

АКТИВНОСТЬ СИСТЕМ РЕПАРАЦИИ ДНК В КЛЕТКАХ ДОЛГОЖИВУЩИХ ГРЫЗУНОВ И ЛЕТУЧИХ МЫШЕЙ

Обзор

© 2024 А.А. Попов¹, И.О. Петрусева¹, О.И. Лаврик^{1,2*}

¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
630090 Новосибирск, Россия; электронная почта: lavrik@niboch.nsc.ru

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,
630090 Новосибирск, Россия

Поступила в редакцию 24.01.2024

После доработки 15.03.2024

Принята к публикации 03.04.2024

Накопление в геномной ДНК повреждений различного происхождения может приводить к нарушению стабильности генома, что рассматривается как одна из главных причин старения клеток. Имеющиеся в клетках млекопитающих системы репарации ДНК обеспечивают эффективное удаление повреждений и восстановление структуры генома, в связи с чем активность данных систем, как предполагается, может быть взаимосвязана с высокой максимальной продолжительностью жизни, наблюдаемой у долгоживущих млекопитающих. В обзоре обсуждаются имеющиеся к настоящему времени результаты работ по определению активности систем репарации ДНК и изучению свойств ключевых белков-регуляторов данного процесса в клетках долгоживущих грызунов и летучих мышей. На основании рассмотренных в обзоре работ можно заключить, что долгоживущие грызуны и летучие мыши, в целом, демонстрируют высокую эффективность в функционировании и регуляции систем репарации ДНК. Тем не менее в контексте изучения репарации ДНК в клетках долгоживущих грызунов и летучих мышей все еще остается ряд недостаточно изученных вопросов, которые открывают перспективы к проведению дальнейших исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: репарация ДНК, клеточное старение, долголетие, поли(ADP-рибоза)-полимераза 1, сиртуин 6.

DOI: 10.31857/S0320972524060032 EDN: XMKEQY

ВВЕДЕНИЕ

Старение представляет собой возрастное ухудшение физиологических функций организма, которое может стать основой для развития сердечно-сосудистых, раковых и нейродегенеративных заболеваний. На клеточном уровне процесс старения проявляется в результате патологических изменений клеточного гомеостаза, сопровождаемая необратимой остановкой клеточного цикла, приобретением клетками характерного фенотипа, развитием хронической воспалительной реакции на тканевом уровне и многими другими призна-

ками [1]. Возрастное накопление «стареющих» клеток в организме, обусловленное снижением эффективности их удаления из тканей, способствует старению организма и развитию ассоциированных со старением заболеваний [2]. Одной из главных причин старения клеток является нарушение структуры генома, которое может возникать как спонтанно (ошибки репликации, дезаминирование азотистых оснований и депуринизация), так и в результате воздействия факторов экзогенного (УФ-излучение, лекарственные препараты и т.д.) и эндогенного (реакционноспособные формы кислорода) происхождения [3–6]. В поддержание

Принятые сокращения: BER – эксцизионная репарация оснований; HR – гомологичная рекомбинация; NER – эксцизионная репарация нуклеотидов; NHEJ – негомологичное соединение концов ДНК; PARP1 – поли(ADP-рибоза)-полимераза 1; SIRT6 – гистондеацетилаза сиртуин 6.

* Адресат для корреспонденции.

стабильности генома млекопитающих вовлечены различные клеточные механизмы [7–9], среди которых важнейшую роль играют системы репарации ДНК. Рассмотрению связи репарации ДНК со старением посвящено много работ [5, 10, 11]; и на сегодняшний день известно, что снижение активности систем репарации ДНК ведет к увеличению количества повреждений в геноме и скорости их накопления, что значительно увеличивает риск развития патологий, ассоциированных со старением [9, 12, 13]. Вместе с тем результаты сравнительных исследований активности систем репарации ДНК, а также характерных особенностей, сопряженных с функционированием и регуляцией этих систем у долгоживущих млекопитающих, практически не обсуждались ранее. Представление актуальной информации о функциональном статусе систем репарации ДНК и особенностях работы соответствующих белков в клетках долгоживущих млекопитающих могло бы способствовать более детальному пониманию связи репарации ДНК со старением.

Наиболее популярными моделями при проведении сравнительных исследований старения у млекопитающих являются различные представители отряда грызунов (Rodentia) [14–16], среди которых имеются животные, демонстрирующие высокую максимальную продолжительность жизни (более чем 30 лет), устойчивость к длительному воздействию окислительного стресса и раковым заболеваниям [17–19]. Большое внимание привлечено также к летучим мышам (Chiroptera), как потенциальным моделям для изучения старения у млекопитающих, в связи с выявленной у многих представителей этого отряда высокой максимальной продолжительности жизни (~30–40 лет) и практически неисследованными особенностями функционирования систем репарации ДНК в их клетках [20]. Таким образом, поиск и изучение этих особенностей, которые могут способствовать стабильности генома и обеспечивать высокую продолжительность жизни долгоживущих грызунов и летучих мышей, представляет огромный исследовательский интерес.

Целью данного обзора является рассмотрение актуальных данных об активности систем репарации ДНК в клетках долгоживущих грызунов и летучих мышей. Первая часть обзора посвящена описанию результатов исследования активности систем репарации ДНК в клетках этих млекопитающих. Во второй части обзора обсуждаются результаты исследования активности NAD^+ -зависимых поли(ADP-рибоза)-полимеразы 1 (poly (ADP-ribose)polymerase 1, PARP1) и гистондеацетилазы сиртуина 6 (sirtuin 6, SIRT6), как основных белков-регуляторов процессов репарации ДНК. Обзор частично перекрывается с недавно

опубликованными работами Yamamura et al. [19], Gorbunova et al. [20] и Boughey et al. [21]. Представленная в обзоре информация о результатах, полученных при исследовании процессов репарации ДНК в клетках долгоживущих грызунов и летучих мышей, может быть актуальна и полезна для исследователей, нацеленных не только на изучение молекулярных основ долголетия млекопитающих, в том числе человека, но и на разработку эффективных стратегий продления жизни и лечение заболеваний, ассоциированных со старением.

АКТИВНОСТЬ СИСТЕМ РЕПАРАЦИИ ДНК

В ответ на повреждения ДНК в клетке активируются специализированные системы репарации ДНК, работа которых сопряжена с регуляцией клеточного цикла и процессом клеточной гибели [22]. Серьезными нарушениями структуры генома, которые при длительном сохранении могут приводить к гибели клеток или переходу их в состояние клеточного старения, являются спонтанно образуемые апурин/апиримидиновые (АП) сайты, одно- и двухцепочечные разрывы, межцепочечные сшивки ДНК–ДНК, а также сшивки ДНК–белок и различные объемные повреждения ДНК. При эффективной работе систем репарации ДНК, таких как эксцизионная репарация оснований (base excision repair, BER) и нуклеотидов (nucleotide excision repair, NER), а также процессов гомологичной рекомбинации (homologous recombination, HR) и негомологичного соединения концов (non-homologous end joining, NHEJ), обеспечивающих удаление широкого спектра повреждений, клеткам удается поддерживать структуру генома, что способствует их нормальной жизнедеятельности. Это дает основание выдвигать репарацию ДНК на роль одного из основных факторов, способствующих долголетию [5]. При поиске взаимосвязи максимальной продолжительности жизни и эффективности функционирования данных систем репарации ДНК был выполнен ряд экспериментальных работ по сравнительному изучению репаративного статуса клеток млекопитающих с различной максимальной продолжительностью жизни: человека, грызунов и летучих мышей.

Секвенирование РНК (RNA sequencing, RNA-seq) и последующий анализ экспрессии 130 генов белков, вовлеченных в репарацию ДНК, выявили, что уровни экспрессии более чем 30 генов, среди которых были гены, кодирующие белки, участвующие в процессах BER и NHEJ, в клетках печени голого землекопа (*Heterocephalus glaber*, ~28 лет) и человека были заметно выше по сравнению с клетками мыши (*Mus musculus*, ~4 года) [23, 24]. Выполненный позже с помощью qPCR количе-

ственный анализ содержания мРНК показал, что в течение 24 часов после УФ-облучения уровни экспрессии ряда генов белков BER и NER в фибробластах мыши значительно возрастали, в то время как клетки голого землекопа не демонстрировали выраженного ответа на уровне экспрессии этих генов. При этом сравнительная оценка активности данных систем репарации показала, что активность белков репарации ДНК у голого землекопа в 1,5–3 раза выше, чем у мыши [25].

В работе Tian et al. [26] методом реактивации экспрессии репортерного белка в клетках хозяина (host cell reactivation, HCR) было показано, что эффективность репарации плазмиды, содержащей множественные УФ-повреждения, белками NER *in vivo* значительно варьирует среди 18 видов грызунов и не коррелирует с продолжительностью жизни. В то же время аналогичным методом, но с использованием другой модельной плазмиды, была впервые установлена прямая корреляция между эффективностью репарации двухцепочечных разрывов белками систем NHEJ и гомологичной рекомбинации (homologous recombination, HR) в легочных ($r^2 = 0,31$; $P < 0,05$) и кожных ($r^2 = 0,57$; $P < 0,01$) фибробластах и продолжительностью жизни исследуемой группы грызунов [26]. Несмотря на некоторые недостатки, связанные со сложностью получения модельных плазмид, достоинства метода HCR делают его дальнейшее применение особенно востребованным для возможности измерения активности систем репарации ДНК на уровне клеток [27].

С помощью RNA-seq было показано, что клетки долгоживущей ближневосточной слепушонки (*Spalax ehrenbergi*, ~20 лет) также демонстрируют более высокие уровни экспрессии генов белков BER и HR по сравнению с клетками короткоживущих серой крысы (*Rattus norvegicus*, ~5 лет) [28] и мыши [29]. Схожие уровни экспрессии генов репарации ДНК у слепушонки и голого землекопа, как предполагается, могут быть следствием адаптации к гипоксическим условиям их обитания. Повышение экспрессии генов белков репарации ДНК в условиях гипоксии также наблюдается у некоторых других грызунов [30, 31].

Выявленная в последующих работах высокая устойчивость клеток голого землекопа к воздействию ДНК-повреждающих агентов (метилметансульфонат, 5-фторурацил и этопозид) [32] и гамма-излучения [33, 34] может быть результатом эффективного функционирования систем репарации ДНК. Фибробласты кожи долгоживущей слепушонки также демонстрируют более высокую устойчивость к воздействию этопозиды по сравнению с клетками человека и мыши, что позволяет клеткам слепушонки избегать индуцированного стрессом старения [35].

Полногеномное секвенирование клеток кишечника и кожи 18 представителей млекопитающих и последующий статистический анализ результатов показали, что скорость накопления мутаций в геноме соматических клеток находится в обратной корреляции с продолжительностью жизни млекопитающих [36]. Примечательно, что скорость накопления мутаций в соматических клетках голого землекопа была почти в 8 раз ниже, чем у мыши. В работе Robinson et al. [12] была проведена количественная оценка уровня и скорости накопления спонтанно образуемых циклопуриновых повреждений ДНК в клетках мышей дикого типа и в клетках мышей с пониженной экспрессией *ERCC1* (NER). С использованием масс-спектрометрии было показано, что уровень содержания циклопуринов в клетках мышей *ERCC1*^{-/-} 5-месячного возраста был выше, чем у мышей дикого типа, и сопоставим с уровнем у трехлетних мышей дикого типа. Таким образом, при отсутствии функционально активной NER скорость накопления спонтанных повреждений ДНК в клетках увеличивается, а уровень спонтанных повреждений достигает такового, характерного для стареющих клеток. Результаты анализа β -галактозидазной активности в совокупности с данными, полученными с помощью метода FISH, показали, что данные повреждения, будучи не устраненными, могут способствовать старению клеток в тканях млекопитающих [12]. Эти предположения были экспериментально подтверждены при дальнейшем изучении мутантных мышей с нокаутом гена *ERCC1*, которые демонстрировали хроническую воспалительную реакцию и характерный старческий фенотип [37].

Исследований, направленных на изучение репарации ДНК в клетках летучих мышей, проведено относительно мало; в контексте определения активности различных систем репарации ДНК исследования прежде не проводились. Сравнительный транскриптомный анализ клеток различных тканей большой ночницы (*Myotis myotis*, ~37 лет) и других млекопитающих с разной продолжительностью жизни, среди которых были мышь, серая крыса, человек и голый землекоп, показал, что в клетках большой ночницы повышен уровень экспрессии генов ряда белков, участвующих в репарации ДНК и регуляции клеточного цикла (например, *ATM*, *PARP1*, *RAD50*, *RFC3*, *RPA1*, *MLH3*, *XRCC5*) [38]. Выполненный позднее транскриптомный анализ образцов крови долгоживущей большой ночницы выявил повышенный уровень экспрессии 32 генов белков различных систем репарации ДНК, среди которых 13 генов кодируют белки системы NER [39]. Примечательно, что уровни экспрессии генов белков репарации ДНК в клетках большой ноч-

ницы увеличиваются с возрастом, в то время как в клетках человека наблюдается снижение уровня экспрессии этих генов. С использованием тех же методов и образцов авторы данной работы позднее провели сравнительный транскриптомный анализ клеток долгоживущей большой ночницы и короткоживущего бархатного складчатогуба (*Molossus molossus*, ~5,6 лет) и показали, что уровни экспрессии генов белков репарации ДНК и генов белков макроаутофагии значительно повышены именно в клетках долгоживущей большой ночницы [40].

На основании рассмотренных данных можно заключить, что долгоживущие грызуны, в отличие от короткоживущих, действительно демонстрируют высокую активность систем репарации ДНК, что способствует своевременному удалению возникающих повреждений ДНК и, как следствие, снижению уровня и скорости их накопления в геноме. В совокупности эти данные подтверждают современные представления о роли репарации ДНК в старении млекопитающих [5]. Однако некоторые противоречия, которые наблюдаются при сопоставлении результатов транскриптомного анализа и оценки активности систем репарации ДНК у грызунов [23–25], указывают на необходимость проведения экспериментов, направленных на дальнейшую идентификацию и изучение белковых участников этого процесса протеомными методами, а также на оценку их активности, поскольку уровни экспрессии генов не всегда коррелируют с уровнями экспрессии соответствующих белков, их содержанием в клетке и тем более с их активностью. Для долгоживущих летучих мышей показано лишь увеличение уровня экспрессии генов, кодирующих белки репарации ДНК, и ничего не известно о функциональном статусе систем репарации ДНК в их клетках. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования с применением методов определения активности систем репарации ДНК и количественной оценки уровня повреждений ДНК.

PARP1 И SIRT6 – КЛЮЧЕВЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ РЕПАРАЦИИ ДНК

Эффективный поиск повреждений, сборка репарационных комплексов и работа белков репарации в значительной степени затруднены ввиду хроматиновой компактизации генома. В этой связи особое внимание привлекают два NAD^+ -зависимых белка – PARP1 и SIRT6, которые играют ключевую роль во многих клеточных процессах, включая регуляцию работы белков репарации, в том числе и доступ последних в хроматиновые области [41, 42].

Наряду с ферментативными функциями PARP1 и SIRT6 выполняют роль «сенсоров» повреждений в ДНК. Проводя реакцию поли (ADP-рибозил)ирования при активации ферментативной активности, вызванной связыванием с повреждением в ДНК, PARP1 способна привлекать к месту повреждения факторы ремоделирования хроматина и белки репарации ДНК, регулируя их и свою собственную активность [43–45]. Имеются данные о том, что через взаимодействие с аутомодифицированной PARP1 в процесс репарации ДНК вовлекается белок p53 [46], который играет важную роль в определении судьбы клетки [47, 48]. Синтезируемые PARP1 разветвленные полимеры поли(ADP-рибозы) (poly(ADP-ribose), PAR) участвуют в образовании немембранных структур, так называемых компартментов, в которых на поврежденном участке ДНК концентрируются белки комплексов репарации для эффективного осуществления этого процесса [49–51]. SIRT6, который производит деацетилирование гистонов и других белков, регулируя их активность, способствует привлечению факторов ремоделирования хроматина и связыванию белков репарации с поврежденными участками ДНК [52, 53]. В ряде работ показано, что SIRT6 одним из первых связывается с двухцепочечными разрывами ДНК, способствуя привлечению и моно(ADP-рибозил)ированию PARP1 [54, 55]. В то же время есть данные, что первым с двухцепочечными разрывами ДНК связывается PARP1, инициируя дальнейшие процессы NHEJ или HR [56, 57]. Помимо репарации ДНК, PARP1 и SIRT6 активно вовлечены в поддержание целостности теломера и регуляцию клеточного цикла [41, 52].

Работ по изучению PARP1 и SIRT6 проведено достаточно много, однако функционирование этих белков ввиду их широкой вовлеченности в самые разнообразные клеточные процессы все еще нуждается в детальном изучении. Большой интерес представляет функциональная взаимосвязь PARP1 и SIRT6 в контексте репарации ДНК, поскольку для осуществления своих каталитических функций оба белка задействуют внутриядерный пул NAD^+ и, по всей видимости, конкурируют за него [58]. Не до конца выясненным остается вопрос о совместном участии PARP1 и SIRT6 в репарации одноцепочечных и двухцепочечных разрывов ДНК; представленные в литературе данные расходятся [54–57].

В контексте изучения старения также имеются противоречивые экспериментальные данные о роли PARP1, полученные с использованием мышей, нокаутных по гену *PARP1*. Есть данные, которые позволяют полагать, что из-за вовлеченности в активацию транскрипционного фактора NF- κ B, стимулирующего воспалительную реакцию путем экспрессии провоспалительных цитокинов,

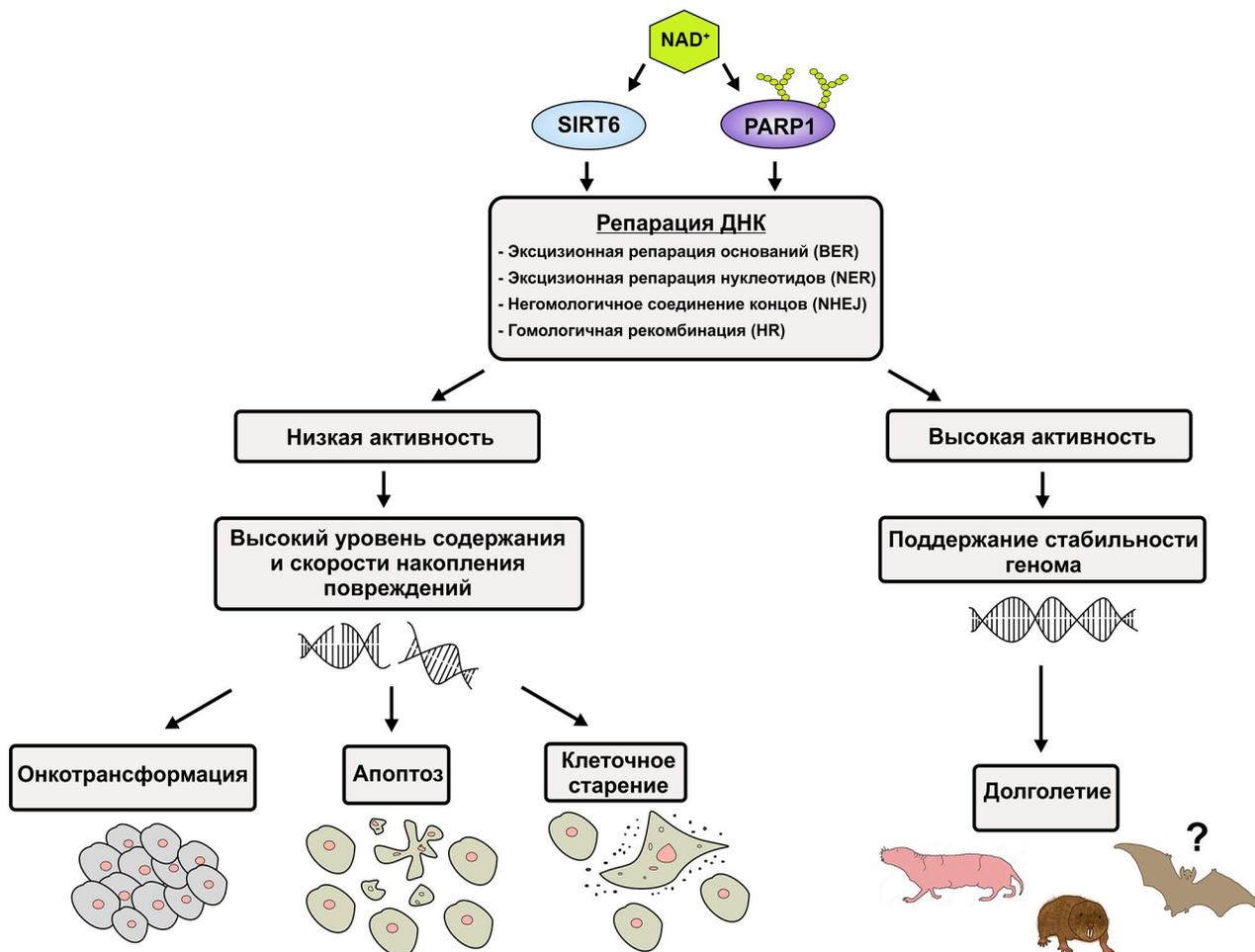
PARP1 может быть причислена к факторам, способствующим старению [59–61]. При этом в работе Piskunova et al [62] было обнаружено, что нокаутные по *PARP1* мыши, наоборот, демонстрируют признаки ускоренного старения. Примечательно, что SIRT6 способствует снижению активации NF-κB путем деацетилирования гистона H3 на участке промотора гена белка NF-κB [63]. Таким образом, изучение PARP1 и SIRT6 является перспективным направлением исследований, результаты которых могли бы способствовать значительному прогрессу не только в понимании того, как организован и регулируется процесс репарации ДНК в клетках млекопитающих, но и какова роль этих белков в старении.

На данный момент работ по сравнению особенностей функционирования PARP1 в клетках млекопитающих с различной продолжительностью жизни проведено совсем немного. Grube и Bürkle [64] впервые выполнили сравнительный анализ активности PARP1 в лейкоцитах 13 видов млекопитающих, который позволил выявить прямую корреляцию ($r^2 = 0,84$; $P < 0,001$) между активностью данного белка и продолжительностью жизни исследованных животных. Позднее эти данные были подкреплены результатами сравнения кинетических характеристик рекомбинантных PARP1 человека и короткоживущей серой крысы [65, 66]. Недавно было показано, что уровень продукции PAR, синтезируемой PARP1 экстракта клеток голого землекопа, был в 1,5–2,5 раза выше, чем у мыши [25,67]. Фотоаффинная модификация белков клеточных экстрактов, выполненная с использованием фотоактивных ДНК, содержащих аналоги интермедиатов BER, показала, что PARP1 голого землекопа в 2–3 раза более эффективно взаимодействовала с модельными ДНК, чем PARP1 мыши. Более высокие выходы продуктов фотоаффинной модификации PARP1 послужили основанием высказать предположение о более высоком содержании этого белка в экстракте клеток голого землекопа [67]. Особенности структуры и функционирования PARP1 голого землекопа в сравнении с аналогичным ферментом мыши, таким образом, требуют дальнейшего исследования.

Недавно в работе Schwarz et al. [68] была проанализирована потенциальная роль PARP1 в деметилировании ДНК эмбриональных стволовых клеток мыши. Деметилирование и последовательное окисление 5-метилцитозина до 5-карбокситозина осуществляется белками комплекса TEN (ten-eleven translocation proteins) [69], после чего 5-карбокситозин удаляется тимин-ДНК-гликозилазой (Thymine-DNA glycosylase, TDG) с образованием АП-сайта, с которым TDG остается связанной, и тем самым ограничивает на некоторое время

доступ к АП-сайту белков BER. С использованием различных биохимических подходов было показано, что PARP1 эмбриональных стволовых клетках мыши осуществляет поли(ADP-рибозил)ирование TDG, способствуя ее быстрой диссоциации из комплекса с ДНК, а также обеспечивает поли (ADP-рибозил)ирование себя и белков BER, необходимое для эффективной репарации АП-сайта *in vitro* и *in vivo* [68]. В совокупности это обеспечивало не только более быстрый оборот TDG и, как следствие, быстрое удаление модифицированных оснований из ДНК, но и опосредованно способствовало снижению уровня метилирования ДНК в клетках мыши. Поскольку скорость метилирования ДНК в клетках крови и кожи млекопитающих обратно коррелирует с величиной максимальной продолжительности жизни ($r^2 = 0,81$ и $0,80$ соответственно; $P < 0,001$) [70], полученные в работе Schwarz et al. [68] результаты подтверждают важную роль PARP1 в регуляции процесса BER и обеспечении долголетия млекопитающих. Стоит отметить, что для эффективной PARP1-опосредованной регуляции BER в клетках млекопитающих критически важным фактором является уровень содержания доступного NAD^+ в клетке [71]. С возрастом в клетках наблюдается снижение уровня NAD^+ и эффективности репарации ДНК [71, 72]. Дальнейшие исследования выявили еще одну причину взаимосвязи концентрации NAD^+ и активности PARP1 в клетках млекопитающих. Партнером PARP1 является белок DBC1 (deleted breast cancer 1 protein), который блокирует ее работу. Белок-белковые взаимодействия между DBC1 и PARP1 регулируются уровнем NAD^+ , при снижении этого уровня с возрастом происходит DBC1-опосредованное ингибирование активности PARP1 и, как следствие, снижение эффективности репарации ДНК [73].

Роль SIRT6 в регуляции репарации ДНК в клетках долгоживущих млекопитающих активно исследуется, но все еще остается недостаточно изученной. Вестерн-блот-анализ экспрессии SIRT6 в клетках человеческих доноров разного возраста показал обратную корреляцию ($r^2 = 0,65867$; $P < 0,0001$) уровня экспрессии SIRT6 с возрастом и прямую корреляцию ($r^2 = 0,32568$; $P < 0,05$) с эффективностью BER [74]. Повышение экспрессии SIRT6 в мышечных эмбриональных фибробластах приводило к увеличению эффективности BER почти в 2 раза. Примечательно, что ингибирование PARP1 с помощью PJ34 или нокаун соответствующего гена в иммортализованных клетках аденокарциномы человека HCA2-hTERT приводило к нарушению активации BER независимо от уровня экспрессии SIRT6, что, по мнению авторов, указывает на необходимость SIRT6-опосредованного вовлечения PARP1 для активации BER [74].



Активность систем репарации ДНК и ее значение для обеспечения стабильности генома млекопитающих. PARP1 (поли(ADP-рибоза)-полимераза 1) и SIRT6 (сиртуин 6) – NAD^+ -зависимые регуляторы репарации ДНК

В работе Tian et al. [26] была проанализирована активность SIRT6 у грызунов с различной продолжительностью жизни. Методом HCR с использованием соответствующей плазмидной конструкции удалось установить прямую корреляцию между стимуляцией NHEJ ($r^2 = 0,34$; $P < 0,05$) и HR ($r^2 = 0,40$; $P < 0,01$), обусловленной высокой активностью SIRT6, и продолжительностью жизни исследованных грызунов. Результаты дополнительных экспериментов, выполненных с использованием рекомбинантных SIRT6 долгоживущего канадского бобра (*Castor canadensis*, ~24 года) и короткоживущей мыши, позволили установить, что SIRT6 канадского бобра демонстрирует несколько большее сродство к NAD^+ и более высокую скорость его превращения в реакции моно (ADP-рибозил)ирования ($K_m = 138,6 \pm 10,6$ и $V_{max} = 10,4 \pm 0,25$ соответственно), чем SIRT6 мыши ($K_m = 150,9 \pm 9,6$ и $V_{max} = 5,0 \pm 0,1$ соответственно), что может значительно увеличивать SIRT6-опосредованную стимуляцию PARP1 для участия в NHEJ и HR в клетках канадского бобра [26]. Наблюдаемые различия, по мнению авторов данной работы, могут быть

обусловлены обнаруженными при сравнении аминокислотной последовательности SIRT6 канадского бобра с белком мыши двумя уникальными заменами – His249Gly и Thr263Cys [26]. Выявленные позднее в последовательности SIRT6 людей-долгожителей два редких однонуклеотидных полиморфизма, которые приводили к появлению аминокислотных замен Asn308Lys и Ala313Ser, были ответственны за практически двукратное повышение моно (ADP-рибозил) трансферазной активности SIRT6 в клетках человека [75].

Несмотря на немногочисленные исследования по изучению SIRT6 и PARP1 у долгоживущих грызунов, имеющиеся результаты позволяют предположить, что тенденция к повышению активности этих белков в клетках долгожителей обусловлена необходимостью обеспечения более эффективной регуляции процессов репарации ДНК. Совершенно неизученным остается вопрос об особенностях функционирования и свойствах SIRT6 и PARP1 в клетках долгоживущих летучих мышей. Стоит также обратить внимание на то, что одним из главных факторов, обеспечивающих высокую

эффективность репарации ДНК, является также модуляция активности SIRT6 и PARP1 другими белками-партнерами [73, 76, 77]. Учитывая значение SIRT6 и PARP1 для клеточных процессов, которые могут быть ассоциированы со старением [61, 63], дальнейшее изучение этих белков представляет большой интерес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стабильность структуры и функционирования генома является одной из основ высокой продолжительности жизни. Важнейшую роль в поддержании стабильности генома играют процессы репарации ДНК. Рассмотренные в обзоре результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что грызуны с высокой максимальной продолжительностью жизни демонстрируют эффективную и хорошо скоординированную работу систем репарации ДНК (рисунок). Ввиду малого количества имеющихся данных и, как следствие, недостаточной изученности, вопрос о функциональном статусе систем репарации ДНК и активности PARP1 и SIRT6 у летучих мышей, демонстрирующих высокую максимальную продолжительность жизни, на сегодня остается открытым. Для понимания того,

чем обусловлена высокая эффективность работы систем репарации в клетках долгоживущих млекопитающих, необходимо проведение дальнейших исследований свойств белков-участников репарации ДНК, а также их возможного вклада в другие клеточные процессы, которые могут быть связаны со старением. Кроме того, необходимо проведение прямых сравнительных оценок функционального статуса систем репарации ДНК в клетках долгоживущих млекопитающих (не только на уровне транскриптомного анализа экспрессии генов) с применением более совершенных методов.

Вклад авторов. А.А. Попов, И.О. Петрусева – написание текста статьи; О.И. Лаврик – редактирование текста статьи; И.О. Петрусева, О.И. Лаврик – руководство работой.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-74-10056-П).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. López-Otín C., Pietrocola, F., Roiz-Valle, D., Galluzzi, L., and Kroemer, G. (2023) Meta-hallmarks of aging and cancer, *Cell Metab.*, **35**, 12-35, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.11.001>.
2. Dodig, S., Čepelak, I., and Pavić, I. (2019) Hallmarks of senescence and aging, *Biochem. Med. (Zagreb)*, **29**, 030501, <https://doi.org/10.11613/BM.2019.030501>.
3. Yousefzadeh, M., Henpita, C., Vyas, R., Soto-Palma, C., Robbins, P., and Niedernhofer, L. (2021) DNA damage-how and why we age? *Elife*, **10**, e62852, <https://doi.org/10.7554/eLife.62852>.
4. Vijg, J. (2021) From DNA damage to mutations: all roads lead to aging, *Ageing Res. Rev.*, **68**, 101316, <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101316>.
5. Schumacher, B., Pothof, J., Vijg, J., and Hoeijmakers, J. H. J. (2021) The central role of DNA damage in the ageing process, *Nature*, **592**, 695-703, <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03307-7>.
6. López-Gil, L., Pascual-Ahuir, A., and Proft, M. (2023) Genomic instability and epigenetic changes during aging, *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 14279, <https://doi.org/10.3390/ijms241814279>.
7. Wu, Y., Wei, Q., and Yu, J. (2019) The cGAS/STING pathway: a sensor of senescence-associated DNA damage and trigger of inflammation in early age-related macular degeneration, *Clin. Interv. Aging*, **14**, 1277-1283, <https://doi.org/10.2147/CIA.S200637>.
8. Gorbunova, V., Seluanov, A., Mita, P., McKerrow, W., Fenyö, D., Boeke, J. D., Linker, S. B., Gage, F. H., Kreiling, J. A., Petrashen, A. P., Woodham, T. A., Taylor, J. R., Helfand, S. L., and Sedivy, J. M. (2021) The role of retrotransposable elements in ageing and age-associated diseases, *Nature*, **596**, 43-53. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03542-y>.
9. Zhao, Y., Simon, M., Seluanov, A., and Gorbunova, V. (2023) DNA damage and repair in age-related inflammation, *Nat. Rev. Immunol.*, **23**, 75-89, <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00751-y>.
10. D'Amico, A. M., and Vasquez, K. M. (2021) The multifaceted roles of DNA repair and replication proteins in aging and obesity, *DNA Repair (Amst)*, **99**, 103049, <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2021.103049>.
11. Panier, S., Wang, S., and Schumacher, B. (2024) Genome instability and DNA repair in somatic and reproductive aging, *Annu. Rev. Pathol.*, **19**, 261-290, <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-051122-093128>.
12. Robinson, A. R., Yousefzadeh, M. J., Rozgaja, T. A., Wang, J., Li, X., Tilstra, J. S., Feldman, C. H., Gregg, S. Q., Johnson, C. H., Skoda, E. M., Frantz, M. C., Bell-Temin, H., Pope-Varsalona, H., Gurkar, A. U., Nasto, L. A.,

- Robinson, R. A. S., Fuhrmann-Stroissnigg, H., Czerwinska, J., McGowan, S. J., Cantu-Medellin, N., Harris, J. B., Maniar, S., Ross, M. A., Trussoni, C. E., LaRusso, N. F., Cifuentes-Pagano, E., Pagano, P. J., Tudek, B., Vo, N. V., Rigatti, L. H., Opresko, P. L., Stolz, D. B., Watkins, S. C., Burd, C. E., Croix, C. M. S., Siuzdak, G., Yates, N. A., Robbins, P. D., Wang, Y., Wipf, P., Kelley, E. E., and Niedernhofer, L. J. (2018) Spontaneous DNA damage to the nuclear genome promotes senescence, redox imbalance and aging, *Redox Biol.*, **17**, 259-273, <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.04.007>.
13. Chen, Y., Geng, A., Zhang, W., Qian, Z., Wan, X., Jiang, Y., and Mao, Z. (2020) Fight to the bitter end: DNA repair and aging, *Ageing Res. Rev.*, **64**, 101154, <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101154>.
 14. Vanhooren, V., and Libert, C. (2013) The mouse as a model organism in aging research: usefulness, pitfalls and possibilities, *Ageing Res. Rev.*, **12**, 8-21, <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.03.010>.
 15. Dutta, S., and Sengupta, P. (2016) Men and mice: relating their ages, *Life Sci.*, **152**, 244-248, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.10.025>.
 16. Lange, S., and Inal, J. M. (2023) Animal models of human disease, *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 15821, <https://doi.org/10.3390/ijms242115821>.
 17. Gorbunova, V., Seluanov, A., Zhang, Z., Gladyshev, V. N., and Vijg, J. (2014) Comparative genetics of longevity and cancer: insights from long-lived rodents, *Nat. Rev. Genet.*, **15**, 531-540, <https://doi.org/10.1038/nrg3728>.
 18. Domankevich, V., Eddini, H., Odeh, A., and Shams, I. (2018) Resistance to DNA damage and enhanced DNA repair capacity in the hypoxia-tolerant blind mole rat *Spalax carmeli*, *J. Exp. Biol.*, **221**, jeb174540, <https://doi.org/10.1242/jeb.174540>.
 19. Yamamura, Y., Kawamura, Y., Oka, K., and Miura, K. (2022) Carcinogenesis resistance in the longest-lived rodent, the naked mole-rat, *Cancer Sci.*, **113**, 4030-4036, <https://doi.org/10.1111/cas.15570>.
 20. Gorbunova, V., Seluanov, A., and Kennedy, B. K. (2020) The world goes bats: living longer and tolerating viruses, *Cell Metab.*, **32**, 31-43, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.013>.
 21. Boughey, H., Jurga, M., and El-Khamisy, S. F. (2021) DNA homeostasis and senescence: lessons from the naked mole rat, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 6011, <https://doi.org/10.3390/ijms22116011>.
 22. Di Micco, R., Krizhanovsky, V., Baker, D., and d'Adda di Fagagna, F. (2021) Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **22**, 75-95, <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00314-w>.
 23. MacRae, S. L., Croken, M. M., Calder, R. B., Aliper, A., Milholland, B., White, R. R., Zhavoronkov, A., Gladyshev, V. N., Seluanov, A., Gorbunova, V., Zhang, Z. D., and Vijg, J. (2015) DNA repair in species with extreme lifespan differences, *Aging (Albany NY)*, **7**, 1171-1184, <https://doi.org/10.18632/aging.100866>.
 24. MacRae, S. L., Zhang, Q., Lemetre, C., Seim, I., Calder, R. B., Hoeijmakers, J., Suh, Y., Gladyshev, V. N., Seluanov, A., Gorbunova, V., and Vijg, J., Zhang, Z. D. (2015) Comparative analysis of genome maintenance genes in naked mole rat, mouse, and human, *Aging Cell*, **14**, 288-291, <https://doi.org/10.1111/acel.12314>.
 25. Evdokimov, A., Kutuzov, M., Petrusheva, I., Lukjanchikova, N., Kashina, E., Kolova, E., Zemerova, T., Romanenko, S., Perelman, P., Prokopov, D., Seluanov, A., Gorbunova, V., Graphodatsky, A., Trifonov, V., Khodyreva, S., and Lavrik, O. (2018) Naked mole rat cells display more efficient excision repair than mouse cells, *Aging (Albany NY)*, **10**, 1454-1473, <https://doi.org/10.18632/aging.101482>.
 26. Tian, X., Firsanov, D., Zhang, Z., Cheng, Y., Luo, L., Tomblin, G., Tan, R., Simon, M., Henderson, S., Steffan, J., Goldfarb, A., Tam, J., Zheng, K., Cornwell, A., Johnson, A., Yang, J. N., Mao, Z., Manta, B., Dang, W., Zhang, Z., Vijg, J., Wolfe, A., Moody, K., Kennedy, B. K., Bohmann, D., Gladyshev, V. N., Seluanov, A., and Gorbunova, V. (2019) SIRT6 is responsible for more efficient DNA double-strand break repair in long-lived species, *Cell*, **177**, 622-638.e22, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.03.043>.
 27. Popov, A. A., Petrusheva, I. O., Naumenko, N. V., and Lavrik, O. I. (2023) Methods for assessment of nucleotide excision repair efficiency, *Biochemistry (Moscow)*, **88**, 11, 1844-1856, <https://doi.org/10.1134/S0006297923110147>.
 28. Malik, A., Domankevich, V., Lijuan, H., Xiaodong, F., Korol, A., Avivi, A., and Shams, I. (2016) Genome maintenance and bioenergetics of the long-lived hypoxia-tolerant and cancer-resistant blind mole rat, *Spalax*: a cross-species analysis of brain transcriptome, *Sci. Rep.*, **6**, 38624, <https://doi.org/10.1038/srep38624>.
 29. Altwasser, R., Paz, A., Korol, A., Manov, I., Avivi, A., and Shams, I. (2019) The transcriptome landscape of the carcinogenic treatment response in the blind mole rat: insights into cancer resistance mechanisms, *BMC Genomics*, **20**, 17, <https://doi.org/10.1186/s12864-018-5417-z>.
 30. Dong, Q., Wang, Z., Jiang, M., Sun, H., Wang, X., Li, Y., Zhang, Y., Cheng, H., Chai, Y., Shao, T., Shi, L., and Wang, Z. (2020) Transcriptome analysis of the response provided by *Lasiopodomys mandarinus* to severe hypoxia includes enhancing DNA repair and damage prevention, *Front. Zool.*, **17**, 9, <https://doi.org/10.1186/s12983-020-00356-y>.
 31. Li, M., Pan, D., Sun, H., Zhang, L., Cheng, H., Shao, T., and Wang, Z. (2021) The hypoxia adaptation of small mammals to plateau and underground burrow conditions, *Animal Model Exp. Med.*, **4**, 319-328, <https://doi.org/10.1002/ame2.12183>.

32. Evdokimov, A., Popov, A., Ryabchikova, E., Koval, O., Romanenko, S., Trifonov, V., Petruseva, I., Lavrik, I., and Lavrik, O. (2021) Uncovering molecular mechanisms of regulated cell death in the naked mole rat, *Aging (Albany NY)*, **13**, 3239-3253, <https://doi.org/10.18632/aging.202577>.
33. Zhao, Y., Tyshkovskiy, A., Muñoz-Espín, D., Tian, X., Serrano, M., de Magalhaes, J. P., Nevo, E., Gladyshev, V. N., Seluanov, A., and Gorbunova, V. (2018) Naked mole rats can undergo developmental, oncogene-induced and DNA damage-induced cellular senescence, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **115**, 1801-1806, <https://doi.org/10.1073/pnas.1721160115>.
34. Yamamura, Y., Kawamura, Y., Oiwa, Y., Oka, K., Onishi, N., Saya, H., and Miura, K. (2021) Isolation and characterization of neural stem/progenitor cells in the subventricular zone of the naked mole-rat brain, *Inflamm. Regen.*, **41**, 31, <https://doi.org/10.1186/s41232-021-00182-7>.
35. Odeh, A., Dronina, M., Domankevich, V., Shams, I., and Manov, I. (2020) Downregulation of the inflammatory network in senescent fibroblasts and aging tissues of the long-lived and cancer-resistant subterranean wild rodent, *Spalax*, *Aging Cell*, **19**, e13045, <https://doi.org/10.1111/accel.13045>.
36. Cagan, A., Baez-Ortega, A., Brzozowska, N., Abascal, F., Coorens, T. H. H., Sanders, M. A., Lawson, A. R. J., Harvey, L. M. R., Bhosle, S., Jones, D., Alcantara, R. E., Butler, T. M., Hooks, Y., Roberts, K., Anderson, E., Lunn, S., Flach, E., Spiro, S., Januszczak, I., Wrigglesworth, E., Jenkins, H., Dallas, T., Masters, N., Perkins, M. W., Deaville, R., Druce, M., Bogeska, R., Milsom, M. D., Neumann, B., Gorman, F., Constantino-Casas, F., Peachey, L., Bochynska, D., Smith, E. S. J., Gerstung, M., Campbell, P. J., Murchison, E. P., Stratton, M. R., and Martincorena, I. (2022) Somatic mutation rates scale with lifespan across mammals, *Nature*, **604**, 517-524, <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04618-z>.
37. Yousefzadeh, M. J., Flores, R. R., Zhu, Y., Schmiechen, Z. C., Brooks, R. W., Trussoni, C. E., Cui, Y., Angelini, L., Lee, K. A., McGowan, S. J., Burrack, A. L., Wang, D., Dong, Q., Lu, A., Sano, T., O'Kelly, R. D., McGuckian, C. A., Kato, J. I., Bank, M. P., Wade, E. A., Pillai, S. P. S., Klug, J., Ladiges, W. C., Burd, C. E., Lewis, S. E., LaRusso, N. F., Vo, N. V., Wang, Y., Kelley, E. E., Huard, J., Stromnes, I. M., Robbins, P. D., and Niedernhofer, L. J. (2021) An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs, *Nature*, **594**, 100-105, <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03547-7>.
38. Foley, N. M., Hughes, G. M., Huang, Z., Clarke, M., Jebb, D., Whelan, C. V., Petit, E. J., Touzalin, F., Farcy, O., Jones, G., Ransome, R. D., Kacprzyk, J., O'Connell, M. J., Kerth, G., Rebelo, H., Rodrigues, L., Puechmaille, S. J., and Teeling, E. C. (2018) Growing old, yet staying young: The role of telomeres in bats' exceptional longevity, *Sci. Adv.*, **4**, eaao0926, <https://doi.org/10.1126/sciadv.aao0926>.
39. Huang, Z., Whelan, C. V., Foley, N. M., Jebb, D., Touzalin, F., Petit, E. J., Puechmaille, S. J., and Teeling, E. C. (2019) Longitudinal comparative transcriptomics reveals unique mechanisms underlying extended healthspan in bats, *Nat. Ecol. Evol.*, **3**, 1110-1120, <https://doi.org/10.1038/s41559-019-0913-3>.
40. Huang, Z., Whelan, C. V., Dechmann, D., and Teeling, E. C. (2020) Genetic variation between long-lived versus short-lived bats illuminates the molecular signatures of longevity, *Aging (Albany NY)*, **12**, 15962-15977, <https://doi.org/10.18632/aging.103725>.
41. Eisemann, T., and Pascal, J. M. (2020) Poly(ADP-ribose) polymerase enzymes and the maintenance of genome integrity, *Cell. Mol. Life Sci.*, **77**, 19-33, <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03366-0>.
42. De Céu Teixeira, M., Sanchez-Lopez, E., Espina, M., Garcia, M. L., Durazzo, A., Lucarini, M., Novellino, E., Souto, S. B., Santini, A., and Souto, E. B. (2019) Sirtuins and SIRT6 in carcinogenesis and in diet, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 4945, <https://doi.org/10.3390/ijms20194945>.
43. Sinha, S., Molla, S., and Kundu, C. N. (2021) PARP1-modulated chromatin remodeling is a new target for cancer treatment, *Med. Oncol.*, **38**, 118, <https://doi.org/10.1007/s12032-021-01570-2>.
44. Bilkis, R., Lake, R. J., Cooper, K. L., Tomkinson, A., and Fan, H. Y. (2023) The CSB chromatin remodeler regulates PARP1- and PARP2-mediated single-strand break repair at actively transcribed DNA regions, *Nucleic Acids Res.*, **51**, 7342-7356, <https://doi.org/10.1093/nar/gkad515>.
45. Rouleau-Turcotte, É., and Pascal, J. M. (2023) ADP-ribose contributions to genome stability and PARP enzyme trapping on sites of DNA damage; paradigm shifts for a coming-of-age modification, *J. Biol. Chem.*, **299**, 105397, <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.105397>.
46. Wang, Y. H., and Sheetz, M. P. (2023) Transcription-independent functions of p53 in DNA repair pathway selection, *Bioessays*, **45**, e2200122, <https://doi.org/10.1002/bies.202200122>.
47. Hafner, A., Bulyk, M. L., Jambhekar, A., and Lahav, G. (2019) The multiple mechanisms that regulate p53 activity and cell fate, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **20**, 199-210, <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0110-x>.
48. Engeland, K. (2022) Cell cycle regulation: p53-p21-RB signaling, *Cell Death Differ.*, **29**, 946-960, <https://doi.org/10.1038/s41418-022-00988-z>.
49. Singatulina, A. S., Hamon, L., Sukhanova, M. V., Desforges, B., Joshi, V., Bouhss, A., Lavrik, O. I., and Pastré, D. (2019) PARP-1 activation directs FUS to DNA damage sites to form PARG-reversible compartments enriched in damaged DNA, *Cell Rep.*, **27**, 1809-1821.e5, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.04.031>

50. Leung, A. K. L. (2020) Poly(ADP-ribose): a dynamic trigger for biomolecular condensate formation, *Trends Cell Biol.*, **30**, 370-383, <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.02.002>.
51. Alemasova, E., and Lavrik, O. (2022) Poly(ADP-ribose) in condensates: the PARTnership of phase separation and site-specific interactions, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 14075, <https://doi.org/10.3390/ijms232214075>.
52. Klein, M. A., and Denu, J. M. (2020) Biological and catalytic functions of sirtuin 6 as targets for small-molecule modulators, *J. Biol. Chem.*, **295**, 11021-11041, <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.011438>.
53. Kang, W., Hamza, A., Curry, A. M., Korade, E., Donu, D., and Cen, Y. (2023) Activation of SIRT6 deacetylation by DNA strand breaks, *ACS Omega*, **8**, 41310-41320, <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c04859>.
54. Onn, L., Portillo, M., Ilic, S., Cleitman, G., Stein, D., Kaluski, S., Shirat, I., Slobodnik, Z., Einav, M., Erdel, F., Akabayov, B., and Toiber, D. (2020) SIRT6 is a DNA double-strand break sensor, *Elife*, **9**, e51636, <https://doi.org/10.7554/eLife.51636>.
55. Van Meter, M., Simon, M., Tomblin, G., May, A., Morello, T. D., Hubbard, B. P., Bredbenner, K., Park, R., Sinclair, D. A., Bohr, V. A., Gorbunova, V., and Seluanov, A. (2016) JNK phosphorylates SIRT6 to stimulate DNA double-strand break repair in response to oxidative stress by recruiting PARP1 to DNA breaks, *Cell Rep.*, **16**, 2641-2650, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.08.006>.
56. Yang, G., Liu, C., Chen, S. H., Kassab, M. A., Hoff, J. D., Walter, N. G., and Yu, X. (2018) Super-resolution imaging identifies PARP1 and the Ku complex acting as DNA double-strand break sensors, *Nucleic Acids Res.*, **46**, 3446-3457, <https://doi.org/10.1093/nar/gky088>.
57. Reber, J. M., Božić-Petković, J., Lippmann, M., Mazzardo, M., Dilger, A., Warmers, R., Bürkle, A., and Mangerich, A. (2023) PARP1 and XRCC1 exhibit a reciprocal relationship in genotoxic stress response, *Cell Biol. Toxicol.*, **39**, 1, 345-364, <https://doi.org/10.1007/s10565-022-09739-9>.
58. Covarrubias, A. J., Perrone, R., Grozio, A., and Verdin, E. (2021) NAD⁺ metabolism and its roles in cellular processes during ageing, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **22**, 119-141, <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00313-x>.
59. Hassa, P. O., and Hottiger, M. O. (2002) The functional role of poly(ADP-ribose)polymerase 1 as novel coactivator of NF-kappaB in inflammatory disorders, *Cell. Mol. Life Sci.*, **59**, 1534-1553, <https://doi.org/10.1007/s00018-002-8527-2>.
60. Altmeyer, M., and Hottiger, M. O. (2009) Poly(ADP-ribose) polymerase 1 at the crossroad of metabolic stress and inflammation in aging, *Aging (Albany NY)*, **1**, 458-469, <https://doi.org/10.18632/aging>.
61. Mangerich, A., and Bürkle, A. (2012) Pleiotropic cellular functions of PARP1 in longevity and aging: genome maintenance meets inflammation, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2012**, 321653, <https://doi.org/10.1155/2012/321653>.
62. Piskunova, T. S., Yurova, M. N., Ovsyannikov, A. I., Semenchenko, A. V., Zabezhinski, M. A., Popovich, I. G., Wang, Z. Q., and Anisimov, V. N. (2008) Deficiency in poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) accelerates aging and spontaneous carcinogenesis in mice, *Curr. Gerontol. Geriatr. Res.*, **2008**, 754190, <https://doi.org/10.1155/2008/754190>.
63. Kawahara, T. L., Michishita, E., Adler, A. S., Damian, M., Berber, E., Lin, M., McCord, R. A., Ongaiui, K. C., Boxer, L. D., Chang, H. Y., and Chua, K. F. (2009) SIRT6 links histone H3 lysine 9 deacetylation to NF-kappaB-dependent gene expression and organismal life span, *Cell*, **136**, 62-74, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.10.052>.
64. Grube, K., and 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*, **89**, 11759-11763, <https://doi.org/10.1073/pnas.89.24.11759>.
65. Beneke, S., Alvarez-Gonzalez, R., and Bürkle, A. (2000) Comparative characterization of poly(ADP-ribose) polymerase-1 from two mammalian species with different life span, *Exp. Gerontol.*, **35**, 8, 989-1002, [https://doi.org/10.1016/s0531-5565\(00\)00134-0](https://doi.org/10.1016/s0531-5565(00)00134-0).
66. Beneke, S., Scherr, A. L., Ponath, V., Popp, O., and Bürkle, A. (2010) Enzyme characteristics of recombinant poly(ADP-ribose) polymerases-1 of rat and human origin mirror the correlation between cellular poly(ADP-ribosylation) capacity and species-specific life span, *Mech. Ageing Dev.*, **131**, 366-369, <https://doi.org/10.1016/j.mad.2010.04.003>.
67. Kosova, A. A., Kutuzov, M. M., Evdokimov, A. N., Ilina, E. S., Belousova, E. A., Romanenko, S. A., Trifonov, V. A., Khodyreva, S. N., and Lavrik, O. I. (2019) Poly(ADP-ribosylation) and DNA repair synthesis in the extracts of naked mole rat, mouse, and human cells, *Aging (Albany NY)*, **11**, 2852-2873, <https://doi.org/10.18632/aging.101959>.
68. Schwarz, S. D., Xu, J., Gunasekera, K., Schürmann, D., Vågbo, C. B., Ferrari, E., Slupphaug, G., Hottiger, M. O., Schär, P., and Steinacher, R. (2024) Covalent PARylation of DNA base excision repair proteins regulates DNA demethylation, *Nat. Commun.*, **15**, 184, <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44209-8>.
69. Joshi, K., Liu, S., Breslin, S. J. P., and Zhang, J. (2022) Mechanisms that regulate the activities of TET proteins, *Cell. Mol. Life Sci.*, **79**, 363, <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04396-x>.
70. Crofts, S. J. C., Latorre-Crespo, E., and Chandra, T. (2023) DNA methylation rates scale with maximum lifespan across mammals, *Nat. Aging*, **4**, 27-32, <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00535-6>.

71. Saville, K. M., Clark, J., Wilk, A., Rogers, G. D., Andrews, J. F., Koczor, C. A., and Sobol, R. W. (2020) NAD⁺-mediated regulation of mammalian base excision repair, *DNA Repair (Amst)*, **93**, 102930, <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2020.102930>.
72. Garrido, A., and Djouder, N. (2017) NAD⁺ deficits in age-related diseases and cancer, *Trends Cancer*, **3**, 593-610, <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.06.001>.
73. Li, J., Bonkowski, M. S., Moniot, S., Zhang, D., Hubbard, B. P., Ling, A. J., Rajman, L. A., Qin, B., Lou, Z., Gorbunova, V., Aravind, L., Steegborn, C., and Sinclair, D. A. (2017) A conserved NAD⁺ binding pocket that regulates protein-protein interactions during aging, *Science*, **355**, 1312-1317, <https://doi.org/10.1126/science.aad8242>.
74. Xu, Z., Zhang, L., Zhang, W., Meng, D., Zhang, H., Jiang, Y., Xu, X., Van Meter, M., Seluanov, A., Gorbunova, V., and Mao, Z. (2015) SIRT6 rescues the age related decline in base excision repair in a PARP1-dependent manner, *Cell Cycle*, **14**, 269-276, <https://doi.org/10.4161/15384101.2014.980641>.
75. Simon, M., Yang, J., Gigas, J., Earley, E. J., Hillpot, E., Zhang, L., Zagorulya, M., Tomblin, G., Gilbert, M., Yuen, S. L., Pope, A., Van Meter, M., Emmrich, S., Firsanov, D., Athreya, A., Biashad, S. A., Han, J., Ryu, S., Tare, A., Zhu, Y., Hudgins, A., Atzmon, G., Barzilai, N., Wolfe, A., Moody, K., Garcia, B. A., Thomas, D. D., Robbins, P. D., Vijg, J., Seluanov, A., Suh, Y., and Gorbunova, V. (2022) A rare human centenarian variant of SIRT6 enhances genome stability and interaction with Lamin A, *EMBO J.*, **41**, e110393, <https://doi.org/10.15252/emboj.2021110393>.
76. Alemasova, E. E., and Lavrik, O. I. (2019) Poly(ADP-ribosyl)ation by PARP1: reaction mechanism and regulatory proteins, *Nucleic Acids Res.*, **47**, 3811-3827, <https://doi.org/10.1093/nar/gkz120>.
77. Grootaert, M. O. J., Finigan, A., Figg, N. L., Uryga, A. K., and Bennett, M. R. (2021) SIRT6 protects smooth muscle cells from senescence and reduces atherosclerosis, *Circ. Res.*, **128**, 474-491, <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.318353>.

ACTIVITY OF DNA REPAIR SYSTEMS IN CELLS OF LONG-LIVED RODENTS AND BATS

Review

A. A. Popov¹, I. O. Petrusheva¹, and O. I. Lavrik^{1,2*}

¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine Siberian Branch Russian Academy of Sciences, 630090 Novosibirsk, Russia; e-mail: lavrik@niboch.nsc.ru

² Novosibirsk National Research State University, 630090 Novosibirsk, Russia

The accumulation of damage in the genomic DNA of various origins can lead to a violation of its stability, which is considered as one of the main causes of cell aging. DNA repair systems available in mammalian cells ensure effective removal of damage and restoration of the genome structure, and therefore it is assumed that the activity of these systems may be interrelated with the high maximum life expectancy observed in long-lived mammals. The review discusses the currently available results of work on determining the activity of DNA repair systems and studying the properties of key regulatory proteins of this process in the cells of long-lived rodents and bats. Based on the studies reviewed in the review, it can be concluded that long-lived rodents and bats, in general, demonstrate high efficiency in the functioning and regulation of DNA repair systems. Nevertheless, in the context of studying DNA repair in the cells of long-lived rodents and bats, there are still a number of insufficiently studied issues that open up prospects for further research.

Keywords: DNA repair, cellular senescence, longevity, poly(ADP-ribose)polymerase 1, sirtuin 6