

EPIGENETİK VE YAŞLANMA

Aslıhan KIZIL¹, Mehmet Emir ÇETİN¹, Yusuf CEYLAN^{2*}

¹Bartın Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Lisans Eğitimi, Bartın, Türkiye

²Bartın Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Genetik Anabilim Dalı, Bartın, Türkiye

Özet

Yaşlanma; genetik, çevresel ve rastlantısal faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan, hücresel işlevlerin bozulması ve organizmanın genel performansının azalmasıyla karakterize edilen karmaşık bir süreçtir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, epigenetik değişimlerin yaşlanma sürecinde rol oynadığını göstermektedir. DNA dizisini değiştirmeden gen ekspresyonunu düzenleyen epigenetik mekanizmalar, kromatin yapısını ve transkripsiyonel aktiviteyi şekillendirerek yaşlanmada kritik bir rol oynamaktadır. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kromatin yeniden düzenlenmesi gibi temel epigenetik mekanizmalar, yaşa bağlı gen ekspresyon değişikliklerine ve genomik stabilite kaybına katkıda bulunmaktadır. Çevresel stres, beslenme, kalori kısıtlaması ve yaşam tarzı değişiklikleri, epigenetik yaşlanma üzerinde doğrudan etki gösterebilmektedir. Model organizmalarla yapılan çalışmalarda, kalori kısıtlamasının epigenetik değişiklikleri düzenleyerek ömrü uzattığı gösterilmiştir. *Drosophila melanogaster* ve *Caenorhabditis elegans* gibi organizmalarda yapılan deneyler, genetik yollar ve epigenetik modifikasyonların yaşam süresini uzatabileceğini göstermektedir. Transpozonların aktivasyonu yaşlanmada genomik kararsızlığa neden olurken, bazı genlerin bu aktiviteyi baskılayarak yaşlanmaya karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca, arı kolonileri ve özdeş ikiz çalışmaları epigenetik mekanizmaların uzun ömür üzerindeki etkisini canlı şekilde ortaya koymaktadır. Özellikle “epigenetik saat” kavramı, biyolojik yaşın belirlenmesinde önemli bir gösterge haline gelmiş ve yaşam süresi ile hastalık riskleri hakkında tahmin yürütmede kullanılmaktadır. Epigenetik yaşlanma hızı, çeşitli hastalıklar ve fenotiplerle bağlantılıdır ve sigara, obezite, HIV ve nörodejeneratif hastalıklar gibi durumlarda hızlanmış yaşlanma profilleri gözlenmiştir. Son çalışmalar, kısmi epigenetik yeniden programlama ve farmakolojik ajanlar gibi hedefe yönelik müdahalelerin epigenetik yaşlanmayı yavaşlatabileceğini veya tersine çevirebileceğini ortaya koymaktadır. Yaşlanmada epigenetik mekanizmaların daha iyi anlaşılması, sağlıklı yaşlanmayı teşvik etmek ve yaşam süresini uzatmak için yeni terapötik stratejiler sunabilir.

Anahtar Kelimeler: Epigenetik, yaşlanma, epigenetik saat, uzun ömür

EPIGENETIC and AGING

Abstract

Aging is a complicated process defined by the degradation of cellular functions and a decrease in the general performance of the organism, coming from genetic interaction, environmental, and random factors. Recent papers have reported that epigenetic changes get a role in the aging process. Epigenetic mechanisms, which regulate gene expression without changing the DNA sequence, play a crucial role in aging by influencing chromatin structure and transcriptional activity. Fundamental epigenetic mechanisms such as DNA methylation, histone modifications, and chromatin remodeling contribute to age-related changes in gene expression and loss of genomic stability. Environmental stress, nutrition, energy restriction, and lifestyle changes can directly affect on epigenetic aging. Studies using model organisms have revealed that calorie restriction extends lifetime by regulating epigenetic changes. Experiments performed on organisms such as *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans* demonstrate that genetic pathways and epigenetic modifications can extend lifespan.

***Sorumlu Yazar (Corresponding Author):** Yusuf CEYLAN

Bartın Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Genetik Anabilim Dalı, Bartın, Türkiye
yceylan@bartin.edu.tr

Geliş (Received) : 23.06.2025

Kabul (Accepted) : 27.12.2025

Basım (Published) : 31.12.2025

While transposon activation give rise to genomic instability in aging, it has been proven that some genes supply protection against aging by suppressing this activity. Furthermore, bee colonies and identical twin studies graphically demonstrate the effect of epigenetic mechanisms on longevity.

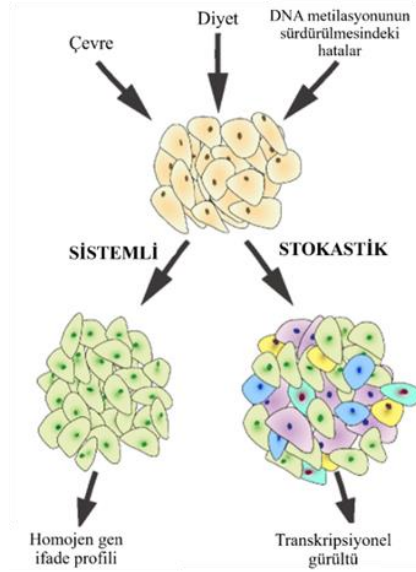
The concept of the “epigenetic clock” has especially become a significant indicator in determining biological cycle and is used to anticipate lifespan and disease risks. Epigenetic aging rate is linked to several diseases and phenotypes, and accelerated aging profiles have been observed in conditions such as smoking, obesity, HIV, and neurodegenerative diseases. Recent reports proved that intensive interventions, such as partial epigenetic reprogramming and pharmacological agents, can decelerate or reverse epigenetic aging. A better understanding of epigenetic mechanisms in aging may offer new therapeutic strategies to promote healthy aging and extend lifespan.

Keywords: Epigenetics, aging, epigenetic clock, longevity

1. Giriş

Yaşlanma, karmaşık ve çok faktörlü bir süreç olup bu konuda stokastik (rastlantısal), gelişimsel, genom tabanlı ve serbest radikal gibi birçok teori önerilmiştir (Knight, 2001). Organizmanın gözlemlenebilir bir (veya daha fazla) özelliğinde, tipik olarak yaşamın ilerleyen dönemlerinde meydana gelen karakteristik bir bozulma olarak tanımlanabilmektedir (Rothermund vd., 2023). Fizyolojik işlevlerde bir düşüş, çevresel streslere uyum sağlamada bir azalma ile karakterize edilir ve artan ölüm oranı ve kanser, inflamasyon, kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif bozukluklar gibi çeşitli hastalıklara yakalanma riskinde bir artışla birlikte görülmektedir (Khan vd., 2019). Bir organizma yaşlandıkça güçsüzleşir, hastalıklara duyarlılığı artar ve ölüm olasılığı yükselir (Booth & Brunet, 2016). DNA hasarı, yaşlanma sürecine eşlik eden dejenerasyonun başlıca katkıda bulunanlarından biri olarak kabul edilmektedir (Schumacher vd., 2021; Vijg, 2021; Yousefzadeh vd., 2021). Yaşlanma tüm organizmaları etkiler, ancak yaşam süresi türe özgüdür ve bireyler arasında yaşlanma hızı ve kalitesinde belirgin farklar vardır (Montesanto vd., 2012). Çeşitli çalışmalar, yaşlanma ile gen ifadesi profillerinin yeniden düzenlendiğini göstermektedir (Slagboom vd., 2011).

Epigenetik, DNA dizisinde değişiklik olmadan gen ifadesi üzerinde uzun vadeli etkiler yaratan süreçleri ifade etmektedir. Epigenetik işaretler, gelişim ve farklılaşma sırasında erken dönemde belirlenmiş olsa da içsel ve çevresel uyaranlara yanıt olarak yaşam boyu adaptasyonlar gerçekleşir ve bu da geç yaşam hastalıklarına ve kansere yol açabilir (Delcuve vd., 2009). Hücrelerin farklılaşmış gen ifadesi kalıpları gelişim sırasında belirlenir ve hücreler mitozla bölünürken bu kalıplar korunur. Hücreler, genetik bilginin yanı sıra DNA dizisinde kodlanmayan epigenetik bilgiyi de miras alır (Gibney & Nolan, 2010). Epigenetik mekanizmalar, normal gelişimi ve uygun gen ifadesi kalıplarını düzenlemek için gerekli karmaşık örüntülemeyi sağlar ve DNA dizisini değiştirmeden gen ifadesindeki kalıtlılabilir farklılıkları tanımlar (Inbar-Feigenberg vd., 2013). Bu mekanizmalar yaşlanma sırasında büyük ölçüde yeniden şekillenir ve yaşa bağlı çok sayıda hastalığın gelişiminde rol oynarlar (Gensous vd., 2017). Son zamanlarda, histon metilasyonu aracılığıyla uzun ömürlülüğün birkaç nesil boyunca epigenetik olarak kalıtıldığı gösterilmiştir. Bu, yaşam süresinin düzenlenmesinde nesiller arası epigenetik kalıtımın rolünü ortaya koymuştur (Pal & Tyler, 2016).



Şekil 1: Epigenetik değişiklikler ve stokastiklik etkileri (Gravina & Vijg, 2010).

2. Epigenetik ve Yaşlanma Arasındaki İlişki

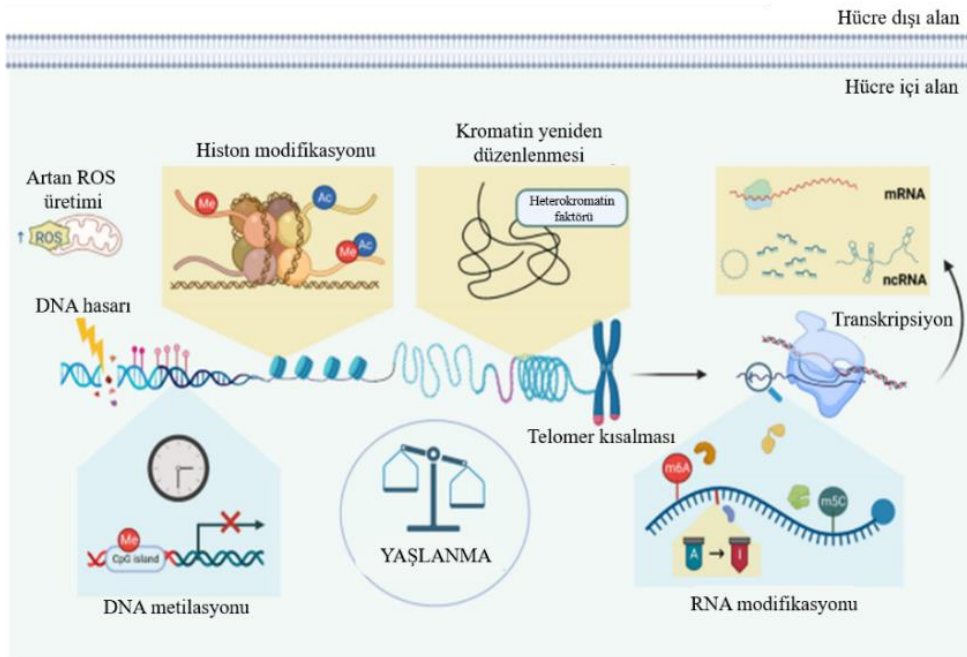
Yaşlanma, tüm canlılarda görülen, fizyolojik işlevlerin zamanla azaldığı karmaşık bir biyolojik süreçtir. Epigenetik değişiklikler ise yaşlanma ve yaşa bağlı hastalıklarla ilişkilendirilen bozulmuş hücresel işlevlerin önemli bir nedenidir (Pal & Tyler, 2016). İnsan popülasyonunda yapılan uzun ömür araştırmaları, genetik faktörlerin monozygotik ikizlerin yaşam sürelerinde gözlemlenen farklılıkların bir kısmını (%20 ila %30) açıklayabileceğini göstermiş olsa da varyasyonun geri kalanının çoğunun yaşam süreleri boyunca epigenetik sürüklenme yoluyla ortaya çıktığı düşünülmektedir (Fraga vd., 2005; Muñoz-Najar & Sedivy, 2011; O'Sullivan & Karlseder, 2012; Poulsen vd., 2007). Gelişimde belirgin bir rolü olmayan epigenetik hataların stokastik birikimi olarak düşünülen epigenetik varyasyonlar, yetişkin kök hücrelerinde yaşlanmada önemli bir rol oynayabilir (Huidobro vd., 2013). Ayrıca, artan sayıda epidemiyolojik çalışma, DNA metilasyonu ile yaş ve yaşlanmayla ilişkili durumlar arasında yüksek korelasyonlar olduğunu göstermektedir (Jiang & Guo, 2020). Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar, yaşlanma sürecinin epigenetik değişikliklerle ilişkili olduğunu göstermekte ve bu değişiklikler, histon seviyelerinin azalması, DNA metilasyonundaki değişiklikler ve RNA ifadesindeki farklılıklar gibi çeşitli düzeylerde görülmektedir. Yaşlanmanın sonucu, genetik materyale erişimin değişmesi ve genomik instabiliteye yol açmaktadır. Ayrıca, epigenetik bilgi nesiller arası etki gösterebilir ve çevresel faktörler yaşam süremizi epigenetik olarak etkileyebilir. Bu bulgular, yaşlanma ve yaşa bağlı hastalıklar için yeni terapötik (tedavi edici) yollar sunmaktadır (Pal & Tyler, 2016).

Çevresel faktörler ve yaşam tarzı, obezite gibi durumlarla birlikte epigenetik yaşlanmayı hızlandırabilir ve yaşa bağlı hastalık riskini artırabilir (Franzago vd., 2022). Çevresel stresin epigenetik profilleri bozarak yaşlanma fenotipine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Zhang vd., 2020). İkiz çalışmaları, epigenetik varyansın büyük kısmının dış etkenlere bağlı olduğunu ve bu etkinin yaşla birlikte arttığını göstermektedir (Cheung vd., 2018; Van Dongen vd., 2016). Ayrıca, yaşa bağlı epigenetik değişiklikler genomik instabiliteyi, karsinogenezi ve kardiyovasküler hastalıkları tetikleyerek yaşlanma sürecine katkıda bulunur (Pagiatakis vd., 2021).

Model organizmalar üzerindeki çalışmalar, DNA metilasyonunun yaşlanmadaki etkisini daha net bir şekilde ortaya koymuştur (Gonzalo, 2010; Saul & Kosinsky, 2021). Karıncalarda (Morandin vd., 2019), yaban arılarında (Renard vd., 2023) ve kabuklu *Daphnia magna*'da yaşlanmayla ilişkilendirilmiştir (Hearn vd., 2021). Kalori alımının %40'a kadar azaltılması, model organizmalarda yaşa bağlı metilom değişikliklerini önleyebilmektedir (Galkin vd., 2023). Farelerde epigenetik yaşlanma modeli oluşturulmuş ve uzun ömürlülüğü teşvik eden müdahalelerin epigenetik yaşlanmayı yavaşlattığı gösterilmiştir. Prop1 df/df cücelik, kalori kısıtlaması ve rapamisin, epigenetik yaşı belirgin şekilde gençleştirdiği tespit edilmiştir (T. Wang vd., 2017). Başka bir çalışmada ise H3K9me3 birikiminden sorumlu üç metiltransferazın üçlü nakavtını taşıyan yeni bir fare türü olan "TKOc" kullanarak, yetişkinlikte H3K9me3'ün indüklenebilir kaybının erken yaşlanmaya yol açtığını gösterilmiştir (Ocampo vd., 2024).

Drosophila melanogaster'da yaşlanma, heterokromatin kaybı ve TE (Transpozonal elementler) aktivasyonunun artışı ile ilişkilendirilmiştir. Diyet kısıtlaması, TE ifadesini baskılamış ve transpozisyon artışını geciktirmiştir. Genetik manipülasyonlar TE aktivasyonunu azaltarak yaşam süresini uzatmıştır. Bu bulgular, yaşlanmanın retrotranspozon teorisini desteklemektedir (Wood vd., 2016). Sirt6'nın *Drosophila*'daki ortologu olan dSirt6, NAD⁺-bağımlı histon deasetilaz aktivitesine sahip bir nükleer proteindir ve sineklerde aşırı ifadesi her iki cinsiyette de yaşam süresini uzattığı gözlemlenmiştir. dSirt6, oksidatif strese karşı direnci artırırken protein sentezini ve ribozom biyogenezine katılan dMyc hedef genlerinin ifadesini azaltmaktadır. Ayrıca, dMyc üzerinden etkilerini göstererek ömrü düzenlemede önemli bir rol oynamaktadır (Taylor vd., 2022). İnsülin/IGF-1 sinyalleme (IIS) yolu, önemli bir yaşam süresi düzenleyici yoldur (Jin vd., 2011). *C. elegans* üzerinde yapılan çalışmada, *utx-1* geninin IIS yolunu düzenleyerek yaşlanmayı etkilediği gösterilmiştir. *Utx-1* RNA interferansı (RNAi), yaşam süresini %30 uzatmış ve bu etkinin DAF-16 aktivitesine bağlı olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, *utx-1* RNAi'nin *daf-2* genindeki H3K27me3 modifikasyonunu artırdığı ve yaşlı solucanlarda bu modifikasyonun gençlere kıyasla azaldığı bulunmuştur. Bu bulgular, *UTX-1*'in aşağı düzenlenmesinin yaşlanmayı geciktiren bir mekanizma olduğunu ve bu mekanizmanın omurgasızlardan memelilere kadar korunabildiğini göstermektedir (Jin vd., 2011). Aktif transpozon ailelerinin baskılanması ve somatik Piwi proteinlerinin ektopik aktivasyonu *C. elegans*'ta yaşam süresini uzatmaktadır. Yaşla birlikte artan DNA N⁶-adenin metilasyonu, transpozon transkripsiyonunu artırarak yaşlanmaya katkıda bulunmaktadır (Sturm vd., 2023).

Tüm yaşlanma modellerinde histon kaybı ve kromatin yeniden şekillenmesi görülür. Ayrıca, RNA modifikasyonu ve ncRNA düzenlemesi, transkripsiyon sonrası düzenlemeler yoluyla hücrel yaşlanmada önemli rol oynar. Bu epigenetik mekanizmaların yaşlanmayı nasıl düzenlediğini anlamak, yaşlanmayı geciktirmek ve gençleştirmek için hedefler sunabilir (K. Wang vd., 2022).



Şekil 2: Yaşlanma epigenomuna genel bakış. Yaşlanma ve hücrel senesansın ortaya çıkması sırasında, hücrelerde DNA metilasyonu, kromatin yeniden şekillenmesi, histon modifikasyonu, RNA modifikasyonu ve ncRNA düzenlemesindeki değişiklikler de dahil olmak üzere bir dizi epigenetik değişiklik meydana gelir (K. Wang vd., 2022).

2.1. Yaşlanmanın Epigenetik Düzenlenmesine Dair Kanıtlar

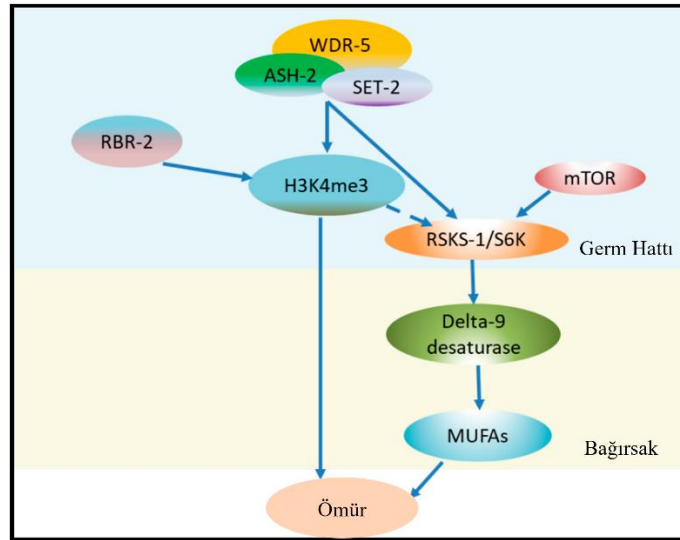
Özdeş ikiz çalışmaları, epigenetik ve yaşlanma hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. 80 çift monozygot İspanyol ikizinde yapılan bir çalışmada, yaşamın erken evrelerinde benzer olan epigenetik belirteçlerin yaşlandıkça farklılaştığı, buna "epigenetik sürüklenme" denildiği bulunmuştur. Ayrıca, yaşlı ikizlerde gen ifadesi farklılıklarının gençlere göre dört kat fazla olduğu tespit edilmiştir (Fraga vd., 2005).

Bal arıları (*Apis mellifera*), epigenetikle düzenlenen uzun ömürlülük konusunda önemli bilgiler sunmaktadır. Kraliçe ve işçi arılar aynı DNA dizilerini paylaşmasına rağmen, kraliçe arının ömrü 20 kat daha uzundur, bu da epigenetik mekanizmaların uzun ömürlülükteki rolünü gösterir. Kast farklılaşmasında, DNA metiltransferaz (DNMT) Dnmt3'ün önemli olduğu belirlenmiştir. Dnmt3'ün siRNA ile aşağı düzenlenmesi, metilasyon seviyelerinin azalmasına ve kraliçe arıların artmasına yol açmıştır (Kucharski vd., 2008; Shi vd., 2011). Bir metilom çalışması, kraliçe ve işçi larvalarında farklı metilasyon desenlerini ortaya koymuştur (Foret vd., 2012). Ayrıca, DNMT inhibitörü RG108 ile yapılan farmakolojik demetilasyonun işçilerin yaşam süresini artırdığı gözlemlenmiştir, ancak etkilerin dolaylı olduğu bulunmuştur (Cardoso-Júnior vd., 2018).

Son çalışmalar yetişkin hayvanlarda epigenomun kısmi yeniden programlanmasıyla gençleşmenin mümkün olduğunu göstermektedir. 2006'da Yamanaka faktörleri (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc) kullanılarak uyarılmış pluripotent kök hücreler üretilmiştir (Yamanaka vd., 2007). Bu faktörler, hücrelerin farklılaşmamış bir duruma geri dönmesini sağlayan gelişimsel sinyal yollarını başlatmaktadır (Kurian vd., 2013; Thier vd., 2012). Yamanaka faktörlerine kısa süreli maruz kalmalar, hücre kimliği kaybetmeden kısmi yeniden programlama ve yaşlanma belirtilerinin engellenmesine yol açabilir (Ocampo vd., 2016).

C. elegans'ta, COMPASS H3K4me3 metiltransferaz eksikliği yaşam süresini uzatır ve delta-9 yağ asidi desaturazını yukarı düzenleyerek bağırsakta tekli doymamış yağ asitlerinin (MUFA'lar) spesifik zenginleşmesiyle yağ birikimini teşvik etmektedir. Bu süreç çoğunlukla germ hattında bağırsak yağ birikimini ve yaşam süresini düzenlemek için etki eder ve bu da germ hattından bağırsaklara iletişim anlamına gelmektedir (Han vd., 2017).

Daha da önemlisi, bu kompleksler germ hattındaki mTOR kompleksi 1'in önemli bir korunmuş substratı olan RSKS-1/S6K'yı hedefleyebilir (Laplanche & Sabatini, 2012) Bu, histon modifikasyonunun yaşam süresini uzatmak için mTOR sinyal yolları üzerinde etki edebileceğini göstermektedir (Yu vd., 2019).



Şekil 3: H3K4me3, germ hattına bağlı bir şekilde solucan ömrünü düzenlemektedir. RBR-2, H3K4me3'ü demetile eder ve RBR-2'nin mutanı H3K4me3 seviyesini yükseltir ve ömrü azaltır. WDR-5, ASH-2 ve SET-2, H3K4 metiltransferaz kompleksidir ve her birindeki mutant H3K4me3 seviyesini azaltabilir ve ömrü uzatabilir.

Kompleks ayrıca doğrudan veya dolaylı olarak RSKS-1/S6K'yi (mTOR kompleksi 1'in önemli bir substratı) hedef alır ve bu da bağırsaktaki delta-9 desaturazı yukarı düzenler ve bu da tekli doymamış yağ asidi (MUFA) birikimine ve ömrün uzamasına yol açmaktadır (Yu vd., 2019).

3. Epigenetik Saat Kavramı

Yaşlanmayı bir hastalık için risk faktörü olarak anlamak ve müdahaleler geliştirmek için biyolojik yaşı niceliksel bir ölçüye ihtiyacı olduğu fikri yaygınlaşmıştır (Simpson & Chandra, 2021). Epigenetik değişimlerin yaşlanmadaki rolünün anlaşılmasıyla, DNA metilasyon kalıpları biyolojik yaşı ölçümü için kullanılmaya başlanmış ve epigenetik saat olarak adlandırılmıştır (Duan vd., 2022).

Son yıllarda epigenetik saatlerin geliştirilmesi, yaşlanmanın biyobelirteçlerini ortaya çıkarmanın yanı sıra, metilasyon değişiklikleri ile yaşlanma arasındaki yakın ilişkiyi göstermiştir (Bocklandt vd., 2011; Hannum vd., 2013; Horvath, 2013; Raj & Horvath, 2020). Epigenetik saatler, erken embriyogenezden itibaren tüm yaşam süresi boyunca yaşı tahmin edebilir (Horvath, 2013; Kerepesi vd., 2021). Gelişim ve yaşlanma sırasındaki epigenetik değişiklikler arasındaki korelasyon, gelişimsel mekanizmaların yaşlanmada rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmalar, programlı yaşlanmanın daha geniş bir resminin ortaya çıkışıyla örtüşmektedir (Gems vd., 2024). Birkaç kanıt dizisi, epigenetik saatlerin yaşlanmanın gerçek biyobelirteçleri olarak hizmet edebileceği görüşünü desteklemektedir. Örneğin, diyet kısıtlaması, büyüme hormonu ve mTOR sinyalleşmesinin inhibisyonu ve heterokronik heterobiyozy gibi farelerde yaşlanmayı yavaşlatan tedavilerin ilerleyen tahmini epigenetik yaşı yavaşlattığı gösterilmiştir (Sailani vd., 2019; Turner vd., 2020).

eAge (epigenetik yaş) tahmincilerinde yaş ivmesi, çeşitli yaşa bağlı hastalık ve durumlarla ilişkilidir. Down sendromu (Horvath vd., 2015), HIV (Horvath & Levine, 2015), obezite (Horvath vd., 2014), Huntington hastalığı (Horvath, Langfelder, vd., 2016), Werner sendromu (Maierhofer vd., 2017) ve Sotos sendromu (Martin-Herranz vd., 2019) olan bireylerde yaş ivmesi artmaktadır. eAge hızlanması, fiziksel ve bilişsel zindelik (Breitling vd., 2016; Marioni vd., 2015; Quach vd., 2017) ve nöropatiyle ilişkilidir (Levine vd., 2015; A. T. Lu vd., 2017). Epigenetik yaşlanma oranları cinsiyet ve ırk/etnik kökenle de bağlantılıdır (Horvath, Gurven, vd., 2016; McCartney vd., 2019). D vitamini yeterli bireylerde eAge hızlanması düşük, lökosit telomer uzunluğu daha fazladır (Chen vd., 2019; Vetter vd., 2020). Sigara içmek hava yolu hücrelerinde ve akciğer dokusunda eAge'i artırırken (Wu vd., 2019), hamilelik sırasında içilen sigara yavruların eAge'ini etkileyebilir (Simpkin vd., 2016). eAge hızlanmasının yaşlanma ile ilişkili hastalıklar, fenotipler ve çevresel faktörlerle bağlantısı, onun biyolojik yaş ölçütü olabileceğini göstermektedir (T. Wang vd., 2017).

İnsan fibroblastları üzerinde yapılan bir çalışmada, hipoksi, donör yaşı ve hTERT ile SV40 largeT ekspresyonunun epigenetik yaş üzerindeki etkileri incelenmiştir. Hipoksi (%1 oksijen) koşullarında DNAm (DNA metilasyonu) yaşının ilerlemesi, normoksi (%21 oksijen)'ye göre daha yavaş bulunmuş ve oksijen seviyelerinin epigenetik yaşlanmayı hızlandırdığı düşünülmüştür. Hücre donörünün yaşının, hücre bölünmesiyle ilişkili DNAm yaşının ilerlemesini belirlediği gözlemlenmiştir. hTERT ekspresyonu çoğu hücrede DNAm yaşını durduramazken, SV40-LargeT ekspresyonu DNAm yaşını gençleştirmiştir. Sonuçlar, oksijen ve SV40LT hedeflerinin epigenetik yaşlanma oranlarını düzenlediğini göstermiştir (Matsuyama vd., 2019).

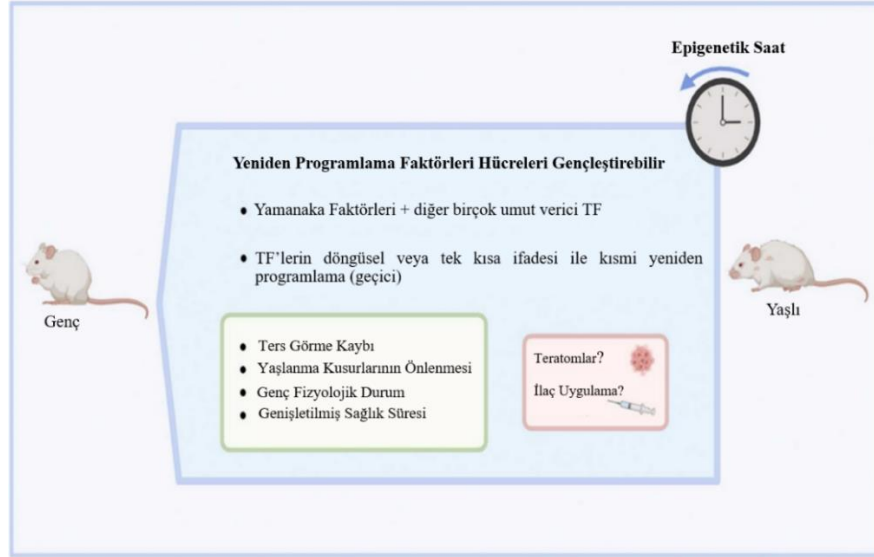
4. Epigenetik Yaşlanma Tedavileri

Epigenetik terapilerin yaşlanmayı geciktirme veya tersine çevirme potansiyeli giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Çalışmalar, epigenomun değiştirilmesinin hücre fonksiyon kaybını iyileştirip yaşa bağlı hastalıkların başlangıcını geciktirebileceğini ve böylece epigenetik değişikliklerin yaşlanma karşıtı müdahaleler için umut verici bir hedef olabileceğini göstermektedir (Cheng vd., 2019; Meiliana vd., 2022; Zhang vd., 2020).

Yeniden programlama kaynaklı epigenetik gençleşme, epigenetik işaretlerin ve gen ifadesi kalıplarının değiştirilmesi yoluyla yaşlanma sürecine karşı koymaya odaklanan yeni bir araştırma alanıdır. Yeniden programlama, tam yeniden programlama ve kısmi yeniden programlama olmak üzere farklı şekillerde gerçekleştirilebilir (Basu & Tiwari, 2021; Simpson vd., 2021). Bu teknoloji, model organizmalarda test edilse de insanlarda henüz uygulanamamaktadır. Teknik ve yasal engeller nedeniyle heterokronik parabiyozy da yalnızca model organizmalarda incelenmektedir (Gardner vd., 2021; Pamplona vd., 2023). Göbek kordonu plazma transfüzyonu gibi daha az invaziv prosedürler ise olası yaşlanma karşıtı etkilerine rağmen sadece araştırma ortamlarında uygulanmaktadır (Clement vd., 2022).

En hızlı yayılan yeniden programlama stratejilerinden biri, transkripsiyon faktörlerinin (TF'ler) ektopik ekspresyonuyla gen terapilerinden yararlanmaktadır (Pereira vd., 2024). Bu yöntem, memeli hücreleri ve kemirgen modellerinde yaşa bağlı fenotipleri önemli ölçüde tersine çevirebilmiştir.

Araştırmacılar, retinal ganglion hücrelerini (RGC'ler) gençleştirerek yaşlı glokom farelerinde görme kaybını geri döndürmüştür. RGC'lerde DNA metilasyonunun tersine çevrilmesinin, onkojeniklik veya kimlik kaybı olmadan akson büyümesi ve görme restorasyonu ile bağlantılı olduğu bulunmuştur (Y. Lu vd., 2020).

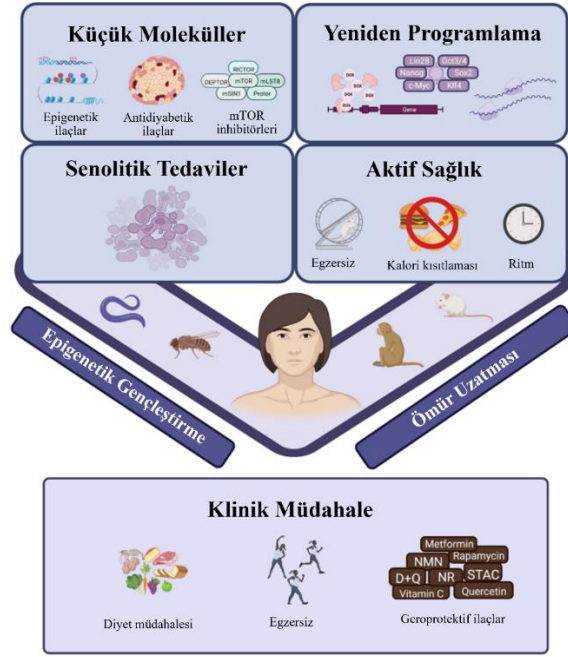


Şekil 4: Epigenetik saati tersine çevirmek için transkripsiyon faktörleri (TF'ler) aracılığıyla epigenetik yeniden programlamanın görseli (Pereira vd., 2024).

Bir çalışmada, Yamanaka faktörleri Lin28 ve Nanog ile birleştirildiğinde, hücreler başlatıcı somatik hücre durumuna geri dönmüştür. TF'lerin kısa süreli ekspresyonu (4 gün), epigenetik imzayı tamamen silmeye de hücre yaşı yeniden programlamaya yetmiş ve insan endotel hücrelerinde metilasyon yaşını yaklaşık 5 yıl geriye çevirmiştir (Sarkar vd., 2020).

Histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri, histon kuyruklarının deasetilasyonunu önleyen çeşitli yapı, özgüllük ve biyolojik aktiviteye sahip bir grup terapötiktir. Sağlık süresini iyileştirmeleri ve hastalık durumlarını iyileştirmeleri kemirgenler dahil olmak üzere birçok türde belgelenmiştir. HDAC inhibitörü tedavisi, Alzheimer hastalığı (Wiley vd., 2011), amiyotrofik lateral skleroz (Yoo & Ko, 2011), ve Parkinson hastalığı (Harrison vd., 2015) dahil olmak üzere nörodejeneratif kemirgen modellerinde nöronal sağlığı, bilişsel işlevi ve hafızayı iyileştirmiştir. HDAC inhibitörleri ayrıca obeziteyi önlemiş, insülin duyarlılığını korumuş ve kontrole kıyasla yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerde mitokondriyal işlevi iyileştirmiştir (Gao vd., 2009; Henagan vd., 2015).

İskelet kası dahil tüm dokular, yaşam süresi boyunca DNA metilasyonu değişikliklerine uğramaktadır (Sailani vd., 2019; Turner vd., 2020). Egzersiz eğitimi ise kas DNA metilasyonunu değiştirmektedir (Wen vd., 2021). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ilerici ağırlıklı tekerlek koşusu (PoWeR) yüksek hacimli direnç/dayanıklılık egzersizi kullanılarak (Murach vd., 2020), fareler 22-24 aylık yaşlarından itibaren eğitilmiştir. Yaşlı PoWeR'de, genç hareketsiz kaslara kıyasla rDNA bölgelerinde belirgin hipermetilasyon saptanmıştır; bu durum, yaşlanma ve egzersiz arasında rDNA düzeyinde anlamlı bir etkileşime işaret etmektedir. Ayrıca epigenetik yaşlanma saati analizi, egzersizin iskelet kasındaki epigenetik yaşlanmayı hafifletebileceğini göstermektedir (Murach vd., 2022).



Şekil 5: Yaşlanma müdahalesi Mevcut müdahale stratejileri çeşitli organizmalarda yaşlanmayı hafifletmeyi amaçlamaktadır (K. Wang vd., 2022).

5. Sonuç

Epigenetik mekanizmaların yaşlanma süreci üzerindeki etkileri giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Epigenetik değişikliklerin gen ekspresyon profillerini değiştirdiği ve bu değişimlerin yaşlanma sürecinde kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu değişikliklerin hücre fonksiyon kaybına yol açarak yaşa bağlı hastalıkların gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Epigenetik saatler, biyolojik yaştan belirlenmesinde önemli bir gösterge olarak ortaya çıkmaktadır. DNA metilasyon kalıplarına dayalı bu biyobelirteçler, çevresel faktörler ve yaşam tarzı ile doğrudan ilişkilidir. Sigara, obezite ve stres epigenetik yaşlanmayı hızlandırırken, kalori kısıtlaması ve fiziksel aktivite bu süreci yavaşlatabilir. Ayrıca, epigenetik saatler yaşlanma karşıtı müdahalelerin etkinliğini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Yeniden programlama stratejileri ile yapılan çalışmalar epigenetik yaşı geriye çevirebilse de bazı riskler taşıdığı düşünülmektedir. Epigenetik terapiler, yaşlanmayı geciktirme hatta tersine çevirme potansiyeline sahip olsa da bu alandaki araştırmalar henüz başlangıç aşamasındadır. Gelecekte, bireyselleştirilmiş epigenetik tedaviler geliştirilerek yaşlanmayı kontrol etmek ve yaşa bağlı hastalıkları önlemek mümkün olabilir. Ancak, epigenetik müdahalelerin uzun vadeli etkilerini anlamak ve güvenliğini sağlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Ek olarak çoğu çalışma kan örneklerinden elde edilen DNA ile yapılmaktadır ancak beyin, deri, kas gibi farklı dokularda epigenetik yaşlanma süreçleri farklı gerçekleşebilir. Farklı dokularla yapılan epigenetik saat araştırmaları yaşlanma sürecinin daha iyi aydınlatılmasını sağlayabilir. Ayrıca dokuya özgü yapılacak çalışmalar organ yaşlanmasının da nasıl şekillendiğinin daha iyi anlaşılmasını da sağlayabilir. Beslenme ve yaşam tarzı çalışmalarının epigenetik saatler üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için insanlar üzerinde uzun vadeli çalışmalar gerçekleştirilmelidir. Her birey farklı çevresel faktörlere maruz kaldığı ve farklı yaşam koşullarına sahip olduğu için epigenetik saatleri genellemenin aksine bireye özgü saatlerin tasarlanması yaşlanma tedavileri için önemli bir adım olabilir. Özellikle farmakolojik ajanların epigenetik saatler üzerindeki etkileri daha fazla çalışma ile denenmeli ve uzun vadeli sonuçlara varılmalıdır. Yeniden programlama stratejileri daha fazla model organizma ve insan hücre çalışmaları ile denenmeli ve uzun vadede etkilerinin belirlenmesi, yaşlanmada ve çeşitli hastalıkların tedavisinde çığır açan bir gelişme olabilir.

Kaynaklar

1. Basu, A., & Tiwari, V. K. (2021). Epigenetic reprogramming of cell identity: lessons from development for regenerative medicine. *Clinical Epigenetics* 2021 13(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/S13148-021-01131-4>
2. Bocklandt, S., Lin, W., Sehl, M. E., Sánchez, F. J., Sinsheimer, J. S., Horvath, S., & Vilain, E. (2011). Epigenetic Predictor of Age. *PLOS ONE*, 6(6), e14821. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0014821>
3. Booth, L. N., & Brunet, A. (2016). The Aging Epigenome. *Molecular Cell*, 62(5), 728-744. <https://doi.org/10.1016/J.MOLCEL.2016.05.013>
4. Breitling, L. P., Saum, K. U., Perna, L., Schöttker, B., Holleczeck, B., & Brenner, H. (2016). Frailty is associated with the epigenetic clock but not with telomere length in a German cohort. *Clinical Epigenetics*, 8(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/S13148-016-0186-5/TABLES/4>
5. Cardoso-Júnior, C. A. M., Guidugli-Lazzarini, K. R., & Hartfelder, K. (2018). DNA methylation affects the lifespan of honey bee (*Apis mellifera* L.) workers – Evidence for a regulatory module that involves vitellogenin expression but is independent of juvenile hormone function. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 92, 21-29. <https://doi.org/10.1016/J.IBMB.2017.11.005>
6. Chen, L., Dong, Y., Bhagatwala, J., Raed, A., Huang, Y., & Zhu, H. (2019). Effects of Vitamin D3 Supplementation on Epigenetic Aging in Overweight and Obese African Americans With Suboptimal Vitamin D Status: A Randomized Clinical Trial. *The Journals of Gerontology: Series A*, 74(1), 91-98. <https://doi.org/10.1093/GERONA/GLY223>
7. Cheng, Y., He, C., Wang, M., Ma, X., Mo, F., Yang, S., Han, J., & Wei, X. (2019). Targeting epigenetic regulators for cancer therapy: mechanisms and advances in clinical trials. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2019, 4(1), 1-39. <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0095-0>
8. Cheung, P., Vallania, F., Warsinske, H. C., Donato, M., Schaffert, S., Chang, S. E., Dvorak, M., Dekker, C. L., Davis, M. M., Utz, P. J., Khatiri, P., & Kuo, A. J. (2018). Single-Cell Chromatin Modification Profiling Reveals Increased Epigenetic Variations with Aging. *Cell*, 173(6), 1385-1397.e14. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2018.03.079>
9. Clement, J., Yan, Q., Agrawal, M., Coronado, R. E., Sturges, J. A., Horvath, M., Lu, A. T., Brooke, R. T., & Horvath, S. (2022). Umbilical cord plasma concentrate has beneficial effects on DNA methylation GrimAge and human clinical biomarkers. *Aging Cell*, 21(10), e13696. <https://doi.org/10.1111/ACEL.13696>
10. Delcuve, G. P., Rastegar, M., & Davie, J. R. (2009). Epigenetic control. *Journal of Cellular Physiology*, 219(2), 243-250. <https://doi.org/10.1002/JCP.21678>
11. Duan, R., Fu, Q., Sun, Y., & Li, Q. (2022). Epigenetic clock: A promising biomarker and practical tool in aging. *Ageing Research Reviews*, 81, 101743. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2022.101743>
12. Foret, S., Kucharski, R., Pellegrini, M., Feng, S., Jacobsen, S. E., Robinson, G. E., & Maleszka, R. (2012). DNA methylation dynamics, metabolic fluxes, gene splicing, and alternative phenotypes in honey bees. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(13), 4968-4973. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1202392109>
13. Fraga, M. F., Ballestar, E., Paz, M. F., Ropero, S., Setien, F., Ballestar, M. L., Heine-Suñer, D., Cigudosa, J. C., Urioste, M., Benitez, J., Boix-Chornet, M., Sanchez-Aguilera, A., Ling, C., Carlsson, E., Poulsen, P., Vaag, A., Stephan, Z., Spector, T. D., Wu, Y. Z., ... Esteller, M. (2005). Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(30), 10604-10609. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0500398102>
14. Franzago, M., Pilenzi, L., Di Rado, S., Vitacolonna, E., & Stuppia, L. (2022). The epigenetic aging, obesity, and lifestyle. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 985274. <https://doi.org/10.3389/FCELL.2022.985274>
15. Galkin, F., Kovalchuk, O., Koldasbayeva, D., Zhavoronkov, A., & Bischof, E. (2023). Stress, diet, exercise: Common environmental factors and their impact on epigenetic age. *Ageing Research Reviews*, 88, 101956. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101956>

16. Gao, Z., Yin, J., Zhang, J., Ward, R. E., Martin, R. J., Lefevre, M., Cefalu, W. T., & Ye, J. (2009). Butyrate Improves Insulin Sensitivity and Increases Energy Expenditure in Mice. *Diabetes*, 58(7), 1509-1517. <https://doi.org/10.2337/DB08-1637>
17. Gardner, A., Montgomery, P., Wang, M., Shen, B., Zhang, S., Pomilla, W., Gallager, I., Torres, J., Alcantara-Lee, R., Thadani, C., Britton, R., Czirr, E., Braithwaite, S. P., Kheifets, V., Seldeen, K., Thiagarajan, R., Leiker, M., Berman, R., Redae, Y., ... White, J. (2021). Chronic Exposure to Youthful Circulation Leads to Epigenetic Reprogramming and Lifespan Extension. *Innovation in Aging*, 5(Suppl 1), 677. <https://doi.org/10.1093/GERONI/IGAB046.2551>
18. Gems, D., Virk, R. S., & de Magalhães, J. P. (2024). Epigenetic clocks and programmatic aging. *Ageing Research Reviews*, 101, 102546. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2024.102546>
19. Gensous, N., Bacalini, M. G., Pirazzini, C., Marasco, E., Giuliani, C., Ravaioli, F., Mengozzi, G., Bertarelli, C., Palmas, M. G., Franceschi, C., & Garagnani, P. (2017). The epigenetic landscape of age-related diseases: the geroscience perspective. *Biogerontology* 2017 18:4, 18(4), 549-559. <https://doi.org/10.1007/S10522-017-9695-7>
20. Gibney, E. R., & Nolan, C. M. (2010). Epigenetics and gene expression. *Heredity* 2010 105:1, 105(1), 4-13. <https://doi.org/10.1038/hdy.2010.54>
21. Gonzalo, S. (2010). Epigenetic alterations in aging. *Journal of Applied Physiology*, 109(2), 586-597. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.00238.2010/ASSET/IMAGES/LARGE/ZDG0081091370005.JPEG>
22. Gravina, S., & Vijg, J. (2010). Epigenetic factors in aging and longevity. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 459(2), 247-258. <https://doi.org/10.1007/S00424-009-0730-7/FIGURES/3>
23. Han, S., Schroeder, E. A., Silva-García, C. G., Hebestreit, K., Mair, W. B., & Brunet, A. (2017). Mono-unsaturated fatty acids link H3K4me3 modifiers to *C. elegans* lifespan. *Nature* 2017 544:7649, 544(7649), 185-190. <https://doi.org/10.1038/nature21686>
24. Hannum, G., Guinney, J., Zhao, L., Zhang, L., Hughes, G., Sadda, S. V., Klotzle, B., Bibikova, M., Fan, J. B., Gao, Y., Deconde, R., Chen, M., Rajapakse, I., Friend, S., Ideker, T., & Zhang, K. (2013). Genome-wide Methylation Profiles Reveal Quantitative Views of Human Aging Rates. *Molecular Cell*, 49(2), 359-367. <https://doi.org/10.1016/J.MOLCEL.2012.10.016/ATTACHMENT/4D7A0F39-B7D4-4C31-91AB-B3466364DCAC/MMC5.XLSX>
25. Harrison, I. F., Crum, W. R., Vernon, A. C., & Dexter, D. T. (2015). Neurorestoration induced by the HDAC inhibitor sodium valproate in the lactacystin model of Parkinson's is associated with histone acetylation and up-regulation of neurotrophic factors. *British Journal of Pharmacology*, 172(16), 4200-4215. <https://doi.org/10.1111/BPH.13208/SUPPINFO>
26. Hearn, J., Plenderleith, F., & Little, T. J. (2021). DNA methylation differs extensively between strains of the same geographical origin and changes with age in *Daphnia magna*. *Epigenetics and Chromatin*, 14(1), 1-14. <https://doi.org/10.1186/S13072-020-00379-Z/FIGURES/3>
27. Henagan, T. M., Stefanska, B., Fang, Z., Navard, A. M., Ye, J., Lenard, N. R., & Devarshi, P. P. (2015). Sodium butyrate epigenetically modulates high-fat diet-induced skeletal muscle mitochondrial adaptation, obesity and insulin resistance through nucleosome positioning. *British Journal of Pharmacology*, 172(11), 2782-2798. <https://doi.org/10.1111/BPH.13058/SUPPINFO>
28. Horvath, S. (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology*, 14(10), 1-20. <https://doi.org/10.1186/GB-2013-14-10-R115/FIGURES/8>
29. Horvath, S., Erhart, W., Brosch, M., Ammerpohl, O., Von Schönfels, W., Ahrens, M., Heits, N., Bell, J. T., Tsai, P. C., Spector, T. D., Deloukas, P., Siebert, R., Sipos, B., Becker, T., Röcken, C., Schafmayer, C., & Hampe, J. (2014). Obesity accelerates epigenetic aging of human liver. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(43), 15538-15543. https://doi.org/10.1073/PNAS.1412759111/SUPPL_FILE/PNAS.1412759111.SD01.XLSX
30. Horvath, S., Garagnani, P., Bacalini, M. G., Pirazzini, C., Salvioli, S., Gentilini, D., Di Blasio, A. M., Giuliani, C., Tung, S., Vinters, H. V., & Franceschi, C. (2015). Accelerated epigenetic aging in Down syndrome. *Aging Cell*, 14(3), 491-495. <https://doi.org/10.1111/ACEL.12325>

31. Horvath, S., Gurven, M., Levine, M. E., Trumble, B. C., Kaplan, H., Allayee, H., Ritz, B. R., Chen, B., Lu, A. T., Rickabaugh, T. M., Jamieson, B. D., Sun, D., Li, S., Chen, W., Quintana-Murci, L., Fagny, M., Kobor, M. S., Tsao, P. S., Reiner, A. P., ... Assimes, T. L. (2016). An epigenetic clock analysis of race/ethnicity, sex, and coronary heart disease. *Genome Biology*, 17(1), 1-23. <https://doi.org/10.1186/S13059-016-1030-0/FIGURES/7>
32. Horvath, S., Langfelder, P., Kwak, S., Aaronson, J., Rosinski, J., Vogt, T. F., Eszes, M., Faull, R. L. M., Curtis, M. A., Waldvogel, H. J., Choi, O. W., Tung, S., Vinters, H. V., Coppola, G., & Yang, X. W. (2016). Huntington's disease accelerates epigenetic aging of human brain and disrupts DNA methylation levels. *Aging (Albany NY)*, 8(7), 1485. <https://doi.org/10.18632/AGING.101005>
33. Horvath, S., & Levine, A. J. (2015). HIV-1 Infection Accelerates Age According to the Epigenetic Clock. *The Journal of Infectious Diseases*, 212(10), 1563-1573. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIV277>
34. Huidobro, C., Fernandez, A. F., & Fraga, M. F. (2013). Aging epigenetics: Causes and consequences. *Molecular Aspects of Medicine*, 34(4), 765-781. <https://doi.org/10.1016/J.MAM.2012.06.006>
35. Inbar-Feigenberg, M., Choufani, S., Butcher, D. T., Roifman, M., & Weksberg, R. (2013). Basic concepts of epigenetics. *Fertility and Sterility*, 99(3), 607-615. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2013.01.117>
36. Jiang, S., & Guo, Y. (2020). Epigenetic Clock: DNA Methylation in Aging. *Stem Cells International*, 2020(1), 1047896. <https://doi.org/10.1155/2020/1047896>
37. Jin, C., Li, J., Green, C. D., Yu, X., Tang, X., Han, D., Xian, B., Wang, D., Huang, X., Cao, X., Yan, Z., Hou, L., Liu, J., Shukeir, N., Khaitovich, P., Chen, C. D., Zhang, H., Jenuwein, T., & Han, J. D. J. (2011). Histone demethylase UTX-1 regulates *C. elegans* life span by targeting the insulin/IGF-1 signaling pathway. *Cell Metabolism*, 14(2), 161-172. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2011.07.001/ATTACHMENT/13A2D2E4-F49A-4134-A6F3-6F28E380735E/MMC1.PDF>
38. Kerepesi, C., Zhang, B., Lee, S. G., Trapp, A., & Gladyshev, V. N. (2021). Epigenetic clocks reveal a rejuvenation event during embryogenesis followed by aging. *Science Advances*, 7(26), 6082-6107. https://doi.org/10.1126/SCIADV.ABG6082/SUPPL_FILE/ABG6082_TABLE_S1.XLSX
39. Khan, A. H., Zou, Z., Xiang, Y., Chen, S., & Tian, X. L. (2019). Conserved signaling pathways genetically associated with longevity across the species. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1865(7), 1745-1755. <https://doi.org/10.1016/J.BBADIS.2018.09.001>
40. Knight, J. A. (2001). *The biochemistry of aging* (1-62). [https://doi.org/10.1016/S0065-2423\(01\)35014-X](https://doi.org/10.1016/S0065-2423(01)35014-X)
41. Kucharski, R., Maleszka, J., Foret, S., & Maleszka, R. (2008). Nutritional control of reproductive status in honeybees via DNA methylation. *Science*, 319(5871), 1827-1830. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1153069/SUPPL_FILE/KUCHARSKI.SOM.PDF
42. Kurian, L., Sancho-Martinez, I., Nivet, E., Aguirre, A., Moon, K., Pendaries, C., Volle-Challier, C., Bono, F., Herbert, J. M., Pulecio, J., Xia, Y., Li, M., Montserrat, N., Ruiz, S., Dubova, I., Rodriguez, C., Denli, A. M., Boscolo, F. S., Thiagarajan, R. D., ... Izpisua Belmonte, J. C. (2013). Conversion of human fibroblasts to angioblast-like progenitor cells. *Nature Methods* 2012 10:1, 10(1), 77-83. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2255>
43. Laplante, M., & Sabatini, D. M. (2012). mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*, 149(2), 274-293. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2012.03.017/ASSET/5F1E8878-88EC-48BB-8F0F-15E69FC66CA0/MAIN.ASSETS/GR4.JPG>
44. Levine, M. E., Lu, A. T., Bennett, D. A., & Horvath, S. (2015). Epigenetic age of the pre-frontal cortex is associated with neuritic plaques, amyloid load, and Alzheimer's disease related cognitive functioning. *Aging (Albany NY)*, 7(12), 1198. <https://doi.org/10.18632/AGING.100864>
45. Lu, A. T., Hannon, E., Levine, M. E., Crimmins, E. M., Lunnon, K., Mill, J., Geschwind, D. H., & Horvath, S. (2017). Genetic architecture of epigenetic and neuronal ageing rates in human brain regions. *Nature Communications* 2017 8:1, 8(1), 1-14. <https://doi.org/10.1038/ncomms15353>
46. Lu, Y., Brommer, B., Tian, X., Krishnan, A., Meer, M., Wang, C., Vera, D. L., Zeng, Q., Yu, D., Bonkowski, M. S., Yang, J. H., Zhou, S., Hoffmann, E. M., Karg, M. M., Schultz, M. B., Kane, A. E., Davidsohn, N., Korobkina, E., Chwalek, K., ... Sinclair, D. A. (2020). Reprogramming to recover

- youthful epigenetic information and restore vision. *Nature* 2020 588:7836, 588(7836), 124-129. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2975-4>
47. Maierhofer, A., Flunkert, J., Oshima, J., Martin, G. M., Haaf, T., & Horvath, S. (2017). Accelerated epigenetic aging in Werner syndrome. *Aging (Albany NY)*, 9(4), 1143. <https://doi.org/10.18632/AGING.101217>
 48. Marioni, R. E., Shah, S., McRae, A. F., Ritchie, S. J., Muniz-Terrera, G., Harris, S. E., Gibson, J., Redmond, P., Cox, S. R., Pattie, A., Corley, J., Taylor, A., Murphy, L., Starr, J. M., Horvath, S., Visscher, P. M., Wray, N. R., & Deary, I. J. (2015). The epigenetic clock is correlated with physical and cognitive fitness in the Lothian Birth Cohort 1936. *International Journal of Epidemiology*, 44(4), 1388-1396. <https://doi.org/10.1093/IJE/DYU277>
 49. Martín-Herranz, D. E., Aref-Eshghi, E., Bonder, M. J., Stubbs, T. M., Choufani, S., Weksberg, R., Stegle, O., Sadikovic, B., Reik, W., & Thornton, J. M. (2019). Screening for genes that accelerate the epigenetic aging clock in humans reveals a role for the H3K36 methyltransferase NSD1. *Genome Biology*, 20(1), 1-19. <https://doi.org/10.1186/S13059-019-1753-9/TABLES/1>
 50. Matsuyama, M., WuWong, D. J., Horvath, S., & Matsuyama, S. (2019). Epigenetic clock analysis of human fibroblasts in vitro: effects of hypoxia, donor age, and expression of hTERT and SV40 largeT. *Aging (Albany NY)*, 11(10), 3012. <https://doi.org/10.18632/AGING.101955>
 51. McCartney, D. L., Zhang, F., Hillary, R. F., Zhang, Q., Stevenson, A. J., Walker, R. M., Bermingham, M. L., Boutin, T., Morris, S. W., Campbell, A., Murray, A. D., Whalley, H. C., Porteous, D. J., Hayward, C., Evans, K. L., Chandra, T., Deary, I. J., McIntosh, A. M., Yang, J., ... Marioni, R. E. (2019). An epigenome-wide association study of sex-specific chronological ageing. *Genome Medicine*, 12(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/S13073-019-0693-Z/FIGURES/4>
 52. Meiliana, A., Dewi, N. M., & Wijaya, A. (2022). The Aging Epigenome and The Rejuvenation Strategies. *The Indonesian Biomedical Journal*, 14(1), 11-28. <https://doi.org/10.18585/INABJ.V14I1.1777>
 53. Montesanto, A., Dato, S., Bellizzi, D., Rose, G., & Passarino, G. (2012). Epidemiological, genetic and epigenetic aspects of the research on healthy ageing and longevity. *Immunity & Ageing* 2012 9:1, 9(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-9-6>
 54. Morandin, C., Brendel, V. P., Sundström, L., Helanterä, H., & Mikheyev, A. S. (2019). Changes in gene DNA methylation and expression networks accompany caste specialization and age-related physiological changes in a social insect. *Molecular Ecology*, 28(8), 1975-1993. <https://doi.org/10.1111/MEC.15062;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:1365294X;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER>
 55. Muñoz-Najar, U., & Sedivy, J. M. (2011). Epigenetic control of aging. *Antioxidants and Redox Signaling*, 14(2), 241-259. <https://doi.org/10.1089/ARS.2010.3250>
 56. Murach, K. A., Dimet-Wiley, A. L., Wen, Y., Brightwell, C. R., Latham, C. M., Dungan, C. M., Fry, C. S., & Watowich, S. J. (2022). Late-life exercise mitigates skeletal muscle epigenetic aging. *Aging Cell*, 21(1), e13527. <https://doi.org/10.1111/ACEL.13527>
 57. Murach, K. A., Mobley, C. B., Zdunek, C. J., Frick, K. K., Jones, S. R., McCarthy, J. J., Peterson, C. A., & Dungan, C. M. (2020). Muscle memory: myonuclear accretion, maintenance, morphology, and miRNA levels with training and detraining in adult mice. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 11(6), 1705-1722. <https://doi.org/10.1002/JCSM.12617>
 58. Ocampo, A., Mrabti, C., Yang, N., Desdín-Micó, G., Alonso-Calleja, A., Vilchez-Acosta, A., Pico, S., Parras, A., Piao, Y., Schoenfeldt, L., Luo, S., Haghani, A., Brooke, R. T., Maza, M. del C., Branchina, C., Maroun, C. Y., von Meyenn, F., Naveiras, O., Horvath, S., ... Bignon, Y. (2024). Loss of H3K9 trimethylation leads to premature aging. *Research Square*, rs.3.rs-4012025. <https://doi.org/10.21203/RS.3.RS-4012025/V1>
 59. Ocampo, A., Reddy, P., Martinez-Redondo, P., Platero-Luengo, A., Hatanaka, F., Hishida, T., Li, M., Lam, D., Kurita, M., Beyret, E., Araoka, T., Vazquez-Ferrer, E., Donoso, D., Roman, J. L., Xu, J., Rodriguez Esteban, C., Nuñez, G., Nuñez Delicado, E., Campistol, J. M., ... Izpisua Belmonte, J. C. (2016). In Vivo Amelioration of Age-Associated Hallmarks by Partial Reprogramming. *Cell*, 167(7), 1719-1733.e12. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2016.11.052/ATTACHMENT/F1E53D0C-7AAC-4A98-B8FB-88930A0705C8/MMC1.PDF>

60. O'Sullivan, R. J., & Karlseder, J. (2012). The great unravelling: Chromatin as a modulator of the aging process. *Trends in Biochemical Sciences*, 37(11), 466-476. <https://doi.org/10.1016/J.TIBS.2012.08.001/ASSET/E331D257-DA4F-48BF-8C31-11FDABFD62D7/MAIN.ASSETS/GR4.SML>
61. Pagiatakis, C., Musolino, E., Gornati, R., Bernardini, G., & Papait, R. (2021). Epigenetics of aging and disease: a brief overview. *Aging Clinical and Experimental Research*, 33(4), 737-745. <https://doi.org/10.1007/S40520-019-01430-0/FIGURES/3>
62. Pal, S., & Tyler, J. K. (2016). Epigenetics and aging. *Science Advances*, 2(7). <https://doi.org/10.1126/SCIADV.1600584/ASSET/16967970-B910-4964-A673-123454700F13/ASSETS/GRAPHIC/1600584-F4.JPEG>
63. Pamplona, R., Jové, M., Gómez, J., & Barja, G. (2023). Whole organism aging: Parabiosis, inflammaging, epigenetics, and peripheral and central aging clocks. The ARS of aging. *Experimental Gerontology*, 174, 112137. <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2023.112137>
64. Pereira, B., Correia, F. P., Alves, I. A., Costa, M., Gameiro, M., Martins, A. P., & Saraiva, J. A. (2024). Epigenetic reprogramming as a key to reverse ageing and increase longevity. *Ageing Research Reviews*, 95, 102204. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2024.102204>
65. Poulsen, P., Esteller, M., Vaag, A., & Fraga, M. F. (2007). The Epigenetic Basis of Twin Discordance in Age-Related Diseases. *Pediatric Research* 2007 61:7, 61(7), 38-42. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e31803c7b98>
66. Quach, A., Levine, M. E., Tanaka, T., Lu, A. T., Chen, B. H., Ferrucci, L., Ritz, B., Bandinelli, S., Neuhauser, M. L., Beasley, J. M., Snetselaar, L., Wallace, R. B., Tsao, P. S., Absher, D., Assimes, T. L., Stewart, J. D., Li, Y., Hou, L., Baccarelli, A. A., ... Horvath, S. (2017). Epigenetic clock analysis of diet, exercise, education, and lifestyle factors. *Aging (Albany NY)*, 9(2), 419. <https://doi.org/10.18632/AGING.101168>
67. Raj, K., & Horvath, S. (2020). Current perspectives on the cellular and molecular features of epigenetic ageing. *Experimental Biology and Medicine*, 245(17), 1532-1542. <https://doi.org/10.1177/1535370220918329>
68. Renard, T., Martinet, B., De Souza Araujo, N., & Aron, S. (2023). DNA methylation extends lifespan in the bumblebee *Bombus terrestris*. *Proceedings of the Royal Society B*, 290(2012). <https://doi.org/10.1098/RSPB.2023.2093>
69. Rothermund, K., Englert, C., & Gerstorf, D. (2023). Explaining Variation in Individual Aging, Its Sources, and Consequences: A Comprehensive Conceptual Model of Human Aging. *Gerontology*, 69(12), 1437-1447. <https://doi.org/10.1159/000534324>
70. Sailani, M. R., Halling, J. F., Møller, H. D., Lee, H., Plomgaard, P., Pilegaard, H., Snyder, M. P., & Regenberg, B. (2019). Lifelong physical activity is associated with promoter hypomethylation of genes involved in metabolism, myogenesis, contractile properties and oxidative stress resistance in aged human skeletal muscle. *Scientific Reports* 2019 9:1, 9(1), 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37895-8>
71. Sarkar, T. J., Quarta, M., Mukherjee, S., Colville, A., Paine, P., Doan, L., Tran, C. M., Chu, C. R., Horvath, S., Qi, L. S., Bhutani, N., Rando, T. A., & Sebastiano, V. (2020). Transient non-integrative expression of nuclear reprogramming factors promotes multifaceted amelioration of aging in human cells. *Nature Communications* 2020 11:1, 11(1), 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15174-3>
72. Saul, D., & Kosinsky, R. L. (2021). Epigenetics of Aging and Aging-Associated Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol. 22, Page 401, 22(1), 401. <https://doi.org/10.3390/IJMS22010401>
73. Schumacher, B., Pothof, J., Vijg, J., & Hoeijmakers, J. H. J. (2021). The central role of DNA damage in the ageing process. *Nature* 2021 592:7856, 592(7856), 695-703. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03307-7>
74. Shi, Y. Y., Huang, Z. Y., Zeng, Z. J., Wang, Z. L., Wu, X. B., & Yan, W. Y. (2011). Diet and Cell Size Both Affect Queen-Worker Differentiation through DNA Methylation in Honey Bees (*Apis mellifera*, Apidae). *PLOS ONE*, 6(4), e18808. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0018808>
75. Simpkin, A. J., Hemani, G., Suderman, M., Gaunt, T. R., Lyttleton, O., Mcardle, W. L., Ring, S. M., Sharp, G. C., Tilling, K., Horvath, S., Kunze, S., Peters, A., Waldenberger, M., Ward-

- Caviness, C., Nohr, E. A., Sørensen, T. I. A., Relton, C. L., & Smith, G. D. (2016). Prenatal and early life influences on epigenetic age in children: a study of mother–offspring pairs from two cohort studies. *Human Molecular Genetics*, 25(1), 191-201. <https://doi.org/10.1093/HMG/DDV456>
76. Simpson, D. J., & Chandra, T. (2021). Epigenetic age prediction. *Aging Cell*, 20(9), e13452. <https://doi.org/10.1111/ACEL.13452>
 77. Simpson, D. J., Olova, N. N., & Chandra, T. (2021). Cellular reprogramming and epigenetic rejuvenation. *Clinical Epigenetics* 2021 13:1, 13(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/S13148-021-01158-7>
 78. Slagboom, P. E., Beekman, M., Passtoors, W. M., Deelen, J., Vaarhorst, A. A. M., Boer, J. M., Van Den Akker, E. B., Van Heemst, D., De Craen, A. J. M., Maier, A. B., Rozing, M., Mooijaart, S. P., Heijmans, B. T., & Westendorp, R. G. J. (2011). Genomics of human longevity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 366(1561), 35-42. <https://doi.org/10.1098/RSTB.2010.0284>
 79. Sturm, Á., Sasköi, É., Hotzi, B., Tarnóci, A., Barna, J., Bodnár, F., Sharma, H., Kovács, T., Ari, E., Weinhardt, N., Kerepesi, C., Perczel, A., Ivics, Z., & Vellai, T. (2023). Downregulation of transposable elements extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature Communications*, 14(1), 1-18. <https://doi.org/10.1038/S41467-023-40957-9>
 80. Taylor, J. R., Wood, J. G., Mizerak, E., Hinthorn, S., Liu, J., Finn, M., Gordon, S., Zingas, L., Chang, C., Klein, M. A., Denu, J. M., Gorbunova, V., Seluanov, A., Boeke, J. D., Sedivy, J. M., & Helfand, S. L. (2022). Sirt6 regulates lifespan in *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(5), e2111176119. <https://doi.org/10.1073/PNAS.2111176119>
 81. Thier, M., Wörsdörfer, P., Lakes, Y. B., Gorris, R., Herms, S., Opitz, T., Seiferling, D., Quandel, T., Hoffmann, P., Nöthen, M. M., Brüstle, O., & Edenhofer, F. (2012). Direct conversion of fibroblasts into stably expandable neural stem cells. *Cell Stem Cell*, 10(4), 473-479. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.03.003>
 82. Turner, D. C., Gorski, P. P., Maasar, M. F., Seaborne, R. A., Baumert, P., Brown, A. D., Kitchen, M. O., Erskine, R. M., Dos-Remedios, I., Voisin, S., Eynon, N., Sultanov, R. I., Borisov, O. V., Larin, A. K., Semenova, E. A., Popov, D. V., Generozov, E. V., Stewart, C. E., Drust, B., ... Sharples, A. P. (2020). DNA methylation across the genome in aged human skeletal muscle tissue and muscle-derived cells: the role of HOX genes and physical activity. *Scientific Reports* 2020 10:1, 10(1), 1-19. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72730-z>
 83. Van Dongen, J., Nivard, M. G., Willemsen, G., Hottenga, J. J., Helmer, Q., Dolan, C. V., Ehli, E. A., Davies, G. E., Van Iterson, M., Breeze, C. E., Beck, S., Suchiman, H. E., Jansen, R., Van Meurs, J. B., Heijmans, B. T., Slagboom, P. E., & Boomsma, D. I. (2016). Genetic and environmental influences interact with age and sex in shaping the human methylome. *Nature Communications* 2016 7:1, 7(1), 1-13. <https://doi.org/10.1038/ncomms11115>
 84. Vetter, V. M., Spira, D., Banszerus, V. L., & Demuth, I. (2020). Epigenetic Clock and Leukocyte Telomere Length Are Associated with Vitamin D Status but not with Functional Assessments and Frailty in the Berlin Aging Study II. *The Journals of Gerontology: Series A*, 75(11), 2056-2063. <https://doi.org/10.1093/GERONA/GLAA101>
 85. Vijg, J. (2021). From DNA damage to mutations: All roads lead to aging. *Ageing Research Reviews*, 68, 101316. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2021.101316>
 86. Wang, K., Liu, H., Hu, Q., Wang, L., Liu, J., Zheng, Z., Zhang, W., Ren, J., Zhu, F., & Liu, G. H. (2022). Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2022 7:1, 7(1), 1-22. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01211-8>
 87. Wang, T., Tsui, B., Kreisberg, J. F., Robertson, N. A., Gross, A. M., Yu, M. K., Carter, H., Brown-Borg, H. M., Adams, P. D., & Ideker, T. (2017). Epigenetic aging signatures in mice livers are slowed by dwarfism, calorie restriction and rapamycin treatment. *Genome Biology*, 18(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/S13059-017-1186-2/FIGURES/3>
 88. Wen, Y., Dungan, C. M., Mobley, C. B., Valentino, T., Von Walden, F., & Murach, K. A. (2021). Nucleus Type-Specific DNA Methylomics Reveals Epigenetic “Memory” of Prior Adaptation in Skeletal Muscle. *Function*, 2(5). <https://doi.org/10.1093/FUNCTION/ZQAB038>

89. Wiley, J. C., Pettan-Brewer, C., & Ladiges, W. C. (2011). Phenylbutyric acid reduces amyloid plaques and rescues cognitive behavior in AD transgenic mice. *Aging Cell*, 10(3), 418-428. <https://doi.org/10.1111/J.1474-9726.2011.00680.X;WGROU:STRING:PUBLICATION>
90. Wood, J. G., Jones, B. C., Jiang, N., Chang, C., Hosier, S., Wickremesinghe, P., Garcia, M., Hartnett, D. A., Burhenn, L., Neretti, N., & Helfand, S. L. (2016). Chromatin-modifying genetic interventions suppress age-associated transposable element activation and extend life span in *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(40), 11277-11282. https://doi.org/10.1073/PNAS.1604621113/SUPPL_FILE/PNAS.1604621113.SD01.XLS
91. Wu, X., Huang, Q., Javed, R., Zhong, J., Gao, H., & Liang, H. (2019). Effect of tobacco smoking on the epigenetic age of human respiratory organs. *Clinical Epigenetics*, 11(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/S13148-019-0777-Z/FIGURES/5>
92. Takahashi, K., Okita, K., & Nakagawa, M. Yamanaka, S. (2007). Induction of pluripotent stem cells from fibroblast cultures. *Nature Protocols* 2007 2(12), 3081-3089. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.418>
93. Yoo, Y. E., & Ko, C. P. (2011). Treatment with trichostatin A initiated after disease onset delays disease progression and increases survival in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Experimental Neurology*, 231(1), 147-159. <https://doi.org/10.1016/J.EXPNEUROL.2011.06.003>
94. Yousefzadeh, M., Henpita, C., Vyas, R., Soto-Palma, C., Robbins, P., & Niedernhofer, L. (2021). Dna damage—how and why we age? *eLife*, 10, 1-17. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.62852>
95. Yu, G., Wu, Q., Gao, Y., Chen, M., & Yang, M. (2019). The Epigenetics of Aging in Invertebrates. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol. 20, Page 4535, 20(18), 4535. <https://doi.org/10.3390/IJMS20184535>
96. Zhang, B., Lee, D. E., Trapp, A., Tyshkovskiy, A., Lu, A. T., Bareja, A., Kerepesi, C., McKay, L. K., Shindyapina, A. V., Dmitriev, S. E., Baht, G. S., Horvath, S., Gladyshev, V. N., & White, J. P. (2023). Multi-omic rejuvenation and life span extension on exposure to youthful circulation. *Nature Aging*, 3(8), 948-964. <https://doi.org/10.1038/S43587-023-00451-9;TECHMETA=13,23,38,91;SUBJMETA=176,1988,208,443,631,7;KWRD=AGEING,DNA+METHYLATION>
97. Zhang, W., Qu, J., Liu, G. H., & Belmonte, J. C. I. (2020). The ageing epigenome and its rejuvenation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2020 21(3), 137-150. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0204-5>