БИОХИМИЯ, 2024, том 89, вып. 2, с. 369 – 372

УДК 577.017

ДВА ТИПА КРИВЫХ ДОЖИТИЯ У РАЗЛИЧНЫХ ЛИНИЙ ПРОГЕРИЧЕСКИХ МЫШЕЙ

Мини-обзор

© 2024 С.С. Соколов, Ф.Ф. Северин*

НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119992 Москва, Россия; электронная почта: severin@belozersky.msu.ru

Поступила в редакцию 26.08.2023
После доработки 02.12.2023
Принята к публикации 29.12.2023

На протяжении большей части срока жизни многих видов животных вероятность их смерти увеличивается с возрастом. Закон Гомперца утверждает, что это увеличение имеет экспоненциальную зависимость. В данной работе мы сравнивали литературные данные по кинетикам дожития у различных линий прогерических мышей. Визуальный анализ показал, что у шести из таких быстро стареющих мутантов вероятность смерти не имеет строгой зависимости от возраста. Напротив, у десяти линий прогерических мышей кривые дожития похожи на таковые контрольных животных, то есть, подчиняясь закону Гомперца, похожи по форме на перевёрнутую экспоненту. Интересно, что эти десять мутаций вызывают совершенно разные нарушения функционирования клеток. Мы предполагаем, что общее у этих мутаций – это сокращение срока жизни клеток и/или ускорение перехода в состояние senescence. Таким образом, наши данные, как и данные многих ранее опубликованных работ, указывают на то, что старение организма является следствием старения отдельных клеток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: прогерия, кривые дожития, закон Гомперца, старение.

DOI: 10.31857/S0320972524020126 **EDN:** XMBURJ

Начиная с середины девяностых, Владимир Петрович много работал над различными аспектами процесса старения. Его разработки по теории феноптоза органично дополняли практический проект по ионам Скулачёва. Было много статей на тему старения, книга, конференции. Были семинары по четвергам. С его уходом в нашем институте интерес к теме старения как-то угас. Пользуюсь случаем, чтобы обратиться к читателям журнала «Биохимия», участникам тех семинаров: а может, возобновим четверговые семинары по геронтологии? Неужели все наши общие интеллектуальные усилия на тему старения уже в прошлом?

Конечно же, вопросы старения он и я обсуждали не только на семинарах, а ещё и дома, ну или на прогулке с собакой. Мне не хватает этих бесед. Думаю, его заинтересовал бы один любопытный факт, который обнаружился в процессе чтения литературы по быстро стареющим мышам.

Фёдор

В лабораторной практике широко используются мыши с мутациями, вызывающими ускоренное старение. В частности, это делается для того, чтобы опыты по продолжительности жизни мышей не занимали слишком много времени. Важно отличать прогерические мутации от мутаций, просто сокращающих срок жизни животного. Прогерическими считаются такие животные, продолжительность жизни которых значительно ниже, чем у контрольных, и при этом у них с возрастом

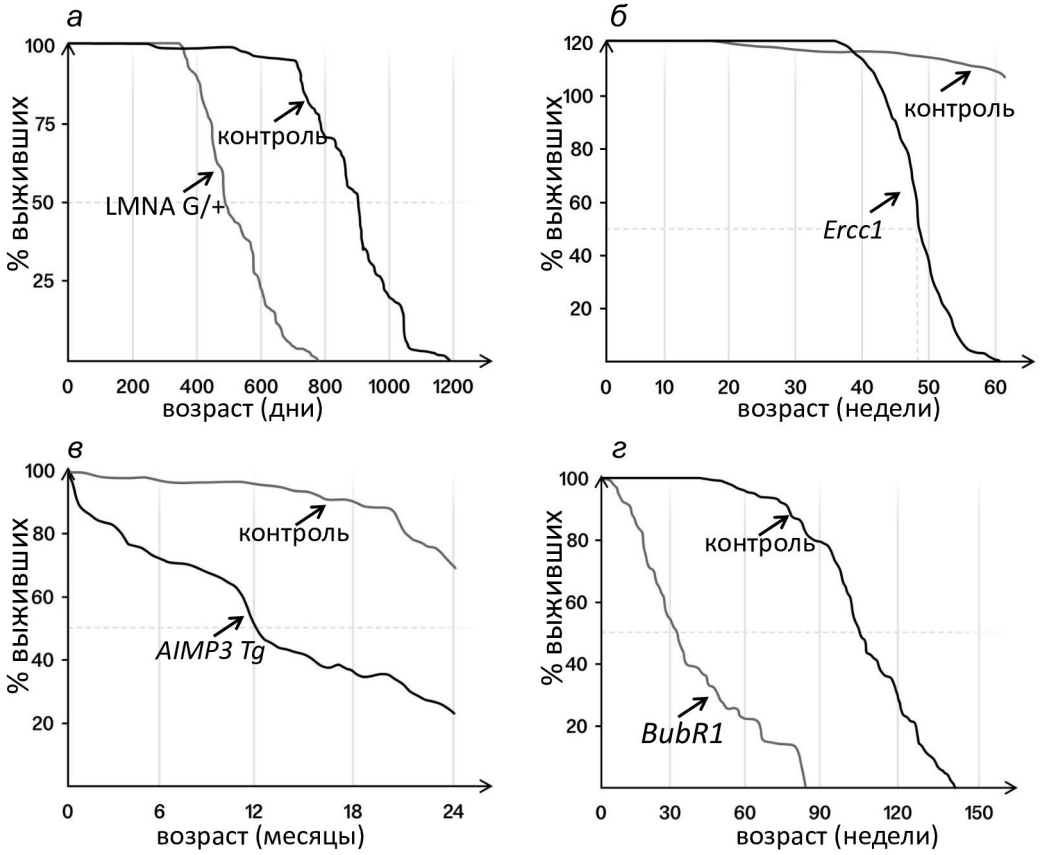
* Адресат для корреспонденции.

проявляются типичные признаки старения, такие как кифоз, атрофия жировой и мышечной тканей, кардиомиопатия и ряд других (см. обзор Liao et al. [1]). Как ни странно, в наборе этих признаков не присутствует форма кривой дожития мышей. Хорошо известно, что увеличение вероятности смерти с возрастом происходит согласно экспоненциальной зависимости. Это закон Гомперца, которому подчиняются кинетики дожития мышей, людей и многих других живых существ (см. обзор Gavrilov et al. [2]). В этой работе мы попытались определить, кривые дожития каких из прогерических линий мышей, согласно закону Гомперца, имеют форму перевёрнутой экспоненты (или похожую на неё).

Визуальный анализ форм кривых показал, что они бывают двух типов. Один тип кривых похож на таковой для контрольных мышей, то есть, видимо, соответствует закону Гомперца. Второй тип кривых существенно отличается от первого. Можно предположить, что у этих прогерических мышей вероятность смерти не зависит от возраста. На панелях *а* и *б* рисунка представлены примеры кривых дожития первого типа, на панелях *в* и *г* – второго. График *а* представляет кривую дожития мутанта *Lmna*^{G608G}. График *б* – мутант *Ercc1*$^{-/-}$, *в* – мутант *BubR1*$^{H/H}$; *г* – мутант *AIMP3*Tg. Графики взяты из работ Cabral et al., Vermeij et al., Wijshake et al. и Oh et al. [3–6] соответственно.

В таблице приведено большинство используемых в лабораторной практике линий прогерических мышей (согласно таблице 5.2 обзора Liao et al. [1]). По результатам визуального анализа эти линии разделены на две группы: те, кривые дожития которых похожи на кривые на рисунке, *а* и *б*, и те, которые сходны с таковыми из панелей *в* и *г*. Как видно из таблицы, кривые дожития у десяти мутантных линий похожи на таковые контрольных мышей, то есть как на панелях *а* и *б* (левый столбец).

Примечательно, что мутации, представленные в левом столбце таблицы, имеют совершенно разную природу. Они затрагивают белок ядерной оболочки ламин А, репарацию ядерной ДНК, репликацию митохондриальной ДНК, защиту от окислительного стресса, деацетилирование гистонов, супрессию роста опухолей. Тем не менее эти совершенно разные вмешательства в физиологию клеток имеют, очевидно, очень похожий результат на уровне организма: ускорение кинетики старения в рамках закона Гомперца. Как это можно объяснить? Возможно, все эти мутации, каждая



Два типа кривых дожития прогерических мышей. На панелях *а* и *б* показаны кривые, похожие на таковые для контрольных животных. Кривые на панелях *в* и *г* визуально отличаются от представленных на панелях *а* и *б*. Графики построены по данным из работ, указанных в тексте

Мутации, вызывающие у мышей ускоренное старение, и функции белков, кодируемых мутированными генами

Линии мышей с кривыми дожития, похожими на контрольные	Линии мышей, у которых вероятность смерти визуально не зависит от возраста
Lmna^{G608G}, ламин А, белок ядерной оболочки	*ku86*$^{-/-}$, рекомбинация, репарация двунитевых разрывов ДНК
Xpd$^{-/-}$, ДНК-репараза	*top3B*$^{-/-}$, топоизомераза
Ercc1$^{-/-}$, ДНК-репараза	*BubR1*$^{h/h}$, митотический чекпоинт
PolgA$^{(mut)}$, митохондриальная ДНК-полимераза	*Terc1*$^{-/-}$*Atm*$^{-/-}$, поддержка теломер
Sod1$^{-/-}$, супероксиддисмутаза	*Sirt1*$^{-/-}$, деацетилаза гистонов
MsrA$^{-/-}$, метионин сульфоксидредуктаза	*AIMP3*Tg, супрессор роста опухолей
p62$^{-/-}$, белок-адаптор, функция при аутофагии и окислительном стрессе	
Mtr$^{-/-}$, теломераза	
Sirt6$^{-/-}$, деацетилаза гистонов	
p53$^{+/m}$, супрессор роста опухолей	

своим уникальным образом, либо снижают срок жизни клеток, либо ускоряют переход в состояние senescence. Действительно, хорошо известно, что при старении изменяется тканевый состав органов. Например, в скелетных мышцах миофибриллы атрофируются и заменяются клетками жировой и соединительной тканей. Кроме того, в различных тканях с возрастом увеличивается доля клеток в состоянии senescence.

Другими словами, это наблюдение является ещё одним доводом в пользу того, что первичная причина старения – это старение индивидуальных клеток, а не, например, возрастные изменения в межклеточных взаимодействиях. То, что прогерические мутации укорачивают срок жизни культуральных клеток, показано как минимум для двух мутаций из левого столбца таблицы. Есть данные о том, что старение первичных фибробластов, взятых у больных прогерией, вызванной мутацией в ламине А, происходит быстрее, чем у контрольных клеток [7]. То же самое наблюдается у предшественников клеток крови (hematopoetic progenitors) из прогерических мышей с нокаутированным геном [8]. В этих двух работах исследовалось так называемое репликативное старение.

Надо отметить, что существует два типа экспериментальных моделей старения культуральных клеток – старение репликативное и хронологическое. Большинство работ этого направления посвящено репликативному старению. Так, было показано, что количество делений первичных фибробластов ограничено лимитом Хейфлика. Хронологическое старение связано с тем, что после достижения состояния монослоя деление клеток прекращается, и через некоторое время клетки начинают умирать. Обе модели имеют свои ограничения, но при этом успешно используются для поиска геропротекторов [9].

Наконец, можно задать вопрос: могут ли геропротекторы либо генетические вмешательства изменить тип кривой дожития прогерических мышей? Нам не удалось найти примеров превращения кривой первого типа (визуально подчиняющейся закону Гомперца) в кривую второго типа. Например, митохондриально направленный антиоксидант SkQ1 достоверно увеличивает продолжительность жизни мышей линии *PolgA*$^{(mut)}$, но форма кривой дожития при этом не меняется (работа Shabalina et al. [10], рис. 9). Кривые же второго типа могут измениться. Так, делеция гена *p21*, экспрессия которого активируется при повреждении ДНК, продлевает жизнь мышам с делецией теломеразы Terc1. При этом форма кривой дожития становится визуально похожей на перевёрнутую экспоненту (Choudhury et al. [11], рисунок).

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (22-24-00533).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. В рамках данного исследования опыты с участием людей или животных в качестве объектов не производились.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Liao, C.-Y., and Kennedy, B. K. (2014) Mouse models and aging: longevity and progeria, *Curr. Top. Dev. Biol.*, **109**, 249-285. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397920-9.00003-2.
2. Gavrilov, L. A. and Gavrilova, N. S. (2015) New developments in the biodemography of aging and longevity, *Gerontology*, **61**, 364-371, https://doi.org/10.1159/000369011.
3. Cabral, W. A., Tavarez, U. L., Beeram, I., Yeritsyan, D., Boku, Y. D., Eckhaus, M. A., et al. (2021) Genetic reduction of mTOR extends lifespan in a mouse model of Hutchinson-Gilford Progeria syndrome, *Aging Cell*, **20**, e13457, https://doi.org/10.1111/acel.13457.
4. Vermeij, W. P., Dollé, M. E. T., Reiling, E., Jaarsma, D., Payan-Gomez, C., Bombardieri, C. R., et al. (2016) Restricted diet delays accelerated ageing and genomic stress in DNA-repair-deficient mice, *Nature*, **537**, 427-431, https://doi.org/10.1038/nature19329.
5. Wijshake, T., Malureanu, L. A., Baker, D. J., Jeganathan, K. B., van de Sluis, B., and van Deursen, J. M. (2012) Reduced life- and healthspan in mice carrying a mono-allelic BubR1 MVA mutation, *PLoS Genet.*, **8**, e1003138, https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003138.
6. Oh, Y. S., Kim, D. G., Kim, G., Choi, E.-C., Kennedy, B. K., Suh, Y., et al. (2010) Downregulation of lamin A by tumor suppressor AIMP3/p18 leads to a progeroid phenotype in mice, *Aging Cell*, **9**, 810-822, https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2010.00614.x.
7. Goldman, R. D., Shumaker, D. K., Erdos, M. R., Eriksson, M., Goldman, A. E., Gordon, L. B., et al. (2004) Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 8963-8968, https://doi.org/10.1073/pnas.0402943101.
8. Prasher, J. M., Lalai, A. S., Heijmans-Antonissen, C., Ploemacher, R. E., Hoeijmakers, J. H. J., Touw, I. P., et al. (2005) Reduced hematopoietic reserves in DNA interstrand crosslink repair-deficient *Ercc1*$^{-/-}$ mice, *EMBO J.*, **24**, 861-871, https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600542.
9. Khokhlov, A. N., and Morgunova, G. V. (2017) Testing of geroprotectors in experiments on cell cultures: pros and cons, in *Anti-Aging Drugs: From Basic Research to Clinical Practice* (Vaiserman, A. M., ed), Royal Society of Chemistry, p. 53-74, https://doi.org/10.1039/9781782626602-00051.
10. Shabalina, I. G., Vyssokikh, M. Y., Gibanova, N., Csikasz, R. I., Edgar, D., et al. (2017) Improved health-span and lifespan in mtDNA mutator mice treated with the mitochondrially targeted antioxidant SkQ1, *Aging (Albany NY)*, **9**, 315-339, https://doi.org/10.18632/aging.101174.
11. Choudhury, A. R., Ju, Z., Djojosubroto, M. W., Schienke, A., Lechel, A., et al. (2007) Cdkn1a deletion improves stem cell function and lifespan of mice with dysfunctional telomeres without accelerating cancer formation, *Nat. Genet.*, **39**, 99-105, https://doi.org/10.1038/ng1937.

TWO TYPES OF SURVIVAL CURVES OF DIFFERENT LINES OF PROGERIC MICE

Mini-Review

S. S. Sokolov and F. F. Severin*

Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, 119992 Moscow, Russia; e-mail: severin@belozersky.msu.ru

For the most of their lifespan, the probability of death for many animal species increases with age. Gompertz's law states that this increase is exponential. In this work, we have compared previously published data on the survival kinetics of different lines of progeric mice. Visual analysis showed that in six lines of these rapidly aging mutants, the probability of death did not strictly depend on age. In contrast, ten lines of progeric mice have the survival curves similar to those of the control animals, that is, in agreement with Gompertz's law, similar to the shape of an exponential curve upside down. Interestingly, these ten mutations cause completely different cell malfunctions. We speculate that what these mutations have in common is a reduction in the lifespan of cells and/or an acceleration of the transition to the state of cell senescence. Thus, our analysis, similar to the conclusions of many previously published works, indicates that the aging of an organism is a consequence of the aging of individual cells.

Keywords: progeria, survival curves, Gompertz law, aging