

Изучение паттернов генной экспрессии, ассоциированных со старением, в ходе раннего эмбриогенеза у млекопитающих

Научный руководитель – Тышковский Александр Эдуардович

Хасанова Ума Наурузовна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: uma.khasanlany2001@gmail.com

Развитие высокопроизводительных методов секвенирования привело к появлению транскриптомных и эпигенетических часов старения, позволяющих предсказать хронологический возраст взрослого организма по генной экспрессии и статусу метилирования различных CpG сайтов в его ДНК [1]. Эти подходы позволили пролить свет на молекулярные механизмы, связанные с процессом старения и регуляцией продолжительности жизни [3]. Однако регуляция этих процессов в ходе эмбриогенеза остается неясной. В недавней работе по применению эпигенетических часов на данных ДНК-метилирования образцов эмбрионов мышей и человека было показано существование явления «омоложения» организма в процессе раннего эмбрионального развития [2]. Траектория изменения эпигенетического возраста имела U-образный вид с минимумом между 4.5 и 10.5 днем эмбриогенеза. Воспроизведение и изучение этого явления на уровне генной экспрессии позволило бы пролить свет на клеточные процессы и транскрипционную регуляцию, ответственную за снижение биологического возраста раннего эмбриона.

В настоящей работе мы изучали динамику экспрессии генов, ассоциированных со старением, в ходе эмбриогенеза у мышей. Проанализировав образцы мышечных эмбрионов на разных стадиях развития (от стадии зиготы до новорожденной мыши), мы определили гены, которые меняют свою экспрессию в ходе эмбрионального развития. С помощью кластеризации были выделены 6 групп генов, имеющих различную динамику экспрессии в ходе эмбриогенеза. Среди них оказались гены с U- и обратной U-образными траекториями. Оказалось, что эти группы генов действительно обогащены биомаркерами старения.

Для того, чтобы определить глобальную траекторию транскриптомного возраста в ходе эмбрионального развития, мы применили к этим данным часы генной экспрессии, обученные на различных тканях взрослых мышей разного возраста. Полученная траектория действительно оказалась U-образной, в соответствии с данными, полученными на эпигенетических часах. Более того, минимум транскриптомного возраста на этой кривой располагался между 8.5 и 11.5 днем эмбриогенеза, что согласуется с оценкой, полученных на данных метилирования. Анализ обогащения показал, что гены с U- и обратной U-образными траекториями экспрессии, вносящие вклад в предсказание транскриптомного возраста, регулируются, в частности, транскрипционными факторами Muc ($p = 4.2e-51$), а также генами сигнального пути mTOR ($p = 3.19e-18$) и p53 ($p = 2.57e-14$).

Таким образом, в нашей работе мы подтвердили явление молекулярного «омоложения» в ходе раннего эмбрионального развития мышей на данных генной экспрессии. Кроме того, мы охарактеризовали конкретные гены и клеточные процессы, ответственные за этот эффект, а также предложили регуляторные механизмы, приводящие к обнулению биологического возраста в начале жизни организма.

Источники и литература

- 1) Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology*, 2013; 14(10): R115.
- 2) Kerepesi C, Zhang B, Lee SG, Trapp A, Gladyshev VN. Epigenetic clocks reveal a rejuvenation event during embryogenesis followed by aging. *Science Advances*, 2021; 7(26):eabg6082. Published 2021 Jun 25. doi:10.1126/sciadv.abg6082.
- 3) Tyshkovskiy Alexander et al. Identification and Application of Gene Expression Signatures Associated with Lifespan Extension. *Cell metabolism*, 2019; 30(3): 573-593.e8. doi:10.1016/j.cmet.2019.06.018.