

В монографии рассматривается ключевая роль возраст-зависимого накопления повреждений ДНК в процессе старения и значение механизмов репарации ДНК в определении продолжительности жизни. С возрастом происходит накопление повреждений ДНК, соматических мутаций и хромосомных aberrаций. Одновременно происходит снижение эффективности некоторых механизмов репарации ДНК, в том числе эксцизионной репарации оснований и нуклеотидов, репарации мисметчей, репарации однонитевых разрывов, воссоединения негомологичных концов. Возрастное увеличение уровня повреждений ДНК ведет к изменениям в экспрессии генов, активации клеточно-неавтономных эффектов, клеточному старению и раку. Мутации в генах, участвующих в контроле репарации ДНК приводят к развитию синдромов ускоренного старения. Изложены результаты по влиянию сверхэкспрессии генов контроля репарации ДНК на продолжительность жизни *Drosophila melanogaster*. Рассмотрены данные о роли процессов репарации в формировании гормезиса и радиационно-индуцированного адаптивного ответа. Книга предназначена для специалистов в области генетики и геронтологии.

РОЛЬ РЕПАРАЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК В ДОЛГОЛЕТИИ

М.В. Шапошников, Е.Н. Прошкина, Л.А. Шилова, А.А. Москалев

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт биологии Коми научного центра  
Уральского отделения Российской академии наук

*М.В. Шапошников, Е.Н. Прошкина, Л.А. Шилова, А.А. Москалев*

# РОЛЬ РЕПАРАЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК В ДОЛГОЛЕТИИ



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт биологии Коми научного центра  
Уральского отделения Российской академии наук

М.В. Шапошников, Е.Н. Прошкина, Л.А. Шилова, А.А. Москалев

# РОЛЬ РЕПАРАЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК В ДОЛГОЛЕТИИ

Ответственный редактор  
д.б.н. Омелянчук Л.В.

Товарищество научных изданий КМК  
Москва ❖ 2015

УДК 575.16

ББК 28.034.7+28.041.10

Р68

Роль репарации повреждений ДНК в долголетию / М. В. Шапошников [и др.] Федеральное гос. бюджетное учреждение науки, Ин-т биологии Коми науч. центра Уральского отд-ния Российской акад. наук. Товарищество научных изданий КМК. 2015. 164 с.

В монографии рассматривается ключевая роль возраст-зависимого накопления повреждений ДНК в процессе старения и значение механизмов репарации ДНК в определении продолжительности жизни. С возрастом происходит накопление повреждений ДНК, соматических мутаций и хромосомных aberrаций. Одновременно происходит снижение эффективности некоторых механизмов репарации ДНК, в том числе эксцизионной репарации оснований и нуклеотидов, репарации мисметчей, репарации одностранных разрывов, воссоединения негомологичных концов. Возрастное увеличение уровня повреждений ДНК ведет к изменениям в экспрессии генов, активации клеточно-неавтономных эффектов, клеточному старению и раку. Мутации в генах, участвующих в контроле репарации ДНК приводят к развитию синдромов ускоренного старения.

Изложены результаты по влиянию сверхэкспрессии генов контроля репарации ДНК на продолжительность жизни *Drosophila melanogaster*. Рассмотрены данные о роли процессов репарации в формировании гормезиса и радиационно-индуцированного адаптивного ответа.

Книга предназначена для специалистов в области генетики и геронтологии.

Ключевые слова: репарация ДНК, старение, продолжительность жизни, *Drosophila melanogaster*.

Табл. 5. Ил. 9. Библ. 689 назв.

**Ответственный редактор д.б.н. Омелянчук А.В.**

**Рецензенты:**

д-р биол. наук Е.Г. Пасюкова

д-р биол. наук А.Н. Осипов

Shaposhnikov M., Proshkina E., Shilova L., Moskalev A., The role of DNA repair in longevity. 2015. 164 p.

The book considers the role of the age-dependent accumulation of DNA damage in the aging process and the significance of DNA repair mechanisms in determining of lifespan. The DNA damage, somatic mutations and chromosomal aberrations are accumulated with age. Simultaneously the efficiency of certain DNA repair mechanisms, including base and nucleotide excision repair, mismatch repair, single-strand break repair, nonhomologous end joining are decrease. Age-dependent increase of the DNA damage level leads to changes in gene expression, activation of cell-nonautonomous effects, cell senescence and cancer. Mutations in genes involved in the control of DNA repair led to the development of accelerated aging syndromes.

The results on the effect of DNA repair genes overexpression on *Drosophila melanogaster* lifespan are presented. The original data on the role of DNA repair processes in the formation of hormesis and radiation-induced adaptive response are considered.

The book is intended for specialists in the field of genetics and gerontology.

Key words: DNA Repair, Aging, Lifespan, *Drosophila melanogaster*.

Tabl. 5. Il. 9. Bibl. 689.

ISBN 978-5-9906564-6-8

© ИБ Коми НЦ УрО РАН, 2015

# Оглавление

<b>Введение</b> .....	4
<b>Глава 1.</b> Накопление повреждений ДНК и соматических мутаций с возрастом .....	6
1.1. АП-сайты и ДНК-аддукты .....	7
1.2. Разрывы цепей ДНК, перекрестные сшивки и хромосомные aberrации .....	12
1.3. Перемещения мобильных генетических элементов .....	14
<b>Глава 2.</b> Снижение эффективности путей репарации ДНК в процессе старения .....	17
2.1. Механизмы репарации ДНК .....	17
2.2. Репарация ДНК и старение .....	20
<b>Глава 3.</b> Повреждения ДНК и возрастные изменения эпигенетических механизмов контроля активности генов .....	31
<b>Глава 4.</b> Индукция неавтономных клеточных эффектов в ответ на возраст-зависимое накопление повреждений ДНК .....	38
<b>Глава 5.</b> Роль накопления повреждений ДНК и снижения эффективности репарации ДНК в возрастных патологиях.....	41
5.1. Заболевания преждевременного старения.....	41
5.2. Старение стволовых клеток .....	46
5.3. Дисфункция митохондрий .....	47
5.4. Повреждение ДНК и связанные со старением заболевания .....	51
<b>Глава 6.</b> Роль генов долголетия в репарации ДНК.....	55
<b>Глава 7.</b> Сверхэкспрессия генов репарации ДНК и продолжительность жизни <i>Drosophila melanogaster</i> .....	84
<b>Глава 8.</b> Влияние диеты на эффективность репарации ДНК и накопление повреждений ДНК.....	91
<b>Глава 9.</b> Роль репарации ДНК в гормезисе и радиационно-индуцированном адаптивном ответе.....	96
<b>Заключение</b> .....	105
<b>Список литературы</b> .....	108

## Введение

Старение организма определяют как разрушительный процесс, ведущий к недостаточности физиологических функций и гибели клеток, ограничению адаптационных возможностей, снижению надежности, развитию возрастной патологии и увеличению вероятности смерти (Фролькис, Мурадян, 1988). Как показали многолетние экспериментальные исследования разных авторов, процесс старения сопровождается накоплением повреждений макромолекул клетки, включая белки, липиды и нуклеиновые кислоты (Harman, 1956; Orgel, 1963; Morley, 1995; Weinert, Timiras, 2003). Несмотря на то, что ДНК не является единственной мишенью для возраст-зависимого изнашивания, она играет ключевую роль в регуляции всех внутриклеточных процессов, в связи с чем повреждению данной макромолекулы уделяется особое внимание (Gorbunova et al., 2007b; Moskalev et al., 2013a).

Еще в конце 1950-х гг Г. Фейла и Л. Сцилард предложили теории, согласно которым главной причиной старения является возраст-зависимое накопление «соматических мутаций» (Failla, 1958; Szilárd, 1959). В пользу правильности «теории соматических мутаций» свидетельствовало увеличение скорости старения организмов после воздействия факторов, повреждающих ДНК, например, высоких доз ионизирующей радиации (Terzian, 1953; Clark, Rubin, 1961; Sacher, 1963). Позже П. Александер, предложил теорию, согласно которой основной причиной старения являются повреждения ДНК, накапливающиеся в связи со снижением эффективности процесса репарации в процессе дифференцировки клеток (Alexander, 1967).

Возраст-зависимое накопление повреждений ДНК прежде всего связано со снижением активности различных видов репарации ДНК: прямое восстановление, эксцизионная репарация оснований и эксцизионная репарация нуклеотидов, репарация мисметчей, репарация одонитевых разрывов, гомологичная рекомбинация, одонитевый отжиг, негомологичное воссоединение концов (Gorbunova et al., 2007b; Moskalev et al., 2013a). Как следствие, увеличение уровня повреждений ДНК на фоне снижения активности механизмов репарации сопровождается накоплением соматических мутаций у таких модельных организмов как дрозофила (García et al., 2010), мышь (Busuttill et al., 2007), и человек

(Holstege et al., 2014; Li et al., 2014). Накопление мутаций ведет к канцерогенезу, увеличению количества нежизнеспособных клеток и старению на клеточном, тканевом и организменном уровнях (Hoeijmakers, 2009; Seviour, Lin, 2010; Merino et al., 2015).

Мутации в генах, кодирующих белки, вовлеченные в ответ на повреждение и репарацию ДНК, вызывают геномную нестабильность и ускоренное старение (Licht et al., 2003; Opresko et al., 2003; Antoccia et al., 2006; Nijnik et al., 2007a; Garinis et al., 2008; Schumacher et al., 2009; Coppedè, Migliore, 2010; Derheimer, Kastan, 2010; Kee, D'Andrea, 2010; Egly, Coin, 2011). Напротив, в ряде исследований, выполненных на рыбах, рептилиях и млекопитающих, было обнаружено, что долгоживущие организмы имеют повышенный уровень репарации повреждений ДНК (Promislow, 1994; Kim et al., 2011; Seim et al., 2013, 2014; Keane et al., 2015). Положительный эффект на продолжительность жизни наблюдается при сверхэкспрессии некоторых генов репарации ДНК у дрозофил (Plyusnina et al., 2011; Shaposhnikov et al., 2011) и мышей (Mao et al., 2011, 2012a; Kanfi et al., 2012; De Luca et al., 2013).

Данная монография посвящена рассмотрению роли повреждения и репарации ДНК в старении и долголетию. В ней рассматриваются основные источники и типы повреждений ДНК, механизмы репарации ДНК, причины и последствия накопления соматических мутаций, приведены оригинальные результаты, показывающие изменение продолжительности жизни в случае мутаций или сверхэкспрессии генов ответа на повреждение ДНК и репарации ДНК.

## Накопление повреждений ДНК и соматических мутаций с возрастом

С увеличением хронологического возраста повышается уровень генетических мутаций, повреждений и нерасхождений хромосом, транспозиций мобильных генетических элементов, изменений пар оснований и микросателлитных повторов, окислительных повреждений ДНК (Wojda, Witt, 2003; Woodruff, Thompson, 2003). Это сопровождается снижением активности различных механизмов репарации ДНК (Rattan, 1989; Gorbunova et al., 2007a; Best, 2009; Freitas, de Magalhães, 2011; Moskalev et al., 2013b). Накопление повреждений ДНК с возрастом приводит к изменениям в экспрессии генов (Radak, Boldogh, 2010), старению и канцерогенезу (Hoeijmakers, 2009; Vijg, 2014).

Мутагенез тесно связан с повреждением ДНК, поэтому очень сложно вычленить вклад каждого из этих процессов в старение по отдельности. Повреждение ДНК вызывает большое количество ответных реакций клетки: ингибирование транскрипции и репликации, нарушение клеточного цикла, транскрипционный мутагенез, клеточное старение, гибель клеток.

Теории, которые связывают старение с повреждением ДНК и соматическими мутациями, имеют широкий спектр доказательств:

1. Мутации в генах ферментов репарации ДНК приводят к синдромам ускоренного старения, так называемым, частичным прогериям (Nikitin et al., 1997; Mallery et al., 1998; Lehmann, 2003; Opresko et al., 2003; von Kobbe et al., 2004; Carter et al., 2005; Cleaver, 2005; Kujoth et al., 2005a; Navarro et al., 2006; Scaffidi, Misteli, 2006).
2. У модельных животных, подвергаемых воздействию высоких доз ионизирующего излучения и химических мутагенов, например, 5-бромо-2'-дезоксинуридина, наблюдается ускоренное старение (Anisimov, Osipova, 1992; Акифьев и др., 1997).
3. С возрастом повышается частота возникновения различных цитогенетических, мутагенных и молекулярно-генетических нарушений (таблица 1), поскольку происходит ухудшение работы механизмов репарации ДНК (Woodruff, Thompson, 2003; Soerensen et al., 2009; Zhang et al., 2010; Maslov et al., 2013; Vijg, Suh, 2013).

В ДНК постоянно возникают различные типы ошибок (спонтанный мутагенез) и повреждений (индуцированный мутагенез). Ядерная ДНК подвергается таким повреждающим процессам, как гидролиз, окисление и алкилирование. Могут происходить делеции, инсерции и замены нуклеотидов, перекрестные сшивки с другими полинуклеотидами или белками, одно- и двунитевые разрывы ДНК, хромосомные aberrации и обмены сестринскими хроматидами. При неправильной репарации ДНК или в случае ее отсутствия такие премутационные события переходят в мутации, анеуплоидию и амплификацию генов, потерю гетерозиготности, репродуктивную клеточную гибель, клеточное старение или апоптоз (Moskalev et al., 2013b). Генетическая нестабильность, в конечном счете, может приводить к развитию рака и возраст-зависимых патологий (Vijg, 2000; Vijg, Suh, 2013). Обычно повреждение ДНК происходит в результате нормальных метаболических процессов. Дефекты могут спонтанно возникать в течение жизни организма при нормальных для него условиях среды.

### 1.1. АП-сайты и ДНК-аддукты

Одним из типов повреждений ДНК является разрыв гликозидных связей между пуриновыми или пиримидиновыми основаниями и сахарами, приводящими к образованию апуриновых/апиримидиновых сайтов (АП-сайтов). Формирование АП-сайтов приводит к замене оснований нуклеотидов, сдвигам рамки считывания или последующему разрыву цепей ДНК. АП-сайты являются наиболее распространенным типом спонтанных повреждений ДНК (Talpaert-Borle, 1987). Г. Атамна с коллегами показали, что их количество в лейкоцитах старых людей в семь раз больше, чем у молодых (Atamna et al., 2000).

Аддукты ДНК — это другой тип повреждений ДНК, при котором фрагменты ДНК ковалентно связываются с некоторыми химическими соединениями. Аддукты ДНК разделяются на малые (окисленные или алкилированные) и большие (экзоциклические) аддукты. Одной из наиболее часто встречаемых причин возникновения аддуктов ДНК является реакция со свободными радикалами, которые могут быть представлены активными формами кислорода, метаболитами оксида азота и активными карбонильными соединениями. В качестве первичных источников свободных радикалов выступают такие внутриклеточные процессы, как окислительное фосфорилирование, метаболизм жирных кислот в пероксисомах, реакции цитохрома P450 и «оксидативный взрыв» в фагоцитах (Balaban et al., 2005).

Таблица 1.

Возраст-зависимые изменения в уровне различных типов повреждений ДНК у млекопитающих

Тип повреждения ДНК	Возраст-зависимые изменения	Вид/клетки или органы	Ссылки
1	2	3	4
Сайты без оснований: Апуриновые/ апириимидиновые сайты (АП-сайты)	Увеличение	Лейкоциты человека	(Atamna et al., 2000)
	Увеличение	Печень крыс	(Atamna et al., 2000)
	Без изменений	Мозг крыс	(Atamna et al., 2000)
Окисленные основания ДНК: 8-оксогуанин (8-охоG)	Увеличение	Нейроны человека	(Lu et al., 2004)
	Увеличение	Скелетные мышцы человека	(Mecocci et al., 1999)
	Увеличение	Печень, сердце, мозг, почки, скелетные мышцы, селезенка крыс и мышей	(Hamilton et al., 2001)
	Увеличение	Печень, почки и кишечник крыс	(Fraga et al., 1990)
	Без изменений	Мозг и семенники крыс	(Fraga et al., 1990)
	Увеличение	Печень и легкие крыс	(Wang et al., 1995)
8-гидроксиаденин (8-OHAdе)	Увеличение	Печень и легкие крыс	(Wang et al., 1995)
Алкилированные основания ДНК: O <sup>6</sup> -метилдезоксигуанин (O <sup>6</sup> -medG)	Без изменений	Тимус, кардиальный отдел желудка, тонкий кишечник крыс	(Mizoguchi et al., 1993)
	Увеличение	Печень крыс	(Park, Ames, 1988)
7-метилгуанин (m7Gua)	Увеличение	Печень крыс	(Park, Ames, 1988)

Таблица 1. (окончание)

1	2	3	4
Гликозилированные основания ДНК: N <sup>2</sup> -карбокситил-2'-дезоксигуанозин (CEdG)	Увеличение	Стареющие эмбриональные фибробласты мышей линии N1N3T3	(Breyer et al., 2011)
Перекрестные сшивки ДНК: ДНК-ДНК перекрестные сшивки ДНК-белок перекрестные сшивки	Увеличение	Печень кроликов	(Yamamoto et al., 1988)
	Увеличение	Печень, мозг, сердце мышей	(Izzotti et al., 1999)
Природные ДНК-аддукты (I-соединения): Дезоксигуанозина малондиальдегид (dG-MDA)	Увеличение	Печень, мозг, почки крыс	(Draper et al., 1995; Cai et al., 1996)
Разрывы ДНК: Однонитевые разрывы	Без изменений	Мозг, печень, почки мышей	(Fu et al., 1991)
	Без изменений	Мононуклеарные клетки периферической крови человека	(Trzeciak et al., 2012)
	Увеличение	Мозг крыс (максимум – в коре головного мозга)	(Mandavilli, Rao, 1996)
	Двунитевые разрывы	Увеличение	Мозг крыс (максимум – в коре головного мозга и гиппокампе)

К активным формам кислорода (АФК) относятся: пероксид водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), радикал гидропероксида (HO<sub>2</sub>•), гидроксильный радикал (OH•), синглетный кислород (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) и супероксид ион (O<sub>2</sub>•<sup>-</sup>) (Denisov, Afanas'ev, 2005; von Sonntag, 2006). АФК приводят к формированию более 100 типов окисленных азотистых оснований, из которых наиболее распространенным является 8-оксогуанин (8-oxoG) (Chatgililoglu,

O'Neill, 2001). 8-охоG, преимущественно, связывается с аденином и приводит к превращению GC → TA после репликации ДНК (Kasai, 1997). Формирование 8-охоG в промоторных участках ДНК представляет большую опасность, так как препятствует экспрессии генов (Lu et al., 2004). Незащищенные нуклеосомами промоторы транскрипционно активных генов крайне восприимчивы к окислению оснований и нуклеотидов. Они богаты легко окисляемыми повторами пар оснований GC, которые сложно репарируются, и 8-оксогуанин является наиболее распространенным продуктом свободнорадикального окисления нуклеотидов. Поскольку промоторные участки играют важнейшую роль в процессе транскрипции, какие-либо мутации в них могут вызывать изменения в генной экспрессии или даже полную блокировку транскрипции данного гена, которая, в свою очередь, приводит к изменениям в содержании белкового продукта (Lu et al., 2004). Наличие 8-охоG в промоторах мешает связыванию транскрипционных факторов AP-1 и Sp1 с ними (Ghosh, Mitchell, 1999). Также 8-охоG ингибирует 3-5-экзонуклеазную активность белка WRN, недостаток которого приводит к дефектам гомологичной рекомбинации и развитию синдрома Вернера (Machwe et al., 2000). Имеются данные, что синдромы с симптомами ускоренного старения (пигментная ксеродерма, атаксия телеангиэктазия, синдром Блума, анемия Фанкони) сопровождаются повышенным содержанием 8-охо-dG (Degan et al., 1995). Кроме того, окисление гуанина повышает иммуногенность ДНК и может быть причиной развития аутоиммунных заболеваний (Chen et al., 2011). Окислительные повреждения промоторных участков наиболее активных генов выключают эти гены, и данные изменения могут проявляться уже у молодых индивидуумов. Данный процесс может быть ответственным за различные возраст-зависимые заболевания (Lu et al., 2004).

Другой группой оксидантов ДНК являются активные формы азота, наиболее значимый из которых пероксинитрит (ONOO<sup>-</sup>). Активные соединения азота способны индуцировать разрывы цепей ДНК, окислительные повреждения оснований нуклеотидов, дезаминирование гуанина и аденина, и формирование 8-нитро-дезоксигуанозина, который зачастую может приводить к депуринизации (Szabó, Ohshima, 1997). Активные соединения азота также могут негативно влиять на функционирование как отдельных клеток, так и целого организма. Их накопление приводит к развитию нейродегенеративных заболеваний (Schulz et al., 1995).

Расщепление пероксидов липидов и автоокисление глюкозы приводит к образованию активных карбонильных соединений, в частности, глиоксаля и метилглиоксаля (Roberts et al., 2003). Глиоксаль вызывает окислительные повреждения в дезоксирибозе. Глиоксилированный

дезоксиситидин и глиоксаль-dG являются мутагенными аддуктами ДНК. Метилглиоксаль образует с ДНК циклический аддукт MG-3'-dGMP. Глиоксаль способен приводить к разрывам нитей ДНК, а метилглиоксаль — к перекрестным сшивкам ДНК. Эти типы повреждений ДНК вносят значительный вклад в развитие диабета первого и второго типа и в процесс старения (Abordo et al., 1999).

Химическое взаимодействие альдегидов, кетонов и эпоксидов с азотистыми основаниями в составе ДНК может приводить к возникновению экзоциклических аддуктов. Основной вклад в образование подобных повреждений вносят эндогенные альдегиды, возникающие при перекисном окислении липидов, такие как малоновый диальдегид, кротоновый альдегид, акролеин и N-гидроксиноненаль (De Bont, van Larebeke, 2004). Экзоциклические ДНК-аддукты нарушают транскрипцию, вызывают неправильную вставку нуклеотидов при репликации (трансверсии и транзиции) или разрывы нитей ДНК, блокируют или замедляют репликацию и деление клеток, вызывают делеции, обмена сестринскими хроматидами и хромосомные aberrации (Nath et al., 1996). Повреждения ДНК и мутации способствуют канцерогенезу, атеросклерозу и другим возраст-зависимым патологиям. Наибольшей мутагенной активностью обладает малоновый диальдегид, тогда как N-гидроксиноненаль является наиболее токсичным. Показано, что содержание аддукта малонового диальдегида с деоксигуанозином (M1dG), который обнаруживается в различных тканях и органах (в печени, лейкоцитах, поджелудочной железе), возрастает при старении организма (Draper et al., 1995; Cai et al., 1996). Я. Вайг с коллегами в серии работ изучили частоту и спектр изменений соматических мутаций в различных органах с возрастом, используя в качестве модели трансгенных мышей с геном *lacZ*. Наибольший уровень накопленных мутаций наблюдали в тонком кишечнике (от  $11,0 \times 10^{-5}$  у молодых животных до  $25,6 \times 10^{-5}$  у старых), который обладает крайне высокой пролиферативной активностью (Dollé et al., 2000). В таком постмитотическом органе как мозг, напротив, был выявлен наименьший уровень мутаций (от  $4,8 \times 10^{-5}$  у молодых особей до  $5,0 \times 10^{-5}$  у старых) (Dollé et al., 1997). Таким образом, высокая митотическая активность связана с повышенной частотой образования мутаций, что может быть связано с ошибками репликации. Однако это не единственный возможный фактор, так как для селезенки и семенников показаны меньшие уровни мутаций, чем для сердца и печени (Dollé et al., 2000). Кроме того, авторы исследовали различия в спектре мутаций. Точковые мутации зависят от точности репликации и, в первую очередь, обнаруживаются в пролиферирующих органах (например, кишечнике), а большие геномные перестройки не связаны с процессом репликации и преоблада-

ют в постмитотических тканях (печени и сердце) (Busutil et al., 2007). Таким образом, частота и спектр возраст-зависимого накопления соматических мутаций зависит не только от типа органа, но также от пролиферативной активности его клеток.

## 1.2. Разрывы цепей ДНК, перекрестные сшивки и хромосомные аберрации

Однонитевые разрывы ДНК являются наиболее распространенным типом повреждений ДНК. В каждой клетке образуется несколько десятков однонитевых разрывов ДНК в течение суток в результате действия пероксинитрита (цитотоксичное производное оксида азота) и гидроксильного радикала, а также во время промежуточной стадии эксцизионной репарации ДНК при избыточной активности топоизомеразы I (Caldecott, 2008). Если репарация ДНК замедлена, однонитевые разрывы приводят к коллапсу репликационной вилки, блоку транскрипции или чрезмерной активации поли(АДФ-рибоза)полимеразы I (PARP-I), приводящей к некрозу клеток из-за воспалительных процессов и истощения пула АТФ (Halmosi et al., 2001). В то же время, исследование количества однонитевых разрывов в мозге, печени и почках мышей не выявило каких-либо возраст-зависимых отклонений от спонтанного уровня повреждений (Fu et al., 1991). Количество однонитевых разрывов также не повышалось в случае со старением домашних мух (Newton et al., 1989b).

Двунитевые разрывы ДНК являются наиболее опасным типом повреждений ДНК, который часто приводит к летальному исходу для клеток. Неотрепарированные двунитевые разрывы приводят к потере целых участков хромосом и подвергают опасности жизнь клетки, поскольку неправильно восстановленное повреждение ДНК является причиной геномной нестабильности и хромосомных перестроек, которые часто наблюдаются у старых животных (Morgan et al., 1998). Например, 82% гематопоэтических стволовых клеток у старых мышей содержит сайты скопления фосфорилированного гистона H2AX, который является индикатором двунитевых разрывов ДНК (Rossi et al., 2007a). Часто такие стволовые клетки неспособны прекратить пролиферацию, а потому запускается механизм их апоптоза (Sharpless, DePinho, 2007). Старые крысы показывают в четыре раза более высокий уровень двунитевых повреждений ДНК по сравнению с молодыми особями (Mandavilli, Rao, 1996).

Хромосомные аберрации — это изменения в структуре хромосом, причиной которых является их разрыв с последующим перемещением

ем, потерей или удвоением генетического материала. Хромосомные aberrации вносят вклад в процесс старения в соматических клетках. Нестабильные хромосомные aberrации (дицентрики, кольца и фрагменты) вызывают клеточную гибель, тогда как стабильные (транслокации, инсерции) предшествуют опухолеобразованию и могут влиять на жизненные функции клеток (Wojda, Witt, 2003). Количество клеток с хромосомными aberrациями увеличивается с возрастом в результате нарушения репарации в G2 фазе клеточного цикла (Wojda, Witt, 2003). В периферических лимфоцитах и фибробластах кожи наблюдается возраст-зависимое увеличение частоты потери хромосом, известное как гипоплоидия, (в первую очередь, половых X- и Y-хромосом у самок и самцов, соответственно) и в целом изменение числа хромосом в кариотипе, называемое анеуплоидией (Horsman et al., 1987; Guttenbach et al., 1995). Кроме того, FISH-анализ интерфазных ядер у человека показал значительное увеличение с возрастом доли анеуплоидных клеток с утраченными аутосомами 1, 4, 6, 8, 10 и 15. Многие из этих хромосом несут гены долголетия или синдромов преждевременного старения (например, синдрома Вернера). Возможно, что степень и тип анеуплоидии может обуславливать эффект дозы таких генов при старении (Guttenbach et al., 1995). Частота анеуплоидии напрямую связана с образованием микроядер. Дисфункции кинетохора и центромеры способны вызывать отставание целых хромосом или хромосомных фрагментов в анафазе. В результате в телофазе формируются микроядра, обнаруживаемые в цитоплазме дочерних клеток как малые дополнительные ядра. Этот процесс усиливается с возрастом, вследствие чего клетки пожилых содержат в три раза больше микроядер, чем молодых (Fenech, Morley, 1985). В то же время такие клетки редко способны долго поддерживать свою жизнеспособность и быстро гибнут (Wojda, Witt, 2003). Стабильные цитогенетические повреждения накапливаются с возрастом в значительно большей степени: транслокации и инсерции возрастают десятикратно. Другие хромосомные нарушения — дицентрики и ацентрики с возрастом учащаются трехкратно (Ramsey et al., 1995). Под действием различных химиотерапевтических агентов (циклофосфамидов при лечении рака, псоралена при псориазе), метилглиоксаля и малонового диальдегида, УФ- и ионизирующего излучения образуются сшивки нитей ДНК (Bordin et al., 1981; Hausheer et al., 1989; Lederer, Klaiber, 1999; Lai et al., 2008; Dextraze et al., 2010). Возраст-зависимая динамика количества межнитевых сшивок на данный момент изучена недостаточно хорошо (Grillari et al., 2007). Однако обработка с помощью индуктора межнитевых сшивок псоралена приводит к преждевременному клеточному старению в фибробластах человека (Herrmann et al., 1998). Эндогенный индуктор межнитевых сшивок малоновый диальдегид накаплива-

ется с возрастом (Mutlu-Türkoğlu et al., 2003). Дисфункция механизмов репарации межнитевых сшивок приводит к частичным прогериям, например, анемии Франкони (Knipscheer et al., 2009; Wang, Gautier, 2010) и синдрому Вернера (Poot et al., 2001). Сшивки ДНК препятствуют нормальному протеканию процессов репликации и транскрипции (Akkağ et al., 2000; Derheimer et al., 2009).

Ковалентные связи могут образовываться также между ДНК и белком. ДНК топоизомеразы образуют временные ковалентные связи с ДНК в процессе своей работы, однако ингибиторы топоизомераз приводят к образованию стабильных сшивок (Trevino et al., 2004). При накоплении разрывов в нитях ДНК образуются сшивки между ДНК и хроматиновыми белками (Lai et al., 1987). Алкилирующие агенты, ультрафиолет и ионизирующая радиация также могут вызывать ДНК-белковые сшивки. Такие сшивки блокируют в данном локусе синтез ДНК и РНК, поскольку в обоих этих процессах требуется расхождение цепей ДНК (Lai et al., 1987). С возрастом количество сшивок ДНК-белок возрастает (Izzotti et al., 1999).

### 1.3. Перемещения мобильных генетических элементов

Мобильные генетические элементы (МГЭ) — это подвижные участки генома клетки размером от тысячи до десятков тысяч пар нуклеотидов, способные к самостоятельным перемещениям как в пределах одной хромосомы, так и между хромосомами. Транспозиции мобильных генетических элементов крайне мутагенны и токсичны для соматических клеток. Внедрение мобильного элемента приводит к нарушениям функций генов, а генетическая нестабильность является фактором старения клеток. Она вызывает дерегуляцию генной экспрессии и, таким образом, является причиной возрастного нарушения клеточной физиологии, остановки клеточного роста, бласттрансформации или гибели клетки (Зайнуллин, Москалев, 2000).

В экспериментах как *in vitro* так и *in vivo* активация МГЭ вызывает инсерции, двунитевые разрывы ДНК, крупные геномные перестройки и нестабильность генома (Engels, Preston, 1984; Dupressoir et al., 1995; Barbot et al., 2002; Wallace et al., 2008; Belancio et al., 2010; Maxwell et al., 2011). Показано, что ретротранспозоны LTR сохраняют регуляторные элементы и при инсерции предоставляют близлежащим генам альтернативные промоторы и энхансеры, тем самым вмешиваясь в их экспрессию (McDonald et al., 1997).

МГЭ составляют примерно 30–50% от генома человека и участвуют в развитии более чем 100 генетических нарушений человека и различ-

ных форм рака (Xing et al., 2007; Belancio et al., 2010). Транспозиции МГЭ являются источником мутаций в стволовых клетках и составляют до 65% спонтанных повреждений ДНК (Wang et al., 2011). Показано, что повышение активности ретротранспозона *Alu* оказывает цитотоксичное действие на стволовые клетки, связанное с формированием фокусов устойчивых к репарации повреждений ДНК, снижением эффективности репаративных процессов в перичентрическом хроматине и состоянием клеточного старения. В то же время, устойчивая супрессия активности *Alu* способно обратить фенотип старения и восстановить плюрипотентные свойства клеток (Wang et al., 2011).

Частота транспозиций МГЭ увеличивается с возрастом у дрожжей (Maxwell et al., 2011), нематод (Egilmez, Shmookler Reis, 1994), млекопитающих (Dupressoir et al., 1995; Barbot et al., 2002). Следует подчеркнуть, что даже низкая, но постоянная активность МГЭ может привести к постепенному накоплению повреждений ДНК и последующему старению (St Laurent et al., 2010). Соматическая эксцизия элемента *Tc1* увеличивается более чем в 14 раз в течение жизни нематоды *Caenorhabditis elegans* (Egilmez, Shmookler Reis, 1994). Дальнейшие исследования на этом же модельном объекте показали, что транспозаза относится к числу генов, чья экспрессия увеличивается при старении (Hamilton et al., 2005). В серии работ 1990-х гг., выполненных под руководством Р. Вудруффа, установлено, что соматически активные ДНК транспозоны значительно снижают продолжительность жизни, половую и физическую активность дрозофил (Norris, Woodruff, 1992; Nikitin, Woodruff, 1995). Экспрессия распространенного ретроэлемента *LINE-1* (3000 полноразмерных копий в геноме человека) индуцирует старение фибробластов и взрослых стволовых клеток (Belancio et al., 2010). Кроме того показано, что тогда как ретротранспозоны *IAP* практически не экспрессируются в печени молодых мышей, по мере старения их активность резко увеличивается (Dupressoir et al., 1995; Barbot et al., 2002). Кроме того, существует значительная разница в количестве копий мобильных элементов *LINE-1* между видами млекопитающих (St Laurent et al., 2010). Например, у мышей количество копий *LINE-1* элементов примерно в 50 раз больше, чем у человека. Анализ полной последовательности генома ночницы Брандта выявил, что количество ретротранспозонов в геноме этого млекопитающего составляет 22%, что меньше чем у других млекопитающих и может быть причиной малого размера всего генома (Seim et al., 2013). Возможно, что наличие ретротранспозонов увеличивает вероятность повреждений ДНК и ведет к снижению продолжительности жизни. В этом случае, чем меньше ретротранспозонов содержит геном, тем больше продолжительность жизни.

Потенциальное значение МГЭ для процесса старения нашло свое

отражение в двух гипотезах. В 1990 г. В. Мюррей предположил, что активация и неконтролируемые транспозиции МГЭ в геноме могут подавить экспрессию важных генов и таким образом способствовать гибели клеток и старению организма (Murphy, 1990). В продолжение этой концепции, Г. Сен-Лоран предложил гипотезу старения человека с особым акцентом на вредных последствий транспозиций LINE-1 элемента в соматических стволовых клетках (St Laurent et al., 2010). Анализируя показатели смертности (в соответствии с моделью Гомперца) линий дрозофил, различающихся по составу МГЭ, В.В. Фролькис и Х.К. Мурадян пришли к выводу, что МГЭ увеличивают выживаемость в раннем возрасте, но снижают в более позднем, таким образом, ведут себя как фактор антагонистической плейотропии (Frolkis, Muradian, 1991).

Таким образом, при старении организма в соматических клетках наблюдается увеличение уровня определенных повреждений ДНК, включая сайты без оснований, природные ДНК-аддукты, окисленные, гликозилированные и алкилированные основания, перекрестные сшивки и двунитевые разрывы. В тоже время уровень одонитевых разрывов ДНК не изменяется с возрастом. Частота и спектр накапливаемых с возрастом соматических мутаций зависит не только от типа органа, но также от пролиферативной активности его клеток. Источником повреждений ДНК являются как внешние факторы (физические и химические мутагены), так и внутриклеточные причины (мутации в генах ферментов репарации ДНК и перемещения мобильных генетических элементов).

## Снижение эффективности путей репарации ДНК в процессе старения

### 2.1. Механизмы репарации ДНК

Каждый из видов повреждения ДНК репарируется через специфические механизмы. Наиболее простым вариантом является прямая репарация, где процесс распознавания повреждения и его восстановления осуществляется одним белком. Например, путем прямой репарации осуществляется восстановление индуцированных ультрафиолетом димеров пиримидина с помощью фототиазы (Sancar, 2003) и удаление O<sup>6</sup>-метильной группы метилированного гуанина с помощью метилгуанин ДНК-метилтрансферазы (Kaina et al., 2007).

Другим типом репарации ДНК, необходимым для удаления поврежденных оснований, АП-сайтов и односторонних разрывов ДНК является эксцизионная репарация оснований и эксцизионная репарация нуклеотидов. Эксцизионная репарация оснований запускается гликозилазами, которые осуществляют распознавание окисленных и восстановленных оснований, алкилированных и дезаминированных оснований, мисматчей (Wilson, Bohr, 2007). Фермент ДНК-гликозилаза разрушает связь между поврежденным основанием и дезоксирибозой с образованием АП-сайта (Fromme et al., 2004). Затем ДНК-гликозилаза катализирует реакцию АП-лиазы или гликозилаза-ассоциированной β-лиазы, которые разрезают 3'-конец АП-сайта, после чего сахарно-фосфатный остаток удаляется с помощью АП-эндонуклеазы 1 (APE1) (Dempfle et al., 1991). Вырезанный участок восстанавливается путем его достраивания ДНК-полимеразой β (Polβ) и сшивания ДНК-лигазой III (LigIII) в комплексе с белком XRCC1 (Carrelli et al., 1997; Beard et al., 2006). Кроме того, АП-сайт может образовываться непосредственно в результате воздействия повреждающего агента. В этом случае APE1 непосредственно связывается с АП-сайтом и надрезает его с 5'-конца. Затем комплекс из ДНК-полимеразы δ/ε (Polδ/ε), RFC и PCNA синтезирует небольшую «заплатку» из 2–10 нуклеотидов, на-

чиная с места разреза, после чего эндонуклеаза FEN-1 удаляет старый поврежденный участок цепи, а лигаза I (Lig1) сшивает цепь ДНК (Kim et al., 1998).

При более обширных повреждениях ДНК восстанавливается путем эксцизионной репарации нуклеотидов, которая подразделяется на связанную с транскрипцией репарацию и глобальную репарацию генома. Связанная с транскрипцией эксцизионная репарация нуклеотидов необходима для устранения повреждений, которые блокируют синтез мРНК на транскрибируемой цепи активного гена, а глобальная репарация восстанавливает структуру транскрипционно неактивного участка генома (Hanawalt, 2002). Каждый из этих механизмов осуществляется с помощью специфических ферментов репарации. При связанной с транскрипцией репарации процесс распознавания повреждения осуществляется с помощью РНК-полимеразы II. После того, как этот фермент выявил поврежденный участок ДНК, белки CSA и CSB активируют общий путь эксцизионной репарации нуклеотидов. В случае глобальной геномной эксцизионной репарации нуклеотидов за процесс активации репарации ответственен димер ХРС/hHR23В (Tornaletti, Hanawalt, 1999). При общем пути репарации ДНК измененную конформацию ДНК распознает белок RPA, либо ХРА, либо комплекс ХРС/TFIIH/ХРD. Один из них прикрепляется к поврежденной молекуле и присоединяет два других компонента (Reardon, Sancar, 2002). Затем происходит сборка комплекса для инициации эксцизионной репарации ДНК, при этом ХРС замещается ХРG, а к нуклеазе присоединяется комплекс ХРF/ERCC1. Белки ХРG и ХРF вырезают поврежденный участок ДНК с 3'- и 5'-концов, соответственно, образуя брешь размером 24-32 нуклеотида (Fagbemi et al., 2011). Она восстанавливается Pol $\delta/\epsilon$  при участии белков PCNA и RFC, после чего склеивается Lig1 (Shivji et al., 1995).

Репарация неправильно спаренных нуклеотидов (мисматчей) и различных петель, образующихся из-за ошибок репликации, осуществляется с помощью гетеродимеров Mut $\alpha$  (MSH2/MSH6) и Mut $\beta$  (MSH2/MSH3) (Clark et al., 2000). С одним из них другой гетеродимер Mut $\lambda$  (MLH1/PMS2) формирует комплекс и запускает процесс репарации мисматчей, в котором участвуют белки EXO1, RPA, RFC, PCNA, Pol $\delta$  и Lig1 (Kadyrov et al., 2006; Hong et al., 2008; Mastrocola, Heinen, 2010).

Репарация двунитевых разрывов ДНК осуществляется с помощью четырех различных механизмов: гомологичной рекомбинации, однонитевого отжига, DNA-ПК-зависимого негомологичного воссоединения концов ДНК, обратного негомологичного воссоединения концов ДНК (Shrivastav et al., 2008; Hartlerode, Scully, 2009; Lieber, 2010).

Гомологичная рекомбинация является наиболее надежным способом репарации двунитевых разрывов. Данный тип репарации использует неповрежденную сестринскую хроматиду в качестве матрицы для репарации двунитевого разрыва и осуществляется только после репликации ДНК. В сенесцентных клетках данный тип репарации невозможен. При гомологичной рекомбинации ATM обнаруживает двуцепочечный разрыв и фосфорилирует гистон H2AX (Burma et al., 2001). Фосфорилированный H2AX взаимодействует с белком MDC1, который усиливает киназную активность ATM, вызывая фосфорилирование гистонов на большом участке ДНК, значительные конформационные изменения ДНК и привлечение белков 53BP1, BRCA1 (Jowsey et al., 2007) и комплекса NBS1/MRE11/RAD50 (Petrini, Stracker, 2003). Нуклеазы MRE11 и CtIP осуществляют процессинг концов ДНК, создавая свободные однонитевые 3'-концы (Yuan, Chen, 2009). Далее однонитевые участки распознаются белком RPA (Wyka et al., 2003). Он, в свою очередь, привлекает белки RAD51, RAD52, RAD54, BRCA1, BRCA2, которые обеспечивают слияние поврежденной молекулы ДНК с гомологичной неповрежденной (Yang et al., 2005). После этого полимеразы  $\epsilon$  (Pol $\epsilon$ ) при участии белков PCNA, RFC и LigIII достраивает поврежденный участок ДНК по матрице (Jessberger et al., 1993). Затем происходит ренатурация восстановленных нитей ДНК и их разъединение с помощью MMS4, MUS81 и резолвазы (Schwartz, Heyer, 2011). По завершению процесса фосфатаза PP2A дефосфорилирует гистон H2AX (Chowdhury et al., 2005). Однонитевой отжиг начинается аналогично гомологичной репарации, но комплекс NBS1/MRE11/RAD50 вместе с RAD52 и RPA разделяет концы ДНК вплоть до освобождения участков, обладающих некоторой гомологичностью друг другу (Petrini, Stracker, 2003). Затем с помощью XPF/ERCC1 эти участки спариваются и негомологичные хвосты удаляются (Al-Minawi et al., 2008). При этом происходит потеря части информации.

При DNA-ПК-зависимом негомологичном воссоединении концов ДНК распознавание свободных концов ДНК происходит белками Ku70 и Ku80, которые присоединяют к себе каталитическую субъединицу (DNA-ПКcs), образуя гетеродимер ДНК-протеинкиназного комплекса (DNA-ПК) (Collis et al., 2005). Гетеродимер DNA-ПК способен фосфорилировать соседние гистоны H2AX. На следующем этапе негомологичного воссоединения концов происходит процессинг концов ДНК и удаление несвязанных концов и других повреждений с помощью белка WRN (Mahaney et al., 2009). Далее каталитическая субъединица DNA-ПКcs заменяется комплексом белков XRCC4/LigIV/XLF, которые осуществляют соединение концов ДНК (Ahnese et al.,

2006). При отсутствии каких-либо составляющих DNA-ПК гетеродимера, происходит обратное негомологическое воссоединение концов ДНК, при котором роль сенсора двуцепочечного разрыва осуществляет белок PARP-1, а процесс соединения концов – XRCC1 и LigIII (Audebert et al., 2004).

Перекрестные сшивки ДНК являются одними из наиболее опасных форм повреждений ДНК — они приводят к блокировке репликации (путем остановки репликационной вилки) и транскрипции (Akçari et al., 2000; Derheimer et al., 2009). Репарация перекрестных сшивок ДНК активируется в S-фазе клеточного цикла с помощью белков анемии Фанкони (FANC), нарушение активности которых сопровождается ускоренным старением (Knipscheer et al., 2009). Шесть белков FANC (A, C, D2, E, F и G) формируют центральный комплекс, который проявляет убиквитин-лигирующую активность по отношению к комплексу FANCI-FANCD2 через ATR-зависимый механизм (Meetei et al., 2004; Smogorzewska et al., 2007). Моноубиквитинированный FANCD2 связывается с BRCA1, BRCA2, RAD51 и обеспечивает их включение в хроматиновый комплекс (Taniguchi et al., 2002; Wang et al., 2004; Gruver et al., 2005). Белок WRN также принимает участие в формировании комплекса с белками RAD51, RAD54, RAD54B и ATR для осуществления репарации перекрестных сшивок (Otterlei et al., 2006). Для дальнейшего восстановления перекрестных сшивок используется ряд репаративных процессов, включая механизмы эксцизионной репарации нуклеотидов (Wang et al., 2012) и гомологичной рекомбинации (Hanada et al., 2006; Bhagwat et al., 2009; Rahn et al., 2010).

## 2.2. Репарация ДНК и старение

Существует несколько уровней защитных механизмов ответа на повреждение ДНК, которые включают:

1. Предотвращение повреждений ДНК (детоксификация свободных радикалов и ксенобиотиков);
2. Распознавание и репарация повреждений ДНК;
3. Остановка деления клеток с повреждениями ДНК (клеточное старение);
4. Программируемая гибель клеток с невозстанавливающимися повреждениями (апоптоз).

Гены, обеспечивающие эти механизмы, в нормальном состоянии способны предотвращать накопление повреждений ДНК, поддерживать стабильность генома, снижать риск развития рака и отсрочивать

старение. Дерегуляция активности этих генов, в свою очередь, может обуславливать синдромы ускоренного старения (Mallery et al., 1998; Lehmann, 2003; Opresko et al., 2003; von Kobbe et al., 2004; Cleaver, 2005; Navarro et al., 2006; Scaffidi, Misteli, 2006). Защитные гены, которые отвечают за задержку клеточного цикла при повреждении ДНК и гибель клеток при возникновении нерепарируемых повреждений включают гены опухолевых супрессоров, например, *p53*. Такие гены часто инактивированы в результате мутаций или эпигенетического сайленсинга в различных типах раковых клеток (Parazoglu, Mills, 2007). С другой стороны, усиление функций опухолевых супрессоров также ингибирует пролиферацию стволовых клеток и повышает частоту апоптоза и скорость старения соматических клеток, опосредуя таким образом процесс старения организма в целом (Parazoglu, Mills, 2007; Fujita et al., 2009; Mondal et al., 2013).

В процессе старения первыми выходят из строя системы, для поддержания которых в большом количестве необходима энергия, или изменения которых необратимы. Подобной системой является система поддержания целостности генома. Количество энергии, расходуемое на обнаружение и восстановление повреждений ДНК десятками различных ферментов очень велико, поэтому нарушения в геноме часто оказываются невосстановленными и необратимыми (Хесин, 1984). Спонтанные повреждения ДНК и их восстановление находятся в состоянии баланса в молодых клетках, однако с возрастом происходит ухудшение репаративных способностей, что приводит к накоплению повреждений и геномной нестабильности (Wojda, Witt, 2003). Геномная нестабильность, в свою очередь, является одной из главных причин старения у всех эукариот (Хесин, 1984). Накопление повреждений ДНК с возрастом, с одной стороны, является результатом воздействия спонтанных или индуцированных внешнесредовых и физиологических повреждающих факторов, а, с другой стороны, связано со снижением репаративных способностей клеток (табл. 2). Скорость возникновения новых спонтанных повреждений с возрастом снижается в различных тканях, так как происходит замедление метаболических реакций организма. В то же время, общий уровень повреждений возрастает, что можно объяснить только снижением эффективности репарации ДНК (Loft, Poulsen, 1996).

Сниженный уровень и эффективность репарации ДНК, в первую очередь, связаны с меньшим количеством и активностью ферментов репарации ДНК (Soerensen et al., 2009; Zhang et al., 2010). Например, пониженная активность ДНК-гликозилазы и сниженный уровень эксцизионной репарации нуклеотидов увеличивают количество АП-сайтов в

Таблица 2.

Возраст-зависимые изменения в механизмах репарации ДНК

Механизм репарации ДНК	Возраст-зависимые изменения	Эффекты	Вид/клетки или органы	Ссылки
1	2	3	4	5
Прямая репарация	Сниженная активность O <sup>6</sup> -метилгуанин ДНК-метилтрансферазы	Связанный с алкилированием мутагенез и канцерогенез	Мозг человека	(Silber et al., 1996)
	Недостаток ДНК-полимеразы β и ДНК-лигазы	Увеличение количества мисмагчей, модифицированных оснований, сайтов без оснований, оксидативных повреждений ДНК	Нейроны крыс	(Rao et al., 2000; Krishna et al., 2005)
Экцизионная репарация оснований	Сниженная активность 3-метиладенин ДНК-гликозилазы	Накопление АП-сайтов	Лейкоциты человека	(Atamna et al., 2000)
	Снижение экспрессии 8-оксогуанин ДНК-гликозилазы 1, АП-эндонуклеазы и ДНК-полимеразы γ	Накопление мутаций мтДНК и возраст-зависимый патогенез катаракт	Хрусталик глаза у крыс	(Zhang et al., 2010)
	Сниженная индукцибельность ДНК-полимеразы β и АП-эндонуклеазы в ответ на повреждение ДНК	Сниженные экцизионная репарация оснований и реакция на повреждение ДНК	Печень мышей	(Cabelof et al., 2006)
	Недостаток ДНК-полимеразы β	Повышенный уровень повреждений ДНК и мутагенез	Ядерные экстракты из мозга и печени мыши	(Intano et al., 2003)
	Повышенная экспрессия 8-оксогуанин, ДНК-гликозилазы и урацил-ДНК-гликозилазы	Ответ на неотрепарированные оксидативные повреждения ДНК	Кора головного мозга человека	(Lu et al., 2004)

Таблица 2. (продолжение)

1	2	3	4	5
Экзцизионная репарация нуклеотидов	Снижение	Ухудшение удаления нуклеотидов димеров фотопродуктов	Фибробласты и лимфоциты человека	(Grossman, Wei et al., 1993; Wei, 1995; Kruk et al., 1995; Moriwaki et al., 1996; Annett et al., 2004; Boyle et al., 2005)
	Снижение	Ухудшение удаления нуклеотидов димеров фотопродуктов	Фибробласты и гепатоциты крыс	(Vig et al., 1985; Guo et al., 1998)
Репарация мисматчей	Снижение	Повышенная микросателлитная нестабильность и накопление мутаций, вовлеченных в канцерогенез	Клетки периферической крови человека	(Neri et al., 2005)
	Гиперметилирование промотора <i>hMLH1</i> с ингибированием его экспрессии	Единичные опухоли с недостаточной репарацией мисматчей	Нормальные клетки толстого кишечника человека	(Toyota et al., 1999)

Таблица 2. (продолжение)

1	2	3	4	5
Репарация одонитевых разрывов ДНК	Снижение	Повышение количества одонитевых разрывов и/или щелочнолабильных сайтов после рентгеновского облучения	Постмитотические клетки домашней мухи	(Newton et al., 1989)
	Снижение	Повышение количества одонитевых разрывов и/или щелочнолабильных сайтов после рентгеновского облучения	Лимфоциты человека	(Singh et al., 1990)
Гомологичная рекомбинация	Повышение	Возраст-зависимый сдвиг от одонитевого отжига и негомологичного воссоединения концов ДНК к гомологичной рекомбинации	Премейотические клетки зародыша дрозофилы	(Preston et al., 2006)
Одонитевый отжиг	Снижение	Возраст-зависимый сдвиг от одонитевого отжига и негомологичного воссоединения концов ДНК к гомологичной рекомбинации	Премейотические клетки зародыша дрозофилы	(Preston et al., 2006)

Таблица 2. (окончание)

1	2	3	4	5
	Снижение	Возраст-зависимый сдвиг от однонитчатого отжига и негомологичного воссоединения концов ДНК к гомологичной рекомбинации	Премейотические клетки зародыша дрозофилы	(Preston et al., 2006)
	Снижение	Старение нейронов	Нейроны крыс	(Vujayanti, Rao, 2006)
	Снижение уровня Ku70/80, изменение во внутриклеточном распределении Ku и утрата Ku способности адекватно реагировать на повреждение ДНК	Негомологичное воссоединение концов становится менее эффективным и чаще ошибается; в старых клетках связано с увеличением количества делеций	Фибробласты человека	(Seluanov et al., 2004, 2007)
Негомологичное воссоединение концов	Снижение уровня Ku70/80	Увеличение количества окислительных повреждений ядерной ДНК и повышение чувствительности при старении	Семенники крыс	(Um et al., 2003)
	Ухудшение связывания Ku70/80 с ДНК при ответе на рентгеновское излучение	Снижение индуцированной рентгеновским излучением репарации двунитовых повреждений ДНК	Мононуклеарные клетки периферической крови человека	(Frasca et al., 1999)
	Снижение уровня Ku70 и Mre11	Ухудшение репарации двунитовых повреждений ДНК и возраст-зависимое укорочение теломер	Лимфоциты человека	(Ju et al., 2006)
	Ухудшение активности Ku в семенниках, отсутствие изменений в печени. Повышение экспрессии почках и легких.	Повышенная экспрессия mtHSP70. Увеличение количества окислительных повреждений ядерной ДНК в семенниках	Почки, легкие, семенники и печень крыс	(Um et al., 2003)

лейкоцитах пожилых людей (Atamna et al., 2000). Экспрессия ферментов эксцизионной репарации нуклеотидов 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы 1 (OGG1), АП-эндонуклеазы 1 (APE1) и ДНК-полимеразы  $\gamma$  ухудшается с возрастом (Zhang et al., 2010). Кроме того, показано снижение эффективности индукции ферментов ДНК-полимеразы  $\beta$  и APE1 в ответ на повреждение ДНК у старых мышей (Cabelof et al., 2006b).

Описаны случаи, когда высокий уровень повреждений ДНК приводит к активации некоторых ферментов репарации ДНК, например, 8-оксо-дезоксигуанозин-ДНК-гликозилазы, урацил-ДНК-гликозилазы и mtODE в митохондриях в течение старения (Souza-Pinto et al., 1999; Lu et al., 2004). Однако в большинстве тканей происходит снижение эффективности эксцизионной репарации оснований на 50–85% (Cabelof et al., 2002; Intano et al., 2003), что приводит к старению клеток и организма в целом. Эксцизионная репарация нуклеотидов также снижается с возрастом, особенно в неактивных участках ДНК. Ряд исследований показал ухудшение эксцизионной репарации нуклеотидов с фибробластах и лимфоцитах человека с возрастом (Hart, Setlow, 1974; Vijg et al., 1985; Wei et al., 1993; Grossman, Wei, 1995; Kruk et al., 1995; Moriwaki et al., 1996; Guo et al., 1998; Annett et al., 2004; Boyle et al., 2005). Отчасти это может быть связано с угнетением синтеза нуклеотидов, поскольку обычная репаративная активность может быть восстановлена с помощью внесения нуклеотидов (Goukassian et al., 2002).

Ошибки репликации в целом можно обозначить как «репликативный стресс», вызывающий образование длинных незащищенных участков однонитевой ДНК (Lopez-Contreras, Fernandez-Capetillo, 2010). Когорта особей домашней мухи *Musca domestica* с увеличенной продолжительностью жизни обладала повышенной эффективностью репарации однонитевых разрывов ДНК по сравнению с группой особей с короткой длительностью жизни (Newton et al., 1989a).

Такое возраст-зависимое заболевание как рак связан с геномными перестройками и потерей гетерозиготности. Экспоненциальный рост скорости онкологической заболеваемости при старении согласуется с возрастными изменениями в репарации двунитевых разрывов ДНК. Эффективность репарации двунитевых разрывов ДНК по механизму негомологичного воссоединения концов в 4,5 раза ниже в стареющих фибробластах человека по сравнению с молодыми клетками. Репарация дунитевых разрывов с возрастом приводит к возникновению все большего количества отсутствующих участков ДНК и ошибок (Seluanov et al., 2004). Аналогичные изменения на-

блюдали в мозге старых крыс, которые также могут быть связаны с АТФ-зависимостью процессов репарации двунитевых разрывов и снижением энергетики клетки с возрастом (Ren, Pena de Ortiz, 2002). Уровни аутоантигенов Ku (Ku70 и Ku80), ДНК-зависимой протеинкиназы, и PARP снижаются с возрастом (Salminen et al., 1997; Um et al., 2003; Ju et al., 2006; Seluanov et al., 2007). Меньшее количество Ku, вероятно, вызывает ухудшение активности негомологичного воссоединения концов (Ju et al., 2006). Внутриклеточная локализация Ku80 также отличается в старых и молодых клетках. В более молодых клетках имеется резерв Ku80, который может быть использован при возникновении двунитевых разрывов ДНК, а более старые клетки такого резерва не имеют. Это говорит о том, что ядерная Ku80 в старых клетках не в состоянии реагировать на повреждения ДНК (Seluanov et al., 2007). Экспрессия другого белка репарации двунитевых разрывов - MRE11 также снижается с возрастом (Ju et al., 2006).

Другой механизм репарации двунитевых разрывов ДНК, гомологичная рекомбинация, отсутствует в клетках с репликативным старением. В первую очередь, этот факт обусловлен тем, что гомологичная рекомбинация происходит в G2-фазе клеточного цикла, когда возможен обмен сестринскими хроматидами, тогда как в G0-фазе данный процесс неосуществим (Rothkamm et al., 2003; Saleh-Gohari, Helleday, 2004). Так, активность белка RAD51, который играет ключевую роль в гомологичной рекомбинации, регулируется в зависимости от фазы клеточного цикла и не обнаруживается в клетках с репликативным старением (Gorbunova et al., 2007a). Показано, что при старении культуры фибробластов человека происходит снижение экспрессии белков Rad51, Rad51C, Rad52, NBS1, сопровождающееся ухудшением репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации. При этом эффективность репарации ДНК не восстанавливается при внесении дополнительного количества данных белков в клетки. Такие изменения связывают с недостаточной эпигенетической регуляцией, так как замедление клеточного старения и стимуляцию репарации двунитевых разрывов ДНК удавалось достичь на фоне одновременной сверхэкспрессии гена деацетилазы гистонов SIRT6 (Mao et al., 2012b). Геликаза/эндонуклеаза DNA2 участвует в репликации и репарации двунитевых разрывов ДНК, регуляции теломер и функционировании митохондрий. У нематоды *Caenorhabditis elegans* гомолог DNA2 (Cedna-2) также участвует в регуляции продолжительности жизни (Lee et al., 2011).

Репарация межнитевых сшивок может также влиять на старение клеток и организма (Grillari et al., 2007). Однако все известные на

данный момент факторы репарации, включая ERCC1/XPF, белки анемии Фанкони, RecQ-геликазы WRN и BLM, работают более чем в одном сигнальном пути, и до конца не ясно, влияет ли репарация межнитевых сшивок на процесс старения сама по себе (Grillari et al., 2007).

Кроме снижения способности клеток к репарации ДНК, накопление повреждений ДНК в возрастном (в частности, двуниевых разрывов ДНК) может быть связано со смещением баланса в реализации различных механизмов репарации (Engels et al., 2007). К. Престон с коллегами изучили это явление на премейотических половых клетках дрозофил. С использованием трансгенной репортерной конструкции *Rr3* авторы обнаружили, что спектр путей репарации двуниевых разрывов ДНК претерпевает связанные с возрастом смещения от одностевого отжига и негомологичного воссоединения концов в половых клетках молодых самцов к гомологичной рекомбинации у более старых особей (Gottschling, 2006; Preston et al., 2006). Учитывая тот факт, что повреждения ДНК накапливаются при старении, вызывает удивление, что старение сопровождается снижением использования наиболее склонных к ошибкам путей репарации ДНК — негомологичному воссоединению концов и одностевого отжигу, и с увеличением более точного механизма гомологичной рекомбинации. Авторы утверждают, что их открытие согласуется с гипотезой «антагонистической плейотропии» (Kirkwood, 2005), и использование негомологичного воссоединения концов и одностевого отжига для репарации повреждений помогает обходить длительный синтез ДНК, сохраняя ресурсы для более быстрого роста и развития, и повышения конкурентоспособности. Однако реализация этих путей репарации в ранних возрастах может привести к ускоренному накоплению повреждений ДНК с возрастом с негативными последствиями в более поздний период жизни (Engels et al., 2007). Помимо возраст-зависимого истощения, эффективность работы ферментов репарации ДНК может снижаться вследствие влияния клеточно-неавтономных эффектов. Например, с возрастом происходит гиперактивация индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и увеличение уровня синтеза оксида азота (NO) (Lewinska et al., 2011; Montesanto et al., 2013). NO не только является ДНК повреждающим агентом, но и подавляет активность ферментов репарации ДНК, включая гликозилазы FAPY и OGG1 (Wink, Laval, 1994; Jaiswal et al., 2001), что ведет к снижению эффективности прямого восстановления ДНК, а также эксцизионной репарации оснований и нуклеотидов (Tang et al., 2012).

Таким образом, с возрастом происходит снижение эффективности таких путей восстановления ДНК как прямая репарация, эксцизионная репарация оснований и нуклеотидов, репарация мисматчей, репарация однонитевых разрывов ДНК, однонитевый отжиг и негомологичное воссоединение концов. Вместе с тем, усиливается эффективность репарации двунитевых разрывов ДНК по механизму гомологичной рекомбинации. Снижение эффективности репарации может быть одной из причин накопления повреждений ДНК в соматических клетках при старении организма.

## Повреждения ДНК и возрастные изменения эпигенетических механизмов контроля активности генов

Эпигенетические изменения — это наследуемые, обратимые модификации ДНК и хроматина, не меняющие первичную нуклеотидную последовательность, но обуславливающие изменение активности генов (Tollefsbol, 2011). К основным эпигенетическим механизмам относят метилирование и гидроксиметилирование цитозина в ДНК, ковалентные модификации N-концов гистоновых белков хроматина (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, поли(АДФ)рибозилирование, убиквитинирование и сумоилирование), инкорпорирование в хроматин вариантных гистонов, АТФ-зависимое ремоделирование хроматина и микроРНК сайленсинг (Tollefsbol, 2011). Основные функции эпигенетического наследования заключаются в регуляции экспрессии генов, супрессии транспозиций мобильных генетических элементов, инактивации второй X-хромосомы в клетках женского организма, геномном импринтинге фетальных и плацентарных генов (Schumacher, 2011).

Современные молекулярно-генетические методы измерения активности определенных генов в соматических тканях показали, что процесс старения является периодом воспроизводимых динамических изменений. Уровень экспрессии одних генов возрастает, тогда как других — снижается. У млекопитающих с возрастом репрессируются гены, отвечающие за репродуктивную функцию, гены компонентов митохондриальной дыхательной цепи, АТФ-синтазного комплекса и цикла Кребса, а также АТФ-зависимого транспорта ионов, питательных веществ и транмиттеров. Это приводит к снижению физиологической активности клеток (особенно нейронов и мышц) и угнетению экскреции (Lu et al., 2004; Zahn et al., 2006). Кроме того, происходит сдвиг от метаболизма жиров к углеводному метаболизму (Lee et al., 2002). Напротив, с возрастом отмечается сверхактивация генов воспаления и некоторых форм стресс-ответа (Lee et al., 2002; Lu et al., 2004).

Метилирование ДНК представляет собой добавление с помощью метилтрансфераз (DNMT1, DNMT3A и DNMT3B) метильной группы в С5 позицию цитозина в составе динуклеотидов (Cheng et al., 2011; Jurkowska et al., 2011). DNMT1 играет главную роль в копировании паттернов метилирования ДНК после репликации (Goyal et al., 2006), тогда как DNMT3A и DNMT3B функционируют в качестве *de novo* метилтрансфераз (Okano et al., 1998). В случае метилирования CpG-островков промоторной области происходит снижение экспрессии гена. Регуляция метилирования ДНК осуществляется с привлечением ферментов репарации ДНК. Например, метилтрансфераза DNMT1 физически взаимодействует и активируется белком PCNA (Liu et al., 1998), который важен для репарации мисматчей (Umar et al., 1996) и эксцизионной репарации нуклеотидов (Nichols, Sancar, 1992). Взаимодействие DNMT1 с PCNA позволяет заново синтезированным дочерним цепочкам быстро метилироваться до начала упаковки хроматина (Chuang et al., 1997).

С возрастом в различных тканях позвоночных животных и человека наблюдается тенденция к глобальному деметилированию ДНК (Бердышев и др., 1967; Wilson et al., 1987; Fuke et al., 2004). Одной из возможных причин возраст-зависимого деметилирования является накопление повреждений ДНК, которые препятствуют активности ДНК метилтрансфераз (Wachsmann, 1997). Вместе с тем, различные типы эндогенных повреждений ДНК могут приводить не только к гипо-, но и к гиперметилированию. Окислительное повреждение метильной группы 5-метилцитозина, с образованием 5-гидроксиметилцитозина, предотвращает метилирование (Valinluck, Sowers, 2007). Тогда как индуцированные воспалением 5-галогенированные продукты повреждения цитозина, в том числе 5-хлорцитозин, имитируют 5-метилцитозин и вызывают нежелательное метилирование CpG последовательностей (Valinluck, Sowers, 2007). Кроме того, в стареющих клетках существенно снижен уровень транскрипции *DNMT1*, что также способствует снижению метилирования генома. В то же время спорадическое гиперметилирование генов в стареющих клетках может быть связано с увеличением транскрипционной активности гена *DNMT3B* (Casillas et al., 2003). Большой вклад в поддержание уровня метилирования ДНК может вносить состав пищевого рациона. Например, содержание крыс на метилдефицитной диете приводит к накоплению 8-оксодеоксигуанозина и разрывов ДНК, что сопровождается глобальным снижением метилирования ДНК в печени животных (Pogribny et al., 2009).

Появляется все больше экспериментальных данных, что активное деметилирование ДНК происходит с участием механизмов репа-

рации (Lepikhov et al., 2010; Wossidlo et al., 2010; Schumacher, 2011). Например, показана роль фермента эксцизионной репарации ДНК тимин-ДНК-гликозилазы (TDG) и белка ответа на повреждение ДНК GADD45a в активном деметилировании тканеспецифичных промоторов и энхансеров (Cortellino et al., 2011). Сверхэкспрессия *Gadd45a* в NIH/3T3 клетках обеспечивает глобальное деметилирование ДНК через связь с белком эксцизионной репарации XPG, в то время как нокаун *GADD45a* приводит к гиперметилированию ДНК (Barreto et al., 2007). Активация *GADD45b* в гиппокампе взрослых мышей после стимуляции нейронной активности процедурой электро-судорожной терапии или в результате освоения животного на новом местообитании ведет к специфическому деметилированию ДНК в регуляторных областях генов нейротрофического фактора мозга (*Bdnf*) и фактора роста фибробластов-1 (*Fgf-1*) и активации нейрогенеза (Ma et al., 2009).

Также в деметилировании ДНК участвуют белки семейства ТЕТ (Tet1, Tet2 и Tet3). Белки ТЕТ обладают 5-метилцитозин гидроксильной активностью и окисляют 5-метилцитозин (5mC) до 5-гидроксиметилцитозина (5hmC) (Tahiliani et al., 2009; Ito et al., 2010). В клетках млекопитающих 5hmC активно деметилируется при участии процесса эксцизионной репарации оснований (Guo et al., 2011). Кроме того, деметилирование 5hmC осуществляется цитидиновыми деаминазами семейства AID/APOBEC (Guo et al., 2011). При старении также наблюдается снижение уровня 5hmC в митохондриальной ДНК нейронов лобной коры головного мозга, но не в мозжечке (Dzitoyeva et al., 2012). В митохондриях нейронов лобной коры головного мозга старение сопровождается снижением уровня экспрессии DNMT1, однако не изменяется уровень экспрессии TET1-TET3. В митохондриях нейронов мозжечка увеличивается уровень экспрессии TET2 и TET3, но не изменяется уровень экспрессии DNMT1 (Dzitoyeva et al., 2012).

Уровень активности транспозонов и ретроэлементов генома также регулируются эпигенетическими механизмами, в том числе метилированием ДНК, модификациями гистонов и РНК-интерференцией.

Глобальное деметилирование промоторов МГЭ в процессе старения и онкогенезе может привести к значительному увеличению уровня транспозиций, который часто сопровождается снижением активности механизмов детекции повреждений ДНК и репарации (Belancio et al., 2010). Например, деметилирование приводит к активации ретротранспозона *Line-1* в печени старых мышей (Mays-Hoopes et al., 1986). Уровень цитидиновой ДНК дезаминазы APOBEC3В, которая деметилирует ДНК, а значит может активировать транспозиции, значительно выше в тканях 6 видов рака (рак мочевого пузыря, шейки

матки, легких (аденокарцинома и плоскоклеточный рак), головы, шеи и молочной железы) (Burns et al., 2013).

Диметилирование по лизину 9 гистона H3 (H3K9me2) и метилирование цитозинового остатка в ДНК связаны с репрессией ретротранспозонов, а гиперацетилирование гистонов приводит к транскрипционной активации ретротранспозонов (Martens et al., 2005; Numa et al., 2010). Ковалентное связывание биотина (витамина H или B7) с лизином 12 в гистоне H4 (H4K12bio) и с лизином 9 в гистоне H2A (H2AK9bio) посредством синтетазы холокарбоксилазы приводит к репрессии транскрипции ретротранспозонов. Напротив, удаление биотина из культуральной среды клеток Jurkat вызывало увеличение числа хромосомных нарушений (Chew et al., 2008; Zempleni et al., 2009). В данном контексте важно отметить, что состав диеты пожилых людей влияет на уровень транспозиций МГЭ через изменение их эпигенетической регуляции (Chew et al., 2008).

Таким образом, гипометилирование CpG островков (в промоторных областях протоонкогенов) и повторяющихся элементов генома индуцирует геномную нестабильность и приводит к накоплению геномных aberrаций, повышая риск канцерогенеза и приводя к старению клеток и организма (Barbot et al., 2002; Dimauro, David, 2009; Donkena et al., 2010). Глобальное снижение метилирования ДНК может приводить к увеличению вероятности возникновения многих системных заболеваний (Petronis, 2001; Wang et al., 2008c).

С другой стороны, с возрастом происходит локальное гиперметилирование промоторов генов рРНК (Swisshelm et al., 1990), генов, вовлеченных в связывание с ДНК и регуляцию транскрипции (Hernandez et al., 2011). Также происходит увеличение метилирования ДНК в регуляторных CpG участках генов, вовлеченных в репарацию ДНК, в частности *hMLN*, *MGMT*, *ERCC1*, *RAD50*, *BRCA1*, *WRN* (Esteller, 2002; Christensen et al., 2009). Стоит отметить, что среди инактивируемых при старении путем метилирования генов есть гены преждевременного старения человека, например, *LMNA* и *WRN* (Fraga, Esteller, 2007).

Таким образом, гиперметилирование промоторных участков также вносит вклад в геномную нестабильность и ускоряет старение.

Ацетилирование гистонов, регулируемое активностью двух групп ферментов — ацетилтрансфераз (HATs) и деацетилаз гистонов (HDACs), делает хроматин доступным для транскрипционных регуляторов и приводит к активации генов (Kouzarides, 2007). Метилирование гистонов может приводить к различным эффектам — метилирование H3K4 связано с повышением активности генов, а метилирование H3K9 обычно снижает транскрипцию (Groth et al., 2007; Tollefsbol, 2011). Модификации гистонов влияют на множество про-

цессов, включая активацию и репрессию генов, конденсацию хроматина, ответа на повреждение ДНК (Schumacher, 2011). Определенные модификации гистонов связаны с процессом старения. Так, триметилирование гистона H4K20 повышается в почках и печени крыс и связано с преждевременным старением (Sarg et al., 2002; Shumaker et al., 2006). Генетическая инактивация семейства ферментов Suv4-20, регулирующих данную модификацию, вызывает дефекты пролиферации и повышает чувствительность к повреждению ДНК (Schotta et al., 2008). Также с возрастом происходит изменение ацетилирования и фосфорилирования гистонов. Ацетилирование гистона H3K9 снижалось при старении крыс, а фосфорилирование H3S10 повышалось, что может способствовать ингибированию определенных генов (Kawakami et al., 2009).

Большой вклад в ответ на повреждение ДНК вносят деацетилазы гистонов SIRT1, SIRT6 и HDAC1 (Tamburini, Tyler, 2005; Oberdoerffer, Sinclair, 2007). SIRT1 участвует в репарации двуцепочечных разрывов ДНК и эксцизионной репарации оснований и нуклеотидов, а также в запуске метилирования ДНК и геном сайленсинге в ответ на двуцепочечные разрывы ДНК (O'Hagan et al., 2008; Mandal et al., 2010; Yamamori et al., 2010). В стволовых клетках мышинных эмбрионов при повреждении ДНК SIRT1 перемещается из локусов повторяющейся ДНК на поврежденные сайты, способствуя инициации репарации ДНК, тем самым предотвращая геномную нестабильность. Стоит отметить, что потеря SIRT1 локусами повторяющейся ДНК приводит к их транскрипционной дерегуляции. Данный процесс происходит в стареющем мозге мыши, но может быть сглажен при сверхэкспрессии SIRT1 (Oberdoerffer et al., 2008a), которая продлевает жизнь модельных животных — нематод и дрозофил (Tissenbaum, Guarente, 2001; Rogina, Helfand, 2004). Таким образом, повреждение ДНК может влиять на экспрессию других генов через глобальную реорганизацию хроматина (Sinclair, Oberdoerffer, 2009). Аналогичный процесс связан с активностью деацетилазы гистонов класса I HDAC1, которая перераспределяется на сайты двуцепочечных повреждений ДНК с промоторов генов белков-регуляторов клеточного цикла — циклинов, p21, E2F (Kim et al., 2008). Мутация в гене гомолога HDAC у дрозофил Rpd3 приводит к увеличению продолжительности жизни (Rogina et al., 2002). SIRT6 также обеспечивает устойчивость к повреждению ДНК и супрессию геномной нестабильности в связи с эксцизионной репарацией оснований и репарацией двуцепочечных разрывов ДНК. SIRT6 предотвращает дисфункцию теломер в клетках человека путем деацетилирования H3K9 генов-мишеней NF-κB в локусах теломер. Снижение уровня SIRT6 приводит к преждевременным возраст-

тзависимым дегенеративным процессам у мышей (Adler et al., 2008; Michishita et al., 2008a; Kawahara et al., 2009; McCord et al., 2009). Напротив, трансгенные самцы мышей со сверхэкспрессией SIRT6 имеют значительно большую продолжительность жизни по сравнению с мышами дикого типа (Kanfi et al., 2012). Сверхэкспрессия SIRT6 предотвращает снижение активности репарации ДНК по механизму гомологичной рекомбинации при репликативном старении (Mao et al., 2012a). Кроме того SIRT6 повышает эффективность репарации ДНК за счет активации PARP1 (Mao et al., 2011).

Метилирование гистонов также связано с репарацией ДНК. Например, ингибирование экспрессии метилтрансферазы гистонов SET8, которая монометирует гистон H4K20, приводит к индукции двуцепочечных разрывов ДНК и активизации белков репарации ДНК — replication protein A, RAD51, 53BP1. Кроме того, известно, что SET8 связан с белком репарации PCNA (Jørgensen et al., 2007). Метилирование H3K36 способствует связыванию NBS1 и Ku70 с двуцепочечным повреждением ДНК, улучшая репарацию путем негомологичного воссоединения концов (Fnu et al., 2011). Метилирование H3K9 необходимо для связывания белка гетерохроматина HP1, который является транскрипционным репрессором и может препятствовать накоплению на гетерохроматиновых участках белков репарации ДНК, в частности, АТМ. Поэтому в ответ на повреждение ДНК происходит активация киназы CK2, которая фосфорилирует HP1, снижая его сродство к метилированному H3K9 на сайтах повреждения ДНК (Goodarzi et al., 2008).

В старых клетках персистирующие повреждения ДНК вызывают эпигеномные изменения, которые приводят к дерегуляции генной экспрессии и старению клеток (Lu et al., 2004; O'Hagan et al., 2008; Sinclair, Oberdoerffer, 2009). Данный эффект при старении может усиливаться возрастзависимым изменением экспрессии деацетилаз гистонов, например, SIRT1 и SIRT2 (Fraga, Esteller, 2007) и недостатком факторов репарации ДНК. Таким образом, изменение генной экспрессии и перераспределение белков хроматина при повреждении ДНК делают клетку более подверженной повреждениям ДНК, приводя к ухудшению функционирования клетки и всего организма (Niedernhofer et al., 2006b; Coppe et al., 2008; Schumacher, 2011).

Вариантные гистоны влияют на структуру и функции хроматина (Ahmad, Henikoff, 2002). Некоторые из них, H2AX и H2AZ, связаны с репарацией двуцепочечных разрывов ДНК и регуляцией транскрипции (Downs, 2007). Например, в ответ на повреждение ДНК происходит быстрое фосфорилирование H2AX киназами АТМ и DNK-РК (в ответ на двуцепочечные разрывы ДНК), АTR (в ответ на одноцепо-

чечные разрывы ДНК и остановку репликативной вилки), что способствует запуску процесса репарации ДНК (Huertas et al., 2009). Однако при большом количестве разрывов и накоплении  $\gamma$ -H2AX активирующийся p53 приводит клетку в состояние преждевременного клеточного старения (Gire et al., 2004).

Также в эпигенетических механизмах принимают участие ферменты АТФ-зависимого ремоделинга хроматина, которые вовлечены в ранние этапы ответа на повреждение ДНК (Huertas et al., 2009; Sinha, Peterson, 2009). В частности, комплекс SWI/SNF необходим для индукции фосфорилирования H2AX после повреждения ДНК (Park et al., 2006), и для высвобождения нуклеосом при гомологичной рекомбинации – для эффективного поиска гомологичных участков (Chai et al., 2005). При эксцизионной репарации нуклеотидов SWI/SNF обеспечивает доступность поврежденного участка для белков репарации ДНК (Huertas et al., 2009). INO80 также накапливается на сайтах повреждения ДНК и делает возможным доступ к сайтам двуцепочечного разрыва ферментов процессинга концов MRX/MRN, Mre11, Ku80, Mec1/ATM и других факторов репарации, например Rad51 и Rad52 (Huertas et al., 2009). Вокруг сайтов двуниевых разрывов ДНК комплекс SWR1 осуществляет замену гистона  $\gamma$ H2AX на вариант H2AZ (Paramichos-Chronakis et al., 2006). По видимому H2AZ необходим для эффективной резекции ДНК на концах двуниевых разрывов (Kalocsay et al., 2009). Сумоилирование гистона H2AZ требуется также для перемещения неотрепарированных разрывов хромосом к периферии ядра, что предотвращает ошибочные рекомбинации (Kalocsay et al., 2009). После восстановления повреждения замена варианта гистона H2A.Z на H2A может происходить с участием INO80 (Paramichos-Chronakis et al., 2011).

Еще один эпигенетический механизм — участие некодирующей РНК в РНК интерференции, приводящей к выключению экспрессии гена-мишени (Hu, Gatti, 2011; Wolfson et al., 2008). При старении происходит изменение гомеостаза РНК, сопровождающееся повышением транскрипции специфических микроРНК (Maes et al., 2008; Bates et al., 2009). МикроРНК специфически действуют на гены, которые участвуют в ответе на оксидативный стресс, контроле клеточного цикла, апоптозе и репарации ДНК, которые играют роль в процессе старения (Bates et al., 2009). Повреждение ДНК активирует транскрипционный фактор p53, который индуцирует экспрессию микроРНК семейств miR-34a-c и miR-29, вызывая остановку клеточного цикла, апоптоз, либо репарацию ДНК (He et al., 2007; Tarasov et al., 2007; Hu, Gatti, 2011; Ugalde et al., 2011). После постмитотической дифференциации гематопозитических клеток микроРНК miR-24 снижает экспрессию гистона H2AX,

снижая способность клеток к репарации ДНК и делая их более чувствительными к генотоксичным воздействиям (Lal et al., 2009).

Для нормального функционирования клетки и организма необходимо поддержание «ядерной архитектуры», организации хроматина высокого уровня (Sinclair, Oberdoerffer, 2009). При старении наблюдается изменение ядерной архитектуры (Herbig et al., 2006; Scaffidi, Misteli, 2008), которое более выражено при синдромах преждевременного старения, в частности, синдроме Хатчинсона-Гилфорда. У больных синдромом Хатчинсона-Гилфорда мутация, которая нарушает важный компонент ядерной ламины — белок ламин А, вызывает нарушенную структуру хроматина, потерю ядерного периферического гетерохроматина, существенное нарушение метилирования гистонов (Scaffidi, Misteli, 2008; Dimauro, David, 2009) и приводит к симптомам, которые схожи с «нормальным» старением (Hennekam, 2006).

Таким образом, при старении происходит изменение уровня экспрессии широкого спектра генов, связанных с накоплением повреждений ДНК. Возникновение повреждений ДНК запускает защитные репаративные механизмы, опосредованные такими процессами, как изменение статуса метилирования ДНК, перераспределение модификаторов гистонов с последующей модификацией для обеспечения доступности поврежденных участков ДНК для факторов репарации и транскрипция микроРНК. Однако данные процессы сопровождаются «побочными» эффектами, например, ацетилизированием гистонов, связанных с генами опухолевых супрессоров. Кроме того, наличие поврежденной ДНК с возрастом приводит к нарушению эпигенетических механизмов — репрессии регуляторных участков генов, глобальному деметилированию ДНК, изменению активности ферментов модификации ДНК и гистонов. Данные процессы ускоряют накопление повреждений ДНК и возникновение возраст зависимых патологий.

## Индукция неавтономных клеточных эффектов в ответ на возраст-зависимое накопление повреждений ДНК

Анализ генных сетей продолжительности жизни человека демонстрирует, что около половины генов (48%) вовлечены в контроль передачи биохимических сигналов между клетками, среди которых сигнальные пути: JAK/STAT, WNT, Notch, Hedgehog, TGF-beta, Insulin, MAPK, Adipocytokine и т.д. (Wolfson et al., 2009). Кроме того, старые клетки приобретают характерный секреторный фенотип и выделяют в содержащую их ткань цитокины воспаления, металлопротеиназы и онкогенез-промотирующие ростовые факторы, которые вызывают старение окружающих клеток (Krtolica et al., 2001; Campisi, 2005). В рамках нашего обзора представляется интересным рассмотреть взаимосвязь клеточных неавтономных эффектов с процессами репарации и ответом на повреждение ДНК.

На сегодняшний день наиболее хорошо исследовано взаимодействие процессов репарации и повреждения ДНК с инсулиновым/IGF-1-зависимым сигналингом. У нематоды *Caenorhabditis elegans* мутации в генах *DAF-2* (гомологе гена инсулинового рецептора млекопитающих) и *AGE-1* (гомологе гена каталитической субъединицы фосфатидилинозитол-3-киназы млекопитающих) ведут к активации DAF-16, гомолога транскрипционного фактора FOXO, способствующего увеличению продолжительности жизни (Lin et al., 1997; Ogg et al., 1997). Долгоживущие мутанты *C. elegans* с дефектами в инсулиновом/IGF-1-зависимом сигналинге также устойчивы к окислительному стрессу (Larsen, 1993; Vanfleteren, 1993), высокой температуре (Lithgow et al., 1995), УФ излучению (Murakami, Johnson, 1996) и действию тяжелых металлов (Lithgow, 2000). Кроме того, долгоживущие и стрессоустойчивые нематоды имеют повышенный уровень репарации ДНК (Hyun et al., 2008).

У млекопитающих контроль инсулиновым/IGF-1-зависимым сигналингом процессов репарации ДНК происходит с участием транс-

крипционного фактора FOXO и его эффектора GADD45 $\alpha$ , участвующего в ответе на повреждение ДНК (Tran et al., 2002a).

Как показывают недавние исследования, инсулиновый/IGF-1-сигналинг также контролируется ответом на повреждение ДНК (Niedernhofer et al., 2006b; van der Pluijm et al., 2007). При этом увеличение уровня индукции повреждений ДНК вследствие недостаточной активности процессов репарации ведет к ингибированию инсулинового сигналинга (Niedernhofer et al., 2006b; van der Pluijm et al., 2007). Например, к системному подавлению соматотропной оси GH/IGF1 ведет полная инактивация эксцизионной репарации нуклеотидов у мутантных мышей *Csb<sup>m/m</sup>/Xpa<sup>-/-</sup>* (van der Pluijm et al., 2007). Подавление инсулинового сигналинга у мышей с нарушениями в генах эксцизионной репарации нуклеотидов происходит по p53-зависимому механизму (Hinkal, Donehower, 2008a). Белок p53 транскрипционно активирует ген IGF-связывающего белка 3 (IGF-BP3), подавляющего IGF-1 (Buckbinder et al., 1995). Напротив, p53 транскрипционно подавляет инсулиновый и IGF-1 рецепторы (Webster et al., 1996; Werner et al., 1996).

С возрастом в организме происходит дерегуляция инсулинового/IGF-1 сигналинга. В процессе естественного старения, а также у моделей ускоренного старения грызунов и человека наблюдается устойчивое подавление соматотропной оси GH/IGF-1 (Carter et al., 2002). Терапевтическое использование гормона роста и/или инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) позволяет восстановить возрастное снижение функций многих тканей (Sonntag et al., 1999).

С другой стороны, наблюдаемое с возрастом снижение уровня триметилированного по лизину 27 гистона H3 (H3K27me3) ведет к снятию репрессии транскрипции генов инсулинового/IGF-1 сигнального пути, ускоряющих старение (Lunyak, Kennedy, 2011; Maures et al., 2011). Процесс деметилирования H3K27me3 обусловлен возраст-зависимым увеличением уровня экспрессии деметилазы гистонов *utx-1* (Jin et al., 2011; Lunyak, Kennedy, 2011). Нокдаун *utx-1* у нематоды *C. elegans* способствует увеличению продолжительности жизни по daf-16-зависимому механизму (Maures et al., 2011).

Таким образом, с возрастом наблюдается дерегуляция инсулинового/IGF-1 сигналинга, что ведет к формированию возрастных патологий и старению. В то же время конститутивно сниженный инсулиновый/IGF-1 сигналинг увеличивает стрессоустойчивость организма и ведет к увеличению продолжительности жизни.

Клеточный ответ на повреждение ДНК играет большую роль в формировании старение-ассоциированного секреторного фенотипа (SASP). Секреция факторов SASP начинается только после формирования пер-

систирующего сигнала от нерепарируемых повреждений ДНК, обычно ассоциированных с клеточным старением (Rodier et al., 2009). Инициация и поддержание такого сигнала происходит с участием белков ответа на повреждение ДНК, таких как ATM, NBS1 и CHK2, однако не требует участия белков p53 и pRb (Rodier et al., 2009).

Таким образом, неавтономные клеточные сигналы связывают повреждение ДНК и старение клетки со старением целого организма.

## Роль накопления повреждений ДНК и снижения эффективности репарации ДНК в возрастных патологиях

### 5.1. Заболевания преждевременного старения

Выяснение причин заболеваний преждевременного старения, известных как частичные прогерии, является одним из методов изучения молекулярной основы старения человека. Как правило, такие заболевания связаны с нарушением одного гена, а потому их можно относительно легко проанализировать. Однако недостатком данного метода является то, что симптомы могут иметь только ограниченное сходство с процессом «нормального» старения или проявлять не все его свойства. Например, при прогериях симптомы старения выражены сильнее и могут возникать в последовательности, отличной от обычного старения (Moskalev et al., 2013b).

Не смотря на разнообразие типов частичных прогерий, можно четко выделить общие механизмы, которые их вызывают (Moskalev et al., 2013b):

- Нарушение свойств теломер, хроматина и клеточного ядра;
- Нарушение репарации и репликации ДНК, генетическая нестабильность;
- Нарушение экспрессии генов;
- Репликативное старение;
- Повышенная чувствительность клеток к апоптозу;
- Элиминация стволовых клеток.

По-видимому, эти же механизмы участвуют в процессе «нормального» старения.

Практически при всех синдромах ускоренного старения (табл. 3) наблюдается нарушение репарации ДНК (Freitas, de Magalhães, 2011). Даже синдром Хатчинсона-Гилфорда, который напрямую не связан с мутациями в генах репарации ДНК, характеризуется геномной нестабильностью в результате снижения доступности ферментов репарации к поврежденным участкам (Krishnan et al., 2011).

Таблица 3.

Частичные прогерии, связанные с нарушением распознавания и репарации ДНК

Название заболевания	Фенотип	Нарушенный ген	Белки	Функция	Ссылка
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
Синдром Хатчинсона-Гилфорда	Короткая продолжительность жизни (менее 13 лет), замедленный рост, диподистрофия, нарушения опорно-двигательного аппарата, маленький клювовидный нос, срезанный подбородок, отсутствие волос, пятнистая гипопигментация кожи	<i>LMNA</i>	Структурный белок ядерной оболочки Lamin A	Структура ядра, стабильность генома, регуляция генной экспрессии	(Eriksson et al., 2003; Scaffidi, Misteli, 2005)
Синдром Вернера	Преждевременная катаракта, склеродермальные и дегенеративные сосудистые изменения, диабет и атеросклероз, остеопороз, рак, поседение, короткая продолжительность жизни (40–50 лет)	<i>WRN</i>	RecQ 3'-5' ДНК-геликаза и эндонуклеаза	Однонитевой отжиг ДНК, гомологичная рекомбинация, репарация перекрестных швов, реактивация остановленной репликационной вилки	(Goto et al., 1992; Yu et al., 1996; Opreako et al., 2003; Muftuoglu et al., 2008)

Таблица 3. (продолжение)

1	2	3	4	5	6
Синдром Ромунда-Томпсона	Пигментация кожи, гиперчувствительность к солнечному свету, задержка роста, гипогонадотрофный гипогонадизм, анемия, контрактура мягких тканей, гиподонтия, ювенильная катаракта, проблемы с ростом волос, остеогенная саркома	<i>RECQL4</i>	RecQ 3'-5' ДНК-геликаза	Реактивация остановленной репликационной вилки	(Larizza et al., 2010)
Синдром Блума	Гиперчувствительность к ультрафиолету, иммунодефицит, замедление роста, остеосаркома, короткая продолжительность жизни (менее 30 лет)	<i>BLM</i>	RecQ 3'-5' ДНК-геликаза	Реактивация остановленной репликационной вилки	(Rassool et al., 2003; Cheok et al., 2005)
Пигментная ксеродерма	Гиперчувствительность к свету, ненормальная пигментация, предрасположенность к раку кожи	<i>XPA, -B, -C, -D, -F и -G</i>	Структурно-специфические эндонуклеазы, геликазы, субъединицы транскрипционного фактора TFIIH	Связанная с транскрипцией эксцизионная репарация нуклеотидов	(Harada et al., 1999; Coppede, Migliore, 2010; Oksenyuch, Coin, 2010; Wu et al., 2011)

Таблица 3. (окончание)

1	2	3	4	5	6
Синдром Коккейна	Короткая продолжительность жизни, карликовость, нарушения опорно-двигательного аппарата, неврологические расстройства	CSA и CSB	Компоненты комплекса РНК-полимеразы II	Связанная с транскрипцией эксцизионная репарация нуклеотидов	(Licht et al., 2003)
Атаксия-телеангиэктазия	Дегенерация нейронов, ускоренное старение, повышенная частота возникновения опухолей	ATM	Протеинкиназа	Распознавание повреждений ДНК	(Derheimer, Kastan, 2010)
Синдром хромосомных поломок Ниймеген	Микроцефалия, специфическая форма лица, небольшой рост, иммунодефицит, радиочувствительность, предрасположенность к лимфоидным типам рака	NBS1	Кофактор киназы ATM	Распознавание повреждений ДНК	(Antocchia et al., 2006; Kanu, Behrens, 2008)
Анемия Фанкони	Нарушения развития (например, отсутствие пальцев), дисфункция костного мозга, острая миелоидная лейкемия, короткая продолжительность жизни	FANCA, -B, -C, -D1, -D2, -E, -F, -G, -I, -J, -L и -M	Компоненты мультисубъединиц комплексов, участвующих в репарации ДНК	Репарация перекрестных сшивок, распознавание повреждений ДНК, репарация разрывов, блокирующих репликацию, репарация двунигетивных разрывов ДНК	(Grillati et al., 2007; Kee, D'Andrea, 2010)

Стоит отметить, что некоторые эффекты мутаций генов связанные с транскрипцией репарации ДНК показывают свойства повышенной адаптации. Например, короткоживущие мыши с дефектом гена *XPD* обладают некоторыми характеристиками, типичными для долгоживущих мутантов и животных, содержащихся на низкокалорийной диете (van der Ven et al., 2006). Сниженный ответ на повреждение ДНК в результате делеции гена *APC1* у мышей с дисфункцией теломер стимулировал самоподдержание органов и увеличивал продолжительность жизни (Schaetzlein et al., 2007). Самки мышей с мутацией в гене эксцизионной репарации ДНК *TTD* имели менее выраженный возраст-зависимый остеопороз по сравнению с диким типом (Botter et al., 2011). Трансгенные мыши с симптомами синдрома Коккейна были менее чувствительными к оксидативному повреждению почек в результате хирургической реперфузии по сравнению с диким типом (Susa et al., 2009). Накопление повреждений ДНК с возрастом вызывает глобальные изменения генной экспрессии, провоцирующие возраст-зависимые изменения на уровне целого организма. Неотрепарированные разрывы ДНК мешают передвижению РНК-полимеразы II. Как показано на клетках мышей, характеризующихся преждевременным старением, такое нарушение в транскрипционном аппарате клетки сопровождается снижением устойчивости к оксидативному стрессу. Другой эффект — это нарушение экспрессии рецепторов IGF-1 и гормона роста, что приводит к ухудшению чувствительности стареющего организма к инсулину и развитию диабета II типа (Hinkal, Donehower, 2008b; Garinis, Schumacher, 2009; Garinis et al., 2009b). При преждевременном и физиологическом старении наблюдается серия молекулярных и клеточных эффектов, которые могут несколько усилить проявление позитивного адаптивного стресс-ответа в большей степени, чем негативный результат от повреждающего воздействия самого по себе. Однако стоит отметить, что такие адаптивные изменения относительно, поскольку компенсаторные способности организма быстро истощаются на фоне серьезных патологий.

Практически каждый тип частичной прогерии связан с нарушением поддержания популяции стволовых клеток (Park, Gerson, 2005). Например, модельные мыши с мутацией в гене лигазы IV, которые характеризуются медленным ростом и иммунодефицитом в результате нарушения механизма негомологичного воссоединения концов, продемонстрировали также ускоренное возраст-зависимое снижение функциональных способностей гематопоэтических стволовых клеток (Nijnik et al., 2007b). Похожий фенотип был обнаружен у мышей с дефектом негомологичного воссоединения концов в результате нокаута *Ki80* и у мышей *Xpd<sup>TTD</sup>* с нарушенной эксцизионной репарацией нуклеотидов (Nussenzweig et al., 1996; de Boer et al., 2002).

## 5.2. Старение стволовых клеток

Зрелые стволовые клетки вовлечены в рост, поддержание соматических функций и регенерацию тканей многоклеточных организмов. Они необходимы для восстановления поврежденных тканей и замены старых, дифференцированных клеток, которые уже не способны выполнять свои функции (Kenyon, Gerson, 2007).

Степень, в которой механизмы поддержания регенеративных способностей ослабевают с возрастом, является определяющим фактором старения тканей (Charville, Rando, 2011). Хотя стволовые клетки потенциально бессмертны, их функциональные возможности ограничены сигнальными механизмами (p19-p53, p16-Rb), которые активируются в ответ на повреждение ДНК и вызывают старение и апоптоз (Pelicci, 2004). Повреждение ДНК является внутренней причиной ухудшения функций стволовых клеток с возрастом, тогда как к внешним причинам можно отнести старение стволовой ниши и изменения спектра ростовых факторов и цитокинов. Сниженный уровень поддержания тканевого гомеостаза с помощью стволовых клеток является ключевым фактором развития возраст-зависимых патологий (Moskalev et al., 2013b).

Вероятность возникновения ошибок в ДНК увеличивается с каждым циклом репликации (репликативное старение), что особенно выражено в тканях с быстрой пролиферацией (гематopoэтической, интерстициальной, эпителиальной). Для снижения вероятности ошибок в поколении стволовых клеток существует механизм неслучайной сегрегации хромосом в результате несимметричного митоза (Cairns, 2002; 2006). При ассиметричной сегрегации цепей, двунитевая молекула, которая содержит старую цепь ДНК, более предпочтительна для соматических стволовых клеток при каждом круге репликации ДНК (Geneux, 2009). Такой механизм снижает риск репликативного старения, однако не помогает избежать хронологического старения, то есть накопления независимых от репликации ДНК повреждений, например, разрывов цепей, окисленных или дезаминированных оснований (Merok et al., 2002; Kenyon, Gerson, 2007; Sherley, 2008; Charville, Rando, 2011). Например, анализ стволовых клеток и клеток-предшественниц линий CD34<sup>+</sup> и CD34<sup>-</sup> у здоровых пациентов после воздействия ионизирующего излучения показал повышение образования фокусов гистона  $\gamma$ H2AX (маркер двунитевых разрывов ДНК) с возрастом доноров (Rübe et al., 2011). В данном исследовании также было выявлено возраст-зависимое снижение репарации двунитевых разрывов ДНК. В другой работе (Yahata et al., 2011) было показано, что серийная трансплантация гематopoэтических стволо-

вых клеток человека вызывает репликативный стресс, который приводит к постепенному повышению количества активных форм кислорода и накоплению устойчивых повреждений ДНК. Это приводит к экспрессии ингибиторов клеточного цикла и функциональной дисфункции гематопоэтических клеток *in vivo*. Устойчивое повреждение гематопоэтических стволовых клеток человека также было обнаружено при физиологическом старении (Yahata et al., 2011). Функциональная способность гематопоэтических стволовых клеток снижается с возрастом у мышей с нарушениями различных форм поддержания геномной стабильности, в том числе, эксцизионной репарации нуклеотидов, поддержания длины теломер и негомологичного воссоединения концов. Это вызывает утрату потенциала восстановления и пролиферации, снижение способности к самообновлению, функциональному истощению и апоптозу. Кроме того, у мышей дикого типа в стволовых клетках также происходит накопление эндогенных повреждений ДНК с возрастом (Rossi et al., 2007b). У мышей с нокаутом гена *ATM*, контролирующего ответ на повреждение ДНК, наблюдали тканеспецифичное снижение функций стволовых клеток и клеток-предшественниц, что вызывало ухудшение обновления тканей и способности к гомеостазу (например, в результате преждевременной инволюции тимуса), облысение и поседение (Ruzankina et al., 2007). Эти исследования подтверждают гипотезу о том, что вызываемое генотоксическим стрессом старение зависит от способности стволовых клеток поддерживать тканевой гомеостаз (Niedernhofer, 2008).

Повреждение ДНК может вызывать остановку клеточного цикла или апоптоз, приводя таким образом к истощению пула стволовых клеток, или изменение генной экспрессии, которое повышает вероятность неправильной дифференциации или малигнизации стволовых клеток (Park, Gerson, 2005; Kenyon, Gerson, 2007). Кроме того, мутации митохондриальной ДНК могут играть ключевую роль в старении и дифференциации стволовых клеток, что обусловлено их ролью в образовании свободных радикалов (Laun et al., 2007).

### 5.3. Дисфункция митохондрий

Несколько тысяч копий митохондриальной ДНК (мтДНК) на одну клетку у человека кодируют 37 генов, включая гены компонентов окислительного фосфорилирования, необходимых для производства АТФ (Wallace, 2005). Н. Уоллес с коллегами были одними из первых, кто показал связь возраст-зависимых заболеваний с повреждениями или мутациями в мтДНК (Corral-Debrinski et al., 1992). Мутации митохондриальных генов приводят к нарушению процесса окислитель-

ного фосфорилирования, репликации мтДНК и деления митохондрий (Wallace, 2005).

Митохондриальная ДНК накапливает в 8 раз больше повреждений по сравнению с ядерной ДНК (Karunadharmia et al., 2010). Оксидативный стресс является одной из причин мутаций мтДНК из-за близости мтДНК к областям образования свободных радикалов (Ozawa, 1997). Окисление мтДНК вызывает замещение нуклеотидов, образование АП-сайтов и других типов повреждения. В этой связи 8-оксогуанин является наиболее опасным. Содержание 8-оксогуанина в мтДНК обратно пропорционально максимальной продолжительности жизни млекопитающих (Barja, 2007). Степень оксидативного повреждения, в частности 8-оксо-дезоксигуанозина, в мтДНК увеличивается с возрастом (Souza-Pinto et al., 1999). Уровень повреждений в постмитотических тканях мозга, оцененный по биомаркеру 8-оксогуанину, в три раза выше в мтДНК, чем в ядерной ДНК (Croteau, Bohr, 1997). Однако большинство мутаций мтДНК связано с ошибками репликации (Park, Larsson, 2011). Повреждение мтДНК с возрастом вызывает точечные мутации и делеции, что приводит к изменениям в репликации мтДНК и транскрипции, содержании и активности митохондриальных белков (Hebert et al., 2010). Эксперименты на отдельных клетках, а также использование компьютерных моделей, показали, что мутации мтДНК имеют стохастический характер даже на стадиях раннего развития, накапливаются со временем и приводят к локальным возраст-зависимым нарушениям энергетического метаболизма (Meissner, 2007). Была выдвинута гипотеза «митохондриально-порочного круга», согласно которой в стареющих клетках митохондрии с нарушениями запускают негативную ответную реакцию путем выработки свободных радикалов, что вызывает дополнительное повреждение мтДНК и белков, повышая количество активных форм кислорода (Hutter et al., 2004). Гомозиготные мыши с мутацией в гене *PolgA*, который кодирует в ядре каталитическую субъединицу полимеразы мтДНК, характеризуются нарушением способности исправлять ошибки в заново синтезируемой мтДНК (Trifunovic et al., 2004). Также у них в 3–5 раз выше уровень точечных мутаций и делеций в мтДНК. Это сопровождается снижением продолжительности жизни и преждевременным наступлением различных расстройств, связанных с возрастом. Вероятно такое влияние на организм связано с угнетением дыхательной цепи и замедленной продукцией АТФ (в первую очередь, в сердце), что само по себе ускоряет старение. Однако необходимо отметить, что накопление мутаций мтДНК наблюдается не только при повышенном оксидативном стрессе. Образование активных форм кислорода также происходит в нормальных условиях при отсутствии

действия стрессоров (Kujoth et al., 2005b; Trifunovic et al., 2005). Мутации в мтДНК коррелируют с индукцией маркеров апоптоза (активацией эффектора апоптоза каспазы-3), особенно в тканях с активной пролиферацией. Количество маркеров апоптоза также увеличивается с возрастом у нормальных мышц. Таким образом, накопление мутаций мтДНК стимулирует клеточную гибель и может быть одним из механизмов старения млекопитающих.

В соматических клетках с возрастом происходит не только накопление точечных мутаций мтДНК, но также дупликаций и делеций. Делеция в 4977 позиции является одной из наиболее интенсивно исследуемых возраст-зависимых мутаций и также известна как «общая делеция» (Druzhyuna et al., 2008). Связанные с возрастом мутации (точечные мутации и тандемные дупликации) распространены в D-петле, которая является важным некодирующим участком мтДНК и участвует в контроле репликации. С возрастом происходит накопление делеций в сайтах контроля репликации мтДНК в различных постмитотических тканях, например, в мозге (Coskun et al., 2010). Такие делеции могут приводить к снижению количества копий мтДНК и нарушению деления митохондрий. Увеличение количества делеций мтДНК также было обнаружено в скелетных мышцах и в сердце (Meissner et al., 2006). Однако в ряде исследований показано, что количество копий мтДНК в сердечной мышце и коре мозжечка не изменяется с возрастом (Mohamed et al., 2006). В то же время количество копий мтДНК в скелетных мышцах, мозге, печени, коже и дорзальном плавнике короткоживущей рыбы *Nothobranchius furzeri* значительно снижается с возрастом, что не связано с присутствием большого количества делеций (Hartmann et al., 2011). Хотя делеции не влияют на контрольные сайты, поврежденная мтДНК реплицируется с меньшими затратами энергии и накапливается в популяции митохондрий, постепенно приводя к деградации энергозависимых клеток. Данный механизм является одной из причин нейродегенеративного заболевания болезни Паркинсона. Быстрое накопление мтДНК с делециями обнаружено в нейронах черной субстанции мозга человека. Некоторые нейроны в данных исследованиях имели явный недостаток цитохром-С-оксидазы, важного фермента дыхательной цепи и синтеза АТФ. Также было выявлено, что нейроны содержат более 60% мтДНК с делециями в области генов, кодирующих субъединицы цитохром-С-оксидазы. Различные нейроны содержали уникальные делеции, что говорит о ненаследственном характере данных мутаций в нейронах (Bender et al., 2006; Kraaytsberg et al., 2006).

С возрастом происходит повышение вероятности переноса генетического материала от поврежденных митохондрий в ядро, его инте-

грация в хромосомы, содержащие двунитевые разрывы, и формирование NUMT псевдогенов. Это может быть одной из причин дестабилизации генома и старения в целом (Газиев, Шайхаев, 2010).

Мутации мтДНК играют важную роль в возраст-зависимом снижении функций и гибели нейронов (Gredilla et al., 2010). Повреждение мтДНК наблюдается при некоторых дегенеративных возраст-зависимых патологиях, например, атеросклерозе (Mercer et al., 2010), болезни Паркинсона (Arthur et al., 2009), болезни Альцгеймера (Coskun et al., 2010), дегенерации желтого пятна (Blasiak, Szaflik, 2010), катаракте и ретинопатии (Jarrett et al., 2010). Полное выключение гена полимеразы *PolgA* у мышей вызывает ускоренное развитие возраст-зависимой дисфункции улитки внутреннего уха по сравнению с диким типом или гетерозиготами (Crawley, Keithley, 2011). В то же время искусственное повышение количества АП-сайтов в мтДНК мышей в результате мутации гена *UNGI* приводит к нарушению динамики митохондрий, развитию нейродегенеративных процессов и изменению поведенческих реакций (Lauritzen et al., 2011). Доступные данные по изменению репарации мтДНК с возрастом на данный момент противоречивы. Изменения в количестве ферментов эксцизионной репарации оснований, участвующих в устранении оксидативных повреждений мтДНК, отличаются тканеспецифичностью. Так, у мышей активность ДНК-гликозилазы с возрастом снижается в митохондриях кортикальных клеток, но не претерпевает значительных изменений в гиппокампе. Активность АП-эндонуклеазы митохондрий адаптивно повышается у старых мышей в обоих участках мозга (Gredilla et al., 2010). Активность митохондриальной гликозилазы mtODE/АП-лиазы, которая элиминируется 8-охо-dG, и урацил-ДНК-гликозилазы значительно возрастает с возрастом в коре головного мозга человека, а также печени и сердце крыс (Souza-Pinto et al., 1999; Lu et al., 2004). С другой стороны, экспрессия гена фермента репарации 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы 1, гомолога *mutY*, и тимин-ДНК-гликозилазы повышается с возрастом в пигментном эпителии сетчатки глаза и сосудистой оболочке глаза грызунов, тогда как активность гена гомолога эндонуклеазы III не изменяется (Wang et al., 2008a, 2010). Физиологическое старение у мышей сопровождалось снижением количества белков эксцизионной репарации оснований и угнетением репаративных функций в синаптосомальной фракции, выделенной из головного мозга. В результате происходило ухудшение функционирования митохондрий нервных клеток и проведения сигнала в мозге (Gredilla et al., 2012). Экспрессия мРНК и белковых продуктов ключевых ферментов эксцизионной репарации оснований 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы 1, APE1 и ДНК-полимеразы  $\gamma$  снижались с возрастом в хрусталике глаза крыс (Zhang et al., 2010).



Рис. 1. Возраст-зависимые изменения в мтДНК.

Таким образом, ошибки репликации, окислительные повреждения и снижение активности репарации ДНК приводят к накоплению мутаций в различных генах мтДНК, включая гены окислительного фосфорилирования или репликации мтДНК, вызывают возраст-зависимую дисфункцию нервных и мышечных клеток, что способствует развитию дегенеративных заболеваний (рис. 1).

#### 5.4. Повреждение ДНК и связанные со старением заболевания

Накопленное повреждение ДНК вызывает ряд возраст-зависимых патологий различными путями (рис. 2). Автоокисление катехоловых нейромедиаторов (например, допамина) в присутствии ионов  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{3+}$  приводит к образованию более 10 видов продуктов окисления ДНК, гибели нейронов и нейродегенерации в течение физиологического старения и болезни Паркинсона (Spencer et al., 2011). Более того, устойчивые повреждения сами по себе вызывают окислитель-

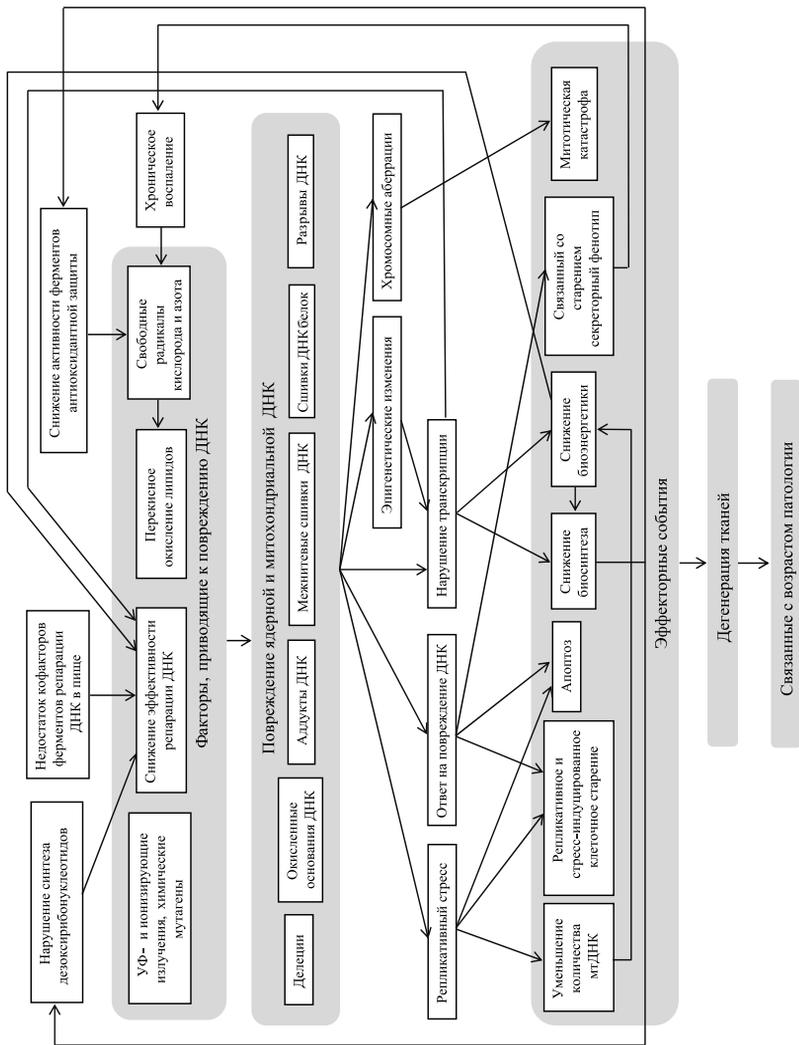


Рис. 2. От повреждений ДНК к возраст-зависимым патологиям.

ный стресс (Garinis et al., 2009a). Особенно уязвимы к оксидативному повреждению промоторные участки транскрипционно активных генов, так как они содержат (GC)-богатые последовательности, которые очень чувствительны к повреждению и не защищены транскрипция-ассоциированной репарацией. После 40 лет в клетках мозга человека существенно растет доля поврежденных промоторов, что коррелирует с возрастзависимым выключением многих важных для функции нейрона генов (Lu et al., 2004). Устойчивые повреждения ДНК в клетках мозга стареющих мышей, которые вызывают остановку РНК-полимеразы II, угнетают экспрессию рецепторов инсулинового сигналинга и гормона роста с последующим развитием устойчивости к инсулину и, как следствие, сахарного диабета второго типа (Garinis, Schumacher, 2009).

Атеросклероз приводит к патологиям сердца, которые являются одной из главных причин смерти населения в западных странах. Локальное внутри- и внеклеточное провоспалительное микроокружение в атеросклеротической бляшке приводит к повреждению ДНК клетки и индукции ответа на повреждение ДНК (Bennett et al., 1995). Имеются доказательства того, что повреждения ДНК вызывают инициацию и развитие атеросклероза (Gray, Bennett, 2011).

Геномная нестабильность в виде двунитевых разрывов, возрастзависимого накопления анеуплоидий и дупликации генов предшествует дегенерации в скелетных мышцах человека. Помимо дисфункции мышечных волокон, такие дефекты способны приводить к возникновению сарком (Schmidt et al., 2011).

Роль нарушения репарации ДНК, наравне с утратой контроля клеточного цикла, широко известна для раковых заболеваний. Однако дисфункция систем репарации ДНК также является основой для ряда других возраст-зависимых дегенеративных заболеваний. Нарушение эксцизионной репарации оснований и нуклеотидов, репарации одно- и двунитевых разрывов ДНК также вносят существенный вклад в развитие нейродегенеративных заболеваний, в том числе, болезней Альцгеймера и Паркинсона, амиотрофического латерального склероза и болезни Хантингтона (Katyal, McKinnon, 2007; Coppède, Migliore, 2010; Jeppesen et al., 2011). Несмотря на тот факт, что ключевые белки восстановительного ответа на повреждение ДНК имеют повышенную активность в мозжечке мышей с мутаций в гене *mnal*, с возрастом наблюдается утрата их способности концентрироваться на поврежденных участках хроматина (Baltanás et al., 2011a, b).

Возраст-зависимая катаракта является основной причиной слепоты. Вероятность ее раннего развития определяется полиморфизмом генов ферментов репарации ДНК, например, XPD (Padma et al., 2011).

Полиморфизм генов этих ферментов связан с возраст-зависимой дегенерацией желтого пятна, что является другой распространенной причиной необратимой утраты зрения (Gorgun et al., 2011). Экспрессия гена белка ERCC6, участвующего в эксцизионной репарации, на 50% снижена на ранних стадиях дегенерации желтого пятна (Vaas et al., 2010). Синдром Коккейна, один из типов частичных прогерий, связан с нарушением активности указанного гена, и его протекание сопровождается фоточувствительностью и пигментной ретинопатией (Vaas et al., 2010). С возрастом значительные изменения претерпевает функция печени, которая необходима для поддержания гомеостаза целого организма и играет важную роль в метаболизме питательных веществ, лекарств, гормонов, метаболитических токсинов. Угнетение метаболической и детоксификационной активности в печени влияет на системное старение и возраст-зависимые патологии. Способность репарации ДНК в гепатоцитах снижается с возрастом, вызывая накопление обширных перестроек ДНК и точковых мутаций, приводя к старению данных клеток (Lebel et al., 2011).

Таким образом, многие частичные прогерии (синдромы Хатчинсона-Гилфорда, Вернера, Ромунда-Томпсона, Блума, Коккейна, хромосомных поломок Ниймеген, пигментная ксеродерма, атаксия-телеангиэктазия, анемия Фанкони), а также возраст-зависимые патологии (атеросклероз, саркопения, болезни Альцгеймера и Паркинсона, амиотрофический латеральный склероз, болезнь Хантингтона, катаракта, болезни печени, раковые заболевания), имеют одной из своих причин повреждение и снижение эффективности репарации ДНК.

## Роль генов долголетия в репарации ДНК

Репарация ДНК является важнейшим механизмом, определяющим стрессоустойчивость клетки и жизнеспособность организма в целом. Известно, что мутации генов репарации ДНК значительно снижают продолжительность жизни и стрессоустойчивость у животных (de Boer et al., 2002; Москалев и др., 2007; Zhao et al., 2009). У человека наследственные синдромы, ассоциированные с преждевременным старением, (синдром Вернера, синдром Ротмунда-Томпсона, синдром Блума, синдром Хатчинсона-Гилфорда, пигментная ксеродерма, трихотиодистрофия, атаксия-телеангиэктазия, синдром Коккейна, анемия Фанкони) обусловлены мутациями в генах, кодирующих ферменты репарации ДНК (Mallery et al., 1998; Lehmann, 2003; Opresko et al., 2003; von Kobbe et al., 2004; Cleaver, 2005; Navarro et al., 2006; Scaffidi, Misteli, 2006). Кроме того, многие гены ключевых регуляторов долголетия, которые вовлечены в инсулин/IGF-1-, TOR- и SIRT1-зависимые сигнальные пути, могут определять активность ферментов репарации ДНК (Haigis, Yankner, 2010) (табл. 4).

Одним из генов долголетия является *ATM* (Ataxia-telangiectasia mutated), который кодирует сенсор двуниевых повреждений ДНК. Он фосфорилирует ключевые белки сигнальных каскадов при ответе на повреждение ДНК (например, p53, Chk2, Mdm2, NSB1, АМПК) в результате воздействия прооксидантов, ионизирующего излучения, различных генетоксичных агентов, высоких температур (Shiloh, 2001a; Oikemus et al., 2004a; Sun et al., 2007; Yajima et al., 2009; Guo et al., 2010; Moskalev et al., 2011; Yamamoto et al., 2011). Киназа *ATM* регулирует репарацию ДНК, контрольные точки клеточного цикла, апоптоз, клеточное старение и окислительно-восстановительный гомеостаз (Cuadrado et al., 2006b; Kim, Wong, 2009a; Dellago et al., 2012). Мутация в гене *ATM* приводит к заболеванию преждевременного старения, называемому атаксия телангиэктазия (Lavin, 1999). Оно представляет собой нейродегенеративное расстройство, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, которое сопровождается нарушениями на молекулярно-клеточном, тканевом и организменном

Таблица 4.  
Фенотипы старения/долгожительства, связанные с изменением активности генов репарации ДНК у модельных организмов

Ортолог человека	Ген у модельного организма	Модельный организм	Роль в репарации ДНК	Вмешательство	Фенотип	Ссылка
1	2	3	4	5	6	7
<i>APEX1</i>	<i>Exo-3</i>	<i>Caenorhabditis elegans</i>	Апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза	РНК-интерференция	Снижает среднюю (на 20%) и максимальную (на 10%) продолжительность жизни.	(Schlotterer et al., 2010)
<i>ATM</i>	<i>Atm</i>	<i>Mus musculus</i>	Ответ клетки на повреждение ДНК	Нокаут	Задержка роста, неврологические нарушения, бесплодие самок и самоцтов, дефекты в созревании Т-лимфоцитов, выскокая чувствительность к у-излучению. У большинства животных развивается лимфома тимуса в возрасте 2–4 месяца.	(Barlow et al., 1996; Elson et al., 1996; Xu et al., 1996)
<i>ATR</i>	<i>Atr</i>	<i>Mus musculus</i>	Ответ клетки на повреждение ДНК	Кондиционный нокаут у взрослых особей	Дефекты в тканевом гомеостазе (потеря клеток в конститутивно пролиферирующих тканях, снижение количества стволовых клеток и клеток-предшественниц), поседение, облысение, сторбленность, остеопороз, инволюция тимуса, фиброз.	(Ruzankina et al., 2007)

Таблица 4. (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
<i>BLM</i>	<i>Him-6</i>	<i>Caenorhabditis elegans</i>	АТФ-зависимая геликаза	Мутация	Уменьшение размеров мозга, яичников, яйчек и всех тканей гемагоэтичского компартмента, понижение плотности волосяных фолликулов, утончение эпидермиса, сторбленность, остеопороз, накопление жира в костном мозге. Мыши с мутацией умирали менее чем через полгода.	(Murga et al., 2009)
					Смешанный мутантный фенотип в результате повышенного количества инсерций и делеций, приводящих к геномной нестабильности. Малые размеры потомков, дисбаланс в количестве особей разных полов (больше самоцов), повышенный уровень апоптоза в клетках зародышей. Сниженная продолжительность жизни (на 20%).	(Grabowski et al., 2005)

Таблица 4. (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
<i>BRCA1</i>	<i>Brcal</i>	<i>Mus musculus</i>	Сенсор повреждений ДНК	Нокаут	30% мышей страдали от лимфом и умирали до 7-месячного возраста. Начиная с 8-месячного возраста, большинство мышей с мутацией характеризовались сторбенностью, остеопорозом, тонкой кожей, уменьшением количества жира.	(Cao et al., 2003)
				<i>Brcal</i> <sup>+/-</sup>	Сниженная медианная продолжительность жизни (на 8%). Увеличение частоты спонтанных и радиационно-индуцированных опухолей.	(Jeng et al., 2007)
<i>CDK7</i>	<i>Cdk-7</i>	<i>Caenorhabditis elegans</i>	Сенсор повреждений ДНК	РНК-интерференция	Примерно 20% снижение медианной продолжительности жизни на фоне мутаций <i>daf-2</i> и <i>daf-2/daf-16</i> .	(Samuelson et al., 2007)
<i>СHEK1</i>	<i>Chk-1</i>	<i>Caenorhabditis elegans</i>	Сенсор повреждений ДНК	РНК-интерференция	Снижение средней продолжительности жизни на 15–25%.	(Olsen et al., 2006)

Таблица 4. (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
<i>CHK2</i>	<i>Chk2</i>	<i>Mus musculus</i>	Сенсор повреждений ДНК	Мутация	Значительное увеличение продолжительности жизни, снижение дефектов роста, задержка развития опухолей у мышей <i>Brcal<sup>-/-</sup>/Chk2<sup>+/-</sup></i> по сравнению с мышами <i>Brcal<sup>-/-</sup>/p53<sup>+/-</sup></i> .	(Cao et al., 2006)
<i>EEF1E1</i>	<i>Eef1e1</i>	<i>Mus musculus</i>	Ответ клетки на повреждение ДНК	Сверхэкспрессия	Количество выживших особей через 2 года составило 20 %, тогда как у дикого типа примерно 80 %. Трансгенные мыши характеризовались выраженным лордокифозом, редукцией толщины кортикальных мышц, облысением, морщинистостью, уменьшением подкожного жира. В линиях клеток человека сверхэкспрессия <i>EEF1E1</i> приводила к ускоренному старению, дефектам в строении ядер.	(Oh et al., 2010)

Таблица 4. (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
<i>ERCC1</i>	<i>Ercc1</i>	<i>Mus musculus</i>	Катализирует 5' надрез в процессе эксцизионной репарации ДНК	Мутация	Ухудшение эксцизионной репарации нуклеотидов, репарации двунитевых разрывов ДНК и репарации межнитевых сшивок, значительные нарушения пloidии и цитоплазматической инвазии в ядрах клеток печени и почек. Отсутствие подкожного жира, раннее накопление ферритина в селезенке, нарушение работы почек, снижение когнитивных функций и нейродегенерация. Мышечные эмбриональные фибробласты с мутацией <i>Ercc1</i> преждевременно переходят в состояние клеточного старения.	(Weeda et al., 1997; Borgesius et al., 2011)
<i>ERCC2</i>	<i>Ercc2</i>	<i>Mus musculus</i>	АТФ-зависимая геликаза	Мутация	Снижение средней продолжительности жизни (на 50%). Остеопороз, сгорбленность, остеосклероз, раннее постменопаузальное, кахексия, бесплодие.	(de Boer et al., 2002)

Таблица 4. (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
<i>ERC4</i>	<i>Erc4</i>	<i>Mus musculus</i>	Формирует комплекс с ERCC1 и участвует в 5' надрезе при эксцизионной репарации ДНК	Нокаут	<i>Erc4-Erc1</i> -дефицитные мыши, как правило, умирают в течение четырех недель. Эмбриональное и раннее постнатальное развитие задерживается незначительно. Задержка роста существует на вторую неделю после рождения. Нейродегенеративные расстройства (дистония и прогрессирующая атаксия), почечная недостаточность, саркопения, стерильность. Первичные эмбриональные фибробласты показывают преждевременное репликативное старение и повышенную чувствительность к окислительному стрессу.	(Niedermhofer et al., 2006)
<i>EXO1</i>	<i>Exo1</i>	<i>Mus musculus</i>	5'-3' экзонуклеазная активность в репарации мисматчей и рекомбинации	Нокаут	Сниженная выживаемость (в возрасте 17 месяцев: 50% у мышей <i>Exo1</i> <sup>-/-</sup> и 80% у мышей <i>Exo1</i> <sup>+/-</sup> по сравнению с 90% выживших у мышей линии дикого типа). Повышение частоты встречаемости лимфом. Самцы и самки <i>Exo1</i> <sup>-/-</sup> были стерильными из-за нарушенной мейоза.	(Tian et al., 2004)

Таблица 4. (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
<i>FEN1</i>	<i>RAD27</i>	<i>S. cerevisiae</i>	Удаляет 5' концы при репарации ДНК и у фрагментов Оказаки при синтезе отстающей цепи ДНК	Мутация	Сниженная средняя репликативная продолжительность жизни на 40%.	(Hoopes et al., 2002)
				Нокаут	Сниженная средняя хронологическая продолжительность жизни более 50%.	(Laschob et al., 2010)
<i>GADD45G</i>	<i>dGadd45</i>	<i>D. melanogaster</i>	Ответ клетки на повреждение ДНК	Конститутивная или кондиционная сверхэкспрессия в нервной системе	Значительное увеличение медианной (на 3–102%) и максимальной (на 5–59%) продолжительности жизни у самцов и самок дрозофил с конститутивной, кондиционной и отсроченной кондиционной сверхэкспрессией гена <i>dGADD45</i> в нервной системе по сравнению с особями без сверхэкспрессии. Плодовитость и двигательная активность не изменялась, либо увеличивалась. Значительное снижение (на 21–27%) количества одонитивных повреждений ДНК в нейробластах личинок третьего возраста. Повышение устойчивости к окислительному стрессу, гипертермии и голоданию.	(Moskalev et al., 2012; Plyusnina et al., 2011)

Таблица 4. (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
<i>HDAC1</i>	<i>Rpd3</i>	<i>D. melanogaster</i>	Ответ клетки на повреждение ДНК	Мутация	Частичное или полное снижение функции привело к увеличению продолжительности жизни (на 33% у самок и на 55% у самцов). Продление жизни сопровождалось повышением экспрессии Sir2 (гомолог SIR1 человека), но не повышалась при ограничении калорий.	(Rogina et al., 2002)
<i>HUS1</i>	<i>hus-1</i>	<i>Caenorhabditis elegans</i>	Ответ клетки на повреждение ДНК	РНК-интерференция	Увеличение средней продолжительности жизни на 11%.	(Arum, Johnson, 2007)
<i>MRE11A</i>	<i>MRE11</i>	<i>S. cerevisiae</i>	3'-5' экзонуклеаза и эндонуклеаза	Нокаут	Снижение средней хронологической продолжительности жизни на 15-50%.	(Laschober et al., 2010)
<i>MSH2</i>	<i>Msh2</i>	<i>Mus musculus</i>	Связывается с ДНК и запускает репарацию мисматчей	Нокаут	Около 50% мышей с нокаутом умирали в течение 8 мес., и все мыши с нокаутом умирали к возрасту 12 мес. (~80% мышей линии дикого типа доживали до возраста 14 мес.). Увеличение частоты рака.	(Reitmaier et al., 1996)
<i>MSH6</i>	<i>Msh6</i>	<i>S. cerevisiae</i>	Формирует комплекс с Msh2 при репарации ДНК	Нокаут	Снижение средней хронологической продолжительности жизни более 50%.	(Laschober et al., 2010)

Таблица 4. (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
<i>NEIL1</i>	<i>Neil1</i>	<i>Mus musculus</i>	Гликозилаза, которая запускает первый шаг эксцизионной репарации оснований путем отрезания поврежденного основания с помощью активных форм кислорода	Нокаут	Повышен уровень повреждений мтДНК, тяжелое ожирение, дислипидемия, ожирение печени, тенденция к гиперинсулинемии.	(Vartanian et al., 2006)
<i>PARP1</i>	<i>Parp1</i>	<i>Mus musculus</i>	Сенсор повреждений ДНК и медиатор при репарации однонитевых разрывов ДНК	Сверхэкспрессия ( <i>hPARP-1</i> )	Снижение средней продолжительности жизни (на 25%), но без различий по максимальной продолжительности жизни по сравнению с диким типом. Снижение роста шерсть, ожирение, сторбеленность, нефропатия, дерматиты, пневмониты, кардиомиопатия, гепатиты и анемия. Самцы трангенных мышей показывали нарушение толерантности к глюкозе без явного диабета.	(Bürkle, 2006; Mangerich et al., 2010)

Таблица 4. (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
<i>PMS2</i>	<i>Parp</i>	<i>D. melanogaster</i>		Конститутивная или кондиционная сверхэкспрессия в нервной системе	У самок конститутивная сверхэкспрессия <i>PARP-1</i> привела к снижению медианной (на 14%) и максимальной (на 8%) продолжительности жизни, но увеличению медианной (на 14%) и максимальной (на 20%) продолжительности жизни у самок. Кондиционная сверхэкспрессия <i>PARP-1</i> вызвала увеличение медианной (на 3–16%) и максимальной (на 10–15%) продолжительности жизни у самок и самок. Увеличение продолжительности жизни у самок с кондиционной сверхэкспрессией <i>PARP-1</i> сопровождалось снижением плодовитости.	(Shaposhnikov et al., 2011)
<i>PMS2</i>	<i>Pms1</i>	<i>S. cerevisiae</i>	Связывается с мисматчами и участвует в их репарации	Нокаут	Снижение средней хронологической продолжительности жизни.	(Matecic et al., 2010)

Таблица 4. (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
<i>POLD1</i>	<i>Pold1</i>	<i>Mus musculus</i>	ДНК-полимераза $\delta$ , участвующая в репликации и репарации ДНК	Мутация	Снижение медианной, средней и максимальной продолжительности жизни (на 18, 15 и 10% соответственно). Генотипная неустойчивость и повышенная частота образования опухолей. Высокая скорость накопления мутаций в культурах эмбриональных фибробластов.	(Venkatesan et al., 2007)
<i>POLG</i>	<i>Polg</i>	<i>Mus musculus</i>	Каталитическая субъединица митохондриальной полимеразы $\gamma$	Мутация	Увеличение частоты делеций мтДНК и уровня точковых мутаций мтДНК в 3–5 раз. Сниженная медианная (4 мес.) и максимальная продолжительность жизни (61 неделя). Снижение веса, подкожного жира, облысение, стенокардия, остеопороз, анемия, сниженная плодовитость, увеличение сердца.	(Trifunovic et al., 2004)

Таблица 4. (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
<i>POLG</i>	<i>Polg</i>	<i>Mus musculus</i>	Каталитическая субъединица митохондриальной полимеразы $\gamma$	Мутация	Накопление мутаций мтДНК. Сниженная медленная (416 сут.) и максимальная (460 сут.) продолжительность жизни (у данного типа в данном возрасте 90% выживаемость). Поседение, снижение веса, саркопения, снижение массы костей, сторбенность, инволюция титуса, агрофия семенников, уменьшение количества кишечных крипт, анемия, серьезное ухудшение слуха.	(Kujoth et al., 2005)
<i>RAD50</i>	<i>Rad50</i>	<i>S. cerevisiae</i>	Вовлечена в репарацию двунилевых разрывов ДНК	Мутация	Сниженная средняя репликативная продолжительность жизни на 70%.	(Park et al., 1999)
<i>RAD51</i>	<i>Rad51</i>	<i>S. cerevisiae</i>	Участствует в рекомбинации ДНК и репарации двунилевых повреждений ДНК	Мутация	Сниженная средняя репликативная продолжительность жизни на 40%.	(Park et al., 1999)

Таблица 4. (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
<i>RAD52</i>	<i>Rad52</i>	<i>S. cerevisiae</i>	Участвует в рекомбинации ДНК и репарации двуниевых повреждений ДНК	Мутация	Сниженная средняя репликативная продолжительность жизни на 70%.	(Park et al., 1999)
<i>RAD9A</i>	<i>Rad9</i>	<i>S. cerevisiae</i>	3' -5' экзонуклеаза	Нокаут	Почти двукратное снижение средней и максимальной продолжительности жизни по сравнению с диким типом в условиях голодания.	(Weinberger et al., 2007)
<i>RECQL</i>	<i>Sgs1</i>	<i>S. cerevisiae</i>	RecQ-геликаза, участвующая в прямой репарации, экзизионной репарации нуклеотидов, репарации мисматчей	Мутация	Сниженная репликативная продолжительность жизни метрочитов. Увеличение размеров метрочитов и почек, задержка митоза, нарушение рекомбинации, стерильность.	(McVey et al., 2001; Sinclair et al., 1997)

Таблица 4. (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
<i>RECQL5</i>	<i>Rcq-5</i>	<i>Caenorhabditis elegans</i>	Геликаза, необходимая для поддержания стабильности генома	РНК-интерференция	Сниженная средняя продолжительность жизни на 37%.	(Jeong et al., 2003)
<i>RRM1</i>	<i>Rrm3</i>	<i>S. cerevisiae</i>	Сенсор повреждения ДНК	Нокаут	Сниженная средняя хронологическая продолжительность жизни на 15–50%.	(Laschober et al., 2010)
<i>SETMAR</i>	<i>Set2</i>	<i>S. cerevisiae</i>	Матрица гистонов, участвующая в репарацию двунивых повреждений ДНК по механизму неомологичного воссоединения концов	Нокаут	Сниженная средняя репликативная продолжительность жизни на 15%.	(Smith et al., 2008)
<i>SIRT1</i>	<i>Sirt1</i>	<i>Mus musculus</i>	Сенсор повреждений ДНК	Нокаут	Малые размеры тела, заметные дефекты развития сетчатки глаза и сердца; низкая частота выживания после рождения.	(Cheng et al., 2003)

Таблица 4. (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
<i>SIRT6</i>	<i>SIRT6</i>	<i>Mus musculus</i>	Сенсор повреждений ДНК	Нокаут	Мыши с недостатком SIRT6 имеют небольшие размеры тела, и в возрасте 2–3 недели у них проявляются нарушения в развитии: лимфопения, уменьшение подкожного жира, лордокифоз, значительные метаболические расстройства. Они погибают в возрасте примерно 4 недели.	(Mostoslavsky et al., 2006)
<i>TP53</i>	<i>Trp53</i>	<i>Mus musculus</i>	Сенсор повреждений ДНК	Гаплоидная потеря p53	Сниженная продолжительность жизни (мутантные мыши умирали в течение одного года). Снижение массы жира, остеопороз, атрофия кожи и снижение скорости заживления ран на коже.	(Cao et al., 2003)
				Сверхэкспрессия	Не было выявлено каких-либо признаков преждевременного старения. p53 находился под нормальным регуляторным контролем.	(García-Cao et al., 2002)

Таблица 4. (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
				Сверхэкспрессия изоформы p44	Сверхэкспрессия p44 нарушила баланс между полно-размерной и длинной формами p53. Сниженная максимальная продолжительность жизни на 40%. Угнетение роста, недостаточная пролиферация, нарушенный инсулин/IGF-1 сигнал, ускоренное клеточное старение первичных эмбриональных фибробластов.	(Maier et al., 2004)
			Мутация		Сниженная медианная (на 19%; 96 и 118 недель для мышей <i>p53<sup>+/-</sup></i> и <i>p53<sup>+/+</sup></i> , соответственно) и максимальная продолжительность жизни (на 17%; 136 и 164 недель для мышей <i>p53<sup>+/-</sup></i> и <i>p53<sup>+/+</sup></i> , соответственно). Снижение веса, сторбленность, остеопороз, саркопения, общая атрофия органов, замедленное заживление ран на коже, сниженная стрессоустойчивость, повышенная устойчивость к спонтанным опухолям по сравнению с диким типом.	(Tuner et al., 2002)

Таблица 4. (продолжение)

1	TR53BP1		3	4	5	6	7
TR53BP1	<i>Trp53bp1</i>	<i>Mus musculus</i>	Сенсор повреждений ДНК	Мутация		Недостаток <i>p53bp1</i> , сниженный путем гетерозиготной делеции <i>p53</i> до уровня, близкого к линии дикого типа, восстанавливает выживаемость у мышей <i>Brcal<sup>Δ1/Δ1</sup></i> . В отлличии от мышей <i>Brcal<sup>Δ1/Δ1</sup>/p53<sup>+/-</sup></i> , чья максимальная продолжительность жизни была приблизительно но 1 год, около 80% мышей <i>Brcal<sup>Δ1/Δ1</sup>/p53bp1<sup>-/-</sup></i> и 100% мышей линии дикого типа жили более 20 месяцев.	(Сао et al., 2009)
UBE2N	<i>Ubc-13</i>	<i>Caenorhabditis elegans</i>	Сенсор повреждений ДНК	РНК-интерференция		Сниженная продолжительность жизни на 19% на фоне мутации в гене <i>daf-2</i> .	(Samuelson et al., 2007)

Таблица 4. (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
<i>XPA</i>	<i>Xpa</i>	<i>Mus musculus</i>	Распознавание односторонних повреждений ДНК, эксцизионная репарация нуклеотидов	Мутация	Остеопения, атрофия кожи, дегенерация гепатоцитов, фокусы гиперплазии печени.	(de Boer et al., 2002)
<i>XPC</i>	<i>Rad4</i>	<i>S. cerevisiae</i>	Распознавание односторонних повреждений ДНК, эксцизионная репарация нуклеотидов, формирование открытого комплекса	Нокаут	Сниженная хронологическая продолжительность жизни.	(Matesic et al., 2010)
<i>XRCC3</i>	<i>Rad57</i>	<i>S. cerevisiae</i>	Гомологичная рекомбинация для поддержания стабильности хромосом и репарации повреждений ДНК	Мутация	Сниженная средняя репликативная продолжительность жизни на 40%.	(Park et al., 1999)

Таблица 4. (окончание)

1	2	3	4	5	6	7
<i>XRCC5</i>	<i>Xrcc5</i>	<i>Mus musculus</i>	АТФ-зависимая геликаза II (образует гетеродимер с Xrcc6), участвует в репарации двунитовых повреждений ДНК по механизму негомولوجичного воссоединения концов	Нокаут	Сниженная медианная (на 65%), средняя (на 62%) и максимальная продолжительность жизни (на 32%). Остеопения, нарушение работы эпифиза, атрофия кожи и фолликул, повреждение печени, хроническое воспаление в различных тканях, снижение влияния, но ранее наступление рака.	(Vogel et al., 1999)
<i>XRCC6</i>	<i>Xrcc6</i>	<i>Mus musculus</i>	АТФ-зависимая геликаза II (образует гетеродимер с Xrcc5), участвует в репарации двунитовых повреждений ДНК по механизму негомولوجичного воссоединения концов	Нокаут	Сниженная медианная (на 68%), средняя (на 66%) и максимальная продолжительность жизни (на 50%) у мышей <i>Xrcc6<sup>-/-</sup></i> и <i>Xrcc5<sup>-/-</sup>Xrcc6<sup>-/-</sup></i> . Стойбленность, уменьшение кортикальных стенок и трабекулярной поверхности, жесткая шерсть, облысение, выпадение прямой кишки, раннее наступление воспалительного ответа, небольшая частота, но ранее наступление рака.	(Li et al., 2007)

уровнях — нестабильностью генома, укорочением теломер, увеличением частоты возникновения опухолей, иммунодефицитом, стерильностью, преждевременным старением и сниженной устойчивостью к действию генотоксических агентов, в частности, ионизирующему излучению (Shiloh, Kastan, 2001; Verhagen et al., 2012). Тем не менее, даже в отсутствии нарушений функции данного гена, его активность обуславливает продолжительность жизни организма. Так, показано, что однонуклеотидный полиморфизм (rs189037) в промоторной области гена *ATM* (генотип С/Т) статистически значимо связан с долголетием (Chen et al., 2010; Piaceri et al., 2013).

Ген другой киназы — *ATR* (Ataxia-telangiectasia and RAD3-related) кодирует сенсор репликативного стресса. Данный белок отвечает за распознавание различных форм повреждений ДНК и регуляцию клеточного цикла в течение развития организма и стресс-ответа, синтезируется при остановке репликационной вилки (Laurençon et al., 2003; Cuadrado et al., 2006b). Основными мишенями *ATR* для фосфорилирования являются белки Chk1 и p53 (Tibbetts et al., 1999a). Активность *ATR* влияет на устойчивость к действию генотоксических агентов клетки и организма, а также обуславливает продолжительность жизни (Москалев и др., 2004, 2007). У человека мутация в данном гене приводит к фенотипу укоренного старения, называемому синдромом Секеля (O'Driscoll et al., 2003; Murga et al., 2009). Синдром Секеля представляет собой ауточомное заболевание, наследуемое по ауточомно-рецессивному типу (Seckel, 1960) и характеризуется замедлением внутриутробного роста, задержкой роста и развития, ускоренным старением и преждевременной гибелью, «птичьим» лицом, выраженной микроцефалией, уменьшенным размером мозга, циститами, недоразвитием мозолистого тела, а также повышенной вероятностью сердечно-сосудистых, гематопозитических и нейроэндокринных расстройств (Shanske et al., 1997; Rauch, 2011; Sarici et al., 2012). На фибробластах человека показано, что при синдроме Секеля происходит замедление клеточного роста, задержка клеточного цикла, повышается хромосомная нестабильность, возникает остановка репликативной вилки (Alderton et al., 2004; Casper et al., 2004; Mokrani-Benhelli et al., 2013). Повышенная активность данного гена, напротив, может оказывать благоприятные эффекты на продолжительность жизни организмов. У особой *Drosophila melanogaster*, имеющих в геноме дополнительную копию гена *Mei-41* (гомолог *ATR*), наблюдается увеличение медианной продолжительности жизни на 26% (Symphorien, Woodruff, 2003).

Известными регуляторами продолжительности жизни и старения являются белки семейства сиртуинов. Они обладают свойствами деацетилаз гистонов и участвуют в координации транскрипции, под-

держании стабильности генома, регуляции процессов стресс-ответа и метаболизма (Longo, Kennedy, 2006; Guarente, 2013). SIRT1 — наиболее изученный член семейства сиртуинов, регулирующий ответ на стресс, поддержание стабильности генома, биоэнергетику митохондрий, метаболизм глюкозы и липидов (Oberdoerffer et al., 2008b; Wang et al., 2008b; Houtkooper et al., 2012). SIRT1 обеспечивает координацию репаративных функций и выживаемость клеток, главным образом, через деацетилирование гистонов и различных транскрипционных факторов (включая p53, FOXO, HSF1), приводя к активации экспрессии генов стресс-ответа и ингибированию апоптоза (Luo et al., 2001; Vaziri et al., 2001). Показано, что сверхэкспрессия гомологов *SIRT1* у дрожжей, нематод и мух значительно продлевает жизнь этих организмов (Russell, Kahn, 2007; Niedernhofer, Robbins, 2008). Сверхэкспрессия *SIRT1* в сердце у мышей задерживает возраст-зависимые патологические изменения, а также проявление маркеров старения (Alcendor et al., 2007). С другой стороны, при чрезмерной сверхэкспрессии *SIRT1* наблюдали расширенную кардиомиопатию. В зависимости от уровня сверхэкспрессии *SIRT1* в клетках сердца трансгенных мышей изменялся баланс жирных кислот и количество митохондрий с нарушенной активностью, а также маркеров оксидативного стресса (Kawashima et al., 2011). В свою очередь, недостаток этого гена приводит к различным негативным эффектам в организме (например, усилению клеточной гибели), сокращению продолжительности жизни и повышенной смертности модельных животных на всех этапах развития (Motta et al., 2004; Russell, Kahn, 2007; Li et al., 2008; Niedernhofer, Robbins, 2008). Исследования на SIRT1-дефицитных мышцах и мышцах со сверхэкспрессией этого гена показали, что SIRT1 препятствует сокращению длины теломер (Palacios et al., 2010). Дерегуляция и дефицит SIRT1 вовлечены в патофизиологию возраст-зависимых заболеваний, таких как диабет второго типа, сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные, иммунные и почечные расстройства (Alcendor et al., 2007; Salminen, Kaarniranta, 2009; Kitada et al., 2013; Lalla, Donmez, 2013). Была показана роль SIRT1 как супрессора опухолей у мышей и для некоторых видов рака человека (рака легких, молочной железы, толстой кишки, желудка, печени, мочевого пузыря, кожи, щитовидной и предстательной железы) (Firestein et al., 2008; Wang et al., 2008b).

Другим представителем семейства сиртуинов, важным для стрессоустойчивости и долгожительства, является SIRT6. SIRT6-зависимое деацетилирование лизинов 9 и 56 гистона H3 необходимо для регуляции генов, связанных с метаболизмом глюкозы и липидов, поддержанием стабильности теломерных участков и репарацией двуни-

вых разрывов ДНК (Mostoslavsky et al., 2006; Michishita et al., 2008b; Etchegaray et al., 2013). SIRT6 является белком раннего ответа на повреждение ДНК и координирует ремоделинг хроматина для облегчения доступа ферментов репарации к поврежденным участкам (Tennen, Chua, 2011; Toiber et al., 2013). Кроме того, SIRT6-опосредуемое рибозилирование стимулирует репаративную активность фермента PARP-1 при ответе на оксидативный стресс и в процессе старения (Etchegaray et al., 2013). Мутации в гене *SIRT6* приводят к снижению продолжительности жизни и развитию старческого фенотипа, который характеризуется генетической нестабильностью, глубокой лимфопенией, потерей подкожного жира, лордокифозом, тяжелыми метаболическими дефектами (Mostoslavsky et al., 2006). Нарушение активности *SIRT6* также вызывает развитие воспалительных процессов, гипертрофию сердца, дисфункцию печени, миопатию и рак (Etchegaray et al., 2013).

Среди генов долголетия также широко представлены гены, являющиеся транскрипционными факторами и эффекторами цепи стресс-сигналинга при ответе на генотоксический стресс и осуществлении различных механизмов репарации ДНК.

Гены Forkhead-семейства транскрипционных факторов FOXO играют ключевую роль в детерминации реакции клетки (выживании или гибели) на действие повреждающих факторов и скорости старения организма. Через экспрессию генов-мишеней они контролируют стресс-ответ, клеточную пролиферацию и дифференциацию, метаболизм глюкозы, участвуют в поддержании пула стволовых клеток, функционировании иммунной и нервной систем. Нарушение активности генов *FOXO* влечет за собой развитие диабета второго типа, раковых опухолей, аутоиммунных и нейродегенеративных расстройств (Carter, Brunet, 2007; Salih, Brunet, 2008; Monsalve, Olmos, 2011). Регуляция активности белков FOXO осуществляется посредством IGF1/PI3K/АКТ-механизма, SIRT1- и MAPK-сигналинга (Brunet et al., 2004; Carter, Brunet, 2007; Roy et al., 2010; Kim et al., 2012). FOXO-опосредуемый запуск репарации ДНК происходит через экспрессию генов семейства *GADD45*. Промоторы *GADD45* содержат FOXO-связывающие мотивы и их активация под действием стресса AFX/FOXO4 и FKHRL1/FOXO3A приводит к увеличению уровня экспрессии *GADD45* с последующей стимуляцией эксцизионной репарации ДНК и остановкой клеточного цикла в контрольной точке G2/M (Furukawa-Hibi et al., 2002; Tran et al., 2002b; Salih, Brunet, 2008). Мутации в гене *FOXO* снижают продолжительность жизни и стрессоустойчивость у мух и нематод (Jünger et al., 2003; Salih, Brunet, 2008; Moskalev et al., 2011). Некоторые однонуклеотидные полимор-

физмы гена *FOXO3A* статистически значимо связаны с долголетием у мужчин и женщин (Anselmi et al., 2009; Flachsbarth et al., 2009). Показано, что *FOXO3A* у человека и его гомолог *dFOXO* у дрозофил является важным медиатором инсулиноподобного сигналинга. В ответ на стресс, например, ограничение питательных веществ, окислительный стресс, происходит подавление инсулиноподобного сигналинга и активация *dFOXO* и запускается стресс-ответ (Jünger et al., 2003; Pawlikowska et al., 2009). Кроме того, сверхэкспрессия *dFOXO* в жировом теле *Drosophila melanogaster* приводит к продлению жизни (Giannakou et al., 2004).

Другим транскрипционным фактором, координирующим ответ на повреждение ДНК, является *p53*. При возникновении повреждений ДНК (через киназы *ATM* и *Chk*), а также в случае стимуляции онокогенами (через *ARF/MDM2*-сигналинг) происходит индукция активности *p53* (Scaffidi, Misteli, 2006). Транскрипционный фактор *p53* запускает ряд сигнальных путей, которые в зависимости от типа клетки и глубины стресса приводят к остановке пролиферации (временной или перманентной), репарации ДНК или гибели клетки по механизму апоптоза (Москалев, 2008а; Qian, Chen, 2013; Rufini et al., 2013). Одной из основных его функций является супрессия опухолевого роста. Более чем в 50% видах опухолей человека обнаруживаются мутации гена *p53* (Feng et al., 2011). У мышей *p53<sup>+/-</sup>* наблюдается фенотип раннего старения, включающий снижение продолжительности жизни, ранний остеопороз, лордозифоз, повсеместную атрофию органов, долгое заживление ран и сниженную стрессоустойчивость (Tuner et al., 2002). В то же время транскрипционный фактор *p53* контролирует экспрессию генов, участвующих в эксцизионной репарации нуклеотидов (*GADD45*, *p48XPE*, *DDB2*, *XPC*), репарации мисматчей (*MSH2*, *MSH3*), а также способен взаимодействовать с белками репарации ДНК (ДНК полимеразой  $\beta$ , *APE*, *XPB*, *XPB*) (Carrier et al., 1999; Smith, Seo, 2002; Adimoolam, Ford, 2003; Seo, Jung, 2004; Barckhausen et al., 2013; van Oers et al., 2013). Кроме того, *p53* влияет на эффективность репарации двуниевых разрывов ДНК и поддержание длины теломер (Chin et al., 1999; Van Oorschot et al., 2013). Транскрипционный фактор *p53* опосредует эпигенетическую регуляцию через запуск транскрипции длинных некодирующих РНК и микроРНК, которые влияют на посттранскрипционную регуляцию активности генов репарации ДНК, контроля клеточного цикла и апоптоза (Bisio et al., 2013).

Для выявления механизмов долголетия, старения и развития возраст-зависимых заболеваний большой интерес представляет семейство генов *GADD45* (Growth arrest and DNA damage-inducible) (Moskalev et al., 2012). Известно, что белки *GADD45* являются опу-

холевыми супрессорами и эпигенетически инактивированы во многих линиях опухолевых клеток (Ying et al., 2005). Мыши с мутацией в гене *GADD45a* характеризуются нестабильностью генома, повышенным радиационно-индуцированным канцерогенезом и экзенцефалией (Hollander et al., 1999). С другой стороны, ген *GADD45* экспрессируется в нейронах пациентов с болезнью Альцгеймера и защищает эти нейроны от апоптоза, индуцированного внеклеточным накоплением  $\beta$ -амилоида (Torp et al., 1998; Santiard-Baron et al., 1999). В первичных культурах эндотелиальных клеток, полученных из атеросклеротизированной аорты или коронарных артерий человека активация лектин-подобного рецептора oxLDL (LOX-1) ведет к повреждению ДНК и 4-х кратному увеличению уровня экспрессии *GADD45* (Thum, Borlak, 2008). Защитная роль генов семейства *GADD45* обусловлена способностью их белков вступать в межбелковые взаимодействия с ферментами репарации. Например, белки *GADD45a* и *GADD45b* взаимодействуют с PCNA, участвующим в стабилизации связи ДНК с ДНК-полимеразой  $\delta$  при ресинтезе поврежденного участка в процессе эксцизионной репарации ДНК (Hall et al., 1995; Vairapandi et al., 2000; Essers et al., 2005). Семейство *GADD45* также регулирует активность белков эксцизионной репарации нуклеотидов XPC и XPG (Hartman, Ford, 2002; Chang et al., 2003; Ma et al., 2009; Le May et al., 2010; Schäfer et al., 2010). Известна роль белка *GADD45a* в стимулировании эпигенетической активации генов путем деметилирования ДНК (Ma et al., 2009; Schäfer et al., 2010; Lee et al., 2012). Кроме того, *GADD45a* способен связываться с РНК с образованием рибонуклеопротеиновых частиц, обеспечивая посттранскрипционную регуляцию генной экспрессии (Sytnikova et al., 2011). Нарушение экспрессии генов *GADD45a* или *GADD45b* снижает эксцизионную репарацию нуклеотидов и оснований, ухудшая способность организма адекватно реагировать на стресс (Hollander et al., 2001; Higgs et al., 2010). С возрастом происходит снижение индуцибельности семейства *GADD45*, что приводит к отдаленным последствиям — геномной нестабильности, накоплению повреждений ДНК, нарушению клеточного гомеостаза. Каждое из них может способствовать процессу старения и приводить к образованию различных типов раковых опухолей, иммунным расстройствам (повышенной восприимчивости к инфекции, аутоиммунным заболеваниям), устойчивости к инсулину с развитием сахарного диабета и снижению способности отвечать на стресс (Moskalev et al., 2012). В то же время сверхэкспрессия гена *D-GADD45* в нервной системе *Drosophila melanogaster* значительно увеличивает продолжительность жизни дрозофилы без уменьшения плодовитости и двигательной активности в результате снижения

уровня спонтанных повреждений ДНК (Plyusnina et al., 2011). Это позволяет предполагать, что контролируемые манипуляции с активностью *GADD45* также могут иметь благоприятные последствия у человека (Moskalev et al., 2012).

Группа генов пигментной ксеродермы являются одними из основных мишеней *GADD45* (Hartman, Ford, 2002; Chang et al., 2003; Ma et al., 2009; Le May et al., 2010; Schäfer et al., 2010). Они кодируют ключевые ферменты эксцизионной репарации нуклеотидов (Lehmann et al., 2011). Белки ХРС (в комплексе с HR23В) и ХРЕ необходимы для распознавания однонитевых повреждений ДНК (Sugasawa et al., 1998; Batty et al., 2000). Белки ХРВ и ХРД являются геликазами и формируют комплекс ТФПН, который разворачивает ДНК в области поврежденного сайта, обеспечивая дальнейший доступ ферментов репарации к нему (Abordo et al., 1999). Белок ХРА подтверждает сигнал о наличии повреждений ДНК, стабилизирует промежуточные продукты репарации ДНК и привлекает другие факторы репарации к поврежденным сайтам (Batty, Wood, 2000; Mer et al., 2000; Yang et al., 2006). Далее ХРГ (3'-нуклеаза) и ХРФ (в комплексе с ERCC1 выполняет функцию 5'-нуклеазы) отсекают поврежденный участок ДНК, после чего он может быть удален и заменен на интактную последовательность нуклеотидов (Matsunaga et al., 1995; Evans et al., 1997; Araújo et al., 2001). Показано также, что белки пигментной ксеродермы, в частности, ХРФ, принимают участие в репарации двунитевых повреждений ДНК по типу негомологичного воссоединения концов и в репарации перекрестных сшивок (Niedernhofer et al., 2004; Ahmad et al., 2008). Кроме того, к данному семейству относится белок ХРУ, или ДНК-полимераза  $\eta$ , который необходим для репликации ДНК, содержащей неотрепарированные повреждения (Lehmann et al., 2011). В процессе репарации ДНК белки пигментной ксеродермы способны физически взаимодействовать и образовывать комплексы как друг с другом, так и с другими белками, например, АТР, р53, PCNA, ERCC1, WRN (Araújo et al., 2001; Smith, Seo, 2002; Seo, Jung, 2004; Shell et al., 2009; Trego et al., 2011; Gilljam et al., 2012; Fadda, 2013). Мутации в генах этих белков вызывают пигментную ксеродерму. Она характеризуется гиперчувствительностью к свету, которая приводит к солнечным ожогам и ненормальной пигментации, и высокой предрасположенности к раку кожи (Lehmann et al., 2011). Нарушение активности генов пигментной ксеродермы также способствует развитию других видов рака (например, ротовой полости или легких) (Matakidou et al., 2006; Wang et al., 2007). У мышей с мутацией в гене *Xpa* также возрастала частота спонтанного канцерогенеза (Nakane et al., 2008). Кроме того, при мутациях генов пигментной ксеродермы как у человека, так и у

модельных животных могут проявляться неврологические расстройства, задержка роста и полового созревания, повышенная чувствительность к генотоксическим агентам (Shiomi et al., 2005; Москалев и др., 2007; Nakane et al., 2008; Jaarsma et al., 2011; Lehmann et al., 2011).

Гены *WRN* и *BLM* кодируют 3'-5'-геликазы RecQ-семейства и требуются для раскручивания двойной спирали ДНК в процессе репарации двунитевых разрывов ДНК по механизмам гомологичной рекомбинации и альтернативного негомологичного воссоединения концов, поддержания длины теломер (Mendez-Bermudez et al., 2012; Grabarz et al., 2013), а также для регуляции эксцизионной репарации нуклеотидов и оснований, репарации мисматчей (Kuper, Kisker, 2013). Так, *WRN* и *BLM* взаимодействуют с белком хроматина в участках теломер TRF2, который необходим для формирования защитных Т-петель (Opresko et al., 2003, 2004; Mendez-Bermudez et al., 2012). Белки *WRN* и *BLM* также играют важную роль в репликации и рекомбинации ДНК, необходимы для нормального движения и перезапуска репликационной вилки (Sidorova et al., 2013). Они обеспечивают раскручивание промежуточных продуктов рекомбинации ДНК, в частности, D-петель и узлов в структурах Холлидея (Mohaghegh et al., 2001). Мутации в этих двух генах являются причиной близких аутомосно-рецессивных заболеваний — синдрома Вернера (*WRN*) и синдрома Блума (*BLM*). Они характеризуются ранним началом проявления симптомов преждевременного старения кожи, костей, сосудистой и репродуктивной систем, высокой геномной нестабильностью и предрасположенностью к различным типам раковых опухолей (Du et al., 2004; Mendez-Bermudez et al., 2012; Suhasini, Brosh, 2013). Пациенты с синдромом Вернера страдают от катаракт, склеродермальных и дегенеративных сосудистых изменений, диабета, атеросклероза, остеопороза, у них значительно повышена частота возникновения опухолей (Kyng et al., 2003; Kurz, 2004; Mendez-Bermudez et al., 2012; Jiang et al., 2013). В клетках больных синдромом Вернера происходит нарушение клеточной пролиферации, увеличение количества и скорости накопления спонтанных мутаций, транслокаций, уменьшена длина теломер (Guarente, 1996; Blasco, 2005). При этом сверхэкспрессия гена *Sgs1* у дрожжей (гомолог *WRN* и *BLM*) удлиняет теломеры путем рекомбинации ДНК (Azam et al., 2006). Пациенты с синдромом Блума отличаются исключительной предрасположенностью к развитию различных типов рака (Suhasini, Brosh, 2013).

Еще одним геном, принимающим участие в регуляции репарации ДНК и продолжительности жизни, является *PARP-1*. Его белок относится к семейству поли(АДФ-рибоза) полимераз, которые являются ДНК-зависимыми ядерными ферментами и перемещают негатив-

но заряженные молекулы АДФ-рибозы от клеточного  $\text{NAD}^+$  к различным белковым субстратам, обеспечивая таким образом межбелковые и ДНК-белковые взаимодействия (Weaver, Yang, 2013). Белок PARP-1 участвует в эксцизионной репарации нуклеотидов и оснований, репарации двунитевых разрывов ДНК (гомологичной рекомбинации, не-гомологичном воссоединении концов, обратном негомологичном воссоединении концов), перекрестных шивков и петель (Kraus, Lis, 2003; De Vos et al., 2012; Metzger et al., 2013; Swindall et al., 2013). При этом он может обеспечивать как восстановление относительно небольших повреждений, так и кластерных повреждений ДНК (Swindall et al., 2013). Фермент PARP-1 обеспечивает релаксацию хроматина и модифицирует ферменты репарации ДНК (DNA-ПК, DNA Pol  $\beta$ ) (Ruscetti et al., 1998; Kraus, 2008; Ahel et al., 2009; Sukhanova et al., 2010). Белок вступает в нековалентное взаимодействие либо модифицирует белки p53, ATM, Mre11, XRCC1, APE1, ДНК-полимеразу  $\beta$ , PCNA, ДНК лигазу III, WRN, NBS1, Ku80, DNA-ПКcs, приводя к изменению их активности в процессе репарации ДНК (Masson et al., 1998; Wesierska-Gadek, Schmid, 2001; Leppard et al., 2003; von Kobbe et al., 2004; Swindall et al., 2013). Показано, что нокаун или химическое ингибирование PARP-1 вызывает нарушение киназной активности ATM и приводит к накоплению фокусов гистона H2AX (Haince et al., 2007). Кроме того, PARP-1 координирует деятельность воспалительных медиаторов, энергетический метаболизм клетки, транскрипцию генов, клеточную пролиферацию и гибель, сигналинг половых гормонов и ERK (Swindall et al., 2013; Weaver, Yang, 2013). У мышей, нокаутных по гену *PARP-1*, наблюдается снижение средней (на 13,3%) и максимальной (на 16,4%) продолжительности жизни, а также увеличение скорости старения популяции (Piskunova et al., 2008). Ферментативная активность PARP-1 положительно коррелирует с максимальной продолжительностью жизни у 13 видов млекопитающих. Клетки, взятые у столетних людей-долгожителей, также имеют большую активность PARP, чем клетки контрольных линий. В тоже время в зависимости от возраста донора наблюдается отрицательная корреляция активности PARP-1 (Grube, Bürkle, 1992). Он играет дуалистическую роль в онкогенезе, развитии раковых опухолей, формировании их устойчивости к терапевтическим процедурам, а также в развитии аутоиммунных расстройств (например, атеросклероза) (Mangerich, Bürkle, 2012; Weaver, Yang, 2013; Xu et al., 2013). В экспериментах на дрозофиле нами было показано, что конститутивная сверхэкспрессия гена *PARP-1* в нервной системе у самцов дрозофил приводит к снижению медианной (на 14%) и максимальной (на 8%) продолжительности жизни (Shaposhnikov et al., 2011). В тоже время у самок наблюда-

ли увеличение медианной (на 14%) и максимальной (на 20%) продолжительности жизни (Shaposhnikov et al., 2011).

Интересно, что дополнительные копии генов репарации ДНК обнаруживаются в геномах долгоживущих видов млекопитающих, таких как голый землекоп (*Heterocephalus glaber*) и ночница Брандта (*Myotis brandtii*). В геноме ночницы Брандта большим количеством копий представлен ген ответа на повреждение ДНК *DDIT3* (Seim et al., 2013). У голого землекопа амплифицирован ген мультифункционального фермента репарации *APEX1* (Kim et al., 2011).

Таким образом, репарация ДНК и долголетие контролируются зачастую одними и теми же генами, и высокая активность данных генов нередко сопровождается долгожительством модельных организмов. В ряде экспериментов установлено, что транскрипционная активация таких генов репарации как *ATR*, *PARP-1*, *GADD45*, *FOXO3A*, *p53*, *Tert* ведет к увеличению продолжительности жизни модельных организмов (табл. 4). Возможно, что активация экспрессии данных генов с помощью фармакологических вмешательств также будет способствовать долголетию. Кроме того, такие ключевые регуляторы продолжительности жизни как инсулиновый/IGF-1, TOR и SIRT1-зависимый сигнальные пути, также способны модулировать активность ферментов репарации ДНК (Haigis, Yankner, 2010).

## Сверхэкспрессия генов репарации ДНК и продолжительность жизни

Прямым подтверждением геропротекторных свойств белков распознавания и репарации повреждений ДНК могли бы служить экспериментальные данные по увеличению длительности жизни в результате повышенной активности кодирующих их генов. Однако на данный момент имеется лишь небольшое количество данных по влиянию сверхэкспрессии генов репарации ДНК на продолжительность жизни организмов, часто демонстрирующих противоречивые эффекты (таблица 4).

Например, введение в геном дрозофил 1–2 дополнительных копий гена *mei-41* (гомолог *ATR* млекопитающих) приводит к увеличению продолжительности жизни по сравнению с особями дикого типа (Symphorien, Woodruff, 2003). Однако значительного изменения в эффективности репарации ДНК у таких мух не происходит (Symphorien, Woodruff, 2003). В тоже время сверхэкспрессия гена  $O^6$ -метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы в тканях мышей не приводит к увеличению продолжительности жизни (Walter et al., 2001). Вероятно, это связано с тем фактом, что  $O^6$ -метилгуанин не накапливается с возрастом, а потому не играет существенной роли в процессе старения (Mizoguchi et al., 1993).

Поли(АДФ-рибоза)-полимераза 1 (PARP-1) является сенсором разрывов цепей ДНК и катализирует процесс поли-АДФ-рибозилирование ядерных белков с использованием в качестве субстрата NAD(+) (D'Amours et al., 1999). PARP-1 и поли-АДФ-рибозилирование играют ключевую роль в таких связанных со старением процессах как формирование структуры хроматина, контроль экспрессии генов, поддержание целостности теломер, репарация ДНК, гибель клетки, иммунный и воспалительный ответ (Beneke, Bürkle, 2007). Ранее в исследованиях К. Грюбе и А. Бюркл установлено, что ферментативная активность PARP-1 в пермеабелизованных мононуклеарных лейкоцитах периферической крови положительно коррелирует с максимальной продолжительностью жизни у 13

видов млекопитающих (Grube, Bürkle, 1992). Вместе с тем, наблюдается отрицательная корреляция активности PARP-1 с возрастом донора (Grube, Bürkle, 1992). Клетки лимфобластоидных линий, полученные от лимфоцитов периферической крови столетних долгожителей, имеют большую активность PARP, чем клетки контрольных линий (Muiras, 2003). Установлен полиморфизм гена *PARP-1*, обеспечивающий повышенный уровень активности фермента, характерный для некоторых долгоживущих индивидуумов (Muiras et al., 1998). В культивируемых фибробластах репликативное старение сопровождается существенным снижением уровня белка PARP-1 (Salminen et al., 1997). Сверхэкспрессия *PARP-1* в пролиферирующих клетках китайского хомячка ведет к снижению уровня индуцированной генетической нестабильности (Meuer et al., 2000).

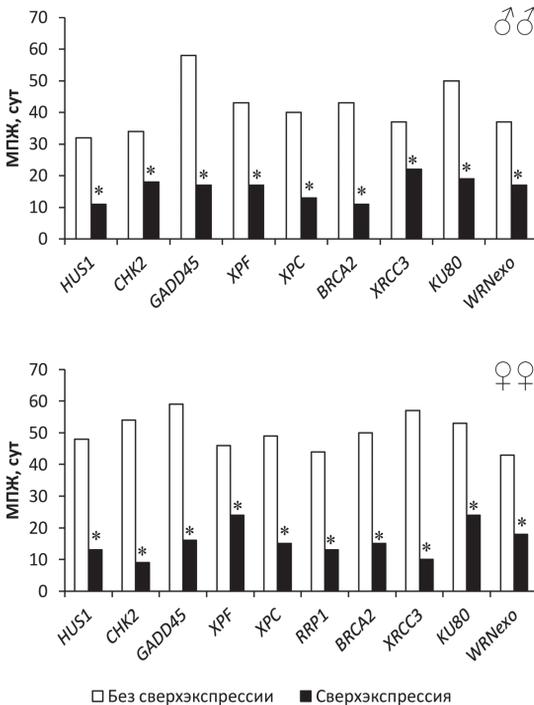
В связи с этим было выдвинуто предположение, что активация этого гена будет противодействовать развитию возраст-зависимой геномной нестабильности. Однако эктопическая экспрессия гена *hPARP-1* человека у мыши приводит к нарушению репарации ДНК и вызывает преждевременное развитие возрастных патологий, связанных с воспалением, таких как ожирение, кифоз, нефропатия, дерматиты, пневмония, кардиомиопатия, гепатит, анемия и ведет к снижению выживаемости (Mangerich et al., 2010). Сверхэкспрессия PaPARP, белка с каталитическим доменом PARP, у грибка подоспоры приводит к снижению мембранного потенциала митохондрий и снижению содержания АТФ, а также вызывает повышение чувствительности к различным стрессорам. Грибки со сверхэкспрессией PaPARP отстают в росте, имеют сниженную пигментацию и плодовитость, укороченную продолжительность жизни (Müller-Ohldach et al., 2011). В экспериментах на дрозофиле нами было показано, что конститутивная тканеспецифическая активация в нервной системе сверхэкспрессии гена *PARP-1* у самцов также приводит к снижению медианной (на 14%) и максимальной (на 8%) продолжительности жизни, однако у самок наблюдали увеличение медианной (на 14%) и максимальной (на 20%) продолжительности жизни (Shaposhnikov et al., 2011). В тоже время кондиционная активация сверхэкспрессии *PARP-1* на стадии имаго приводит к увеличению медианной (на 3–16%) и максимальной (на 10–15%) продолжительности жизни у самок и самцов, соответственно (Shaposhnikov et al., 2011). В большинстве случаев, манипуляции с геном *PARP-1* приводят скорее к супрессии репарации ДНК и снижению устойчивости к генотоксическим агентам, чем к активации защитных механизмов, что приводит к снижению продолжительности жизни модельных организмов.

В наших экспериментах было исследовано влияние повсеместной и нейроспецифичной кондиционной (RU486-индуцибельной) сверх-

экспрессии генов ферментов, координирующих распознавание повреждений ДНК и ответ на генотоксический стресс (гомологи *HUS1*, *CHK2*, *GADD45*), эксцизионную репарацию нуклеотидов и оснований (гомологи *XPF*, *XPC*, *APE1*), репарацию двунитевых разрывов ДНК (гомологи *BRCA2*, *XRCC3*, *KU80*, *WRNexo*), на продолжительность жизни плодовых мушек *Drosophila melanogaster*. Для решения поставленной задачи использовали UAS/GAL4-GeneSwitch систему сверхактивации экспрессии генов. Оценивали продолжительность жизни у потомков, полученных в результате скрещивания трансгенных дрозофил с дополнительными копиями исследуемых генов под промотором UAS и дрозофил с драйвером GAL4-GeneSwitch, который запускал синтез встроенных копий генов во всем теле мушек в присутствии мифепристона (RU486, Sigma).

Кондиционная повсеместная активация генов репарации ДНК привела к снижению медианной (на 49–72%) и максимальной продолжительности жизни дрозофил (на 23–68%) (рис. 3). Также в большинстве случаев наличие в геноме дрозофил дополнительных активных копий генов репарации ДНК не стимулировало стрессоустойчивость животных, а, напротив, ухудшало либо не изменяло ее. Наиболее положительное влияние (повышение устойчивости к большинству исследуемых стресс-факторов) оказала сверхэкспрессия гомологов генов *HUS1*, *BRCA2*, *WRNexo*. Белки, кодируемые этими тремя генами необходимы для инициации и координации различных механизмов репарации однонитевых и двунитевых разрывов ДНК (Xu et al., 2009; Roy et al., 2011; Kuper, Kisker, 2013). Белок HUS1 является составной частью комплекса 9-1-1, который играет центральную роль в сенсировании повреждений ДНК и инициации задержки клеточного цикла в S-фазе (Abdu et al., 2007; Kadir et al., 2012). Продукт гена *BRCA2* участвует в распознавании двунитевых повреждений ДНК и их репарации по типу гомологичной рекомбинации. Кроме того, показано участие *BRCA2* в однонитевом отжиге и негомологичном воссоединении концов (Brough et al., 2008; Klovstad et al., 2008). Фермент *WRNexo* является RecQ-геликазой с эндонуклеазной активностью и участвует в репарации двунитевых разрывов ДНК по типу негомологичного воссоединения концов (Saunders et al., 2008; Boubriak et al., 2009). Мутация в гене данного белка приводит к развитию тяжелого заболевания с симптомами преждевременного старения — синдрома Вернера (Opresko et al., 2003). Полученные результаты демонстрируют важную роль этих генов в обеспечении стрессоустойчивости целого организма.

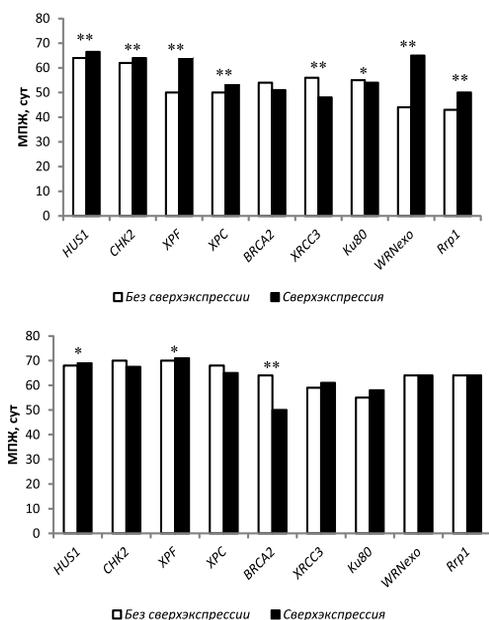
Кондиционная активация сверхэкспрессии в нервной системе имаго генов репарации ДНК привела к статистически значимому (при



**Рис. 3.** Влияние кондиционной (RU486-индуцибельной) повсеместной сверхэкспрессии генов репарации ДНК на медианную продолжительность жизни (МПЖ) особей *Drosophila melanogaster*; \* $p < 0,001$  (критерий Гехана-Бреслоу-Вилкоксона).

уровне значимости не более  $p < 0,05$ ) увеличению медианной продолжительности жизни у самцов с кондиционной сверхэкспрессией генов *Hus1* (на 4%), *CHK2* (на 3%), *XPF* (на 28%), *XPC* (на 8%), *WRNexo* (на 48%), *Rrp1* (на 16%) и самок со сверхэкспрессией генов *Hus1* (на 1,5%) и *XPF* (на 1,5%) (рис. 4). В тоже время медианная продолжительность жизни статистически значимо снижается у самцов с кондиционной сверхэкспрессией гена *XRCC3* (на 14%) и *Ku80* (на 2%), а также у самок со сверхэкспрессией гена *BRCA2* (на 21%). Таким образом, установлено, что геропротекторный эффект кондиционной сверхэкспрессии генов *CHK2*, *XPC*, *WRNexo*, *Rrp1* проявляется в увеличении медианной продолжительности жизни только у особей одного пола.

Причина отсутствия или слабой выраженности эффекта продления жизни может быть обусловлена недостаточной эпигенетической регуляцией процесса репарации ДНК. Например, показано, что в фибробластах человека повышенная активность генов репарации ДНК замедляет клеточное старение только на фоне одновременной сверхэкспрессии гена деацетилазы гистонов *SIRT6* (Mao et al., 2012b). Другой причиной снижения продолжительности жизни может быть наруше-



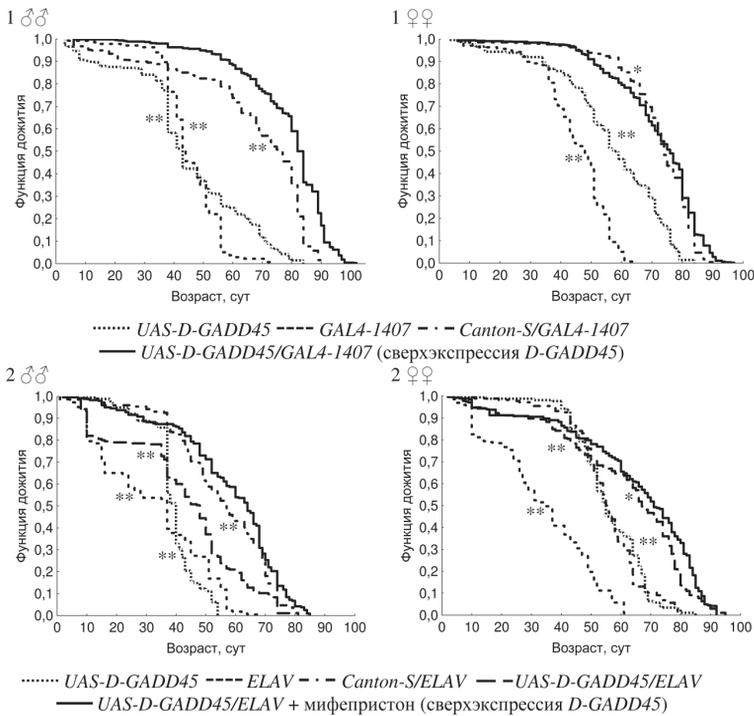
♂♂

**Рис. 4.** Влияние нейрон-специфической кондиционной сверхэкспрессии генов репарации ДНК на медианную продолжительность жизни (МПЖ) особей *Drosophila melanogaster*; \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$  (критерий Гехана-Бреслоу-Вилкоксона).

♀♀

ние баланса между различными внутриклеточными путями и энергетическое истощение. Поскольку репарации ДНК — это процесс, требующий больших энергетических затрат (Halmosi et al., 2001). Следовательно, сверхактивация изучаемых нами геном могла привести к чрезмерному расходу энергии в ущерб другим жизненно важным процессам.

Белки консервативного в эволюции семейства GADD45 играют ключевую роль в ответе на повреждение ДНК и в репарации ДНК в ряду от моллюсков до человека (Liebermann, Hoffman, 2008; Moskalev et al., 2012). В наших исследованиях конститутивная и кондиционная (RU486-индуцибельная) сверхэкспрессия гена *D-GADD45* в нервной системе *Drosophila melanogaster* привела к увеличению продолжительности жизни самцов и самок на 3–102% по сравнению с особями без сверхэкспрессии (рис. 5). При этом наблюдали достоверное увеличение не только медианной, но и максимальной продолжительности жизни, что говорит об увеличении порога потенциально возможной длительности жизни и замедлении старения (Plyusnina et al., 2011). Кроме того, повысилась устойчивость мушек к действию прооксиданта параквата, гипертермии и го-



**Рис. 5.** Влияние конститутивной (1) и кондиционной (2) сверхэкспрессии гена *D-GADD45* в нервной системе на продолжительность жизни самцов и самок *Drosophila melanogaster*; \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$  (критерий Колмогорова-Смирнова) (по Plyusnina et al., 2011).

лодания (Moskalev et al., 2012). Геропотекторный эффект сверхактивации *D-GADD45* не сопровождался ухудшением показателей плодовитости и локомоторной активности, а в некоторых случаях наблюдали позитивные эффекты. По-видимому, сверхэкспрессия гена *D-GADD45* в нервной системе дрозофилы повысила эффективность обнаружения и устранения спонтанных повреждений ДНК, вызванных физиологическими процессами и факторами среды. Эту гипотезу подтверждают данные, что в нейробластах личинок со сверхэкспрессией гена *D-GADD45* происходило снижение уровня повреждений ДНК на 21–27% (Plyusnina et al., 2011). Стоит отметить, что повсеместная кондиционная сверхэкспрессия гена *D-GADD45*, напротив, снижала продолжительность жизни дрозофил на 22–46% и ухудшала их устойчивость к острому воздействию  $\gamma$ -излучения и оксидативного стресса.

Таким образом, повсеместная активация генов контроля репарации ведет к снижению продолжительности жизни как в наших экспериментах, так и согласно данным литературы. В то же время при активации экспрессии генов контроля репарации тканеспецифично, в клетках нервной системы, некоторые из них обладают геропротекторным потенциалом.

Полученные нами данные подтверждают точку зрения, согласно которой нервная система может играть критическую роль в процессе старения. Сигналы, поступающие от нервной системы к другим тканям и изменения в экспрессии определенных генов стресс-ответа в нервной ткани могут повлиять на устойчивость к стрессам и продолжительность жизни организма в целом. Например, инсулиноподобный фактор роста IGF-I и гормон роста, вырабатываемые нейросекреторными клетками головного мозга, регулирует продолжительность жизни млекопитающих (Kappeler et al., 2008; Holzenberger, 2009). Гипоталамус играет важную роль в старении мышц посредством интеграции иммуно-нейроэндокринных связей, опосредованной активностью киназы ИКК- $\beta$  и транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B (Zhang et al., 2013). С другой стороны, увеличенная продолжительность жизни особей *Caenorhabditis elegans* с мутацией гена *age-1*, кодирующего компонент фосфоинозитол-3-киназного (PI3K) каскада, может быть полностью восстановлена до уровня дикого типа при экспрессии AGE-1 в нейронах, тогда как экспрессия в других тканях не приводит к такому эффекту (Morley, Morimoto, 2004).

Таким образом, нами получены экспериментальные данные, подтверждающие геропротекторные свойства некоторых генов контроля репарации ДНК.

## Влияние диеты на накопление повреждений и эффективность репарации ДНК

Диета — ключевой внешнесредовой фактор, влияющий на продолжительность жизни большинства видов животных. В первой половине 20-го века было показано, что ограничение калорийности питания, но без дефицита в белках, витаминах и минералах, продлевает жизнь крыс (McCaу et al., 1939). В настоящее время общепризнано, что главной детерминантой продолжительности жизни является не калорийность, а состав диеты (Piper et al., 2011). Состав диеты может с одной стороны влиять на уровень повреждений ДНК, а с другой, способствовать активации процессов репарации (Mathers et al., 2007). Кроме того, состав пищевого рациона может оказывать эффекты на эпигенетические механизмы контроля активности генов (Mathers, 2006).

Многие компоненты пищи, таких как микроэлементы (цинк и селен), витамины (каротиноиды, С, D, E, ниацин, В12 и фолиевая кислота) и полифенолы (нарингенин, резвератрол, кверцетин, куркумин, кемпферол, апигенин, лютеолин, генистеин) обладают способностью усиливать антиоксидантную защиту клетки и предотвращать возникновение повреждений ДНК (табл. 5). В тоже время данные соединения вызывают снижение уровня повреждений ДНК за счет стимулирующего действия на различные ферменты репарации ДНК (табл. 5).

Необходимо отметить, что хотя многие антиоксиданты ведут к снижению уровня свободных радикалов и повреждений ДНК, однако не способны увеличивать максимальную продолжительность жизни и, следовательно, не могут считаться истинными геропротекторами. Например, по данным Т. Магуэре и соавторов, исследовавших эффекты применения синтетических миметиков супероксиддисмутазы Euk-8 и Euk-134 и митохондриально-направленного антиоксиданта митохинона (MitoQ), ни один из антиоксидантных препаратов не вызвал увеличение продолжительности жизни имаго дрозофил дикого типа при введении на личиночной или взрослой стадии. Однако каждый препарат

Таблица 5.

Влияние компонентов диеты на уровень повреждений ДНК  
и эффективность репарации

Компонент диеты	Антиоксидантный эффект	Влияние на репарацию ДНК	Ссылка
1	2	3	4
Цинк	Кофактор Cu, Zn супероксиддисмутазы	Поддерживает оптимальный уровень активности эксцизионной репарации оснований и нуклеотидов у пожилых людей	(Ho, 2004)
Селен	Селенометионин и некоторые селенопротеины являются ловушками свободных радикалов и необходимы для поддержания активности антиоксидантных ферментов	Селенометионин активирует эксцизионную репарацию оснований через активацию p53 в нормальных фибробластах человека	(Gladyshev, Hatfield, 1999; Seo et al., 2002; Letavayova et al., 2006)
Каротиноиды	Снижают уровень повреждений ДНК в лимфоцитах на 50%	Восстанавливают активность PCNA после подавления УФ-излучением	(Porrini, Riso, 2000; Torbergesen, Collins, 2000; Fazekas et al., 2003)
Витамин B6	Обладает антиоксидантной активностью	Необходим для процесса синтеза ДНК	(Kuwahara et al., 2013)
Витамин C	Снижает уровень свободнорадикальных повреждений ДНК	Увеличивает уровень экспрессии MLH1, вовлеченного в процесс репарации ДНК	(Sweetman et al., 1997; Catani et al., 2001)
Витамин D	Обладает антиоксидантной активностью	Активирует репарацию ДНК	(Sowers, Lachance, 1999; Fleet et al., 2012)

Таблица 5. (окончание)

1	2	3	4
Витамин Е	Ингибирует образование свободных радикалов, снижает уровень свободнорадикальных повреждений ДНК	Вызывает активацию эндонуклеазы и увеличивает скорости удаления повреждений ДНК	(Sweetman et al., 1997; Claycombe, Meydani, 2001)
Ниацин	Обладает антиоксидантной активностью	В оптимальных концентрациях необходим для поддержания активности PARP-1	(Hageman, Stierum, 2001)
Витамин В12 и фолиевая кислота	Не обладает антиоксидантной активностью, недостаток ведет к накоплению 8-оксодеоксигуанозина и разрывов ДНК	Необходима для поддержания конформации ДНК при эксцизионной репарации нуклеотидов. Снижает возрастную активацию транспозиций МГЭ	(Wei et al., 2003; Chew et al., 2008; Pogribny et al., 2009)
Нарингенин	Обладает антиоксидантной активностью	Активатор ферментов эксцизионной репарации оснований	(Gao et al., 2006)
Резвератрол	Обладает антиоксидантной активностью	Активатор <i>GADD45</i>	(Zheng et al., 2010)
Кверцетин	Обладает антиоксидантной активностью	Активатор <i>GADD45</i>	(Yoshida et al., 2005)
Куркумин	Обладает антиоксидантной активностью	Активатор <i>GADD45</i>	(Ramachandran et al., 2005)
Кемпферол	Обладает антиоксидантной активностью	Активатор <i>GADD45</i>	(Zhang et al., 2008)
Апигенин	Обладает антиоксидантной активностью	Активатор <i>GADD45</i>	(Zhang et al., 2008)
Лютеолин	Обладает антиоксидантной активностью	Активатор <i>GADD45</i>	(O'Prey et al., 2003)
Генистеин	Обладает антиоксидантной активностью	Активатор <i>GADD45</i>	(Oki et al., 2004)

показал прямо пропорциональную дозе токсичность (Magwere et al., 2006). Также эффекты увеличения средней продолжительности жизни с использованием различных антиоксидантов не воспроизводятся на представителях разных видов животных. Например, А. Байн и Р. Сохал не обнаружили влияния антиоксидантов на продолжительность жизни домашней мухи *Musca domestica*, тогда как С. Мелов и соавторы обнаружили значительное увеличение продолжительности жизни нематоды *C. elegans* после обработки Euk-8 и Euk-134 (Bayne, Sohal, 2002). Один из наиболее мощных митохондриально-направленных антиоксидантов SkQ приводит к ректангуляризации кривой дожития у таких модельных систем как гриб *Podospora anserina*, рачок *Ceriodaphnia affinis*, дрозофила и мышь (Anisimov et al., 2008). Ректангуляризация кривой демонстрирует, что SkQ не увеличивает максимальную продолжительность жизни данных организмов. Кроме того, некоторые вещества могут проявлять антиоксидантные свойства *in vitro*, однако *in vivo* константы скорости реакции и реальные концентрации так называемых антиоксидантов пренебрежительно низки чтобы конкурировать за активные форма кислорода со специфическими антиоксидантными ферментами клетки, такими как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и каталаза (Koltover, 2009), поэтому вклад антиоксидантов как перехватчиков свободных радикалов в физиологические эффекты может быть незначителен. Положительные эффекты многих «антиоксидантов» на среднюю продолжительность жизни объясняются их способностью минимизировать продукцию свободных радикалов в клетках и активировать антиоксидантные ферменты через NO/гормональные механизмы (Koltover, 2009). Например, мелатонин, который *in vitro* проявляет выраженные антиоксидантные свойства, *in vivo* активен как непрямой антиоксидант, активирующий повышение уровня экспрессии генов антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза), а также как вещество, противодействующее индукции окислительных повреждений ДНК (Fischer et al., 2013). Поэтому увеличение продолжительности жизни *in vivo* под действием веществ с антиоксидантными свойствами *in vitro* не обязательно протекают по такому же механизму.

Показано, что даже искусственная активация экспрессии главных антиоксидантных ферментов клетки (таких как супероксиддисмутаза и каталаза), которые регулируют метаболизм кислорода в клетке непосредственно или в комбинации, не вызывает изменения продолжительности жизни (Perez et al., 2009). Таким образом накапливаются экспериментальные данные, не подтверждающие свободнорадикальную теорию старения. Например, в обзоре Ристова и Шмайссера при-

водятся сведения, что такие факторы как ограничение калорийности, недостаток глюкозы и умеренная физическая активность ведут к увеличению продолжительности жизни по механизму, связанному с повышением митохондриальной активности (Ristow, Schmeisser, 2011). Активация потребления кислорода митохондриями вызывает увеличение уровня образования активных форм кислорода и индуцирует адаптивный ответ (активацию защитных механизмов и увеличение стрессоустойчивости), способствующий продлению жизни (Ristow, Schmeisser, 2011).

Таким образом, многие составляющие пищевого рациона, такие как микроэлементы, витамины, полифенолы являются не только компонентами антиоксидантной защиты, но и необходимы для синтеза и репарации ДНК, процессов метилирования и поддержания структуры хроматина (Paul, 2011). Кроме того, компоненты пищи могут вести к снижению уровня повреждений ДНК через активацию транскрипции определенных генов репарации ДНК (Brash, Havre, 2002). Поэтому их недостаток или избыток в рационе ведет к мутагенезу, нарушению целостности хромосом и эпигенетическим изменениям, что может быть причиной развития патологий и снижения продолжительности жизни (Friso, Choi, 2005; Donkena et al., 2010). Мы считаем, что будущие транскриптомные исследования помогут более детально описать механизмы действия нутриентов на уровень повреждений ДНК и процессы репарации.

## Роль репарации ДНК в гормезисе и радиационно-индуцированном адаптивном ответе

Ионизирующие излучения в малых дозах индуцируют широкий спектр радиобиологических эффектов: гормезис, адаптивный ответ или гиперрадиочувствительность (Москалев, Шапошников, 2009). В последнее время, благодаря исследованиям, выполненным на клеточных культурах *in vitro*, достигнут большой прогресс в понимании молекулярных механизмов данных эффектов, в том числе у излюбленного объекта генетиков дрозофилы. Показано, что в формировании эффектов облучения в малых дозах участвуют такие механизмы стресс-ответа клетки, как защита от свободных радикалов, репарация ДНК, контроль клеточного цикла, апоптоз. Однако дифференцированный вклад молекулярно-клеточных процессов в эффекты, наблюдаемые на организменном уровне (изменение функциональных систем, продолжительности жизни, плодовитости), практически не изучен. В то же время это именно те изменения, которые играют определяющую роль в приспособленности особи и популяции к условиям окружающей среды и являются интегральными показателями здоровья индивидуума.

Согласно данным Л. Саундерс и Е. Вердина, неблагоприятные условия среды вызывают активацию внутриклеточных механизмов стресс-устойчивости и формирование адаптивного ответа по продолжительности жизни у *Caenorhabditis elegans* (Saunders, Verdin, 2009). Стресс-активируемая деацетилаза SIRT1 регулирует активность ряда транскрипционных факторов, в том числе p53, NF-κB, HSF1, PGC-1α, а также FOXO. Эти транскрипционные факторы контролируют адаптивный ответ, модифицирующий продолжительность жизни (Saunders, Verdin, 2009). Работа Л. Саундерс и Е. Вердина подтверждает правомерность нашего предположения о взаимосвязи молекулярных механизмов стресс-ответа и адаптивного ответа на уровне организма. Именно в контексте данной работы рассматривается понятие адаптивного ответа в настоящем исследовании. Под гормезисом мы

понимаем стимулирующий эффект малых доз излучений на клетку и организм, а под адаптивным ответом — повышение устойчивости клетки или организма к повреждающему действию больших доз излучений после предварительного низкоинтенсивного облучения (Москалев, Шапошников, 2009).

Ранее нами было установлено, что гормезис, адаптивный ответ и гиперрадиочувствительность могут наблюдаться не только в клеточных культурах, но и на уровне целого организма *Drosophila melanogaster*, по таким интегральным показателям как продолжительность жизни (Moskalev et al., 2009) и длительность предимагинального развития (Шапошников и др., 2009). Нами были получены данные, свидетельствующие о том, что реакция на облучение организма определяется клеточными механизмами стрессоустойчивости (репарация ДНК, контроль клеточного цикла, обезвреживание свободных радикалов и ответ на тепловой шок) (Шапошников и др., 2009; Moskalev et al., 2009).

Было выдвинуто предположение, что ключевую роль в радиационном гормезисе и адаптивном ответе на уровне целого организма может играть FOXO-зависимый механизм активации генов стресс-ответа (Москалев, 2008b). Показано, что у гомозигот по гипоморфным аллелям гена *FOXO* отсутствует гормезис и адаптивный ответ, проявляющийся в увеличении длительности личиночной стадии развития и продолжительности жизни при воздействии малых доз  $\gamma$ -излучения, в отличие от линии дикого типа *Canton-S* и *FOXO*-гетерозигот (Шапошников, Москалев, 2010). Обнаруженный эффект можно интерпретировать исходя из функций FOXO. Известно, что на организменном уровне транскрипционный фактор FOXO обеспечивает баланс между процессами роста и размножения, с одной стороны, и стрессоустойчивостью и долгожительством, с другой (Москалев, 2008a). В зависимости от интенсивности неблагоприятного воздействия происходит его посттрансляционная модификация и связывание со специфическими белками-мишенями, что определяет дифференциальную реакцию клетки: слабый стресс приводит к интенсификации метаболизма, умеренный — запускает процессы восстановления, сильный — индуцирует апоптоз (Calnan, Brunet, 2008). Таким образом FOXO, по видимому, участвует в интеграции клеточных механизмов стресс-ответа в радиобиологический эффект на организменном уровне.

Мы провели исследование показателей продолжительности жизни у особой линии дикого типа *Canton-S* и линий с мутациями в генах репарации ДНК после следующих режимов облучения: 1) хроническое воздействие  $\gamma$ -излучения в накопленной дозе 40 сГр за поколение от источника с  $Ra^{226}$  на предимагинальных стадиях развития (10 сут); 2)

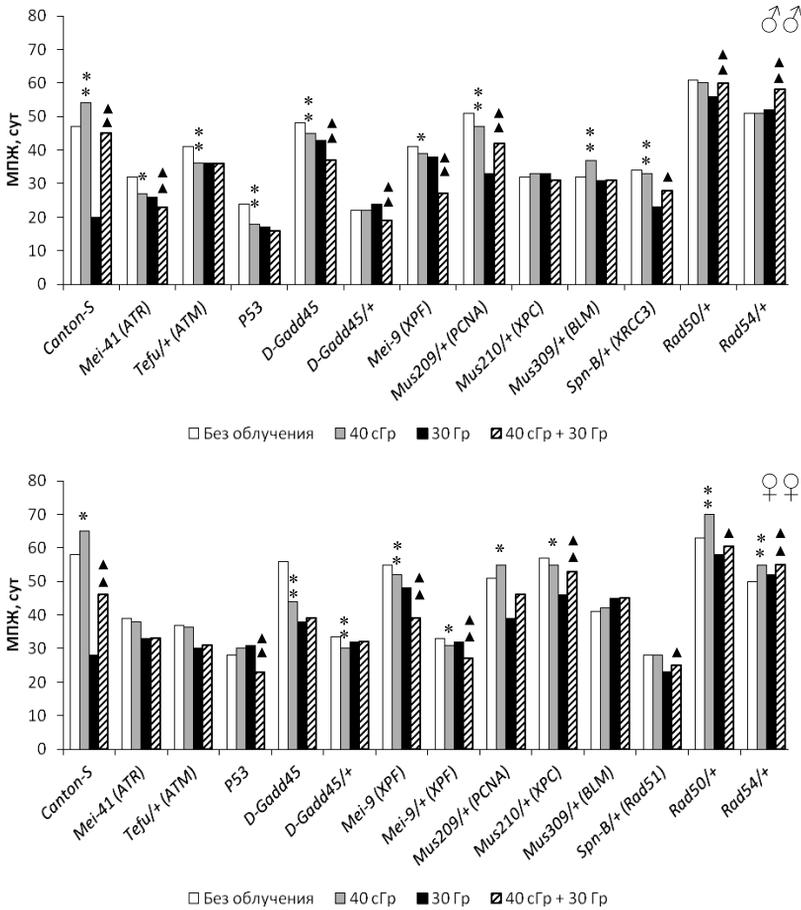
острое воздействие  $\gamma$ -излучения в накопленной дозе 30 Гр от источника с  $\text{Co}^{60}$  сразу после вылета имаго (30 мин); 3) последовательное облучение в обеих дозах.

После экспонирования  $\gamma$ -излучением в дозе 40 сГр у особой линии дикого типа наблюдали эффект гормезиса. Медианная продолжительность жизни у мушек, которых подвергали воздействию  $\gamma$ -излучения в дозе 40 сГр, была выше на 12–15% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с необлученными дрозофилами (рис. 6). Хроническое воздействие  $\gamma$ -излучения в малой дозе на предимагинальных стадиях развития мушек также индуцировало радиоадаптивный ответ на острое воздействие  $\gamma$ -излучения. Если воздействие только острого облучения в дозе 30 Гр снизило медианную продолжительность жизни на 51–57% ( $p < 0,001$ ), то предварительное хроническое воздействие  $\gamma$ -излучения в дозе 40 сГр привело к тому, что после острого облучения медианная продолжительность жизни снизилась только на 6–21% ( $p < 0,001$ ). То есть эффект негативного влияния излучения в дозе 30 Гр с помощью предварительного хронического воздействия в малой дозе был снижен почти в 2 раза ( $p < 0,001$ ) (рис. 6).

Для изучения вклада механизмов репарации ДНК в наблюдаемые явления анализировали радиационно-индуцированные изменения параметров продолжительности жизни дрозофил с мутациями в генах, ответственных за сенсирование повреждений ДНК (гомологи *ATR*, *ATM*), регуляцию ответа на генотоксический стресс (*GADD45*, *p53*), эксцизионную репарацию нуклеотидов и оснований (*XPF*, *XPC*, *PCNA*), репарацию двунитевых разрывов ДНК (*XRCC3*, *Rad50*, *Rad54*, *BLM*).

Эффект радиационного гормезиса сохранялся только у самцов с мутацией гена *Mus309* (гомолог *BLM* млекопитающих) и у самок линии с мутациями в генах *Rad50* и *Rad54* ( $p < 0,05$ ). В остальных случаях после хронического воздействия гамма-излучения в дозе 40 сГр медианная продолжительность жизни либо достоверно не изменялась, либо снижалась на 3–25% ( $p < 0,05$ ) (рис. 6). Следовательно, изучаемые гены репарации ДНК необходимы для формирования эффекта гормезиса при хроническом воздействии ионизирующего излучения в малых дозах.

Радиоадаптивный ответ сохранялся у самцов и самок линий с мутациями в гене эксцизионной репарации ДНК *Mus209* (гомолог *PCNA*), в генах репарации двунитевых разрывов ДНК *Spn-B* (*XRCC3*), *Rad50* и *Rad54*, а также самок линии с мутацией *Mus210* (*XPC*), но проявлялся в меньшей степени, чем у особой линии дикого типа *Canton-S*. Так, различия по медианной ПЖ между вариантами эксперимента с острым облучением в дозе 30 Гр и последовательным воздействием излучения при дозах 40 сГр и 30 Гр у мушек указанных линий составили 5–21% ( $p < 0,001$ ) (рис. 6). Эффекторные белки *XPC* и *PCNA* уча-



**Рис. 6.** Влияние различных режимов ионизирующего излучения на медианную продолжительность жизни (МПЖ) дрозофил линии дикого типа *Canton-S* и линий с мутациями в генах репарации ДНК; различия между вариантами «Без облучения» и «40 сГр» достоверны при \* $p < 0,05$  или \*\* $p < 0,001$  (критерий Гехана-Бреслоу-Вилкоксона); различия между вариантами «30 Гр» и «40 сГр + 30 Гр» достоверны при ▲ $p < 0,05$  или ▲▲ $p < 0,001$  (критерий Гехана-Бреслоу-Вилкоксона).

ствуют в процессе эксцизионной репарации оснований и нуклеотидов (Henderson et al., 1994; Henning et al., 1994; Ruike et al., 2006). Ферменты XRCC3, RAD50 и RAD54 необходимы для репарации двунитевых разрывов ДНК по механизмам гомологичной рекомбинации и негомологичного воссоединения концов (Johzuka, Ogawa, 1995; Kooistra et

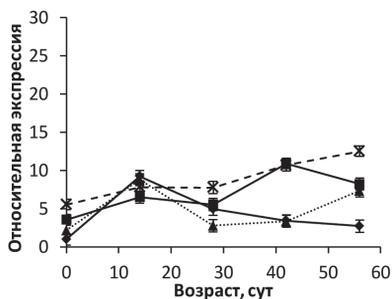
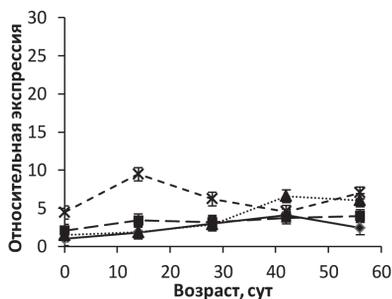
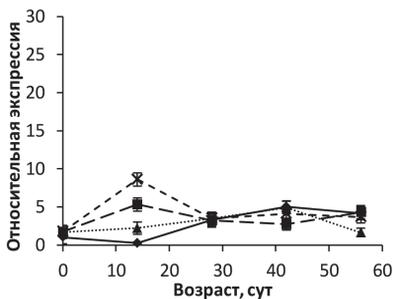
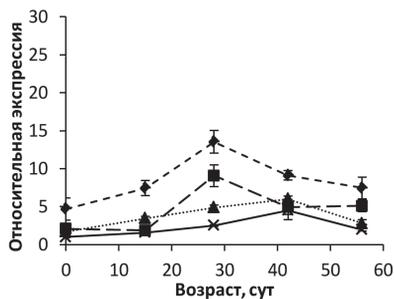
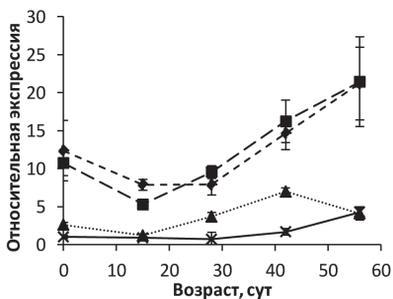
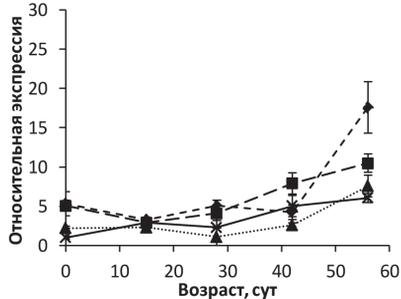
al., 1999; Sekelsky et al., 2000; Ciarrponi et al., 2004; Joyce et al., 2012). Имеется ряд исследований, в которых показано, что мутации в генах этих белков могут приводить к повышенной чувствительности организма к действию ДНК-повреждающих агентов (например, ионизирующему и УФ-излучению, метил-метансульфонату) (Лучкина и др., 1982; Henderson et al., 1994; Kooistra et al., 1999). Вероятно, в нашем эксперименте у особей с мутациями в гомологах их генов радиоадаптивный ответ сохранялся, так как для эксперимента использовали гетерозиготные линии. Следовательно, у них могло сохраняться функционирование систем репарации ДНК, но на более низком уровне, чем у особей линии дикого типа.

Вместе с тем, у дрозофил гомо- и гетерозигот с мутациями в гомологах генов распознавания поврежденных ДНК и регуляции стресс-ответа *Mei-41* (гомолог *ATR*), *Tefu* (*ATM*), *p53*, *D-GADD45*, генов эксцизионной репарации ДНК *Mei-9* (*XPF*) и репарации двунитевых разрывов *Mus309* (*BLM*), а также у самцов мутацией гена *Mus210* (*XPC*) радиоадаптивный ответ отсутствовал. Более того, у самцов и самок гомо- и гетерозигот по генам *Mei-41*, *p53*, *D-GADD45*, *Mei-9* предварительное хроническое воздействие  $\gamma$ -излучения не только не снижало негативное влияние острого воздействия в дозе 30 Гр на продолжительность жизни, но и усиливало его (рис. 6). Данные гены и их гомологи выполняют различные функции в процессе стресс-ответа. Киназа *ATR* отвечает за распознавание различных форм повреждений ДНК и регуляцию клеточного цикла в течение развития организма и стресс-ответа (Laurençon et al., 2003; Cuadrado et al., 2006a), фосфорилируя такие белки как *CHK1* и *p53* (Tibbetts et al., 1999b; Shiloh, 2001b). Киназа *ATM* необходима для обнаружения двунитевых повреждений ДНК и запуска сигнального каскада (*p53*, *CHK2*, *MDM2*, *NSB1*), который инициирует ответ на генотоксические воздействия (Shiloh, 2001b; Oikemus et al., 2004b; Shay, Wright, 2004; Braunstein et al., 2009; Yajima et al., 2009; Guo et al., 2010). *ATM* регулирует репарацию ДНК, контрольные точки клеточного цикла и окислительно-восстановительный гомеостаз (Cuadrado et al., 2006a; Kim, Wong, 2009b). Транскрипционный фактор *p53* регулирует клеточный цикл, запуск репарации ДНК или апоптоза в ответ на повреждение ДНК (Jin et al., 2000; Bauer et al., 2005; Al-Khalaf et al., 2008). Мишенью транскрипционных факторов *p53* и *FOXO*, обеспечивающей координацию ответа на повреждение ДНК, являются гены семейства *GADD45* (Carrier et al., 1999; Furukawa-Hibi et al., 2002; Tran et al., 2002b). Белки *GADD45* связываются с белками, участвующими в эксцизионной репарации ДНК и репарации двунитевых разрывов, стимулируют их активность, а также обеспечивают доступность ферментов репарации

к поврежденным участкам (Cartier et al., 1999; Ma et al., 2009; Lee et al., 2012). Белок пигментной ксеродермы XPF необходим для эксцизионной репарации нуклеотидов, репарации мисматчей и перекрестных шивок (Vogel, Nivard, 1997; Radford et al., 2007). RecQ-геликаза синдрома Блума (BLM) осуществляет раскручивание двойной спирали ДНК во время репарации двунитевых разрывов (Weinert, Rio, 2007). Согласно данным литературы, эти белки играют важную роль в ответе клетки и организма на действие ДНК-повреждающих агентов, а нарушение их активности существенно снижает устойчивость к стрессорам (Radford et al., 2005; Москалев и др., 2007; McVey et al., 2007; Braunstein et al., 2009; Drews-Elger et al., 2009; Yajima et al., 2009; Guo et al., 2010). Наши данные указывают на то, что перечисленные белки имеют ключевое значение в ответе на действие ионизирующего излучения и даже частичного снижения их активности достаточно для утраты организмом способности проявлять радиоадаптивный ответ.

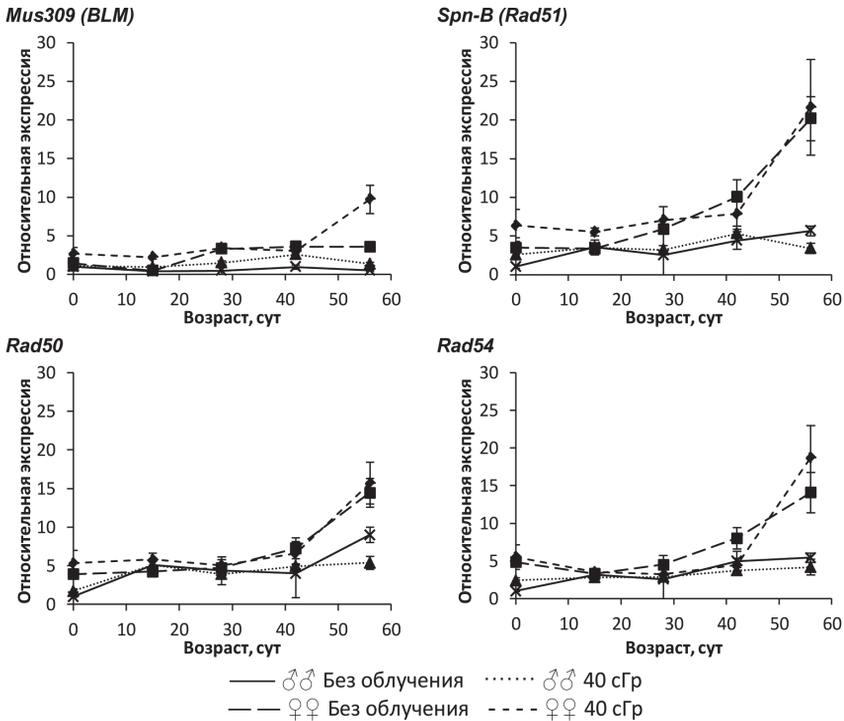
Предполагают, что феномен радиационного гормезиса и радиоадаптивного ответа связан с активацией защитных систем клетки и организма с помощью адаптирующего воздействия радиоактивного излучения в малой дозе. В результате организм становится подготовленным к последующему острому и интенсивному повреждающему воздействию излучения. В пользу данного объяснения говорят полученные нами данные по возрастзависимому изменению экспрессии генов репарации ДНК. Сразу после хронического воздействия  $\gamma$ -излучения в дозе 40 сГр у особей линии дикого типа *Canton-S* наблюдали повышение экспрессии генов распознавания повреждений ДНК (гомологи *ATR*, *ATM*), эксцизионной репарации оснований и нуклеотидов (гомологи *PCNA*, *XPC*, *XPF*), репарации двунитевых разрывов ДНК (гомологи *XRCC3*, *Rad50*, *Rad54*, *BLM*) в 1,6–2,6 раза по сравнению с необлученными животными (рис. 7 и 8). Повышенные уровни экспрессии генов гомолога *PCNA* у самцов и *ATM*, *XPF* и *BLM* у самцов и самок, подвергавшихся воздействию  $\gamma$ -излучения, сохранялся до 56 сут. жизни. Вероятно, увеличение активности этих генов способствует устойчивости организма к последующему воздействию спонтанных и индуцированных стресс-факторов, и обеспечивает долгосрочные эффекты хронического облучения в малой дозе, в частности, гормезис.

Мы предположили, что сверхэкспрессия генов репарации ДНК может оказать влияние, аналогичное адаптирующему воздействию ионизирующего излучения в малых дозах. Для проверки гипотезы оценивали изменение продолжительности жизни после острого воздействия  $\gamma$ -излучения в дозе 30 Гр у дрозофил с дополнительными активными копиями генов репарации ДНК в геноме, в том числе генов распознавания поврежденного ДНК и регуляции стресс-ответа (гомологи *HUS1*, *CHK1*, *GADD45*),

*Mei-41 (ATR)**Tefu (ATM)**P53**Mei-9 (XPF)**Mus209 (PCNA)**Mus210 (XPC)*

— ♂♂ Без облучения    ..... ♂♂ 40 сГр  
 — ♀♀ Без облучения    - - - ♀♀ 40 сГр

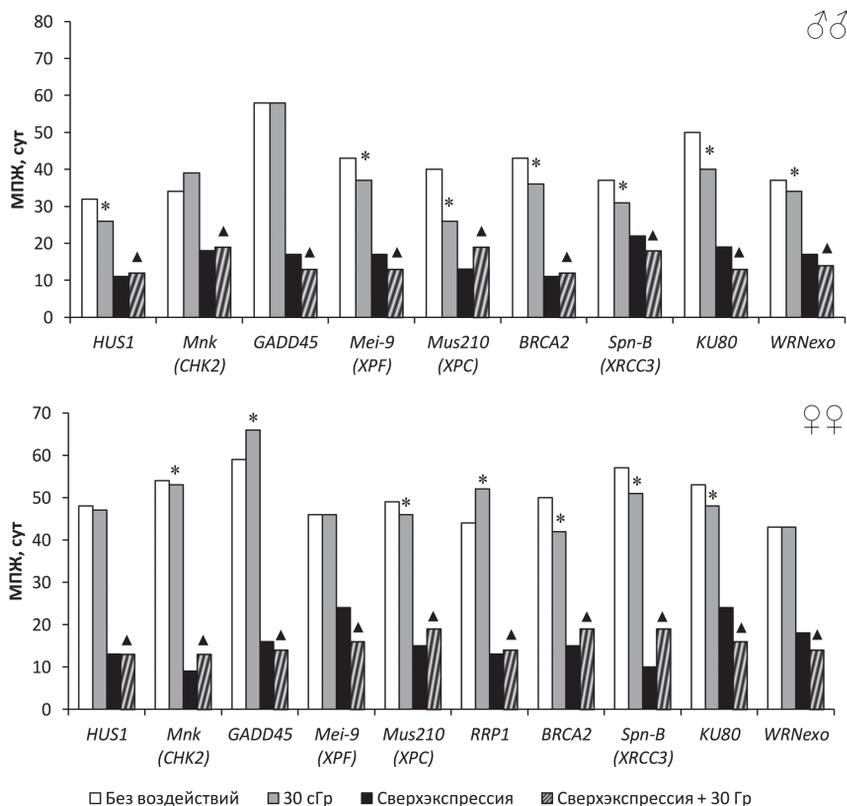
**Рис. 7.** Влияние гамма-излучения на экспрессию генов распознавания повреждений ДНК, эксцизионной репарации ДНК и апоптоза.



**Рис. 8.** Влияние гамма-излучения на экспрессию генов репарации двуниевых разрывов ДНК.

эксцизионной репарации ДНК (гомологи *XPF*, *XPC*, *RRP1*), генов репарации двуцепочечных разрывов ДНК (гомологи *BRCA2*, *KU80*, *WRNexo*) (рис. 9). Не смотря на то, что повсеместная мифепристон-индуцибельная сверхэкспрессия генов репарации ДНК у *Drosophila melanogaster* значительно снижала продолжительность жизни дрозофил, повышенная активность гомологов генов *XPC*, *XRCC3*, *BRCA2* у самцов и самок и гомологов *HUS1*, *WRNexo*, *KU80* у самцов повысила устойчивость к острому облучению. Однако в случае со сверхактивацией других генов радиопротекторного эффекта не наблюдали.

Таким образом, нарушение активности генов ответа на повреждение ДНК (гомологи *ATR*, *ATM*, *SIRT1*, *FOXO*, *p53*, *GADD45*, *p53*, *XPF*, *XPC*, *PCNA*, *XRCC3*, *Rad50*, *Rad54*, *BLM*) приводит к существенному снижению продолжительности жизни и радиостойкости животных, а также отмене специфических реакций на стресс — радиационного гормезиса и радиоиндуцированного адаптивного ответа.



**Рис. 9.** Изменение медианной продолжительности жизни (МПЖ) у дрозофил с повсеместной кондиционной (RU486-индуцибельной) сверхэкспрессии генов репарации ДНК и без сверхэкспрессии после острого воздействия  $\gamma$ -излучения в дозе 30 Гр; различия между вариантами «Без воздействия» и «30 Гр» достоверны при  $*p < 0,05$  (критерий Гехана-Бреслоу-Вилкоксона); различия между вариантами «Сверхэкспрессия» и «Сверхэкспрессия + 30 Гр» достоверны при  $\blacktriangle p < 0,05$  (критерий Гехана-Бреслоу-Вилкоксона).

Однако искусственная стимуляция экспрессии генов распознавания и репарации повреждений ДНК (гомологи *HUS1*, *CHK1*, *GADD45*, *XPF*, *XPC*, *RRP1*, *BRCA2*, *KU80*, *WRNexo*) путем введения их дополнительных копий не только не оказывает выраженного адаптирующего влияния, но и вызывает негативные эффекты. Следовательно, поиск методов и средств, направленных на продление жизни организма и повышения его радиостойчивости, требует дальнейшего изучения.

## Заключение

Настоящая работа представляет собой попытку оценить роль повреждений и репарации ДНК в старении и долголетьи на основании собственных экспериментальных результатов и данных литературы.

К настоящему времени накоплены веские доказательства того, что с возрастом происходит накопление многих типов повреждений ДНК. При этом скорость накопления повреждений сильно варьирует в зависимости от типа клеток и тканей. Функциональную значимость, которую имеют различные типы повреждений ДНК (например, 8-охоG) в процессе старения еще предстоит выяснить.

Существует также взаимосвязь между уровнем аккумуляции повреждений ДНК и скоростью старения. При этом долгожители в популяции человека и представители долгоживущих видов млекопитающих имеют более низкий уровень аккумуляции повреждений ДНК, чем представители видов с низкой продолжительностью жизни. Вмешательства, которые влияют на уровень образования повреждений ДНК, также модулируют старение и долголетие. Наиболее весомое подтверждение ведущей роли накопления повреждений ДНК при старении получено при исследовании прогероидных синдромов с дефектами в генах контроля репарации ДНК. Кроме того, вмешательства, которые увеличивают уровень повреждений ДНК, например, высокие дозы ионизирующего излучения, часто приводят к ускоренному старению.

Экспериментальное увеличение продолжительности жизни вследствие интервенций, снижающих уровень повреждений ДНК, может являться убедительным доказательством в поддержку их решающей роли при старении. Тем не менее, результаты таких экспериментов весьма противоречивы, в частности, при оценке продолжительности жизни у организмов с повышенным уровнем экспрессии генов репарации ДНК. Положительная корреляция между продолжительностью жизни и активностью ферментов репарации ДНК или количеством копий генов репарации, обнаруженная в ряде сравнительных исследований на млекопитающих, позволяет предположить, что молекула ДНК долгоживущих видов может быть лучше защищена. Тем не менее, данных о межвидовых различиях в уровне повреждения ДНК

и активности механизмов репарации недостаточно, чтобы сделать окончательный вывод.

Безусловно, чтобы окончательно определить в какой степени накопление повреждений ДНК и процессы репарации ДНК вносят вклад в старение, необходимы дальнейшие исследования. Для заполнения существующих пробелов в наших знаниях необходимы сравнительные исследования широкого спектра повреждений ДНК и механизмов репарации в различных типах клеток и органов. Это также позволит понять в какой степени возраст-зависимое накопление повреждений ДНК является общепопуляционным явлением или индивидуальной особенностью организма. Сопоставление уровня нарушений ДНК с функциональным состоянием органов и выживанием организма позволит выяснить значение аккумуляции повреждений в механизмах старения и формирования возрастных патологий.

Если учесть, что накопление повреждений ДНК является одним из основных детерминирующих факторов процесса старения, то становится возможной разработка предпочтительных методов борьбы со старением. Безусловно, полное предотвращение образования повреждений ДНК нереально, поскольку они являются естественным побочным продуктом жизнедеятельности клеток и воздействия многочисленных экзогенных факторов. Однако вполне возможно попытаться снизить неблагоприятный эффект повреждающих факторов за счет вмешательств, повышающих эффективность механизмов репарации ДНК.

Следует также помнить, что молекула ДНК является важной, но не единственной мишенью разрушительного процесса старения. Накопление нерастворимых белковых агрегатов и модифицированных белков, окисленных липидов клеточных мембран, нарушение процесса аутофагии и многие другие возрастные изменения могут существенно ухудшать нормальные функции клеток и способствовать перерождению клетки, опасному для ее окружения и всего организма. Важно отметить, что эти процессы обычно сопряжены с индукцией повреждений ДНК, которые могут служить в качестве датчика, сигнализирующего о необходимости ликвидации такой клетки. С точки зрения распределения энергии и оптимального результата гибель поврежденной клетки и ее замена на новую из пула стволовых клеток/клеток-предшественников может быть проще и эффективнее, чем повышение активности механизма репарации ДНК любой ценой. Однако сложности состоят в том, что не все ткани взрослого организма имеют пул стволовых клеток (например, нервная система), а также в том, что повреждения ДНК накапливаются также и во взрослых стволовых клетках, что приводит к их истощению и функциональ-

---

ному возраст-зависимому спаду. Поэтому нам видится вполне разумным использовать для борьбы со старением активацию механизмов репарации ДНК как во взрослых стволовых клетках, так и в постмитотических клетках в критических органах и тканях.

## Список литературы

- Акифьев А.П., Потапенко А.И., Рудаковская Е.Г. 1997. Ионизирующие излучения и 5-бром-2'-дезоксисуридин как инструменты анализа фундаментального механизма старения животных // Радиационная биология. Радиоэкология. Т.37. Вып.4. С.613–620.
- Бердышев Г.Д., Коротаев Г.К., Боярских Г.В., Ванюшин Б.Ф. 1967. Нуклеотидный состав ДНК и РНК соматических тканей горбуши и его изменение в течение нереста // Биохимия. Т.32. Вып.5. С.988–993.
- Газиев А.И., Шайхаев Г.О. 2010. Ядерно-митохондриальные псевдогены // Молекулярная биология. Т.44. Вып.3. С.405–417.
- Зайнуллин В.Г., Москалев А.А. 2000. Роль генетической нестабильности в старении клетки // Генетика. Т.36. Вып.8. С.1013–1016.
- Лучкина Л.А., Хромых Ю.М., Шарыгин В.И. 1982. Чувствительность мутанта *mus(2)201<sup>G1</sup>* к метилметансульфонату и ультрофиолетовой радиации и нарушение репарации ДНК в УФ-облученных клетках // Генетика. Т.18. Вып.4. С.625.
- Москалев А.А. 2008а. Старение и гены. СПб.: Наука. 358 с.
- Москалев А.А. 2008b. Генетические исследования влияния ионизирующей радиации в малых дозах на продолжительность жизни // Радиационная биология. Радиоэкология. Т.48. Вып.2. С.139–145.
- Москалев А.А., Плюснина Е.Н., Зайнуллин В.Г. 2007. Влияние гамма-излучения в малых дозах на продолжительность жизни у мутантов дрозофилы по распознаванию и репарации повреждений ДНК // Радиационная биология. Радиоэкология. Т.47. Вып.5. С.586–588.
- Москалев А.А., Шапошников М.В. 2009. Генетические механизмы воздействия ионизирующих излучений в малых дозах. СПб.: Наука. 137 с.
- Фролькис В.В., Мурадян Х.К. 1988. Экспериментальные пути продления жизни. Л.: Наука. 248 с.
- Хесин Р.В. 1984. Непостоянство генома. М.: Наука. 472 с.
- Шапошников М.В., Москалев А.А. 2010. Роль транскрипционного фактора FOXO в радиоадаптивном ответе при хроническом облучении и гормезисе у *Drosophila melanogaster* // Радиационная биология. Радиоэкология. Т.50. Вып.3. С.312–317.

- Шапошников М.В., Турышева Е.В., Москалев А.А. 2009. Радиационно-индуцированный гормезис, гиперчувствительность и адаптивный ответ у радиочувствительных линий *Drosophila melanogaster* // Радиационная биология. Радиоэкология. Т.49. Вып.7. С.46–54.
- Abdu U., Klovstad M., Butin-Israeli V., Bakhrat A., Schupbach T. 2007. An essential role for *Drosophila hus1* in somatic and meiotic DNA damage responses // J. Cell Sci. Vol.120. No.6. P.1042–1049.
- Abordo E.A., Minhas H.S., Thornalley P.J. 1999. Accumulation of  $\alpha$ -oxoaldehydes during oxidative stress: a role in cytotoxicity // Biochem. Pharmacol. Vol.58. No.4. P.641–648.
- Adimoolam S., Ford J.M. 2003. p53 and regulation of DNA damage recognition during nucleotide excision repair // DNA Repair. Vol.2. No.9. P.947–954.
- Adler A.S., Kawahara T.L., Segal E., Chang H.Y. 2008. Reversal of aging by NF $\kappa$ B blockade // Cell Cycle. Vol.7. No.5. P.556–559.
- Ahel D., Horejsi Z., Wiechens N., Polo S.E., Garcia-Wilson E., Ahel I., Flynn H., Skehel M., West S.C., Jackson S.P., Owen-Hughes T., Boulton S.J. 2009. Poly(ADP-ribose)-dependent regulation of DNA repair by the chromatin remodeling enzyme ALC1 // Science. Vol.325. No.5945. P.1240–1243.
- Ahmad A., Robinson A.R., Duensing A., van Drunen E., Beverloo H.B., Weisberg D.B., Hasty P., Hoeijmakers J.H., Niedernhofer L.J. 2008. ERCC1-XPF endonuclease facilitates DNA double-strand break repair // Mol. Cell. Biol. Vol.28. No.16. P.5082–5092.
- Ahmad K., Henikoff S. 2002. The histone variant H3.3 marks active chromatin by replication-independent nucleosome assembly // Mol. Cell. Vol.9. No.6. P.1191–1200.
- Ahnesorg P., Smith P., Jackson S.P. 2006. XLF interacts with the XRCC4-DNA ligase IV complex to promote DNA nonhomologous end-joining // Cell. Vol.124. No.2. P.301–313.
- Akkari Y.M., Bateman R.L., Reifsteck C.A., Olson S.B., Grompe M. 2000. DNA replication is required to elicit cellular responses to psoralen-induced DNA interstrand cross-links // Mol. Cell. Biol. Vol.20. No.21. P.8283–8289.
- Al-Khalaf H.H., Lach B., Allam A., Hassounah M., Alkhani A., Elkum N., Alrokayan S.A., Aboussekhra A. 2008. Expression of survivin and p16(INK4a)/Cdk6/pRB proteins and induction of apoptosis in response to radiation and cisplatin in meningioma cells // Brain Res. Vol.1188. P.25–34.
- Al-Minawi A.Z., Saleh-Gohari N., Helleday T. 2008. The ERCC1/XPF endonuclease is required for efficient single-strand annealing and gene conversion in mammalian cells // Nucleic Acids Res. Vol.36. No.1. P.1–9.

- Alcendor R.R., Gao S., Zhai P., Zablocki D., Holle E., Yu X., Tian B., Wagner T., Vatner S.F., Sadoshima J. 2007. Sirt1 regulates aging and resistance to oxidative stress in the heart // *Circ Res.* Vol.100. No.10. P.1512–1521.
- Alderton G.K., Joenje H., Varon R., Børglum A.D., Jeggo P.A., O’Driscoll M. 2004. Seckel syndrome exhibits cellular features demonstrating defects in the ATR-signalling pathway // *Hum. Mol. Genet.* Vol.13. No.24. P.3127–3138.
- Alexander P. 1967. The role of DNA lesions in the processes leading to aging in mice // *Symp Soc Exp Biol.* Vol.21. P.29–50.
- Anisimov V.N., Bakeeva L.E., Egormin P.A., Filenko O.F., Isakova E.F., Manskikh V.N., Mikhelson V.M., Panteleeva A.A., Pasyukova E.G., Pilipenko D.I., Piskunova T.S., Popovich I.G., Roshchina N.V., Rybina O.Y., Saprunova V.B., Samoylova T.A., Semenchenko A.V., Skulachev M.V., Spivak I.M., Tsybul’ko E.A., Tyndyk M.L., Vysokikh M.Y., Yurova M.N., Zabezhinsky M.A., Skulachev V.P. 2008. Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 5. SkQ1 prolongs lifespan and prevents development of traits of senescence // *Biochemistry (Mosc).* Vol.73. No.12. P.1329–1342.
- Anisimov V.N., Osipova G. 1992. Effect of neonatal exposure to 5-bromo-2’-deoxyuridine on life span, estrus function and tumor development in rats — an argument in favor of the mutation theory of aging? // *Mutat. Res.* Vol.275. No.2. P.97–110.
- Annett K., Hyland P., Duggan O., Barnett C., Barnett Y. 2004. An investigation of DNA excision repair capacity in human CD4+ T cell clones as a function of age *in vitro* // *Exp. Gerontol.* Vol.39. No.4. P.491–498.
- Anselmi C.V., Malovini A., Roncarati R., Novelli V., Villa F., Condorelli G., Bellazzi R., Puca A.A. 2009. Association of the FOXO3A locus with extreme longevity in a southern Italian centenarian study // *Rejuvenation Res.* Vol.12. No.2. P.95–104.
- Antoccia A., Kobayashi J., Tauchi H., Matsuura S., Komatsu K. 2006. Nijmegen breakage syndrome and functions of the responsible protein, NBS1 // *Genome Dyn.* Vol.1. P.191–205.
- Araújo S.J., Nigg E.A., Wood R.D. 2001. Strong functional interactions of TFIIH with XPC and XPG in human DNA nucleotide excision repair, without a preassembled repairosome // *Mol. Cell. Biol.* Vol.21. No.7. P.2281–2291.
- Arthur C.R., Morton S.L., Dunham L.D., Keeney P.M., Bennett J.P.J. 2009. Parkinson’s disease brain mitochondria have impaired respirasome assembly, age-related increases in distribution of oxidative damage

- to mtDNA and no differences in heteroplasmic mtDNA mutation abundance // *Mol. Neurodegener.* Vol.4. P.37.
- Arum O., Johnson T.E. 2007. Reduced expression of the *Caenorhabditis elegans* p53 ortholog cep-1 results in increased longevity // *J. Gerontol. Ser.A. Biol. Sci. Med. Sci.* Vol.62. No.9. P.951–959.
- Atamna H., Cheung I., Ames B.N. 2000. A method for detecting abasic sites in living cells: Age-dependent changes in base excision repair // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol.97. No.2. P.686–691.
- Audebert M., Salles B., Calsou P. 2004. Involvement of poly(ADP-ribose) polymerase-1 and XRCC1/DNA ligase III in an alternative route for DNA double-strand breaks rejoining // *J. Biol. Chem.* Vol.279. No.53. P.55117–55126.
- Azam M., Lee J.Y., Abraham V., Chanoux R., Schoenly K.A., Johnson F.B. 2006. Evidence that the *S.cerevisiae* Sgs1 protein facilitates recombinational repair of telomeres during senescence // *Nucleic Acids Res.* Vol.34. No.2. P.506–516.
- Baas D.C., Despriet D.D., Gorgels T.G., Bergeron-Sawitzke J., Uitterlinden A.G., Hofman A., van Duijn C.M., Merriam J.E., Smith R.T., Barile G.R., ten Brink J.B., Vingerling J.R., Klaver C.C., Allikmets R., Dean M., Bergen A.A. 2010. The ERCC6 gene and age-related macular degeneration // *PLoS ONE.* Vol.5. No.11. P.e13786.
- Balaban R.S., Nemoto S., Finkel T. 2005. Mitochondria, oxidants, and aging // *Cell.* Vol.120. No.4. P.483–495.
- Baltanás F.C., Casafont I., Lafarga V., Weruaga E., Alonso J.R., Berciano M.T., Lafarga M. 2011a. Purkinje cell degeneration in pcd mice reveals large scale chromatin reorganization and gene silencing linked to defective DNA repair // *J. Biol. Chem.* Vol.286. No.32. P.28287–28302.
- Baltanás F.C., Casafont I., Weruaga E., Alonso J.R., Berciano M.T., Lafarga M. 2011b. Nucleolar disruption and cajal body disassembly are nuclear hallmarks of DNA damage-induced neurodegeneration in purkinje cells // *Brain Pathol.* Vol.21. No.4. P.374–388.
- Barbot W., Dupressoir A., Lazar V., Heidmann T. 2002. Epigenetic regulation of an IAP retrotransposon in the aging mouse: progressive demethylation and de-silencing of the element by its repetitive induction // *Nucleic Acids Res.* Vol.30. No.11. P.2365–2373.
- Barckhausen C., Roos W.P., Naumann S.C., Kaina B. 2013. Malignant melanoma cells acquire resistance to DNA interstrand cross-linking chemotherapeutics by p53-triggered upregulation of DDB2/XPC-mediated DNA repair // *Oncogene.* Vol.33. No.15. P.1964–1974.
- Barja G. 2007. Mitochondrial oxygen consumption and reactive oxygen species production are independently modulated: implications for aging studies // *Rejuvenation Res.* Vol.10. No.2. P.215–224.

- Barlow C., Hirotsune S., Paylor R., Liyanage M., Eckhaus M., Collins F., Shiloh Y., Crawley J.N., Ried T., Tagle D., Wynshaw-Boris A. 1996. Atm-deficient mice: a paradigm of ataxia telangiectasia // *Cell*. Vol.86. No.1. P.159–171.
- Barreto G., Schafer A., Marhold J., Stach D., Swaminathan S.K., Handa V., Doderlein G., Maltry N., Wu W., Lyko F., Niehrs C. 2007. Gadd45a promotes epigenetic gene activation by repair-mediated DNA demethylation // *Nature*. Vol.445. No.7128. P.671–675.
- Bates D.J., Liang R., Li N., Wang E. 2009. The impact of noncoding RNA on the biochemical and molecular mechanisms of aging // *Biochim. Biophys. Acta*. Vol.1790. No.10. P.970–979.
- Batty D.P., Otrin V.R., Levine A.S., Wood R.D. 2000. Stable binding of human XPC-hHR23B complex to irradiated DNA confers strong discrimination for damaged sites // *J. Mol. Biol.* Vol.300. P.275–290.
- Batty D.P., Wood R.D. 2000. Damage recognition in nucleotide excision repair of DNA // *Genes Cancer*. Vol.241. No.2. P.193–204.
- Bauer J.H., Poon P.C., Glatt-Deeley H., Abrams J.M., Helfand S.L. 2005. Neuronal expression of p53 dominant-negative proteins in adult *Drosophila melanogaster* extends life span // *Curr. Biol*. Vol.15. No.22. P.2063–2068.
- Bayne A.C., Sohal R.S. 2002. Effects of superoxide dismutase/catalase mimetics on life span and oxidative stress resistance in the housefly, *Musca domestica* // *Free Radic. Biol. Med*. Vol.32. No.11. P.1229–1234.
- Beard W.A., Prasad R., Wilson S.H. 2006. Activities and mechanism of DNA polymerase beta // *Methods Enzymol*. Vol.408. P.91–107.
- Belancio V.P., Roy-Engel A.M., Pochampally R.R., Deininger P. 2010. Somatic expression of *LINE-1* elements in human tissues // *Nucleic Acids Res*. Vol.38. No.12. P.3909–3922.
- Bender A., Krishnan K.J., Morris C.M., Taylor G.A., Reeve A.K., Perry R.H., Jaros E., Hersheson J.S., Betts J., Klopstock T., Taylor R.W., Turnbull D.M. 2006. High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease // *Nat. Genet*. Vol.38. No.5. P.515–517.
- Beneke S., Bürkle A. 2007. Poly(ADP-ribosyl)ation in mammalian ageing // *Nucleic Acids Res*. Vol.35. No.22. P.7456–7465.
- Bennett M.R., Evan G.I., Schwartz S.M. 1995. Apoptosis of human vascular smooth muscle cells derived from normal vessels and coronary atherosclerotic plaques // *J. Clin. Invest*. Vol.95. No.5. P.2266–2274.
- Best B.P. 2009. Nuclear DNA damage as a direct cause of aging // *Rejuvenation Research*. Vol.12. No.3. P.199–208.
- Bhagwat N., Olsen A.L., Wang A.T., Hanada K., Stuckert P., Kanaar R., D'Andrea A., Niedernhofer L.J., McHugh P.J. 2009. XPF-ERCC1

- participates in the Fanconi anemia pathway of cross-link repair // *Mol. Cell. Biol.* Vol.29. No.24. P.6427–6437.
- Bisio A., De Sanctis V., Del Vescovo V., Denti M.A., Jegga A.G., Inga A., Ciribilli Y. 2013. Identification of new p53 target microRNAs by bioinformatics and functional analysis // *BMC Cancer.* Vol.13. No.1. P.552.
- Blasco M.A. 2005. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond // *Nat. Rev. Genet.* Vol.6. No.8. P.611–622.
- Blasiak J., Szafflik J.P. 2010. DNA damage and repair in age-related macular degeneration // *Front Biosci. (Landmark Ed.).* Vol.16. P.1291–1301.
- Bordin F., Baccichetti F., Carlassare F., Peron M., Dall'Acqua F., Vedaldi D., Guiotto A., Rodighiero P., Pathak M.A. 1981. Pre-clinical evaluation of new antiproliferative agents for the photochemotherapy of psoriasis: angelicin derivatives // *Farmaco. Sci.* Vol.36. No.7. P.506–518.
- Borgesius N.Z., de Waard M.C., van der Pluijm I., Omrani A., Zondag G.C., van der Horst G.T., Melton D.W., Hoeijmakers J.H., Jaarsma D., Elgersma Y. 2011. Accelerated age-related cognitive decline and neurodegeneration, caused by deficient DNA repair // *J. Neurosci.* Vol.31. No.35. P.12543–12553.
- Botter S.M., Zar M., van Osch G.J., van Steeg H., Dollé M.E., Hoeijmakers J.H., Weinans H., van Leeuwen J.P. 2011. Analysis of osteoarthritis in a mouse model of the progeroid human DNA repair syndrome trichothiodystrophy // *Age (Dordr.).* Vol.33. No.3. P.247–260.
- Boubriak I., Mason P.A., Clancy D.J., Dockray J., Saunders R.D., Cox L.S. 2009. DmWRNexo is a 3'-5' exonuclease: phenotypic and biochemical characterization of mutants of the *Drosophila* orthologue of human WRN exonuclease // *Biogerontology.* Vol.10. No.3. P.267–277.
- Boyle J., Kill I.R., Parris C.N. 2005. Heterogeneity of dimer excision in young and senescent human dermal fibroblasts // *Aging Cell.* Vol.4. No.5. P.247–255.
- Brash D.E., Havre P.A. 2002. New careers for antioxidants // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol.99. No.22. P.13969–13971.
- Braunstein S., Badura M.L., Xi Q., Formenti S.C., Schneider R.J. 2009. Regulation of protein synthesis by ionizing radiation // *Mol. Cell. Biol.* Vol.29. No.21. P.5645–5656.
- Breyer V., Becker C.M., Pischetsrieder M. 2011. Intracellular glycation of nuclear DNA, mitochondrial DNA, and cytosolic proteins during senescence-like growth arrest // *DNA Cell Biol.* Vol.30. No.9. P.681–689.
- Brough R., Wei D., Leulier S., Lord C.J., Rong Y.S., Ashworth A. 2008. Functional analysis of *Drosophila melanogaster* BRCA2 in DNA repair // *DNA Repair.* Vol.7. No.1. P.10–19.

- Brunet A., Sweeney L.B., Sturgill J.F., Chua K.F., Greer P.L., Lin Y., Tran H., Ross S.E., Mostoslavsky R., Cohen H.Y., Hu L.S., Cheng H.L., Jedrychowski M.P., Gygi S.P., Sinclair D.A., Alt F.W., Greenberg M.E. 2004. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase // *Science*. Vol.303. No.5666. P.2011–2015.
- Buckbinder L., Talbott R., Velasco-Miguel S., Takenaka I., Faha B., Seizinger B.R., Kley N. 1995. Induction of the growth inhibitor IGF-binding protein 3 by p53 // *Nature*. Vol.377. No.6550. P.646–649.
- Bürkle A. 2006. DNA repair and PARP in aging // *Free Radic. Res*. Vol.40. No.12. P.1295–1302.
- Burma S., Chen B.P., Murphy M., Kurimasa A., Chen D.J. 2001. ATM phosphorylates histone H2AX in response to DNA double-strand breaks // *J. Biol. Chem*. Vol.276. No.45. P.42462–42467.
- Burns M.B., Temiz N.A., Harris R.S. 2013. Evidence for APOBEC3B mutagenesis in multiple human cancers // *Nat. Genet*. Vol.45. No.9. P.977–983.
- Busuttill R.A., Garcia A.M., Reddick R.L., Dolle M.E., Calder R.B., Nelson J.F., Vijg J. 2007. Intra-organ variation in age-related mutation accumulation in the mouse // *PLoS ONE*. Vol.2. No.9. P.e876.
- Cabelof D.C., Ikeno Y., Nyska A., Busuttill R.A., Anyangwe N., Vijg J., Matherly L.H., Tucker J.D., Wilson S.H., Richardson A., Heydari A.R. 2006a. Haploinsufficiency in DNA polymerase beta increases cancer risk with age and alters mortality rate // *Cancer Res*. Vol.66. No.15. P.7460–7465.
- Cabelof D.C., Raffoul J.J., Ge Y., Van Remmen H., Matherly L.H., Heydari A.R. 2006b. Age-related loss of the DNA repair response following exposure to oxidative stress // *J. Gerontol. Ser.A. Biol. Sci. Med. Sci*. Vol.61. No.5. P.427–434.
- Cabelof D.C., Raffoul J.J., Yanamadala S., Ganir C., Guo Z., Heydari A.R. 2002. Attenuation of DNA polymerase  $\beta$ -dependent base excision repair and increased DMS-induced mutagenicity in aged mice // *Mutat. Res*. Vol.500. No.1–2. P.135–145.
- Cai Q., Tian L., Wei H. 1996. Age-dependent increase of indigenous DNA adducts in rat brain is associated with a lipid peroxidation product // *Exp. Gerontol*. Vol.31. No.3. P.373–385.
- Cairns J. 2002. Somatic stem cells and the kinetics of mutagenesis and carcinogenesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol.99. No.16. P.10567–10570.
- Cairns J. 2006. Cancer and the immortal strand hypothesis // *Genetics*. Vol.174. No.3. P.1069–1072.
- Caldecott K.W. 2008. Single-strand break repair and genetic disease // *Nat. Rev. Genet*. Vol.9. No.8. P.619–631.

- Calnan D.R., Brunet A. 2008. The FoxO code // *Oncogene*. Vol.27. No.16. P.2276–2288.
- Campisi J. 2005. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors // *Cell*. Vol.120. No.4. P.513–522.
- Cao L., Kim S., Xiao C., Wang R.H., Coumoul X., Wang X., Li W.M., Xu X.L., De Soto J.A., Takai H., Mai S., Elledge S.J., Motoyama N., Deng C.X. 2006. ATM-Chk2-p53 activation prevents tumorigenesis at an expense of organ homeostasis upon Brcal deficiency // *EMBO J*. Vol.25. No.10. P.2167–2177.
- Cao L., Li W., Kim S., Brodie S.G., Deng C.X. 2003. Senescence, aging, and malignant transformation mediated by p53 in mice lacking the Brcal full-length isoform // *Genes Dev*. Vol.17. No.2. P.201–213.
- Cao L., Xu X., Bunting S.F., Liu J., Wang R.H., Cao L.L., Wu J.J., Peng T.N., Chen J., Nussenzweig A., Deng C.X., Finkel T. 2009. A selective requirement for 53BP1 in the biological response to genomic instability induced by Brcal deficiency // *Mol. Cell*. Vol.35. No.4. P.534–541.
- Cappelli E., Taylor R., Cevasco M., Abbondandolo A., Caldecott K., Frosina G. 1997. Involvement of XRCC1 and DNA ligase III gene products in DNA base excision repair // *J. Biol. Chem*. Vol.272. No.38. P.23970–23975.
- Carrier F., Georgel P.T., Pourquier P., Blake M., Kontny H.U., Antinore M.J., Gariboldi M., Myers T.G., Weinstein J.N., Pommier Y., Fornace A.J.J. 1999. Gadd45, a p53-responsive stress protein, modifies DNA accessibility on damaged chromatin // *Mol. Cell. Biol*. Vol.19. No.3. P.1673–1685.
- Carter C.S., Ramsey M.M., Sonntag W.E. 2002. A critical analysis of the role of growth hormone and IGF-1 in aging and lifespan // *Trends Genet*. Vol.18. No.6. P.295–301.
- Carter M.E., Brunet A. 2007. FOXO transcription factors // *Curr. Biol*. Vol.17. No.4. P.R113–114.
- Carter T.A., Greenhall J.A., Yoshida S., Fuchs S., Helton R., Swaroop A., Lockhart D.J., Barlow C. 2005. Mechanisms of aging in senescence-accelerated mice // *Genome Biol*. Vol.6. No.6. P.R48.
- Casillas M.A., Jr., Lopatina N., Andrews L.G., Tollefsbol T.O. 2003. Transcriptional control of the DNA methyltransferases is altered in aging and neoplastically-transformed human fibroblasts // *Mol. Cell. Biochem*. Vol.252. No.1–2. P.33–43.
- Casper A.M., Durkin S.G., Arlt M.F., Glover T.W. 2004. Chromosomal instability at common fragile sites in Seckel syndrome // *Am. J. Hum. Genet*. Vol.75. No.4. P.654–660.
- Catani M.V., Rossi A., Costanzo A., Sabatini S., Levrero M., Melino G., Avigliano L. 2001. Induction of gene expression via activator protein-1

- in the ascorbate protection against UV-induced damage // *Biochem. J.* Vol.356. Pt.1. P.77–85.
- Chai J., Charboneau A.L., Betz B.L., Weissman B.E. 2005. Loss of the hSNF5 gene concomitantly inactivates p21CIP/WAF1 and p16INK4a activity associated with replicative senescence in A204 rhabdoid tumor cells // *Cancer Res.* Vol.65. No.22. P.10192–10198.
- Chang H.C., Tsai J., Guo Y.L., Huang Y.H., Tsai H.N., Tsai P.C., Huang W. 2003. Differential UVC-induced gadd45 gene expression in xeroderma pigmentosum cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* Vol.305. No.4. P.1109–1115.
- Charville G.W., Rando T.A. 2011. Stem cell ageing and non-random chromosome segregation // *Philos Trans R Soc Lond. Ser.B. Biol Sci.* Vol.366. No.1561. P.85–93.
- Chatgililoglu C., O'Neill P. 2001. Free radicals associated with DNA damage // *Exp. Gerontol.* Vol.36. No.9. P.1459–1471.
- Chen S.Y., Wan L., Huang C.M., Huang Y.C., Sheu J.J., Lin Y.J., Liu S.P., Lan Y.C., Lai C.H., Lin C.W., Tsai C.H., Tsai F.J. 2011. Association of the C-285T and A5954G polymorphisms in the DNA repair gene OGG1 with the susceptibility of rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* Vol.32. No.5. P.1165–1169.
- Chen T., Dong B., Lu Z., Tian B., Zhang J., Zhou J., Wu H., Zhang Y., Wu J., Lin P., Zhang J., Xu H., Mo X. 2010. A functional single nucleotide polymorphism in promoter of ATM is associated with longevity // *Mech. Ageing Dev.* Vol.131. No.10. P.636–640.
- Cheng H.L., Mostoslavsky R., Saito S., Manis J.P., Gu Y., Patel P., Bronson R., Appella E., Alt F.W., Chua K.F. 2003. Developmental defects and p53 hyperacetylation in Sir2 homolog (SIRT1)-deficient mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol.100. No.19. P.10794–10799.
- Cheng X., Hashimoto H., Horton J.R., Zhang X. 2011. Chapter 2 – Mechanisms of DNA Methylation, Methyl-CpG Recognition, and Demethylation in Mammals // T. Tollefsbol (ed.). *Handbook of Epigenetics.* San Diego: Academic Press. P.9–24.
- Cheok C.F., Bachrati C.Z., Chan K.L., Ralf C., Wu L., Hickson I.D. 2005. Roles of the Bloom's syndrome helicase in the maintenance of genome stability // *Biochem. Soc. Trans.* Vol.33. Pt.6. P.1456–1459.
- Chew Y.C., West J.T., Kratzer S.J., Ilvarsonn A.M., Eissenberg J.C., Dave B.J., Klinkebiel D., Christman J.K., Zemleni J. 2008. Biotinylation of histones represses transposable elements in human and mouse cells and cell lines and in *Drosophila melanogaster* // *J. Nutr.* Vol.138. No.12. P.2316–2322.
- Chin L., Artandi S.E., Shen Q., Tam A., Lee S.L., Gottlieb G.J., Greider C.W., DePinho R.A. 1999. p53 deficiency rescues the adverse effects of telomere loss and cooperates with telomere dysfunction to accelerate carcinogenesis // *Cell.* Vol.97. No.4. P.527–538.

- Chowdhury D., Keogh M.C., Ishii H., Peterson C.L., Buratowski S., Lieberman J. 2005. gamma-H2AX dephosphorylation by protein phosphatase 2A facilitates DNA double-strand break repair // *Mol. Cell*. Vol.20. No.5. P.801–809.
- Christensen B.C., Houseman E.A., Marsit C.J., Zheng S., Wrensch M.R., Wiemels J.L., Nelson H.H., Karagas M.R., Padbury J.F., Bueno R., Sugarbaker D.J., Yeh R.F., Wiencke J.K., Kelsey K.T. 2009. Aging and environmental exposures alter tissue-specific DNA methylation dependent upon CpG island context // *PLoS Genet*. Vol.5. No.8. P.e1000602.
- Chuang L.S., Ian H.I., Koh T.W., Ng H.H., Xu G., Li B.F. 1997. Human DNA-(cytosine-5) methyltransferase-PCNA complex as a target for p21<sup>WAF1</sup> // *Science*. Vol.277. No.5334. P.1996–2000.
- Ciapponi L., Cenci G., Ducau J., Flores C., Johnson-Schlitz D., Gorski M.M., Engels W.R., Gatti M. 2004. The *Drosophila* Mre11/Rad50 complex is required to prevent both telomeric fusion and chromosome breakage // *Curr. Biol*. Vol.14. No.15. P.1360–1366.
- Clark A.B., Valle F., Drotschmann K., Gary R.K., Kunkel T.A. 2000. Functional interaction of proliferating cell nuclear antigen with MSH2-MSH6 and MSH2-MSH3 complexes // *J. Biol. Chem*. Vol.275. No.47. P.36498–36501.
- Clark A.M., Rubin M.A. 1961. The modification by X-irradiation of the life span of haploids and diploids of the wasp, *Habrobracon* sp // *Radiat. Res*. Vol.15. P.244–253.
- Claycombe K.J., Meydani S.N. 2001. Vitamin E and genome stability // *Mutat. Res*. Vol.475. No.1–2. P.37–44.
- Cleaver J.E. 2005. Cancer in xeroderma pigmentosum and related disorders of DNA repair // *Nature reviews. Cancer*. Vol.5. No.7. P.564–573.
- Collis S.J., T.L. D., Jeggo P.A., Parker A.R. 2005. The life and death of DNA-PK // *Oncogene*. Vol.24. No.6. P.949–961.
- Coppe J.P., Patil C.K., Rodier F., Sun Y., Munoz D.P., Goldstein J., Nelson P.S., Desprez P.Y., Campisi J. 2008. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor // *PLoS Biol*. Vol.6. No.12. P.2853–2868.
- Coppedè F., Migliore L. 2010. DNA repair in premature aging disorders and neurodegeneration // *Curr. Aging Sci*. Vol.3. No.1. P.3–19.
- Corral-Debrinski M., Shoffner J.M., Lott M.T., Wallace D.C. 1992. Association of mitochondrial DNA damage with aging and coronary atherosclerotic heart disease // *Mutat. Res*. Vol.275. P.169–180.
- Cortellino S., Xu J., Sannai M., Moore R., Caretti E., Cigliano A., Le Coz M., Devarajan K., Wessels A., Soprano D., Abramowitz L.K., Bartolomei M.S., Rambow F., Bassi M.R., Bruno T., Fanciulli M., Renner C., Klein-

- Szanto A.J., Matsumoto Y., Kobi D., Davidson I., Alberti C., Larue L., Bellacosa A. 2011. Thymine DNA glycosylase is essential for active DNA demethylation by linked deamination-base excision repair // *Cell*. Vol.146. No.1. P.67–79.
- Coskun P.E., Wyrembak J., Derbereva O., Melkonian G., Doran E., Lott I.T., Head E., Cotman C.W., Wallace D.C. 2010. Systemic mitochondrial dysfunction and the etiology of Alzheimer's disease and down syndrome dementia // *J. Alzheimers Dis*. Vol.20. Suppl 2. P.S293–S310.
- Crawley B.K., Keithley E.M. 2011. Effects of mitochondrial mutations on hearing and cochlear pathology with age // *Hear Res*. Vol.280. No.1–2. P.201–208.
- Croteau D.L., Bohr V.A. 1997. Repair of oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mammalian cells // *J. Biol. Chem*. Vol.272. No.41. P.25409–25412.
- Cuadrado M., Martinez-Pastor B., Fernandez-Capetillo O. 2006a. ATR activation in response to ionizing radiation: still ATM territory // *Cell Div*. Vol.1. No.1. P.7.
- Cuadrado M., Martinez-Pastor B., Murga M., Toledo L.I., Gutierrez-Martinez P., Lopez E., Fernandez-Capetillo O. 2006b. ATM regulates ATR chromatin loading in response to DNA double-strand breaks // *J. Exp. Med*. Vol.203. No.2. P.297–303.
- D'Amours D., Desnoyers S., D'Silva I., Poirier G.G. 1999. Poly(ADP-ribosylation) reactions in the regulation of nuclear functions // *Biochem. J*. Vol.342. No.2. P.249–268.
- de Boer J., Andressoo J.O., de Wit J., Huijman J., Beems R.B., van Steeg H., Weeda G., van der Horst G.T., van Leeuwen W., Themmen A.P., Meradji M., Hoeijmakers J.H. 2002. Premature aging in mice deficient in DNA repair and transcription // *Science*. Vol.296. No.5571. P.1276–1279.
- De Bont R., van Larebeke N. 2004. Endogenous DNA damage in humans: a review of quantitative data // *Mutagenesis*. Vol.19. No.3. P.169–185.
- De Luca G., Ventura I., Sanghez V., Russo M.T., Ajmone-Cat M.A., Cacci E., Martire A., Popoli P., Falcone G., Michelini F., Crescenzi M., Degan P., Minghetti L., Bignami M., Calamandrei G. 2013. Prolonged lifespan with enhanced exploratory behavior in mice overexpressing the oxidized nucleoside triphosphatase hMTH1 // *Aging Cell*. Vol.12. No.4. P.695–705.
- De Vos M., Schreiber V., Dantzer F. 2012. The diverse roles and clinical relevance of PARPs in DNA damage repair: Current state of the art // *Biochem. Pharmacol*. Vol.84. P.137–146.
- Degan P., Bonassi S., De Caterina M., Korkina L.G., Pinto L., Scopacasa F., Zatterale A., Calzone R., Pagano G. 1995. *In vivo* accumulation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in DNA correlates with release of reactive

- oxygen species in Fanconi's anaemia families // *Carcinogenesis*. Vol.16. No.4. P.735–741.
- Dellago H., Khan A., Nussbacher M., Gstraunthaler A., Lämmermann I., Schosserer M., Mück C., Anrather D., Scheffold A., Ammerer G., Jansen-Dürr P., Rudolph K.L., Voglauer-Grillari R., Grillari J. 2012. ATM-dependent phosphorylation of SNEVhPrp19/hPso4 is involved in extending cellular life span and suppression of apoptosis // *Aging (Albany NY)*. Vol.4. No.4. P.290–304.
- Demple B., Herman T., Chen D.S. 1991. Cloning and expression of APE, the cDNA encoding the major human apurinic endonuclease: definition of a family of DNA repair enzymes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol.88. No.24. P.11450–11454.
- Denisov E.T., Afanas'ev I.B. 2005. Oxidation and antioxidants in organic chemistry and biology. Boca Raton, FL: Taylor & Francis. 981 p.
- Derheimer F.A., Hicks J.K., Paulsen M.T., Canman C.E., Ljungman M. 2009. Psoralen-induced DNA interstrand cross-links block transcription and induce p53 in an ataxia-telangiectasia and rad3-related-dependent manner // *Mol. Pharmacol.* Vol.75. No.3. P.599–607.
- Derheimer F.A., Kastan M.B. 2010. Multiple roles of ATM in monitoring and maintaining DNA integrity // *FEBS Lett.* Vol.584. No.17. P.3675–3681.
- Dextraze M.E., Gantchev T., Girouard S., Hunting D. 2010. DNA interstrand cross-links induced by ionizing radiation: an unsung lesion // *Mutat. Res.* Vol.704. No.1–3. P.101–107.
- Dimauro T., David G. 2009. Chromatin modifications: the driving force of senescence and aging? // *Aging (Albany NY)*. Vol.1. No.2. P.182–190.
- Dollé M.E., Giese H., Hopkins C.L., Martus H.J., Hausdorff J.M., Vijg J. 1997. Rapid accumulation of genome rearrangements in liver but not in brain of old mice // *Nat. Genet.* Vol.17. No.4. P.431–434.
- Dollé M.E., Snyder W.K., Gossen J.A., Lohman P.H., Vijg J. 2000. Distinct spectra of somatic mutations accumulated with age in mouse heart and small intestine // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol.97. No.14. P.8403–8408.
- Donkena K.V., Young C.Y., Tindall D.J. 2010. Oxidative stress and DNA methylation in prostate cancer // *Obstet. Gynecol. Int.* Vol.2010. P.302051
- Downs J.A. 2007. Chromatin structure and DNA double-strand break responses in cancer progression and therapy // *Oncogene*. Vol.26. No.56. P.7765–7772.
- Draper H.H., Agarwal S., Nelson D.E., Wee J.J., Ghoshal A.K., Farber E. 1995. Effects of peroxidative stress and age on the concentration of a deoxyguanosine-malondialdehyde adduct in rat DNA // *Lipids*. Vol.30. No.10. P.959–961.

- Drews-Elger K., Ortells M.C., Rao A., López-Rodríguez C., Aramburu J. 2009. The transcription factor NFAT5 is required for cyclin expression and cell cycle progression in cells exposed to hypertonic stress // *PLoS ONE*. Vol.4. No.4. P.e5245.
- Druzhyina N.M., Wilson G.L., LeDoux S.P. 2008. Mitochondrial DNA repair in aging and disease // *Mech. Ageing Dev.* Vol.129. No.7–8. P.383–390.
- Du X., Shen J., Kugan N., Furth E.E., Lombard D.B., Cheung C., Pak S., Luo G., Pignolo R.J., DePinho R.A., Guarente L., Johnson F.B. 2004. Telomere shortening exposes functions for the mouse Werner and Bloom syndrome genes // *Mol. Cell. Biol.* Vol.24. No.19. P.8437–8446.
- Dupressoir A., Puech A., Heidmann T. 1995. IAP retrotransposons in the mouse liver as reporters of ageing // *Biochim. Biophys. Acta.* Vol.1264. No.3. P.397–402.
- Dzitoyeva S., Chen H., Manev H. 2012. Effect of aging on 5-hydroxymethylcytosine in brain mitochondria // *Neurobiol. Aging.* Vol.33. No.12. P.2881–2891.
- Egilmez N.K., Shmookler Reis R.J. 1994. Age-dependent somatic excision of transposable element Tc1 in *Caenorhabditis elegans* // *Mutat. Res.* Vol.316. No.1. P.17–24.
- Egly J.M., Coin F. 2011. A history of TFIIH: two decades of molecular biology on a pivotal transcription/repair factor // *DNA Repair.* Vol.10. No.7. P.714–721.
- Elson A., Wang Y., Daugherty C.J., Morton C.C., Zhou F., Campos-Torres J., Leder P. 1996. Pleiotropic defects in ataxia-telangiectasia protein-deficient mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol.93. No.23. P.13084–13089.
- Engels W.R., Johnson-Schlitz D., Flores C., White L., Preston C.R. 2007. A third link connecting aging with double strand break repair // *Cell Cycle.* Vol.6. No.2. P.131–135.
- Engels W.R., Preston C.R. 1984. Formation of chromosome rearrangements by P factors in *Drosophila* // *Genetics.* Vol.107. No.4. P.657–678.
- Eriksson M., Brown W.T., Gordon L.B., Glynn M.W., Singer J., Scott L., Erdos M.R., Robbins C.M., Moses T.Y., Berglund P., Dutra A., Pak E., Durkin S., Csoka A.B., Boehnke M., Glover T.W., Collins F.S. 2003. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome // *Nature.* Vol.423. No.6937. P.293–298.
- Essers J., Theil A.F., Baldeyron C., van Cappellen W.A., Houtsmuller A.B., Kanaar R., Vermeulen W. 2005. Nuclear dynamics of PCNA in DNA replication and repair // *Mol. Cell. Biol.* Vol.25. No.21. P.9350–9359.
- Esteller M. 2002. CpG island hypermethylation and tumor suppressor genes: a booming present, a brighter future // *Oncogene.* Vol.21. No.35. P.5427–5440.

- Etchegaray J.P., Zhong L., Mostoslavsky R. 2013. The Histone Deacetylase SIRT6: At the Crossroads Between Epigenetics, Metabolism and Disease // *Curr. Top. Med. Chem.* Vol.13. No.23. P.2991–3000.
- Evans E., Fellows J., Coffey A., Wood R.D. 1997. Open complex formation around a lesion during nucleotide excision repair provides a structure for cleavage by human XPG protein // *EMBO J.* Vol.16. P.625–638.
- Fadda E. 2013. Conformational determinants for the recruitment of ERCC1 by XPA in the nucleotide excision repair (NER) Pathway: structure and dynamics of the XPA binding motif // *Biophys. J.* Vol.104. No.11. P.2503–2511.
- Fagbemi A.F., Orelli B., Schärer O.D. 2011. Regulation of endonuclease activity in human nucleotide excision repair // *DNA Repair.* Vol.10. No.7. P.722–729.
- Failla G. 1958. The aging process and cancerogenesis // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* Vol.71. No.6. P.1124–1140.
- Fazekas Z., Gao D., Saladi R.N., Lu Y., Lebowitz M., Wei H. 2003. Protective effects of lycopene against ultraviolet B-induced photodamage // *Nutr. Cancer.* Vol.47. No.2. P.181–187.
- Fenech M., Morley A.A. 1985. The effect of donor age on spontaneous and induced micronuclei // *Mutat. Res.* Vol.148. No.1–2. P.99–105.
- Feng Z., Lin M., Wu R. 2011. The Regulation of Aging and Longevity: A New and Complex Role of p53 // *Genes Cancer.* Vol.2. No.4. P.443–452.
- Firestein R., Blander G., Michan S., Oberdoerffer P., Ogino S., Campbell J., Bhimavarapu A., Luikenhuis S., de Cabo R., Fuchs C., Hahn W.C., Guarente L.P., Sinclair D.A. 2008. The SIRT1 deacetylase suppresses intestinal tumorigenesis and colon cancer growth // *PLoS ONE.* Vol.3. No.4. P.e2020.
- Fischer T.W., Kleszczynski K., Hardkop L.H., Kruse N., Zillikens D. 2013. Melatonin enhances antioxidative enzyme gene expression (CAT, GPx, SOD), prevents their UVR-induced depletion, and protects against the formation of DNA damage (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) in *ex vivo* human skin // *J. Pineal Res.* Vol.54. No.3. P.303–312.
- Flachsbart F., Caliebe A., Kleindorp R., Blanché H., von Eller-Eberstein H., Nikolaus S., Schreiber S., Nebel A. 2009. Association of FOXO3A variation with human longevity confirmed in German centenarians // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol.106. No.8. P.2700–2705.
- Fleet J.C., DeSmet M., Johnson R., Li Y. 2012. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms // *Biochem. J.* Vol.441. No.1. P.61–76.
- Fnu S., Williamson E.A., De Haro L.P., Brennehan M., Wray J., Shaheen M., Radhakrishnan K., Lee S.H., Nickoloff J.A., Hromas R. 2011. Methylation of histone H3 lysine 36 enhances DNA repair by

- nonhomologous end-joining // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol.108. No.2. P.540–545.
- Fraga C.G., Shigenaga M.K., Park J.W., Degan P., Ames B.N. 1990. Oxidative damage to DNA during aging: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in rat organ DNA and urine // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol.87. No.12. P.4533–4537.
- Fraga M.F., Esteller M. 2007. Epigenetics and aging: the targets and the marks // *Trends Genet.* Vol.23. No.8. P.413–418.
- Frasca D., Barattini P., Tirindelli D., Guidi L., Bartoloni C., Errani A., Costanzo M., Tricerri A., Pierelli L., Doria G. 1999. Effect of age on DNA binding of the ku protein in irradiated human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) // *Exp. Gerontol.* Vol.34. No.5. P.645–658.
- Freitas A.A., de Magalhães J.P. 2011. A review and appraisal of the DNA damage theory of ageing // *Mutat. Res.* Vol.728. No.1–2. P.12–22.
- Friso S., Choi S.W. 2005. Gene-nutrient interactions in one-carbon metabolism // *Curr. Drug Metab.* Vol.6. No.1. P.37–46.
- Frolkis V.V., Muradian K.K. 1991. Life span prolongation. Boca Raton: CRC Press. 425 p.
- Fromme J.C., Banerjee A., Verdine G.L. 2004. DNA glycosylase recognition and catalysis // *Curr. Opin. Struct. Biol.* Vol.14. No.1. P.43–49.
- Fu C.S., Harris S.B., Wilhelmi P., Walford R.L. 1991. Lack of effect of age and dietary restriction on DNA single-stranded breaks in brain, liver, and kidney of (C3H x C57BL/10)F1 mice // *J. Gerontol.* Vol.46. No.2. P.B78–B80.
- Fujita K., Mondal A.M., Horikawa I., Nguyen G.H., Kumamoto K., Sohn J.J., Bowman E.D., Mathe E.A., Schetter A.J., Pine S.R., Ji H., Vojtesek B., Bourdon J.C., Lane D.P., Harris C.C. 2009. p53 isoforms Delta133p53 and p53beta are endogenous regulators of replicative cellular senescence // *Nat. Cell Biol.* Vol.11. No.9. P.1135–1142.
- Fuke C., Shimabukuro M., Petronis A., Sugimoto J., Oda T., Miura K., Miyazaki T., Ogura C., Okazaki Y., Jinno Y. 2004. Age related changes in 5-methylcytosine content in human peripheral leukocytes and placentas: an HPLC-based study // *Ann. Hum. Genet.* Vol.68. No.Pt 3. P.196–204.
- Furukawa-Hibi Y., Yoshida-Araki K., Ohta T., Ikeda K., Motoyama N. 2002. FOXO forkhead transcription factors induce G(2)-M checkpoint in response to oxidative stress // *J. Biol. Chem.* Vol.277. No.30. P.26729–26732.
- Gao K., Henning S.M., Niu Y., Youssefian A.A., Seeram N.P., Xu A., Heber D. 2006. The citrus flavonoid naringenin stimulates DNA repair in prostate cancer cells // *J. Nutr. Biochem.* Vol.17. No.2. P.89–95.
- García-Cao I., García-Cao M., Martín-Caballero J., Criado L.M., Klatt P., Flores J.M., Weill J.C., Blasco M.A., Serrano M. 2002. “Super p53”

- mice exhibit enhanced DNA damage response, are tumor resistant and age normally // *EMBO J.* Vol.21. No.22. P.6225–6235.
- Garcia A.M., Calder R.B., Dolle M.E., Lundell M., Kapahi P., Vijg J. 2010. Age- and temperature-dependent somatic mutation accumulation in *Drosophila melanogaster* // *PLoS Genet.* Vol.6. No.5. P.e1000950.
- Garinis G.A., Schumacher B. 2009. Transcription-blocking DNA damage in aging and longevity // *Cell Cycle.* Vol.8. No.14. P.2134–2135.
- Garinis G.A., Uittenboogaard L.M., Stachelscheid H., Fousteri M., van Ijcken W., Breit T.M., van Steeg H., Mullenders L.H., van der Horst G.T., Brüning J.C., Niessen C.M., Hoeijmakers J.H., Schumacher B. 2009a. Persistent transcription-blocking DNA lesions trigger somatic growth attenuation associated with longevity // *Nat. Cell Biol.* Vol.11. No.5. P.604–615.
- Garinis G.A., Uittenboogaard L.M., Stachelscheid H., Fousteri M., van Ijcken W., Breit T.M., van Steeg H., Mullenders L.H., van der Horst G.T., Brüning J.C., Niessen C.M., Hoeijmakers J.H., Schumacher B. 2009b. Persistent transcription-blocking DNA lesions trigger somatic growth attenuation associated with longevity // *Nat. Cell Biol.* Vol.11. No.5. P.604–615.
- Garinis G.A., van der Horst G.T., Vijg J., Hoeijmakers J.H. 2008. DNA damage and ageing: new-age ideas for an age-old problem // *Nat. Cell Biol.* Vol.10. No.11. P.1241–1247.
- Genereux D.P. 2009. Asymmetric strand segregation: epigenetic costs of genetic fidelity? // *PLoS Genet.* Vol.5. No.6. P.e1000509.
- Ghosh R., Mitchell D.L. 1999. Effect of oxidative DNA damage in promoter elements on transcription factor binding // *Nucleic Acids Res.* Vol.27. No.15. P.3213–3218.
- Giannakou M.E., Goss M., Jünger M.A., Hafen E., Leevers S.J., Partridge L. 2004. Long-lived *Drosophila* with overexpressed *dFOXO* in adult fat body // *Science.* Vol.305. No.5682. P.361.
- Gilljam K.M., Müller R., Liabakk N.B., Otterlei M. 2012. Nucleotide excision repair is associated with the replisome and its efficiency depends on a direct interaction between XPA and PCNA // *PLoS ONE.* Vol.7. No.11. P.e49199.
- Gire V., Roux P., Wynford-Thomas D., Brondello J.M., Dulic V. 2004. DNA damage checkpoint kinase Chk2 triggers replicative senescence // *EMBO J.* Vol.23. No.13. P.2554–2563.
- Gladyshev V., Hatfield D. 1999. Selenocysteine-containing proteins in mammals // *J. Biomed. Sci.* Vol.6. No.3. P.151–160.
- Goodarzi A.A., Noon A.T., Deckbar D., Ziv Y., Shiloh Y., Lobrich M., Jeggo P.A. 2008. ATM signaling facilitates repair of DNA double-strand breaks associated with heterochromatin // *Mol. Cell.* Vol.31. No.2. P.167–177.

- Gorbunova V., Seluanov A., Mao Z., Hine C. 2007. Changes in DNA repair during aging // *Nucleic Acids Res.* Vol.35. No.22. P.7466–7474.
- Gorgun E., Kucumen R.B., Yenerel N.M. 2011. Influence of intrastromal corneal ring segment implantation on corneal biomechanical parameters in keratoconic eyes // *Jpn. J. Ophthalmol.* Vol.55. No.5. P.467–471.
- Goto M., Rubenstein M., Weber J., Woods K., Drayna D. 1992. Genetic linkage of Werner's syndrome to five markers on chromosome 8 // *Nature.* Vol.355. No.6362. P.735–738.
- Gottschling D.E. 2006. DNA repair: corrections in the golden years // *Curr. Biol.* Vol.16. No.22. P.R956–R958.
- Goukassian D.A., Bagheri S., el-Keab L., Eller M.S., Gilchrest B.A. 2002. DNA oligonucleotide treatment corrects the age-associated decline in DNA repair capacity // *FASEB J.* Vol.16. No.7. P.754–756.
- Goyal R., Reinhardt R., Jeltsch A. 2006. Accuracy of DNA methylation pattern preservation by the Dnmt1 methyltransferase // *Nucleic Acids Res.* Vol.34. No.4. P.1182–1188.
- Grabarz A., Guirouilh-Barbat J., Barascu A., Pennarun G., Genet D., Rass E., Germann S.M., Bertrand P., Hickson I.D., Lopez B.S. 2013. A role for BLM in double-strand break repair pathway choice: prevention of CtIP/Mre11-mediated alternative nonhomologous end-joining // *Cell Rep.* Vol.5. No.1. P.21–28.
- Grabowski M.M., Svzikapka N., Tissenbaum H.A. 2005. Bloom syndrome ortholog HIM-6 maintains genomic stability in *C. elegans* // *Mech. Ageing Dev.* Vol.126. No.12. P.1314–1321.
- Gray K., Bennett M. 2011. Role of DNA damage in atherosclerosis – bystander or participant? // *Biochem. Pharmacol.* Vol.82. No.7. P.693–700.
- Gredilla R., Garm C., Holm R., Bohr V.A., Stevnsner T. 2010. Differential age-related changes in mitochondrial DNA repair activities in mouse brain regions // *Neurobiol. Aging.* Vol.31. No.6. P.993–1002.
- Gredilla R., Weissman L., Yang J.L., Bohr V.A., Stevnsner T. 2012. Mitochondrial base excision repair in mouse synaptosomes during normal aging and in a model of Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging.* Vol.33. No.4. P.694–707.
- Grillari J., Katinger H., Voglauer R. 2007. Contributions of DNA interstrand cross-links to aging of cells and organisms // *Nucleic Acids Res.* Vol.35. No.22. P.7566–7576.
- Grossman L., Wei Q. 1995. DNA repair and epidemiology of basal cell carcinoma // *Clin. Chem.* Vol.41. No.12. Pt.2. P.1854–1863.
- Groth A., Rocha W., Verreault A., Almouzni G. 2007. Chromatin challenges during DNA replication and repair // *Cell.* Vol.128. No.4. P.721–733.
- Grube K., Bürkle A. 1992. Poly(ADP-ribose) polymerase activity in mononuclear leukocytes of 13 mammalian species correlates with

- species-specific life span // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol.89. No.24. P.11759–11763.
- Gruver A.M., Miller K.A., Rajesh C., Smiraldo P.G., Kaliyaperumal S., Balder R., Stiles K.M., Albala J.S., Pittman D.L. 2005. The ATPase motif in RAD51D is required for resistance to DNA interstrand crosslinking agents and interaction with RAD51C // Mutagenesis. Vol.20. No.6. P.433–440.
- Guarente L. 1996. Do changes in chromosomes cause aging? // Cell. Vol.86. No.1. P.9–12.
- Guarente L. 2013. Introduction: sirtuins in aging and diseases // Methods Mol. Biol. Vol.1077. P.3–10.
- Guo J.U., Su Y., Zhong C., Ming G.L., Song H. 2011. Hydroxylation of 5-methylcytosine by TET1 promotes active DNA demethylation in the adult brain // Cell. Vol.145. No.3. P.423–434.
- Guo Z., Heydari A., Richardson A. 1998. Nucleotide excision repair of actively transcribed versus nontranscribed DNA in rat hepatocytes: effect of age and dietary restriction // Exp. Cell Res. Vol.245. No.1. P.228–238.
- Guo Z., Kozlov S., Lavin M.F., Person M.D., Paull T.T. 2010. ATM activation by oxidative stress // Science. Vol.330. No.6003. P.517–521.
- Guttenbach M., Koschorz B., Bernthaler U., Grimm T., Schmid M. 1995. Sex chromosome loss and aging: in situ hybridization studies on human interphase nuclei // Am. J. Hum. Genet. Vol.57. No.5. P.1143–1150.
- Hageman G.J., Stierum R.H. 2001. Niacin, poly(ADP-ribose) polymerase-1 and genomic stability // Mutat. Res. Vol.475. No.1–2. P.45–56.
- Haigis M.C., Yankner B.A. 2010. The aging stress response // Mol. Cell. Vol.40. No.2. P.333–344.
- Haince J.F., Kozlov S., Dawson V.L., Dawson T.M., Hendzel M.J., Lavin M.F., G.G. P. 2007. Ataxia telangiectasia mutated (ATM) signaling network is modulated by a novel poly(ADP-ribose)-dependent pathway in the early response to DNA-damaging agents // J. Biol. Chem. Vol.282. P.16441–16453.
- Hall P.A., Kearsley J.M., Coates P.J., Norman D.G., Warbrick E., Cox L.S. 1995. Characterisation of the interaction between PCNA and Gadd45 // Oncogene. Vol.10. No.12. P.2427–2433.
- Halmosi R., Berente Z., Osz E., Toth K., Literati-Nagy P., Sumegi B. 2001. Effect of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors on the ischemia-reperfusion-induced oxidative cell damage and mitochondrial metabolism in Langendorff heart perfusion system // Mol. Pharmacol. Vol.59. No.6. P.1497–1505.
- Hamilton B., Dong Y., Shindo M., Liu W., Odell I., Ruvkun G., Lee S.S. 2005. A systematic RNAi screen for longevity genes in *C. elegans* // Genes Dev. Vol.19. No.13. P.1544–1555.

- Hamilton M.L., Van Remmen H., Drake J.A., Yang H., Guo Z.M., Kewitt K., Walter C.A., Richardson A. 2001. Does oxidative damage to DNA increase with age? // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol.98. No.18. P.10469–10474.
- Hanada K., Budzowska M., Modesti M., Maas A., Wyman C., Essers J., Kanaar R. 2006. The structure-specific endonuclease Mus81-Eme1 promotes conversion of interstrand DNA crosslinks into double-strand breaks // *EMBO J*. Vol.25. No.20. P.4921–4932.
- Hanawalt P.C. 2002. Subpathways of nucleotide excision repair and their regulation // *Oncogene*. Vol.21. No.58. P.8949–8956.
- Harada Y.N., Shiomi N., Koike M., Ikawa M., Okabe M., Hirota S., Kitamura Y., Kitagawa M., Matsunaga T., Nikaido O., Shiomi T. 1999. Postnatal growth failure, short life span, and early onset of cellular senescence and subsequent immortalization in mice lacking the xeroderma pigmentosum group G gene // *Mol. Cell. Biol*. Vol.19. No.3. P.2366–2372.
- Harman D. 1956. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry // *J. Gerontol*. Vol.11. No.3. P.298–300.
- Hart R.W., Setlow R.B. 1974. Correlation between deoxyribonucleic acid excision-repair and life-span in a number of mammalian species // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol.71. No.6. P.2169–2173.
- Hartlerode A.J., Scully R. 2009. Mechanisms of double-strand break repair in somatic mammalian cells // *Biochem. J*. Vol.423. No.2. P.157–168.
- Hartman A.R., Ford J.M. 2002. BRCA1 induces DNA damage recognition factors and enhances nucleotide excision repair // *Nat. Genet*. Vol.32. No.1. P.180–184.
- Hartmann N., Reichwald K., Wittig I., Dröse S., Schmeisser S., Lück C., Hahn C., Graf M., Gausmann U., Terzibas E., Cellerino A., Ristow M., Brandt U., Platzer M., Englert C. 2011. Mitochondrial DNA copy number and function decrease with age in the short-lived fish *Nothobranchius furzeri* // *Aging Cell*. Vol.10. No.5. P.824–831.
- Hausheer F.H., Singh U.C., Saxe J.D., Colvin O.M. 1989. Identification of local determinants of DNA interstrand crosslink formation by cyclophosphamide metabolites // *Anticancer Drug Des*. Vol.4. No.4. P.281–294.
- He L., He X., Lim L.P., de Stanchina E., Xuan Z., Liang Y., Xue W., Zender L., Magnus J., Ridzon D., Jackson A.L., Linsley P.S., Chen C., Lowe S.W., Cleary M.A., Hannon G.J. 2007. A microRNA component of the p53 tumour suppressor network // *Nature*. Vol.447. No.7148. P.1130–1134.
- Hebert S.L., Lanza I.R., Nair K.S. 2010. Mitochondrial DNA alterations and reduced mitochondrial function in aging // *Mech. Ageing Dev*. Vol.131. No.7–8. P.451–462.

- Henderson D.S., Banga S.S., Grigliatti T.A., Boyd J.B. 1994. Mutagen sensitivity and suppression of position-effect variegation result from mutations in *mus209*, the *Drosophila* gene encoding PCNA // EMBO J. Vol.13. No.6. P.1450–1459.
- Hennekam R.C. 2006. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: review of the phenotype // Am. J. Med. Genet. A. Vol.140. No.23. P.2603–2624.
- Henning K.A., Peterson C., Legerski R., Friedberg E.C. 1994. Cloning the *Drosophila* homolog of the xeroderma pigmentosum complementation group C gene reveals homology between the predicted human and *Drosophila* polypeptides and that encoded by the yeast RAD4 gene // Nucleic Acids Res. Vol.22. No.3. P.257–261.
- Herbig U., Ferreira M., Condel L., Carey D., Sedivy J.M. 2006. Cellular senescence in aging primates // Science. Vol.311. No.5765. P.1257.
- Hernandez D.G., Nalls M.A., Gibbs J.R., Arepalli S., van der Brug M., Chong S., Moore M., Longo D.L., Cookson M.R., Traynor B.J., Singleton A.B. 2011. Distinct DNA methylation changes highly correlated with chronological age in the human brain // Hum. Mol. Genet. Vol.20. No.6. P.1164–1172.
- Herrmann G., Brenneisen P., Wlaschek M., Wenk J., Faisst K., Quel G., Hommel C., Goerz G., Ruzicka T., Krieg T., Sies H., Scharffetter-Kochanek K. 1998. Psoralen photoactivation promotes morphological and functional changes in fibroblasts in vitro reminiscent of cellular senescence // J. Cell Sci. Vol.111. Pt.6. P.759–767.
- Higgs M.R., Lerat H., Pawlowsky J.M. 2010. Downregulation of Gadd45beta expression by hepatitis C virus leads to defective cell cycle arrest // Cancer Res. Vol.70. No.12. P.4901–4911.
- Hinkal G., Donehower L.A. 2008. How does suppression of IGF-1 signaling by DNA damage affect aging and longevity? // Mech. Ageing Dev. Vol.129. No.5. P.243–253.
- Ho E. 2004. Zinc deficiency, DNA damage and cancer risk // J. Nutr. Biochem. Vol.15. No.10. P.572–578.
- Hoeijmakers J.H. 2009. DNA damage, aging, and cancer // N. Engl. J. Med. Vol.361. No.15. P.1475–1485.
- Hollander M.C., Kovalsky O., Salvador J.M., Kim K.E., Patterson A.D., Haines D.C., Fornace A.J.J. 2001. Dimethylbenzanthracene carcinogenesis in Gadd45a-null mice is associated with decreased DNA repair and increased mutation frequency // Cancer Res. Vol.61. No.6. P.2487–2491.
- Hollander M.C., Sheikh M.S., Bulavin D.V., Lundgren K., Augeri-Henmueller L., Shehee R., Molinaro T.A., Kim K.E., Tolosa E., Ashwell J.D., Rosenberg M.P., Zhan Q., Fernández-Salguero P.M., Morgan W.F., Deng C.X., Fornace A.J., Jr. 1999. Genomic instability in Gadd45a-deficient mice // Nat. Genet. Vol.23. No.2. P.176–184.

- Holstege H., Pfeiffer W., Sie D., Hulsman M., Nicholas T.J., Lee C.C., Ross T., Lin J., Miller M.A., Ylstra B., Meijers-Heijboer H., Brugman M.H., Staal F.J., Holstege G., Reinders M.J., Harkins T.T., Levy S., Sistermans E.A. 2014. Somatic mutations found in the healthy blood compartment of a 115-yr-old woman demonstrate oligoclonal hematopoiesis // *Genome Res.* Vol.24. No.5. P.733–742.
- Holzenberger M. 2009. [IGF-1 receptors in the brain control longevity in mice] // *Med Sci (Paris)*. Vol.25. No.4. P.371–376.
- Hong Z., Jiang J., Hashiguchi K., Hoshi M., Lan L., Yasui A. 2008. Recruitment of mismatch repair proteins to the site of DNA damage in human cells // *J. Cell Sci.* Vol.121. Pt.19. P.3146–3154.
- Hoopes L.L., Budd M., Choe W., Weitao T., Campbell J.L. 2002. Mutations in DNA replication genes reduce yeast life span // *Mol. Cell. Biol.* Vol.22. No.12. P.4136–4146.
- Horsman D.E., Dill F.J., McGillivray B.C., Kalousek D.K. 1987. X chromosome aneuploidy in lymphocyte cultures from women with recurrent spontaneous abortions // *Am. J. Med. Genet.* Vol.28. No.4. P.981–987.
- Houtkooper R.H., Pirinen E., Auwerx J. 2012. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* Vol.13. No.4. P.225–238.
- Hu H., Gatti R.A. 2011. MicroRNAs: new players in the DNA damage response // *J. Mol. Cell Biol.* Vol.3. No.3. P.151–158.
- Huertas D., Sendra R., Munoz P. 2009. Chromatin dynamics coupled to DNA repair // *Epigenetics.* Vol.4. No.1. P.31–42.
- Hutter G., Nickenig C., Garritsen H., Hellenkamp F., Hoerning A., Hiddemann W., Dreyling M. 2004. Use of polymorphisms in the noncoding region of the human mitochondrial genome to identify potential contamination of human leukemia-lymphoma cell lines // *Hematol. J.* Vol.5. No.1. P.61–68.
- Hyun M., Lee J., Lee K., May A., Bohr V.A., Ahn B. 2008. Longevity and resistance to stress correlate with DNA repair capacity in *Caenorhabditis elegans* // *Nucleic Acids Res.* Vol.36. No.4. P.1380–1389.
- Intano G.W., Cho E.J., McMahan C.A., Walter C.A. 2003. Age-related base excision repair activity in mouse brain and liver nuclear extracts // *J. Gerontol. Ser.A. Biol. Sci. Med. Sci.* Vol.58. No.3. P.205–211.
- Ito S., D'Alessio A.C., Taranova O.V., Hong K., Sowers L.C., Zhang Y. 2010. Role of Tet proteins in 5mC to 5hmC conversion, ES-cell self-renewal and inner cell mass specification // *Nature.* Vol.466. No.7310. P.1129–1133.
- Izzotti A., Cartiglia C., Tanager M., De Flora S., Balansky R. 1999. Age-related increases of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and DNA-protein crosslinks in mouse organs // *Mutat. Res.* Vol.446. No.2. P.215–223.

- Jaarsma D., van der Pluijm I., de Waard M.C., Haasdijk E.D., Brandt R., Vermeij M., Rijksen Y., Maas A., van Steeg H., Hoeijmakers J.H., van der Horst G.T. 2011. Age-related neuronal degeneration: complementary roles of nucleotide excision repair and transcription-coupled repair in preventing neuropathology // *PLoS Genet.* Vol.7. No.12. P.e1002405.
- Jaiswal M., LaRusso N.F., Nishioka N., Nakabeppu Y., Gores G.J. 2001. Human Ogg1, a protein involved in the repair of 8-oxoguanine, is inhibited by nitric oxide // *Cancer Res.* Vol.61. No.17. P.6388–6393.
- Jarrett S.G., Lewin A.S., Boulton M.E. 2010. The importance of mitochondria in age-related and inherited eye disorders // *Ophthalmic Res.* Vol.44. No.3. P.179–190.
- Jeng Y.M., Cai-Ng S., Li A., Furuta S., Chew H., Chen P.L., Lee E.Y., Lee W.H. 2007. Brca1 heterozygous mice have shortened life span and are prone to ovarian tumorigenesis with haploinsufficiency upon ionizing irradiation // *Oncogene.* Vol.26. No.42. P.6160–6166.
- Jeong Y.S., Kang Y.I., Lim K.H., Lee M.H., Lee J., Koo H.S. 2003. Deficiency of *Caenorhabditis elegans* RecQ5 homologue reduces life span and increases sensitivity to ionizing radiation // *DNA Repair.* Vol.2. No.12. P.1309–1319.
- Jeppesen D.K., Bohr V.A., Stevnsner T. 2011. DNA repair deficiency in neurodegeneration // *Prog. Neurobiol.* Vol.94. No.2. P.166–200.
- Jessberger R., Podust V., Hübscher U., Berg P. 1993. A mammalian protein complex that repairs double-strand breaks and deletions by recombination // *J. Biol. Chem.* Vol.268. No.20. P.15070–15079.
- Jiang S., Hu N., Zhou J., Zhang J., Gao R., Hu J., Guan H. 2013. Polymorphisms of the WRN gene and DNA damage of peripheral lymphocytes in age-related cataract in a Han Chinese population // *Age (Dordr).* Vol.35. No.6. P.2435–2444.
- 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. 2011. Histone demethylase UTX-1 regulates *C. elegans* life span by targeting the insulin/IGF-1 signaling pathway // *Cell Metab.* Vol.14. No.2. P.161–172.
- Jin S., Martinek S., Joo W.S., Wortman J.R., Mirkovic N., Sali A., Yandell M.D., Pavletich N.P., Young M.W., Levine A.J. 2000. Identification and characterization of a p53 homologue in *Drosophila melanogaster* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol.97. No.13. P.7301–7306.
- Johzuka K., Ogawa H. 1995. Interaction of Mre11 and Rad50: two proteins required for DNA repair and meiosis-specific double-strand break formation in *Saccharomyces cerevisiae* // *Genetics.* Vol.139. No.4. P.1521–1532.
- Jørgensen S., Elvers I., Trelle M.B., Menzel T., Eskildsen M., Jensen O.N., Helleday T., Helin K., Sørensen C.S. 2007. The histone methyltransferase

- SET8 is required for S-phase progression // *J. Cell Biol.* Vol.179. No.7. P.1337–1345.
- Jowsey P., Morrice N.A., Hastie C.J., McLauchlan H., Toth R., Rouse J. 2007. Characterisation of the sites of DNA damage-induced 53BP1 phosphorylation catalysed by ATM and ATR // *DNA Repair.* Vol.6. No.10. P.1536–1544.
- Joyce E.F., Paul A., Chen K.E., Tanneti N., McKim K.S. 2012. Multiple barriers to nonhomologous DNA end joining during meiosis in *Drosophila* // *Genetics.* Vol.191. No.3. P.739–746.
- Ju Y.J., Lee K.H., Park J.E., Yi Y.S., Yun M.Y., Ham Y.H., Kim T.J., Choi H.M., Han G.J., Lee J.H., Lee J., Han J.S., Lee K.M., Park G.H. 2006. Decreased expression of DNA repair proteins Ku70 and Mre11 is associated with aging and may contribute to the cellular senescence // *Exp. Mol. Med.* Vol.38. No.6. P.686–693.
- Jünger M.A., Rintelen F., Stocker H., Wasserman J.D., Végh M., Radimerski T., Greenberg M.E., Hafen E. 2003. The *Drosophila* forkhead transcription factor FOXO mediates the reduction in cell number associated with reduced insulin signaling // *J. Biol.* Vol.2. No.3. P.20.
- Jurkowska R.Z., Jurkowski T.P., Jeltsch A. 2011. Structure and function of mammalian DNA methyltransferases // *ChemBioChem.* Vol.12. No.2. P.206–222.
- Kadir R., Bakhrat A., Tokarsky R., Abdu U. 2012. Localization of the *Drosophila* Rad9 protein to the nuclear membrane is regulated by the C-terminal region and is affected in the meiotic checkpoint // *PLoS ONE.* Vol.7. No.5. P.e38010.
- Kadyrov F.A., Dzantiev L., Constantin N., Modrich P. 2006. Endonucleolytic function of MutLalpha in human mismatch repair // *Cell.* Vol.126. No.2. P.297–308.
- Kaina B., Christmann M., Naumann S., Roos W.P. 2007. MGMT: key node in the battle against genotoxicity, carcinogenicity and apoptosis induced by alkylating agents // *DNA Repair.* Vol.6. No.8. P.1079–1099.
- Kalocsay M., Hiller N.J., Jentsch S. 2009. Chromosome-wide Rad51 spreading and SUMO-H2A.Z-dependent chromosome fixation in response to a persistent DNA double-strand break // *Mol. Cell.* Vol.33. No.3. P.335–343.
- Kanfi Y., Naiman S., Amir G., Peshti V., Zinman G., Nahum L., Bar-Joseph Z., Cohen H.Y. 2012. The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice // *Nature.* Vol.483. No.7388. P.218–221.
- Kanu N., Behrens A. 2008. ATMINstrating ATM signalling: regulation of ATM by ATMIN // *Cell Cycle.* Vol.7. No.22. P.3483–3486.
- Kappeler L., De Magalhaes Filho C., Dupont J., Leneuve P., Cervera P., Perin L., Loudes C., Blaise A., Klein R., Epelbaum J., Le Bouc Y.,

- Holzenberger M. 2008. Brain IGF-1 receptors control mammalian growth and lifespan through a neuroendocrine mechanism // *PLoS Biol.* Vol.6. No.10. P.e254.
- Karunadharm P.P., Nordgaard C.L., Olsen T.W., Ferrington D.A. 2010. Mitochondrial DNA damage as a potential mechanism for age-related macular degeneration // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* Vol.51. No.11. P.5470–5479.
- Kasai H. 1997. Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis // *Mutat. Res.* Vol.387. No.3. P.147–163.
- Katyal S., McKinnon P.J. 2007. DNA repair deficiency and neurodegeneration // *Cell Cycle.* Vol.6. No.19. P.2360–2365.
- Kawahara T.L., Michishita E., Adler A.S., Damian M., Berber E., Lin M., McCord R.A., Ongaiqui K.C., Boxer L.D., Chang H.Y., Chua K.F. 2009. SIRT6 links histone H3 lysine 9 deacetylation to NF- $\kappa$ B-dependent gene expression and organismal life span // *Cell.* Vol.136. No.1. P.62–74.
- Kawakami K., Nakamura A., Ishigami A., Goto S., Takahashi R. 2009. Age-related difference of site-specific histone modifications in rat liver // *Biogerontology.* Vol.10. No.4. P.415–421.
- Kawashima T., Inuzuka Y., Okuda J., Kato T., Niizuma S., Tamaki Y., Iwanaga Y., Kawamoto A., Narazaki M., Matsuda T., Adachi S., Takemura G., Kita T., Kimura T., Shioi T. 2011. Constitutive SIRT1 overexpression impairs mitochondria and reduces cardiac function in mice // *J. Mol. Cell Cardiol.* Vol.51. No.6. P.1026–1036.
- Keane M., Semeiks J., Webb A.E., Li Y.I., Quesada V., Craig T., Madsen L.B., van Dam S., Brawand D., Marques P.I., Michalak P., Kang L., Bhak J., Yim H.S., Grishin N.V., Nielsen N.H., Heide-Jorgensen M.P., Oziolor E.M., Matson C.W., Church G.M., Stuart G.W., Patton J.C., George J.C., Suydam R., Larsen K., Lopez-Otin C., O'Connell M.J., Bickham J.W., Thomsen B., de Magalhaes J.P. 2015. Insights into the evolution of longevity from the bowhead whale genome // *Cell Rep.* Vol.10. No.1. P.112–122.
- Kee Y., D'Andrea A.D. 2010. Expanded roles of the Fanconi anemia pathway in preserving genomic stability // *Genes Dev.* Vol.24. No.16. P.1680–1694.
- Kenyon J., Gerson S.L. 2007. The role of DNA damage repair in aging of adult stem cells // *Nucleic Acids Res.* Vol.35. No.22. P.7557–7565.
- Kim D., Frank C.L., Dobbin M.M., Tsunemoto R.K., Tu W., Peng P.L., Guan J.S., Lee B.H., Moy L.Y., Giusti P., Broodie N., Mazitschek R., Delalle I., Haggarty S.J., Neve R.L., Lu Y., Tsai L.H. 2008. Deregulation of HDAC1 by p25/Cdk5 in neurotoxicity // *Neuron.* Vol.60. No.5. P.803–817.

- Kim E.B., Fang X., Fushan A.A., Huang Z., Lobanov A.V., Han L., Marino S.M., Sun X., Turanov A.A., Yang P., Yim S.H., Zhao X., Kasaikina M.V., Stoletzki N., Peng C., Polak P., Xiong Z., Kiezun A., Zhu Y., Chen Y., Kryukov G.V., Zhang Q., Peshkin L., Yang L., Bronson R.T., Buffenstein R., Wang B., Han C., Li Q., Chen L., Zhao W., Sunyaev S.R., Park T.J., Zhang G., Wang J., Gladyshev V.N. 2011. Genome sequencing reveals insights into physiology and longevity of the naked mole rat // *Nature*. Vol.479. No.7372. P.223–227.
- Kim J., Wong P.K. 2009. Loss of ATM impairs proliferation of neural stem cells through oxidative stress-mediated p38 MAPK signaling // *Stem Cells*. Vol.27. No.8. P.1987–1998.
- Kim J.H., Choi J.S., Lee B.H. 2012. PI3K/Akt and MAPK pathways evoke activation of FoxO transcription factor to undergo neuronal apoptosis in brain of the silkworm *Bombyx mori* (Lepidoptera: Bombycidae) // *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*. Suppl.58. P.OL1780–OL1785.
- Kim K., Biade S., Matsumoto Y. 1998. Involvement of flap endonuclease 1 in base excision DNA repair // *J. Biol. Chem.* Vol.273. No.15. P.8842–8848.
- Kirkwood T.B. 2005. Understanding the odd science of aging // *Cell*. Vol.120. No.4. P.437–447.
- Kitada M., Kume S., Takeda-Watanabe A., Kanasaki K., Koya D. 2013. Sirtuins and renal diseases: relationship with aging and diabetic nephropathy // *Clin. Sci. (Lond.)*. Vol.124. No.3. P.153–164.
- Klovstad M., Abdu U., Schüpbach T. 2008. *Drosophila* *brca2* is required for mitotic and meiotic DNA repair and efficient activation of the meiotic recombination checkpoint // *PLoS Genet*. Vol.4. No.2. P.e31.
- Knipscheer P., Räschele M., Smogorzewska A., Enoiu M., Ho T.V., Schärer O.D., Elledge S.J., Walter J.C. 2009. The Fanconi anemia pathway promotes replication-dependent DNA interstrand cross-link repair // *Science*. Vol.326. No.5960. P.1698–1701.
- Koltover V.K. 2009. Bioantioxidants: the systems reliability standpoint // *Toxicol. Ind. Health*. Vol.25. No.4–5. P.295–299.
- Kooistra R., Pastink A., Zonneveld J.B., Lohman P.H., Eeken J.C. 1999. The *Drosophila melanogaster* *DmRAD54* gene plays a crucial role in double-strand break repair after *P*-element excision and acts synergistically with Ku70 in the repair of X-ray damage // *Mol. Cell. Biol.* Vol.19. No.9. P.6269–6275.
- Kouzarides T. 2007. Chromatin modifications and their function // *Cell*. Vol.128. No.4. P.693–705.
- Kraus W.L. 2008. Transcriptional control by PARP-1: Chromatin modulation, enhancer-binding, coregulation, and insulation // *Curr. Opin. Cell Biol.* Vol.20. P.294–302.

- Kraus W.L., Lis J.T. 2003. PARP goes transcription // *Cell*. Vol.113. No.6. P.677–683.
- Kraytsberg Y., Kudryavtseva E., McKee A.C., Geula C., Kowall N.W., Khrapko K. 2006. Mitochondrial DNA deletions are abundant and cause functional impairment in aged human substantia nigra neurons // *Nat. Genet.* Vol.38. No.5. P.518–520.
- Krishna T.H., Mahipal S., Sudhakar A., Sugimoto H., Kalluri R., Rao K.S. 2005. Reduced DNA gap repair in aging rat neuronal extracts and its restoration by DNA polymerase beta and DNA-ligase // *J. Neurochem.* Vol.92. No.4. P.818–823.
- Krishnan V., Chow M.Z., Wang Z., Zhang L., Liu B., Liu X., Zhou Z. 2011. Histone H4 lysine 16 hypoacetylation is associated with defective DNA repair and premature senescence in Zmpste24-deficient mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol.108. No.30. P.12325–12330.
- Krtolica A., Parrinello S., Lockett S., Desprez P.Y., Campisi J. 2001. Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: a link between cancer and aging // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol.98. No.21. P.12072–12077.
- Kruk P.A., Rampino N.J., Bohr V.A. 1995. DNA damage and repair in telomeres: relation to aging // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol.92. No.1. P.258–262.
- Kujoth G.C., Hiona A., Pugh T.D., Someya S., Panzer K., Wohlgemuth S.E., Hofer T., Seo A.Y., Sullivan R., Jobling W.A., Morrow J.D., Van Remmen H., Sedivy J.M., Yamasoba T., Tanokura M., Weindruch R., Leeuwenburgh C., Prolla T.A. 2005a. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging // *Science*. Vol.309. No.5733. P.481–484.
- Kujoth G.C., Hiona A., Pugh T.D., Someya S., Panzer K., Wohlgemuth S.E., Hofer T., Seo A.Y., Sullivan R., Jobling W.A., Morrow J.D., Van Remmen H., Sedivy J.M., Yamasoba T., Tanokura M., Weindruch R., Leeuwenburgh C., Prolla T.A. 2005b. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging // *Science*. Vol.309. No.5733. P.481–484.
- Kuper J., Kisker C. 2013. DNA Helicases in NER, BER, and MMR // *Adv. Exp. Med. Biol.* Vol.767. P.203–224.
- Kurz D.J. 2004. Telomere biology in cardiovascular disease // *Kardiovaskulare Medizin*. Vol.7. P.433–442.
- Kuwahara K., Nanri A., Pham N.M., Kurotani K., Kume A., Sato M., Kawai K., Kasai H., Mizoue T. 2013. Serum vitamin B6, folate, and homocysteine concentrations and oxidative DNA damage in Japanese men and women // *Nutrition*. Vol.29. No.10. P.1219–1223.

- Kyng K.J., May A., Kølvrå S., Bohr V.A. 2003. Gene expression profiling in Werner syndrome closely resembles that of normal aging // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol.100. No.21. P.12259–12264.
- Lai C., Cao H., Hearst J.E., Corash L., Luo H., Wang Y. 2008. Quantitative analysis of DNA interstrand cross-links and monoadducts formed in human cells induced by psoralens and UVA irradiation // Anal. Chem. Vol.80. No.22. P.8790–8798.
- Lai L.W., Ducore J.M., Rosenstein B.S. 1987. DNA-protein crosslinking in normal human skin fibroblasts exposed to solar ultraviolet wavelengths // Photochem. Photobiol. Vol.46. No.1. P.143–146.
- Lal A., Pan Y., Navarro F., Dykxhoorn D.M., Moreau L., Meire E., Bentwich Z., Lieberman J., Chowdhury D. 2009. miR-24-mediated downregulation of H2AX suppresses DNA repair in terminally differentiated blood cells // Nat. Struct. Mol. Biol. Vol.16. No.5. P.492–498.
- Lalla R., Donmez G. 2013. The role of sirtuins in Alzheimer's disease // Front. Aging Neurosci. Larizza L., Roversi G., Volpi L. 2010. Rothmund-Thomson syndrome // Orphanet J. Rare Dis. Vol.5. P.2.
- Larsen P.L. 1993. Aging and resistance to oxidative damage in *Caenorhabditis elegans* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol.90. No.19. P.8905–8909.
- Laschober G.T., Ruli D., Hofer E., Muck C., Carmona-Gutierrez D., Ring J., Hutter E., Ruckstuhl C., Micutkova L., Brunauer R., Jannig A., Trimmel D., Herndler-Brandstetter D., Brunner S., Zenzmaier C., Sampson N., Breitenbach M., Fröhlich K.U., Grubeck-Loebenstein B., Berger P., Wieser M., Grillari-Voglauer R., Thallinger G.G., Grillari J., Trajanoski Z., Madeo F., Lepperdinger G., Jansen-Dürr P. 2010. Identification of evolutionarily conserved genetic regulators of cellular aging // Aging Cell. Vol.9. No.6. P.1084–1097.
- Laun P., Bruschi C.V., Dickinson J.R., Rinnerthaler M., Heeren G., Schwimbersky R., Rid R., Breitenbach M. 2007. Yeast mother cell-specific ageing, genetic (in)stability, and the somatic mutation theory of ageing // Nucleic Acids Res. Vol.35. No.22. P.7514–7526.
- Laurençon A., Purdy A., Sekelsky J., Hawley R.S., Su T.T. 2003. Phenotypic analysis of separation-of-function alleles of MEI-41, *Drosophila* ATM/ATR // Genetics. Vol.164. No.2. P.589–601.
- Lauritzen K.H., Dalhus B., Storm J.F., Bjørås M., Klungland A. 2011. Modeling the impact of mitochondrial DNA damage in forebrain neurons and beyond // Mech. Ageing Dev. Vol.132. No.8–9. P.424–428.
- Lavin M.F. 1999. ATM: the product of the gene mutated in ataxia-telangiectasia // Int. J. Biochem. Cell. Biol. Vol.31. No.7. P.735–740.
- Le May N., Egly J.M., Coin F. 2010. True lies: the double life of the nucleotide excision repair factors in transcription and DNA repair // J. Nucleic Acids. P.616342.

- Lebel M., de Souza-Pinto N.C., Bohr V.A. 2011. Metabolism, genomics, and DNA repair in the mouse aging liver // *Curr. Gerontol. Geriatr. Res.* P.859415.
- Lederer M.O., Klaiber R.G. 1999. Cross-linking of proteins by Maillard processes: characterization and detection of lysine-arginine cross-links derived from glyoxal and methylglyoxal // *Bioorg. Med. Chem.* Vol.7. No.11. P.2499–2507.
- Lee B., Morano A., Porcellini A., Muller M.T. 2012. GADD45 $\alpha$  inhibition of DNMT1 dependent DNA methylation during homology directed DNA repair // *Nucleic Acids Res.* Vol.40. P.62481–62493.
- Lee C.K., Allison D.B., Brand J., Weindruch R., Prolla T.A. 2002. Transcriptional profiles associated with aging and middle age-onset caloric restriction in mouse hearts // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol.99. No.23. P.14988–14993.
- Lee M.H., Hollis S.E., Yoo B.H., Nykamp K. 2011. *Caenorhabditis elegans* DNA-2 helicase/endonuclease plays a vital role in maintaining genome stability, morphogenesis, and life span // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* Vol.407. No.3. P.495–500.
- Lehmann A.R. 2003. DNA repair-deficient diseases, xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy // *Biochimie.* Vol.85. No.11. P.1101–1111.
- Lehmann A.R., McGibbon D., Stefanini M. 2011. Xeroderma pigmentosum // *Orphanet J. Rare Dis.* Vol.6. P.70.
- Lepikhov K., Wossidlo M., Arand J., Walter J. 2010. DNA methylation reprogramming and DNA repair in the mouse zygote // *Int. J. Dev. Biol.* Vol.54. No.11–12. P.1565–1574.
- Leppard J.B., Dong Z., Mackey Z.B., Tomkinson A.E. 2003. Physical and functional interaction between DNA ligase III $\alpha$  and poly(ADP-Ribose) polymerase 1 in DNA single-strand break repair // *Mol. Cell. Biol.* Vol.23. No.16. P.5919–5927.
- Letavayova L., Vlckova V., Brozmanova J. 2006. Selenium: from cancer prevention to DNA damage // *Toxicology.* Vol.227. No.1–2. P.1–14.
- Lewinska A., Macierzynska E., Grzelak A., Bartosz G. 2011. A genetic analysis of nitric oxide-mediated signaling during chronological aging in the yeast // *Biogerontology.* Vol.12. No.4. P.309–320.
- Li H., Vogel H., Holcomb V.B., Gu Y., Hasty P. 2007. Deletion of Ku70, Ku80, or both causes early aging without substantially increased cancer // *Mol. Cell. Biol.* Vol.27. No.23. P.8205–8214.
- Li R., Montpetit A., Rousseau M., Wu S.Y., Greenwood C.M., Spector T.D., Pollak M., Polychronakos C., Richards J.B. 2014. Somatic point mutations occurring early in development: a monozygotic twin study // *J. Med. Genet.* Vol.51. No.1. P.28–34.

- Li Y., Xu W., McBurney M.W., Longo V.D. 2008. SirT1 inhibition reduces IGF-I/IRS-2/Ras/ERK1/2 signaling and protects neurons // *Cell Metab.* Vol.8. No.1. P.38–48.
- Licht C.L., Stevensner T., Bohr V.A. 2003. Cockayne syndrome group B cellular and biochemical functions // *Am. J. Hum. Genet.* Vol.73. No.6. P.1217–1239.
- Lieber M.R. 2010. The mechanism of double-strand DNA break repair by the nonhomologous DNA end-joining pathway // *Annu. Rev. Biochem.* Vol.79. P.181–211.
- Liebermann D.A., Hoffman B. 2008. Gadd45 in stress signaling // *J. Mol. Signal.* Vol.3. P.15.
- Lin K., Dorman J.B., Rodan A., Kenyon C. 1997. *daf-16*: An HNF-3/ forkhead family member that can function to double the life-span of *Caenorhabditis elegans* // *Science.* Vol.278. No.5341. P.1319–1322.
- Lithgow G.J. 2000. Stress response and aging in *Caenorhabditis elegans* // *Results Probl. Cell Differ.* Vol.29. P.131–148.
- Lithgow G.J., White T.M., Melov S., Johnson T.E. 1995. Thermotolerance and extended life-span conferred by single-gene mutations and induced by thermal stress // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol.92. No.16. P.7540–7544.
- Liu Y., Oakeley E.J., Sun L., Jost J.P. 1998. Multiple domains are involved in the targeting of the mouse DNA methyltransferase to the DNA replication foci // *Nucleic Acids Res.* Vol.26. No.4. P.1038–1045.
- Loft S., Poulsen H.E. 1996. Cancer risk and oxidative DNA damage in man // *J. Mol. Med.* Vol.74. No.6. P.297–312.
- Longo V.D., Kennedy B.K. 2006. Sirtuins in aging and age-related disease // *Cell.* Vol.126. No.2. P.257–268.
- Lopez-Contreras A.J., Fernandez-Capetillo O. 2010. The ATR barrier to replication-born DNA damage // *DNA Repair.* Vol.9. No.12. P.1249–1255.
- Lu T., Pan Y., Kao S.Y., Li C., Kohane I., Chan J., Yankner B.A. 2004. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain // *Nature.* Vol.429. No.6994. P.883–891.
- Lunyak V.V., Kennedy B.K. 2011. Aged worms erase epigenetic history // *Cell Metab.* Vol.14. No.2. P.147–148.
- Luo J., Nikolaev A.Y., Imai S., Chen D., Su F., Shiloh A., Guarente L., Gu W. 2001. Negative control of p53 by Sir2alpha promotes cell survival under stress // *Cell.* Vol.107. No.2. P.137–148.
- Ma D.K., Jang M.H., Guo J.U., Kitabatake Y., Chang M.L., Pow-Anpongkul N., Flavell R.A., Lu B., Ming G.L., Song H. 2009. Neuronal activity-induced Gadd45b promotes epigenetic DNA demethylation and adult neurogenesis // *Science.* Vol.323. No.5917. P.1074–1077.
- Machwe A., Ganunis R., Bohr V.A., Orren D.K. 2000. Selective blockage of the 3'→5' exonuclease activity of WRN protein by certain oxidative

- modifications and bulky lesions in DNA // *Nucleic Acids Res.* Vol.28. No.14. P.2762–2770.
- Maes O.C., An J., Sarojini H., Wang E. 2008. Murine microRNAs implicated in liver functions and aging process // *Mech. Ageing Dev.* Vol.129. No.9. P.534–541.
- Magwere T., West M., Riyahi K., Murphy M.P., Smith R.A., Partridge L. 2006. The effects of exogenous antioxidants on lifespan and oxidative stress resistance in *Drosophila melanogaster* // *Mech. Ageing Dev.* Vol.127. No.4. P.356–370.
- Mahaney B.L., Meek K., Lees-Miller S.P. 2009. Repair of ionizing radiation-induced DNA double-strand breaks by non-homologous end-joining // *Biochem. J.* Vol.417. No.3. P.639–650.
- Maier B., Gluba W., Bernier B., Turner T., Mohammad K., Guise T., Sutherland A., Thorner M., Scoble H. 2004. Modulation of mammalian life span by the short isoform of p53 // *Genes Dev.* Vol.18. No.3. P.306–319.
- Mallery D.L., Tanganelli B., Colella S., Steingrimsdottir H., van Gool A.J., Troelstra C., Stefanini M., Lehmann A.R. 1998. Molecular analysis of mutations in the CSB (ERCC6) gene in patients with Cockayne syndrome // *Am. J. Hum. Genet.* Vol.65. P.77–85.
- Mandal R.K., Mittal T., Kapoor R., Mittal R.D. 2010. NER and BER repair gene polymorphisms in a healthy north Indian cohort and comparison with different ethnic groups worldwide // *Asian Pac J Cancer Prev.* Vol.11. No.6. P.1601–1604.
- Mandavilli B.S., Rao K.S. 1996. Neurons in the cerebral cortex are most susceptible to DNA-damage in aging rat brain // *Biochem. Mol. Biol. Int.* Vol.40. No.3. P.507–514.
- Mangerich A., Bürkle A. 2012. Pleiotropic cellular functions of PARP1 in longevity and aging: genome maintenance meets inflammation // *Oxid. Med. Cell Longev.* P.321653.
- Mangerich A., Herbach N., Hanf B., Fischbach A., Popp O., Moreno-Villanueva M., Bruns O.T., Bürkle A. 2010. Inflammatory and age-related pathologies in mice with ectopic expression of human PARP-1 // *Mech. Ageing Dev.* Vol.131. No.6. P.389–404.
- Mao Z., Hine C., Tian X., Van Meter M., Au M., Vaidya A., Seluanov A., Gorbunova V. 2011. SIRT6 promotes DNA repair under stress by activating PARP1 // *Science.* Vol.332. No.6036. P.1443–1446.
- Mao Z., Tian X., Van Meter M., Ke Z., Gorbunova V., Seluanov A. 2012. Sirtuin 6 (SIRT6) rescues the decline of homologous recombination repair during replicative senescence // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol.109. No.29. P.11800–11805.
- Martens J.H., O’Sullivan R.J., Braunschweig U., Opravil S., Radolf M., Steinlein P., Jenuwein T. 2005. The profile of repeat-associated histone

- lysine methylation states in the mouse epigenome // *EMBO J.* Vol.24. No.4. P.800–812.
- Maslov A.Y., Ganapathi S., Westerhof M., Quispe-Tintaya W., White R.R., Van Houten B., Reiling E., Dollé M.E., van Steeg H., Hasty P., Hoeijmakers J.H., Vijg J. 2013. DNA damage in normally and prematurely aged mice // *Aging Cell.* Vol.12. No.3. P.467–477.
- Masson M., Niedergang C., Schreiber V., Muller S., Menissier-de Murcia J., de Murcia G. 1998. XRCC1 is specifically associated with poly(ADP-ribose) polymerase and negatively regulates its activity following DNA damage // *Mol. Cell. Biol.* Vol.18. No.6. P.3563–3571.
- Mastrocola A.S., Heinen C.D. 2010. Nuclear reorganization of DNA mismatch repair proteins in response to DNA damage // *DNA Repair.* Vol.9. No.2. P.120–133.
- Matakidou A., Eisen T., Fleischmann C., Bridle H., Houlston R.S. 2006. Evaluation of xeroderma pigmentosum XPA, XPC, XPD, XPF, XPB, XPG and DDB2 genes in familial early-onset lung cancer predisposition // *Int. J. Cancer.* Vol.199. No.4. P.964–967.
- Matecic M., Smith D.L., Pan X., Maqani N., Bekiranov S., Boeke J.D., Smith J.S. 2010. A microarray-based genetic screen for yeast chronological aging factors // *PLoS Genet.* Vol.6. No.4. P.e1000921.
- Mathers J.C. 2006. Nutritional modulation of ageing: genomic and epigenetic approaches // *Mech. Ageing Dev.* Vol.127. No.6. P.584–589.
- Mathers J.C., Coxhead J.M., Tyson J. 2007. Nutrition and DNA repair – potential molecular mechanisms of action // *Curr. Cancer Drug Targets.* Vol.7. No.5. P.425–431.
- Matsunaga T., Mu D., Park C.H., Reardon J.T., Sancar A. 1995. Human DNA-repair excision nuclease. Analysis of the roles of the subunits involved in dual incisions by using anti-XPG and anti-ERCC1 antibodies // *J. Biol. Chem.* Vol.270. P.20862–20869.
- Maures T.J., Greer E.L., Hauswirth A.G., Brunet A. 2011. The H3K27 demethylase UTX-1 regulates *C. elegans* lifespan in a germline-independent, insulin-dependent manner // *Aging Cell.* Vol.10. No.6. P.980–990.
- Maxwell P.H., Burhans W.C., Curcio M.J. 2011. Retrotransposition is associated with genome instability during chronological aging // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol.108. No.51. P.20376–20381.
- Mays-Hoopers L., Chao W., Butcher H.C., Huang R.C. 1986. Decreased methylation of the major mouse long interspersed repeated DNA during aging and in myeloma cells // *Dev. Genet.* Vol.7. No.2. P.65–73.
- McCay C.M., Maynard L.A., Sperling G., Barnes L.L. 1939. Retarded growth, life span, ultimate body size and age changes in the albino

- rat after feeding diets restricted in calories // *The Journal of Nutrition*. Vol.18. No.1. P.1–13.
- McCord R.A., Michishita E., Hong T., Berber E., Boxer L.D., Kusumoto R., Guan S., Shi X., Gozani O., Burlingame A.L., Bohr V.A., Chua K.F. 2009. SIRT6 stabilizes DNA-dependent protein kinase at chromatin for DNA double-strand break repair // *Aging (Albany NY)*. Vol.1. No.1. P.109–121.
- McDonald J.F., Matyunina L.V., Wilson S., Jordan I.K., Bowen N.J., Miller W.J. 1997. LTR retrotransposons and the evolution of eukaryotic enhancers // *Genetica*. Vol.100. No.1–3. P.3–13.
- McVey M., Andersen S.L., Broze Y., Sekelsky J. 2007. Multiple functions of *Drosophila* BLM helicase in maintenance of genome stability // *Genetics*. Vol.176. No.4. P.1979–1992.
- McVey M., Kaerberlein M., Tissenbaum H.A., Guarente L. 2001. The short life span of *Saccharomyces cerevisiae* *sgs1* and *srs2* mutants is a composite of normal aging processes and mitotic arrest due to defective recombination // *Genetics*. Vol.157. No.4. P.1531–1542.
- Mecocci P., Fanó G., Fulle S., MacGarvey U., Shinobu L., Polidori M.C., Cherubini A., Vecchiet J., Senin U., Beal M.F. 1999. Age-dependent increases in oxidative damage to DNA, lipids, and proteins in human skeletal muscle // *Free Radic. Biol. Med.* Vol.26. No.3–4. P.303–308.
- Meetei A.R., Yan Z., Wang W. 2004. FANCL replaces BRCA1 as the likely ubiquitin ligase responsible for FANCD2 monoubiquitination // *Cell Cycle*. Vol.3. No.2. P.179–181.
- Meissner C. 2007. Mutations of mitochondrial DNA – cause or consequence of the ageing process? // *Z. Gerontol. Geriatr.* Vol.40. No.5. P.325–333.
- Meissner C., Bruse P., Oehmichen M. 2006. Tissue-specific deletion patterns of the mitochondrial genome with advancing age // *Exp. Gerontol.* Vol.41. No.5. P.518–524.
- Mendez-Bermudez A., Hidalgo-Bravo A., Cotton V.E., Gravani A., Jeyapalan J.N., Royle N.J. 2012. The roles of WRN and BLM RecQ helicases in the Alternative Lengthening of Telomeres // *Nucleic Acids Res.* Vol.40. No.21. P.10809–10820.
- Mer G., Bochkarev A., Gupta R., Bochkareva E., Frappier L., Ingles C.J., Edwards A.M., Chazin W.J. 2000. Structural basis for the recognition of DNA repair proteins UNG2, XPA, and RAD52 by replication factor RPA // *Cell*. Vol.103. No.3. P.449–456.
- Mercer J.R., Cheng K.K., Figg N., Gorenne I., Mahmoudi M., Griffin J., Vidal-Puig A., Logan A., Murphy M.P., Bennett M. 2010. DNA damage links mitochondrial dysfunction to atherosclerosis and the metabolic syndrome // *Circ. Res.* Vol.107. No.8. P.1021–1031.

- Merino M.M., Rhiner C., Lopez-Gay J.M., Buechel D., Hauert B., Moreno E. 2015. Elimination of unfit cells maintains tissue health and prolongs lifespan // *Cell*. Vol.160. No.3. P.461–476.
- Merok J.R., Lansita J.A., Tunstead J.R., Sherley J.L. 2002. Cosegregation of chromosomes containing immortal DNA strands in cells that cycle with asymmetric stem cell kinetics // *Cancer Res*. Vol.62. No.12. P.6791–6795.
- Metzger M.J., Stoddard B.L., Monnat R.J.J. 2013. PARP-mediated repair, homologous recombination, and back-up non-homologous end joining-like repair of single-strand nicks // *DNA Repair*. Vol.12. No.7. P.529–534.
- Meyer R., Muller M., Beneke S., Kupper J.H., Burkle A. 2000. Negative regulation of alkylation-induced sister-chromatid exchange by poly(ADP-ribose) polymerase-1 activity // *Int. J. Cancer*. Vol.88. No.3. P.351–355.
- Michishita E., McCord R.A., Berber E., Kioi M., Padilla-Nash H., Damian M., Cheung P., Kusumoto R., Kawahara T.L., Barrett J.C., Chang H.Y., Bohr V.A., Ried T., Gozani O., Chua K.F. 2008. SIRT6 is a histone H3 lysine 9 deacetylase that modulates telomeric chromatin // *Nature*. Vol.452. No.7186. P.492–496.
- Mizoguchi M., Naito H., Kurata Y., Shibata M.A., Tsuda H., Wild C.P., Montesano R., Fukushima S. 1993. Influence of aging on multi-organ carcinogenesis in rats induced by N-methyl-N-nitrosourea // *Jpn. J. Cancer Res*. Vol.84. No.2. P.139–146.
- Mohaghegh P., Karow J.K., Brosh R.M.J., Bohr V.A., Hickson I.D. 2001. The Bloom's and Werner's syndrome proteins are DNA structure-specific helicases // *Nucleic Acids Res*. Vol.29. P.2843–2849.
- Mohamed S.A., Hanke T., Erasmi A.W., Bechtel M.J., Scharfschwerdt M., Meissner C., Sievers H.H., Gossiau A. 2006. Mitochondrial DNA deletions and the aging heart // *Exp. Gerontol*. Vol.41. No.5. P.508–517.
- Mokrani-Benhelli H., Gaillard L., Biasutto P., Le Guen T., Touzot F., Vasquez N., Komatsu J., Conseiller E., Picard C., Gluckman E., Francannet C., Fischer A., Durandy A., Soulier J., de Villartay J.P., Cavazzana-Calvo M., Revy P. 2013. Primary microcephaly, impaired DNA replication, and genomic instability caused by compound heterozygous ATR mutations // *Hum. Mutat*. Vol.34. No.2. P.374–384.
- Mondal A.M., Horikawa I., Pine S.R., Fujita K., Morgan K.M., Vera E., Mazur S.J., Appella E., Vojtesek B., Blasco M.A., Lane D.P., Harris C.C. 2013. p53 isoforms regulate aging- and tumor-associated replicative senescence in T lymphocytes // *J. Clin. Invest*. Vol.123. No.12. P.5247–5257.
- Monsalve M., Olmos Y. 2011. The complex biology of FOXO // *Curr. Drug Targets*. Vol.12. No.9. P.1322–1350.

- Montesanto A., Crocco P., Tallaro F., Pisani F., Mazzei B., Mari V., Corsonello A., Lattanzio F., Passarino G., Rose G. 2013. Common polymorphisms in nitric oxide synthase (NOS) genes influence quality of aging and longevity in humans // *Biogerontology*. Vol.14. No.2. P.177–186.
- Morgan W.F., Corcoran J., Hartmann A., Kaplan M.I., Limoli C.L., Ponnaiya B. 1998. DNA double-strand breaks, chromosomal rearrangements, and genomic instability // *Mutat. Res.* Vol.404. No.1–2. P.125–128.
- Moriwaki S., Ray S., Tarone R.E., Kraemer K.H., Grossman L. 1996. The effect of donor age on the processing of UV-damaged DNA by cultured human cells: reduced DNA repair capacity and increased DNA mutability // *Mutat. Res.* Vol.364. No.2. P.117–123.
- Morley A.A. 1995. The somatic mutation theory of ageing // *Mutation Research/DNAging*. Vol.338. No.1–6. P.19–23.
- Morley J.F., Morimoto R.I. 2004. Regulation of longevity in *Caenorhabditis elegans* by heat shock factor and molecular chaperones // *Mol. Biol. Cell*. Vol.15. No.2. P.657–664.
- Moskalev A., Plyusnina E., Shaposhnikov M., Shilova L., Kazachenok A., Zhavoronkov A. 2012. The role of *D-GADD45* in oxidative, thermal and genotoxic stress resistance // *Cell Cycle*. Vol.11. No.22. P.4222–4241.
- Moskalev A., Shaposhnikov M., Turysheva E. 2009. Life span alteration after irradiation in *Drosophila melanogaster* strains with mutations of *Hsf* and *Hsps* // *Biogerontology*. Vol.10. No.1. P.3–11.
- Moskalev A.A., Plyusnina E.N., Shaposhnikov M.V. 2011. Radiation hormesis and radioadaptive response in *Drosophila melanogaster* flies with different genetic backgrounds: the role of cellular stress-resistance mechanisms // *Biogerontology*. Vol.12. No.3. P.253–263.
- Moskalev A.A., Shaposhnikov M.V., Plyusnina E.N., Zhavoronkov A., Budovsky A., Yanai H., Fraifeld V.E. 2013. The role of DNA damage and repair in aging through the prism of Koch-like criteria // *Ageing Res. Rev.* Vol.12. No.2. P.661–684.
- Mostoslavsky R., Chua K.F., Lombard D.B., Pang W.W., Fischer M.R., Gellon L., Liu P., Mostoslavsky G., Franco S., Murphy M.M., Mills K.D., Patel P., Hsu J.T., Hong A.L., Ford E., Cheng H.L., Kennedy C., Nunez N., Bronson R., Frendewey D., Auerbach W., Valenzuela D., Karow M., Hottiger M.O., Hursting S., Barrett J.C., Guarente L., Mulligan R., Demple B., Yancopoulos G.D., Alt F.W. 2006. Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6 // *Cell*. Vol.124. No.2. P.315–329.
- Motta M.C., Divecha N., Lemieux M., Kamel C., Chen D., Gu W., Bultsma Y., McBurney M., Guarente L. 2004. Mammalian SIRT1 represses forkhead transcription factors // *Cell*. Vol.116. No.4. P.551–563.

- Muftuoglu M., Kulikowicz T., Beck G., Lee J.W., Piotrowski J., Bohr V.A. 2008. Intrinsic ssDNA annealing activity in the C-terminal region of WRN // *Biochemistry*. Vol.47. No.39. P.10247–10254.
- Muiras M.L. 2003. Mammalian longevity under the protection of PARP-1's multi-facets // *Ageing Res. Rev.* Vol.2. No.2. P.129–148.
- Muiras M.L., Muller M., Schachter F., Burkle A. 1998. Increased poly(ADP-ribose) polymerase activity in lymphoblastoid cell lines from centenarians // *J. Mol. Med.* Vol.76. No.5. P.346–354.
- Müller-Ohldach M., Brust D., Hamann A., Osiewacz H.D. 2011. Overexpression of PaParp encoding the poly(ADP-ribose) polymerase of *Podospora anserina* affects organismal aging // *Mech. Ageing Dev.* Vol.132. No.1–2. P.33–42.
- Murakami S., Johnson T.E. 1996. A genetic pathway conferring life extension and resistance to UV stress in *Caenorhabditis elegans* // *Genetics*. Vol.143. No.3. P.1207–1218.
- Murga M., Bunting S., Montaña M.F., Soria R., Mulero F., Cañamero M., Lee Y., McKinnon P.J., Nussenzweig A., Fernandez-Capetillo O. 2009. A mouse model of ATR-Seckel shows embryonic replicative stress and accelerated aging // *Nat. Genet.* Vol.41. No.8. P.891–898.
- Murray V. 1990. Are transposons a cause of ageing? // *Mutat. Res.* Vol.237. No.2. P.59–63.
- Mutlu-Türkoğlu U., İlhan E., Öztezcan S., Kuru A., Aykaç-Toker G., Uysal M. 2003. Age-related increases in plasma malondialdehyde and protein carbonyl levels and lymphocyte DNA damage in elderly subjects // *Clin. Biochem.* Vol.36. No.5. P.397–400.
- Nakane H., Hirota S., Brooks P.J., Nakabeppu Y., Nakatsu Y., Nishimune Y., Iino A., Tanaka K. 2008. Impaired spermatogenesis and elevated spontaneous tumorigenesis in xeroderma pigmentosum group A gene (Xpa)-deficient mice // *DNA Repair*. Vol.7. No.12. P.1938–1950.
- Nath R.G., Randerath K., Li D., Chung F.L. 1996. Endogenous production of DNA adducts // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* Vol.23. No.1. Pt.1. P.22–28.
- Navarro C.L., Cau P., Lévy N. 2006. Molecular bases of progeroid syndromes // *Hum. Mol. Genet.* Vol.15. No.2. P.R151–R161.
- Neri S., Gardini A., Facchini A., Olivieri F., Franceschi C., Ravaglia G., Mariani E. 2005. Mismatch repair system and aging: microsatellite instability in peripheral blood cells from differently aged participants // *J. Gerontol. Ser.A. Biol. Sci. Med. Sci.* Vol.60. No.3. P.285–292.
- Newton R.K., Ducore J.M., Sohal R.S. 1989a. Relationship between life expectancy and endogenous DNA single-strand breakage, strand break induction and DNA repair capacity in the adult housefly, *Musca domestica* // *Mech. Ageing Dev.* Vol.49. No.3. P.259–270.

- Newton R.K., Ducore J.M., Sohal R.S. 1989b. Effect of age on endogenous DNA single-strand breakage, strand break induction and repair in the adult housefly, *Musca domestica* // *Mutat. Res.* Vol.219. No.2. P.113–120.
- Nichols A.F., Sancar A. 1992. Purification of PCNA as a nucleotide excision repair protein // *Nucleic Acids Res.* Vol.20. No.13. P.2441–2446.
- Niedernhofer L.J. 2008. DNA repair is crucial for maintaining hematopoietic stem cell function // *DNA Repair.* Vol.7. No.3. P.523–529.
- Niedernhofer L.J., Garinis G.A., Raams A., Lalai A.S., Robinson A.R., Appeldoorn E., Odijk H., Oostendorp R., Ahmad A., van Leeuwen W., Theil A.F., Vermeulen W., van der Horst G.T., Meinecke P., Kleijer W.J., Vijg J., Jaspers N.G., Hoeijmakers J.H. 2006. A new progeroid syndrome reveals that genotoxic stress suppresses the somatotroph axis // *Nature.* Vol.444. No.7122. P.1038–1043.
- Niedernhofer L.J., Odijk H., Budzowska M., van Drunen E., Maas A., Theil A.F., de Wit J., Jaspers N.G., Beverloo H.B., Hoeijmakers J.H., Kanaar R. 2004. The structure-specific endonuclease Ercc1-Xpf is required to resolve DNA interstrand cross-link-induced double-strand breaks // *Mol. Cell. Biol.* Vol.24. No.13. P.5776–5787.
- Niedernhofer L.J., Robbins P.D. 2008. Signaling mechanisms involved in the response to genotoxic stress and regulating lifespan // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* Vol.40. No.2. P.176–180.
- Nijnik A., Woodbine L., Marchetti C., Dawson S., Lambe T., Liu C., Rodrigues N.P., Crockford T.L., Cabuy E., Vindigni A., Enver T., Bell J.I., Slijepcevic P., Goodnow C.C., Jeggo P.A., Cornall R.J. 2007. DNA repair is limiting for haematopoietic stem cells during ageing // *Nature.* Vol.447. No.7145. P.686–690.
- Nikitin A.G., Shmookler Reis R.J. 1997. Role of transposable elements in age-related genomic instability // *Genet. Res.* Vol.69. No.3. P.183–195.
- Nikitin A.G., Woodruff R.C. 1995. Somatic movement of the *mariner* transposable element and lifespan of *Drosophila* species // *Mutat. Res.* Vol.338. No.1–6. P.43–49.
- Norris E.S., Woodruff R.C. 1992. Visible mutations induced by P-M hybrid dysgenesis in *Drosophila melanogaster* result predominantly from P element insertions // *Mutat. Res.* Vol.269. No.1. P.63–72.
- Numa H., Kim J.M., Matsui A., Kurihara Y., Morosawa T., Ishida J., Mochizuki Y., Kimura H., Shinozaki K., Toyoda T., Seki M., Yoshikawa M., Habu Y. 2010. Transduction of RNA-directed DNA methylation signals to repressive histone marks in *Arabidopsis thaliana* // *EMBO J.* Vol.29. No.2. P.352–362.
- Nussenzweig A., Chen C., da Costa Soares V., Sanchez M., Sokol K., Nussenzweig M.C., Li G.C. 1996. Requirement for Ku80 in growth

- and immunoglobulin V(D)J recombination // *Nature*. Vol.382. No.6591. P.551–555.
- O'Driscoll M., Ruiz-Perez V.L., Woods C.G., Jeggo P.A., JA. G. 2003. A splicing mutation affecting expression of ataxia-telangiectasia and Rad3-related protein (ATR) results in Seckel syndrome // *Nat. Genet.* Vol.33. No.4. P.497–501.
- O'Hagan H.M., Mohammad H.P., Baylin S.B. 2008. Double strand breaks can initiate gene silencing and SIRT1-dependent onset of DNA methylation in an exogenous promoter CpG island // *PLoS Genet.* Vol.4. No.8. P.e1000155.
- O'Prey J., Brown J., Fleming J., Harrison P.R. 2003. Effects of dietary flavonoids on major signal transduction pathways in human epithelial cells // *Biochem. Pharmacol.* Vol.66. No.11. P.2075–2088.
- Oberdoerffer P., Michan S., McVay M., Mostoslavsky R., Vann J., Park S.K., Hartlerode A., Stegmuller J., Hafner A., Loerch P., Wright S.M., Mills K.D., Bonni A., Yankner B.A., Scully R., Prolla T.A., Alt F.W., Sinclair D.A. 2008. SIRT1 redistribution on chromatin promotes genomic stability but alters gene expression during aging // *Cell*. Vol.135. No.5. P.907–918.
- Oberdoerffer P., Sinclair D.A. 2007. The role of nuclear architecture in genomic instability and ageing // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* Vol.8. No.9. P.692–702.
- Ogg S., Paradis S., Gottlieb S., Patterson G.I., Lee L., Tissenbaum H.A., Ruvkun G. 1997. The Fork head transcription factor DAF-16 transduces insulin-like metabolic and longevity signals in *C. elegans* // *Nature*. Vol.389. No.6654. P.994–999.
- Oh Y.S., Kim D.G., Kim G., Choi E.C., Kennedy B.K., Suh Y., Park B.J., Kim S. 2010. Downregulation of lamin A by tumor suppressor AIMP3/p18 leads to a progeroid phenotype in mice // *Aging Cell*. Vol.9. No.5. P.810–822.
- Oikemus S.R., McGinnis N., Queiroz-Machado J., Tukachinsky H., Takada S., Sunkel C.E., Brodsky M.H. 2004. *Drosophila* atm/telomere fusion is required for telomeric localization of HP1 and telomere position effect // *Genes Dev.* Vol.18. No.15. P.1850–1860.
- Okano M., Xie S., Li E. 1998. Cloning and characterization of a family of novel mammalian DNA (cytosine-5) methyltransferases // *Nat. Genet.* Vol.19. No.3. P.219–220.
- Oki T., Sowa Y., Hirose T., Takagaki N., Horinaka M., Nakanishi R., Yasuda C., Yoshida T., Kanazawa M., Satomi Y., Nishino H., Miki T., Sakai T. 2004. Genistein induces Gadd45 gene and G2/M cell cycle arrest in the DU145 human prostate cancer cell line // *FEBS Lett.* Vol.577. No.1–2. P.55–59.
- Oksenyuk V., Coin F. 2010. The long unwinding road: XPB and XPD helicases in damaged DNA opening // *Cell Cycle*. Vol.9. No.1. P.90–96.

- Olsen A., Vantipalli M.C., Lithgow G.J. 2006. Checkpoint proteins control survival of the postmitotic cells in *Caenorhabditis elegans* // *Science*. Vol.312. No.5778. P.1381–1385.
- Opresko P.L., Cheng W.H., von Kobbe C., Harrigan J.A., Bohr V.A. 2003. Werner syndrome and the function of the Werner protein; what they can teach us about the molecular aging process // *Carcinogenesis*. Vol.24. No.5. P.791–802.
- Opresko P.L., Otterlei M., Graakjaer J., Bruheim P., Dawut L., Kølvrå S., May A., Seidman M.M., Bohr V.A. 2004. The Werner syndrome helicase and exonuclease cooperate to resolve telomeric D loops in a manner regulated by TRF1 and TRF2 // *Mol. Cell*. Vol.14. No.6. P.763–774.
- Orgel L.E. 1963. The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to ageing // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol.49. P.517–521.
- Otterlei M., Bruheim P., Ahn B., Bussen W., Karmakar P., Baynton K., Bohr V.A. 2006. Werner syndrome protein participates in a complex with RAD51, RAD54, RAD54B and ATR in response to ICL-induced replication arrest // *J. Cell Sci*. Vol.119. Pt.12. P.5137–5146.
- Ozawa T. 1997. Genetic and functional changes in mitochondria associated with aging // *Physiol. Rev*. Vol.77. No.2. P.426–464.
- Padma G., Mamata M., Reddy K.R., Padma T. 2011. Polymorphisms in two DNA repair genes (XPD and XRCC1) — association with age related cataracts // *Mol. Vis*. Vol.17. P.127–133.
- Palacios J.A., Herranz D., De Bonis M.L., Velasco S., Serrano M., Blasco M.A. 2010. SIRT1 contributes to telomere maintenance and augments global homologous recombination // *J. Cell Biol*. Vol.191. No.7. P.1299–1313.
- Papamichos-Chronakis M., Krebs J.E., Peterson C.L. 2006. Interplay between Ino80 and Swr1 chromatin remodeling enzymes regulates cell cycle checkpoint adaptation in response to DNA damage // *Genes Dev*. Vol.20. No.17. P.2437–2449.
- Papamichos-Chronakis M., Watanabe S., Rando O.J., Peterson C.L. 2011. Global regulation of H2A.Z localization by the INO80 chromatin-remodeling enzyme is essential for genome integrity // *Cell*. Vol.144. No.2. P.200–213.
- Papazoglu C., Mills A.A. 2007. p53: at the crossroad between cancer and ageing // *J. Pathol*. Vol.211. No.2. P.124–133.
- Park C.B., Larsson N.G. 2011. Mitochondrial DNA mutations in disease and aging // *J. Cell Biol*. Vol.193. No.5. P.809–818.
- Park J.H., Park E.J., Lee H.S., Kim S.J., Hur S.K., Imbalzano A.N., Kwon J. 2006. Mammalian SWI/SNF complexes facilitate DNA double-strand break repair by promoting gamma-H2AX induction // *EMBO J*. Vol.25. No.17. P.3986–3997.

- Park J.W., Ames B.N. 1988. 7-Methylguanine adducts in DNA are normally present at high levels and increase on aging: analysis by HPLC with electrochemical detection // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol.85. No.20. P.7467–7470.
- Park P.U., Defossez P.A., Guarente L. 1999. Effects of mutations in DNA repair genes on formation of ribosomal DNA circles and life span in *Saccharomyces cerevisiae* // Mol. Cell. Biol. Vol.19. No.5. P.3848–3856.
- Park Y., Gerson S.L. 2005. DNA repair defects in stem cell function and aging // Annu. Rev. Med. Vol.56. P.495–508.
- Paul L. 2011. Diet, nutrition and telomere length // J. Nutr. Biochem. Vol.22. No.10. P.895–901.
- Pawlikowska L., Hu D., Huntsman S., Sung A., Chu C., Chen J., Joyner A.H., Schork N.J., Hsueh W.C., Reiner A.P., Psaty B.M., Atzmon G., Barzilai N., Cummings S.R., Browner W.S., Kwok P.Y., Ziv E. 2009. Association of common genetic variation in the insulin/IGF1 signaling pathway with human longevity // Aging Cell. Vol.8. No.4. P.460–472.
- Pelicci P.G. 2004. Do tumor-suppressive mechanisms contribute to organism aging by inducing stem cell senescence? // J. Clin. Invest. Vol.113. No.1. P.4–7.
- Perez V.I., Van Remmen H., Bokov A., Epstein C.J., Vijg J., Richardson A. 2009. The overexpression of major antioxidant enzymes does not extend the lifespan of mice // Aging Cell. Vol.8. No.1. P.73–75.
- Petrini J.H., Stracker T.H. 2003. The cellular response to DNA double-strand breaks: defining the sensors and mediators // Trends Cell Biol. Vol.13. No.9. P.458–462.
- Petronis A. 2001. Human morbid genetics revisited: relevance of epigenetics // Trends Genet. Vol.17. No.3. P.142–146.
- Piaceri I., Bagnoli S., Tedde A., Sorbi S., Nacmias B. 2013. Ataxia-telangiectasia mutated (ATM) genetic variant in Italian centenarians // Neurol. Sci. Vol.34. No.4. P.573–575.
- Piper Matthew D.W., Partridge L., Raubenheimer D., Simpson Stephen J. 2011. Dietary Restriction and Aging: A Unifying Perspective // Cell Metab. Vol.14. No.2. P.154–160.
- Piskunova T.S., Yurova M.N., Ovsyannikov A.I., Semenchenko A.V., Zabezhinski M.A., Popovich I.G., Wang Z.Q., Anisimov V.N. 2008. Deficiency in Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 (PARP-1) Accelerates Aging and Spontaneous Carcinogenesis in Mice // Curr. Gerontol. Geriatr. Res. P.754190.
- Plyusnina E.N., Shaposhnikov M.V., Moskalev A.A. 2011. Increase of *Drosophila melanogaster* lifespan due to *D-GADD45* overexpression in the nervous system // Biogerontology. Vol.12. No.3. P.211–226.
- Pogribny I.P., Shpyleva S.I., Muskhelishvili L., Bagnyukova T.V., James S.J., Beland F.A. 2009. Role of DNA damage and alterations in cytosine DNA

- methylation in rat liver carcinogenesis induced by a methyl-deficient diet // *Mutat. Res.* Vol.669. No.1–2. P.56–62.
- Poot M., Yom J.S., Whang S.H., Kato J.T., Gollahon K.A., Rabinovitch P.S. 2001. Werner syndrome cells are sensitive to DNA cross-linking drugs // *FASEB J.* Vol.15. No.7. P.1224–1226.
- Porrini M., Riso P. 2000. Lymphocyte lycopene concentration and DNA protection from oxidative damage is increased in women after a short period of tomato consumption // *J. Nutr.* Vol.130. No.2. P.189–192.
- Preston C.R., Flores C., Engels W.R. 2006. Age-dependent usage of double-strand-break repair pathways // *Curr. Biol.* Vol.16. No.20. P.2009–2015.
- Promislow D.E. 1994. DNA repair and the evolution of longevity: a critical analysis // *J. Theor. Biol.* Vol.170. No.3. P.291–300.
- Qian Y., Chen X. 2013. Senescence regulation by the p53 protein family // *Methods Mol. Biol.* Vol.965. P.37–61.
- Radak Z., Boldogh I. 2010. 8-oxo-7,8-dihydroguanine: Link to gene expression, aging and defense against oxidative stress // *Free Radic. Biol. Med.* Vol.49. No.4. P.587–596.
- Radford S.J., Goley E., Baxter K., McMahan S., Sekelsky J. 2005. *Drosophila* ERCC1 is required for a subset of MEI-9-dependent meiotic crossovers // *Genetics.* Vol.170. No.4. P.1737–1745.
- Radford S.J., McMahan S., Blanton H.L., Sekelsky J. 2007. Heteroduplex DNA in meiotic recombination in *Drosophila mei-9* mutants // *Genetics.* Vol.176. No.1. P.63–72.
- Rahn J.J., Adair G.M., Nairn R.S. 2010. Multiple roles of ERCC1-XPF in mammalian interstrand crosslink repair // *Environ. Mol. Mutagen.* Vol.51. No.6. P.567–581.
- Ramachandran C., Rodriguez S., Ramachandran R., Raveendran Nair P.K., Fonseca H., Khatib Z., Escalon E., Melnick S.J. 2005. Expression profiles of apoptotic genes induced by curcumin in human breast cancer and mammary epithelial cell lines // *Anticancer Res.* Vol.25. No.5. P.3293–3302.
- Ramsey M.J., Moore D.H., 2<sup>nd</sup>, Briner J.F., Lee D.A., Olsen L., Senft J.R., Tucker J.D. 1995. The effects of age and lifestyle factors on the accumulation of cytogenetic damage as measured by chromosome painting // *Mutat. Res.* Vol.338. No.1–6. P.95–106.
- Rao K.S., Annapura V.V., Raji N.S., Harikrishna T. 2000. Loss of base excision repair in aging rat neurons and its restoration by DNA polymerase beta // *Mol. Brain. Res.* Vol.85. No.1–2. P.251–259.
- Rassool F.V., North P.S., Mufti G.J., Hickson I.D. 2003. Constitutive DNA damage is linked to DNA replication abnormalities in Bloom's syndrome cells // *Oncogene.* Vol.22. No.54. P.8749–8757.

- Rattan S.I. 1989. DNA damage and repair during cellular aging // *Int. Rev. Cytol.* Vol.116. P.47–88.
- Rauch A. 2011. The shortest of the short: pericentrin mutations and beyond // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol.25. No.1. P.125–130.
- Reardon J.T., Sancar A. 2002. Molecular anatomy of the human excision nuclease assembled at sites of DNA damage // *Mol. Cell. Biol.* Vol.22. No.16. P.5938–5945.
- Reitmair A.H., Redston M., Cai J.C., Chuang T.C., Bjercknes M., Cheng H., Hay K., Gallinger S., Bapat B., Mak T.W. 1996. Spontaneous intestinal carcinomas and skin neoplasms in Msh2-deficient mice // *Cancer Res.* Vol.56. No.16. P.3842–3849.
- Ren K., Pena de Ortiz S. 2002. Non-homologous DNA end joining in the mature rat brain // *J. Neurochem.* Vol.80. No.6. P.949–959.
- Ristow M., Schmeisser S. 2011. Extending life span by increasing oxidative stress // *Free Radic. Biol. Med.* Vol.51. No.2. P.327–336.
- Roberts M.J., Wondrak G.T., Laurean D.C., Jacobson M.K., Jacobson E.L. 2003. DNA damage by carbonyl stress in human skin cells // *Mutat. Res.* Vol.522. No.1–2. P.45–56.
- Rodier F., Coppe J.P., Patil C.K., Hoeijmakers W.A., Munoz D.P., Raza S.R., Freund A., Campeau E., Davalos A.R., Campisi J. 2009. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion // *Nat. Cell Biol.* Vol.11. No.8. P.973–979.
- Rogina B., Helfand S.L. 2004. Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to calorie restriction // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol.101. No.45. P.15998–16003.
- Rogina B., Helfand S.L., Frankel S. 2002. Longevity regulation by *Drosophila* Rpd3 deacetylase and caloric restriction // *Science.* Vol.298. No.5599. P.1745.
- Rossi D.J., Bryder D., Seita J., Nussenzweig A., Hoeijmakers J., Weissman I.L. 2007a. Deficiencies in DNA damage repair limit the function of haematopoietic stem cells with age // *Nature.* Vol.447. No.7145. P.725–729.
- Rossi D.J., Seita J., Czechowicz A., Bhattacharya D., Bryder D., Weissman I.L. 2007b. Hematopoietic stem cell quiescence attenuates DNA damage response and permits DNA damage accumulation during aging // *Cell Cycle.* Vol.6. No.19. P.2371–2376.
- Rothkamm K., Kruger I., Thompson L.H., Lohrich M. 2003. Pathways of DNA double-strand break repair during the mammalian cell cycle // *Mol. Cell. Biol.* Vol.23. No.16. P.5706–5715.
- Roy R., Chun J., Powell S.N. 2011. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection // *Nat. Rev. Cancer.* Vol.12. No.1. P.68–78.

- Roy S.K., Srivastava R.K., Shankar S. 2010. Inhibition of PI3K/AKT and MAPK/ERK pathways causes activation of FOXO transcription factor, leading to cell cycle arrest and apoptosis in pancreatic cancer // *J. Mol. Signal.* Vol.5. P.10.
- Rübe C.E., Fricke A., Widmann T.A., Fürst T., Madry H., Pfreundschuh M., Rübe C. 2011. Accumulation of DNA damage in hematopoietic stem and progenitor cells during human aging // *PLoS ONE.* Vol.6. No.3. P.e17487.
- Rufini A., Tucci P., Celardo I., Melino G. 2013. Senescence and aging: the critical roles of p53 // *Oncogene.* Vol.32. No.43. P.5129–5143.
- Ruike T., Takeuchi R., Takata K., Oshige M., Kasai N., Shimanouchi K., Kanai Y., Nakamura R., Sugawara F., Sakaguchi K. 2006. Characterization of a second proliferating cell nuclear antigen (PCNA2) from *Drosophila melanogaster* // *FEBS J.* Vol.273. No.22. P.5062–5073.
- Ruscetti T., Lehnert B.E., Halbrook J., Le Trong H., Hoekstra M.F., Chen D.J., Peterson S.R. 1998. Stimulation of the DNA-dependent protein kinase by poly(ADP-ribose) polymerase // *J. Biol. Chem.* Vol.273. No.23. P.14461–14467.
- Russell S.J., Kahn C.R. 2007. Endocrine regulation of ageing // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* Vol.8. No.9. P.681–691.
- Ruzankina Y., Pinzon-Guzman C., Asare A., Ong T., Pontano L., Cotsarelis G., Zediak V.P., Velez M., Bhandoola A., Brown E.J. 2007. Deletion of the developmentally essential gene ATR in adult mice leads to age-related phenotypes and stem cell loss // *Cell Stem Cell.* Vol.1. No.1. P.113–126.
- Sacher G.A. 1963. Effects of X-rays on the survival of *Drosophila* imagoes // *Physiol. Zool.* Vol.36. P.295–311.
- Saleh-Gohari N., Helleday T. 2004. Conservative homologous recombination preferentially repairs DNA double-strand breaks in the S phase of the cell cycle in human cells // *Nucleic Acids Res.* Vol.32. No.12. P.3683–3688.
- Salih D.A., Brunet A. 2008. FoxO transcription factors in the maintenance of cellular homeostasis during aging // *Curr. Opin. Cell Biol.* Vol.20. No.2. P.126–136.
- Salminen A., Helenius M., Lahtinen T., Korhonen P., Tapiola T., Soininen H., Solovyan V. 1997. Down-regulation of Ku autoantigen, DNA-dependent protein kinase, and poly(ADP-ribose) polymerase during cellular senescence // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* Vol.238. No.3. P.712–716.
- Salminen A., Kaarniranta K. 2009. NF-kappaB signaling in the aging process // *J. Clin. Immunol.* Vol.29. No.4. P.397–405.
- Samuelson A.V., Klimczak R.R., Thompson D.B., Carr C.E., Ruvkun G. 2007. Identification of *Caenorhabditis elegans* genes regulating longevity

- using enhanced RNAi-sensitive strains // Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. Vol.72. P.489–497.
- Sancar A. 2003. Structure and function of DNA photolyase and cryptochrome blue-light photoreceptors // Chem Rev. Vol.103. No.6. P.2203–2236.
- Santiard-Baron D., Gosset P., Nicole A., Sinet P.M., Christen Y., Ceballos-Picot I. 1999. Identification of beta-amyloid-responsive genes by RNA differential display: early induction of a DNA damage-inducible gene, *gadd45* // Exp. Neurol. Vol.158. No.1. P.206–213.
- Sarg B., Koutzamani E., Helliger W., Rundquist I., Lindner H.H. 2002. Postsynthetic trimethylation of histone H4 at lysine 20 in mammalian tissues is associated with aging // J. Biol. Chem. Vol.277. No.42. P.39195–39201.
- Sarici D., Akin M.A., Kara A., Doganay S., Kurtoglu S. 2012. Seckel syndrome accompanied by semilobar holoprosencephaly and arthrogryposis // Pediatr. Neurol. Vol.46. No.3. P.189–191.
- Saunders L.R., Verdin E. 2009. Cell biology. Stress response and aging // Science. Vol.323. No.5917. P.1021–1022.
- Saunders R.D., Boubriak I., Clancy D.J., Cox L.S. 2008. Identification and characterization of a *Drosophila* ortholog of WRN exonuclease that is required to maintain genome integrity // Aging Cell. Vol.7. No.3. P.418–425.
- Scaffidi P., Misteli T. 2005. Reversal of the cellular phenotype in the premature aging disease Hutchinson-Gilford progeria syndrome // Nat. Med. Vol.11. No.4. P.440–445.
- Scaffidi P., Misteli T. 2006. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging // Science. Vol.312. P.1059–1063.
- Scaffidi P., Misteli T. 2008. Lamin A-dependent misregulation of adult stem cells associated with accelerated ageing // Nat. Cell Biol. Vol.10. No.4. P.452–459.
- Schaetzlein S., Kodandamireddy N.R., Ju Z., Lechel A., Stepczynska A., Lilli D.R., Clark A.B., Rudolph C., Kuhnel F., Wei K., Schlegelberger B., Schirmacher P., Kunkel T.A., Greenberg R.A., Edelmann W., Rudolph K.L. 2007. Exonuclease-1 deletion impairs DNA damage signaling and prolongs lifespan of telomere-dysfunctional mice // Cell. Vol.130. No.5. P.863–877.
- Schäfer A., Schomacher L., Barreto G., Döderlein G., Niehrs C. 2010. Gemcitabine functions epigenetically by inhibiting repair mediated DNA demethylation // PLoS ONE. Vol.5. No.11. P.e14060.
- Schlotterer A., Hamann A., Kukudov G., Ibrahim Y., Heckmann B., Bozorgmehr F., Pfeiffer M., Hutter H., Stern D., Du X., Brownlee M., Bierhaus A., Nawroth P., Morcos M. 2010. Apurinic/aprimidinic

- endonuclease 1, p53, and thioredoxin are linked in control of aging in *C. elegans* // *Aging Cell*. Vol.9. No.3. P.420–432.
- Schmidt W.M., Uddin M.H., Dysek S., Moser-Thier K., Pirker C., Höger H., Ambros I.M., Ambros P.F., Berger W., Bittner R.E. 2011. DNA damage, somatic aneuploidy, and malignant sarcoma susceptibility in muscular dystrophies // *PLoS Genet*. Vol.7. No.4. P.e1002042.
- Schotta G., Sengupta R., Kubicek S., Malin S., Kauer M., Callen E., Celeste A., Pagani M., Opravil S., De La Rosa-Velazquez I.A., Espejo A., Bedford M.T., Nussenzweig A., Busslinger M., Jenuwein T. 2008. A chromatin-wide transition to H4K20 monomethylation impairs genome integrity and programmed DNA rearrangements in the mouse // *Genes Dev*. Vol.22. No.15. P.2048–2061.
- Schulz J.B., Matthews R.T., Beal M.F. 1995. Role of nitric oxide in neurodegenerative diseases // *Curr. Opin. Neurol*. Vol.8. No.6. P.480–486.
- Schumacher A. 2011. Chapter 25 – Aging Epigenetics // T. Tollefsbol (ed.). *Handbook of Epigenetics*. San Diego: Academic Press. P.405–422.
- Schumacher B., Hoeijmakers J.H., Garinis G.A. 2009. Sealing the gap between nuclear DNA damage and longevity // *Mol. Cell. Endocrinol*. Vol.299. No.1. P.112–117.
- Schwartz E.K., Heyer W.D. 2011. Processing of joint molecule intermediates by structure-selective endonucleases during homologous recombination in eukaryotes // *Chromosoma*. Vol.120. No.2. P.109–127.
- Seckel H.P. 1960. “Premature thelarche” and “premature metratarch” followed by normal adolescence // *J. Pediatr*. Vol.57. P.204–209.
- Seim I., Fang X., Xiong Z., Lobanov A.V., Huang Z., Ma S., Feng Y., Turanov A.A., Zhu Y., Lenz T.L., Gerashchenko M.V., Fan D., Hee Yim S., Yao X., Jordan D., Xiong Y., Ma Y., Lyapunov A.N., Chen G., Kulakova O.I., Sun Y., Lee S.G., Bronson R.T., Moskalev A.A., Sunyaev S.R., Zhang G., Krogh A., Wang J., Gladyshev V.N. 2013. Genome analysis reveals insights into physiology and longevity of the Brandt’s bat *Myotis brandtii* // *Nat. Commun*. Vol.4. P.2212.
- Seim I., Ma S., Zhou X., Gerashchenko M.V., Lee S.G., Suydam R., George J.C., Bickham J.W., Gladyshev V.N. 2014. The transcriptome of the bowhead whale *Balaena mysticetus* reveals adaptations of the longest-lived mammal // *Aging (Albany NY)*. Vol.6. No.10. P.879–899.
- Sekelsky J.J., Hollis K.J., Eimerl A.I., Burtis K.C., Hawley R.S. 2000. Nucleotide excision repair endonuclease genes in *Drosophila melanogaster* // *Mutat. Res*. Vol.459. No.3. P.219–228.
- Seluanov A., Danek J., Hause N., Gorbunova V. 2007. Changes in the level and distribution of Ku proteins during cellular senescence // *DNA Repair*. Vol.6. No.12. P.1740–1748.

- Seluanov A., Mittelman D., Pereira-Smith O.M., Wilson J.H., Gorbunova V. 2004. DNA end joining becomes less efficient and more error-prone during cellular senescence // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol.101. No.20. P.7624–7629.
- Seo Y.R., Jung H.J. 2004. The potential roles of p53 tumor suppressor in nucleotide excision repair (NER) and base excision repair (BER) // Exp. Mol. Med. Vol.36. No.6. P.505–509.
- Seo Y.R., Sweeney C., Smith M.L. 2002. Selenomethionine induction of DNA repair response in human fibroblasts // Oncogene. Vol.21. No.23. P.3663–3669.
- Seviour E.G., Lin S.Y. 2010. The DNA damage response: Balancing the scale between cancer and ageing // Aging (Albany NY). Vol.2. No.12. P.900–907.
- Shanske A., Caride D.G., Menasse-Palmer L., Bogdanow A., Marion R.W. 1997. Central nervous system anomalies in Seckel syndrome: report of a new family and review of the literature // Am. J. Med. Genet. Vol.70. No.2. P.155–158.
- Shaposhnikov M.V., Moskalev A.A., Plyusnina E.N. 2011. Effect of *PARP-1* overexpression and pharmacological inhibition of NF- $\kappa$ B on the lifespan of *Drosophila melanogaster* // Adv. Gerontol. Vol.24. No.3. P.405–419.
- Sharpless N.E., DePinho R.A. 2007. How stem cells age and why this makes us grow old // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. Vol.8. No.9. P.703–713.
- Shay J.W., Wright W.E. 2004. Telomeres are double-strand DNA breaks hidden from DNA damage responses // Mol. Cell. Vol.14. No.4. P.420–421.
- Shell S.M., Li Z., Shkriabai N., Kvaratskhelia M., Brosey C., Serrano M.A., Chazin W.J., Musich P.R., Zou Y. 2009. Checkpoint kinase ATR promotes nucleotide excision repair of UV-induced DNA damage via physical interaction with xeroderma pigmentosum group A // J. Biol. Chem. Vol.284. No.36. P.24213–24222.
- Sherley J.L. 2008. A new mechanism for aging: chemical “age spots” in immortal DNA strands in distributed stem cells // Breast Dis. Vol.29. P.37–46.
- Shiloh Y. 2001a. ATM (ataxia telangiectasia mutated): expanding roles in the DNA damage response and cellular homeostasis // Biochem. Soc. Trans. Vol.29. Pt.6. P.661–666.
- Shiloh Y. 2001b. ATM and ATR: Networking cellular responses to DNA damage // Curr. Opin. Genet. Dev. Vol.11. No.1. P.71–77.
- Shiloh Y., Kastan M.B. 2001. ATM: genome stability, neuronal development, and cancer cross paths // Adv. Cancer Res. Vol.83. P.209–254.
- Shiomi N., Mori M., Kito S., Harada Y.N., Tanaka K., Shiomi T. 2005. Severe growth retardation and short life span of double-mutant mice lacking Xpa and exon 15 of Xpg // DNA Repair. Vol.4. No.3. P.351–357.

- Shivji M.K., Podust V.N., Hübscher U., Wood R.D. 1995. Nucleotide excision repair DNA synthesis by DNA polymerase epsilon in the presence of PCNA, RFC, and RPA // *Biochemistry*. Vol.34. No.15. P.5011–5017.
- Shrivastav M., De Haro L.P., Nickoloff J.A. 2008. Regulation of DNA double-strand break repair pathway choice // *Cell Res*. Vol.18. No.1. P.134–147.
- Shumaker D.K., Dechat T., Kohlmaier A., Adam S.A., Bozovsky M.R., Erdos M.R., Eriksson M., Goldman A.E., Khuon S., Collins F.S., Jenuwein T., Goldman R.D. 2006. Mutant nuclear lamin A leads to progressive alterations of epigenetic control in premature aging // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol.103. No.23. P.8703–8708.
- Sidorova J.M., Kehrl K., Mao F., Monnat R.J. 2013. Distinct functions of human RECQ helicases WRN and BLM in replication fork recovery and progression after hydroxyurea-induced stalling // *DNA Repair*. Vol.12. No.2. P.128–139.
- Silber J.R., Blank A., Bobola M.S., Mueller B.A., Kolstoe D.D., Ojemann G.A., Berger M.S. 1996. Lack of the DNA repair protein O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase in histologically normal brain adjacent to primary human brain tumors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol.93. No.14. P.6941–6946.
- Sinclair D.A., Mills K., Guarente L. 1997. Accelerated aging and nucleolar fragmentation in yeast *sgs1* mutants // *Science*. Vol.277. No.5330. P.1313–1316.
- Sinclair D.A., Oberdoerffer P. 2009. The ageing epigenome: damaged beyond repair? // *Ageing Res. Rev*. Vol.8. No.3. P.189–198.
- Singh N.P., Danner D.B., Tice R.R., Brant L., Schneider E.L. 1990. DNA damage and repair with age in individual human lymphocytes // *Mutat. Res*. Vol.237. No.3–4. P.123–130.
- Sinha M., Peterson C.L. 2009. Chromatin dynamics during repair of chromosomal DNA double-strand breaks // *Epigenomics*. Vol.1. No.2. P.371–385.
- Smith E.D., Tsuchiya M., Fox L.A., Dang N., Hu D., Kerr E.O., Johnston E.D., Tchao B.N., Pak D.N., Welton K.L., Promislow D.E., Thomas J.H., Kaerberlein M., Kennedy B.K. 2008. Quantitative evidence for conserved longevity pathways between divergent eukaryotic species // *Genome Res*. Vol.18. No.4. P.564–570.
- Smith M.L., Seo Y.R. 2002. p53 regulation of DNA excision repair pathways // *Mutagenesis*. Vol.17. No.2. P.149–156.
- Smogorzewska A., Matsuoka S., Vinciguerra P., McDonald E.R.I., Hurov K.E., Luo J., Ballif B.A., Gygi S.P., Hofmann K., D'Andrea A.D., Elledge S.J. 2007. Identification of the FANCI protein, a monoubiquitinated FANCD2 paralog required for DNA repair // *Cell*. Vol.129. No.2. P.289–301.

- Soerensen M., Gredilla R., Müller-Ohldach M., Werner A., Bohr V.A., Osiewacz H.D., Stevnsner T. 2009. A potential impact of DNA repair on ageing and lifespan in the ageing model organism *Podospora anserina*: decrease in mitochondrial DNA repair activity during ageing // *Mech. Ageing Dev.* Vol.130. No.8. P.487–496.
- Sonntag W.E., Lynch C.D., Cefalu W.T., Ingram R.L., Bennett S.A., Thornton P.L., Khan A.S. 1999. Pleiotropic effects of growth hormone and insulin-like growth factor (IGF)-1 on biological aging: inferences from moderate caloric-restricted animals // *J. Gerontol. Ser.A. Biol. Sci. Med. Sci.* Vol.54. No.12. P.B521–538.
- Souza-Pinto N.C., Croteau D.L., Hudson E.K., Hansford R.G., Bohr V.A. 1999. Age-associated increase in 8-oxo-deoxyguanosine glycosylase/AP lyase activity in rat mitochondria // *Nucleic Acids Res.* Vol.27. No.8. P.1935–1942.
- Sowers M., Lachance L. 1999. Vitamins and arthritis. The roles of vitamins A, C, D, and E // *Rheum Dis. Clin. North Am.* Vol.25. No.2. P.315–332.
- Spencer W.A., Jeyabalan J., Kichambre S., Gupta R.C. 2011. Oxidatively generated DNA damage after Cu(II) catalysis of dopamine and related catecholamine neurotransmitters and neurotoxins: Role of reactive oxygen species // *Free Radic. Biol. Med.* Vol.50. No.1. P.139–147.
- St Laurent G., 3rd, Hammell N., McCaffrey T.A. 2010. A LINE-1 component to human aging: do LINE elements exact a longevity cost for evolutionary advantage? // *Mech. Ageing Dev.* Vol.131. No.5. P.299–305.
- Sugasawa K., Ng J.M.Y., Masutani C.S.I., van der Spek P.J., Eker A.P.M., Hanaoka F., Bootsma D., Hoeijmakers J.H.J. 1998. Xeroderma pigmentosum group C protein complex is the initiator of global genome nucleotide excision repair // *Mol. Cell.* Vol.2. P.223–232.
- Suhasini A.N., Brosh R.M.J. 2013. DNA helicases associated with genetic instability, cancer, and aging // *Adv. Exp. Med. Biol.* Vol.767. P.123–144.
- Sukhanova M., Khodyreva S., Lavrik O. 2010. Poly(ADP-ribose) polymerase 1 regulates activity of DNA polymerase beta in long patch base excision repair // *Mutat. Res.* Vol.685. No.1–2. P.80–89.
- Sun Y., Connors K.E., Yang D.Q. 2007. AICAR induces phosphorylation of AMPK in an ATM-dependent, LKB1-independent manner // *Mol. Cell. Biochem.* Vol.306. P.239–245.
- Susa D., Mitchell J.R., Verweij M., van der Ven M., Roest H., van den Engel S., Bajema I., Mangundap K., Ijzermans J.N., Hoeijmakers J.H., de Bruin R.W. 2009. Congenital DNA repair deficiency results in protection against renal ischemia reperfusion injury in mice // *Aging Cell.* Vol.8. No.2. P.192–200.

- Sweetman S.F., Strain J.J., McKelvey-Martin V.J. 1997. Effect of antioxidant vitamin supplementation on DNA damage and repair in human lymphoblastoid cells // *Nutr. Cancer*. Vol.27. No.2. P.122–130.
- Swindall A.F., Stanley J.A., Yang E.S. 2013. PARP-1: Friend or Foe of DNA Damage and Repair in Tumorigenesis? // *Cancers (Basel)*. Vol.5. No.3. P.943–958.
- Swishhelm K., Disteché C.M., Thorvaldsen J., Nelson A., Salk D. 1990. Age-related increase in methylation of ribosomal genes and inactivation of chromosome-specific rRNA gene clusters in mouse // *Mutat. Res*. Vol.237. No.3–4. P.131–146.
- Symphorien S., Woodruff R.C. 2003. Effect of DNA repair on aging of transgenic *Drosophila melanogaster*: I. *mei-41* locus // *J. Gerontol. Ser.A. Biol. Sci. Med. Sci.* Vol.58. No.9. P.B782–787.
- Sytnikova Y.A., Kubarenko A.V., Schäfer A., Weber A.N., Niehrs C. 2011. Gadd45a is an RNA binding protein and is localized in nuclear speckles // *PLoS ONE*. Vol.6. No.1. P.e14500.
- Szabó C., Ohshima H. 1997. DNA damage induced by peroxynitrite: subsequent biological effects // *Nitric Oxide*. Vol.1. No.5. P.373–385.
- Szilárd L. 1959. On the nature of the aging process // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol.45. No.1. P.30–45.
- Tahiliani M., Koh K.P., Shen Y., Pastor W.A., Bandukwala H., Brudno Y., Agarwal S., Iyer L.M., Liu D.R., Aravind L., Rao A. 2009. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1 // *Science*. Vol.324. No.5929. P.930–935.
- Talpaert-Borle M. 1987. Formation, detection and repair of AP sites // *Mutat. Res*. Vol.181. No.1. P.45–56.
- Tamburini B.A., Tyler J.K. 2005. Localized histone acetylation and deacetylation triggered by the homologous recombination pathway of double-strand DNA repair // *Mol. Cell. Biol*. Vol.25. No.12. P.4903–4913.
- Tang C.H., Wei W., Liu L. 2012. Regulation of DNA repair by S-nitrosylation // *Biochim. Biophys. Acta*. Vol.1820. No.6. P.730–735.
- Taniguchi T., Garcia-Higuera I., Andreassen P.R., Gregory R.C., Grompe M., D'Andrea A.D. 2002. S-phase-specific interaction of the Fanconi anemia protein, FANCD2, with BRCA1 and RAD51 // *Blood*. Vol.100. No.7. P.2414–2420.
- Tarasov V., Jung P., Verdoodt B., Lodygin D., Epanchintsev A., Menssen A., Meister G., Hermeking H. 2007. Differential regulation of microRNAs by p53 revealed by massively parallel sequencing: miR-34a is a p53 target that induces apoptosis and G1-arrest // *Cell Cycle*. Vol.6. No.13. P.1586–1593.

- Tennen R.I., Chua K.F. 2011. Chromatin regulation and genome maintenance by mammalian SIRT6 // *Trends Biochem. Sci.* Vol.36. No.1. P.39–46.
- Terzian L.A. 1953. The effect of X-irradiation on the immunity of mosquitoes to malarial infection // *J. Immunol.* Vol.71. No.4. P.202–206.
- Thum T., Borlak J. 2008. LOX-1 receptor blockade abrogates oxLDL-induced oxidative DNA damage and prevents activation of the transcriptional repressor Oct-1 in human coronary arterial endothelium // *J. Biol. Chem.* Vol.283. No.28. P.19456–19464.
- Tian M., Jones D.A., Smith M., Shinkura R., Alt F.W. 2004. Deficiency in the nuclease activity of xeroderma pigmentosum G in mice leads to hypersensitivity to UV irradiation // *Mol. Cell. Biol.* Vol.24. No.6. P.2237–2242.
- Tibbetts R.S., Brumbaugh K.M., Williams J.M., Sarkaria J.N., Cliby W.A., Shieh S.Y., Taya Y., Prives C., Abraham R.T. 1999. A role for ATR in the DNA damage-induced phosphorylation of p53 // *Genes Dev.* Vol.13. No.2. P.152–157.
- Tissenbaum H.A., Guarente L. 2001. Increased dosage of a sir-2 gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans* // *Nature.* Vol.410. No.6825. P.227–230.
- Toiber D., Erdel F., Bouazoune K., Silberman D.M., Zhong L., Mulligan P., Sebastian C., Cosentino C., Martinez-Pastor B., Giacosa S., D’Urso A., Näär A.M., Kingston R., Rippe K., Mostoslavsky R. 2013. SIRT6 recruits SNF2H to DNA break sites, preventing genomic instability through chromatin remodeling // *Mol. Cell.* Vol.51. No.4. P.454–468.
- Tollefsbol T.O. 2011. Handbook of epigenetics: the new molecular and medical genetics. 1st ed. Amsterdam; Boston: Academic Press. 624 p.
- Torbergson A.C., Collins A.R. 2000. Recovery of human lymphocytes from oxidative DNA damage; the apparent enhancement of DNA repair by carotenoids is probably simply an antioxidant effect // *Eur. J. Nutr.* Vol.39. No.2. P.80–85.
- Tornaletti S., Hanawalt P.C. 1999. Effect of DNA lesions on transcription elongation // *Biochimie.* Vol.81. No.1–2. P.139–146.
- Torp R., Su J.H., Deng G., Cotman C.W. 1998. GADD45 is induced in Alzheimer’s disease, and protects against apoptosis in vitro // *Neurobiology of disease.* Vol.5. No.4. P.245–252.
- Toyota M., Ahuja N., Ohe-Toyota M., Herman J.G., Baylin S.B., Issa J.P. 1999. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol.96. No.15. P.8681–8686.
- Tran H., Brunet A., Grenier J.M., Datta S.R., Fornace A.J., Jr., DiStefano P.S., Chiang L.W., Greenberg M.E. 2002. DNA repair pathway stimulated by

- the forkhead transcription factor FOXO3a through the Gadd45 protein // *Science*. Vol.296. No.5567. P.530–534.
- Trego K.S., Chernikova S.B., Davalos A.R., Perry J.J., Finger L.D., Ng C., Tsai M.S., Yannone S.M., Tainer J.A., Campisi J., Cooper P.K. 2011. The DNA repair endonuclease XPG interacts directly and functionally with the WRN helicase defective in Werner syndrome // *Cell Cycle*. Vol.10. No.12. P.1998–2007.
- Trevino A.V., Woynarowska B.A., Herman T.S., Priebe W., Woynarowski J.M. 2004. Enhanced topoisomerase II targeting by anamycin and related 4-demethoxy anthracycline analogues // *Mol. Cancer Ther.* Vol.3. No.11. P.1403–1410.
- Trifunovic A., Hansson A., Wredenberg A., Rovio A.T., Dufour E., Khvorostov I., Spelbrink J.N., Wibom R., Jacobs H.T., Larsson N.G. 2005. Somatic mtDNA mutations cause aging phenotypes without affecting reactive oxygen species production // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol.105. No.50. P.17993–17998.
- Trifunovic A., Wredenberg A., Falkenberg M., Spelbrink J.N., Rovio A.T., Bruder C.E., Bohlooly-Y M., Gidlöf S., Oldfors A., Wibom R., Törnell J., Jacobs H.T., Larsson N.G. 2004. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase // *Nature*. Vol.429. No.6990. P.417–423.
- Trzeciak A.R., Mohanty J.G., Jacob K.D., Barnes J., Ejiogu N., Lohani A., Zonderman A.B., Rifkind J.M., Evans M.K. 2012. Oxidative damage to DNA and single strand break repair capacity: relationship to other measures of oxidative stress in a population cohort // *Mutat. Res.* Vol.736. No.1–2. P.93–103.
- Tyner S.D., Venkatachalam S., Choi J., Jones S., Ghebranious N., Igelmann H., Lu X., Soron G., Cooper B., Brayton C., Park S.H., Thompson T., Karsenty G., Bradley A., Donehower L.A. 2002. p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes // *Nature*. Vol.415. No.6867. P.45–53.
- Ugalde A.P., Ramsay A.J., de la Rosa J., Varela I., Marino G., Cadinanos J., Lu J., Freije J.M., Lopez-Otin C. 2011. Aging and chronic DNA damage response activate a regulatory pathway involving miR-29 and p53 // *EMBO J.* Vol.30. No.11. P.2219–2232.
- Um J.H., Kim S.J., Kim D.W., Ha M.Y., Jang J.H., Chung B.S., Kang C.D., Kim S.H. 2003. Tissue-specific changes of DNA repair protein Ku and mtHSP70 in aging rats and their retardation by caloric restriction // *Mech. Ageing Dev.* Vol.124. No.8–9. P.967–975.
- Umar A., Buermeier A.B., Simon J.A., Thomas D.C., Clark A.B., Liskay R.M., Kunkel T.A. 1996. Requirement for PCNA in DNA mismatch repair at a step preceding DNA resynthesis // *Cell*. Vol.87. No.1. P.65–73.

- Vairapandi M., Azam N., Balliet A.G., Hoffman B., Liebermann D.A. 2000. Characterization of MyD118, Gadd45, and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) interacting domains. PCNA impedes MyD118 AND Gadd45-mediated negative growth control // *J. Biol. Chem.* Vol.275. No.22. P.16810–16819.
- Valinluck V., Sowers L.C. 2007. Endogenous cytosine damage products alter the site selectivity of human DNA maintenance methyltransferase DNMT1 // *Cancer Res.* Vol.67. No.3. P.946–950.
- van der Ven M., Andressoo J.O., Holcomb V.B., von Lindern M., Jong W.M., De Zeeuw C.I., Suh Y., Hasty P., Hoeijmakers J.H., van der Horst G.T., Mitchell J.R. 2006. Adaptive stress response in segmental progeria resembles long-lived dwarfism and calorie restriction in mice // *PLoS Genet.* Vol.2. No.12. P.e192.
- van der Pluijm I., Garinis G.A., Brandt R.M., Gorgels T.G., Wijnhoven S.W., Diderich K.E., de Wit J., Mitchell J.R., van Oostrom C., Beems R., Niedernhofer L.J., Velasco S., Friedberg E.C., Tanaka K., van Steeg H., Hoeijmakers J.H., van der Horst G.T. 2007. Impaired genome maintenance suppresses the growth hormone – insulin-like growth factor 1 axis in mice with Cockayne syndrome // *PLoS Biol.* Vol.5. No.1. P.e2.
- van Oers J.M., Edwards Y., Chahwan R., Zhang W., Smith C., Pechuan X., Schaetzlein S., Jin B., Wang Y., Bergman A., Scharff M.D., Edelmann W. 2013. The MutS $\beta$  complex is a modulator of p53-driven tumorigenesis through its functions in both DNA double-strand break repair and mismatch repair // *Oncogene.* Vol.33. No.30. P.3939–3946.
- Van Oorschot B., Oei A.L., Nuijens A.C., Rodermond H., Hoeben R., Stap J., Stalpers L.J., Franken N.A. 2013. Decay of  $\gamma$ -H2AX foci correlates with potentially lethal damage repair and P53 status in human colorectal carcinoma cells // *Cell. Mol. Biol. Lett.* Vol.19. No.1. P.37–51.
- Vanfleteren J.R. 1993. Oxidative stress and ageing in *Caenorhabditis elegans* // *Biochem. J.* Vol.292. Pt.2. P.605–608.
- Vartanian V., Lowell B., Minko I.G., Wood T.G., Ceci J.D., George S., Ballinger S.W., Corless C.L., McCullough A.K., Lloyd R.S. 2006. The metabolic syndrome resulting from a knockout of the NEIL1 DNA glycosylase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol.103. No.6. P.1864–1869.
- Vaziri H., Dessain S.K., Ng Eaton E., Imai S.I., Frye R.A., Pandita T.K., Guarente L., Weinberg R.A. 2001. hSIR2(SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase // *Cell.* Vol.107. No.2. P.149–159.
- Venkatesan R.N., Treuting P.M., Fuller E.D., Goldsby R.E., Norwood T.H., Gooley T.A., Ladiges W.C., Preston B.D., Loeb L.A. 2007. Mutation at the polymerase active site of mouse DNA polymerase delta increases genomic instability and accelerates tumorigenesis // *Mol. Cell. Biol.* Vol.27. No.21. P.7669–7682.

- Verhagen M.M., Last J.I., Hogervorst F.B., Smeets D.F., Roeleveld N., Verheijen F., Catsman-Berrevoets C.E., Wulffraat N.M., Cobben J.M., Hiel J., Brunt E.R., Peeters E.A., Gómez Garcia E.B., van der Knaap M.S., Lincke C.R., Laan L.A., Tijssen M.A., van Rijn M.A., Majoor-Krakauer D., Visser M., van 't Veer L.J., Kleijer W.J., van de Warrenburg B.P., Warris A., de Groot I.J., de Groot R., Broeks A., Preijers F., Kremer B.H., Weemaes C.M., Taylor M.A., van Deuren M., Willemsen M.A. 2012. Presence of ATM protein and residual kinase activity correlates with the phenotype in ataxia-telangiectasia: a genotype-phenotype study // *Hum. Mutat.* Vol.33. No.3. P.561–571.
- Vijg J. 2000. Somatic mutations and aging: a re-evaluation // *Mutat. Res.* Vol.447. No.1. P.117–135.
- Vijg J. 2014. Aging genomes: A necessary evil in the logic of life // *Bioessays.* Vol.36. No.3. P.282–292.
- Vijg J., Mullaart E., Lohman P.H., Knook D.L. 1985. UV-induced unscheduled DNA synthesis in fibroblasts of aging inbred rats // *Mutat. Res.* Vol.146. No.2. P.197–204.
- Vijg J., Suh Y. 2013. Genome instability and aging // *Annu. Rev. Physiol.* Vol.75. P.645–668.
- Vogel E.W., Nivard M.J. 1997. The response of germ cells to ethylene oxide, propylene oxide, propylene imine and methyl methanesulfonate is a matter of cell stage-related DNA repair // *Environ. Mol. Mutagen.* Vol.29. No.2. P.124–135.
- Vogel H., Lim D.S., Karsenty G., Finegold M., Hasty P. 1999. Deletion of Ku86 causes early onset of senescence in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol.96. No.19. P.10770–10775.
- von Kobbe C., Harrigan J.A., Schreiber V., Stiegler P., Piotrowski J., Dawut L., Bohr V.A. 2004. Poly(ADP-ribose) polymerase 1 regulates both the exonuclease and helicase activities of the Werner syndrome protein // *Nucleic Acids Res.* Vol.32. P.4003–4014.
- von Sonntag C. 2006. Free-radical-induced DNA damage and its repair: A chemical perspective. Berlin: Springer. 523 p.
- Vyjayanti V.N., Rao K.S. 2006. DNA double strand break repair in brain: reduced NHEJ activity in aging rat neurons // *Neurosci. Lett.* Vol.393. No.1. P.18–22.
- Wachsman J.T. 1997. DNA methylation and the association between genetic and epigenetic changes: relation to carcinogenesis // *Mutat. Res.* Vol.375. No.1. P.1–8.
- Wallace D.C. 2005. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine // *Annu. Rev. Genet.* Vol.39. P.359–407.

- Wallace N.A., Belancio V.P., Deininger P.L. 2008. L1 mobile element expression causes multiple types of toxicity // *Gene*. Vol.419. No.1–2. P.75–81.
- Walter C.A., Zhou Z.Q., Manguino D., Ikeno Y., Reddick R., Nelson J., Intano G., Herbert D.C., McMahan C.A., Hanes M. 2001. Health span and life span in transgenic mice with modulated DNA repair // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* Vol.928. P.132–140.
- Wang A.L., Lukas T.J., Yuan M., AH. N. 2008a. Increased mitochondrial DNA damage and down-regulation of DNA repair enzymes in aged rodent retinal pigment epithelium and choroid // *Mol. Vis.* Vol.14. P.644–651.
- Wang A.L., Lukas T.J., Yuan M., Neufeld A.H. 2010. Age-related increase in mitochondrial DNA damage and loss of DNA repair capacity in the neural retina // *Neurobiol. Aging*. Vol.31. No.11. P.2002–2010.
- Wang J., Cao H., You C., Yuan B., Bahde R., Gupta S., Nishigori C., Niedernhofer L.J., Brooks P.J., Wang Y. 2012. Endogenous formation and repair of oxidatively induced G[8-5 m]T intrastrand cross-link lesion // *Nucleic Acids Res.* Vol.40. No.15. P.7368–7374.
- Wang J., Geesman G.J., Hostikka S.L., Atallah M., Blackwell B., Lee E., Cook P.J., Pasaniuc B., Shariat G., Halperin E., Dobke M., Rosenfeld M.G., Jordan I.K., Lunyak V.V. 2011. Inhibition of activated pericentromeric SINE/Alu repeat transcription in senescent human adult stem cells reinstates self-renewal // *Cell Cycle*. Vol.10. No.17. P.3016–3030.
- Wang L.C., Gautier J. 2010. The Fanconi anemia pathway and ICL repair: implications for cancer therapy // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* Vol.45. No.5. P.424–439.
- Wang R.H., Sengupta K., Li C., Kim H.S., Cao L., Xiao C., Kim S., Xu X., Zheng Y., Chilton B., Jia R., Zheng Z.M., Appella E., Wang X.W., Ried T., Deng C.X. 2008b. Impaired DNA damage response, genome instability, and tumorigenesis in SIRT1 mutant mice // *Cancer Cell*. Vol.14. No.4. P.312–323.
- Wang S.C., Oelze B., Schumacher A. 2008c. Age-specific epigenetic drift in late-onset Alzheimer's disease // *PLoS ONE*. Vol.3. No.7. P.e2698.
- Wang X., Andreassen P.R., D'Andrea A.D. 2004. Functional interaction of monoubiquitinated FANCD2 and BRCA2/FANCD1 in chromatin // *Mol. Cell. Biol.* Vol.24. No.13. P.5850–5862.
- Wang Y., Spitz M.R., Lee J.J., Huang M., Lippman S.M., Wu X. 2007. Nucleotide excision repair pathway genes and oral premalignant lesions // *Clin. Cancer. Res.* Vol.13. No.12. P.3753–3758.
- Wang Y.J., Ho Y.S., Lo M.J., Lin J.K. 1995. Oxidative modification of DNA bases in rat liver and lung during chemical carcinogenesis and aging // *Chem Biol Interact.* Vol.94. No.2. P.135–145.

- Weaver A.N., Yang E.S. 2013. Beyond DNA Repair: Additional Functions of PARP-1 in Cancer // *Front Oncol.* Vol.3. P.290.
- Webster N.J., Resnik J.L., Reichart D.B., Strauss B., Haas M., Seely B.L. 1996. Repression of the insulin receptor promoter by the tumor suppressor gene product p53: a possible mechanism for receptor overexpression in breast cancer // *Cancer Res.* Vol.56. No.12. P.2781–2788.
- Weeda G., Donker I., de Wit J., Morreau H., Janssens R., Vissers C.J., Nigg A., van Steeg H., Bootsma D., Hoeijmakers J.H. 1997. Disruption of mouse ERCC1 results in a novel repair syndrome with growth failure, nuclear abnormalities and senescence // *Curr. Biol.* Vol.7. No.6. P.427–439.
- Wei Q., Matanoski G.M., Farmer E.R., Hedayati M.A., Grossman L. 1993. DNA repair and aging in basal cell carcinoma: a molecular epidemiology study // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol.90. No.4. P.1614–1618.
- Wei Q., Shen H., Wang L.E., Duphorne C.M., Pillow P.C., Guo Z., Qiao Y., Spitz M.R. 2003. Association between low dietary folate intake and suboptimal cellular DNA repair capacity // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* Vol.12. No.10. P.963–969.
- Weinberger M., Feng L., Paul A., Smith D.L.J., Hontz R.D., Smith J.S., Vujcic M., Singh K.K., Huberman J.A., Burhans W.C. 2007. DNA replication stress is a determinant of chronological lifespan in budding yeast // *PLoS ONE.* Vol.2. No.8. P.e748.
- Weinert B.T., Rio D.C. 2007. DNA strand displacement, strand annealing and strand swapping by the *Drosophila* Bloom's syndrome helicase // *Nucleic Acids Res.* Vol.35. No.4. P.1367–1376.
- Weinert B.T., Timiras P.S. 2003. Invited review: Theories of aging // *J. Appl. Physiol.* Vol.95. No.4. P.1706–1716.
- Werner H., Karnieli E., Rauscher F.J., LeRoith D. 1996. Wild-type and mutant p53 differentially regulate transcription of the insulin-like growth factor I receptor gene // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol.93. No.16. P.8318–8323.
- Wesierska-Gadek J., Schmid G. 2001. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 regulates the stability of the wild-type p53 protein // *Cell. Mol. Biol. Lett.* Vol.6. P.117–140.
- Wilson D.M.I., Bohr V.A. 2007. The mechanics of base excision repair, and its relationship to aging and disease // *DNA Repair.* Vol.6. No.4. P.544–559.
- Wilson V.L., Smith R.A., Ma S., Cutler R.G. 1987. Genomic 5-methyldeoxycytidine decreases with age // *J. Biol. Chem.* Vol.262. No.21. P.9948–9951.
- Wink D.A., Laval J. 1994. The Fpg protein, a DNA repair enzyme, is inhibited by the biomediator nitric oxide in vitro and in vivo // *Carcinogenesis.* Vol.15. No.10. P.2125–2129.

- Wojda A., Witt M. 2003. Manifestations of ageing at the cytogenetic level // *J. Appl. Genet.* Vol.44. No.3. P.383–399.
- Wolfson M., Budovsky A., Tacutu R., Fraifeld V. 2009. The signaling hubs at the crossroad of longevity and age-related disease networks // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* Vol.41. No.3. P.516–520.
- Wolfson M., Tacutu R., Budovsky A., Aizenberg N., Fraifeld V. 2008. MicroRNAs: Relevance to Aging and Age-Related Diseases // *Open Longevity Science.* Vol.10. P.66–75.
- Woodruff R.C., Thompson J.N., Jr. 2003. The role of somatic and germline mutations in aging and a mutation interaction model of aging // *J. Anti Aging Med.* Vol.6. No.1. P.29–39.
- Wossidlo M., Arand J., Sebastiano V., Lepikhov K., Boiani M., Reinhardt R., Scholer H., Walter J. 2010. Dynamic link of DNA demethylation, DNA strand breaks and repair in mouse zygotes // *EMBO J.* Vol.29. No.11. P.1877–1888.
- Wu Y., Jin M., Liu B., Liang X., Yu Y., Li Q., Ma X., Yao K., Chen K. 2011. The association of XPC polymorphisms and tea drinking with colorectal cancer risk in a Chinese population // *Mol. Carcinog.* Vol.50. No.3. P.189–198.
- Wyka I.M., Dhar K., Binz S.K., Wold M.S. 2003. Replication protein A interactions with DNA: differential binding of the core domains and analysis of the DNA interaction surface // *Biochemistry.* Vol.42. No.44. P.12909–12918.
- Xing J., Witherspoon D.J., Ray D.A., Batzer M.A., Jorde L.B. 2007. Mobile DNA elements in primate and human evolution // *Am. J. Phys. Anthropol. Suppl.* 45. P.2–19.
- Xu M., Bai L., Gong Y., Xie W., Hang H., Jiang T. 2009. Structure and functional implications of the human rad9-hus1-rad1 cell cycle checkpoint complex // *J. Biol. Chem.* Vol.284. No.31. P.20457–20461.
- Xu S., Bai P., Little P.J., Liu P. 2013. Poly(ADP-ribose) Polymerase 1 (PARP1) in Atherosclerosis: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Implications // *Med. Res. Rev.* Vol.34. No.3. P.644–675.
- Xu Y., Ashley T., Brainerd E.E., Bronson R.T., Meyn M.S., Baltimore D. 1996. Targeted disruption of ATM leads to growth retardation, chromosomal fragmentation during meiosis, immune defects, and thymic lymphoma // *Genes Dev.* Vol.10. No.19. P.2411–2422.
- Yahata T., Takanashi T., Muguruma Y., Ibrahim A.A., Matsuzawa H., Uno T., Sheng Y., Onizuka M., Ito M., Kato S., Ando K. 2011. Accumulation of oxidative DNA damage restricts the self-renewal capacity of human hematopoietic stem cells // *Blood.* Vol.118. No.11. P.2941–2950.
- Yajima H., Lee K.J., Zhang S., Kobayashi J., Chen B.P. 2009. DNA double-strand break formation upon UV-induced replication stress

- activates ATM and DNA-PKcs kinases // *J. Mol. Biol.* Vol.383. No.3. P.800–810.
- Yamamori T., DeRicco J., Naqvi A., Hoffman T.A., Mattagajasingh I., Kasuno K., Jung S.B., Kim C.S., Irani K. 2010. SIRT1 deacetylates APE1 and regulates cellular base excision repair // *Nucleic Acids Res.* Vol.38. No.3. P.832–845.
- Yamamoto M.L., Hafer K., Reliene R., Fleming S., Kelly O., Hacke K., Schiestl R.H. 2011. Effects of 1 GeV/nucleon  $^{56}\text{Fe}$  particles on longevity, carcinogenesis and neuromotor ability in Atm-deficient mice // *Radiat. Res.* Vol.175. No.2. P.231–239.
- Yamamoto O., Fuji I., Yoshida T., Cox A.B., Lett J.T. 1988. Age dependency of base modification in rabbit liver DNA // *J. Gerontol.* Vol.43. No.5. P.B132–B136.
- Yang H., Li Q., Fan J., Holloman W.K., Pavletich N.P. 2005. The BRCA2 homologue Brh2 nucleates RAD51 filament formation at a dsDNA-ssDNA junction // *Nature reviews. Cancer.* Vol.433. No.7026. P.653–657.
- Yang Z., Roginskaya M., Colis L.C., Basu A.K., Shell S.M., Liu Y., Musich P.R., Harris C.M., Harris T.M., Zou Y. 2006. Specific and efficient binding of xeroderma pigmentosum complementation group A to double-strand/single-strand DNA junctions with 3'- and/or 5'-ssDNA branches // *Biochemistry.* Vol.45. No.51. P.15921–15930.
- Ying J., Srivastava G., Hsieh W.S., Gao Z., Murray P., Liao S.K., Ambinder R., Tao Q. 2005. The stress-responsive gene GADD45G is a functional tumor suppressor, with its response to environmental stresses frequently disrupted epigenetically in multiple tumors // *Clin. Cancer. Res.* Vol.11. No.18. P.6442–6449.
- Yoshida T., Maeda A., Horinaka M., Shiraishi T., Nakata S., Wakada M., Yogosawa S., Sakai T. 2005. Quercetin induces gadd45 expression through a p53-independent pathway // *Oncol. Rep.* Vol.14. No.5. P.1299–1303.
- Yu C.E., Oshima J., Fu Y.H., Wijsman E.M., Hisama F., Alisch R., Matthews S., Nakura J., Miki T., Ouais S., Martin G.M., Mulligan J., Schellenberg G.D. 1996. Positional cloning of the Werner's syndrome gene // *Science.* Vol.272. No.5259. P.258–262.
- Yuan J., Chen J. 2009. N terminus of CtIP is critical for homologous recombination-mediated double-strand break repair // *J. Biol. Chem.* Vol.284. No.46. P.31746–31752.
- Zahn J.M., Sonu R., Vogel H., Crane E., Mazan-Mameczarz K., Rabkin R., Davis R.W., Becker K.G., Owen A.B., Kim S.K. 2006. Transcriptional profiling of aging in human muscle reveals a common aging signature // *PLoS Genet.* Vol.2. No.7. P.e115.

- Zempleni J., Chew Y.C., Bao B., Pestinger V., Wijeratne S.S. 2009. Repression of transposable elements by histone biotinylation // *J. Nutr.* Vol.139. No.12. P.2389–2392.
- Zhang G., Li J., Purkayastha S., Tang Y., Zhang H., Yin Y., Li B., Liu G., Cai D. 2013. Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK- $\beta$ , NF- $\kappa$ B and GnRH // *Nature*. Vol.497. No.7448. P.211–216.
- Zhang Q., Zhao X.H., Wang Z.J. 2008. Flavones and flavonols exert cytotoxic effects on a human oesophageal adenocarcinoma cell line (OE33) by causing G2/M arrest and inducing apoptosis // *Food Chem. Toxicol.* Vol.46. No.6. P.2042–2053.
- Zhang Y., Zhang L., Bai J., Ge H., Liu P. 2010. Expression changes in DNA repair enzymes and mitochondrial DNA damage in aging rat lens // *Mol. Vis.* Vol.16. P.1754–1763.
- Zhao B., Benson E.K., Qiao R. 2009. Cellular senescence and organismal ageing in the absence of p21<sup>CIP1/WAF1</sup> in *ku80*<sup>-/-</sup> mice // *EMBO Rep.* Vol.10. No.1. P.71–78.
- Zheng J.P., Ju D., Jiang H., Shen J., Yang M., Li L. 2010. Resveratrol induces p53 and suppresses myocardin-mediated vascular smooth muscle cell differentiation // *Toxicol. Lett.* Vol.199. No.2. P.115–122.

*Научное издание*

Михаил Вячеславович ШАПОШНИКОВ,  
Екатерина Николаевна ПРОШКИНА,  
Любовь Алексеевна ШИЛОВА,  
Алексей Александрович МОСКАЛЕВ

**Роль репарации повреждений ДНК в долголетию.**

Москва: Товарищество научных изданий КМК. 2015. 164 с.

*При участии ИП Михайлова К.Г.*

Главный редактор издательства: *К.Г. Михайлов*

Оригинал-макет и обложка: *М.В. Скороходова*

Подписано в печать 04.06.2015.

Формат 60×90/16. Объём 10,25 п.л. Бумага офсетн. Тираж 300 экз.