attisano, 2013). Эти гены обеспечивают дифференциацию остеобластов, нейрогенез, вентральную специализацию мезодермы, развитие гонад, ангиогенез, неогенез внеклеточного матрикса, участвуют в аресте G1-фазы клеточного цикла и во многих других процессах (Hannon, Beach, 1994). TGF- β 1 обеспечивает индукцию генов-маркеров клеточного старения и участвует в формировании сенесцентного фенотипа клеток в условиях окислительного стресса (Frippiat et al., 2002). В исследованиях на нематодах было показано, что выключение гена, кодирующего гомолог TGF- β , способствует формированию личинок Dauer и приводит к увеличению продолжительности жизни (Shaw et al., 2007), а также продлению периода репродукции животных (Luo et al., 2009). В то же время полиморфизм в кодирующей TGF- β 1 последовательности ассоциирован с долголетием у человека (Carrieri et al., 2004).

Физиологический ответ на поступление питательных веществ – одно из наиболее изучаемых явлений в биологии старения (Tan, Miyamoto, 2016). Важнейшую роль играет путь Rheb/mTOR/S6K/S6/4E-BP/eIF-4E. Он разделяется на две ветви, регулируемые комплексами mTORC1 и mTORC2. Первый из них отвечает за регуляцию трансляции (активирует p70S6K, белок рибосом S6, фактор инициации трансляции eIF-4E и репрессирует ингибитор трансляции 4E-BP), биогенез рибосом (S6), подавление аутофагии (ингибирование ULK1), осуществление гликолиза (HIF-1), васкуляризацию (VEGF), а также синтез жирных кислот (SREBP1) (Efeyan et al., 2012). Этот белковый комплекс напрямую активируется аминокислотами и белком Rheb на поверхности лизосом. Таким образом, mTORC1 ориентирует метаболизм клетки на дальнейший рост в зависимости от концентрации питательных веществ (Jewell et al., 2013). mTORC2 участвует в перестройке актинового цитоскелета, однако ингибирует транскрипционные факторы стресс-ответа FOXO1 и FOXO3 при

участии комплекса АКТ-ПКС-SGK, активирует фактор транскрипции NF- κ B, провоцируя воспаление, канцерогенез и клеточное старение (Garcia-Martinez, Alessi, 2008). В результате mTORC2 снижает стрессоустойчивость и продолжительность жизни. Ингибирование mTOR каскадов различными способами ведет к продлению жизни у представителей эволюционно далеких таксонов (Jazwinski, Yashin, 2015).

Однако среди генов и белков, координирующих клеточный метаболизм, также присутствуют положительные регуляторы продолжительности жизни. Например, α и β -Klotho – мембранные корецепторы рецепторов факторов роста FGF, которые регулируют уровень гормона роста, IGF-1 и чувствительность тканей к инсулину (Goetz et al., 2012). При отключении гена *Klotho* у мышей появляются признаки ускоренного старения, такие как остеопороз, атеросклероз, эмфизема легких и повреждения почек, что ведет к ранней гибели, а при сверхэкспрессии *Klotho* продолжительность жизни увеличивается (Manya et al., 2010; D \ddot{e} rmaku-Sopjani et al., 2013). Одним из следствий нехватки *Klotho* является нарушение минерального обмена, включая гиперкальцемию, гиперфосфатемию и гипервитаминоз D (Hu et al., 2010). Коррекция уровня фосфатов и витамина D предотвращает преждевременное старение, что является одним из возможных механизмов геропротекторного действия *Klotho* (Bian et al., 2015). Имеются данные о том, что повышение активности *Klotho* с помощью генной терапии увеличивает продолжительность жизни и улучшает показатели здоровья у животных с нехваткой *Klotho* (Wang, Sun, 2014; Xie et al., 2015).

Другим примером белков, способствующих долголетию и регулирующих метаболизм, является АМФ-активируемая протеинкиназа (АМПК). Она запускается при повышении соотношения АМФ/АТФ в результате энергетического голодания клетки, в том числе при голодании, нарушении митохондриального дыхания, гипоксии (Budanov, Karin, 2008). АМПК управляет рядом метаболических путей, например поглощением и утилизацией глюкозы, окислением липидов (Bitto et al., 2015), может влиять на продолжительность жизни и состояние здоровья животных и человека (Salminen, Kaarniranta, 2012), обуславливает положительное действие ограничительной диеты, в том числе, опосредуя индукцию SIRT1 (Cant \acute{o} , Auwerx, 2011). Активация АМПК продлевает жизнь червям и мухам (Stenesen et al., 2013; Ulgherait et al., 2014). При действии на мышей и червей активаторами АМПК, фенформином и метформинном, также увеличивается продолжительность жизни (Onken, Driscoll, 2010; Martin-Montalvo et al., 2011).

Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPARs), – группа ядерных рецепторов, регулирующих транскрипцию. PPAR γ активирует ряд генов, отвечающих за метаболизм липидов и поддержание уровня глюкозы. Этот белок ответствен за перераспределение жира и развитие связанной со старением невосприимчивости к инсулину, также он подавляет хроническое воспаление, сопровождающее старение (Masternak, Bartke, 2006; Cha et al., 2007; Lee et al., 2010b). Кроме того, геропротекторного действия обладают и другие гены, такие как *FOXO3*, *SIRT1*, *AMPK*, *Klotho*, *IGF1R*, *IGF1*, *IGFBP3*, *IGFBP5*, *IGFBP6*, *IGFBP7*, *IGFBP8*, *IGFBP9*, *IGFBP10*, *IGFBP11*, *IGFBP12*, *IGFBP13*, *IGFBP14*, *IGFBP15*, *IGFBP16*, *IGFBP17*, *IGFBP18*, *IGFBP19*, *IGFBP20*, *IGFBP21*, *IGFBP22*, *IGFBP23*, *IGFBP24*, *IGFBP25*, *IGFBP26*, *IGFBP27*, *IGFBP28*, *IGFBP29*, *IGFBP30*, *IGFBP31*, *IGFBP32*, *IGFBP33*, *IGFBP34*, *IGFBP35*, *IGFBP36*, *IGFBP37*, *IGFBP38*, *IGFBP39*, *IGFBP40*, *IGFBP41*, *IGFBP42*, *IGFBP43*, *IGFBP44*, *IGFBP45*, *IGFBP46*, *IGFBP47*, *IGFBP48*, *IGFBP49*, *IGFBP50*, *IGFBP51*, *IGFBP52*, *IGFBP53*, *IGFBP54*, *IGFBP55*, *IGFBP56*, *IGFBP57*, *IGFBP58*, *IGFBP59*, *IGFBP60*, *IGFBP61*, *IGFBP62*, *IGFBP63*, *IGFBP64*, *IGFBP65*, *IGFBP66*, *IGFBP67*, *IGFBP68*, *IGFBP69*, *IGFBP70*, *IGFBP71*, *IGFBP72*, *IGFBP73*, *IGFBP74*, *IGFBP75*, *IGFBP76*, *IGFBP77*, *IGFBP78*, *IGFBP79*, *IGFBP80*, *IGFBP81*, *IGFBP82*, *IGFBP83*, *IGFBP84*, *IGFBP85*, *IGFBP86*, *IGFBP87*, *IGFBP88*, *IGFBP89*, *IGFBP90*, *IGFBP91*, *IGFBP92*, *IGFBP93*, *IGFBP94*, *IGFBP95*, *IGFBP96*, *IGFBP97*, *IGFBP98*, *IGFBP99*, *IGFBP100*, *IGFBP101*, *IGFBP102*, *IGFBP103*, *IGFBP104*, *IGFBP105*, *IGFBP106*, *IGFBP107*, *IGFBP108*, *IGFBP109*, *IGFBP110*, *IGFBP111*, *IGFBP112*, *IGFBP113*, *IGFBP114*, *IGFBP115*, *IGFBP116*, *IGFBP117*, *IGFBP118*, *IGFBP119*, *IGFBP120*, *IGFBP121*, *IGFBP122*, *IGFBP123*, *IGFBP124*, *IGFBP125*, *IGFBP126*, *IGFBP127*, *IGFBP128*, *IGFBP129*, *IGFBP130*, *IGFBP131*, *IGFBP132*, *IGFBP133*, *IGFBP134*, *IGFBP135*, *IGFBP136*, *IGFBP137*, *IGFBP138*, *IGFBP139*, *IGFBP140*, *IGFBP141*, *IGFBP142*, *IGFBP143*, *IGFBP144*, *IGFBP145*, *IGFBP146*, *IGFBP147*, *IGFBP148*, *IGFBP149*, *IGFBP150*, *IGFBP151*, *IGFBP152*, *IGFBP153*, *IGFBP154*, *IGFBP155*, *IGFBP156*, *IGFBP157*, *IGFBP158*, *IGFBP159*, *IGFBP160*, *IGFBP161*, *IGFBP162*, *IGFBP163*, *IGFBP164*, *IGFBP165*, *IGFBP166*, *IGFBP167*, *IGFBP168*, *IGFBP169*, *IGFBP170*, *IGFBP171*, *IGFBP172*, *IGFBP173*, *IGFBP174*, *IGFBP175*, *IGFBP176*, *IGFBP177*, *IGFBP178*, *IGFBP179*, *IGFBP180*, *IGFBP181*, *IGFBP182*, *IGFBP183*, *IGFBP184*, *IGFBP185*, *IGFBP186*, *IGFBP187*, *IGFBP188*, *IGFBP189*, *IGFBP190*, *IGFBP191*, *IGFBP192*, *IGFBP193*, *IGFBP194*, *IGFBP195*, *IGFBP196*, *IGFBP197*, *IGFBP198*, *IGFBP199*, *IGFBP200*, *IGFBP201*, *IGFBP202*, *IGFBP203*, *IGFBP204*, *IGFBP205*, *IGFBP206*, *IGFBP207*, *IGFBP208*, *IGFBP209*, *IGFBP210*, *IGFBP211*, *IGFBP212*, *IGFBP213*, *IGFBP214*, *IGFBP215*, *IGFBP216*, *IGFBP217*, *IGFBP218*, *IGFBP219*, *IGFBP220*, *IGFBP221*, *IGFBP222*, *IGFBP223*, *IGFBP224*, *IGFBP225*, *IGFBP226*, *IGFBP227*, *IGFBP228*, *IGFBP229*, *IGFBP230*, *IGFBP231*, *IGFBP232*, *IGFBP233*, *IGFBP234*, *IGFBP235*, *IGFBP236*, *IGFBP237*, *IGFBP238*, *IGFBP239*, *IGFBP240*, *IGFBP241*, *IGFBP242*, *IGFBP243*, *IGFBP244*, *IGFBP245*, *IGFBP246*, *IGFBP247*, *IGFBP248*, *IGFBP249*, *IGFBP250*, *IGFBP251*, *IGFBP252*, *IGFBP253*, *IGFBP254*, *IGFBP255*, *IGFBP256*, *IGFBP257*, *IGFBP258*, *IGFBP259*, *IGFBP260*, *IGFBP261*, *IGFBP262*, *IGFBP263*, *IGFBP264*, *IGFBP265*, *IGFBP266*, *IGFBP267*, *IGFBP268*, *IGFBP269*, *IGFBP270*, *IGFBP271*, *IGFBP272*, *IGFBP273*, *IGFBP274*, *IGFBP275*, *IGFBP276*, *IGFBP277*, *IGFBP278*, *IGFBP279*, *IGFBP280*, *IGFBP281*, *IGFBP282*, *IGFBP283*, *IGFBP284*, *IGFBP285*, *IGFBP286*, *IGFBP287*, *IGFBP288*, *IGFBP289*, *IGFBP290*, *IGFBP291*, *IGFBP292*, *IGFBP293*, *IGFBP294*, *IGFBP295*, *IGFBP296*, *IGFBP297*, *IGFBP298*, *IGFBP299*, *IGFBP300*, *IGFBP301*, *IGFBP302*, *IGFBP303*, *IGFBP304*, *IGFBP305*, *IGFBP306*, *IGFBP307*, *IGFBP308*, *IGFBP309*, *IGFBP310*, *IGFBP311*, *IGFBP312*, *IGFBP313*, *IGFBP314*, *IGFBP315*, *IGFBP316*, *IGFBP317*, *IGFBP318*, *IGFBP319*, *IGFBP320*, *IGFBP321*, *IGFBP322*, *IGFBP323*, *IGFBP324*, *IGFBP325*, *IGFBP326*, *IGFBP327*, *IGFBP328*, *IGFBP329*, *IGFBP330*, *IGFBP331*, *IGFBP332*, *IGFBP333*, *IGFBP334*, *IGFBP335*, *IGFBP336*, *IGFBP337*, *IGFBP338*, *IGFBP339*, *IGFBP340*, *IGFBP341*, *IGFBP342*, *IGFBP343*, *IGFBP344*, *IGFBP345*, *IGFBP346*, *IGFBP347*, *IGFBP348*, *IGFBP349*, *IGFBP350*, *IGFBP351*, *IGFBP352*, *IGFBP353*, *IGFBP354*, *IGFBP355*, *IGFBP356*, *IGFBP357*, *IGFBP358*, *IGFBP359*, *IGFBP360*, *IGFBP361*, *IGFBP362*, *IGFBP363*, *IGFBP364*, *IGFBP365*, *IGFBP366*, *IGFBP367*, *IGFBP368*, *IGFBP369*, *IGFBP370*, *IGFBP371*, *IGFBP372*, *IGFBP373*, *IGFBP374*, *IGFBP375*, *IGFBP376*, *IGFBP377*, *IGFBP378*, *IGFBP379*, *IGFBP380*, *IGFBP381*, *IGFBP382*, *IGFBP383*, *IGFBP384*, *IGFBP385*, *IGFBP386*, *IGFBP387*, *IGFBP388*, *IGFBP389*, *IGFBP390*, *IGFBP391*, *IGFBP392*, *IGFBP393*, *IGFBP394*, *IGFBP395*, *IGFBP396*, *IGFBP397*, *IGFBP398*, *IGFBP399*, *IGFBP400*, *IGFBP401*, *IGFBP402*, *IGFBP403*, *IGFBP404*, *IGFBP405*, *IGFBP406*, *IGFBP407*, *IGFBP408*, *IGFBP409*, *IGFBP410*, *IGFBP411*, *IGFBP412*, *IGFBP413*, *IGFBP414*, *IGFBP415*, *IGFBP416*, *IGFBP417*, *IGFBP418*, *IGFBP419*, *IGFBP420*, *IGFBP421*, *IGFBP422*, *IGFBP423*, *IGFBP424*, *IGFBP425*, *IGFBP426*, *IGFBP427*, *IGFBP428*, *IGFBP429*, *IGFBP430*, *IGFBP431*, *IGFBP432*, *IGFBP433*, *IGFBP434*, *IGFBP435*, *IGFBP436*, *IGFBP437*, *IGFBP438*, *IGFBP439*, *IGFBP440*, *IGFBP441*, *IGFBP442*, *IGFBP443*, *IGFBP444*, *IGFBP445*, *IGFBP446*, *IGFBP447*, *IGFBP448*, *IGFBP449*, *IGFBP450*, *IGFBP451*, *IGFBP452*, *IGFBP453*, *IGFBP454*, *IGFBP455*, *IGFBP456*, *IGFBP457*, *IGFBP458*, *IGFBP459*, *IGFBP460*, *IGFBP461*, *IGFBP462*, *IGFBP463*, *IGFBP464*, *IGFBP465*, *IGFBP466*, *IGFBP467*, *IGFBP468*, *IGFBP469*, *IGFBP470*, *IGFBP471*, *IGFBP472*, *IGFBP473*, *IGFBP474*, *IGFBP475*, *IGFBP476*, *IGFBP477*, *IGFBP478*, *IGFBP479*, *IGFBP480*, *IGFBP481*, *IGFBP482*, *IGFBP483*, *IGFBP484*, *IGFBP485*, *IGFBP486*, *IGFBP487*, *IGFBP488*, *IGFBP489*, *IGFBP490*, *IGFBP491*, *IGFBP492*, *IGFBP493*, *IGFBP494*, *IGFBP495*, *IGFBP496*, *IGFBP497*, *IGFBP498*, *IGFBP499*, *IGFBP500*, *IGFBP501*, *IGFBP502*, *IGFBP503*, *IGFBP504*, *IGFBP505*, *IGFBP506*, *IGFBP507*, *IGFBP508*, *IGFBP509*, *IGFBP510*, *IGFBP511*, *IGFBP512*, *IGFBP513*, *IGFBP514*, *IGFBP515*, *IGFBP516*, *IGFBP517*, *IGFBP518*, *IGFBP519*, *IGFBP520*, *IGFBP521*, *IGFBP522*, *IGFBP523*, *IGFBP524*, *IGFBP525*, *IGFBP526*, *IGFBP527*, *IGFBP528*, *IGFBP529*, *IGFBP530*, *IGFBP531*, *IGFBP532*, *IGFBP533*, *IGFBP534*, *IGFBP535*, *IGFBP536*, *IGFBP537*, *IGFBP538*, *IGFBP539*, *IGFBP540*, *IGFBP541*, *IGFBP542*, *IGFBP543*, *IGFBP544*, *IGFBP545*, *IGFBP546*, *IGFBP547*, *IGFBP548*, *IGFBP549*, *IGFBP550*, *IGFBP551*, *IGFBP552*, *IGFBP553*, *IGFBP554*, *IGFBP555*, *IGFBP556*, *IGFBP557*, *IGFBP558*, *IGFBP559*, *IGFBP560*, *IGFBP561*, *IGFBP562*, *IGFBP563*, *IGFBP564*, *IGFBP565*, *IGFBP566*, *IGFBP567*, *IGFBP568*, *IGFBP569*, *IGFBP570*, *IGFBP571*, *IGFBP572*, *IGFBP573*, *IGFBP574*, *IGFBP575*, *IGFBP576*, *IGFBP577*, *IGFBP578*, *IGFBP579*, *IGFBP580*, *IGFBP581*, *IGFBP582*, *IGFBP583*, *IGFBP584*, *IGFBP585*, *IGFBP586*, *IGFBP587*, *IGFBP588*, *IGFBP589*, *IGFBP590*, *IGFBP591*, *IGFBP592*, *IGFBP593*, *IGFBP594*, *IGFBP595*, *IGFBP596*, *IGFBP597*, *IGFBP598*, *IGFBP599*, *IGFBP600*, *IGFBP601*, *IGFBP602*, *IGFBP603*, *IGFBP604*, *IGFBP605*, *IGFBP606*, *IGFBP607*, *IGFBP608*, *IGFBP609*, *IGFBP610*, *IGFBP611*, *IGFBP612*, *IGFBP613*, *IGFBP614*, *IGFBP615*, *IGFBP616*, *IGFBP617*, *IGFBP618*, *IGFBP619*, *IGFBP620*, *IGFBP621*, *IGFBP622*, *IGFBP623*, *IGFBP624*, *IGFBP625*, *IGFBP626*, *IGFBP627*, *IGFBP628*, *IGFBP629*, *IGFBP630*, *IGFBP631*, *IGFBP632*, *IGFBP633*, *IGFBP634*, *IGFBP635*, *IGFBP636*, *IGFBP637*, *IGFBP638*, *IGFBP639*, *IGFBP640*, *IGFBP641*, *IGFBP642*, *IGFBP643*, *IGFBP644*, *IGFBP645*, *IGFBP646*, *IGFBP647*, *IGFBP648*, *IGFBP649*, *IGFBP650*, *IGFBP651*, *IGFBP652*, *IGFBP653*, *IGFBP654*, *IGFBP655*, *IGFBP656*, *IGFBP657*, *IGFBP658*, *IGFBP659*, *IGFBP660*, *IGFBP661*, *IGFBP662*, *IGFBP663*, *IGFBP664*, *IGFBP665*, *IGFBP666*, *IGFBP667*, *IGFBP668*, *IGFBP669*, *IGFBP670*, *IGFBP671*, *IGFBP672*, *IGFBP673*, *IGFBP674*, *IGFBP675*, *IGFBP676*, *IGFBP677*, *IGFBP678*, *IGFBP679*, *IGFBP680*, *IGFBP681*, *IGFBP682*, *IGFBP683*, *IGFBP684*, *IGFBP685*, *IGFBP686*, *IGFBP687*, *IGFBP688*, *IGFBP689*, *IGFBP690*, *IGFBP691*, *IGFBP692*, *IGFBP693*, *IGFBP694*, *IGFBP695*, *IGFBP696*, *IGFBP697*, *IGFBP698*, *IGFBP699*, *IGFBP700*, *IGFBP701*, *IGFBP702*, *IGFBP703*, *IGFBP704*, *IGFBP705*, *IGFBP706*, *IGFBP707*, *IGFBP708*, *IGFBP709*, *IGFBP710*, *IGFBP711*, *IGFBP712*, *IGFBP713*, *IGFBP714*, *IGFBP715*, *IGFBP716*, *IGFBP717*, *IGFBP718*, *IGFBP719*, *IGFBP720*, *IGFBP721*, *IGFBP722*, *IGFBP723*, *IGFBP724*, *IGFBP725*, *IGFBP726*, *IGFBP727*, *IGFBP728*, *IGFBP729*, *IGFBP730*, *IGFBP731*, *IGFBP732*, *IGFBP733*, *IGFBP734*, *IGFBP735*, *IGFBP736*, *IGFBP737*, *IGFBP738*, *IGFBP739*, *IGFBP740*, *IGFBP741*, *IGFBP742*, *IGFBP743*, *IGFBP744*, *IGFBP745*, *IGFBP746*, *IGFBP747*, *IGFBP748*, *IGFBP749*, *IGFBP750*, *IGFBP751*, *IGFBP752*, *IGFBP753*, *IGFBP754*, *IGFBP755*, *IGFBP756*, *IGFBP757*, *IGFBP758*, *IGFBP759*, *IGFBP760*, *IGFBP761*, *IGFBP762*, *IGFBP763*, *IGFBP764*, *IGFBP765*, *IGFBP766*, *IGFBP767*, *IGFBP768*, *IGFBP769*, *IGFBP770*, *IGFBP771*, *IGFBP772*, *IGFBP773*, *IGFBP774*, *IGFBP775*, *IGFBP776*, *IGFBP777*, *IGFBP778*, *IGFBP779*, *IGFBP780*, *IGFBP781*, *IGFBP782*, *IGFBP783*, *IGFBP784*, *IGFBP785*, *IGFBP786*, *IGFBP787*, *IGFBP788*, *IGFBP789*, *IGFBP790*, *IGFBP791*, *IGFBP792*, *IGFBP793*, *IGFBP794*, *IGFBP795*, *IGFBP796*, *IGFBP797*, *IGFBP798*, *IGFBP799*, *IGFBP800*, *IGFBP801*, *IGFBP802*, *IGFBP803*, *IGFBP804*, *IGFBP805*, *IGFBP806*, *IGFBP807*, *IGFBP808*, *IGFBP809*, *IGFBP810*, *IGFBP811*, *IGFBP812*, *IGFBP813*, *IGFBP814*, *IGFBP815*, *IGFBP816*, *IGFBP817*, *IGFBP818*, *IGFBP819*, *IGFBP820*, *IGFBP821*, *IGFBP822*, *IGFBP823*, *IGFBP824*, *IGFBP825*, *IGFBP826*, *IGFBP827*, *IGFBP828*, *IGFBP829*, *IGFBP830*, *IGFBP831*, *IGFBP832*, *IGFBP833*, *IGFBP834*, *IGFBP835*, *IGFBP836*, *IGFBP837*,

текторное действие PPAR γ при старении обеспечивается благодаря индукции аутофагии, необходимой для поддержания клеточного гомеостаза (Lee et al., 2015). У мышей с пониженным уровнем экспрессии гена PPAR γ в жировой ткани или во всем теле наблюдается ускоренное старение (Argmann et al., 2009). При этом повышение активности белка PPAR γ у стареющих крыс приводит к ослаблению возрастного увеличения окислительного стресса и воспаления в почках (Sung et al., 2006).

Поддержание целостности генома

Существует положительная взаимосвязь между продолжительностью жизни и эффективностью репарации повреждений ДНК. Эффективность эксцизионной репарации ДНК повышается с увеличением максимальной продолжительности жизни вида у семи видов млекопитающих (Hart, Setlow, 1974). Ферментативная активность полимеразы поли-(АДФ-рибозы) 1 (PARP1), являющейся сенсором разрывов цепей ДНК, положительно коррелирует с максимальной продолжительностью жизни у 13 видов млекопитающих (Grube, Burkley, 1992). В клетках млекопитающих уровень фермента Ku80, распознающего двухцепочечные разрывы ДНК, также коррелирует с продолжительностью жизни (Lorenzini et al., 2009). Виды животных с исключительным долголетием, такие как голый землекоп – *Heterocephalus glaber*, летучая мышь – *Myotis brandtii*, гренландский кит – *Balaena mysticetus*, характеризуются особенностями в количестве копий или нуклеотидной последовательности некоторых генов репарации ДНК (Kim et al., 2011; Seim et al., 2013; Keane et al., 2015). У человека по крайней мере 25 генов репарации двухцепочечных разрывов ДНК связаны с долголетием у столетних (Han et al., 2013).

Поддержание целостности ДНК осуществляется с помощью специфических механизмов, обеспечивающих распознавание повреждений ДНК, задержку клеточного цикла в проверочных точках и устранение повреждений ДНК либо путем их восстановления (репарации), либо с помощью удаления их из цикла деления и апоптоза. Снижение активности генов, отвечающих за поддержание стабильности генома, приводит к уменьшению продолжительности жизни и стрессоустойчивости, тогда как сверхэкспрессия некоторых из них оказывает положительное влияние. Многие синдромы ускоренного старения вызваны мутациями генов, кодирующих ферменты распознавания и репарации повреждений ДНК. Например, к ним относятся синдром Вернера (связан с мутацией в гене *WRN*), пигментная ксеродерма (вызвана мутацией одного из генов пигментной ксеродермы, отвечающих за эксцизионную репарацию нуклеотидов), синдром Коккейна (мутация генов *CSA* и *CSB*), атаксия-телеангиэктазия (мутация *ATM*), синдром Секеля (мутация *ATR*), синдром хромосомных поломок Ниймеген (мутация в гене *NBS1* кофактора киназы ATM) и ряд других (Шапошников и др., 2015).

Киназы ATM и ATR являются важнейшими сенсорами двунигетных и однонигетных повреждений ДНК и обеспечивают запуск проверочных точек клеточного цикла, инициацию задержки клеточного цикла и репарацию

ДНК. Они фосфорилируют ключевые белки сигнальных каскадов при ответе на повреждение ДНК, включая p53, Chk1, Chk2, Mdm2, NSB1, AMPK (Шапошников и др., 2015). Показано, что однонуклеотидный полиморфизм *rs189037* гена *ATM* связан с долголетием людей (Piaceri et al., 2013). Введение дополнительной копии гомолога *ATR* в геном дрозофил приводило к статистически значимому увеличению продолжительности жизни (Symphorien, Woodruff, 2003).

Одной из мишеней этих киназ является транскрипционный фактор p53. Его активация необходима для реализации стресс-реакций клетки от остановки клеточного цикла и репарации ДНК до клеточной гибели (апоптоза). Важнейшей функцией p53 является подавление роста опухолей. Известно, что более чем половина раковых опухолей человека связана с нарушением работы гена *p53* (Feng et al., 2011). Более того, его нокаут у мышей сопровождается проявлением симптомов ускоренного старения, атрофией органов и остеопорозом, сниженной стрессоустойчивостью (Tuner et al., 2002). Транскрипционный фактор p53 контролирует экспрессию генов эксцизионной репарации оснований и нуклеотидов, репарации мисматчей, среди которых есть и другие гены долголетия, например *GADD45*.

Семейство генов *GADD45* кодирует небольшие регуляторные белки, задействованные во многих процессах поддержания стабильности генома через межбелковые и ДНК-белковые взаимодействия (Moskalev et al., 2015). Известно, что мыши с мутацией *GADD45a* характеризуются нестабильностью генома и повышенной восприимчивостью к действию генотоксических агентов (Hollander et al., 1999). В работе на дрозофилах было показано, что мутация в гене *D-GADD45* снижает продолжительность жизни животных и приводит к нарушению у них биологических реакций на действие гамма-излучения (Moskalev et al., 2012). В то же время сверхэкспрессия гена *D-GADD45* в нервной системе дрозофил значительно увеличивает продолжительность жизни без ухудшения параметров качества жизни (Plyusnina et al., 2011). Положительные эффекты показаны и при сверхактивации других генов, обеспечивающих поддержание целостности генома, например *PARP-1* и *XPF* (Shaposhnikov et al., 2011, 2015).

В поддержании целостности генома большое значение также имеет активность теломеразы. Она представляет собой обратную транскриптазу и отвечает за синтез высокоповторной теломерной ДНК, укорачивающейся при каждом делении зрелых соматических клеток (Olovnikov, 1973). Несмотря на то что данные о корреляции длины теломер с продолжительностью жизни и скоростью старения противоречивы, установлено, что при сердечно-сосудистых заболеваниях человека обнаруживается значительное укорочение теломер в клетках эндотелия сосудов. При болезни Альцгеймера теломеры не укорачиваются, но некорректно функционируют (Voccardi et al., 2015). Повсеместная реактивация теломеразы позволяет сохранить длину неповрежденных участков теломер, что в результате должно способствовать увеличению репликативного и репаративного потенциала тканей (Lopez-Otin et al., 2013), а также способствовать поддержанию здоровья и продле-

нию жизни организма. Генотерапевтическая активация теломеразы у взрослых мышей привела к продлению жизни без увеличения частоты опухолей (Bernardes de Jesus et al., 2012) и обеспечило кардиопротекцию (Bar et al., 2014). Кроме того, теломераза участвует в регуляции внутриклеточных сигнальных путей, таких как mTOR (Ungar et al., 2011), NF-κB, COX-2 (Amsellem et al., 2011), механизмах функционирования митохондрий и ответе на оксидативный стресс (Ahmed et al., 2008).

Протеостаз

Протеостаз – совокупность механизмов, обеспечивающих контроль качества клеточных белков. Нарушение протеостаза является биомаркером старения (Chondrogianni et al., 2014) и оказывает негативное влияние на продолжительность жизни (Taylor, Dillin, 2011). Важнейший механизм поддержания протеостаза – деятельность молекулярных шаперонов, в частности белков теплового шока (HSPs), и их основного регулятора, фактора теплового шока (HSF)-1 (Åkerfelt et al., 2010). Снижение их экспрессии негативно влияет на продолжительность жизни и устойчивость к стресс-факторам, при этом происходит увеличение образования белковых агрегатов (Min et al., 2008; Moskalev et al., 2009). Сверхэкспрессия *HSF-1* или повышение количества белков теплового шока, например, таких как Hsp-16, Hsp-22, приводят к продлению жизни у различных организмов (Morrow et al., 2004; Swindell et al., 2009).

Убиквитин-протеасомная система ответственна за удаление из клетки как избыточных, так и поврежденных белков. Например, протеасомы распознают и уничтожают поврежденные белки при действии окислительного стресса. Имеются данные, указывающие на снижение активности и количества клеточной протеазы в процессе старения. Это может быть вызвано повышением уровня окислительного стресса и количества поврежденных белков, которые ингибируют активность протеасомы, и снижением экспрессии субъединиц протеасом (Carrard et al., 2002). Повышение активности убиквитин-протеасомной системы защищает клетки от протеотоксического стресса и продлевает жизнь дрожжам, нематодам и мышам (Kruegel et al., 2011; Chondrogianni et al., 2015; Pickering et al., 2015).

Аутофагия – один из основных процессов утилизации клеточных структур, связанный с их доставкой в лизосомы, где происходит их деградация (Kourtis, Tavernarakis, 2011). При активации гена *Atg8a*, связанного с аутофагией у дрозофил, предотвращается накопление связанных с возрастом повреждений в нейронах и увеличивается продолжительность жизни (Simonsen et al., 2008). У мышей при сверхэкспрессии гена *Atg5* наблюдается продление жизни, повышаются двигательная активность и чувствительность к инсулину (Puо et al., 2013). Аутофагия имеет важное значение для поддержания клеточного гомеостаза, регуляция которого нарушается при многих метаболических расстройствах, включая ожирение и резистентность к инсулину, а также в процессе старения (Rubinsztein et al., 2011).

В случае неэффективности работы систем устранения поврежденных белков в клетке могут запускаться про-

цессы, связанные с накоплением труднорастворимых белковых агрегатов, представляющих собой конечные продукты неферментативного гликозилирования (гликирования), либо возникать стресс эндоплазматической сети. Оба последствия влекут за собой запуск специфических механизмов, способных влиять на продолжительность жизни и старение организма.

В детоксикации конечных продуктов гликирования (AGEs) решающую роль играют глиоксалазная система, активность рецепторов RAGE и зависимая от RAGE активация провоспалительного транскрипционного фактора NF-κB (Fleming et al., 2011). Диета со сниженным содержанием AGEs приводит к существенному увеличению продолжительности жизни мышей, при этом наблюдается снижение уровня RAGE в тканях (Cai et al., 2007). Связывание RAGE с их лигандами AGEs может запускать сигнальные пути, способствующие старению и развитию различных возрастных патологий, в частности ожирения, диабета 2-го типа, аутоиммунных заболеваний, хронического воспаления, нейродегенеративных болезней (например болезни Альцгеймера), злокачественных новообразований (Ramasamy et al., 2016). Установлено, что у мышей с симптомами сахарного диабета и сверхэкспрессией *RAGE* усиливались процессы поражения сосудов, нефропатии и ретинопатии. С другой стороны, эти же симптомы были снижены у мышей с нокаутом гена *RAGE* (Yonekura et al., 2005). Птицы живут существенно дольше млекопитающих с сопоставимыми размерами тела, при этом у них выше температура тела и уровень глюкозы в крови, а значит, и AGEs. Это противоречие, вероятно, связано с отсутствием активных генов *RAGE* (Szwegold, Miller, 2014).

Поддержание количественного и качественного состава митохондрий

Митохондрии играют важную роль в обеспечении клеток энергией, необходимой для процессов репарации и регенерации. Ключевыми белками митохондрий, влияющими на продолжительность жизни и старение организма, являются TFAM и PGC-1α.

Транскрипционный фактор митохондрий A (TFAM) играет важную роль в поддержании целостности мтДНК. Он обеспечивает упаковку мтДНК в митохондриальные нуклеоиды, регулирует репликацию и репарацию мтДНК (Marin-Garcia, 2016). В исследованиях на крупном рогатом скоте было показано, что ген, кодирующий этот транскрипционный фактор, имеет ряд полиморфизмов (SNPs), которые могут в значительной степени определять рост, плодовитость и выживаемость животных (Clemson et al., 2011). Установлено, что у животных с возрастом происходит снижение экспрессии гена *TFAM*, а также способности его белка связываться с мтДНК (Hartmann et al., 2011; Picca et al., 2013). С другой стороны, сверхэкспрессия *TFAM* у самцов дрозофил снижала продолжительность жизни (Matsuda et al., 2013). Увеличение количества транскриптов *TFAM* также сопровождало снижение длительности жизни и усиление нейродегенерации на фоне стимуляции биогенеза митохондрий с помощью гиперактивации *CycD/Cdk4* (Icreverzi et al., 2015). При этом выключение

TFAM посредством РНК-интерференции устраняло наблюдаемые негативные эффекты (Icerverzi et al., 2015). Однако сверхэкспрессия *TFAM* повышала выживаемость у мух при обработке перекисью водорода. Это говорит о том, что несмотря на то что гиперфункция *TFAM* сокращает длительность жизни животных, она может усилить антиоксидантную активность и обеспечить защиту от окислительного стресса (Matsuda et al., 2013).

Коактиватор 1 α белка PPAR γ (PGC1 α) – основной модулятор биогенеза и работы митохондрий. Он регулирует окислительное фосфорилирование и контролирует число копий митохондриального генома (Dominy, Puigserver, 2013). PGC1 α является мишенью SIRT1 и AMPK (Jäger et al., 2007; Kanfi et al., 2008) и играет ключевую роль в увеличении продолжительности жизни при ограничении потребления калорий (Lopez-Lluch et al., 2006). Сверхэкспрессия гомолога гена *PGC1 α* в кишечнике дрозофил приводила к повышению числа митохондрий в клетках, замедлению проявления признаков старения и продлению жизни животных (Reza et al., 2011). Сверхэкспрессия *PGC1 α* в скелетной мускулатуре мышей также оказывала положительный эффект, замедляя возникновение возрастных нарушений функционирования митохондрий (Anderson, Prolla, 2009). Белок PGC1 α способствует предотвращению нежелательных изменений организма при старении в скелетной, сердечной мускулатуре и жировой ткани (Hepple et al., 2006; Anderson, Prolla, 2009).

Несмотря на то что ренин-ангиотензиновая система – известный регулятор артериального давления, связанный с развитием гипертензии и патофизиологией заболеваний сердца, сосудов и почек, основное действие системы на процессы старения связано с ее влиянием на функционирование митохондрий и клеточное дыхание (Vajareu et al., 2014). Центральным продуктом этой системы является ангиотензин II. Он участвует в регуляции иммунного ответа, воспалении, росте и делении клеток через рецепторы AT1 и AT2 (Benigni et al., 2009). При взаимодействии ангиотензина II и рецептора AT1 происходят активация NAD(P)H оксидазы и высвобождение эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS), которые повышают выработку свободных радикалов митохондриями (Vajareu et al., 2014).

Каптоприл, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ACE), используется для лечения гипертонии. В исследованиях на нематодах было обнаружено, что он способен увеличивать продолжительность их жизни (Kumar et al., 2016). Более того, мутация в гене *acn-1*, кодирующем ортолог ACE, также оказывала положительное влияние на длительность жизни червей (Kumar et al., 2016). Фармакологическое ингибирование ACE и рецептора AT1 с помощью эналаприла и лозартана продлевает жизнь, предупреждает нарушение сердечно-сосудистой, выделительной системы, когнитивных функций и двигательной активности, метаболизма при старении у мышей и крыс с нормальным давлением (Basso et al., 2005; Santos et al., 2009). Повреждение гена, кодирующего рецептор AT1A, замедляет старение мышей через поддержание функционирования митохондрий и снижение окислительного стресса, а также активацию генов долголетия

(Benigni et al., 2009). Существуют данные, показывающие, что пролонгирующее действие блокаторов ренин-ангиотензиновой системы опосредовано подавлением сигнального пути mTOR и активацией Klotho, сиртуинов и сигнального пути витамина D (Benigni et al., 2009; de Cavanagh et al., 2015). Кроме того, описан полиморфизм *rs1799752* гена *ACE* и полиморфизм *rs275653* гена рецептора AT1, которые часто встречаются у долгожителей (Benigni et al., 2013; Kolovou et al., 2014).

Обратным действием обладает пептид ангиотензин-(1-7), который образуется в результате деятельности ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) и связывается с рецептором Mas. Известно, что контролируемое вмешательство в активность ангиотензина-(1-7) приводит к существенному увеличению длительности жизни крыс с гипертензией за счет снижения у них повреждений и подавления воспаления в головном мозге (Regenhardt et al., 2014). Инъекции рекомбинантного ACE2 также оказали положительное влияние. Они снизили окислительный стресс и нефропатию почек у мышей с симптомами сахарного диабета (Oudit et al., 2010). Нокаут *ACE2* привел к развитию кардиомиопатии и гипертензии при старении, которые связаны с усилением окислительного стресса и воспаления (Xia et al., 2011).

Воспаление

Хроническая воспалительная реакция тканей организма является одной из известных причин старения. На клеточном уровне воспалительный ответ инициируют сигнальные пути, связанные с активностью транскрипционного фактора NF- κ B (Baker et al., 2011). Этот белок принимает участие в формировании иммунитета, регуляции синтеза цитокинов, факторов роста, играет важную роль в процессе эмбриогенеза (Perkins, 2007). Активация NF- κ B инициирует экспрессию генов, участвующих в воспалении, антимикробных генов, а также повышает активность генов антиоксидантных ферментов, например супероксиддисмутазы (Liu et al., 1999). С возрастом происходит повышение активности NF- κ B, что приводит к хроническому воспалению, оксидативному стрессу и развитию возрастных заболеваний, например атеросклероза (Simmonds, Foxwell, 2008). Подавление воспалительных процессов является одним из действенных способов продления жизни. Ингибирование провоспалительных сигнальных каскадов NF- κ B генетическими и фармакологическими методами приводит к увеличению продолжительности жизни у дрозофил и мышей (Moskalev, Shaposhnikov, 2011; Zhang et al., 2013). У нематод и дрозофил наблюдается увеличение продолжительности жизни под действием противовоспалительных препаратов аспирина и ибупрофена (Ayyadevara et al., 2013; He et al., 2014). Кроме того, подавление NF- κ B предупреждало старение кожи у мышей, приводило к повышению пролиферативной активности ее клеток и уменьшению количества маркеров клеточного старения (Adler et al., 2008).

Снижение активности другого провоспалительного белка, индуцибельной синтазы окиси азота (iNOS), также оказывает положительное влияние на продолжительность жизни и старение модельных организмов. Активация

данного фермента происходит при появлении воспалительных сигналов (например, некоторых интерлейкинов или фактора некроза опухоли TNF α) (Green et al., 1994) и следует после индукции транскрипционного фактора NF- κ B. Кроме того, iNOS имеет сайты связывания с транскрипционными факторами C/EBT, CREB и STAT (Kleinert et al., 1998). Повышение уровня окиси азота, связанное с индукцией iNOS, может быть одной из причин окислительного стресса и хронического воспаления, которые в дальнейшем приводят к развитию патологий сердечно-сосудистой системы, легких, опорно-двигательного аппарата, нервной системы, а также к нарушению метаболизма и образованию рака (Ropelle et al., 2013). Интересно отметить, что на продолжительности жизни и здоровье животных негативно сказываются как повышенная активность, так и полное подавление iNOS (Tsutsui et al., 2009). Фармакологическое ингибирование iNOS снижает риск развития сердечно-сосудистых патологий у крыс, а также оказывает нейропротекторное действие (Tian et al., 2010; Broom et al., 2011).

Цитокины

Жировая ткань в настоящее время признана полноценным эндокринным органом, регулирующим энергетический гомеостаз. Адипоциты – удобная мишень для генетических манипуляций с детерминантами старения (Bluher et al., 2003). Гормоны, выделяемые жировой тканью, называют адипокинами, к ним относятся адипонектин, лептин, резистин, TNF α , IL-6, PAI-1. Эти сигнальные молекулы связаны со многими сигнальными путями клетки, определяющими старение организма. Нарушения адипокиновых сигнальных путей характерны для состояний инсулинорезистентности, гипергликемии, дислипидемии, гипертензии, а также для метаболического синдрома, которые ассоциированы со старческим фенотипом (Arai et al., 2011). У пациентов, страдающих от висцерального ожирения, снижены уровни всех перечисленных выше адипокинов, что ведет к системному воспалению, снижению чувствительности к инсулину, сердечно-сосудистым осложнениям (Garg, Agarwal, 2009). У людей возрастом свыше 100 лет была показана зависимость высокой смертности от всех причин и сниженного уровня лептина на фоне повышенного TNF α (Arai et al., 2011). Низкий уровень адипонектина в плазме крови указывает на развитие ишемической болезни сердца и может служить маркером преждевременного старения сердечно-сосудистой системы (Costacou et al., 2005).

Другим примером ассоциированных со старением цитокинов является миостатин. Миостатин – член семейства трансформирующих ростовых факторов, который подавляет рост и дифференцировку мышечной ткани (McPhetgon et al., 1997). У людей мышечная масса положительно коррелирует с продолжительностью жизни, и быстрая потеря мышечной массы во время старения часто приводит к различным заболеваниям (Miller et al., 2002). Инактивация миостатина приводит к росту мышечной массы, и этот эффект может использоваться при борьбе с различными нарушениями, такими как миопатия (Hulmi et al., 2013), рак (Gallot et al., 2014) и старение

(Mendias et al., 2015). Показано, что искусственное подавление активности миостатина у старых мышей положительно сказывается на метаболизме и физических функциях (White, LeBrasseur, 2014). Крысы с 30 % снижением циркулирующего в крови миостатина имеют увеличенную продолжительность жизни (Mendias et al., 2015).

Фактор роста GDF11 является гомологом миостатина и регулирует нейрогенез. Восстановление его уровней у стареющих мышей позволило частично восстановить функционирование скелетной мускулатуры, сосудов и нервной ткани (Katsimpardi et al., 2014; Sinha et al., 2014). Подавление его ортолога, миогланина, в мышцах дрозофил сократило жизнь плодовой мушки, увеличило частоту дефектов двигательной активности, в то время как сверхэкспрессия восстановила эти показатели (Demontis et al., 2014).

Апоптоз и селекция жизнеспособных клеток

Селекция более жизнеспособных клеток под действием умеренных стрессовых воздействий на ранних стадиях развития была предложена нами в качестве одного из возможных механизмов радиационного гормезиса (Москалев, Зайнуллин, 2003). В исследовании на дрозофиле М.М. Merino с коллегами (2015) показали, что ген *azot* участвует в элиминации ослабленных клеток, ускоряющих старение организма. Его активация способствует повышению жизнеспособности тканей, замедлению старения и увеличению продолжительности жизни. У млекопитающих также имеется ортолог гена *azot* (Merino et al., 2015).

В организме млекопитающих присутствуют и другие механизмы селекции, связанные с удалением сенесцентных клеток. Клеточное старение играет роль в ангиогенезе, заживлении кожных ран (van Deursen, 2014). Однако постепенное накопление сенесцентных клеток в тканях ускоряет старение организма. Их количество в молодом организме регулируется иммуноклиренсом, способность к которому угасает с возрастом из-за старения иммунной системы (van Deursen, 2014). Существуют экспериментальные доказательства, что искусственная элиминация сенесцентных клеток приводит к замедлению развития возрастных патологий скелетных мышц и жировой ткани (Baker et al., 2011) и увеличению продолжительности жизни животных (Baker et al., 2016).

Селекция жизнеспособных клеток тесно связана с таким механизмом, как программируемая клеточная гибель, или апоптоз. Одним из регуляторов апоптоза является сигнальный каскад Shc/Ras. У млекопитающих имеется три изоформы Shc: p52Shc, p46Shc и p66Shc, которые отвечают за подавление апоптоза, рост клеток и регуляцию продолжительности жизни (Luzi et al., 2000). Известно, что p52/p46Shc передают и усиливают сигнал от рецепторных тирозинкиназ к белкам Ras (Luzi et al., 2000). Ras представляют собой небольшие ГТФазы, которые участвуют в трансдукции сигналов от рецепторных тирозинкиназ к сигнальным путям клетки, отвечающим за метаболизм, пролиферацию, дифференциацию, апоптоз и выживание клеток (Goitre et al., 2014). К таким путям относится сигнальный каскад митоген-активируемых

киназа (МАРК) и киназа, регулирующих передачу в клетку внеклеточных сигналов (ERK) (Goitre et al., 2014). Гиперактивация и трансформация генов семейства *Ras* является причиной развития трети злокачественных опухолей, которые сложно поддаются противораковой терапии (Goitre et al., 2014). В исследованиях на дрожжах показано, что мутации, снижающие активность *Ras/Cyrl/РКА* сигнального пути, увеличивают хронологическую продолжительность жизни и устойчивость к окислительному стрессу и гипертермии за счет активации транскрипционных факторов *Msn2* и *Msn4*, а также митохондриальной супероксиддисмутазы *SOD2* (Longo, 2003). Подавление *Ras* приводит к статистически значимому увеличению продолжительности жизни дрозофил. При этом блокировка *Ras* опосредует дезактивацию инсулинового/*IGF-1* сигнального пути, приводя к ингибированию киназы *ERK* и изменению активности регуляторов транскрипции *ETS* (Slack et al., 2015).

Циркадные ритмы

Циркадные ритмы – генетически детерминированные периодические околосуточные находящиеся в зависимости от фоторежима колебания различных физиологических показателей, инициируемые строго иерархичной системой молекулярных осцилляторов, основанной на функционировании транскрипционно-трансляционных, либо трансляционно-трансляционных петель обратной связи. Гены циркадных ритмов и их продукты задействованы во множестве молекулярных процессов, сопряженных со старением организма, в том числе в патогенезе возрастных патологий (Solovyev et al., 2016).

При нормальном старении отмечаются нарушения циклов сна и бодрствования, сон становится деконсолированным, в свою очередь, осцилляции экспрессии генов циркадных ритмов теряют робастность, экспрессия изменяет амплитуду или фазу, утрачивает способность к колебаниям (Katewa et al., 2016). Отмечается, что долгоживущие виды с пренебрежимым типом старения организма не обнаруживают изменений в паттернах экспрессии генов циркадных ритмов (Solovyev et al., 2016).

Манипуляции с генами циркадных ритмов на различных моделях приводят к изменению продолжительности жизни. Мутанты *BMAL1* и особи с его нокаутом имеют сниженную продолжительность жизни (Kondratov et al., 2006). Белок *BMAL1* влияет на скорость старения, взаимодействуя с компонентами сигнального каскада *mTOR* (Khargre et al., 2014). *CLOCK* активирует провоспалительный фактор *NF-κB*, сокращающий продолжительность жизни. Ген *Timeless* дрозофилы существенно продлевает жизнь на фоне увеличенной калорийности питания (Katewa et al., 2016). Сверхэкспрессированный *Cryptochrome*, по данным К. Rakshit и J.M. Giebultowicz (2013), также продлевает жизнь дрозофилы, наряду со сверхэкспрессией *per*, являющегося естественным нейропротектором, экспрессия которого коррелирует с концентрацией мощного антиоксиданта – глутатиона (Klichko et al., 2015). Недавно стало известно, что *Per* специфично субстрату синхронизирует цикл активности дыхательных цепей с фоторежимом, в значительной степени определяя

соотношение прихода и расхода энергии, а также контролируя суточные потоки нутриентов в митохондриях, что, без сомнения, не может не сказываться на продолжительности жизни и стрессоустойчивости (Neufeld-Cohen et al., 2016).

Таким образом, на основании выполненного анализа генетических механизмов старения и долголетия можно выделить наиболее перспективные направления будущих разработок для замедления процессов старения:

- восстановление гетерохроматина, подавление ретро-транспозиций, устранение анеуплоидии;
- восстановление кислотности лизосом;
- удлинение теломер;
- подавление хронического воспаления;
- устранение перекрестных сшивок белков;
- элиминация сенесцентных клеток;
- восстановление уровней НАД⁺;
- ингибирование *mTOR*, *S6K*, *TGF-β*, *AT1*;
- контролируемая активация генов «программы долгожительства» *FOXO*, *AMPK*, *PGC1α*, *NRF2*.

Acknowledgments

The work was supported by the Presidium of the Russian Academy of Sciences, project 15-4-4-23.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Adler A.S., Kawahara T.L., Segal E., Chang H.Y. Reversal of aging by NFκB blockade. *Cell Cycle*. 2008;7(5):556-559.
- Ahmed S., Passos J.F., Birket M.J., Beckmann T., Brings S., Peters H., Birch-Machin M.A., von Zglinicki T., Saretzki G. Telomerase does not counteract telomere shortening but protects mitochondrial function under oxidative stress. *J. Cell Sci*. 2008;121(Pt 7):1046-1053. DOI 10.1242/jcs.019372.
- Åkerfelt M., Morimoto R.I., Sistonen L. Heat shock factors: integrators of cell stress, development and lifespan. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2010;11(8):545-555.
- Amsellem V., Gary-Bobo G., Marcos E., Maitre B., Chaar V., Validire P., Stern J.B., Noureddine H., Sapin E., Rideau D., Hue S., Le Corvoisier P., Le Gouvello S., Dubois-Randé J.L., Boczkowski J., Adnot S. Telomere dysfunction causes sustained inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Resp. Crit. Care*. 2011; 184(12):1358-1366. DOI 10.1164/rccm.201105-0802OC.
- Anderson R., Prolla T. PGC-1α in aging and anti-aging interventions. *BBA-Gen. Subjects*. 2009;1790(10):1059-1066.
- Anisimov V.N., Bartke A. The key role of growth hormone-insulin-IGF-1 signaling in aging and cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2013;87(3):201-223. DOI 10.1016/j.critrevonc.2013.01.005.
- Arai Y., Takayama M., Abe Y., Hirose N. Adipokines and aging. *J. Atheroscler. Thromb*. 2011;18(7):545-550.
- Argmann C., Dobrin R., Heikkinen S., Auburtin A., Pouilly L., Cock T.-A., Koutnikova H., Zhu J., Schadt E.E., Auwerx J. Ppar2 is a key driver of longevity in the mouse. *PLoS Genet*. 2009;5(12):e1000752.
- Argon Y., Gidalevitz T. Candidate Genes That Affect Aging Through Protein Homeostasis Longevity Genes. New York: Springer, 2015: 45-72.
- Aschner Y., Downey G.P. Transforming growth factor-beta: master regulator of the respiratory system in health and disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2016. DOI 10.1165/rcmb.2015-0391TR.
- Ayyadevara S., Bharill P., Dandapat A., Hu C., Khaidakov M., Mitra S., Shmookler Reis R.J., Mehta J.L. Aspirin inhibits oxidant stress, re-

- duces age-associated functional declines, and extends lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Antioxid. Redox. Sign.* 2013;18(5):481-490. DOI 10.1089/ars.2011.4151.
- Baker D.J., Childs B.G., Durik M., Wijers M.E., Sieben C.J., Zhong J., Saltness R.A., Jeganathan K.B., Verzosa G.C., Pezeshki A., Khazaie K., Miller J.D., van Deursen J.M. Naturally occurring p16(Ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature*. 2016; 530(7589):184-189. DOI 10.1038/nature16932.
- Baker D.J., Wijshake T., Tchkonja T., LeBrasseur N.K., Childs B.G., van de Sluis B., Kirkland J.L., van Deursen J.M. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature*. 2011;479(7372):232-236. DOI 10.1038/nature10600.
- Bar C., Bernardes de Jesus B., Serrano R., Tejera A., Ayuso E., Jimenez V., Formentini I., Bobadilla M., Mizrahi J., de Martino A., Gomez G., Pisano D., Mulero F., Wollert K.C., Bosch F., Blasco M.A. Telomerase expression confers cardioprotection in the adult mouse heart after acute myocardial infarction. *Nat. Commun.* 2014;5:5863. DOI 10.1038/ncomms6863.
- Basso N., Paglia N., Stella I., de Cavanagh E.M., Ferder L., del Rosario Lores Arnaiz M., Inserra F. Protective effect of the inhibition of the renin-angiotensin system on aging. *Regul. Peptides*. 2005; 128(3):247-252. DOI 10.1016/j.regpep.2004.12.027.
- Benigni A., Corna D., Zoja C., Sonzogno A., Latini R., Salio M., Conti S., Rottoli D., Longaretti L., Cassis P., Morigi M., Coffman T.M., Remuzzi G. Disruption of the Ang II type 1 receptor promotes longevity in mice. *J. Clin. Invest.* 2009;119(3):524-530. DOI 10.1172/JCI36703.
- Benigni A., Orisio S., Noris M., Iatropoulos P., Castaldi D., Kamide K., Rakugi H., Arai Y., Todeschini M., Ogliaari G., Imai E., Gondo Y., Hirose N., Mari D., Remuzzi G. Variations of the angiotensin II type 1 receptor gene are associated with extreme human longevity. *Age (Dordr)*. 2013;35(3):993-1005. DOI 10.1007/s11357-012-9408-8.
- Bernardes de Jesus B., Vera E., Schneeberger K., Tejera A.M., Ayuso E., Bosch F., Blasco M.A. Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. *EMBO Mol. Med.* 2012;4(8):691-704. DOI 10.1002/emmm.201200245.
- Bian A., Neyra J.A., Zhan M., Hu M.C. Klotho, stem cells, and aging. *Clin. Interv. Aging*. 2015;10:1233.
- Biteau B., Karpac J., Hwangbo D., Jasper H. Regulation of *Drosophila* lifespan by JNK signaling. *Exp. Gerontol.* 2011;46(5):349-354. DOI 10.1016/j.exger.2010.11.003.
- Biteau B., Karpac J., Supoyo S., Degennaro M., Lehmann R., Jasper H. Lifespan extension by preserving proliferative homeostasis in *Drosophila*. *PLoS Genet.* 2010;6(10):e1001159. DOI 10.1371/journal.pgen.1001159.
- Bitto A., Wang A.M., Bennett C.F., Kaeberlein M. Biochemical genetic pathways that modulate aging in multiple species. *Cold Spring Harb. Persp. Med.* 2015;5(11). DOI 10.1101/cshperspect.a025114.
- Bluhner M., Kahn B.B., Kahn C.R. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science*. 2003;299(5606):572-574. DOI 10.1126/science.1078223.
- Boccardi V., Pelini L., Ercolani S., Ruggiero C., Mecocci P. From cellular senescence to Alzheimer's disease: The role of telomere shortening. *Ageing Res. Rev.* 2015;22:1-8. DOI 10.1016/j.arr.2015.04.003.
- Brooks C.L., Gu W. How does SIRT1 affect metabolism, senescence and cancer? *Nat. Rev. Cancer*. 2009;9(2):123-128.
- Broom L., Marinova-Mutafchieva L., Sadeghian M., Davis J.B., Medhurst A.D., Dexter D.T. Neuroprotection by the selective iNOS inhibitor GW274150 in a model of Parkinson disease. *Free Radic. Biol. Med.* 2011;50(5):633-640. DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.026.
- Budanov A.V., Karin M. p53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling. *Cell*. 2008;134(3):451-460. DOI 10.1016/j.cell.2008.06.028.
- Cai W., He J.C., Zhu L., Chen X., Wallenstein S., Striker G.E., Vlasara H. Reduced oxidant stress and extended lifespan in mice exposed to a low glycotxin diet: association with increased AGER1 expression. *Am. J. Pathol.* 2007;170(6):1893-1902. DOI 10.2353/ajpath.2007.061281.
- Cantó C., Auwerx J. Calorie restriction: is AMPK a key sensor and effector? *Physiology*. 2011;26(4):214-224.
- Carrard G., Bulteau A.-L., Petropoulos I., Friguet B. Impairment of proteasome structure and function in aging. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2002;34(11):1461-1474.
- Carrieri G., Marzi E., Olivieri F., Marchegiani F., Cavallone L., Cardelli M., Giovagnetti S., Stecconi R., Molendini C., Trapassi C., De Benedictis G., Kletsas D., Franceschi C. The G/C915 polymorphism of transforming growth factor beta1 is associated with human longevity: a study in Italian centenarians. *Ageing Cell*. 2004;3(6):443-448. DOI 10.1111/j.1474-9728.2004.00129.x.
- Cha D.R., Han J.Y., Su D.M., Zhang Y., Fan X., Breyer M.D., Guan Y. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha deficiency protects aged mice from insulin resistance induced by high-fat diet. *Am. J. Nephrol.* 2007;27(5):479-482.
- Cha Y.I., Kim H.-S. Emerging role of sirtuins on tumorigenesis: possible link between aging and cancer. *BMB Reports*. 2013;46(9):429-438.
- Chang H.C., Guarente L. SIRT1 and other sirtuins in metabolism. *Trends Endocrin. Met.* 2014;25(3):138-145. DOI 10.1016/j.tem.2013.12.001.
- Chen D., Guarente L. SIR2: a potential target for calorie restriction mimetics. *Trends Mol. Med.* 2007;13(2):64-71.
- Chen H., Zheng X., Zheng Y. Age-associated loss of lamin-B leads to systemic inflammation and gut hyperplasia. *Cell*. 2014;159(4):829-843.
- Cheong J.K., Zhang F., Chua P.J., Bay B.H., Thorburn A., Virshup D.M. Casein kinase 1alpha-dependent feedback loop controls autophagy in RAS-driven cancers. *J. Clin. Invest.* 2015;125(4):1401-1418. DOI 10.1172/JCI78018.
- Chondrogianni N., Georgila K., Kourtis N., Tavernarakis N., Gonos E.S. 20S proteasome activation promotes life span extension and resistance to proteotoxicity in *Caenorhabditis elegans*. *The FASEB J.* 2015;29(2):611-622.
- Chondrogianni N., Petropoulos I., Grimm S., Georgila K., Catalgol B., Friguet B., Grune T., Gonos E.S. Protein damage, repair and proteolysis. *Mol. Aspects Med.* 2014;35:1-71.
- Clemson A.M., Pollott G.E., Brickell J.S., Bourne N.E., Munce N., Wathes D.C. Polymorphisms in the autosomal genes for mitochondrial function TFAM and UCP2 are associated with performance and longevity in dairy cows. *Animal*. 2011;5(9):1335-1343. DOI 10.1017/S1751731111000346.
- Codd V., Nelson C.P., Albrecht E., Mangino M., Deelen J., Buxton J.L., Hottenga J.J., Fischer K., Esko T., Surakka I. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease. *Nat. Genet.* 2013;45(4):422-427.
- Cohen H.Y., Miller C., Bitterman K.J., Wall N.R., Hekking B., Kessler B., Howitz K.T., Gorospe M., de Cabo R., Sinclair D.A. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science*. 2004;305(5682):390-392.
- Corpet A., Stucki M. Chromatin maintenance and dynamics in senescence: a spotlight on SAHF formation and the epigenome of senescent cells. *Chromosoma*. 2014;123(5):423-436. DOI 10.1007/s00412-014-0469-6.
- Costacou T., Zgibor J.C., Evans R.W., Otvos J., Lopes-Virella M.F., Tracy R.P., Orchard T.J. The prospective association between adiponectin and coronary artery disease among individuals with type 1 diabetes. The pittsburgh epidemiology of diabetes complications study. *Diabetologia*. 2005;48(1):41-48. DOI 10.1007/s00125-004-1597-y.
- de Cavanagh E.M., Inserra F., Ferder L. Angiotensin II blockade: how its molecular targets may signal to mitochondria and slow aging. Coincidences with calorie restriction and mTOR inhibition. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015;309(1):H15-H44. DOI 10.1152/ajpheart.00459.2014.

- Demontis F., Patel V.K., Swindell W.R., Perrimon N. Intertissue control of the nucleolus via a myokine-dependent longevity pathway. *Cell Rep.* 2014;7(5):1481-1494. DOI 10.1016/j.celrep.2014.05.001.
- Demontis F., Perrimon N. FOXO/4E-BP signaling in *Drosophila* muscles regulates organism-wide proteostasis during aging. *Cell.* 2010;143(5):813-825. DOI 10.1016/j.cell.2010.10.007.
- Dërmaku-Sopjani M., Kolgeci S., Abazi S., Sopjani M. Significance of the anti-aging protein Klotho. *Mol. Memb. Biol.* 2013;30(8):369-385.
- Ding J., Sackmann-Sala L., Kopchick J.J. Mouse models of growth hormone action and aging: a proteomic perspective. *Proteomics.* 2013;13(3-4):674-685. DOI 10.1002/pmic.201200271.
- Dominy J.E., Puigserver P. Mitochondrial biogenesis through activation of the anti-aging signaling proteins. *Cold Spring Harb. Persp. Biol.* 2013;5(7):a015008.
- Efeyan A., Zoncu R., Sabatini D.M. Amino acids and mTORC1: from lysosomes to disease. *Trends Mol. Med.* 2012;18(9):524-533. DOI 10.1016/j.molmed.2012.05.007.
- Fang E.F., Scheibye-Knudsen M., Chua K.F., Mattson M.P., Cretau D.L., Bohr V.A. Nuclear DNA damage signalling to mitochondria in aging. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2016. DOI 10.1038/nrm.2016.14.
- Feng Z., Lin M., Wu R. The regulation of aging and longevity: a new and complex role of p53. *Genes. Cancer.* 2011;2(4):443-452. DOI 10.1177/1947601911410223.
- Fleming T.H., Humpert P.M., Nawroth P.P., Bierhaus A. Reactive metabolites and AGE/RAGE-mediated cellular dysfunction affect the aging process: a mini-review. *Gerontology.* 2011;57(5):435-443. DOI 10.1159/000322087.
- Frippati C., Dewelle J., Remacle J., Toussaint O. Signal transduction in H₂O₂-induced senescence-like phenotype in human diploid fibroblasts. *Free Radic. Biol. Med.* 2002;33(10):1334-1346.
- Gallot Y.S., Durieux A.-C., Castells J., Desgeorges M.M., Vernus B., Plantureux L., Rémond D., Jahnke V.E., Lefai E., Dardevet D. Myostatin gene inactivation prevents skeletal muscle wasting in cancer. *Cancer Res.* 2014;74(24):7344-7356.
- Garcia-Martinez J.M., Alessi D.R. mTOR complex 2 (mTORC2) controls hydrophobic motif phosphorylation and activation of serum- and glucocorticoid-induced protein kinase 1 (SGK1). *Biochem. J.* 2008;416(3):375-385. DOI 10.1042/BJ20081668.
- Garg A., Agarwal A.K. Lipodystrophies: disorders of adipose tissue biology. *Biochem. Biophys. Acta.* 2009;1791(6):507-513. DOI 10.1016/j.bbali.2008.12.014.
- Genabai N.K., Ahmad S., Zhang Z., Jiang X., Gabaldon C.A., Gangwani L. Genetic inhibition of JNK3 ameliorates spinal muscular atrophy. *Hum. Mol. Genet.* 2015;24(24):6986-7004. DOI 10.1093/hmg/ddv401.
- Goetz R., Ohnishi M., Ding X., Kurosu H., Wang L., Akiyoshi J., Ma J., Gai W., Sidis Y., Pitteloud N., Kuro O.M., Razzaque M.S., Mohammadi M. Klotho coreceptors inhibit signaling by paracrine fibroblast growth factor 8 subfamily ligands. *Mol. Cell Biol.* 2012;32(10):1944-1954. DOI 10.1128/MCB.06603-11.
- Goitre L., Trapani E., Trabalzini L., Retta S.F. The Ras superfamily of small GTPases: the unlocked secrets. *Methods Mol. Biol.* 2014;1120:1-18. DOI 10.1007/978-1-62703-791-4_1.
- Green S.J., Scheller L.F., Marletta M.A., Seguin M.C., Klotz F.W., Slayter M., Nelson B.J., Nacy C.A. Nitric oxide: cytokine-regulation of nitric oxide in host resistance to intracellular pathogens. *Immunol. Lett.* 1994;43(1-2):87-94.
- Grube K., Burkle A. Poly(ADP-ribose) polymerase activity in mononuclear leukocytes of 13 mammalian species correlates with species-specific life span. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1992;89(24):11759-11763.
- Han J., Ryu S., Moskowitz D.M., Rothenberg D., Leahy D.J., Atzmon G., Barzilai N., Suh Y. Discovery of novel non-synonymous SNP variants in 988 candidate genes from 6 centenarians by target capture and next-generation sequencing. *Mech. Ageing Dev.* 2013;134(10):478-485. DOI 10.1016/j.mad.2013.01.005.
- Hannon G.J., Beach D. p15INK4B is a potential effector of TGF-beta-induced cell cycle arrest. *Nature.* 1994;371(6494):257-261. DOI 10.1038/371257a0.
- Hannum G., Guinney J., Zhao L., Zhang L., Hughes G., Satta S., Klotzle B., Bibikova M., Fan J.-B., Gao Y. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol. Cell.* 2013;49(2):359-367.
- Harshman L.G., Moore K.M., Sty M.A., Magwire M.M. Stress resistance and longevity in selected lines of *Drosophila melanogaster*. *Neurobiol. Aging.* 1999;20(5):521-529.
- Hart R.W., Setlow R.B. Correlation between deoxyribonucleic acid excision-repair and life-span in a number of mammalian species. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1974;71(6):2169-2173.
- Hartmann N., Reichwald K., Wittig I., Drose S., Schmeisser S., Luck C., Hahn C., Graf M., Gausmann U., Terzibas E., Cellierino A., Ristow M., Brandt U., Platzer M., Englert C. Mitochondrial DNA copy number and function decrease with age in the short-lived fish *Nothobranchius furzeri*. *Aging Cell.* 2011;10(5):824-831. DOI 10.1111/j.1474-9726.2011.00723.x.
- He C., Tsuchiyama S.K., Nguyen Q.T., Plyusnina E.N., Terrill S.R., Sahibzada S., Patel B., Faulkner A.R., Shaposhnikov M.V., Tian R., Tsuchiya M., Kaerberlein M., Moskalev A.A., Kennedy B.K., Polyomenis M. Enhanced longevity by ibuprofen, conserved in multiple species, occurs in yeast through inhibition of tryptophan import. *PLoS Genet.* 2014;10(12):e1004860. DOI 10.1371/journal.pgen.1004860.
- Hepple R.T., Baker D.J., McConkey M., Murynka T., Norris R. Caloric restriction protects mitochondrial function with aging in skeletal and cardiac muscles. *Rejuven. Res.* 2006;9(2):219-222.
- Herranz D., Munoz-Martin M., Canamero M., Mulero F., Martinez-Pastor B., Fernandez-Capetillo O., Serrano M. Sirt1 improves healthy ageing and protects from metabolic syndrome-associated cancer. *Nat. Commun.* 2010;1:3. DOI 10.1038/ncomms1001.
- Herskovits A.Z., Guarente L. SIRT1 in neurodevelopment and brain senescence. *Neuron.* 2014;81(3):471-483. DOI 10.1016/j.neuron.2014.01.028.
- Hollander M.C., Sheikh M.S., Bulavin D.V., Lundgren K., Augeri-Henmueller L., Shehee R., Molinaro T.A., Kim K.E., Tolosa E., Ashwell J.D., Rosenberg M.P., Zhan Q., Fernandez-Salguero P.M., Morgan W.F., Deng C.X., Fornace A.J., Jr. Genomic instability in *Gadd45a*-deficient mice. *Nat. Genet.* 1999;23(2):176-184. DOI 10.1038/13802.
- Hsu A.L., Murphy C.T., Kenyon C. Regulation of aging and age-related disease by DAF-16 and heat-shock factor. *Science.* 2003;300(5622):1142-1145. DOI 10.1126/science.1083701.
- Hu M.C., Shi M., Zhang J., Pastor J., Nakatani T., Lanske B., Razzaque M.S., Rosenblatt K.P., Baum M.G., Kuro-o M. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *The FASEB J.* 2010;24(9):3438-3450.
- Hulmi J.J., Oliveira B.M., Silvennoinen M., Hoogaars W.M., Paster-nack A., Kainulainen H., Ritvos O. Exercise restores decreased physical activity levels and increases markers of autophagy and oxidative capacity in myostatin/activin-blocked mdx mice. *Am. J. Physiol. Endoc. Metab.* 2013;305(2):E171-E182.
- Icreverzi A., de la Cruz A.F., Walker D.W., Edgar B.A. Changes in neuronal CycD/Cdk4 activity affect aging, neurodegeneration, and oxidative stress. *Aging Cell.* 2015;14(5):896-906. DOI 10.1111/ace.12376.
- Jäger S., Handschin C., Pierre J., Spiegelman B.M. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1 α . *Proc. Natl Acad. Sci.* 2007;104(29):12017-12022.
- Jazwinski S.M., Yashin A.I. Aging and health – a systems biology perspective. *Introduction. Interdiscip. Top Gerontol.* 2015;40:VII-XII.
- Jewell J.L., Russell R.C., Guan K.L. Amino acid signalling upstream of mTOR. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2013;14(3):133-139. DOI 10.1038/nrm3522.

- Junnilla R.K., List E.O., Berryman D.E., Murrey J.W., Kopchick J.J. The GH/IGF-1 axis in ageing and longevity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013;9(6):366-376. DOI 10.1038/nrendo.2013.67.
- Kanfi Y., Naiman S., Amir G., Peshti V., Zinman G., Nahum L., Bar-Joseph Z., Cohen H.Y. The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. *Nature.* 2012;483(7388):218-221. DOI 10.1038/nature10815.
- Kanfi Y., Peshti V., Gozlan Y.M., Rathaus M., Gil R., Cohen H.Y. Regulation of SIRT1 protein levels by nutrient availability. *FEBS Lett.* 2008;582(16):2417-2423. DOI 10.1016/j.febslet.2008.06.005.
- Katewa S.D., Akagi K., Bose N., Rakshit K., Camarella T., Zheng X., Hall D., Davis S., Nelson C.S., Brem R.B., Ramanathan A., Sehgal A., Giebultowicz J.M., Kapahi P. Peripheral circadian clocks mediate dietary restriction-dependent changes in lifespan and fat metabolism in *Drosophila*. *Cell Metab.* 2016;23(1):143-154. DOI 10.1016/j.cmet.2015.10.014.
- Katsimpardi L., Litterman N.K., Schein P.A., Miller C.M., Loffredo F.S., Wojtkiewicz G.R., Chen J.W., Lee R.T., Wagers A.J., Rubin L.L. Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young systemic factors. *Science.* 2014;344(6184):630-634. DOI 10.1126/science.1251141.
- Keane M., Semeiks J., Webb A.E., Li Y.I., Quesada V., Craig T., Madsen L.B., van Dam S., Brawand D., Marques P.I., Michalak P., Kang L., Bhak J., Yim H.S., Grishin N.V., Nielsen N.H., Heide-Jorgensen M.P., Oziolor E.M., Matson C.W., Church G.M., Stuart G.W., Patton J.C., George J.C., Suydam R., Larsen K., Lopez-Otin C., O'Connell M.J., Bickham J.W., Thomsen B., de Magalhães J.P. Insights into the evolution of longevity from the bowhead whale genome. *Cell Rep.* 2015;10(1):112-122. DOI 10.1016/j.celrep.2014.12.008.
- Kenyon C., Chang J., Gensch E., Rudner A., Tabtiang R. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature.* 1993;366(6454):461-464. DOI 10.1038/366461a0.
- Khan M.H., Ligon M., Hussey L.R., Hufnal B., Farber R. 2nd., Munkácsy E., Rodriguez A., Dillow A., Kahlig E., Rea S.L. TAF-4 is required for the life extension of *isp-1*, *clk-1* and *tpk-1* Mit mutants. *Aging (Albany NY).* 2013;5(10):741-758.
- Khapre R.V., Kondratova A.A., Patel S., Dubrovsky Y., Wrobel M., Antoch M.P., Kondratov R.V. BMAL1-dependent regulation of the mTOR signaling pathway delays aging. *Aging (Albany NY).* 2014;6(1):48-57.
- Kim E.B., Fang X., Fushan A.A., Huang Z., Lobanov A.V., Han L., Marino S.M., Sun X., Turanov A.A., Yang P., Yim S.H., Zhao X., Kasaikina M.V., Stoletzki N., Peng C., Polak P., Xiong Z., Kiezun A., Zhu Y., Chen Y., Kryukov G.V., Zhang Q., Peshkin L., Yang L., Bronson R.T., Buffenstein R., Wang B., Han C., Li Q., Chen L., Zhao W., Sunyaev S.R., Park T.J., Zhang G., Wang J., Gladyshev V.N. Genome sequencing reveals insights into physiology and longevity of the naked mole rat. *Nature.* 2011;479(7372):223-227. DOI 10.1038/nature10533.
- Kleinert H., Wallerath T., Fritz G., Ihrig-Biedert I., Rodriguez-Pascual F., Geller D.A., Forstmann U. Cytokine induction of NO synthase II in human DLD-1 cells: roles of the JAK-STAT, AP-1 and NF-kappaB-signaling pathways. *Br. J. Pharmacol.* 1998;125(1):193-201. DOI 10.1038/sj.bjp.0702039.
- Klichko V.I., Chow E.S., Kotwica-Rolinska J., Orr W.C., Giebultowicz J.M., Radyuk S.N. Aging alters circadian regulation of redox in *Drosophila*. *Front. Genet.* 2015;6:83. DOI 10.3389/fgene.2015.00083.
- Kolovou G., Kolovou V., Vasiliadis I., Giannakopoulou V., Mihos C., Bilianou H., Kollia A., Papadopoulou E., Marvaki A., Goumas G., Kalogeropoulos P., Limperi S., Katsiki N., Mavrogeni S. The frequency of 4 common gene polymorphisms in nonagenarians, centenarians, and average life span individuals. *Angiology.* 2014;65(3):210-215. DOI 10.1177/0003319712475075.
- Kondratov R.V., Kondratova A.A., Gorbacheva V.Y., Vykhoanets O.V., Antoch M.P. Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock. *Genes. Dev.* 2006;20(14):1868-1873. DOI 10.1101/gad.1432206.
- Kourtis N., Tavernarakis N. Cellular stress response pathways and ageing: intricate molecular relationships. *EMBO J.* 2011;30(13):2520-2531.
- Kruegel U., Robison B., Dange T., Kahlert G., Delaney J.R., Kotiredy S., Tsuchiya M., Tsuchiyama S., Murakami C.J., Schleit J. Elevated proteasome capacity extends replicative lifespan in *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS Genet.* 2011;7(9):e1002253.
- Kumar S., Dietrich N., Kornfeld K. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor extends *Caenorhabditis elegans* Life Span. *PLoS Genet.* 2016;12(2):e1005866. DOI 10.1371/journal.pgen.1005866.
- Le Bourg E. The somatotrophic axis may not modulate ageing and longevity in humans. *Biogerontology.* 2016;17(2):421-429. DOI 10.1007/s10522-015-9632-6.
- Lee S.-J., Hwang A.B., Kenyon C. Inhibition of respiration extends *C. elegans* life span via reactive oxygen species that increase HIF-1 activity. *Curr. Biol.* 2010a;20(23):2131-2136.
- Lee Y.H., Lee H.Y., Kim T.G., Lee N.H., Yu M.K., Yi H.K. PPARgamma maintains homeostasis through autophagy regulation in dental pulp. *J. Dent. Res.* 2015;94(5):729-737. DOI 10.1177/0022034515573833.
- Lee Y.H., Lee N.H., Bhattarai G., Yun J.S., Kim T.I., Jhee E.C., Yi H.K. PPARγ inhibits inflammatory reaction in oxidative stress induced human diploid fibroblast. *Cell Biochem. Funct.* 2010b;28(6):490-496.
- Leiser S.F., Kaeberlein M. The hypoxia-inducible factor HIF-1 functions as both a positive and negative modulator of aging. *Biol. Chem.* 2010;391(10):1131-1137.
- Lewis K.N., Mele J., Hornsby P.J., Buffenstein R. Stress resistance in the naked mole-rat: the bare essentials – a mini-review. *Gerontology.* 2012;58(5):453-462. DOI 10.1159/000335966.
- Lewis K.N., Wason E., Edrey Y.H., Kristan D.M., Nevo E., Buffenstein R. Regulation of Nrf2 signaling and longevity in naturally long-lived rodents. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2015;112(12):3722-3727. DOI 10.1073/pnas.1417566112.
- Liu S.F., Ye X., Malik A.B. Inhibition of NF-kappaB activation by pyrrolidine dithiocarbamate prevents *In vivo* expression of proinflammatory genes. *Circulation.* 1999;100(12):1330-1337.
- Longo V.D. The Ras and Sch9 pathways regulate stress resistance and longevity. *Exp. Gerontol.* 2003;38(7):807-811.
- Lopez-Lluch G., Hunt N., Jones B., Zhu M., Jamieson H., Hilmer S., Cascajo M., Allard J., Ingram D., Navas P. Calorie restriction induces mitochondrial biogenesis and bioenergetic efficiency. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2006;103(6):1768-1773.
- Lopez-Otin C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013;153(6):1194-1217. DOI 10.1016/j.cell.2013.05.039.
- Lorenzini A., Johnson F.B., Oliver A., Tresini M., Smith J.S., Hdeib M., Sell C., Cristofalo V.J., Stamatou T.D. Significant correlation of species longevity with DNA double strand break recognition but not with telomere length. *Mech. Ageing Dev.* 2009;130(11-12):784-792. DOI 10.1016/j.mad.2009.10.004.
- Luo S., Shaw W.M., Ashraf J., Murphy C.T. TGF-beta Sma/Mab signaling mutations uncouple reproductive aging from somatic aging. *PLoS Genet.* 2009;5(12):e1000789. DOI 10.1371/journal.pgen.1000789.
- Luzi L., Confalonieri S., Di Fiore P.P., Pelicci P.G. Evolution of Shc functions from nematode to human. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2000;10(6):668-674.
- Manya H., Akasaka-Manya K., Endo T. Klotho protein deficiency and aging. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2010;10(s1):S80-S87.
- Mao Z., Hine C., Tian X., Van Meter M., Au M., Vaidya A., Seluanov A., Gorbunova V. SIRT6 promotes DNA repair under stress by activating PARP1. *Science.* 2011;332(6036):1443-1446. DOI 10.1126/science.1202723.
- Marin-Garcia J. Mitochondrial DNA repair: a novel therapeutic target for heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016. DOI 10.1007/s10741-016-9543-x.
- Martín-Montalvo A., Villalba J.M., Navas P., De Cabo R. NRF2, cancer and calorie restriction. *Oncogene.* 2011;30(5):505-520.

- Maslov A.Y., Ganapathi S., Westerhof M., Quispe-Tintaya W., White R.R., Van Houten B., Reiling E., Dollé M.E., Steeg H., Hasty P. DNA damage in normally and prematurely aged mice. *Aging Cell*. 2013;12(3):467-477.
- Masternak M.M., Bartke A. PPARs in calorie restricted and genetically long-lived mice. *PPAR Res*. 2006;2007.
- Matsuda T., Kanki T., Tanimura T., Kang D., Matsuura E.T. Effects of overexpression of mitochondrial transcription factor A on lifespan and oxidative stress response in *Drosophila melanogaster*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013;430(2):717-721. DOI 10.1016/j.bbrc.2012.11.084.
- McPherron A., Lawler A., Lee S. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- β superfamily member. *Nature*. 1997;5(1):83-90.
- Mendias C.L., Bakhurin K.I., Gumucio J.P., Shallal-Ayzin M.V., Davis C.S., Faulkner J.A. Haploinsufficiency of myostatin protects against aging-related declines in muscle function and enhances the longevity of mice. *Aging Cell*. 2015;14(4):704-706.
- Merino M.M., Rhiner C., Lopez-Gay J.M., Buechel D., Hauert B., Moreno E. Elimination of unfit cells maintains tissue health and prolongs lifespan. *Cell*. 2015;160(3):461-476. DOI 10.1016/j.cell.2014.12.017.
- Miller M.D., Crotty M., Giles L.C., Bannerman E., Whitehead C., Cobiac L., Daniels L.A., Andrews G. Corrected arm muscle area: an independent predictor of long-term mortality in community-dwelling older adults? *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002;50(7):1272-1277.
- Min J.-N., Whaley R.A., Sharpless N.E., Lockyer P., Portbury A.L., Patterson C. CHIP deficiency decreases longevity, with accelerated aging phenotypes accompanied by altered protein quality control. *Mol. Cell. Biol.* 2008;28(12):4018-4025.
- Morrow G., Samson M., Michaud S., Tanguay R.M. Overexpression of the small mitochondrial Hsp22 extends *Drosophila* life span and increases resistance to oxidative stress. *The FASEB J.* 2004;18(3):598-599.
- Moskalev A.A. Starenie i geny [Aging and Genes]. Saint-Petersburg, Nauka Publ., 2008.
- Moskalev A.A., Aliper A.M., Smit-McBride Z., Buzdin A., Zhavoronkov A. Genetics and epigenetics of aging and longevity. *Cell Cycle*. 2014;13(7):1063-1077. DOI 10.4161/cc.28433.
- Moskalev A., Plyusnina E., Shaposhnikov M., Shilova L., Kazachenok A., Zhavoronkov A. The role of *D-GADD45* in oxidative, thermal and genotoxic stress resistance. *Cell Cycle*. 2012;11(22):4222-4241. DOI 10.4161/cc.22545.
- Moskalev A.A., Proshkina E.N., Shaposhnikov M.V. Chapter 2. Gadd45 Proteins in Aging and Longevity of Mammals and *Drosophila*. Life Extension Lessons from *Drosophila*. Cham: Springer, 2015:39-65.
- Moskalev A., Shaposhnikov M. Pharmacological inhibition of NF- κ B prolongs lifespan of *Drosophila melanogaster*. *Aging (Albany NY)*. 2011;3(4):391-394.
- Moskalev A., Shaposhnikov M., Turyshcheva E. Life span alteration after irradiation in *Drosophila melanogaster* strains with mutations of *Hsf* and *Hsps*. *Biogerontology*. 2009;10(1):3-11. DOI 10.1007/s10522-008-9147-5.
- Moskalev A.A., Zainullin V.G. The role of reaper-dependent apoptosis in radiation-induced life-span alterations in *Drosophila melanogaster*. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiological Biology. Radioecology*. 2003;43(2):242-244.
- Mostoslavsky R., Chua K.F., Lombard D.B., Pang W.W., Fischer M.R., Gellon L., Liu P., Mostoslavsky G., Franco S., Murphy M.M., Mills K.D., Patel P., Hsu J.T., Hong A.L., Ford E., Cheng H.L., Kennedy C., Nunez N., Bronson R., Frendewey D., Auerbach W., Valenzuela D., Karow M., Hottiger M.O., Hursting S., Barrett J.C., Guarente L., Mulligan R., Demple B., Yancopoulos G.D., Alt F.W. Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6. *Cell*. 2006;124(2):315-329. DOI 10.1016/j.cell.2005.11.044.
- Neufeld-Cohen A., Robles M.S., Aviram R., Manella G., Adamovich Y., Ladeux B., Nir D., Rousso-Noori L., Kuperman Y., Golik M., Mann M., Asher G. Circadian control of oscillations in mitochondrial rate-limiting enzymes and nutrient utilization by PERIOD proteins. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2016;113(12):E1673-E1682. DOI 10.1073/pnas.1519650113.
- Oh S.W., Mukhopadhyay A., Svrzikapa N., Jiang F., Davis R.J., Tissenbaum H.A. JNK regulates lifespan in *Caenorhabditis elegans* by modulating nuclear translocation of forkhead transcription factor/DAF-16. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2005;102(12):4494-4499. DOI 10.1073/pnas.0500749102.
- Olovnikov A.M. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J. Theor. Biol.* 1973;41(1):181-190.
- Onken B., Driscoll M. Metformin induces a dietary restriction-like state and the oxidative stress response to extend *C. elegans* healthspan via AMPK, LKB1, and SKN-1. *PLoS ONE*. 2010;5(1):e8758.
- Oudit G.Y., Liu G.C., Zhong J., Basu R., Chow F.L., Zhou J., Loibner H., Janzek E., Schuster M., Penninger J.M., Herzenberg A.M., Kassiri Z., Scholey J.W. Human recombinant ACE2 reduces the progression of diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2010;59(2):529-538. DOI 10.2337/db09-1218.
- Pall M.L., Levine S. Nrf2, a master regulator of detoxification and also antioxidant, anti-inflammatory and other cytoprotective mechanisms, is raised by health promoting factors. *Sheng Li Xue Bao*. 2015;67(1):1-18.
- Perkins N.D. Integrating cell-signalling pathways with NF- κ B and IKK function. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2007;8(1):49-62. DOI 10.1038/nrm2083.
- Piaceri I., Bagnoli S., Tedde A., Sorbi S., Nacmias B. Ataxia-telangiectasia mutated (*ATM*) genetic variant in Italian centenarians. *Neurol. Sci.* 2013;34(4):573-575. DOI 10.1007/s10072-012-1188-5.
- Picca A., Pesce V., Fracasso F., Joseph A.M., Leeuwenburgh C., Lezza A.M. Aging and calorie restriction oppositely affect mitochondrial biogenesis through TFAM binding at both origins of mitochondrial DNA replication in rat liver. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e74644. DOI 10.1371/journal.pone.0074644.
- Pickering A.M., Lehr M., Miller R.A. Lifespan of mice and primates correlates with immunoproteasome expression. *J. Clin. Invest.* 2015;125(5):2059-2068.
- Plyusnina E.N., Shaposhnikov M.V., Moskalev A.A. Increase of *Drosophila melanogaster* lifespan due to *D-GADD45* overexpression in the nervous system. *Biogerontology*. 2011;12(3):211-226. DOI 10.1007/s10522-010-9311-6.
- Pyo J.-O., Yoo S.-M., Ahn H.-H., Nah J., Hong S.-H., Kam T.-I., Jung S., Jung Y.-K. Overexpression of *Atg5* in mice activates autophagy and extends lifespan. *Nat. Commun.* 2013;4.
- Rakshit K., Giebultowicz J.M. Cryptochrome restores dampened circadian rhythms and promotes healthspan in aging *Drosophila*. *Aging Cell*. 2013;12(5):752-762. DOI 10.1111/ace1.12100.
- Ramasamy R., Shekhtman A., Schmidt A.M. The multiple faces of RAGE – opportunities for therapeutic intervention in aging and chronic disease. *Expert. Opin. Ther. Targets*. 2016;20(4):431-446. DOI 10.1517/14728222.2016.1111873.
- Regenhardt R.W., Mecca A.P., Desland F., Ritucci-Chinni P.F., Luddin J.A., Greenstein D., Banuelos C., Bizon J.L., Reinhard M.K., Summers C. Centrally administered angiotensin-(1-7) increases the survival of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Exp. Physiol.* 2014;99(2):442-453. DOI 10.1113/expphysiol.2013.075242.
- Rera M., Bahadorani S., Cho J., Koehler C.L., Ulgherait M., Hur J.H., Ansari W.S., Lo T., Jr., Jones D.L., Walker D.W. Modulation of longevity and tissue homeostasis by the *Drosophila* PGC-1 homolog. *Cell Metab.* 2011;14(5):623-634. DOI 10.1016/j.cmet.2011.09.013.
- Ropelle E.R., Pauli J.R., Cintra D.E., da Silva A.S., De Souza C.T., Guadagnini D., Carvalho B.M., Caricilli A.M., Katashima C.K., Carvalho-Filho M.A., Hirabara S., Curi R., Velloso L.A., Saad M.J., Carnevali J.B. Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protects against aging, S-nitrosation, and insulin resistance in muscle of male mice. *Diabetes*. 2013;62(2):466-470. DOI 10.2337/db12-0339.

- Rubinsztein D.C., Mariño G., Kroemer G. Autophagy and aging. *Cell*. 2011;146(5):682-695.
- Salminen A., Kaarniranta K. AMP-activated protein kinase (AMPK) controls the aging process via an integrated signaling network. *Ageing Res. Rev.* 2012;11(2):230-241. DOI 10.1016/j.arr.2011.12.005.
- Santos E.L., de Picoli Souza K., da Silva E.D., Batista E.C., Martins P.J., D'Almeida V., Pesquero J.B. Long term treatment with ACE inhibitor enalapril decreases body weight gain and increases life span in rats. *Biochem. Pharmacol.* 2009;78(8):951-958. DOI 10.1016/j.bcp.2009.06.018.
- Satoh A., Brace C.S., Rensing N., Cliften P., Wozniak D.F., Herzog E.D., Yamada K.A., Imai S. Sirt1 extends life span and delays aging in mice through the regulation of Nk2 homeobox 1 in the DMH and LH. *Cell Metab.* 2013;18(3):416-430.
- Seim I., Fang X., Xiong Z., Lobanov A.V., Huang Z., Ma S., Feng Y., Turanov A.A., Zhu Y., Lenz T.L., Gerashchenko M.V., Fan D., Hee Yim S., Yao X., Jordan D., Xiong Y., Ma Y., Lyapunov A.N., Chen G., Kulakova O.I., Sun Y., Lee S.G., Bronson R.T., Moskalev A.A., Sunyaev S.R., Zhang G., Krogh A., Wang J., Gladyshev V.N. Genome analysis reveals insights into physiology and longevity of the Brandt's bat *Myotis brandtii*. *Nat. Commun.* 2013;4:2212. DOI 10.1038/ncomms3212.
- Shaposhnikov M.V., Moskalev A.A., Plyusnina E.N. Effect of *PARP-1* overexpression and pharmacological inhibition of NF- κ B on the lifespan of *Drosophila melanogaster*. *Adv. Gerontol.* 2011;24(3):405-419.
- Shaposhnikov M.V., Proshkina E.N., Shilova L.A., Moskalev A.A. Rol reparatsii povrezhdeniy DNK v dolgoletii [The Role of DNA Repair in Longevity]. Moscow, KMK Publ., 2015.
- Shaposhnikov M., Proshkina E., Shilova L., Zhavoronkov A., Moskalev A. Lifespan and stress resistance in *Drosophila* with overexpressed DNA repair genes. *Sci. Rep.* 2015;5:15299. DOI 10.1038/srep15299.
- Shaw W.M., Luo S., Landis J., Ashraf J., Murphy C.T. The *C. elegans* TGF- β Dauer pathway regulates longevity via insulin signaling. *Curr. Biol.* 2007;17(19):1635-1645. DOI 10.1016/j.cub.2007.08.058.
- Simmonds R.E., Foxwell B.M. Signalling, inflammation and arthritis: NF- κ B and its relevance to arthritis and inflammation. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(5):584-590. DOI 10.1093/rheumatology/kem298.
- Simonsen A., Cumming R.C., Brech A., Isakson P., Schubert D.R., Finley K.D. Promoting basal levels of autophagy in the nervous system enhances longevity and oxidant resistance in adult *Drosophila*. *Autophagy*. 2008;4(2):176-184.
- Sinha M., Jang Y.C., Oh J., Khong D., Wu E.Y., Manohar R., Miller C., Regalado S.G., Loffredo F.S., Pancoast J.R., Hirshman M.F., Lebowitz J., Shadrach J.L., Cerletti M., Kim M.J., Serwold T., Goodyear L.J., Rosner B., Lee R.T., Wagers A.J. Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle. *Science*. 2014;344(6184):649-652. DOI 10.1126/science.1251152.
- Slack C., Alic N., Foley A., Cabecinha M., Hoddinott M.P., Partridge L. The Ras-Erk-ETS-signaling pathway is a drug target for longevity. *Cell*. 2015;162(1):72-83. DOI 10.1016/j.cell.2015.06.023.
- Smith J.S., Brachmann C.B., Celic I., Kenna M.A., Muhammad S., Starai V.J., Avalos J.L., Escalante-Semerena J.C., Grubmeyer C., Wolberger C. A phylogenetically conserved NAD⁺-dependent protein deacetylase activity in the Sir2 protein family. *Proc. Natl Acad. Sci.* 2000;97(12):6658-6663.
- Snell T.W., Johnston R.K., Rabeneck B., Zipperer C., Teat S. Joint inhibition of TOR and JNK pathways interacts to extend the lifespan of *Brachionus manjavacas* (Rotifera). *Exp. Gerontol.* 2014;52:55-69. DOI 10.1016/j.exger.2014.01.022.
- Solovyev I.A., Dobrovolskaya E.V., Moskalev A.A. Genetic control of circadian rhythms and aging. *Russ. J. Genet.* 2016;52(4):343-361.
- Stenesen D., Suh J.M., Seo J., Yu K., Lee K.-S., Kim J.-S., Min K.-J., Graff J.M. Adenosine nucleotide biosynthesis and AMPK regulate adult life span and mediate the longevity benefit of caloric restriction in flies. *Cell Metab.* 2013;17(1):101-112.
- Sung B., Park S., Yu B.P., Chung H.Y. Amelioration of age-related inflammation and oxidative stress by PPAR γ activator: suppression of NF- κ B by 2, 4-thiazolidinedione. *Exp. Gerontol.* 2006;41(6):590-599.
- Swindell W.R., Masternak M.M., Kopchick J.J., Conover C.A., Bartke A., Miller R.A. Endocrine regulation of heat shock protein mRNA levels in long-lived dwarf mice. *Mech. Ageing Dev.* 2009;130(6):393-400.
- Syktiotis G.P., Bohmann D. Keap1/Nrf2 signaling regulates oxidative stress tolerance and lifespan in *Drosophila*. *Dev. Cell*. 2008;14(1):76-85. DOI 10.1016/j.devcel.2007.12.002.
- Symphorien S., Woodruff R.C. Effect of DNA repair on aging of transgenic *Drosophila melanogaster*: *l. mei-1A* locus. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2003;58(9):B782-B787.
- Szwergold B.S., Miller C.B. Potential of birds to serve as a pathology-free model of type 2 diabetes, Part 1. Is the apparent absence of the rage gene a factor in the resistance of avian organisms to chronic hyperglycemia? *Rejuven. Res.* 2014;17(1):54-61. DOI 10.1089/rej.2013.1498.
- Tan Q., Soerensen M., Kruse T.A., Christensen K., Christiansen L. A novel permutation test for case-only analysis identifies epistatic effects on human longevity in the *FOXO* gene family. *Aging Cell*. 2013;12(4):690-694. DOI 10.1111/accel.12092.
- Tan V.P., Miyamoto S. Nutrient-sensing mTORC1: Integration of metabolic and autophagic signals. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2016. DOI 10.1016/j.yjmcc.2016.01.005.
- Tatar M., Kopelman A., Epstein D., Tu M.P., Yin C.M., Garofalo R.S. A mutant *Drosophila* insulin receptor homolog that extends lifespan and impairs neuroendocrine function. *Science*. 2001;292(5514):107-110. DOI 10.1126/science.1057987.
- Taylor R.C., Dillin A. Aging as an event of proteostasis collapse. *Cold Spring Harbor Persp. Biol.* 2011;3(5):a004440.
- Tian J., Yan Z., Wu Y., Zhang S.L., Wang K., Ma X.R., Guo L., Wang J., Zuo L., Liu J.Y., Quan L., Liu H.R. Inhibition of iNOS protects endothelial-dependent vasodilation in aged rats. *Acta Pharmacol. Sin.* 2010;31(10):1324-1328. DOI 10.1038/aps.2010.111.
- Tomaru U., Takahashi S., Ishizu A., Miyatake Y., Gohda A., Suzuki S., Ono A., Ohara J., Baba T., Murata S. Decreased proteasomal activity causes age-related phenotypes and promotes the development of metabolic abnormalities. *Am. J. Pathol.* 2012;180(3):963-972.
- Tran H., Brunet A., Grenier J.M., Datta S.R., Fornace A.J., Jr., DiStefano P.S., Chiang L.W., Greenberg M.E. DNA repair pathway stimulated by the forkhead transcription factor FOXO3a through the Gadd45 protein. *Science*. 2002;296(5567):530-534. DOI 10.1126/science.1068712.
- Tsurumi A., Li W.X. Global heterochromatin loss: a unifying theory of aging? *Epigenetics*. 2012;7(7):680-688. DOI 10.4161/epi.20540.
- Tsutsui M., Shimokawa H., Otsuji Y., Ueta Y., Sasaguri Y., Yanagihara N. Nitric oxide synthases and cardiovascular diseases: insights from genetically modified mice. *Circ. J.* 2009;73(6):986-993.
- Twumasi-Boateng K., Wang T.W., Tsai L., Lee K.H., Salehpour A., Bhat S., Tan M.W., Shapira M. An age-dependent reversal in the protective capacities of JNK signaling shortens *Caenorhabditis elegans* lifespan. *Aging Cell*. 2012;11(4):659-667. DOI 10.1111/j.1474-9726.2012.00829.x.
- Tyner S.D., Venkatachalam S., Choi J., Jones S., Ghebranious N., Igelmann H., Lu X., Soron G., Cooper B., Brayton C., Park S.H., Thompson T., Karsenty G., Bradley A., Donehower L.A. *p53* mutant mice that display early ageing-associated phenotypes. *Nature*. 2002;415(6867):45-53. DOI 10.1038/415045a.
- Ulgherait M., Rana A., Rera M., Graniel J., Walker D.W. AMPK modulates tissue and organismal aging in a non-cell-autonomous manner. *Cell Reports*. 2014;8(6):1767-1780.
- Ungar L., Harari Y., Toren A., Kupiec M. Tor complex 1 controls telomere length by affecting the level of Ku. *Curr. Biol.* 2011;21(24):2115-2120. DOI 10.1016/j.cub.2011.11.024.

- Ungvari Z., Ridgway I., Philipp E.E., Campbell C.M., McQuary P., Chow T., Coelho M., Didier E.S., Gelino S., Holmbeck M.A., Kim I., Levy E., Sosnowska D., Sonntag W.E., Austad S.N., Csiszar A. Extreme longevity is associated with increased resistance to oxidative stress in *Arctica islandica*, the longest-living non-colonial animal. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2011;66(7):741-750. DOI 10.1093/gerona/glr044.
- Vajapey R., Rini D., Walston J., Abadir P. The impact of age-related dysregulation of the angiotensin system on mitochondrial redox balance. *Front. Physiol.* 2014;5:439. DOI 10.3389/fphys.2014.00439.
- Van Deursen J.M. The role of senescent cells in ageing. *Nature.* 2014;509(7501):439-446. DOI 10.1038/nature13193.
- Van Meter M., Kashyap M., Rezazadeh S., Geneva A.J., Morello T.D., Seluanov A., Gorbunova V. SIRT6 represses *LINE1* retrotransposons by ribosylating *KAP1* but this repression fails with stress and age. *Nat. Commun.* 2014;5:5011. DOI 10.1038/ncomms6011.
- Vermeulen C.J., Van De Zande L., Bijlsma R. Resistance to oxidative stress induced by paraquat correlates well with both decreased and increased lifespan in *Drosophila melanogaster*. *Biogerontology.* 2005;6(6):387-395. DOI 10.1007/s10522-005-4903-2.
- Wang M.C., Bohmann D., Jasper H. JNK signaling confers tolerance to oxidative stress and extends lifespan in *Drosophila*. *Dev. Cell.* 2003;5(5):811-816.
- Wang Y., Sun Z. Antiaging gene *Klotho* regulates endothelin-1 levels and endothelin receptor subtype B expression in kidneys of spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 2014;32(8):1629-1636.
- Weiss A., Attisano L. The TGFbeta superfamily signaling pathway. *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* 2013;2(1):47-63. DOI 10.1002/wdev.86.
- White T.A., LeBrasseur N.K. Myostatin and sarcopenia: opportunities and challenges – A mini-review. *Gerontology.* 2014;60(4):289-293.
- Willcox B.J., Tranah G.J., Chen R., Morris B.J., Masaki K.H., He Q., Willcox D.C., Allsopp R.C., Moisyadi S., Poon L.W., Rodriguez B., Newman A.B., Harris T.B., Cummings S.R., Liu Y., Parimi N., Evans D.S., Davy P., Gerschenson M., Donlon T.A. The *FoxO3* gene and cause-specific mortality. *Aging Cell.* 2016. DOI 10.1111/acel.12452.
- Xia H., Suda S., Bindom S., Feng Y., Gurley S.B., Seth D., Navar L.G., Lazartigues E. ACE2-mediated reduction of oxidative stress in the central nervous system is associated with improvement of autonomic function. *PLoS ONE.* 2011;6(7):e22682. DOI 10.1371/journal.pone.0022682.
- Xie J., Yoon J., An S.-W., Kuro-o M., Huang C.-L. Soluble Klotho protects against uremic cardiomyopathy independently of fibroblast growth factor 23 and phosphate. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;26(5):1150-1160.
- Yonekura H., Yamamoto Y., Sakurai S., Watanabe T., Yamamoto H. Roles of the receptor for advanced glycation endproducts in diabetes-induced vascular injury. *J. Pharmacol. Sci.* 2005;97(3):305-311.
- Zhang G., Li J., Purkayastha S., Tang Y., Zhang H., Yin Y., Li B., Liu G., Cai D. Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK-beta, NF-kappaB and GnRH. *Nature.* 2013;497(7448):211-216. DOI 10.1038/nature12143.
- Zhang R., Chen H.-Z., Liu D.-P. The four layers of aging. *Cell Systems.* 2015;1(3):180-186.
- Zhao G., Hatting M., Nevzorova Y.A., Peng J., Hu W., Boekschoten M.V., Roskams T., Muller M., Gassler N., Liedtke C., Davis R.J., Cubero F.J., Trautwein C. Jnk1 in murine hepatic stellate cells is a crucial mediator of liver fibrogenesis. *Gut.* 2014;63(7):1159-1172. DOI 10.1136/gutjnl-2013-305507.