ГЕНЕТИКА, 2023, том 59, № 11, с. 1212–1218

ОБЗОРНЫЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 575.162+575.176+577.24

ИЗМЕНЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ КАК ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ОТВЕТ НА ИММУННЫЙ СТАТУС ОРГАНИЗМА И АКТИВНОСТЬ МОБИЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

© 2023 г. М. В. Тростников[1, 2, *], Д. Р. Малышев[1], Е. Г. Пасюкова[1]

[1]Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт", Москва, 123182 Россия

[2]Сколковский институт науки и технологий, Московская область, Сколково, 121205 Россия

**e-mail: mikhail.trostnikov@gmail.com*

Поступила в редакцию 12.05.2023 г.
После доработки 29.05.2023 г.
Принята к публикации 01.06.2023 г.

Одной из ключевых задач при изучении молекулярно-генетических основ многих патологий является поиск триггеров, влияние на которые могло бы положительно сказаться на частоте возникновения зависимых от возраста заболеваний и в целом темпах старения. Возможной причиной зависимой от возраста деградации функций организма, индуцирующей старение, является иммуносенесцентность. Известно, что наблюдаемое с возрастом повышение активности мобильных элементов может не только влиять на уровень стабильности генома, но и играть ключевую роль в формировании иммунного ответа. В то же время давно доказана ключевая роль нервной системы в контроле продолжительности жизни, а недавно показано, что компоненты аппарата, регулирующего активность мобильных элементов, функционируют в нервной системе, и их работа влияет на развитие нейродегенеративных заболеваний. В мини-обзоре представлены факты, указывающие на комплексную регуляцию старения со стороны нервной и иммунной систем при участии систем контроля активности мобильных элементов и предложена гипотетическая схема их совместного влияния на продолжительность жизни.

Ключевые слова: продолжительность жизни, иммунная система, мобильные элементы, нервная система.

DOI: 10.31857/S0016675823110140, **EDN:** NDJCID

Считается, что биологической основой старения – увеличения вероятности смерти с возрастом [1, 2] – является постепенная деградация и потеря функций отдельных органов и организма в целом, приводящая к смерти [3]. Выяснение фундаментальных молекулярно-генетических и эволюционных механизмов старения является одной из наиболее актуальных задач биологии и медицины. Современные данные свидетельствуют о том, что такой сложный универсальный признак как старение, не может находиться под контролем единственного регулятора и, напротив, формируется в результате сложных взаимодействий различных высоко консервативных молекулярных регуляторных каскадов и генных сетей, играющих решающую роль в поддержании гомеостаза. Среди причин, вносящих наибольший вклад в процесс старения, можно выделить несколько наиболее важных: нарушение обмена основных метаболитов и энергетического гомеостаза, нарушение иммунитета, нарушение структуры основных макромолекул и ослабление систем их восстановления [4]. К наиболее значимым молекулярно-генетическим регуляторам старения относят каскады IGF-1, TOR, JNK, системы иммунного ответа, детоксикации, репарации, аутофагии и другие [4–8]. Несмотря на большое количество данных, свидетельствующих об активной роли каждого из этих регуляторных путей в поддержании гомеостаза на уровне организма, остается открытым вопрос об оптимальных уровнях их активности с точки зрения замедления старения и продления жизни и факторах, оказывающих наибольшее влияние на их дисбаланс.

Однако в настоящее время наиболее интересными представляются вопросы о том, как взаимодействуют между собой различные системы регуляции старения, какова иерархия этих взаимодействий, как осуществляется обратная связь между разнонаправленными молекулярно-генетическими сигналами, существуют ли пути регуляции, которые играют наиболее значимую, возможно лимитирующую роль в определении скорости зависимой от возраста деградации организма. Принципиальную важность имеет также вопрос о том, какие типы клеток и тканей, а также возрастные перио-

ды в наибольшей степени влияют на длительность жизни, темпы старения и здоровое долголетие организма.

ИММУННЫЙ СТАТУС ОРГАНИЗМА ОПРЕДЕЛЯЕТ СКОРОСТЬ СТАРЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ЗАВИСИМЫХ ОТ ВОЗРАСТА ПАТОЛОГИЙ

В качестве одного из глобальных свойств организма, связывающих многие регуляторные сети, в современных работах часто рассматривают иммунный статус. Интересно, что такие метаболические пути, как IGF-1 и TOR, являются консервативными плейотропными регуляторами не только старения и продолжительности жизни, но и иммунитета [9]. Значимую роль генов/белков иммунного ответа в контроле продолжительности жизни доказывают эксперименты, демонстрирующие их достоверную ассоциацию с долгожительством при направленном отборе на увеличение продолжительности жизни [10].

Среди белков иммунного ответа, связанных с контролем продолжительности жизни, наиболее хорошо исследованы **Toll-рецепторы**, играющие важную роль в обеспечении антигрибковой, антимикробной и антивирусной защиты [11–14]. Семейство Toll-рецепторов было впервые открыто в работах с плодовой мушкой, а впоследствии эти рецепторы были найдены и у млекопитающих [15, 16]. Считается, что активность Toll-рецепторов может быть связана со старением, причем эта связь может быть обусловлена как напрямую, с влиянием их функционального состояния на успешное противостояние патогенам, так и косвенно, с их взаимодействием с сигнальными путями, ассоциированными со старением, такими как IGF-1 [17].

Как и многие глобальные регуляторы гомеостаза, иммунная система в целом и отдельные ее компоненты, например, высоко консервативные Toll-рецепторы, по-разному работают на разных стадиях развития и в разном возрасте [18, 19]. Кроме того, в некоторых случаях гены/белки эволюционно достаточно давно сформировавшегося канонического пути врожденного иммунного ответа могли приобрести дополнительные функции: так, у плодовой мушки Toll участвует в контроле эмбрионального развития [20]. В целом изучение функций генов/белков иммунной системы, в частности Toll-сигналинга, в эмбриогенезе имеет большое значение, поскольку эти функции могут определить не только особенности иммунитета, но также специфику работы органов и тканей, формирующихся в процессе развития во взрослом организме. Так, в ряде работ было продемонстрировано, что у плодовой мушки гемоциты (фагоциты, иммунные клетки беспозвоночных) переходят во взрослую особь непосредственно из эмбриона и личинки [21, 22]. Эти результаты свидетельствуют о том, что свойства иммунной системы взрослого организма, а следовательно и темпы старения, могут быть, по крайней мере, частично заданы особенностями развития. Понимание генетических и молекулярных механизмов, связывающих становление иммунитета на ранних стадиях развития с темпами старения и частотой возникновения возрастных патологий, может играть важную роль в разработке геропротекторных технологий.

Иммунный статус организма существенно меняется с возрастом, и в старости нарушение иммунитета ассоциировано с повышенной уязвимостью к патогенам и повышенным риском развития онкологических заболеваний [23, 24]. Меры по усилению иммунного ответа в старости представляются в связи с этим очевидно полезными и ведущими к увеличению продолжительности жизни. Однако известно, что, например, гиперактивация продукции антимикробных пептидов приводит к сокращению продолжительности жизни плодовой мушки [25]. Показано, что возрастная гиперактивация и дисбаланс иммунного ответа, по-видимому, приводят к ослаблению иммунитета и, в том числе, к стимулированию нейродегенерации [26, 27]. Таким образом, усиление иммунной функции может иметь вредные последствия для организма. В этом случае подавление иммунной функции, нарушенной при старении, может оказаться полезным для терапии возрастных воспалительных процессов и, следовательно, для увеличении продолжительности жизни [28, 29].

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ЗАВИСЯТ ОТ АКТИВНОСТИ МОБИЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

Функция и эволюция систем врожденного и адаптивного иммунного ответа тесно связаны с контролем активности мобильных элементов [30–32]. Зависят ли возрастные нарушения регуляции иммунного ответа, в частности упомянутая выше негативная гиперактивация, от сопровождающих старение изменений контроля подвижности мобильных элементов? Хорошо известно, что перемещения мобильных элементов могут активироваться в старости, что приводит к повреждению ДНК, накоплению мутаций и общей геномной нестабильности, которая провоцирует деградацию клеточных функций с возрастом [33–35]. Более того, повышение активности мобильных элементов может не только влиять на уровень стабильности генома, но и играть ключевую роль в формировании иммунного ответа [30, 36–38]. Учитывая сходство между отдельными мобильными элементами и некоторыми вирусами, это можно объяснить тем, что усиление активности ряда мобильных

элементов, приводящее к усиленному образованию вирусоподобных частиц, по-видимому может стимулировать иммунную систему и тем самым либо улучшать ответ организма на вирусные атаки, либо вызывать негативную гиперактивацию. Действительно, недавние публикации указывают на достоверную связь активации мобильных элементов, усиления вирусной нагрузки и активации Toll-пути: так, у человека активность эндогенного ретровируса K активирует Toll-сигналинг [39]. Кроме того, активность мобильных элементов влияет на репродуктивные функции [33–35], тесно связанные с продолжительностью жизни. В целом, несмотря на все выявленные факты, роль мобильных элементов в контроле продолжительности жизни и механизмы их влияния на темпы старения остаются предметом дискуссий [3, 40, 41].

Известно, что активность мобильных элементов, из которых на 40% состоит геном человека и на 16% – плодовой мушки, в норме репрессируется системой коротких РНК, кодируемых специфическим кластером в геноме [42]. Ключевую роль в контроле образования таких коротких РНК и подавления активности мобильных элементов играет эволюционно консервативные белки семейства **Piwi**. С возрастом система подавления работает с меньшей эффективностью, что и приводит к активации мобильных элементов и росту уровня нестабильности генома [33, 43, 44]. В то же время, показано, что нокаут Piwi в герминальных тканях плодовой мушки приводит к активации сборки вирусоподобных частиц, также влияя на Toll [39, 45, 46]. В контексте поиска причин старения обращает на себя внимание тот факт, что зависимый от возраста рост активности LINE1-элементов провоцирует воспаление, которое может быть подавлено веществами, воздействующими на обратную транскрипцию [47].

Как было отмечено выше, появляются данные, свидетельствующие о том, что процессы, происходящие в период раннего развития иммунной системы, могут влиять на состояние иммунитета взрослого организма. В связи с этим особый интерес приобретает тот факт, что роль мобильных элементов в контроле иммунитета, по всей видимости, также может формироваться еще в ходе развития. Известно, что активность семейства мобильных элементов *Gypsy* в процессе метаморфоза плодовой мушки может детерминировать противовирусную активность взрослой особи [48].

Еще один интересный аспект зависимости иммунного ответа от транспозиционной активности мобильных элементов связан с участием нервной системы в этом взаимодействии. Нервная система, отвечая на изменение внешних и внутренних факторов, играет связующую и контролирующую роль в отношении других тканей и органов. Молекулярные аспекты взаимодействия нервной и иммунной систем важны для понимания закономерностей поддержания гомеостаза организма в целом [49, 50]. Известно, что сила иммунного ответа и баланс между его полезными и вредными последствиями в значительной мере регулируются нервной системой посредством специфических нейротрансмиттеров и нейропептидов, причем роль отдельных типов нейронов как в регуляции иммунной системы, так и в чувствительности к активации иммунного ответа, по-видимому не одинакова [51–54].

Активность белков, являющихся компонентами клеточной системы подавления мобильных элементов, чаще ассоциируют с герминальными тканями. Однако относительно недавние данные продемонстрировали присутствие полипептидов, соответствующих белкам Piwi-пути, в гранулах глиальных клеток мозга плодовой мушки [55]. В связи с этим интересно отметить, что спектр нарушений нервной системы, характерный для пожилого возраста, в ряде случаев аналогичен изменениям, которые сопутствуют дерегуляции белков Piwi-пути. Так, при анализе пациентов с болезнью Альцгеймера было выявлено 103 коротких РНК (синтез которых контролирует Piwi), являющихся потенциальными факторами риска возникновения данной патологии [56, 57]. У пациентов с болезнью Паркинсона также выявлена значительная дерегуляция образования коротких РНК [56, 57]. Стоит отметить, что у плодовой мушки эффект повышения экспрессии Aub – одного из белков Piwi-пути, усиливает эффекты нокдауна гена ***caz***, нарушение в работе которого у человека ассоциировано с боковым амиотрофическим склерозом [58]. Факты, свидетельствующие о связи между активностью мобильных элементов в нервной системе и развитием нейродегенеративных, в том числе старческих болезней, пока достаточно разрознены, однако они все больше указывают на комплексную регуляцию старения со стороны нервной и иммунной систем при участии систем контроля активности мобильных элементов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные в настоящем обзоре факты дают возможность судить о том, насколько сложным и неочевидным образом могут быть переплетены молекулярные механизмы контроля продолжительности жизни, темпов старения и возникновения возрастных патологий. Пока остается неясным вопрос о том, существует ли событие или фактор, который можно рассматривать как некий триггер, запускающий комплекс зависимых от возраста изменений в различных молекулярно-генетических путях, регулирующих гомеостаз организма. Возможной причиной зависимой от возраста деградации функций организма, индуцирующей старение,

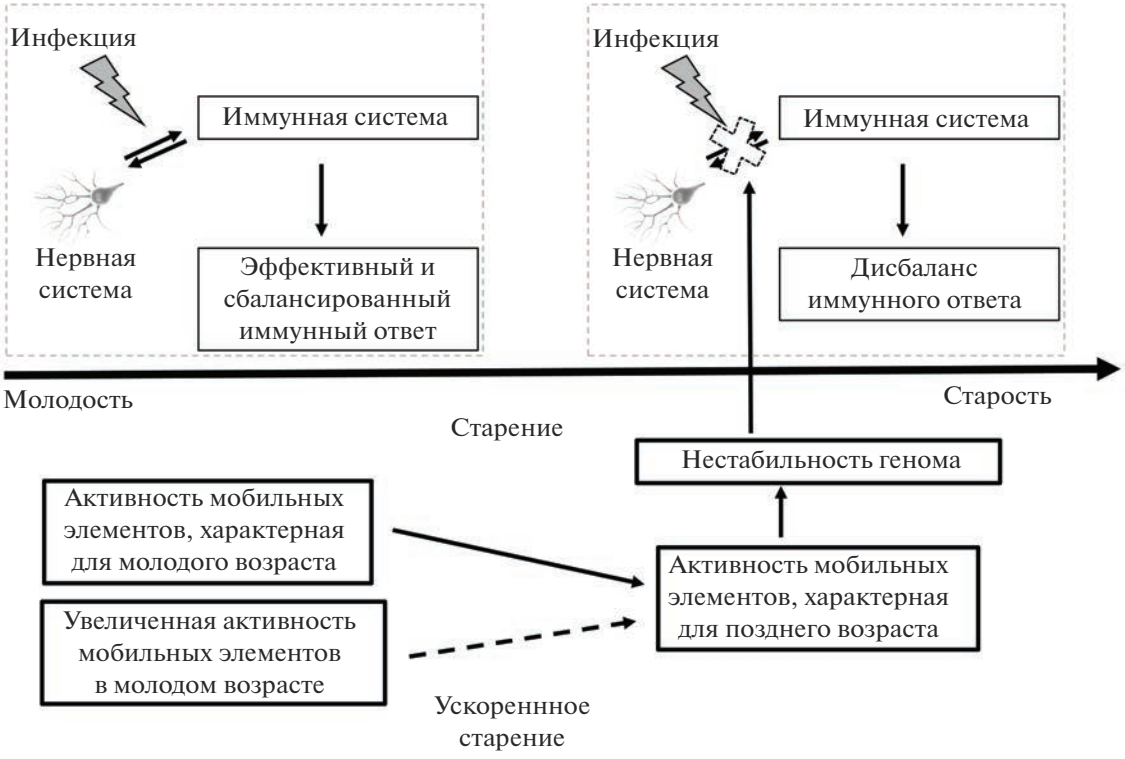

Рис. 1. Гипотетический механизм влияния повышенной активности мобильных элементов при старении и в раннем возрасте на продолжительность жизни.

является иммуносенесцентность (зависимое от возраста снижение иммунного ответа), вызванная действием окружающей среды и образа жизни (питания, физических упражнений и лекарств, принимаемые в течение жизни) [59]. В то же время давно доказана ключевая роль нервной системы в контроле продолжительности жизни [60]. Тем более интересными выглядят факты, свидетельствующие о взаимосвязи иммунной и нервной систем в контроле старения [38, 39].

Каковы молекулярные механизмы такой взаимосвязи? Полученные в последнее время данные позволяют выдвинуть новые и несколько неожиданные предположения на этот счет. Оказалось, что активность мобильных элементов генома в существенной степени определяет свойства как иммунной, так и нервной систем [32, 38]. Более того, отдельные представленные выше факты позволяют предположить, что на продолжительность жизни и темпы старения взрослых особей могут влиять особенности взаимодействия всех трех компонентов в период развития организма. Гипотетический механизм совместного влияния иммунной и нервной систем, при участии систем контроля активности мобильных элементов, на продолжительность жизни и старение представлен на рис. 1.

В норме у молодых особей взаимодействие между нервной и иммунной системами под действием инфекционных агентов стимулирует возникновение иммунного ответа, например очага воспаления, к которому затем привлекаются иммунные клетки, способствующие заживлению поврежденной ткани. При этом активность мобильных элементов находится на низком уровне. Нормальное старение сопровождается активацией мобильных элементов, что ведет к геномной нестабильности, нарушающей нормальную связь между нервной системой, инфекционным стимулом и иммунным ответом. В результате может возникнуть дисбаланс иммунного ответа, приводящий к ослаблению иммунитета, стимулированию нейродегенерации и ускорению старения. В определенных условиях активация мобильных элементов может произойти у молодых особей, в том числе в процессе развития, и далее закрепиться благодаря эпигенетическому наследованию дестабилизированного статуса. Нормальная связь между нервной системой, инфекционным стимулом и иммунным ответом нарушится и приведет к ускоренному старению.

Таким образом, взаимодействие нервной и иммунной систем в контроле продолжительности жизни может быть опосредовано одним из ста-

рейших механизмов, определяющих эволюцию генома живых организмов. Этот механизм, являясь "эгоистичным", направленным на распространение повторяющихся последовательностей в геноме и приводящим к его нестабильности, может тем не менее участвовать в контроле важнейших признаков – гомеостаза, старения, продолжительности жизни. Изучение тонких молекулярных механизмов, обеспечивающих баланс между функциональным статусом нервной и иммунной систем и системой контроля мобильных элементов генома может стать основой для понимания эволюционных основ контроля продолжительности жизни и старения, а также для выработки эффективных подходов к терапии зависимых от возраста патологий.

Мы выражаем глубокую признательность центру культур *Drosophila* (Блюмингтон, США, https:// bdsc.indiana.edu/index.html) за многолетнее содействие нашим исследованиям.

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования научным оборудованием НИЦ "Курчатовский институт".

Работа была поддержана грантом РНФ № 22-74-00065.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kirkwood T.B.L.* Deciphering death: a commentary on Gompertz (1825) 'On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies' // Philos. Trans. Royal Soc. B Biol. Sci. 2015. V. 370. № 1666. P. 20140379. https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0379
2. *Liochev S.I.* Which is the most significant cause of aging? // Antioxidants (Basel). 2015. V. 4. № 4. P. 793–810. https://doi.org/10.3390/antiox4040793
3. *López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al.* Hallmarks of aging: an expanding universe // Cell. 2023. V. 186. № 2. P. 243–278. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001
4. *Guo J., Huang X., Dou L. et al.* Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments: 1 // Sig. Transduct. Target Ther. 2022. V. 7. № 1. P. 1–40. https://doi.org/10.1038/s41392-022-01251-0
5. *Yu M., Zhang H., Wang B. et al.* Key signaling pathways in aging and potential interventions for healthy aging: 3 // Cells Multidisciplinary Digital Publ. Inst. 2021. V. 10. № 3. P. 660. https://doi.org/10.3390/cells10030660
6. *Mogilenko D.A., Shchukina I., Artyomov M.N.* Immune ageing at single-cell resolution: 8 // Nat. Rev. Immunol. 2022. V. 22. № 8. P. 484–498. https://doi.org/10.1038/s41577-021-00646-4
7. *Gan T., Fan L., Zhao L. et al.* JNK signaling in *Drosophila* aging and longevity: 17 // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 17. P. 9649. https://doi.org/10.3390/ijms22179649
8. *Hayat R., Manzoor M., Hussain A.* Wnt signaling pathway: A comprehensive review // Cell Biol. International. 2022. V. 46. № 6. P. 863–877. https://doi.org/10.1002/cbin.11797
9. *Fabian D.K., Fuentealba M., Dönertaş H.M. et al.* Functional conservation in genes and pathways linking ageing and immunity // Immunity & Ageing. 2021. V. 18. № 1. P. 23. https://doi.org/10.1186/s12979-021-00232-1
10. *Fabian D.K., Garschall K., Klepsatel P. et al.* Evolution of longevity improves immunity in *Drosophila* // Evol. Letters. 2018. V. 2. № 6. P. 567–579. https://doi.org/10.1002/evl3.89
11. *Mafi S., Mansoori B., Taeb S. et al.* mTOR-mediated regulation of immune responses in cancer and tumor microenvironment // Front. in Immunology. 2022. V. 12. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.774103
12. *Kircheis R., Planz O.* The role of Toll-like receptors (TLRs) and their related signaling pathways in viral infection and inflammation // Int. J. Mol. Sci. 2023. V. 24. № 7. https://doi.org/10.3390/ijms24076701
13. *Haseeb M., Pirzada R.H., Ain Q.U. et al.* Wnt signaling in the regulation of immune cell and cancer therapeutics // Cells. 2019. V. 8. № 11. https://doi.org/10.3390/cells8111380
14. *Duan T., Du Y., Xing C. et al.* Toll-like receptor signaling and its role in cell-mediated immunity // Front. Immunology. 2022. V. 13. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.812774
15. *Lemaitre B., Nicolas E., Michaut L. et al.* The dorsoventral regulatory gene cassette spätzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults // Cell. 1996. V. 86. № 6. P. 973–983. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80172-5
16. *Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A.* A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity // Nature. 1997. V. 388. № 6640. P. 394–397. https://doi.org/10.1038/41131
17. *Salminen A., Kaarniranta K., Kauppinen A.* Insulin/IGF-1 signaling promotes immunosuppression via the STAT3 pathway: Impact on the aging process and age-related diseases // Inflamm. Res. 2021. V. 70. № 10–12. P. 1043–1061. https://doi.org/10.1007/s00011-021-01498-3
18. *Kubiak M., Tinsley M.C.* Sex-specific routes to immune senescence in *Drosophila melanogaster*: 1 // Sci. Rep. 2017. V. 7. № 1. P. 10417. https://doi.org/10.1038/s41598-017-11021-6

19. *Yu S., Luo F., Xu Y. et al.* *Drosophila* innate immunity involves multiple signaling pathways and coordinated communication between different tissues // Front. Immunology. 2022. V. 13
20. *Nüsslein-Volhard C.* The Toll gene in *Drosophila* pattern formation // Trends in Genet. Elsevier. 2022. V. 38. № 3. P. 231–245. https://doi.org/10.1016/j.tig.2021.09.006
21. *Boulet M., Renaud Y., Lapraz F. et al.* Characterization of the *Drosophila* adult hematopoietic system reveals a rare cell population with differentiation and proliferation potential // Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2021. V. 9.
22. *Sanchez Bosch P., Makhijani K., Herboso L. et al.* Adult *Drosophila* lack hematopoiesis but rely on a blood cell reservoir at the respiratory epithelia to relay infection signals to surrounding tissues // Dev. Cell. 2019. V. 51. № 6. P. 787–803.e5. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.10.017
23. *Ventura M.T., Casciaro M., Gangemi S. et al.* Immunosenescence in aging: between immune cells depletion and cytokines up-regulation // Clin. Mol. Allergy. 2017. V. 15. https://doi.org/10.1186/s12948-017-0077-0
24. *Sadighi Akha A.A.* Aging and the immune system: An overview // J. Immunol. Meth. 2018. V. 463. P. 21–26. https://doi.org/10.1016/j.jim.2018.08.00
25. *Badinloo M., Nguyen E., Suh W. et al.* Over-expression of antimicrobial peptides contributes to aging through cytotoxic effects in *Drosophila* tissues // Arch. Insect Biochem. Physiol. 2018. V. 98. № 4. https://doi.org/10.1002/arch.21464
26. *Lucin K.M., Wyss-Coray T.* Immune activation in brain aging and neurodegeneration: too much or too little? // Neuron. 2009. V. 64. № 1. P. 110–122. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.08.039
27. *Sanuki R., Tanaka T., Suzuki F. et al.* Normal aging hyperactivates innate immunity and reduces the medical efficacy of minocycline in brain injury // Brain, Behavior, and Immunity. 2019. V. 80. P. 427–438. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.04.023
28. *Weyand C.M., Goronzy J.J.* Aging of the immune system. Mechanisms and therapeutic targets // Ann. Am. Thorac. Soc. 2016. V. 13. Suppl. 5. P. S422–S428. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201602-095AW
29. *Lee K.-A., Flores R.R., Jang I.H. et al.* Immune senescence, immunosenescence and aging // Frontiers in Aging. 2022. V. 3.
30. *Koonin E.V., Krupovic M.* Evolution of adaptive immunity from transposable elements combined with innate immune systems: 3 // Nat. Rev. Genet. 2015. V. 16. № 3. P. 184–192. https://doi.org/10.1038/nrg3859
31. *Broecker F., Moelling K.* Evolution of immune systems from viruses and transposable elements // Frontiers in Microbiology. 2019. V. 10.
32. *Gázquez-Gutiérrez A., Witteveldt J., Heras S.R. et al.* Sensing of transposable elements by the antiviral innate immune system // RNA. 2021. V. 27. № 7. P. 735–752. https://doi.org/10.1261/rna.078721.121
33. *Li W., Prazak L., Chatterjee N. et al.* Activation of transposable elements during aging and neuronal decline in *Drosophila* // Nat. Neurosci. 2013. V. 16. № 5. P. 529–531. https://doi.org/10.1038/nn.3368
34. *Van Meter M., Kashyap M., Rezazadeh S. et al.* SIRT6 represses LINE1 retrotransposons by ribosylating KAP1 but this repression fails with stress and age // Nat. Commun. 2014. V. 5. https://doi.org/10.1038/ncomms6011
35. *Brunet T.D.P., Doolittle W.F.* Multilevel selection theory and the evolutionary functions of transposable elements // Genome Biol. Evol. 2015. V. 7. № 8. P. 2445–2457. https://doi.org/10.1093/gbe/evv152
36. *Santos D., Verdonckt T.-W., Mingels L. et al.* PIWI proteins play an antiviral role in lepidopteran cell lines // Viruses. 2022. V. 14. № 7. https://doi.org/10.3390/v14071442
37. *Kolliopoulou A., Santos D., Taning C.N.T. et al.* PIWI pathway against viruses in insects // WIREs RNA. 2019. V. 10. № 6. https://doi.org/10.1002/wrna.1555
38. *Takahashi T., Heaton S.M., Parrish N.F.* Mammalian antiviral systems directed by small RNA // PLoS Pathogens Publ.Library of Sci. 2021. V. 17. № 12. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010091
39. *Rolland A., Jouvin-Marche E., Viret C. et al.* The envelope protein of a human endogenous retrovirus-W family activates innate immunity through CD14/TLR4 and promotes Th1-like responses // J. Immunol. 2006. V. 176. № 12. P. 7636–7644. https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.12.7636
40. *López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al.* The hallmarks of aging // Cell. 2013. V. 153. № 6. P. 1194–1217. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039
41. *Moskalev A.A., Shaposhnikov M.V., Plyusnina E.N. et al.* The role of DNA damage and repair in aging through the prism of Koch-like criteria // Ageing Res. Rev. 2013. V. 12. № 2. P. 661–684. https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.02.001
42. *Iwasaki Y.W., Siomi M.C., Siomi H.* PIWI-Interacting RNA: Its biogenesis and functions // Annu. Rev. Biochem. 2015. V. 84. P. 405–433. https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060614-034258
43. *Chen H., Zheng X., Xiao D. et al.* Age-associated de-repression of retrotransposons in the *Drosophila* fat body, its potential cause and consequence // Aging Cell. 2016. V. 15. № 3. P. 542–552. https://doi.org/10.1111/acel.12465
44. *Cecco M.D., Criscione S.W., Peterson A.L. et al.* Transposable elements become active and mobile in the genomes of aging mammalian somatic tissues // Aging. 2013. V. 5. № 12. P. 867–883. https://doi.org/10.18632/aging.100621
45. *Lin K.-Y., Wang W.-D., Lin C.-H. et al.* Piwi reduction in the aged niche eliminates germline stem cells via Toll-GSK3 signaling: 1 // Nat. Commun. 2020. V. 11. № 1. P. 3147. https://doi.org/10.1038/s41467-020-16858-6
46. *Rolland A., Jouvin-Marche E., Saresella M. et al.* Correlation between disease severity and in vitro cytokine production mediated by MSRV (multiple sclerosis associated retroviral element) envelope protein in patients

with multiple sclerosis // J. Neuroimmunol. 2005. V. 160. № 1–2. P. 195–203. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2004.10.019

47. *De Cecco M., Ito T., Petrashen A.P. et al.* L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation // Nature. 2019. V. 566. № 7742. P. 73–78. https://doi.org/10.1038/s41586-018-0784-9

48. *Wang L., Tracy L., Su W. et al.* Retrotransposon activation during *Drosophila* metamorphosis conditions adult antiviral responses: 12 // Nat. Genet. 2022. V. 54. № 12. P. 1933–1945. https://doi.org/10.1038/s41588-022-01214-9

49. *Dantzer R.* Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa // Physiol. Rev. 2018. V. 98. № 1. P. 477–504. https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2016

50. *Daëron M.* The immune system as a system of relations // Front. Immunol. 2022. V. 13. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.984678

51. *Kawli T., He F., Tan M.-W.* It takes nerves to fight infections: insights on neuro-immune interactions from *C. elegans* // Disease Models & Mechanisms. 2010. V. 3. № 11–12. P. 721–731. https://doi.org/10.1242/dmm.003871

52. *Shukla A.K., Spurrier J., Kuzina I. et al.* Hyperactive innate immunity causes degeneration of dopamine neurons upon altering activity of Cdk5 // Cell Rep. 2019. V. 26. № 1. P. 131–144.e4. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.12.025

53. *Kounatidis I., Chtarbanova S.* Role of glial immunity in lifespan determination: A *Drosophila* perspective // Front. Immunol. 2018. V. 9. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01362

54. *Otarigho B., Aballay A.* Immunity-longevity tradeoff neurally controlled by GABAergic transcription factor PITX1/UNC-30 // bioRxiv. Cold Spring Harbor Lab. 2021. https://doi.org/10.1101/2021.02.25.432801

55. *Tindell S.J., Rouchka E.C., Arkov A.L.* Glial granules contain germline proteins in the *Drosophila* brain, which regulate brain transcriptome: 1 // Commun. Biol. 2020. V. 3. № 1. P. 1–12. https://doi.org/10.1038/s42003-020-01432-z

56. *Qiu W., Guo X., Lin X. et al.* Transcriptome-wide piRNA profiling in human brains of Alzheimer's disease // Neurobiol. Aging. 2017. V. 57. P. 170–177. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.05.020

57. *Schulze M., Sommer A., Plötz S. et al.* Sporadic Parkinson's disease derived neuronal cells show disease-specific mRNA and small RNA signatures with abundant deregulation of piRNAs // Acta Neuropathol. Commun. 2018. V. 6. № 1. P. 58. https://doi.org/10.1186/s40478-018-0561-x

58. *Wakisaka K.T., Tanaka R., Hirashima T. et al.* Novel roles of Drosophila FUS and Aub responsible for piRNA biogenesis in neuronal disorders // Brain Res. 2019. V. 1708. P. 207–219. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.12.028

59. *Lathe R., St Clair D.* Programmed ageing: Decline of stem cell renewal, immunosenescence, and Alzheimer's disease // Biol. Rev. Camb. Philos. Soc. 2023. https://doi.org/10.1111/brv.12959

60. *Alcedo J., Flatt T., Pasyukova E.G.* The role of the nervous system in aging and longevity // Front. Genet. 2013. V. 4. https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00124

Changes in Lifespan as an Integral Response to the Organism's Immune Status and Mobile Elements Activity

M. V. Trostnikov[a, b, *], D. R. Malyshev[a], and E. G. Pasyukova[a]

[a] *National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, 123182 Russia*

[b] *Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow oblast, Skolkovo, 121205 Russia*

**e-mail: mikhail.trostnikov@gmail.com*

One of the key goals in studying the molecular and genetic basis of many pathologies is to find triggers, which could positively influence the incidence of age-dependent diseases and the rate of aging in general. A possible cause of age-dependent degradation of the organism functions inducing aging is immunosenescence. It is known that the increased activity of mobile elements observed with age may not only affect the level of genome stability, but also play a crucial role in the development of immune response. At the same time, the pivotal role of the nervous system in controlling lifespan has long been proven, and recently it has been shown that components of the machinery that regulate mobile element activity do function in the nervous system, and their functioning affects the development of neurodegenerative diseases. This mini-review presents evidence for complex aging regulation by the nervous and immune systems, involving systems that control mobile element activity and proposes a hypothetical scheme for their joint impact on lifespan.

Keywords: lifespan, immune system, mobile elements, nervous system.