

## СТАРЕНИЕ ЯВЛЯЕТСЯ ПОБОЧНЫМ ЭФФЕКТОМ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ ОНТОГЕНЕЗА МНОГОКЛЕТОЧНЫХ

### Обзор

© 2022 Л.В. Сальников

*АнтиКА Биомед, Сан-Диего, Калифорния, США 92111; электронная почта: lsalnikov@anticabiomed.com*

Поступила в редакцию 16.08.2022

После доработки 14.09.2022

Принята к публикации 14.09.2022

В обзоре представлено краткое изложение современного состояния основных теоретических подходов к проблеме старения. Приведён разбор работ авторов, придерживающихся теории «накопления ошибок» и теорий, утверждающих присутствие у всех многоклеточных гипотетической «программы старения». Анализируется роль апоптоза и его связь с феноптозом, а также теория «гиперфункции». Представлен собственный подход к этой проблеме, в котором старение объясняется перераспределением ограниченного объёма ресурсов между двумя основными задачами организма: его самообеспечением, основанном на функции группы генов «домашнего хозяйства» (HG), и функциональной специализацией, обеспечиваемой группой интегративных генов (IntG). Неразрывная связь старения с программой онтогенеза означает, что главная роль в механизмах старения отводится перераспределению ресурсов с генов самообеспечения HG на группу генов IntG, необходимую для работы всех специализированных функций организма в целом. Нарастающий с возрастом дисбаланс между HG и IntG даёт основания предполагать, что переключение клеточных ресурсов в пользу генов IntG является побочным эффектом реализации программы онтогенеза и главной причиной старения, заложенной в самой природе функционирования генома в условиях высокоинтегрированной многоклеточности. Гипотеза функционального подразделения генома также указывает на ведущую роль медленно делящихся и постмитотических клеток, как наиболее чувствительных к снижению уровня репарации, для запуска и реализации процесса старения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** старение, теории, программа онтогенеза, функциональные группы генома, гены «домашнего хозяйства», специализированные гены, метилирование.

**DOI:** 10.31857/S0320972522120089, **EDN:** NGNSFN

### ВВЕДЕНИЕ. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ТЕОРИЙ СТАРЕНИЯ

В настоящее время нет единой, общепринятой теории старения так же, как и общепринятого определения этого явления. Существуют две основные группы научных гипотез, объясняющих суть и причины старения многоклеточных организмов. Гипотезы первой группы объединены теорией «накопления ошибок», основанной на стохастическом подходе к этому явлению. Вторая группа объединяет гипотезы исследователей, считающих, что у всех многоклеточных существует заложенная в них

«программа старения», определённым образом связанная с индивидуальным развитием. Многие сторонники теории «накопления ошибок» склонны полагать, что основную роль в клеточных повреждениях ДНК играют разные процессы, связанные с избыточным производством свободных радикалов [1]. Тем самым признаётся изначальная неспособность клеток полностью защититься от вредных воздействий. Этот вывод следует из ряда экспериментальных данных [2]. Так, увеличение количества невосстанавливаемых повреждений клеточной ДНК в стареющих клетках по сравнению с молодыми позволяет авторам сделать вывод, что именно это является причиной старения [3].

Принятые сокращения: HG – гены «домашнего хозяйства»; IntG – гены, обеспечивающие специализированные функции и целостность организма; MI – митотический индекс.

Сторонники теории «накопления ошибок» оправданно указывают на то, что основные повреждения накапливаются в тех клетках, замена которых затруднена или невозможна. Однако просто указать на этот факт явно недостаточно для понимания происходящих в них процессов, свидетельствующих о возникающем с возрастом дефиците репаративной активности. Тот факт, что подобные изменения фиксируются в организмах после их созревания, просто указывает на связь этого явления с онтогенезом.

Вторая группа гипотез предполагает присутствие у всех многоклеточных генетической «программы старения». Такой подход обосновывается эволюционной необходимостью старения как механизма смены поколений [4, 5]. Развивая идеи Августа Вейсмана [6], В.П. Скулачёв сформулировал теорию о быстром феноптозе (сепсис, канцерогенез, инфаркт и т.д.) и медленном феноптозе (старение организма), отводя в ней важную роль механизму апоптоза [7]. Работы в области изучения роли апоптоза в стареющих клетках организма остаются актуальными и сегодня, хотя, как можно предполагать, это явление является не причиной, а следствием процессов старения в постмитотических клетках.

По нашему мнению, управление только апоптозом не может привести к значительному прорыву в области увеличения продолжительности жизни. Однако сама попытка привлечь внимание к генетическим механизмам, связанным со старением, заслуживает пристального внимания.

Поиски программы, ответственной за онтогенез, продолжаются и в настоящее время. Здесь следует отметить работы А.М. Оловникова [8], где представлена интересная гипотеза устройства программы развития многоклеточных, хотя и не имеющая пока экспериментального подтверждения. Поиски программы развития продолжаются и в области эпигенетики, где, начиная с С. Хорвата [9], продолжаются исследования процессов метилирования генома [10, 11, 12]. Признанным является и то, что эпигенетические процессы прямо отражают работу онтогенетической программы [13]. Данные по метилированию генома могут достаточно точно показывать биологический возраст, однако, являясь статистическим показателем, не имеют прямой связи с известными механизмами старения, отражая только сам факт регулирования генома в ходе онтогенеза. С эволюционной точки зрения в многоклеточных организмах постоянно совершенствуются те внутренние механизмы, которые способствуют выживанию вида, игнорируя отдель-

ного его представителя. Так, наличие мутаций может принести вред отдельной особи, но присутствие отдельного механизма их приобретения многократно повышает адаптивную пластичность вида, как было предложено в работе А.М. Оловникова [14].

Как мы увидим далее, онтогенез является программой успешного достижения зрелости, а старение – удобным с точки зрения вида побочным эффектом. Похожую точку зрения высказывает автор теории «гиперфункции» М.В. Благодосклонный [15, 16]. Развивая идею В.М. Дильмана [17] о возрастном повышении порога чувствительности гипоталамуса к регуляторному влиянию периферических гормонов, автор теории «гиперфункции» согласен с утверждением, что есть только программы развития, а не старения. Непрерывная работа такой программы неизбежно приводит к истощению ресурсов и возрастным заболеваниям [18, 19]. Таким образом, гиперфункционирование является следствием того, что у программы развития нет естественного выключателя. Следуя логике автора, необходимо предположить существование некоего постоянно действующего стимула, усиливающего работу всех генов организма, что не находит экспериментального подтверждения. Более того, согласно последним данным, уровень метаболизма, измеренный на большой группе людей разного возраста, сохраняется неизменным, что не может обеспечивать непрерывное усиление функций. Напротив, он остаётся относительно постоянным и не возрастает между 20- и 60-летним возрастом [20].

## ПРОГРАММА ОНТОГЕНЕЗА И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЧАСТИ ГЕНОМА

Имеет смысл различать сам феномен старения и его механизмы и причины, чему посвящено много статей [21, 22]. В своей работе мы придерживаемся определения самого явления «старение» как процесса, возникающего в любом биологическом объекте вследствие недостаточного восстановления повреждённых или расходуемых ресурсов, данного Гавриловыми [23]. В случае многоклеточного организма его старение обусловлено снижением ресурсов, требующимся его клеткам на репарацию и тканевую регенерацию [24, 25]. Другими словами, старение многоклеточного организма начинается в тот момент, когда его восстановление начинает быть *неполным*. Причины подобного явления хорошо объясняются с точки зрения функционального подразделения клеточного генома Metazoa, представленной в наших пу-

бликациях [26, 27]. Напомним основные принципы нашей гипотезы.

С нашей точки зрения, многоклеточный организм – это способ существования отдельной клеточной колонии, основанный на системообразующем принципе высокоспециализированной многоклеточности. В ходе индивидуального развития (онтогенез) формируется самостоятельная система нового уровня сложности. Такой коллективный клеточный симбионт, обеспечивая все специализированные функции, необходим для существования самой колонии. Мы утверждаем, что в ходе онтогенеза (отражающего филогенез, или эволюционное происхождение) любой многоклеточный организм строится на основе не всего, а только части своего генома, который и изменялся в ходе эволюции. Другая часть генома остаётся практически неизменной, постоянно обеспечивая жизнеспособность клеток. Это гены, аналогичные большинству генов у одноклеточных. Таким образом, как необходимое условие развития организма, ДНК всех его клеток содержит две *функционально независимые части*. Одной из них является наиболее консервативная часть генома, обеспечивающая внутренние нужды любой клетки, или *гены «домашнего хозяйства»* (housekeeping genes, HG).

Группа генов с таким названием была определена довольно давно, и одним из основных критериев этой группы был относительно постоянный уровень активности включаемых в неё генов [28, 29]. Другой функциональной частью клеточного генома являются гены, обеспечивающие *интегративную функцию*, или гены, ответственные за все специализированные структуры, производимые клетками в ходе дифференцировки и создающие организм как *интегрированное целое* (IntG). Развитие и созревание организма у Metazoa находится под контролем *программы онтогенеза*. Мы понимаем программу онтогенеза как строго определённую последовательность экспрессии генов IntG с присвоением им преимущества в потреблении клеточных ресурсов с целью формирования организма и достижения им своего максимума развития к моменту полового созревания. Изменение роли генов в ходе онтогенеза было выдвинуто Г. Вильямсом [30], предложившим принцип *антагонистической плейотропии*, остающийся актуальным и сегодня [31, 32].

С нашей позиции, плейотропными свойствами обладают не отдельные, приобретённые в ходе эволюции гены, а *вся их группа*, создающая организм как отдельную биологическую систему и объединённая в интегративной части

(IntG) клеточного генома. Мы рассматриваем явление плейотропности IntG-группы генов как наличие их одностороннего преимущества в экспрессии и ресурсах. Для организма свойство плейотропности создаёт ситуацию, когда роль группы IntG в геноме переходит от «необходимого симбионта» до «паразита» за счёт увеличения «системного налога» на группу генов HG со стороны IntG после достижения организмом этапа фертильности. В своих взглядах мы исходим из двух базовых утверждений: ресурсные возможности любых клеток всегда конечны; главной целью реализации программы онтогенеза является достижение максимального конкурентного преимущества к моменту достижения организмом состояния фертильности, поскольку естественный отбор направлен именно на этот этап развития Metazoa [13, 34, 35]. Преимущество, полученное в критический для продолжения рода момент и оплаченное подавлением автономного и регенеративного потенциала в будущем – это и есть плейотропия IntG.

Именно постоянный рост интеграционных функциональных издержек определяет главный механизм старения, заложенный в самой природе функционирования генома в условиях высокоинтегрированной многоклеточности. Как для отдельных клеток, так и для организма в целом существует зона функционального оптимума. Это состояние, при котором запрограммированный уровень развития сопровождается наименьшими метаболическими затратами на его поддержание. Как для отдельных клеток, так и для всего организма в целом это происходит в разное время. Организм как целостная система специализированных функций достигает своего функционального оптимума всегда позже, чем его отдельные клетки. Такое несоответствие закономерно ведёт к «выталкиванию» клеток организма из зоны оптимума, что приводит к аналогичной ситуации для организма в целом. Повторим, что здесь мы говорим о системообразующем принципе высокоспециализированной многоклеточности, на котором она построена и который определяет ход развития многоклеточного организма.

Ещё раз подчеркнём: разница в подходах между теорией «гиперфункции» и нашей теоретической моделью заключается в том, что для нас ведущую роль в процессах старения играет не прямое и непрерывное усиление функций в организме, а перераспределение ресурсов в сторону IntG-части генома, возрастающее после достижения организмом фертильности и сопровождающееся снижением репарации ниже необходимого уровня.

## ПОСТМИТОТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ И ИХ РОЛЬ В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ

В работах, посвящённых старению, очень много внимания уделяется клеткам и тканям с высоким митотическим индексом (МИ). Это свойство позволяет таким клеткам сохранять высокий *регенеративный* потенциал и делает их мишенью для экспериментов, направленных на реювенацию [12, 34–37]. С нашей точки зрения, только воздействия на эпигенетические механизмы клеток с высоким МИ явно недостаточно для достижения истинного омоложения организма. С другой стороны, основную массу организма составляют органы и ткани, составленные из постмитотических клеток и клеток с низким МИ. Существует много работ, посвящённых процессам старения в таких клетках, влиянию старых клеток на окружающие ткани и реакцию на них иммунной системы [38–42].

Самосохранение этой группы клеток основано на процессах внутриклеточной *репарации*. Именно для этих процессов баланс активности между NG и IntG играет решающую роль, позволяя организму достигать пика своего развития за счёт высокодифференцированных тканей к периоду фертильности. Сохраняемое преимущество генов IntG в потреблении ресурсов сдвигает баланс потребления в их сторону, что особенно значимо для постмитотических клеток и клеток с низким МИ. По нашему мнению, именно эта группа клеток, составляющая основу массы организма, играет ведущую роль и запускает весь каскад изменений, сопутствующих старению. Происходящее с возрастом нарастание количества старящихся клеток, имеющих дефицит репаративных возможностей, приводит к накоплению в них и в окружающей их среде цитотоксических продуктов и связанных с этим метаболических нарушений. В результате этого ткани с высоким МИ подвергаются возрастающему метаболическому давлению со стороны массы медленно делящихся и постмитотических клеток. Для активно делящихся клеток постоянно обновляющихся тканей, таких как костный мозг, эпителий кишечника и слизистых оболочек, ростковый слой кожи, такое токсическое воздействие приводит к постепенному уменьшению количества их стволовых клеток и снижению темпов регенерации. Вклад в процессы старения и негативное влияние старых клеток на организм были показаны в ряде статей [39–44].

Всё это заставляет по-новому взглянуть на те клетки, длительность существования которых сопоставима со сроком жизни организма

в целом. Становится понятным, что попытки добиться успеха в омоложении организма, основанные только на процессах регенерации, не представляются осуществимыми. Сам факт большого промежутка времени, сравнимого с продолжительностью жизни между делениями, или его отсутствие у постмитотических клеток, делает их особенно чувствительными к внутриклеточному балансу между группами генов NG и IntG, приводящему к перераспределению ресурсов клетки в пользу генов IntG. Ещё раз подчеркнём, что снижение продукции генов группы NG закономерно приводит также к снижению способности клеток к репарации, запуская в них ситуацию «неполного восстановления». Именно в этот момент запускается весь каскад процессов старения и проявляется ситуация, при которой старение становится побочным эффектом программы развития организма [45]. Такая ситуация позволяет рассматривать соотношение активности двух групп генома в таких клетках, как их «функциональные часы».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги обсуждения и анализа имеющихся в настоящее время теоретических подходов к явлению старения и его причин, мы можем утверждать, что истинные причины биологического старения пока остаются невыясненными. В настоящее время отмечается рост научного интереса к этой проблеме как в уже общепринятых, так и в новых направлениях. Представленная нами теоретическая модель старения может стать одним из новых направлений в изучении старения. Далее представим первые результаты, её подтверждающие, а также направление последующей работы.

Для нас основополагающим является подход, при котором мы рассматриваем не отдельные гены, а их онтогенетически обусловленные группы. Подтверждением существования таких групп служит не только различие между ними, но и динамика их метилирования с возрастом. Основанием для этого являются данные, полученные нами в недавно опубликованной нашей работе [46].

В этой статье представлен результат статистического сравнительного анализа уровня метилирования генома человека в различных возрастных группах. Результаты показали достоверные отличия между выделенными нами группами (NG и IntG) по уровню абсолютных значений метилирования, более выраженные в промоторах исследуемых групп генов в течение

всего периода наблюдения. Так, суммарный уровень метилирования в промоторах генов IntG оказался существенно выше его уровня в группе НГ с достоверностью  $p < 0,0001$ . Уровень метилирования тел генов показал такие же результаты, но с несколько меньшей разницей. Также показана динамика достоверного снижения уровня метилирования как промоторов, так и тел генов в функциональной группе генов IntG после достижения возраста полового созревания. В группе генов НГ этот уровень оставался постоянным. Нарастающий дисбаланс между НГ и IntG по уровням метилирования даёт основания предполагать, что этот сдвиг в группе генов IntG отражает побочный эффект реализации программы онтогенеза.

Учитывая, что уровень метилирования различных генов является статистическим показателем, не имеющим прямой связи с известными механизмами старения, он в достаточной мере отражает сам факт регулирования генома в ходе онтогенеза.

Возможность получения прямых данных по активности продукции генов предоставляет математический, в том числе кластерный анализ «больших данных» по секвенированию целостного генома. Именно в этом направлении проводится наша работа в настоящее время. По уже имеющимся результатам анализа можно утверждать, что выделенные нами функциональные группы генома статистически достоверно отличаются как по уровню продукции мРНК, так и по своей возрастной динамике.

Это позволяет подтвердить вывод, что *все гены, обеспечивающие специализированные функции организма, являются эволюционно позднейшими приобретениями для клеток и объединены общими свойствами*. Именно это позволяет направить дальнейшие исследования на поиск тех особенностей в выделенных нами функциональных группах генов, которые обеспечивают их различное поведение в ходе онтогенеза. Эти различия, или «печать эволюции», вероятнее всего, будут содержаться в эволюционно более молодой группе специализированных генов IntG. Определение таких особенностей позволит понять механизмы и варианты взаимоотношений между НГ- и IntG-группами генов.

В заключение ещё раз отметим, что снижение уровня как репаративных, так и регенеративных возможностей, обусловленное нарастающим дисбалансом между НГ и IntG и происходящее у всех многоклеточных с течением времени, является *не только побочным эффектом реализации программы онтогенеза, но и самой причиной старения*.

**Благодарности.** Автор выражает искреннюю благодарность А.М. Оловникову за приглашение к участию в сборнике и советы по написанию этого обзора.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Соблюдение этических норм.** Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Da Silva, P. F. L., and Schumacher, B. (2019) DNA damage responses in ageing, *Open Biol.*, **9**, 190168, doi: 10.1098/rsob.190168.
2. Bae, T., Fasching, L., Wang, Y., Shin, J. H., Suvakov, M., et al. (2022) Analysis of somatic mutations in 131 human brains reveals aging-associated hypermutability, *Science*, **7**, 511-517, doi: 10.1126/science.abm6222.
3. Anisimova, A. S., Alexandrov, A. I., Makarova, N. E., Gladyshev, V. N., and Dmitriev, S. E. (2018) Protein synthesis and quality control in aging, *Aging (Albany NY)*, **12**, 4269-4288, doi: 10.18632/aging.101721.
4. Kirkwood, T. B. L., and Holliday, R. (1979) The evolution of ageing and longevity, *Proc. R. Soc. London Ser. B Biol. Sci.*, **205**, 531-546, doi: 10.1098/rspb.1979.0083.
5. Kirkwood, T. B. L., and Austad, S. N. (2000) Why do we age? *Nature*, **408**, 233-238, doi: 10.1038/35041682.
6. Weissman, A. (1891) *Essays Upon Heredity and Kindred Biological Problems*, 2nd Edn., Clarendon Press, Oxford, UK.
7. Skulachev, V. P. (2019) Phenoptosis as a phenomenon widespread among many groups of living organisms including mammals (Commentary to the Paper by E. R. Galimov, J. N. Lohr, and D. Gems. (2019) *Biochemistry (Moscow)*, **84**, 1433-1437), *Biochemistry (Moscow)*, **84**, 1438-1441, doi: 10.1134/S0006297919120022.
8. Olovnikov, A. M. (2018) Chronographic theory of development, aging, and origin of cancer: role of chromeres and printomeres, *Curr. Aging Sci.*, **8**, 76-88, doi: 10.2174/1874609808666150422114916.
9. Horvath, S., and Raj, K. (2018) DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing, *Nat. Rev. Genet.*, **19**, 371-384, doi: 10.1038/s41576-018-0004-3.

10. Lu, A. T., Fei, Z., Haghani, A., Robeck, T. R., Zoller, J. A., et al. (2021) Universal DNA methylation age across mammalian issues, *bioRxiv*, 2021.01.18.426733, doi: 10.1101/2021.01.18.426733.
11. Porter, H. L., Brown, C. A., Roopnarinesingh, X., Giles, C. B., Georgescu, C., et al. (2021) Many chronological aging clocks can be found throughout the epigenome: Implications for quantifying biological aging, *Aging Cell*, **11**, e13492, doi: 10.1111/accel.13492.
12. Zhang, W., Qu, J., Liu, G. H., and Belmonte, J. C. I. (2020) The ageing epigenome and its rejuvenation, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **21**, 137-150, doi: 10.1038/s41580-019-0204-5.
13. Larocca, D., Lee, J., West, M. D., Labat, I., and Sternberg, H. (2021) No time to age: uncoupling aging from chronological time, *Genes (Basel)*, **12**, 611, doi: 10.3390/genes12050611.
14. Olovnikov, A. M. (2022) Eco-crossover, or environmentally regulated crossing-over, and natural selection are two irreplaceable drivers of adaptive evolution: Eco-crossover hypothesis, *BioSystems*, **5**, 104706, doi: 10.1016/j.biosystems.2022.104706.
15. Blagosklonny, M. V. (2007) Paradoxes of aging, *Cell Cycle*, **15**, 2997-3003, doi: 10.4161/cc.6.24.5124.
16. Blagosklonny, M. V. (2007) Program-like aging and mitochondria: instead of random damage by free radicals, *J. Cell Biochem.*, **15**, 1389-1399, doi: 10.1002/jcb.21602.
17. Dilman, V. M., and Ward, D. (1992) *The Neuroendocrine Theory of Aging and Degenerative Disease*, Center for Bio Gerontology.
18. Gems, D. (2022) The hyperfunction theory: an emerging paradigm for the biology of aging, *Ageing Res. Rev.*, **74**, 101557, doi: 10.1016/j.arr.2021.101557.
19. Blagosklonny, M. V. (2021) Response to the thought-provoking critique of hyperfunction theory by Aubrey de Grey, *Rejuvenation Res.*, **24**, 170-172, doi: 10.1089/rej.2021.0018.
20. Rhoads, T. W., and Anderson, R. M. (2021) Taking the long view on metabolism, *Science*, **373**, 738-739, doi: 10.1126/science.abl4537.
21. Bartke, A. (2021) New directions in research on aging, *Stem Cell Rev. Rep.*, **11**, 1-7, doi: 10.1007/s12015-021-10305-9.
22. Bilinski, T., Bylak, A., Kukuła, K., and Zadrag-Tecza, R. (2021) Senescence as a trade-off between successful land colonisation and longevity: critical review and analysis of a hypothesis, *PeerJ*, **9**, e12286, doi: 10.7717/peerj.12286.
23. Gavrilov, L. A., and Gavrilova, N. S. (2001) The reliability theory of aging and longevity, *J. Theor Biol.*, **213**, 527-545, doi: 10.1006/jtbi.2001.2430.
24. Ferreira, M., Francisco, S., Soares, A. R., Nobre, A., Pinheiro, M., et al. (2021) Integration of segmented regression analysis with weighted gene correlation network analysis identifies genes whose expression is remodeled throughout physiological aging in mouse tissues, *Aging (Albany NY)*, **29**, 18150-18190, doi: 10.18632/aging.203379.
25. Lagunas-Rangel, F. A., and Bermúdez-Cruz, R. M. (2019) The role of DNA repair in cellular aging process, in advances in DNA repair, *IntechOpen*, doi: 10.5772/intechopen.84628.
26. Salnikov, L., and Baramiya, M. G. (2020) The ratio of the genome two Functional parts activity as the prime cause of aging, *Front. Aging*, **1**, 608076, doi: 10.3389/fragi.2020.608076.
27. Salnikov, L., and Baramiya, M. G. (2021) From autonomy to integration, from integration to dynamically balanced integrated co-existence: non-aging as the third stage of development, *Front. Aging*, **2**, 655315, doi: 10.3389/fragi.2021.655315.
28. Eisenberg, E., and Levanon, E. Y. (2013) Human housekeeping genes, revisited, *Trends Genet.*, **10**, 569-574, doi: 10.1016/j.tig.2013.05.010.
29. Hounkpe, B. W., Chenou, F., De Lima, F., and De Paula, E. V. (2021) HRT Atlas v1.0 database: redefining human and mouse housekeeping genes and candidate reference transcripts by mining massive RNA-seq datasets, *Nucleic Acids Res.*, **8**, D947-D955, doi: 10.1093/nar/gkaa609.
30. Williams, G. C. (1957) Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence, *Evolution*, **11**, 398-411, doi: 10.2307/2406060.
31. Vijayakumar, K. A., and Cho, G. W. (2022) Pan-tissue methylation aging clock: Recalibrated and a method to analyze and interpret the selected features, *Mech. Ageing Dev.*, **204**, 111676, doi: 10.1016/j.mad.2022.111676.
32. Frankel, S., and Rogina, B. (2021) Evolution, chance, and aging, *Front. Genet.*, **9**, 733184, doi: 10.3389/fgene.2021.733184.
33. Curtsinger, J. W. (2016) Retired flies, hidden plateaus, and the evolution of senescence in *Drosophila melanogaster*, *Evolution*, **70**, 1297-1306, doi: 10.1111/evo.12946.
34. Gems, D., Kern, C. C., Nour, J., and Ezcurra, M. (2021) Reproductive suicide: similar mechanisms of aging in *C. elegans* and pacific salmon, *Front. Cell Dev. Biol.*, **9**, 688788, doi: 10.3389/fcell.2021.688788.
35. Lehmann, M., Canatelli-Mallat, M., Chiavellini, P., Cónsole, G. M., Gallardo, M. D., et al. (2019) Partial reprogramming as an emerging strategy for safe induced cell generation and rejuvenation, *Curr. Gene Ther.*, **9**, 248-254, doi: 10.2174/1566523219666190902154511.
36. Olova, N., Simpson, D. J., Marioni, R. E., and Chandra, T. (2019) Partial reprogramming induces a steady decline in epigenetic age before loss of somatic identity, *Aging Cell*, **18**, doi: 10.1111/accel.12877.
37. Lapasset, L., Milhavet, O., Prieur, A., Besnard, E., Babled, A., et al. (2011) Rejuvenating senescent and centenarian human cells by reprogramming through the pluripotent state, *Genes Dev.*, **1**, 2248-2253, doi: 10.1101/gad.173922.111.

38. Voutetakis, K., Chatziioannou, A., Gonos, E. S., and Trougakos, I. P. (2015) Comparative meta-analysis of transcriptomics data during cellular senescence and *in vivo* tissue ageing, *Oxid. Med. Cell Longev.*, **2015**, 732914, doi: 10.1155/2015/732914.
39. Van Deursen, J. M. (2014) The role of senescent cells in ageing, *Nature*, **22**, 439-446, doi: 10.1038/nature13193.
40. Childs, B. G., Gluscevic, M., Baker, D. J., Laberge, R. M., Marquess, D., et al. (2017) Senescent cells: an emerging target for diseases of ageing, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **10**, 718-735, doi: 10.1038/nrd.2017.116.
41. Mylonas, A., and O’Loughlen, A. (2022) Cellular senescence and ageing: mechanisms and interventions, *Front. Aging*, **3**, 866718, doi: 10.3389/fragi.2022.866718.
42. Baramiya, M. G., Baranov, E., Saburina, I., and Salnikov, L. (2020) From cancer to rejuvenation: incomplete regeneration as the missing link (part II: rejuvenation circle), *Future Sci. OA*, **6**, FSO610, doi: 10.2144/fsoa-2020-0085.
43. Amorim, J.A., Coppotelli, G., Rolo, A. P., Palmeira, C. M., Ross, J. M., et al. (2022) Mitochondrial and metabolic dysfunction in ageing and age-related diseases, *Nat. Rev. Endocrinol.*, **18**, 243-258, doi: 10.1038/s41574-021-00626-7.
44. Reinhardt, H. C., and Schumacher, B. (2012) The p53 network: cellular and systemic DNA damage responses in aging and cancer, *Trends Genet.*, **3**, 128-136, doi: 10.1016/j.tig.2011.12.002.
45. De Magalhães, J. P., and Church, G. M. (2005) Genomes optimize reproduction: aging as a consequence of the developmental program, *Physiology (Bethesda)*, **20**, 252-259, doi: 10.1152/physiol.00010.2005.
46. Salnikov, L., Goldberg, S., Sukumaran, P., and Pinsky, E. (2022) DNA methylation meta-analysis confirms the division of the genome into two functional groups, *J. Cell Sci. Ther.*, **13**, 352.

## AGING IS A SIDE EFFECT OF THE ONTOGENESIS PROGRAM OF MULTICELLULAR ORGANISMS

### Review

L. Salnikov

*AntiCA Biomed San Diego, CA 92111 USA; e-mail: lsalnikov@anticabiomed.com*

The review presents a brief outline of the current state of the main theoretical approaches to the aging problem. The works of authors supporting the theory of “accumulation of errors” and theories stating the presence of a hypothetical “aging program” in all multicellular organisms are reviewed. The role of apoptosis and its connection with phenoptosis as well as the theory of “hyperfunction” are analyzed. Our own approach to this problem is presented, in which aging is explained by redistribution of limited resources between two main aims of the organism: its self-sufficiency, based on the function of housekeeping gene (HG) group, and functional specialization, provided by integrative gene group (IntG). Agreeing with the inseparable connection between aging and the ontogenesis program, the main role in the aging mechanisms is assigned to a redistribution of resources from HG self-sufficiency genes to the IntG group of genes necessary for operation of all specialized functions of the organism as a whole. The growing imbalance between HG and IntG with age suggests that switching of cellular resources in favor of IntG genes is a side effect of ontogenesis program implementation and the main reason for aging inherent in the nature of genome functioning under conditions of highly integrated multicellularity. The hypothesis of functional subdivision of the genome also points to the leading role of slow dividing and postmitotic cells, as the most sensitive to reduction of repair levels, for triggering and realization of the aging process.

*Keywords:* aging, theories, ontogenesis program, functional genome groups, housekeeping genes, specialized genes, methylation